

**iNPH-patienter riskerar
kvarstående försämring
i väntan på operation**

Det tidiga immun-
försvaret nyckel i
kampen mot
TBE-virus

**Nya behand-
lingsmetoder
för att skydda
den omogna
hjärnan**



NEUROLOGIMOTTAGNINGEN, HELSINGBORGS LASARETT:

Varmt, hjärtligt och entusiastiskt

DET VAR IDAG. VAD VILL DU GÖRA IMORGON?



ALLA VECKANS
DAGAR RÄKNAS



COPAXONE® (glatirameracetat) 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 karakteriserats 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. Datum för senaste översyn av SPC: 2013-05-28. Rx, F: vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ. Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information och pris se www.fass.se.



I Umeå forskar de på hur det tidiga immunförsvaret bekämpar TBE

Med vårens intåg och naturens uppvaknande tittar även fästingarna fram. I år skall de enligt uppgift ha klarat sig bättre än vanligt på grund av den milda vintern. Om det medför ett fortsatt ökat antal fall av TBE på era mottagningar framöver återstår att se. På Institutionen för klinisk mikrobiologi i Umeå bedriver man forskning som bland annat lagt grunden till en djupare förståelse för hur det tidiga immunförsvaret känner igen och bekämpar TBE-virus tillväxt inne i cellen.

Inför detta nummer har vi besökt Neurologmottagningen på Helsingborgs lasarett. Mottagningen utgör en sektion inom Verksamhetsområde specialiserad medicin och den har under senare år genomgått stora förändringar på många plan. På mottagningen arbetar i dag nio neurologer, tre ST-läkare som skall bli fem och de ansvarar numera för termin sju på läkarutbildningen vid Lunds universitet med 24 studenter. Läs om allt som händer hos dem i reportaget.

Ni hittar också artiklar om nya behandlingsmetoder för att skydda den omogna hjärnan, en genomgång av utredningen vid åskknallshuvudvärk, effekten av behandling med biologiska läkemedel på arbets- och gångförmåga hos MS-patienter och om riskerna för större handikapp för iNPH-patienter som inte opereras i tid. Och en del till.

Jag önskar en trevlig läsning och en skön sommar!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

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
Överläkare, Med. Dr.
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
Överläkare, 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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 200 exemplar

NYHET VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

EN TABLETT EN GÅNG OM DAGEN



Det här är en 14 mg AUBAGIO-tablett i naturlig storlek.

AUBAGIO har i två kliniska studier visat en signifikant effekt på skovfrekvens och funktionsnedsättning jämfört med placebo.¹

Säkerhetsprofilen var densamma genom tre kliniska studier med upp till 9 års uppföljning.¹⁻³

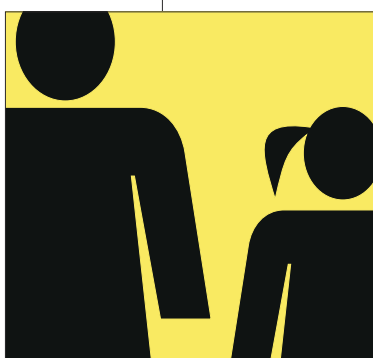

AUBAGIO[®]
(teriflunomid)

Ref: 1. AUBAGIO SPC. 2. Vermersch P, et al. MSJ Sept.:2013 e-pub ahead of print. 3. Freedman M, et al. Poster P544, ECTRIMS 2013.

AUBAGIO[®] (teriflunomid) Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. **Varning och försiktighet:** För information se www.fass.se. **Förpackningar:** AUBAGIO tillhandahålls för närvarande ej i Sverige i väntan på pris och subvention. Datum för senaste översynen av SPC: December 2013. Kontakttuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. *AUBAGIO ingår för närvarande ej i läkemedelsförmånen. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.*

genzyme
A SANOFI COMPANY
www.genzyme.se

innehåll



CP

Perinatal hjärnskada: Nya behandlingsmetoder för att skydda den omogna hjärnan 14
Henrik Hagberg och Carina Mallard

Huvudvärk

Åskknallshuvudvärk – ett allt mer spännande symtom 20
Johan Zelano

NPH

iNPH-patienter riskerar kvarstående försämring i väntan på operation 26
Kerstin Andrén, Per Hellström, Magnus Tisell och Carsten Wickelsø

Demens

Endokrina och diagnostiska aspekter på kognitiv störning 30
Per Johansson

Hemtjänstgrupper för personer med demenssjukdom – en lyckad satsning 54
Karin Gens och Sven-Erik Wänell

MS

Registerbaserad studie visar på låg familjär risk för MS 36
Helga Westerlind

Viktigt att MS-patienter kan fortsätta arbeta 48
Anne Wickström

Kliniken i fokus

Neurologimottagningen, Helsingborgs lasarett: Varmt, hjärtligt och entusiastiskt 40
Michael Ljungberg

Polyneuropati

Tidig behandling förebygger funktionsnedsättning vid CIDP 58
Helene Wallskär

Stroke

Bristande långtidsanvändning av sekundärpreventiva läkemedel efter stroke 64
Maria Sjölander

TBE

Det tidiga immunförsvaret nyckel i kampen mot TBE-virus 68
Emma C Nilsson och Anna K Överby

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Actavis

NEUROLOGI

LÅGT PRIS
SORTIMENTSBREDD
LEVERANSSÄKERHET
LÅNGSIKTIGHET



MILJONER TACK FÖR DIN INSATS

Med konceptet Actavis Neurologi hjälper vi din klinik att sänka kostnaderna för läkemedel. Pengarna kan istället användas till exempelvis forskning och fler vårdplatser. Sedan vår första neurologiproduct lanserades 2005* har du och din klinik sparat 287 miljoner kronor åt samhället – genom att förskriva substansnamnet och Actavis istället för originalläkemedlet¹. Produkterna är marknadsledande generika inom det icke utbytbara segmentet². Dessutom är sortimentet brett och leveranssäkerheten hög. Följande produkter ingår i Actavis Neurologi: **Topiramate Actavis**, **Levetiracetam Actavis**, **Gabapentin Actavis** samt **Lamotrigin Actavis**.

FRÅGOR? Kontakta vår produktchef Anders Olausson, tel 0733-311 989, e-post: aolausson@actavis.se.

TOPIRAMAT ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED TOPIMAX®³

Rx F filmdragerad tablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Indikation: Epilepsi: Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom. Topiramate är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramate är inte avsett för akut behandling. Informationen är baserad på produktresumé daterad 2012-02-13.

LEVETIRACETAM ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED KEPRA®³

Rx F filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg och Rx F oral lösning 100mg/ml 300 ml med 1-, 3- respektive 10 ml doseringspruta. Indikation: Levetiracetam Actavis är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Actavis är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från 1 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. Information för tabletter respektive oral lösning är baserad på produktresumé daterad 2011-10-03 respektive 2011-12-05.

GABAPENTIN ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED NEUROTIN®³

Rx F hård kapsel 100 mg, 300 mg och 400 mg. Indikation: Epilepsi: Gabapentin är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 års ålder. Gabapentin är indicerat som monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Behandling av perifer neuropatisk smärta: Gabapentin är indicerat som behandling av perifer neuropatisk smärta som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna. Information för hård kapsel 100 mg, 300 mg och 400 mg är baserad på produktresumé, 2013-12-10.

LAMOTRIGIN ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED LAMICTAL®³

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 toniskkloniska 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 produktresuméer daterade 2011-05-10.

För dosering och aktuella priser se www.fass.se

*Lanseringsdatum för: Lamotrigin Actavis aug 2005, Gabapentin Actavis jan 2005, Topiramate Actavis april 2010, Levetiracetam Actavis april 2012.

Ref 1: Besparingen är beräknad på priser och statistik tom dec 2013, hämtade från www.tv.se. Ref 2: IMS. Ref 3: Actavis registreringsdossier för produkten.

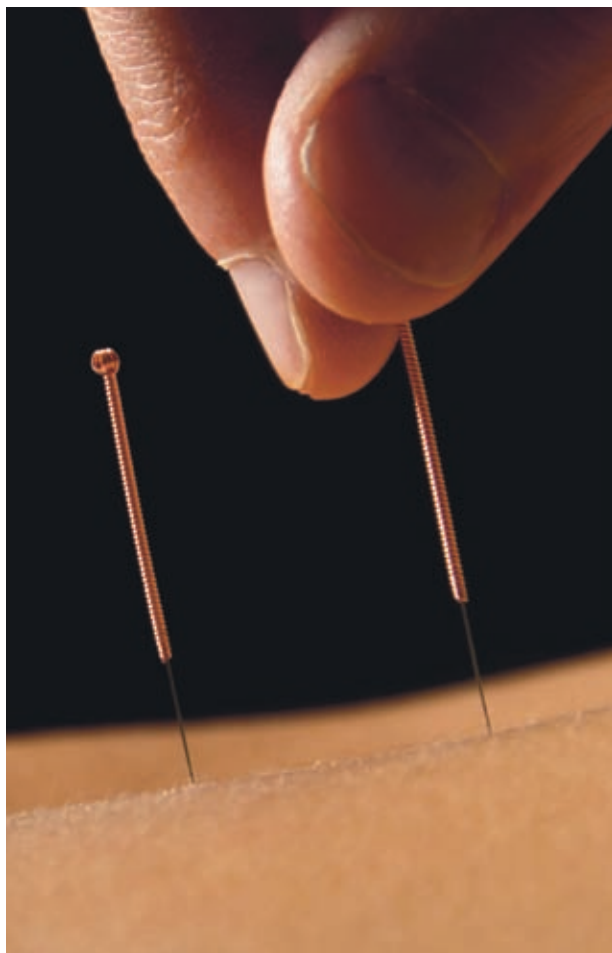
Actavis AB

Strandbergsgatan 61
SE-112 89 Stockholm

t (+46) 8 13 63 70
f (+46) 8 656 96 90

@ info@actavis.se
w www.actavis.se

Actavis



Akupunktur mot sömnstörningar prövas i ny studie

– KBT ses i dag som den bästa icke farmakologiska behandlingsmetoden vid svåra sömnstörningar och insomni, men terapin fungerar inte för alla. Det behövs fler behandlingsalternativ. Om studien visar att örönakupunktur ger liknande effekter kan behandlingen erbjudas fler patienter, säger Lena Bergdahl, sjuksköterska och doktorand vid Uppsala universitet.

Svåra sömnstörningar är ett växande problem. I Sverige lider nästan en fjärdedel av befolkningen av någon form av sömnstörning. Problemen är vanligast bland kvinnor där prevalensen är 29 procent jämfört med 19 procent av männen. Ungefär 14 procent av kvinnorna och sju procent av männen har ännu allvarligare sömnbesvär, insomni.

Målgruppen för studien är personer som haft svåra sömnproblem under minst ett halvår och som medicinerat med de vanligt förekommande sömnpreparaten. Studien är randomiserad vilket innebär att patienterna slumpvis hamnar i en av två grupper, en som får KBT och en som får akupunktur.

– De som får örönakupunktur behandlas under en månad, medan KBT ges under sex veckor. Innan och efter behandlingen mäts patienternas aktivitetsnivå med hjälp av en så kallad aktigraf på handleden. Alla som ingår i studien kommer att följas upp ett halvår efter avslutad behandling för att studera mer långvariga effekter, säger Lena Bergdahl.

Källa: Akademiska sjukhuset

Slang i huvudet ger större chans att överleva hjärnhinneinflammation

En ny studie från Karolinska universitetssjukhuset visar att dödligheten i hjärnhinneinflammation kan sänkas radikalt med en ny behandling. Förutom den gängse behandlingen med antibiotika och kortison har läkargruppen prövat att dränera hjärnvätska genom en slang som opereras in till hjärnans vätskefyllda hålrum för att sänka trycket i kraniet och på så sätt förbättra blodflödet till hjärnan.

Den typ av hjärnhinneinflammation som patienterna har lidit av, bakteriell meningit, drabbar omkring 200 svenskar varje år. Läkargruppen på Karolinska universitetssjukhuset har studerat patienter med den allvarligaste formen, de som snabbt blivit medvetslösa av hjärnhinneinflammationen. Detta drabbar 30-40 svenskar per år och är ett mycket allvarligt tillstånd med hög dödlighet inom ett par dygn.

Sjukdomen leder nämligen till att trycket stiger mycket snabbt i hjärnan på grund av den kraftiga inflammationen. Det höga trycket äventyrar blodflödet till hjärnan och kan leda till att hjärna och hjärnstam kläms sönder. I en nyutkommen studie från Mayokliniken i USA var dödligheten för sådana patienter som innefattats i Karolinskas studie 41 procent. Många av dem som överlever får bestående men, som hörselskador.

Normalt behandlas medvetslösa patienter som drabbats av meningit med en kombination av antibiotika, kortison och respirator på intensivvårdsavdelning. Denna behandling ska startas omedelbart och dödligheten ökar för varje timmes fördröjning. På Karolinska har läkarna nu lagt till ventrikeldränage, det vill säga en slang som via ett borrhål i skallbenet förs ner till hjärnans vätskefyllda hålrum för att mäta och behandla det höga trycket, främst genom att tappa ut hjärnvätska genom slangen. Man har också kunnat starta behandlingen snabbt tack vare tidig diagnostik.

Metoden har tidigare prövats mot svår hjärnhinneinflammation i mindre skala, men detta är den största (105 patienter) och dessutom den första kontrollerade studie som genomförts på denna svårt sjuka patientgrupp. Dödligheten var 30 procent i den standardbehandlade gruppen, men bara 10 procent i gruppen med ventrikeldränage. Detta är en statistiskt bevisad skillnad. Dessutom var andelen som helt tillfrisknade betydligt större i den dränagebehandlade gruppen, 54 procent jämfört med 32 procent.

– Det är glädjande resultat. Detta visar vikten av klinisk forskning och specialiserad neurointensivvård, som syftar till att tillvarata kroppens viktigaste organ, nämligen hjärnan, säger Bo-Michael Bellander, överläkare på Neurokirurgiska kliniken intensivvårdsavdelning.

Källa: Karolinska universitetssjukhuset



XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A

För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteterna efter stroke.

- Rent neurotoxin.*
- Fritt från komplexbildande proteiner.*
- Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur*
- Finns både med 50 och 100 enheter/injektionsflaska.
- Båda styrkorna i 1 styck förpackning omfattas av läkemedelsförmånen.

*XEOMIN® produktresumé.



XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx]. En injektionsflaska innehåller 50 eller 100 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (omfattas av förmånssystemet). För 100 enheter även 6 x 1 styck (omfattas ej av förmånssystemet). Senaste översyn av produktresumé 100 enheter: 2013-07-30. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2013-06-26. För ytterligare information se www.fass.se.

Apixaban minskar risken för stroke och stora blödningar

Eliquis (apixaban) minskar risken för stroke och stora blödningar hos patienter med förmaksflimmer jämfört med warfarin i alla åldersgrupper, inklusive äldre patienter. Det visar data från en delanalys av fas III-studien ARISTOTLE som publicerats i European Heart Journal. Studien tittade på effekt och säkerhet av Eliquis jämfört med warfarin för att minska risken för stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF). På grund av den högre risken vid hög ålder (75 år och äldre) var den absoluta nyttan med Eliquis större i den äldre patientgruppen.

– Patienter med förmaksflimmer löper en ökad risk för svåra kardiovaskulära besvär som stroke och denna risk ökar påtagligt med åren, säger Angelo Modica, medicinsk rådgivare på Pfizer AB.

Drygt 18 000 patienter deltog i ARISTOTLE-studien, som var en aktivt kontrollerad, randomiserad, dubbelblind multinationell studie.

Källa: Pfizer

Specialdesignade antikroppar kan riktas mot Alzheimers och Parkinson

Stora satsningar pågår för att oskadliggöra små – men giftiga – proteinsammansättningar som uppstår vid bland annat Alzheimers sjukdom. Forskare vid Umeå universitet har nu utvecklat en teknik som gör det möjligt att designa antikroppar som är specifikt inriktade mot de skadliga proteinerna.

– Vi hoppas att man med hjälp av denna teknik ska kunna tillverka nästa generations terapeutiska antikroppar mot bland annat Alzheimers och Parkinsons sjukdomar. Även om amyloida aggregat i vävnaden korrelerar med sjukdom så pekar ett stort antal oberoende undersökningar på att mindre, fortfarande lösliga sammansättningar, oligomerer, är betydligt giftigare, säger Anders Olofsson, som leder en forskargrupp vid Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik vid Umeå universitet.

En intressant metod ur terapeutisk synpunkt är att med hjälp av antikroppar selektivt försöka oskadliggöra dessa oligomera sammansättningar. För Alzheimers sjukdom pågår sedan flera år kliniska studier på människa. I dag har en metod som benämns passiv vaccinering fått stor uppmärksamhet.

I stället för att använda patienternas eget immunförsvar för att skapa antikroppar, som vid en vanlig vaccinering, använder man redan färdiga antikroppar som är specifikt designade för att nå ett särskilt mål. Metoden anses säkrare eftersom man inte aktiverar kroppens eget försvar och man kan därigenom behålla en kontroll på antikropparnas egenskaper, justera dosen och om nödvändigt även avbryta behandlingen.

– Att designa antikroppar som bara binder till oligomera sammansättningar kan dock liknas vid att leta efter en nål i en höstack, eller kanske snarare att leta efter en nål i en stack av nålar, förklarar Anders Olofsson.

Källa: Umeå universitet



Specialistutbildade sjuksköterskor förbättrar strokevården

Runt 50 procent av alla strokepatienter har problem att svälja i akutskedet. Nu blir strokeenheten på Danderyds sjukhus först i Sverige med att specialistutbilda sjuksköterskor på sväljsvårigheter (dysfagi).

Initiativet att vidareutbilda några av avdelningens sjuksköterskor inom dysfagi togs av enhetens logoped Pernilla Sjöstrand och Caroline Andersson som också utformat specialistutbildningen.

– Syftet med införandet av dysfagisjuksköterskor är först och främst att höja patientsäkerheten. Målet är att det på sikt ska finnas en dysfagisjuksköterska tillgänglig på varje arbetspass. Behovet av sväljbedömningar är stort. Avdelningen är oftast fullbelagd och vårdtiderna är korta så det är viktigt att patienterna får en bedömning fortast möjligt efter insjuknandet, säger Pernilla Sjöstrand.

Om patienten uppvisar tecken på felsväljning efter det obligatoriska vattensväljningstestet, eller om sjuksköterskan är osäker kopplas logopeden eller dysfagisjuksköterskan in för att genomföra den kliniska sväljbedömningen.

– Sväljbedömningar görs bland annat för att förebygga lunginflammation som kan orsakas av att patienten svalt fel. Vid så kallad tyst aspiration märker man till exempel inte direkt om patienten har svalt fel eftersom han/hon inte reagerar genom att hosta eller harkla sig. Tyst aspiration beror på nedsatt känsel, vilket i sin tur gör att man inte märker om drycken kommer ned i luftvägarna. Logopedernas och dysfagisjuksköterskornas uppgift är bland annat att upptäcka diskreta felsväljningar, förklarar Caroline Andersson.

Källa: Danderyds sjukhus



LEMTRADA (alemtuzumab) för behandling av aktiv skovvis förlöpande MS!

- Signifikant bättre skovreducerande effekt än IFN β -1a SC i 3 kliniska studier¹
- Signifikant mindre funktionsnedsättning jämfört med IFN β -1a SC hos tidigare behandlade patienter¹
- Reglerar immunsystemet för att reducera MS-aktiviteten¹
- Säkerhetsprofilen var densamma genom 3 kliniska prövningar¹

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

Referens: 1. LEMTRADA SPC.

LEMTRADA[®] (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, L04AA34, är en humaniserad monoklonal antikropp som ges intravenöst (IV). **Indikation:** LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. **Förpackning:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Kontraindikation:** HIV. **Varningar och försiktighet:** Patienter som behandlas med LEMTRADA måste få bipacksedeln, patientvarningskortet och patient-guiden. Före behandlingen måste patienterna få information om risker och nytta samt det nödvändiga behovet av att genomföra 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen av LEMTRADA. **Styrkor och förpackningar:** LEMTRADA levereras i en 2 ml klar injektionsflaska, för spädning med 100 ml NaCl 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning. För ytterligare information om biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 12/2013. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Genzyme AB, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. www.genzyme.se

genzyme
A SANOFI COMPANY

NLT rekommenderar användning av Lemtrada för skovvis förlöpande MS

NLT-gruppen (nya läkemedelsterapier) rekommenderar landstingen att använda Lemtrada (alemtuzumab) för behandling av aktiv skovvis förlöpande MS. Lemtrada blev godkänt för användning inom EU i september 2013 och är det första utvalda läkemedel som ingår i ett pilotprojekt med en ny gemensam process för ordnat införande. Behandling med Lemtrada har visat sig signifikant minska risken för skov jämfört med det sedan tidigare godkända behandlingsalternativet Rebif 44 µg.

– Lemtrada utgör ett nytt behandlingsalternativ framförallt för patienter med skovvis MS med hög sjukdomsaktivitet, säger docent Jan Lycke, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och nationell koordinator och prövare i de båda fas III-studierna bakom EU-godkännandet.

Behandlingen skiljer sig från tidigare MS-behandlingar eftersom den ges i två behandlingsomgångar på fem respektive tre dagar med ett års intervall. En snabb och långvarig hämning av sjukdomsaktiviteten uppnås. För patienter som inte svarat tillfredsställande på nuvarande MS-terapi och för dem där nuvarande terapi inte är lämpliga utgör Lemtrada ett efterlängtat behandlingsalternativ.

Nu har NLT-gruppen utvärderat Lemtrada och bedömt att läkemedlet är kostnadseffektivt i förhållande till jämförelsealternativet Tysabri (natalizumab) vid behandling av patienter med aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS).

Källa: Sanofi

Parkinsonpatienter får otillräcklig vård

En ny undersökning visar att de flesta som har Parkinsons sjukdom får träffa sin läkare endast en gång per år. Sverige ligger långt efter andra europeiska länder, där personer med Parkinsons sjukdom får träffa specialistläkare betydligt oftare. I såväl Danmark som Tyskland får parkinsonpatienter i tidig så kallad stabil fas träffa sin läkare fyra gånger per år. I Sverige varierar parkinsonvården mycket beroende på var i landet man bor.

Bäst är Gotland, där patienter i stabil fas får träffa sin behandlande läkare i genomsnitt två gånger per år. Sämst är det i Stockholms län, där man i genomsnitt får träffa sin läkare mindre än en gång per år.

– Vi i Parkinsonförbundet anser att patienter i stabil behandlingsfas ska träffa specialistläkare minst två gånger per år. Patienter med okontrollerbara rörelsestörningar, i den så kallade fluktuationsfasen, bör träffa läkaren minst fyra gånger per år, säger Bo Jäghult.

Parkinsonförbundet genomförde enkätundersökningar bland neurologiska och geriatrika kliniker runt om i landet mellan november 2013 och februari 2014. 96 kliniker från samtliga 21 landsting besvarade enkäten. Resultaten visar att bara var sjunde neurologisk klinik, 14 procent, uppfyller kravet för patienterna i stabil fas och var åttonde, 12 procent, vad gäller patienterna i fluktuationsfas.

Källa: Parkinsonförbundet



Nya behandlingsmöjligheter för hjärntrötthet

Den centralstimulerande läkemedelssubstansen metylfenidat kan ge effektiv lindring åt personer som lider av hjärntrötthet. Det visar studier vid Sahlgrenska akademien som presenteras i en ny bok.

Varje år uppsöker omkring 20 000 personer i Sverige akut sjukvård efter en skallskada. Omkring 30 000 personer drabbas årligen av en stroke, ytterligare minst 5 000 personer drabbas av inflammationer, tumörer eller andra sjukdomar i hjärnan och nervsystemet. Cirka en fjärdedel av dessa omkring 55 000 patienter drabbas av hjärntrötthet som en följd av skadan eller sjukdomen. Symtomen varierar från lindriga koncentrationssvårigheter till långvarig oförmåga att arbeta och ha ett socialt liv. Det finns i dag inga effektiva läkemedel. Vid Sahlgrenska akademien har man nu med mycket goda resultat testat två nya behandlingsmetoder för hjärntrötthet.

I den ena studien fick 29 patienter med kvarstående hjärntrötthet efter skallskada behandling med det centralstimulerande läkemedlet metylfenidat. Resultaten visar att medicinen, som normalt används för behandling av ADHD, både minskade hjärntröttheten och hjälpte patienterna att snabbare bearbeta information.

– Substansen botar inte besvären och smärtan, men eftersom den minskade symtomen på hjärntrötthet upplevde många patienter att smärtan blev lättare att hantera, säger Birgitta Johansson, forskare vid Sahlgrenska akademien.

I den andra studien fick 17 patienter genomgå ett åtta-veckorsprogram för att lära sig så kallad mindfulnessbaserad stressreduktion, och därefter ett fortsättningsprogram på ytterligare åtta månader. Patienter som genomförde programmen upplevde sig mer tillfreds med sina liv, fick en god hjärnvila och en större insikt i hur de skapar balans mellan aktivitet och vila.

– Att ändra sina vanor och fortsätta med regelbundna meditationer på egen hand är svårt, speciellt för en hjärntrött person som har extra svårt att ta initiativ. Tanken med fortsättningsprogrammet var att ge ett mer långsiktigt stöd och det visade sig fruktbart, säger Birgitta Johansson.

De båda studierna presenteras i boken När hjärnan inte orkar – om hjärntrötthet. Boken är enligt forskarna Birgitta Johansson och Lars Rönnbäck skriven just för att det finns så lite kunskap att tillgå för patienter som lider av hjärntrötthet.

Källa: Sahlgrenska akademien

Avonex Pen*

– 22% lägre pris

From 1 juni har vi sänkt priset på AVONEX PEN® från 8487,50 kr till 6165,67 kr/fpk (AUP)*.

* Prissänkningen gäller endast beredningsformen Avonex Pen, injektionsvätska i förfylld injektionspenna. Övriga beredningsformer, Pulver och vätska till injektionsvätska samt injektionsvätska i förfylld spruta, prissänks ej och utgår ur förmånen from 1 maj 2015.

AVONEX® Rx(F), (interferon beta-1a), L03AB07, SPC 08/2012

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.

Kontraindikationer: Det är kontraindicerat att inleda behandling med Avonex under graviditet och hos patienter med svår depression/självmodstankar. För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

BiogenIdec Sweden AB, Kanalvägen 12, 194 61 Upplands Väsby



AVO-SWE-0051

Perinatal hjärnskada

Nya behandlingsmetoder för att skydda den omogna hjärnan

Framsteg inom neonatologin innebär att flertalet barn som föds så tidigt som vid 24 graviditetsveckor överlever men tyvärr på bekostnad av en hög risk att utveckla motoriska och kognitiva handikapp. I denna artikel av professor **Henrik Hagberg**, överläkare i fostermedicin och professor **Carina Mallard**, båda verksamma vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, belyses denna problematik och nya möjligheter att skydda den omogna hjärnan.

Under de senaste decennierna har den perinatale dödligheten sjunkit till rekordlåga tal i Sverige men risken för cerebral pares (CP) är oförändrad. Cerebral pares är den vanligaste orsaken till svåra handikapp hos barn och drabbar 2/1 000 födda och prevalensen i samhället är 1/400. Cerebral pares innebär inte bara stort lidande för de drabbade och deras familjer utan även mycket stora kostnader för hälso- och sjukvård och samhället. År 2010 skattades kostnaden till 1 miljon dollar att ta hand om ett fall med cerebral pares vilket sannolikt är en underskattning¹.

Etiologin bakom CP är komplex och multifaktoriell där ofta flera samverkande faktorer är av betydelse. I en del fall där hjärnskadan är orsakad av till exempel svåra CNS-missbildningar eller vid genetiska sjukdomar är det i dag inte möjligt att erbjuda patienten kausal behandling. Däremot har vi under de senaste tio åren varit med om att utveckla effektiv hjärnskyddande behandling för fullgångna nyfödda barn som utvecklat hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE) efter svår asfyxi (kombination av syrebrist och nedsatt blodförsörjning) och vi är hoppfulla att forskning kommer att leda till att neuroprotektion är möjlig även vid extrem förtidsbörd.

SKADEUTVECKLING MED FÖRSENING

HIE efter svår asfyxi under förlossningen utgör alltså ett problem i såväl utvecklingsländer som i västvärlden med en

frekvens på 1–3/1 000. Asfyxi (med påföljande cerebral hypoxi-ischemi (HI)) orsakar ungefär en fjärdedel av CP hos fullgångna barn enligt västsvenska studier². Enligt nyligen publicerade imagingstudier har majoriteten nyfödda med encefalopati tecken på hjärnskada under utveckling i grå och vit substans, vilket talar för en akut process under/efter förlossningen åtkomlig för intervention.

Detta antagande stöds av experimentella studier där skadeutvecklingen inte sker under asfyxin utan med en förse-ning. Randomiserade studier utförda under de senaste åren visar att kylbehandling av nyfödda barn med HIE asfyxi signifikant minskar hjärnskadorna och ökar antalet överlevande barn utan neurologiska handikapp³. Även om kylbehandling bara räddar ett barn av åtta från att utveckla CP så är detta ett stort genombrott och starkt stöd för att hjärnprotektion efter asfyxi är en klinisk realitet.

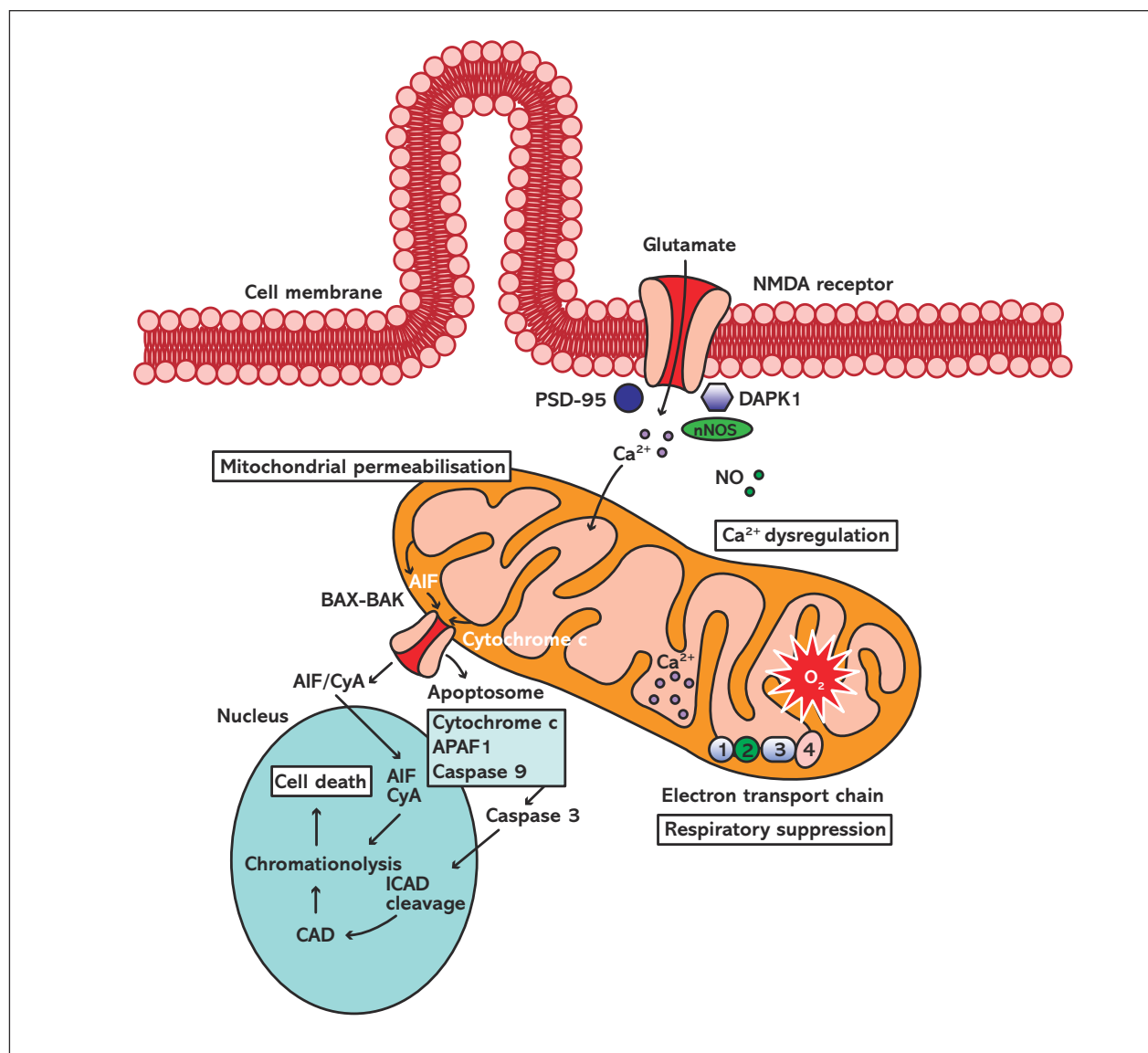
HJÄRNSKADA HOS FÖR TIDIGT FÖDDA

Incidensen för förtidsbörd ökar i hela västvärlden och varierar mellan 5 procent och 12 procent i olika länder. Risken för CP ökar vid förtidsbörd och vid födsel tidigare än 28 graviditetsveckor är risken 80 gånger högre att utveckla CP jämfört med förlossning i fullgången tid. Trots att förtidsbördsfrekvensen är 5–6 procent i Sverige står denna grupp för 40 procent av alla fall med CP. Dessutom utvecklar barn som föds extremt för tidigt av kognitiva och neuropsykiatriska



"Neuroinflammation spelar en central roll i de skador som uppstår i den omogna hjärnan oberoende av den initiala utlösande orsaken."

MITOKONDRIEN HAR EN CENTRAL ROLL VID PERINATAL CELLSKADA



Figur 1. Höga glutamathalter extracellulärt under den tidiga reperfusionen efter hypoxi-ischemi (HI) aktiverar extrasynaptiska NMDA-receptorer vilket leder till intracellulär ackumulering av Ca^{2+} och kväveoxid (NO). Under dessa förhållanden kommer mitokondrien att ackumulera Ca^{2+} och producera stora mängder reaktiva syreradikaler (ROS) vilket stör dess Ca^{2+} -reglerande och respiratoriska kapacitet. I denna situation är mitokondrien känslig för en ökad kvot av pro-/antiapoptotiska BCL2-proteiner och kaspas-2-aktivering, vilket kan leda till öppning av en BAX/BAK-por och mitokondriell permeabilisering med frisättning av cytochrom C och AIF som i sin tur orsakar kaspasaktivering, DNA-degradation och celldöd.

Förtkortningar: PSD-95 = postsynaptiskt "density" protein 95; nNOS = neuronalt NO-syntas; NO = kväveoxid; AIF = "apoptosis-inducing factor"; CyA = cyclophilin A; CAD = caspase-activated DNase; ICAD = inhibitor of CAD; APAF1 = "apoptotic peptidase activating factor 1".

problem i långt högre utsträckning jämfört med barn som föds efter 37 gestationsveckor.

Orsaken till denna höga handikappsfrekvens är skador i framförallt vit substans (periventrikulär leukomalaci) och subnormal utveckling och tillväxt av neuron och oligodendroglia i såväl vit som grå substans. Det finns ännu inte någon klinisk dokumenterad behandling för barn som föds för tidigt men flera studier pågår.

Vi och andra visade för 25 år sedan att hjärnskyddande behandling efter asfyxi var effektivt i djurförsök⁴ och i dag utgör hjärnskyddande behandling en kliniskt accepterad behandling efter svår förlossningsasfyxi.

Vår målsättning är nu att utveckla nästa generation av hjärnskyddande terapi. I samarbete med King's College i London har vi utvecklat ett forskningsnätverk där vi tillsammans skapat en translationell "pipeline" där framsteg inom

experimentell forskning omsätts i kliniska studier. En sådan utveckling kräver dock en fördjupad förståelse rörande hjärn-skademekanismer, liksom prekliniska studier och "proof-of-concept"-studier i stordjursmodeller. Här nedan följer en uppdatering av hjärn-skademekanismer som är viktiga i den omogna hjärnan.

TERAPEUTISKT FÖNSTER

Skadan utvecklas med en viss försening (sekundär hjärnskada) efter HI vilket skapar ett terapeutiskt fönster efter perioden med hypoxi-ischemi varierande från några timmar till åtminstone ett dygn. Många interventioner är effektiva i detta terapeutiska intervall i djurmodeller. Mekanismerna bakom sekundär hjärnskada inkluderar glutamataktivering av glutamatreceptorer på neuron och oligodendrogliala prekursorer (OPCs), vilket resulterar i ökat intracellulärt Ca^{2+} och ackumulering av fria radikaler inklusive kväveoxid.

Mikroglia (hjärnans makrofager) producerar fria radikaler, glutamatagonister och proinflammatoriska cytokiner/chemokiner som bidrar i utveckling av cellskadan. Det är viktigt att poängtera att skademekanismerna i den omogna hjärnan skiljer sig från den vuxna hjärnan, som exempelvis:

- Vissa glutamatreceptorer (NMDA) är mer toxiska i mogen hjärna.
- Apoptotiska (programmerad celledöd) mekanismer inklusive aktivering av kaspaser, translokation av apoptosis-inducing factor (AIF) och frisättning av cytokrom C (cyt C) är mer framträdande i den omogna hjärnan (se nedan).
- Det inflammatoriska svaret är annorlunda med mindre infiltration av polymorfonukleära celler och vissa cytokiner som IL-18 spelar en större roll medan interleukin (IL)-1a/b har en mindre roll i hjärnan under utveckling.
- Den immatura vita substansen är känslig åtminstone delvis relaterat till metabolt aktiva och sårbara oligodendrogliala prekursorer.

Av dessa skäl kan inte data från den vuxna hjärnan alltid extrapoleras till den omogna eller vice versa.

MITOKONDRIELL DYSFUNKTION

Mitokondrierna är cellens kraftverk och de står för den huvudsakliga produktionen av ATP och har dessutom en viktig kalciumreglerande funktion. Samtidigt är mitokondrierna sårbara och har visat sig ha en viktig roll i cellskadeprocesser i den omogna hjärnan. Omedelbart efter HI aktiveras glutamatreceptorer och spänningsberoende jonkanaler vilket leder till inflöde av kalcium i cellvattnet och i mitokondrierna (figur 1)⁵.

Samtidigt ackumuleras toxiska fria syreradikaler och kväveoxid. Denna förändrade cellmiljö utsätter mitokondrierna för stress och minskar deras förmåga att bilda ATP och reglera cellens kalciumhalt. De cellulära påfrestningarna kommer även att förändra proteiner som p53, c-jun N-terminalt kinas (JNK) och kaspas-2 vilka ökar kvoten pro-/antiapopto-

tiska Bcl-2-proteiner vilket inducerar Bax/Bak-beroende mitokondriell permeabilisering med utläckage av cytokrom C och apoptosis-inducing factor, vilka aktiverar kaspaser, DNA-degradation och celledöd.

Vi har visat att blockering av mitokondriell permeabilisering är en effektiv neuroprotektiv strategi i den omogna hjärnan, och den mest lovande behandlingen är en kaspas-2-hämmare som förstärker kylbehandlingens skyddseffekt.

"Vi har visat att blockering av mitokondriell permeabilisering är en effektiv neuroprotektiv strategi i den omogna hjärnan."

INFLAMMATION BIDRAR TILL SKADOR

För mer än 35 år sedan presenterades de första bevisen för att inflammation är en viktig bidragande faktor till skador i den omogna hjärnan. Man fann att barn som dog med vit substansskada oftare hade haft bakteriella infektioner. Det har senare visat sig att hjärnans mikroglia-celler aktiveras i ett tidigt skede vid vit substansskada och man finner ökat uttryck av proinflammatoriska cytokiner som TNF- α och, i mindre utsträckning, IL-1 β , hos dessa barn⁶.

Experimentella studier har visat att både cerebral HI och systemisk exponering för endotoxiner stimulerar mikroglia i den omogna hjärnan^{7,8}. Det finns också bevis för att perifera inflammatoriska celler infiltrerar den omogna hjärnan vid fosterasfyxi. Således spelar neuroinflammation en central roll i de skador som uppstår i den omogna hjärnan oberoende av den initiala utlösande orsaken.

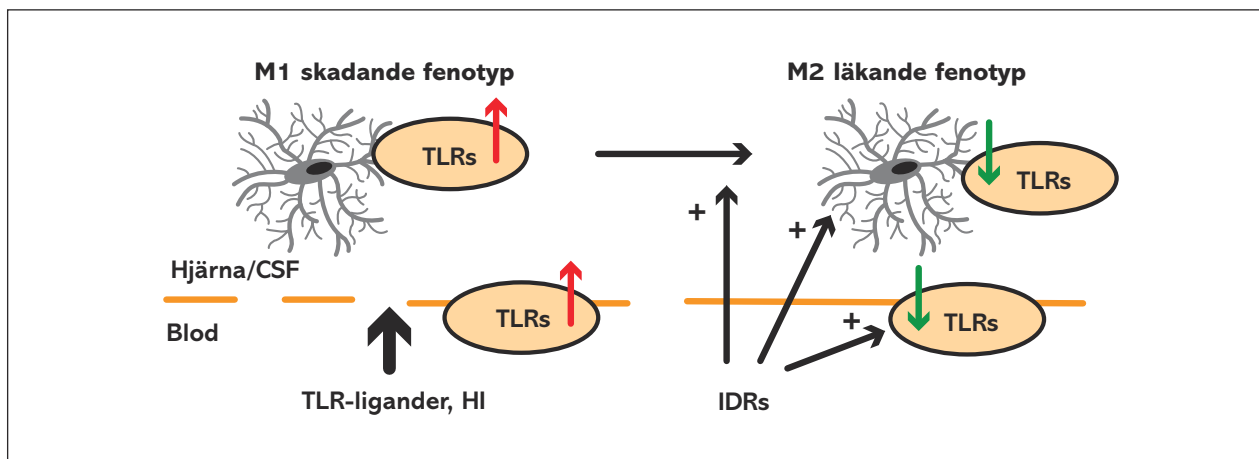
Icke desto mindre är det viktigt att också poängtera att inflammation kan bidra till läkning och vissa typer av mikroglia-celler har en viktig reparationsfunktion efter skada. Detta stödjer vikten av att förstå rollen av inflammatoriska processer vid olika tidpunkter efter skadan och är förenlig med den mycket varierande effekt generella antiinflammatoriska läkemedel har som neuroprotektiv behandling.

Bredspektrumantibiotika har till exempel gett mycket varierande resultat i olika experimentella djurmodeller. På ett liknande sätt har inhibering av transkriptionsfaktorn NF- κ B, en central mekanism i aktivering av proinflammatoriska cytokiner, visat sig ha negativa effekter under vissa förhållanden.

IDRS VISAR GOD BEHANDLINGSFÖRMÅGA

Vi har nyligen funnit att en ny grupp av substanser, så kallade "innate defence regulator peptides" (IDRs) visar god behandlingsförmåga hos nyfödda möss med hjärnskada⁹. IDRs är regulatoriska peptider som verkar på det medfödda immunförsvaret genom att selektivt undertrycka proinflammatoriska mekanismer samtidigt som de ökar skyd-

FÖRESLAGEN BEHANDLINGSEFFEKT AV IDRS



Figur 2. Proinflammatoriska stimuli i blodet, till exempel endotoxiner som aktiverar "toll-like receptors" (TLRs) eller hypoxi-ischemimediade (HI) substanser påverkar hjärnan genom att aktivera eller orsaka läckage i blodhjärnbarriären eller i plexus choroideus. Detta leder till en ökad proinflammatorisk inflammation (M1) i hjärnan som kan vara skadande. Genom att behandla med IDRs föreslår vi att både den systemiska och centrala inflammationen modifieras och främjar en läkande typ (M2) av inflammation i hjärnan.

dande immunitet¹⁰ (figur 2). Vi fann att behandling med IDR-1018 är effektiv mot både grå och vit substansskada, även när peptiden ges tre timmar efter den initiala expositionen för hypoxi-ischemi.

IDR-1018 hade välgörande effekter genom att minska uttrycket av proinflammatoriska och celldödande gener medan behandlingen främjade neuroprotektiva mekanismer. Dessutom orsakade IDR-1018, i frånvaro av inflammation eller hjärnskada, minimala förändringar i hjärnans genuttryck. Sålunda, till skillnad från andra antiinflammatoriska medel, medför IDR-1018 behandling inte ospecifika effekter på immunitet.

Resultaten tyder därför på att IDR-1018 har liten effekt på friska hjärnor. Detta är viktigt eftersom det i en klinisk situation kan vara svårt att identifiera de barn som kommer att utveckla hjärnskada och det är troligt att även vissa barn som annars hade utvecklats normalt kommer att få behandling.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis är perinatal hjärnskada med utveckling av CP och andra neurologiska handikapp ett av de största perinatalmedicinska problemen. Viktiga framsteg har gjorts genom att vi nu förstår att skadorna utvecklas med viss försening och att hjärnskadan efter svår förlossningsasfyxi kan begränsas med kylbehandling. Vi kan dock inte rädda alla barn och är i stort behov av att utveckla effektivare behandlingsstrategier. En ytterligare utmaning är att utveckla effektiv prevention eller behandling av hjärnskada vid extrem prematuritet.

REFERENSER

1. Check-Hayden E. The most vulnerable brains. *Nature* 463:154-6, 2010
2. Himmelmann et al. *Acta Paediatr.* 99:1337,2010

3. Edwards AD et al. *BMJ.* 340:c363,2010
4. Andiné P et al. *Neurosci Lett.* 90:208,1988
5. Hagberg H et al. *Lancet Neurol.* 13: 217 - 232, 2014
6. Kadhim H et al. *Neurology* 56:1278-84, 2001
7. Bona E et al. *Pediatr Res.* 45(4 Pt 1):500-9,1999
8. Dean JM et al. *Ann Neurol.* 70:846-56,2011
9. Bolouri H et al. *Ann Neurol.* 2013 Dec 13. doi: 10.1002/ana.24087.
10. Scott MG et al. *Nature biotech* 25:465-72,2007



HENRIK HAGBERG

professor, Perinatalmedicinskt Centrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborg
henrik.hagberg@obgyn.gu.se



CARINA MALLARD

professor, Perinatalmedicinskt Centrum, Institutionen för fysiologi och neurovetenskap, Sahlgrenska akademien, Göteborg
carina.mallard@neuro.gu.se

Azilect® (rasagilin) i jämförelse med entakapon* båda i tillägg till L-dopabehandling

* Entakapon ingår idag i två olika läkemedel:

Stalevo® (L-dopa + karbidopa + entakapon)

Comtess® (entakapon) som ges i tillägg till varje dos av L-dopa + karbidopa eller benserazid³

Symptomtriaden ⁵	Ökad on-tid ²	Freezing ²	Bättre rörlighet på morgonen ¹	ADL funktion under Off-tid ²

● Jämförbar effekt med entakapon

● Bättre effekt än entakapon

- Azilect® ger patienten ökad rörlighet på morgonen¹
- Azilect® verkningsmekanism ger effekt 24 timmar om dygnet¹
 - Azilect® har en gynnsam biverkningsprofil^{3,4}
 - Azilect® är enkelt att dosera. En gång dagligen⁵



H. Lundbeck AB, Box 23, 250 53 Helsingborg
Tel. 042-25 43 00, Fax 042-20 17 19, www.elundbeck.se



REFERENSER:

1. Stocchi F & Rabey JM. Effect of rasagiline as an adjunct to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 1373–1378
2. Rascol O et al. for the LARGO study group. *Lancet* 2005;365:947-54
3. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1373–1378. *Eur J Neurol* 2011;18: 1373-1378.
4. The Parkinson Study Group (LARGO study). *Lancet*, 2005; Volume 365 Number 9463: 911–1002.
5. Azilect Produktresumé

Azilect® (rasagilin) Rx (F), ATC-kod: N04B D02, ett receptbelagt läkemedel vid Parkinsons sjukdom.

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 (on-off-dose-fluktuationer). DOSERING: 1 mg en gång dagligen. FÖRPACKNINGAR OCH PRISER: Tablett 1 mg Blister 28 st, Tablett 1 mg Blister 112 st. SUBVENTION: För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. För pris och vidare information, se FASS. se. SPC 2011-12

ÅSKKNALLSHUVUDVÄRK

– ett allt mer spännande symtom

Kunskapen om det differentialdiagnostiska spektrumet vid åskknallshuvudvärk – plötsligt insättande huvudvärk – har ökat de senaste åren. Den akuta utredningen syftar främst till att utesluta subaraknoidalblödning och på senare tid har nya rön lett till förändrad utredningsgång. Här går ST-läkaren **Johan Zelano** igenom kunskapsutvecklingen och beskriver pågående diskussioner inom området som kan vara av värde för akutintresserade neurologer.

Plötsligt insättande huvudvärk är ett välkänt symtom inom akutneurologi som ofta föranleder sökande efter subaraknoidalblödning. Att hitta även mindre blödningar kan vara livsviktigt, eftersom källan kan vara ett aneurysm på hjärnans kärl. En senare ruptur kan då få katastrofala följder.

Med tanke på tillståndets potentiellt livshotande karaktär görs akut en omfattande utredning, som på senare tid tilldragit sig ny uppmärksamhet. Det förnyade intresset beror delvis på den radiologiska utvecklingen, men också på ökad medvetenhet om differentialdiagnoser vid åskknallshuvudvärk och förändrade sjukvårdsrutiner.

Således kan det finnas skäl för neurologiskt intresserade läkare att aktualisera sina kunskaper om åskknallshuvudvärk. I den här artikeln går jag igenom delar av kunskapsutvecklingen de senaste åren avseende åskknallshuvudvärk. För initierade synpunkter från svenska experter har jag korresponderat med Bengt Edvardsson vid Skånes universitetssjukhus och intervjuat Anne-Marie Landtblom vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.

DATORTOMOGRAFI PLUS LUMBALPUNKTION

Misstänkt subaraknoidalblödning utreds i första hand med datortomografi (DT). Om DT utfaller normalt genomförs lumbalpunktion för analys av blödningsrester i cerebrospinalvätskan. Om blödning påvisats med DT eller LP eftersöks aneurysm med angiografiska tekniker, ofta i samråd med neurokirurg.

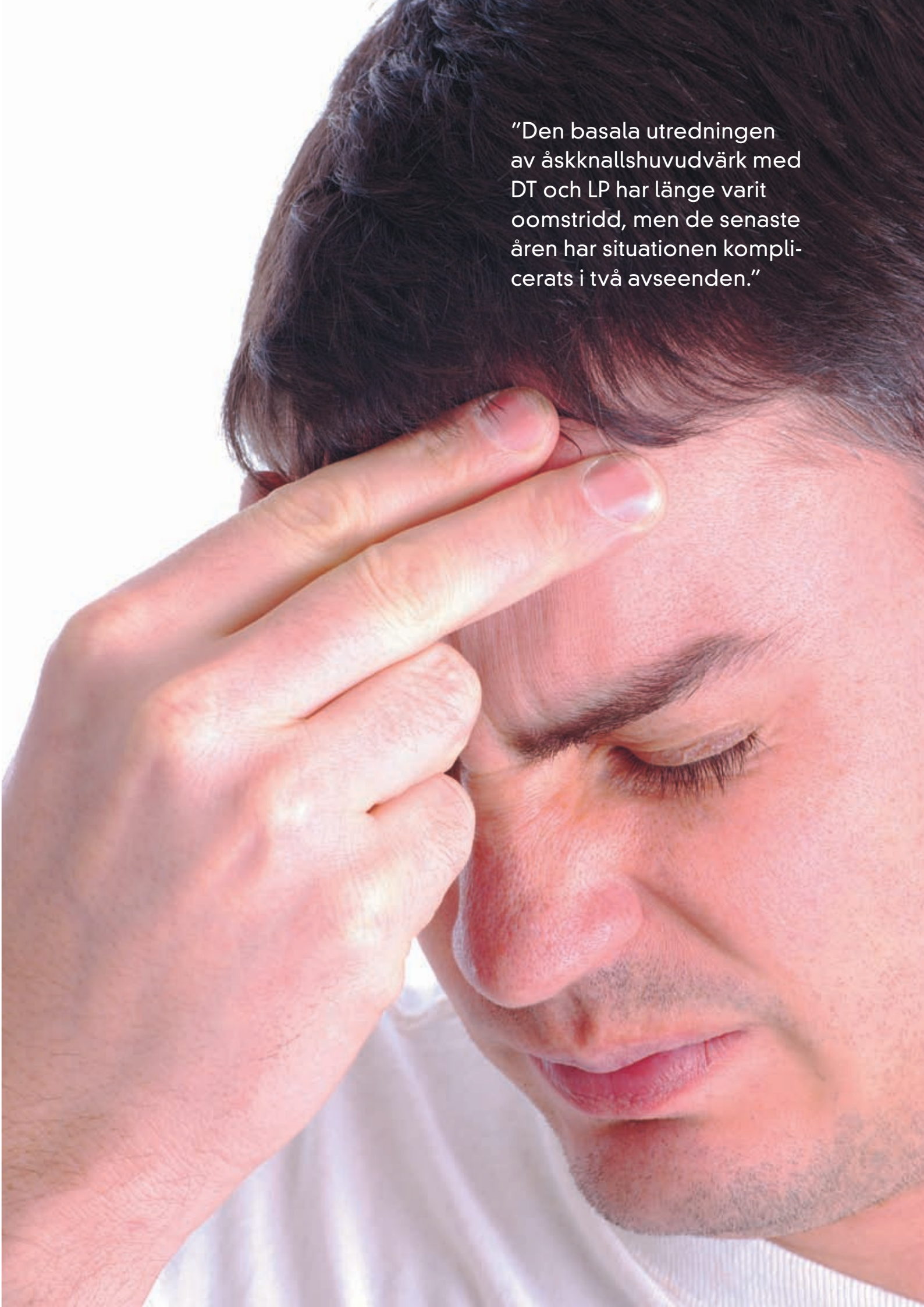
I cerebrospinalvätskan kan blödningsrester detekteras i upp till någon eller några veckor efter insjuknandet. Söker patienten vård senare än så utförs i stället DT och DT-angiografi för att utesluta förekomst av ett aneurysm. De första timmarna efter en blödning kan likvoranalysen vara falskt negativ.

Den basala utredningen av åskknallshuvudvärk med DT och LP har länge varit oomstridd, men de senaste åren har situationen komplicerats i två avseenden. För det första har kunskap om andra åkommor som kan ge plötslig huvudvärk resulterat i ett bredare diagnostiskt spektrum att överväga.

Gemensamt för tillstånden artärdissektion, sinustrombos, spontan intrakraniell hypotension och cerebralt vasokonstriktionssyndrom är att DT och LP kan utfalla normalt. Därmed måste läkare som träffar patienter med plötsligt insättande huvudvärk överväga om behov finns av utvidgad utredning.

För det andra finns nu vetenskapliga belägg för att behandlingskrävande aneurysmal subaraknoidalblödning kan uteslutas med enbart DT under vissa speciella förutsättningar, vilket väcker frågan om alla patienter verkligen behöver genomgå LP. Detta berörs mer i detalj nedan, men rönen har uppmärksamats i Socialstyrelsens nya strokeriktlinjer, i vilka sjukvården uppmanas att utesluta subaraknoidalblödning med bara röntgenundersökning om insjuknandet varit för mindre än sex timmar sedan.

Utvecklingen går således mot att vissa patienter med åskknallshuvudvärk kan utredas mindre, medan andra behöver



“Den basala utredningen
av åskknallshuvudvärk med
DT och LP har länge varit
oomstridd, men de senaste
åren har situationen kompli-
cerats i två avseenden.”

utredas mer. Detta ställer höga krav på läkare som i första ledet möter patienterna.

RUTINEN FÖLJS INTE ALLTID

Inledningsvis kan man konstatera att standardutredningen med DT och LP påvisar subaraknoidalblödning med mycket hög säkerhet. Samtidigt har algoritmen skönhetsfläckar om man betraktar den utifrån ett systemperspektiv. I Läkartidningens arkiv finns referat av flera ansvarsärenden där underlåtenhet att utföra lumbalpunktion resulterat i fördröjd diagnos av subaraknoidalblödning. Att sjukvården tillämpar rutinen DT följt av LP innebär alltså inte att vi i praktiken hittar alla subaraknoidalblödningar, helt enkelt eftersom rutinen inte följs. Även i internationell litteratur finns studier som visar att läkare inte alltid utför LP, trots att de lokala rutinerna föreskriver det.

Vidare finns en rad allvarliga tillstånd som riskerar att missas om DT och LP är den enda utredning som görs vid alla fall av plötsligt insättande huvudvärk. Detta är särskilt intressant eftersom studier antyder att det görs fler subaraknoidalblödningsutredningar med normalt utfall i dag än i datortomografins barndom. En möjlig tolkning av detta är att den ökade tillgängligheten på DT har gjort läkare mer benägna att utreda huvudvärk enligt åskknallshuvudvärksalgoritmen, alltså en sorts indikationsglidning. En alternativ förklaring är förändrat sökbeteende hos patienter.

Därutöver finns nackdelar som kanske är av mindre betydelse när det gäller ett allvarligt tillstånd, men LP måste betecknas som ett obehagligt ingrepp med möjliga komplikationer. Undersökningen binder också upp en akutläkare under avsevärd tid, vilket med allt mer pressade arbetssituationer på akutmottagningarna inte sällan resulterar i att patienten slutenvårdas i väntan på LP.

FINNS ALTERNATIV TILL LP?

Ovanstående sidor av nuvarande utredningsrutin väcker flera intressanta frågor.

För det första: Kan man använda mindre invasiva tekniker än LP för att säkert utesluta subaraknoidalblödning? Ett möjligt alternativ skulle kunna vara att direkt utföra DT-angiografi, alltså den utredning som i dag tillämpas om det gått för lång tid för att hitta blod i cerebrospinalvätskan. DT-angiografi har i dag vunnit stor spridning vid strokerelaterade frågeställningar som artärdissektion eller stenoser i halskärlen, så metoden finns nu tillgänglig på många sjukhus dygnet runt.

I en artikel år 2010 av McCormack och medarbetare diskuterades denna alternativa utredningsgång. Författarna beräknade att om man utför DT hjärna och DT-angiografi så är sensitiviteten för att upptäcka en aneurysmal subaraknoidalblödning hög (mer än 99 procent). Patienten besparas inte bara lumbalpunktion, utan metoden hittar också dissektioner.

Den ökade användningen av DT-angiografi i samband med strokeutredningar gör att detta skulle vara en fullt möjlig lösning på flera sjukhus i Sverige också under jourtid, men strategin är vare sig validerad eller okontroversiell. Rimligen leder ökad användning av DT-angiografi till upptäckt

av asymtomatiska aneurysm som måste följas med förloppskontroller, vilket ger upphov till stor oro och måhända onödiga ingrepp. Stråldoser måste också beaktas.

DT-angiografi har således ännu inte vunnit mark som en ny rutinundersökning vid åskknallshuvudvärk.

”Utvecklingen går mot att vissa patienter med åskknallshuvudvärk kan utredas mindre, medan andra behöver utredas mer.”

DT UTFÖRD INOM SEX TIMMAR

En närliggande fråga är huruvida teknikutvecklingen inom radiologi gjort att modern DT blivit så bra att LP inte längre behövs för att upptäcka subaraknoidalblödning. Litteraturen har här varit svårtydd, där en del artiklar visat att så är fallet, medan andra rapporter vittnat om missade diagnoser där LP inte utförts.

En stor multicenterstudie i Kanada omfattande över 3 000 patienter som publicerades i British Medical Journal 2011 av Perry och medarbetare visade att DT utförd inom sex timmar från huvudvärksdebut hos patienter med normal neurologisk status och där röntgenundersökningen bedömdes av neuroradiologiskt bevandrad läkare kunde användas för att utesluta behandlingskrävande subaraknoidalblödning. I skrivande stund finns i Socialstyrelsens förslag till nya nationella riktlinjer för strokesjukvård en uppmaning till sjukvården att utesluta subaraknoidalblödning på detta sätt.

En del information finns om svenska förhållanden. En prospektiv studie från Linköping av Landtblom och medarbetare 2006 visade att av 137 patienter med åskknallshuvudvärk hade 23 subaraknoidalblödning. Hos 5 av de 23 patienterna ställdes diagnosen med likvoranalys efter normal DT.

På befolkningsbasis beräknades att ungefär 11 procent av de patienter som insjuknar med åskknallshuvudvärk har subaraknoidalblödning. Studien gav också intressant information om långtidsuppföljning vid ett och tio år efter studiens slut. I inget fall drabbades någon patient som genomgått utredning med DT och LP utan påvisad blödning senare av subaraknoidalblödning.

I Uppsala gjorde vi 2013 en retrospektiv studie om vilket differentialdiagnostiskt värde LP har i utredning av åskknallshuvudvärk. Av 453 lumbalpunktioner som genomförts på frågeställning subaraknoidalblödning under åren 2009–2011 resulterade 14 i alternativ diagnos (vanligast var serös meningit) och fyra i diagnos av icke-aneurysmal subaraknoidalblödning. Ingen aneurysmal blödning påvisades hos någon patient med åskknallshuvudvärk.

Resultatet är i linje med internationella studier som visar att den ökade tillgången på DT sannolikt gör att det är en vidare inklusion av patienter i åskknallshuvudvärksutredning i dag än för flera år sedan, vilket försvårar jämförelser mellan äldre och nyare studier. Intressant var att hela 30 procent av patienterna slutenvårdades i väntan på LP.

Oavsett om det går att utesluta subaraknoidalblödning med enbart DT eller inte kompliceras situationen för läkare som möter patienter med åskknallshuvudvärk av kunskap om ytterligare tillstånd som kan ge samma kliniska bild. Tillstånd där symtomatologin kan innefatta åskknallshuvudvärk är bland annat reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom, sinustrombos, dissektion och spontan intrakraniell hypotension. Gemensamt för dessa är, fränsett möjligheten av åskknallshuvudvärksinsjuknande, att utredning med DT och LP kan utfalla normalt. I en översiktsartikel publicerad i Lancet 2008 gick författarna så långt som att rekommendera såväl MR som MR-angiografi vid normalt utfall av utredning av åskknallshuvudvärk med DT och LP, men detta låter sig svårigen införas som rutin i svensk sjukvård.

MEDELVÄG FÖRESPRÅKAS

Hur ska den enskilde läkaren i Sverige förhålla sig till dessa rön? Vad gäller differentialdiagnostiska överväganden gäller det att tänka extra noga på om det kan finnas någon annan allvarlig bakomliggande orsak än subaraknoidalblödning. I en översiktsartikel från 2011 i Läkartidningen av Bengt Edvardsson om differentialdiagnoser vid åskknallshuvudvärk anges att de flesta inom forskningsfältet förespråkar en medelväg vad gäller utredningsstrategi. DT och LP kan ses som basutredning vid åskknallshuvudvärk och den kliniska bilden får därefter avgöra behovet av vidare utredning från fall till fall.

Vad gäller diagnostik av misstänkt subaraknoidalblödning har det under bakgrundsarbetet med den här artikeln framkommit att det finns skillnader i praxis mellan olika kliniker. Man bör alltså kontrollera vad den egna vårdgivaren har för riktlinjer om tidsgränser för LP (den konservativa gränsen är tidigast 12 timmar efter insjuknande) och användandet av enbart DT och DT-angiografi. I Lund har neurologiska kliniken erfarenhet av att tillämpa enbart DT i enlighet med de nya riktlinjerna från Socialstyrelsen.

– Neurologiska kliniken i Lund tillämpar de nya riktlinjerna från Socialstyrelsen om strokeutredning i utredningen av misstänkt subaraknoidalblödning. Om patienten inkommer och kan undersökas mindre än sex timmar efter åskknallsdebuten och enbart subaraknoidalblödning skall uteslutas görs utredning med DT hjärna, säger Bengt Edvardsson.

– Om denna undersökning är utan anmärkning och övriga kriterier enligt Socialstyrelsens riktlinjer är uppfyllda kan patienten avslutas och skickas hem. I övriga fall får den kliniska bilden avgöra om ytterligare utredning är indicerad för att utesluta alternativa orsaker till åskknallshuvudvärken.

Överläkare Anne-Marie Landtblom vid Akademiska sjukhuset deltog i studien i Linköping som refererats ovan. Hon har både i sin kliniska vardag och som expert i ansvarsärenden sett fall där den plötsliga debuten av huvudvärk har

fokuserat utredningen enbart på subaraknoidalblödning, vilket gjort att man inte ställt andra allvarliga diagnoser som dissektion.

– DT följt av LP har stora fördelar, men man måste samtidigt fortsätta att överväga alternativa diagnoser om den utredningen utfaller normalt. Det är en viktig uppgift för neurologer att inte bara överväga det vanligaste, säger Anne-Marie Landtblom.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis står det klart att kunskapen om det differentialdiagnostiska spektrumet vid plötsligt insättande huvudvärk ökat de senaste åren. I grunden är detta förstas positivt och kan bidra till att fler patienter får rätt diagnos och behandling eller information. Med stor sannolikhet kommer kunskapen att öka ytterligare, bland annat har forskargruppen som studerade användandet av enbart DT nyligen publicerat ett försök att ta fram kliniska kriterier för när subaraknoidalblödning behöver uteslutas hos patienter med åskknallshuvudvärk. Kriterierna är ännu inte validerade för kliniskt bruk, men kan med tiden kanske bidra till de diagnostiska övervägandena.

Åskknallshuvudvärk blir ett mer och mer spännande symptom i takt med att litteraturen växer. Förhoppningsvis leder utvecklingen till säkrare, effektivare och bättre diagnostik. Det finns starka skäl för den akutneurologiskt intresserade läkaren att fortsätta bevaka området.



JOHAN ZELANO
ST-läkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala
jzelano@gmail.com

TACK TILL

Anne-Marie Landtblom och Bengt Edvardsson.



iNPH-patienter riskerar kvarstående försämring i väntan på operation

Patienter med idiopatisk normaltryckshydrocefalus, iNPH, riskerar större handikapp om en shuntoperation inte görs i tid. En studie vid Sahlgrenska universitetssjukhuset visar att patienter som fått vänta 6–24 månaders inför operation försämras under väntetiden och får ett sämre behandlingsresultat efter operation jämfört med patienter som opererats inom tre månader från diagnostillfället. Här presenteras studien av ST-läkaren **Kerstin Andrén**, neuropsykologen **Per Hellström**, överläkare **Magnus Tisell** och överläkare **Carsten Wikkelsø**, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus, iNPH, är ett underdiagnostiserat tillstånd^{1,2} som det är viktigt att identifiera eftersom det utgör en behandlingsbar orsak till demens. Drygt 80 procent av patienterna förbättras av shuntoperation^{3,4}. I Neurologi i Sverige nr 4/13 presenterade professor Carsten Wikkelsø en kort sammanfattning av kunskapsläget kring sjukdomen, dess kliniska bild, epidemiologiska data, differentialdiagnoser och behandlingsresultat.

I en välfungerande sjukvård ska det, i princip, inte finnas några möjligheter att följa behandlingsbara sjukdomars naturalförlopp. Till följd av olyckliga omständigheter som förhoppningsvis aldrig kommer att upprepas, har vi emellertid kunnat studera naturalförloppet vid iNPH. Nedan följer en sammanfattning av studien som publicerades i november 2013⁵.

”När iNPH-patienter tvingas vänta på operation kommer den fortsatta sjukdomsutvecklingen att alltmer begränsa den funktion som kan återfås med hjälp av operationen.”

BAKGRUND

Naturalförloppet vid iNPH är sedan tidigare ofullständigt beskrivet. I en översiktsartikelsartikel som publicerades 2011 identifierade man sex studier som följt sammanlagt 102 patienter som av olika anledningar inte shuntbehandlats⁶. Syftet i fyra av dessa studier var att studera selektion av patienter för operation på basen av olika fysiologiska parametrar. De ickeopererade patienter som beskrivs, är därför sådana som man inte ansåg skulle opereras – en klar bias.

I de två övriga studierna följdes i stället operationsselektade patienter som antingen tackat nej eller fortfarande stod på väntelista. Den första av dessa två studier följde nio patienter var sjätte månad och beskrev kognitiv försämring hos åtta av dessa patienter inom 12 månader och försämring i gångförmåga redan efter 3 månader⁷. Av de 14 patienter som följdes i den andra studien fann man försämring i globala skattningar och gångpoäng hos nio patienter efter 3–4 månader⁸.

"Naturalförloppet hos ickeopererade iNPH-patienter är att deras symtom förvärras med tiden, avseende gång, balans och kognition."

På Sahlgrenska sjukhuset har vi tyvärr haft, och har till viss del fortfarande, svårt att hålla väntetiderna inför shuntoperation på en rimlig nivå – i de värsta fallen har det dröjt hela två år. Bakgrunden till detta är multifaktoriell, med både ekonomiska och administrativa brister bland orsakerna.

När väntetiderna blivit långa har patienterna informerats om rätten att opereras vid andra sjukhus i landet, men under den tidsperiod som studerats här (2009–2011) hade man långa väntetider också vid andra neurokirurgiska kliniker, vilket gjorde det svårt att hitta snabba alternativ. Dessutom medför symtomen vid iNPH att patienter ogärna ger sig ut på längre resor, varför endast ett fåtal tackade ja.

Under 2011 gjordes ekonomiska insatser för att korta köerna till elektiv neurokirurgi på Sahlgrenska och följaktligen steg operationsfrekvensen.

Eftersom många patienter behövt vänta länge från diagnostillfället till behandling tvingades man att göra nya kliniska undersökningar av patienter just innan operation, för att ha en korrekt referens vid den postoperativa uppföljningen. Det är resultaten från dessa dubbla förundersökningar och de postoperativa undersökningarna som ligger till grund för denna studie.

Studiens syften var:

1. Att beskriva naturalförloppet vid iNPH, det vill säga om, hur mycket och med avseende på vilka symtom patienter förändras under en väntetid på 6–24 månader.
2. Att jämföra det postoperativa resultatet hos patienter som väntat 6–24 månader på shuntoperation med resultatet hos patienter som opererats inom tre månader.

MATERIAL OCH METODER

Under perioden 5/3–31/12 2011 var det 35 iNPH-patienter som väntat mer än 6 månader, som inbokades för operation. Av dessa kunde två patienter inte undersökas på nytt preoperativt och därför är det de kvarvarande 33 patienterna som utgör fallen i studiegruppen, som i den följande texten kallas väntegruppen.

För att besvara den andra frågeställningen ovan, formades en kontrollgrupp bestående av alla iNPH-patienter som registrerats i det lokala hydrocefalusregistret mellan den 15/10 2004 och den 6/11 2012 och som opererats inom tre månader från diagnos. Detta blev 69 patienter. I det lokala hydrocefalusregistret inkluderas alla patienter som utreds vid NPH-enheten på Sahlgrenska sjukhuset om de godkänner det.

Alla patienter utreddes på samma sätt och diagnosen grundades framförallt på kliniska och neuroradiologiska fynd, i enlighet med internationella riktlinjer för "possible iNPH" eller "probable iNPH"⁹. Alla kliniska bedömningar utfördes på samma sätt vid diagnostillfället (Pre-op 1) och 3 månader postoperativt (Post-op), med protokoll för neurolog-, sjukgymnast- och neuropsykologbedömningar. Patienterna i väntegruppen genomgick dessutom samma kliniska undersökningar av neurolog, sjukgymnast och neuropsykolog vid ett andra tillfälle (Pre-op 2) just före operation.

Symtomen graderades enligt den nyligen publicerade iNPH-skalan¹⁰. Med utgångspunkt från flera olika tester beräknas en poäng mellan 0–100 för de fyra symtomgrupperna gång, balans, neuropsykologi och kontinens varefter en totalpoäng beräknas, även den inom intervallet 0–100. I var och en av de fyra symtomgrupperna, och för totalpoängen, motsvarar 100 poäng normal presta-

tion hos friska individer vid 70–74 års ålder, vilket utgör en typisk åldersgrupp för iNPH. Signifikant förändring i iNPH-poäng definierades till ± 5 poäng.

De primära utfallsmåtten i studien var totalpoäng på iNPH-skalan och Modified Rankin Scale (mRS). De sekundära utfallsmåtten var poängen i de fyra symtomgrupperna gång, neuropsykologi, balans, kontinens, och Mini Mental State Examination (MMSE).

RESULTAT

Medianväntetiden var 13,2 månader för väntegruppen och 6 dagar för kontrollgruppen. Patienterna i väntegruppen var äldre ($p=0,006$) och en större andel av dem hade hypertoni ($p=0,019$). Förutom detta fann vi inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Preoperativa data, Pre-op 1, för båda grupperna presenteras i tabell 1.

För väntegruppen sågs en försämring med 8 poäng i medianvärde (23 procent) på iNPH-skalan under väntetiden, det vill säga från Pre-op 1 till Pre-op 2 ($p<0,001$). Femtiofem procent av patienterna försämrades med fem eller fler poäng. Gruppen försämrades också signifikant med avseende på de ingående symtomgrupperna gång, neuropsykologi och balans, men ingen statistiskt signifikant skillnad sågs för kontinenspoängen.

Den individuella förändringen under väntetiden hade en spridning från en förbättring på 7 poäng, till en försämring på 47 poäng på iNPH-skalan.

Av de 33 patienterna i väntegruppen var det en patient som avled före operation, ytterligare fyra avled före den postoperativa uppföljningen och en patient kunde inte nås – kvar fanns alltså 27 patienter som genomgått postoperativ uppföljning. Andelen som förbättrades signifikant (5 eller fler poäng på iNPH-skalan) jämfört med den närmaste preoperativa undersökningen, Pre-op 2, var 48 procent beräknat enligt intention to treat, ITT (59 procent beräknat per protocol, PP) med en medianförbättring på 11 poäng (26 procent, PP) på iNPH-skalan. Vid en jämförelse mellan den ursprungliga undersökningen, Pre-op 1, och Post-op, sågs en signifikant förbättring på iNPH-skalan hos 42 procent ITT; 52 procent PP. Medianförbättringen på 6 poäng (11 procent) för gruppen

DEMOGRAFISKA OCH KLINISKA DATA VID FÖRSTA UNDERSÖKNINGEN, PRE-OP 1

	Väntegrupp (n=33)	Kontrollgrupp (n=69)
Demografi Ålder, år, median (spridning) Kön (K/M), antal patienter (%)	76 (55-89) 16/17 (48/52)	70 (48-84)* 32/37 (46/54)
MMSE , median (spridning)	25 (14-30)	25 (9-30)
Modified Rankin Scale , median (spridning)	2 (1-4)	2 (1-4)
Poäng på iNPH-skalan , median (spridning) Totalpoäng Gång Neuropsykologi Balans Kontinens	45 (7-94) 23 (0-95) 40 (5-100) 67 (0-100) 60 (20-100)	49 (2-95) 39 (0-100) 49 (3-100) 67 (0-100) 60 (0-100)
Symtomduration, månader , median (spridning)	24 (8-132)	24 (6-360)
Cerebrovaskulära riskfaktorer , antal patienter (%) Hypertoni Kardiovaskulär sjukdom Diabetes	20 (61) 10 (30) 4 (12)	24 (35)** 12 (17) 10 (14)
Väntetid till kirurgi , månader, median (spridning)	13,2 (6,8-23,8)	0, (0,1-2,7)

Tabell 1. Demografiska och kliniska data för båda grupperna vid den första undersökningen, det vill säga i samband med diagnos, Pre-op 1. Väntegruppen behövde därefter vänta 6–24 månader på operation, medan kontrollgruppen utgörs av patienter som opererats inom 3 månader från diagnos.

* p=0,006; ** p=0,019

totalt var inte statistiskt signifikant. Inte heller sågs signifikant förbättring i mRS eller MMT.

Av de 69 patienterna i kontrollgruppen var det två patienter som avled före uppföljning och två som inte kunde nås, varför det fanns 65 postoperativt uppföljda patienter. Här var andelen patienter som förbättrats signifikant på iNPH-skalan 78 procent ITT; 83 procent PP. Medianförbättringen var 12 poäng PP (25 procent; $p < 0,001$). Signifikant förbättring sågs i alla utfallsmått.

Storleken på den postoperativa förbättringen mätt i poäng på iNPH-skalan var lika stor i de båda grupperna när man utgår från den senast utförda preoperativa bedömningen, det vill säga Pre-op 2 för väntegruppen och Pre-op 1 för kontrollgruppen. Om man däremot jämför de båda gruppernas postoperativa slutresultat finner man att kontrollgruppen har mindre uttalade symtom,

med signifikant bättre poäng på iNPH-skalan (median 67 respektive 55 poäng; $p = 0,01$). Kontrollgruppen har också signifikant bättre resultat inom de enskilda symtomen gång, neuropsykologi och balans, men inte kontinens, när dessa jämförs separat.

Även för mRS sågs för väntegruppen en försämring under väntetiden (Pre-op 1–Pre-op 2), följt av en postoperativ förbättring – men återigen ett sämre postoperativt slutresultat än för kontrollgruppen. För MMSE sågs försämring mellan Pre-op 1 och Pre-op 2, förbättring postoperativt, men här sågs ingen statistiskt säkerställd skillnad i postoperativt slutresultat vid jämförelse med kontrollgruppen. Resultaten från de olika undersökningarna och jämförelser mellan dem visas i tabell 2.

Figur 1 visar gruppernas resultat i totalpoäng på iNPH-skalan, vid samtliga undersökningstillfällen.

DISKUSSION

Studien visar att symtomen progredierar med tiden hos icke behandlade iNPH-patienter. Under en mediantid på 13 månader försämrades de 33 patienterna med 23 procent på iNPH-skalan, med signifikant försämrad gång, kognition och balans. Våra resultat överensstämmer med tidigare studier av Razay et al⁷ och Scollato et al⁸.

Studien är inte randomiserad, ett sådant upplägg vore heller inte önskvärt, utan oetiskt. Frånsett väntetiden har alla patienter handlagts lika. Vi betraktar väntegruppen som representativ för iNPH-patienter och ser beskrivningen av deras sjukdomsutveckling – naturalförloppet – som generaliserbar.

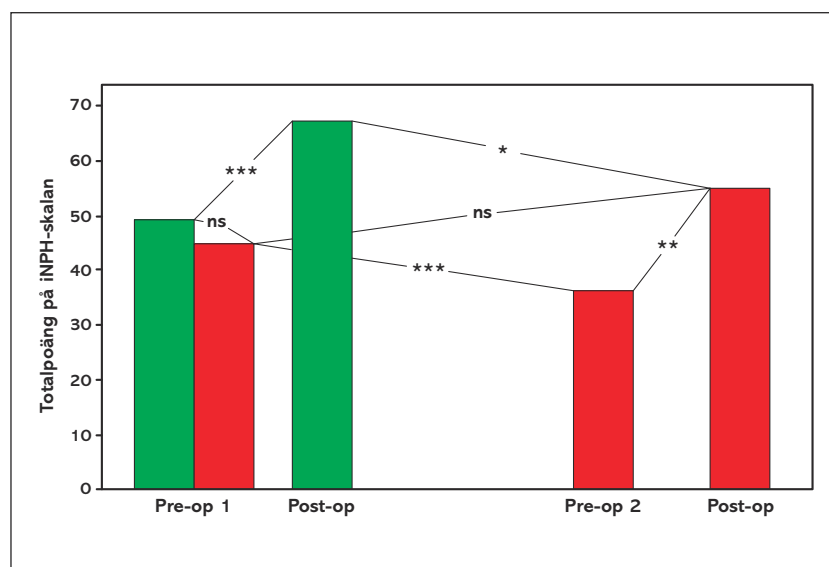
För att jämföra resultatet med patienter som opererats tidigt, definierades en kontrollgrupp, retrospektivt. Vi fann tidigt att det inte gick att hitta åldersmatchade kontroller i vår databas. För

RESULTAT VID SAMTLIGA UNDERSÖKNINGAR FÖR BÅDA GRUPPERNA

	Väntegrupp						Kontrollgrupp			Post-op jämförelse mellan grupperna
	Pre-op 1	Pre-op 2	Post-op	p ^a	p ^b	p ^c	Pre-op 1	Post-op	p ^d	p ^e
Totalpoäng iNPH-skalan	45 (7-94)	37 (5-95)	55 (4-100)	<0,001	0,32	<0,01	49 (2-95)	67 (14-100)	<0,001	<0,05
Gång	23 (0-95)	20 (0-100)	36 (0-100)	<0,01	0,11	<0,05	39 (0-100)	71 (10-100)	<0,001	<0,01
Neuro-psykologi	40 (5-100)	28 (0-98)	40 (2,5-100)	<0,01	0,81	0,09	49 (3-100)	60 (2,5-100)	<0,001	<0,05
Balans	67 (0-100)	50 (0-100)	67 (0-100)	<0,01	0,79	<0,01	67 (0-100)	67 (0-100)	<0,001	<0,05
Kontinens	60 (20-100)	40 (0-100)	60 (0-100)	0,068	0,84	0,61	60 (0-100)	80 (20-100)	<0,001	0,18
mRS	2 (1-4)	3 (1-5)	3 (0-5)	<0,001	0,82	<0,05	2 (1-4)	1 (0-5)	<0,001	<0,01
MMSE	25 (14-30)	22 (9-30)	25 (13-30)	<0,01	0,92	<0,01	25 (9-30)	27 (16-30)	<0,001	0,09

Tabell 2. Resultat vid pre- och postoperativa undersökningar och jämförelser dels mellan undersökningarna, dels mellan grupperna. Förklaringar: pa = Jämförelse mellan Pre-op 1 och Pre-op 2 för väntegruppen; pb = Jämförelse mellan Pre-op 1 och Post-op i väntegruppen; pc = Jämförelse mellan Pre-op 2 och Post-op i väntegruppen; pd = Jämförelse mellan Pre-op 1 och Post-op i kontrollgruppen; pe = Jämförelse mellan de båda gruppernas postoperativa resultat (Post-op).

GRUPPERNAS UTVECKLING MED AVSEENDE PÅ TOTALPOÄNG PÅ INPH-SKALAN



Figur 1. Gröna staplar motsvarar totalpoäng på iNPH-skalan hos de 69 iNPH-patienter som undersöktes och diagnostiserades vid Pre-op 1, opererades inom 3 månader och följdes upp efter 3 månaders shuntbehandling vid Post-op. Röda staplar motsvarar de 33 patienter som väntade mer än 6 månader på kirurgi efter den första undersökningen (Pre-op 1) och som därför undersöktes på nytt före operationen (Pre-op 2) för att även de följas upp 3 månader efter operation (Post-op längst till höger).

Förklaringar: * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001; Ns = not significant, icke signifikant.

att skapa en så adekvat kontrollgrupp som möjligt utifrån förutsättningarna, inkluderades i stället alla patienter med rimlig väntetid, definierat som mindre än tre månader. Grupperna blev lika med avseende på symtomgrad och bakgrundsdata, förutom ålder och andel patienter med hypertoni (tabell 1).

Dessa två olikheter utgör klara begränsningar för studien. Det är oklart varför genomsnittsåldern är högre i väntegruppen än i kontrollgruppen. Det har aldrig varit sjukhusets eller forskningsgruppens avsikt att prioritera yngre patienter. Vi kan inte utesluta att yngre, mer resursstarka individer, eller deras anhöriga, varit mer angelägna att rapportera tecken på försämring under väntetiden – och att de därigenom varit mer framgångsrika i sina försök att påskynda operationen.

Vid en närmare analys visade det sig att åldern inte hade något samband med hur stora förändringarna var i de båda grupperna, varken minskningen i totalpoäng på iNPH-skalan från Pre-op 1 till Pre-op 2 i väntegruppen eller mellan närmast föregående undersökning och

Post-op i någon av grupperna. Vi fann heller ingen signifikant skillnad mellan patienter med eller utan hypertoni med avseende på symtomens svårighetsgrad vid någon undersökning eller med avseende på hur stor förändringen var mellan undersökningarna.

Storleken på förbättringen från närmast föregående undersökning skiljde sig inte åt mellan grupperna, vilket visar att nyttan av behandling kvarstår även sent i förloppet. Än viktigare är dock att studien visar att det slutgiltiga resultatet är starkt kopplat till den svårighetsgrad som sjukdomen når före operation. För det första sågs en betydligt större andel förbättrade patienter i kontrollgruppen, beräknat med ITT-analys (78 procent jämfört 48 procent), vilket framförallt beror på att fler patienter i väntegruppen dog före uppföljning.

Vår tolkning är att väntetiden gjorde dessa patienter skörare, till följd av ökande ålder och sjukdomsprogress (både av iNPH och av samtidiga sjukdomar). För det andra sågs ett betydligt sämre tillstånd vid kontroll 3 månader efter kirurgin i väntegruppen jämfört med kontrollgruppen. Innebörden av detta är klar: När iNPH-patienter tvingas vänta på operation kommer den fortsatta sjukdomsutvecklingen att alltmer begränsa den funktion som kan återfås med hjälp av operationen.

Den andel patienter som kunde föra ett självständigt liv, definierat som 0–2 på mRS-skalan, var betydligt större i kontrollgruppen – 80 procent jämfört

med väntegruppens 48 procent. Detta torde ha stor betydelse inte bara för patienter och deras anhöriga, utan även med tanke på kostnader för samhället.

SLUTSATSER

Naturalförloppet hos ickeopererade iNPH-patienter är att deras symtom förvärras med tiden, avseende gång, balans och kognition. Denna försämring är endast till viss del reversibel. För att optimera behandlingsresultatet av shuntoperation, bör denna göras snart efter diagnos.

REFERENSER

1. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008;118:48-53.
2. Brean A, Fredo HL, Sollid S, Muller T, Sundstrom T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta Neurol Scand* 2009;120:314-316.
3. Klinge P, Hellstrom P, Tans J, Wikkelsø C. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012.
4. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1977-1980.



KERSTIN ANDRÉN
ST-läkare, Neurologikliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg kerstin.andren@vgregion.se



PER HELLSTRÖM
neuropsykolog med specialistfunktion, med dr, Neurosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

5. Andren K, Wikkelsø C, Tisell M, Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013.

6. Toma AK, Stapleton S, Papadopoulos MC, Kitchen ND, Watkins LD. Natural history of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Rev* 2011;34:433-439.

7. Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, Celerini M, Salani B, Di Lorenzo N. Changes in aqueductal CSF stroke volume and progression of symptoms in patients with unshunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR American journal of neuroradiology* 2008;29:192-197.

8. Razay G, Vreugdenhil A, Liddell J. A prospective study of ventriculo-peritoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2009;16:1180-1183.

9. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S4-16; discussion ii-v.

10. Hellstrom P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012.



MAGNUS TISELL
överläkare, docent, sektionschef neurokirurgen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg



CARSTEN WIKKELSØ
överläkare, professor, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg

Biomarkörerna amyloid beta, T-tau och P-tau uppvisade mycket hög noggrannhet i att diagnostisera Alzheimers sjukdom (AD) i en väl definierad studiepopulation insamlad under 2000–2008 i Skaraborg. Det homogena materialet bestod av konsekutiva patienter som remitterats för kognitiv-medicinsk utredning på demensmisstanke. Dessa undersöktes sedan med avseende på endokrina parametrar. Här presenteras några av de studieresultat som i fjol lades fram i en avhandling av post doc **Per Johansson** vid Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.



Endokrina och diagnostiska aspekter på kognitiv störning

Hormoner fungerar som vektorer för den centralnervösa kontrollen av organismen. Samtidigt utövar flera perifert syntetiserade hormon inflytande över hjärnans aktiviteter. Samspelet mellan de endokrina och neurala reglersystemen är komplext. I den här artikeln redovisas i korthet ett litet urval av hormonella faktors samband med begynnande kognitiv svikt.

I den avhandling som lades fram ifjol var ett av huvudsyftena att validera de biomarkörer i cerebrospinalvätskan (CSF) som vid tidpunkten för upprättandet av studieprotokollet 1999 började vinna tilltagande användning i diagnostiken av Alzheimers sjukdom (AD). Det andra huvudsyftet var att undersöka hormonella avvikelser hos patienter med kognitiv svikt. Därutöver önskade vi studera en markör för



biologiskt åldrande. Avhandlingen baserades på fem originalpublikationer.

HORMONER OCH ÅLD RAND E

Allt fler uppnår en allt högre ålder, en utveckling som kan tillskrivas framsteg inom många områden. Emellertid medför hög ålder försämring av flera kroppsliga funktioner, vilket leder till ökad risk att drabbas av en rad sjukdomar. En stor utmaning för samhället blir att hantera de sociala och medicinska problem som följer av denna tilltagande sjukdoms-
börda.

Hit hör inte minst de sjukdomar som ligger bakom utveckling av demens. Ålder är den starkaste enskilda riskfaktorn för demens. Uppskattningar tyder på att den globala förekomsten av demens överstiger 25 miljoner direkt drab-

bade individer¹. Den åldersspecifika prevalensen av demens, som varierar förhållandevis lite i utsträckning mellan regioner i världen, domineras kvantitativt av Alzheimers sjukdom.

Ett medicinskt perspektiv på åldrandet inkluderar förändringar i våra hormonella system². Sålunda ses i den normala åldringsprocessen förändringar i flera hypofysära hormonaxlar. Ofta handlar det om en nedgång i de cirkulerande hormonhalterna, som i fallet med insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I), sköldkörtel- respektive könshormoner. Det är även känt att låga hormonnivåer kan vara kopplade till kognitiv försämring hos äldre som inte drabbats av demenssjukdom.

Det är dock inte klarlagt om dessa åldersrelaterade hormonförändringar är fysiologiska händelser eller tidiga patologiska processer med potential att leda till avancerad kognitiv dysfunktion, ytterst med demenssjukdomar som AD som

DEMOGRAFISKA DATA FÖR DELTAGARNA I STUDIEN

Grupp	n	M:F	Ålder	BMI	Midje:höftkvot
Alla AD	32	15 : 17	75 (71–77)	23,6 (21,4–25,0)	0,86 (0,76–0,92)
AD	18	8 : 10	73 (69–76)	23,0 (20,7–24,9)	0,84 (0,76–0,90)
AD vask*	7	3 : 4	77 (76–78)	22,9 (22,5–26,0)	0,89 (0,75–0,92)
MCI-AD	6	3 : 3	72 (70–76)	25,1 (22,4–26,0)	0,85 (0,81–0,91)
MCI-AD vask*	1	1 : 0	71	26	0,95
Andra	15	10 : 5	74 (72–77)	24,9 (21,4–25,8)	0,90 (0,85–0,93)
VAD	7	5 : 2	75 (72–77)	25,3 (21,1–25,9)	0,90 (0,82–0,95)
DLB	4	3 : 1	74 (73–76)	21,5 (20,1–24,7)	0,91 (0,90–0,94)
MCI-VAD	3	2 : 1	74 (73–76)	23,0 (22,1–24,1)	0,85 (0,85–0,89)
MCI-FTD	1	0 : 1	67	25,6	0,89
Stabil MCI	13	5 : 8	72 (69–74)	24,1 (23,0–25,9)	0,82 (0,78–0,89)
Kontroller	20	10 : 10	75 (70–78)	23,7 (22,8–25,3)	0,88 (0,82–0,91)

Tabell 1. Demografiska data. Inklusionkriterier för såväl patienter som kontroller inbegrep ålder 65–80 år, BMI 20–26 kg/kvm och midje:höftkvot 0,65–0,90 för kvinnor och 0,70–0,95 för män. Data anges som median (25–75 percentiler). Förklaringar: * = AD med cerebrovaskulära inslag; DLB = Lewybody demens; FTD = frontotemporal demens; M = män; F = kvinnor.

följd. Studier av eventuella samband kräver omsorgsfull planering för att inte skymmas av påverkande faktorer som kön, kroppssammansättning (förhållandet mellan fett- och muskelmassa), stress, komorbiditet, läkemedelsanvändning, fysisk svaghet, grad av motion, kaloriintag respektive immunstatus.

BIOMARKÖRER FÖR AD

I diagnostiken av AD och andra demenssjukdomar spelar biomarkörer en viktig roll och de ligger till grund för bedömning av prognos och val av behandling. I Sverige finns en stark tradition av att mäta halter av proteiner i ryggvätskan. Numera närmast klassiska biomarkörer vid AD utgörs av amyloid beta ($A\beta_{1-42}$) och tauproteiner (T-tau och P-tau), vilka tros avspegla den huvudsakliga patologin med inlagring av extracellulära amyloida plack respektive axonal degeneration och intraneuronal tanglebildning.

Dessa biomarkörer är relativt tidsstabla under sjukdomens fortskridande och har visats användbara även i de tidiga stadierna av AD som föregår etablerad klinisk demens. Markörerna är välstuderade och används i kombination med $A\beta_{1-42}$ och tauproteiner en diagnostisk sensitivitet och specificitet kring cirka 90 procent för kliniskt diagnostiserad AD kontra kontroller. Likväl har dessa alzheimerbiomarkörer visats ha lägre prediktivt värde i heterogena studiepopulationer, något som möjligen kan härledas till skillnader i provtagning och provhantering samt kliniska och diagnostiska procedurer.

Ett syfte med avhandlingen var att validera de mest använda CSF-biomarkörerna för de typiska förändringarna för AD och andra reella kognitionsstörande sjukdomar. Tillvägagångs-

sättet var att i en väldefinierad kohort samla in data från såväl patienter som en grupp av friska jämförelsepersoner.

HORMONELLA AVVIKELSER

Med dessa data skulle det därefter finnas förutsättningar att angripa det andra huvudsyftet, att öka förståelsen av i vilken utsträckning hormonella aberrationer spelar en patofysiologisk roll i uppkomst av kognitiva symtom. Vid studiestarten var det föga känt om hormonella nivåer var relaterade till dessa alzheimerbiomarkörer eller till någon markör för biologiskt åldrande.

För att kunna påvisa eventuella gruppkillnader i endokrint perspektiv var vi måna om att exkludera personer med känd benägenhet för avvikelser i de hormonsystem vi avsåg mäta. Sålunda utgjorde diabetes mellitus, BMI under 20 eller över 26, kreatinin över 175 mmol/L, alkoholmissbruk eller tidigare hjärtinfarkt exklusionskriterier. Likaså utesluts patienter med malignitet, subduralhematom eller med behandling i form av demensläkemedel eller kortison. Studiepopulationen bestod av 60 konsekutiva kaukasiska patienter (30 män, 30 kvinnor) i åldern 65–80 år som remitterats för utredning av kognitiv svikt. 20 frivilliga åldersmatchade kontrollpersoner (10 män, 10 kvinnor) rekryterades, dels bland anhöriga och dels via tidningsannonsering. Kontrollerna tilläts inte ha vare sig någon subjektiv upplevelse av eller verifierad form av kognitiva besvär.

Kliniska diagnoser för samtliga patienter ställdes av en oberoende demensexpert som hölls ovetande om ryggvätskefynden. Patienterna indelades sedan för den statistiska analysen i grupperna (tabell 1):

i. **AD** (inkluderande patienter med AD och demens med eller utan samtidigt cerebrovaskulärt engagemang) och patienter med lindrig kognitiv störning, *mild cognitive impairment* (MCI), som vid uppföljning befanns ha diagnosen AD (n=32).

ii. **Stabil MCI** (SMCI) (n=13).

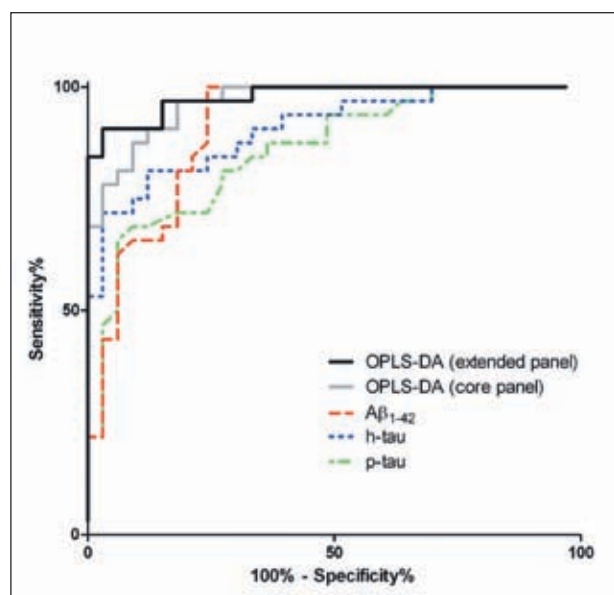
iii. **Andra demenssjukdomar** (n=15).

Alla försökspersoner undersöktes av undertecknad och alla förfaranden, inklusive kognitiva tester och lumbalpunktion utfördes under väl standardiserade förhållanden. Blod, CSF och urin samlades för kliniskkemisk analys. Åldersmarkören telomerlängd i vita blodkroppar analyserades med kvantitativ PCR-teknik.

RESULTAT I FEM DELARBETEN

I *delarbete I* fann vi att de etablerade alzheimerbiomarkörerna amyloid beta ($A\beta_{1-42}$), totalt tau (T-tau) och fosforylerat tauprotein (P-tau) uppvisade en extremt god förmåga att diagnostisera AD gentemot de kombinerade grupperna av kontroller och SMCI. Uttryckt i form av ett etablerat mått på modellers prediktiva precision, *Area Under Receiver Operation*

DIAGNOSTISK PRECISION UTTRYCKT I RECEIVER OPERATION CHARACTERISTICS (ROC).



Figur 1. Alzheimers sjukdom (AD) (n=32) jämfördes i den multivariata analysen med de kombinerade grupperna av kontroller (n=20) och stabil lindrig kognitiv störning (n=13). AUROC för kombinationen av alla undersökta biomarkörer (OPLS-DA extended panel) var 0,98 (95% CI 0,95–1,00; $p < 0,0001$), för kombinationen av $A\beta_{1-42}$, T-tau och P-tau (OPLS-DA core panel) 0,97 (95% CI 0,93–1,00; $p < 0,0001$), för $A\beta_{1-42}$ 0,91 (95% CI 0,84–0,98, $p < 0,0001$) för T-tau 0,91 (95% CI 0,84–0,98, $p < 0,0001$) och för P-tau 0,86 (95% CI 0,77–0,95, $p < 0,0001$).

Characteristics (AUROC), uppnåddes värdet 0,97 (95% CI 0,93–1,00; $p < 0,0001$) Se figur 1. Den diagnostiska träffsäkerheten låg högre än vad som rapporterats i tidigare studier. Vi utvärderade även det diagnostiska värdet av en utökad panel av amyloidrelaterade markörer, vilket endast mycket marginellt kunde öka den diagnostiska noggrannheten (AUROC 0,98).

I *delarbete II* studerade vi serum- och CSF-koncentrationer av insulinlike growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 (IGFBP-3) och insulin samt undersökte associationen mellan IGF-I och IGFBP-3 i vår väldefinierade kohort.

Vi fann att serum-IGF-I-nivån var ökad hos patienter med AD eller andra demenssjukdomar jämfört med friska kontroller ($p = 0,01$ respektive $p < 0,05$), medan nivån av IGF-I i CSF var oförändrad. Vidare påvisades koncentrationen av IGFBP-3 vara förhöjd i serum hos såväl AD- som SMCI-patienter jämfört med kontrollerna ($p = 0,01$ respektive $p < 0,05$).

I *delarbete III* var avsikten att jämföra nivåer av tyreoidhormon i serum respektive CSF hos patienter med AD med patienter med andra demenssjukdomar och friska kontroller. Vi studerade även huruvida det fanns samband mellan tyreoidhormonnivåer och kognitiv funktion respektive alzheimerbiomarkörer.

I studien sågs en marginell ökning av serumnivån av tyreoidstimulerande hormon (TSH) hos AD-patienter jämfört med andra demenssjukdomar, SMCI och kontroller. Ett resultat som stod sig även efter att vi exkluderat deltagare med tyreoidperoxidasantikroppar (TPO-ak)-titrar vid övre referensvärdet. Resultat skulle kunna indikera en tyreoidaunderfunktion vid AD.

Serumkoncentrationer av total tyroxin (T4) och total trijodtyronin (T3) observerades lika mellan grupperna. Dock sågs i CSF klart lägre T4-koncentration hos patienter med AD eller andra demenssjukdomar jämfört med friska kontroller (båda $p = 0,001$). Man kan spekulera i om detta avspeglar en minskad/defekt transport av T4 över blodhjärnbarriären. Någon skillnad mellan TSH och T3 i CSF-nivåerna mellan grupperna påvisades inte, men kvoten T3/T4 visades ökad vid AD och andra demenssjukdomar jämfört med kontroller.

T3-tillgången i hjärnan har tillskrivits ett beroende av intracellulär dejodinerings av T4. Finndet av oförändrad CSF-nivå av T3 och en ökad T3/T4-kvot kan spekulativt representera en kompensatoriskt ökad dejodinasaktivitet. I den totala studiepopulationen visades totala CSF-nivåer av T4 korrelera positivt till MMSE score ($r = 0,26$; $p < 0,05$) och negativt till CSF-nivån av T-tau ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Detta skulle kunna tala för en möjlig hypometabolism vid demens.

I *delarbete IV* mättes könshormoner i serum och CSF med hjälp av gas- eller vätskemasspektroskopi. Bestämning av könshormonbindande proteiner (SHBG) i blod samt kortisolkoncentrationer i urin och serum gjordes med hjälp av konventionella analysmetoder. Patienterna med kognitiva symptom visade högre 24-timmars urinkortisolnivåer och ökade serumnivåer av dehydroepiandrosteron (DHEA) och dess sulfater, DHEAS, androsteron (ADT) samt östron (E1) och dess sulfater (E1S).

När män och kvinnor analyserades separat sågs ökade serumkoncentrationer av E1 och E1S hos både män och kvinnor. Ökade nivåer av könshormoner och kortisol sågs endast hos kvinnor med kognitiv svikt. Fler studier behövs för att bestämma om dessa förändringar är orsakade av, eller representerar konsekvenser av, kognitiv svikt.

”Sammantaget hade biomarkörerna $A\beta_{1-42}$, T-tau och P-tau mycket hög noggrannhet i att diagnostisera AD i en väl definierad studiepopulation.”

TELOMERLÄNGD SOM MARKÖR

Telomerer skyddar kromosomer från skadlig rekombination och degradering. Förkortning av telomererna ökar med åldern och fungerar som ett räkneverk för delningarna en cell kan genomgå. Av detta följer att telomerlängd kan utgöra ett mått på biologisk ålder.

Det är inte klart om en låg leukocytelomerlängd (LTL) är en riskfaktor för demens. Därför valde vi att i en pilotstudie undersöka LTL hos patienter med MCI eller AD och utvärdera om det finns någon relation mellan LTL och CSF-biomarkörer. Av *delarbete V* framgick att AD-patienter och kontroller hade liknande LTL medan SMCI-patienterna hade minskat LTL jämfört med AD-patienter ($p=0,02$) och kontroller ($p=0,008$). Detta skulle kunna tala för SMCI som ett mer godartat åldersassocierat tillstånd.

KONKLUSION

Sammantaget hade biomarkörerna $A\beta_{1-42}$, T-tau och P-tau mycket hög noggrannhet i att diagnostisera AD i en väl definierad studiepopulation. Det fanns flera skillnader i hormonella nivåer hos patienter med AD. Med avseende på IGF-I och tyroxin tyder resultaten på minskad transport av dessa hormoner genom blodhjärnbarriären. Avvikelse i könshormoner och kortisol var mer markerade hos kvinnliga patienter. Låg LTL indikerar möjligen ett tydligare biologiska åldrande som en orsak till kognitiva symtom hos SMCI-patienter. Låg LTL verkar däremot inte vara en riskfaktor för övergång från MCI till AD.



PER JOHANSSON
post doc, avdelningen för invärtes medicin och klinisk nutrition, Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet
pmj@gu.se

REFERENSER

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*. 2013;9(1):63-75.
2. Lamberts SWJ, Van Den Beld AW, Van Der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278(5337):419-424.
3. Johansson P, Mattsson N, Hansson O, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: Diagnostic performance in a homogeneous mono-center population. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;24(3):537-546.
4. Johansson P, Åberg D, Johansson JO, et al. Serum but not cerebrospinal fluid levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) are increased in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. Sep 2013;38(9):1729-1737.
5. Johansson P, Almqvist EG, Johansson JO, et al. Reduced cerebrospinal fluid level of thyroxine in patients with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. Jul 2013;38(7):1058-1066.
6. Johansson P, Johansson JO, Labrie F, et al. Mild dementia is associated with increased adrenal secretion of cortisol and precursor sex steroids in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Sep 2011;75(3):301-308.
7. Movérare-Skrtic S, Johansson P, Mattsson N, et al. Leukocyte Telomere Length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's Disease: A pilot study. *Experimental Gerontology*. 2012;47(2):179-182.



FÖR BEHANDLING AV TRANSTHYRETIN FAMILJÄR
AMYLOID POLYNEUROPATI (TTR-FAP). EN PROGRESSIV,
FATAL NEURODEGENERATIV SJUKDOM.

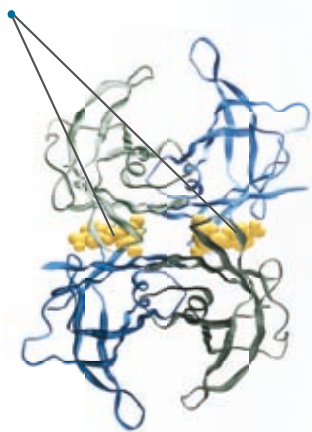


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

VYNDAQEL binder selektivt till
transtyretinkomplexen
och stabiliserar dem^{1,2}.



Referenser:

1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Vyndaqel® (tafamidis meglumin) N07XX08. Rx-läkemedel utanför subventionssystemet. 20mg mjuka kapslar. **Godkänd indikation:** Vyndaqel är indikerad för behandling av transthyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med Vyndaqel. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Senaste översyn av produktresumén: 2013-08-20. För mer information se www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Pfizer AB
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna
Tel: 08-550 520 00
Fax: 08-550 520 10
www.pfizer.se





LÅG FAMILJÄR RISK

Registerbaserad studie visar

En ny studie från Karolinska institutet visar på lägre risker för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS än vad tidigare studier har visat. Den nya studien visar också att det inte finns någon skillnad i risk mellan könen, till skillnad från tidigare undersökningar som visat ökad risk för släktingar på mödernet. Skillnaden i resultat mot tidigare studier tros bero på att studien bygger på heltäckande register och att den använder kontroller vid skattning av de relativa riskerna. Här presenteras studien av civilingenjör **Helga Westerlind**, Karolinska institutet, Solna.

Multipel skleros (MS) är en komplex sjukdom som tros orsakas av både genetiska och miljömässiga faktorer. Genom att studera sjukdomsrisk för familjemedlemmar till drabbade individer kan man få ledtrådar till antalet gener som är involverade i sjukdomen och hur stor del av risken som kan tillskrivas gener respektive miljö. Tidigare studier av familjära risker för MS har visat på hög risk för nära släktingar och en ökad risk för släktingar på mödernet.

I denna studie, grundad på svenska populations- och sjukvårdsregister, fann vi lägre risker än tidigare publicerade re-

sultat och likvärdiga risker för släktingar på mödernet och fädernet. Nedan följer en sammanfattning av studien och resultatet. Studien är publicerad i sin helhet i tidningen *Brain*¹.

MATERIAL OCH METOD

Till studien använde vi oss av de heltäckande nationella register som finns tillgängliga i Sverige. Genom att med personnumren som utgångspunkt koppla ihop registren kunde vi identifiera dem som i Sverige fått diagnosen MS, deras släktingar och om någon släkting eventuellt hade MS-diag-

nos. Vid tidpunkten för studien innehöll det nationella befolkningsregistret närmare 15 miljoner individer med uppgift om svenskt personnummer och kön.

Genom att använda multigenerationsregistret, där en individs föräldrar och eventuella adoptivföräldrar registreras, kunde vi identifiera första- och andragradssläktingar, kusiner och adoptivsläktingar av första graden. Identifiering av tvillingar gjordes genom Svenska tvillingregistret.

Slutenvårdsregistret (PAR) som introducerades 1968, innehåller datum för besök och ICD-kod för diagnos och från 2001 även öppenvårds- och specialistvårdsbesök. Sedan 1989 anses PAR ha fullständig nationell täckning². PAR kompletterades med öppenvårdsregistret i Stockholm (VAL) som etablerades 2001 och som registerför öppenvårdsbesök till sjukvården i Stockholms län.

Svenska MS-registret (SMSreg) upprättades på tidigt 2000-tal och har i dag utvecklats till Svenska Neuroregister där ett flertal andra neurologiska diagnoser ingår. Endast individer med diagnosen MS inkluderades i studien.

Samtliga register länkades ihop av Statistiska Centralbyrån som även anonymiserade all data.

En individ klassades som MS-patient om den fanns i SMSreg, eller någon gång diagnostiserats med MS i PAR eller VAL enligt International Classification of Disease (ICD)-koderna för MS (ICD-8: 340, ICD-9: 340, ICD-10: G35).

De ålderskorregerade absoluta riskerna beräknades med Strömögens omodifierade metod. För de 95-procentiga konfidensintervallen (KI) användes den sammanlagda viktade summan av riskperioden som nämnare.

De relativa riskerna var lägre än vad som framkommit i de flesta tidigare rapporter med en risk för syskon på 7,1 (95% KI: 6,4–7,9) och för barn 5,8 (95% KI: 5,2–6,5). Det fanns inga signifikanta skillnader i risker mellan könen och för andra gradens släktingar och kusiner samt adoptivsläktingar fanns heller ingen signifikant ökad risk.

Den ålderskorregerade absoluta risken för enäggstvillingar var 17,3 procent och den relativa risken 23,6 (95% KI: 8,71–64,0). För tvåäggstvillingar var den ålderskorregerade risken 1,9 procent och den relativa risken befanns inte vara signifikant.

I heritabilitetsanalysen skattades 64 procent (95% KI: 36–76) av variansen kunna tillskrivas gener, medan 35 procent (95% KI: 24–51) tillskrevs individuella riskfaktorer och endast 1 procent (95% KI: 0–18) skattades bero på den delade miljön, vilket är icke-signifikant.

”Studien visar att det är lägre risk än vad som tidigare publicerats för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS och riskerna är likvärdiga för båda könen.”

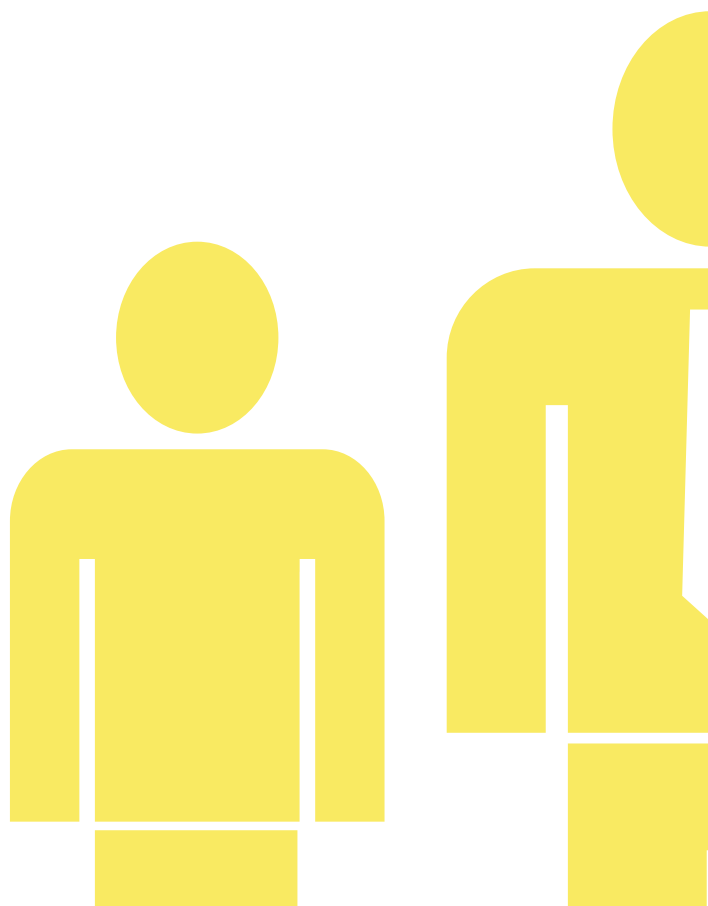
på låg familjär risk för MS

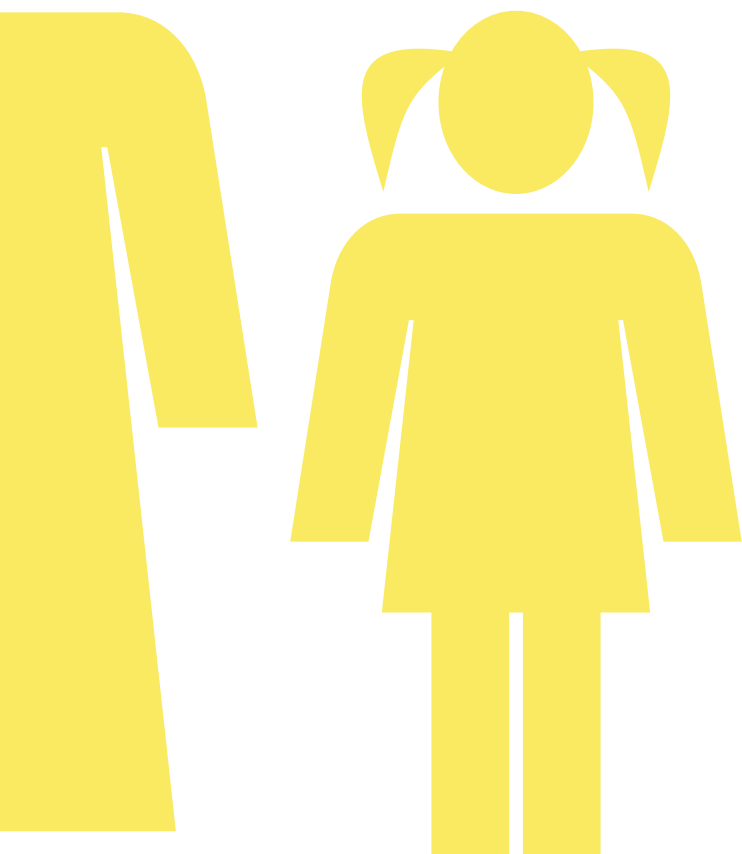
För varje person med MS och släkting valdes slumpvis upp till 10 matchade kontrollpersoner med släkting. Kontrollpersonen, som inte själv hade MS, matchades mot MS-patientens födelseår och kön, och kontrollpersonens släkting mot MS-patientens släktings födelseår, kön och släktskap. De relativa riskerna beräknades med en Cox-regression och de matchade variablerna inkluderades i modellen. P-värdena justerades med Bonferroni-korrektion med en faktor 76.

En heritabilitetsanalys, där man med hjälp av tvillingdata försöker skatta hur stor del av variansen som kan attribueras till gener respektive miljö, gjordes med programmet OpenMx³. För att öka den statistiska styrkan hos analysen inkluderades cirka 2,5 miljoner hel- och halvsyskonpar i analysen.

RESULTAT

Totalt identifierades 28 396 individer med MS-diagnos. Samtliga resultat återfinns i sin helhet i artikeln¹. För barn till en MS-patient var den ålderskorregerade risken 1,92 procent, medan den för syskon till MS-patienten skattades till 2,55 procent.





DISKUSSION

De flesta tidigare studier av familjära risker har rapporterat höga risker för nära släktingar till MS-patienter. Vi presenterar här ett resultat där den familjära risken att få MS skiljer sig från tidigare studier.

De absoluta riskerna skiljer sig dock inte så mycket från den metaanalys som gjordes 2013 av O’Gorman et al⁴. Den stora skillnaden ligger i skattningen av de relativa riskerna, där våra resultat i de flesta fall skiljer sig signifikant från metaanalysen och halverar, eller i vissa fall är så låga som en tiondel, av tidigare publicerade studier. Vi tror att denna skillnad mellan resultat till största del kan tillskrivas att vi använt matchade kontrollpersoner för att beräkna bakgrundsrisken.

MS har ökat i både prevalens och incidens i Sverige och andelen kvinnor med diagnosen har ökat i förhållande till antalet män⁵. Registrens täckningsgrad skiljer sig dock mellan åren. Genom att använda kontrollpersoner som är matchade både på födelseår och kön anser vi att vi har gjort en mer korrekt bedömning av bakgrundsrisken än tidigare studier.

Jämför man resultatet från denna studie med resultat från andra undersökningar, som använt sig av registerdata och inte förlitat sig på individers rapportering av drabbade släktingar, är skillnaden mindre markant. I en studie från Danmark baserad på det danska MS-registret rapporterades exempelvis en relativ risk för syskon på 8,6 (95% KI: 5,2–14,2) och för barn 6,8 procent (95% KI: 5,3–8,7)⁶.

Heritabilitetsanalysen bekräftar mycket av den forskning som gjorts tidigare på MS etiologi: MS är till största delen en genetisk sjukdom. I heritabilitetsanalysen antas en sjukdom orsakas av två komponenter: gener och miljö. Miljön

delas sedan upp i den miljö som delas i ett hushåll och den miljö som utgör individuella riskfaktorer för en individ. I den här studien befanns den delade miljön inte ha någon signifikant betydelse, vilket stämmer väl överens med att de miljöfaktorer som identifierats som risk för sjukdomen, som rökning och övervikt, är risker som den enskilde individen utsätts för.

Att tvåggstvillingar har lägre risk än syskon att utveckla sjukdomen MS är ett resultat som tidigare observerats i en dansk studie⁷. Den studien lade även fram en teori om att det är fördelaktigt för immunförsvaret att som foster dela livmoder med en individ med en olik genetisk uppsättning, det vill säga en tvåggstvilling, jämfört med sin egen.

SAMMANFATTNING

Studien visar att det är lägre risk än vad som tidigare publicerats för släktingar till MS-drabbade individer att utveckla MS och riskerna är likvärdiga för båda könen. Vi tror att detta kan förklaras med användandet av heltäckande nationella register och matchning av slumpvis utvalda kontrollpersoner. Detta innebär att vi kan ha identifierat en större del av generna som bidrar till sjukdomen än som tidigare skattats. Studien finns tillgänglig i sin helhet för alla att ladda ner via tidningen Brains hemsida.



HELGA WESTERLIND
civilingenjör, doktorand, Klinisk neurovetenskap,
Karolinska institutet, Solna
helga.westerlind@ki.se

REFERENSER

1. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risk for multiple sclerosis - a registry based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014; 137(Pt 3):770–8.
2. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*. 2011; 11:450.
3. Boker S, Neale M, Maes H, et al. OpenMx: An Open Source Extended Structural Equation Modeling Framework. *Psychometrika*. 2011; 76(2):306–317.
4. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(1):1–12.
5. Westerlind H, Boström I, Stawiarz L, et al. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult. Scler. J*. 2014; In Press.
6. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am. J. Epidemiol*. 2005; 162(8):774–8.
7. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, et al. Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. *Mult. Scler*. 2005; 11(5):500–3.



NIS för läsplatta!

Är du en av de som föredrar att läsa tidningen elektroniskt?
Eller vill ha tidningen både i pappersformat och som blädderbar PDF?

Om svaret är JA på någon av frågorna ovan så anmäler du ditt intresse genom att skicka ett mail till redaktionen@pharma-industry.se

NEUROLOGMOTTAGNINGEN, HELSINGBORG LASARETT

Varmt, hjärtligt och

Vid Neurologi i Sveriges besök på Neurologmottagningen på Helsingborgs lasarett är mottagandet varmt, hjärtligt och entusiastiskt. Det märks att den sammantrimmade personalen brinner för sina uppgifter och gör det i en kollektiv anda.

När vi efter några timmars rundvandring och intervjuande bjuds in att delta vid lunchen är stämningen otvungen. Avspänd arbetslunch, är väl kanske den mest adekvata beskrivningen. Skämt, allvar, privata och professionella ämnen avhandlas huller om buller.

Det är ett väl sammansvetsat sällskap vi besöker. Där humor tydligt uppskattas. Sannolikt ett bra, eller rentav nödvändigt, verktyg i en verksamhet som innehåller så mycket allvar och tragiska öden. Karin Johnsson är sektionschef för neurologi och har förberett vårt besök på bästa sätt.

FRÅN LUND TILL HELSINGBORG

Vi guidas runt av Kristina Källén, en av landets ledande neurologer, som kom till Neurologmottagningen i Helsingborg 2012.

– Min bakgrund är att jag är utbildad i Göteborg och fick min neurolog-specialistutbildning i Lund. Lund är min barndomsstad och där har jag arbetat i 23 år. Jag disputerade 1999 och vidareutbildade mig i USA ett år kring millennieskiftet.

– I Lund var jag sedan med om att bygga upp en modern epilepsiutredningsavdelning, med bland annat enkelrum, intensivvårdssängar med möjlighet att filma 24 timmar om dygnet med fasta kameror i taket. Det innebär att vi har fullt fokus på patienterna dygnet runt från ett kontrollrum, säger Kristina Källén.

Vi enas om att uttrycket hightech passar perfekt i sammanhanget. Kristina Källén fortsätter:

– De första studenterna kom hit till Helsingborg våren 2012. Då började jag

här på deltid. Jag såg det som en fantastisk möjlighet att få bygga upp någonting nytt igen efter allt mitt arbete med epilepsi i Lund. Dessutom är det här ett helt nytt koncept med regionalisering av hela terminer under läkarutbildningen. Jag hade några månader på mig att organisera studenternas termin sju, vilket naturligtvis mina företrädare lagt grunden för.

– Planeringen för den här verksamheten startade tre år innan de första studenterna var på plats, med ett väl genomtänkt koncept för it-service som ger stöd för produktion av e-learningsmaterial som komplement till traditionell undervisning.

– Man skulle kunna säga att jag kom till dukat bord. Sedan har ju jag satt min prägel på framförallt den neurologiska utbildningen, inte minst med tan-

entusiastiskt



Kristina Källén på avdelningens
fina balkong med magnifik utsikt
över Helsingborg.

ke på "skarpt läge"-träning, med mycket upprepningsövningar. Bland annat med standardiserade scenarier, med avancerade elektroniska dockor, som styrs från ett kontrollrum. På så sätt kan så kallade vitalparametrar följas och styra studenternas agerande i akutträningen.

ALLMÄN NEUROLOGI OCH STROKE-VÅRD

Neurologsektionen har i dag nio specialläkare totalt. Uppagningsområdet utgörs av nordvästra Skåne och motsvarar ett befolkningsunderlag på cirka 250 000 personer.

Verksamheten består av allmän neurologi och akut strokevård. Den har två avdelningar och det finns även en strokeenhet som man samarbetar med på närliggande Ängelholms sjukhus. Dessutom bedriver man mottagning i stor skala, har konsulterande verksamhet och en väl utvecklad dagvård.

Lena Weidmar är enhetschef för mottagningen/dagvård. Hon är chef på 25 procent. Övrig tid arbetar Lena som sjuksköterska på mottagningen.

– Vi har en dagvård där vi tar emot cirka 100 patienter i månaden. Det är framförallt infusionsbehandlingar, men i samband med att vi nu utvecklar vårt teamarbete kan även andra patienter bli aktuella för dagvården, säger Lena Weidmar.

Dagvården bemannas av en sjuksköterska och en undersköterska. Det finns tre sjuksköterskor på mottagningen och de ansvarar för dagvården en vecka i taget.

– För att kunna avlasta slutenvården, som är hårt belastad, jobbar vi också med att se vilka patienter som skulle kunna tas om hand i öppenvård. Ett exempel är tappstesterna vid utredning av normaltryckshydrocefalus. Detta gjordes tidigare på vårdavdelning, men där har vi nu utarbetat rutiner så att dessa patienter tas om hand på mottagningen.

– Vi arbetar för tillfället mycket med att utveckla vårt teamarbete för MS-, Parkinson-, epilepsi- och ALS-patienter. Vi har sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator knutna till mottagningen. Vi har också tillgång till dietister och logopedier i de fall där det behövs, säger Lena Weidmar.

STÅR SIG INTERNATIONELLT

Till strokeenheten och den allmänneurologiska avdelning kommer patienterna främst via akutmottagningen. Man tar även frekvent över patienter från Neurokirurgiska kliniken i Lund och några patienter direktinläggs eller tas in från intern väntelista.

– Vår forskning och behandling här i Helsingborg står sig mycket bra på ett nationellt plan. De senaste fyra åren har vi jobbat väldigt mycket med framförallt utveckling av trombolysverksamheten och ökat den från att bara tre till fyra procent av våra patienter behandlas med

**"Det är ett väl
sammansvetsat
sällskap vi besö-
ker. Där humor
tydligt uppskat-
tas."**

trombolys till att i dag ligga på sjutton till arton procent, säger Björn Klemmedson, avdelningschef på strokeenheten.

Han fortsätter:

– Likadant är det för direktinläggningen av strokepatienter från akuten till vår avdelning. Där har vi gått från femtio procent till att nu ligga på en stabil nivå runt åttio procent. Jag ser det som resultatet av ett målmedvetet arbete tillsammans med andra enheter.

Som så ofta inom vården glider samtalet dock in på resurser. Befintliga eller saknade.

– Vi har sett en utveckling av sjukvården de senaste åren, som gör att vi för att kunna arbeta optimalt med den här patientgruppen gärna hade sett fler resurser, säger Björn Klemmedson.

FINNS DET ETT REALISTISKT UTRYMME FÖR DET?

– Vi är ju mitt inne i en omfattande omorganisation med stora besparingskrav. Så inom den närmsta framtiden finns

det inga möjligheter. Därför är det angeläget att försöka se andra arbetssätt.

– Tanken nu är att förbättra samarbetet mellan akut- och närsjukhus, men också med kommun och primärvård. Helt enkelt att försöka hitta andra sätt att använda de resurser vi har i dag, säger Björn Klemmedson och gör en positiv reflektion:

– Strokevården som vi jobbar med har utvecklats otroligt de senaste åren. Jag tycker Region Skåne har gjort en bra satsning med att försöka förbättra strokevården genom att jobba tillsammans med kommuner och primärvård. Att försöka se det här som en enda kedja i stället för som olika stuprör på patientens väg och det ger ett bra resultat, säger Björn Klemmedson.

POSITIV UTVECKLING

Sektionschefen Karin Johnsson visar för övrigt stor uppskattning över Björn Klemmedsons arbete:

– Det tog några år att få till en väl fungerande strokeenhet och han har gjort ett fantastiskt arbete.

Neurologsektionen på Helsingborgs lasarett har haft en mycket positiv utveckling.

– När jag för första gången tjänstgjorde i Helsingborg, kring sekelskiftet, fanns här tre neurologer, inga ST-läkare i neurologi, tolv vårdplatser för neurologpatienter, ingen strokeenhet, ingen dagvård och ingen profilerad neurologimottagning, säger Karin Johnsson.

– I dag är vi nio neurologer, vi har tre ST-läkare och ytterligare två på väg in. Vi har en strokeenhet med särskild övervakningssal och totalt 21 vårdplatser. Dessutom har vi en allmänneurologisk avdelning med elva vårdplatser.

– Vi har vuxit ur vår första neurologimottagning och vi har nu även en samlad mottagning plus dagvård med två och en halv sjukskötersketjänst. Sedan två år har vi dessutom ansvaret för neurologiutbildningen av 24 läkarstuderenter per termin.

– Starten av läkarutbildningen gav oss möjligheten att rekrytera Kristina Källén.

När hon börjat här, ombads hon tämligen omgående att ta ett övergripande ansvar för hela termin sju, det vill säga en termin som innehåller neurokursen och ytterligare fem ämnen. Detta gav i



Björn Hedström instruerar läkarstudenter i akut omhändertagande av medvetslös patient på dockan Simon.

sin tur möjlighet att rekrytera ännu en neurolog, förklarar Karin Johnsson.

– Man kan säga att neurologin gått från att vara en något perifer verksamhet på sjukhuset till att i dag vara en viktig del av akutverksamheten. Neurologiska frågeställningar kommer nästan dagligen upp vid jourrapporter och vi anlitas flitigt via våra konsulttelefoner.



Magdalena Naumovska, en av sektionens ST-läkare.

Neurologmottagningen på Helsingborgs lasarett har aldrig varit en självständig klinik under Region Skånes många omorganisationer. I dag utgör man en sektion inom Verksamhetsområde specialiserad medicin.

Karin Johnsson:

– Här ingår också reumatologi och infektion som basspecialiteter plus de



Karin Johnsson leder teamrond på Strokeenheten med deltagande av AT-läkare, sjuksköterska, logoped, sjukgymnast och arbetsterapeut.

”Sedan några år tillbaka är en neurolog i tjänst även söndagar och går in extra under långhelger.”



Lena Weidmar är neurosjuksköterska och chef för mottagning/dagvård.

internmedicinska grenspecialiteterna kardiologi, lungmedicin, gastroenterologi, hematologi, njurmedicin och endokrinologi. Våra inläggande patienter har ofta flera sjukdomar. Då ser jag det närmast som en fördel att ha tillgång till denna breda och djupa kunskapsbas inom ”kliniken”.

– Det är viktigt att hitta utrymme för egen internutbildning inom neurologi, och vi har lyckats klämma in detta regelbundet i våra scheman. Vi har en läsklubb där vi använder den förträffliga tidskriften Continuums temanummer och i vår Journal Club utgår vi från nyligen publicerade artiklar och det känns oerhört tillfredsställande att ha läst bakomliggande studier när läkemedelsföre-



tagen kommer för att presentera nya preparat.

SAMRÅD VID ARBETSLUNCHEN

Sektionen följer också de webbseminarier som Föreningen Akut Neurologi i Sverige (ANS) håller. Dessa seminarier har arrangerats av ANS sedan 2011 och genomförs via direktsändningar på webben.

– Vid våra arbetsluncher har vi möjlighet att samråda om svåra patientfall och vi har konsensusbeslut före insättning av avancerade och ekonomiskt dyrbara behandlingar, säger Karin Johnsson.

Hon utvecklar öppenhet tankarna kring sitt eget arbete som sektionschef:



Björn Klemmedsson är avdelningschef på strokeenheten.

– Det är å ena sidan slitigt att vara både chef och kliniker. Administrationen har en tendens att svälla och jag kan känna mig rädd att tappa i kompetens. Enbart chefskap skulle å andra sidan vara outhärdligt och jag har ändå haft goda möjligheter att påverka verksamheten.

– Sedan några år tillbaka är en neurolog i tjänst även söndagar och går in extra under långhelger. Vi räknar med att på sikt utöka till alla veckans dagar. Under 2013 har vi startat en sjuksköterskebaserad mottagning för patienter som haft stroke.

– Det som samtidigt gör chefskapet lätt är att ha så kompetenta och engagerade medarbetare. Man vill framåt och





Kristina Källén, neurolog med ansvar för termin sju på läkarutbildningen.

har fortlöpande idéer kring hur vi kan utveckla och förbättra. Till exempel har sekreterarna på vår mottagning genomfört ett utvecklingsarbete så att de nu har noggrann kontroll på behovet av nybesökstider och läkarnas väntelistor. Varje läkare går också noggrant igenom sin väntelista för att undvika onödiga kallelser och schemat anpassas till individuella behov.

INTRESSANTA PROJEKT PÅ GÅNG

Fördjupningsarbeten inom läkar- och ST-utbildning ger bidrag till den forskningsverksamhet som Karin Johnsson beskriver som "spirande".

– Vi har flera intressanta projekt på gång och då tre av våra neurologer är disputerade, finns goda förutsättningar. Sjukhuset är välförsett när det gäller forskningsfonder och neurologsektionen har fått anslag till en nystartad studie om förmaksflimmer. Genom att spela in hjärtrytmen under tre veckor hoppas man kunna förbättra diagnostiken.



Karin Johnsson, sektionschef för neurologi.

Neurologer och ST-läkare på avslappnad arbetslunch.

Under vårt besök på Neurologi på Helsingborgs lasarett svävar ett orosmoln envist över mottagningen. En privat neurologmottagning i Helsingborg som funnits i cirka 20 år har inte fått förlängning av sitt vårdavtal. Man förväntas ta över ett stort antal av dessa patienter. Behov finns alltså av ytterligare rekrytering. Kampen mot det allt tuffare ekonomiska klimatet går vidare. Den underlättas av att personalen så påtagligt brinner för sin verksamhet.



MICHAEL LJUNGBERG, Textbyrån MLT
Foto: LENNART TIDMAN, Textbyrån MLT



På senare år har biologisk läkemedelsbehandling gjort att MS, multipel skleros, gått från att vara en sjukdom med successivt tilltagande handikapp till att alltmer bli en kontrollerbar kronisk sjukdom. Därmed ökar också möjligheterna för MS-patienter att stanna kvar i arbetslivet. Sjukgymnasten **Anne Wickström** studerar i sin pågående avhandling bland annat effekten av behandling med biologiska läkemedel på arbetsförmågan och gångförmågan hos MS-patienter.

Viktigt att MS-patienter kan **fortsätta arbeta**

MS är en sjukdom som oftast debuterar tidigt i livet, i åldersgruppen 20–40 år. Detta är huvudorsaken till att MS i västvärlden är den vanligaste orsaken till nedsatt arbetsförmåga bland neurologiskt sjuka. De som insjuknar är ofta i utbildning eller har just tagit steget in på arbetsmarknaden. Detta medför att forskning kring förutsättningar för att fortsatt kunna vara kvar på arbetsmarknaden är särskilt angeläget vid MS.

Patientorganisationen Neuroförbundet genomförde 2012 en enkätundersökning bland 1 200 personer med MS där 20 procent uppgav att de hade förlorat sitt arbete på grund av försämrad rörelseförmåga.

*"Arbetsförmågan
och gångförmågan
ökade mest hos
yngre patienter."*

POPULATION FÖRE NATALIZUMAB

Länge saknades tillräckligt effektiv behandling för att bromsa de inflammatoriska processerna i centrala nervsystemet. Som ett resultat av detta har ande-

len MS-patienter med sjukersättning och sjukskrivning varit mycket hög. I en tidigare utgåva av Neurologi i Sverige¹ beskrevs en ny registerbaserad populationsstudie av personer med MS i Sverige i arbetsför ålder under år 2005. Studiepopulationen var 9 721 personer med diagnosen MS och som varit inlagda på sjukhus eller som fått specialistsjukvård någon gång under åren 2001–2004. Studiepopulationen jämfördes med en fem gånger så stor kontrollgrupp utan MS.

Studien visade att under 2005 hade 62 procent av MS-patienterna i arbetsför ålder någon grad av sjuk- eller aktivitetsersättning jämfört med 14 procent i kontrollgruppen. 37 procent bland MS-patienterna som inte hade sjukersättning hade haft minst en sjukskrivningsperiod längre än 14 dagar under 2005 jämfört med 15 procent i kontrollgruppen.

Denna studie är särskilt intressant dels på grund av att den är populationsbaserad och heltäckande, dels då den mäter förhållanden under 2005, just innan natalizumab (Tysabri), godkändes i Sverige 2006.

Natalizumab tillhör den nya generationen biologiska läkemedel för behandling av MS. Det är en monoklonal antikropp som blockerar passagen av aktiverade lymfocyter över blodhjärnbarriären och därmed kraftigt hämmar in-

flammationen i CNS vid MS². I kontrollerade studier har man kunnat påvisa att natalizumab förhindrar uppkomsten av nya skov med nästan 70 procent och närmare 90 procent av nya inflammationsförändringar på magnetkamera³.

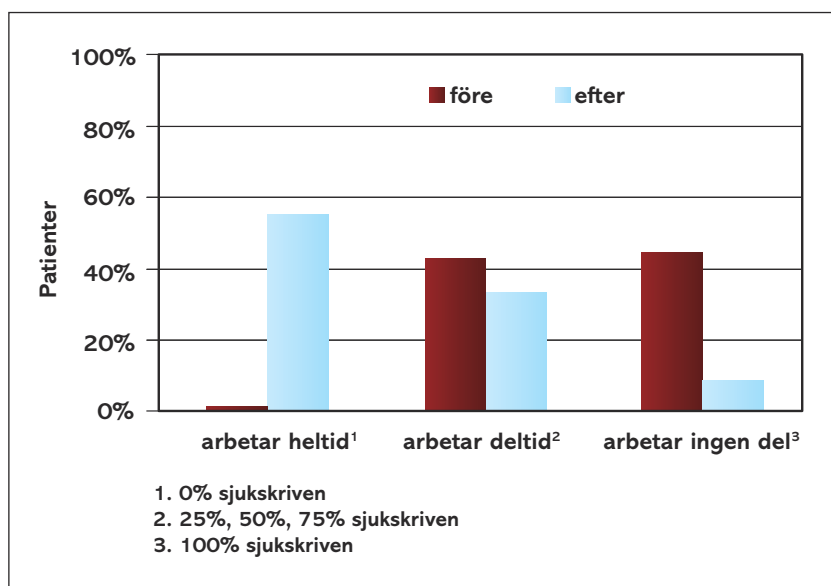
POSITIV EFFEKT PÅ ARBETSFÖRMÅGA

Ganska snart stod det klart för oss och för många som arbetar inom MS-fältet att natalizumab hade en positiv effekt på arbetsförmågan. Patienter som behandlades med natalizumab kunde avbryta pågående sjukskrivning och återgå i arbete i betydligt högre utsträckning än patienter som fick annan MS-behandling. Detta föranledde att vi ville studera hur effektiv inflammationshämmning i form av behandling med natalizumab påverkar arbetsförmågan vid MS.

Vi började med att studera effekt av behandling med natalizumab på arbetsförmåga i en retrospektiv analys. Studien omfattade 202 personer som påbörjade sin behandling med natalizumab under perioden juni 2007 till maj 2008 i Sverige.

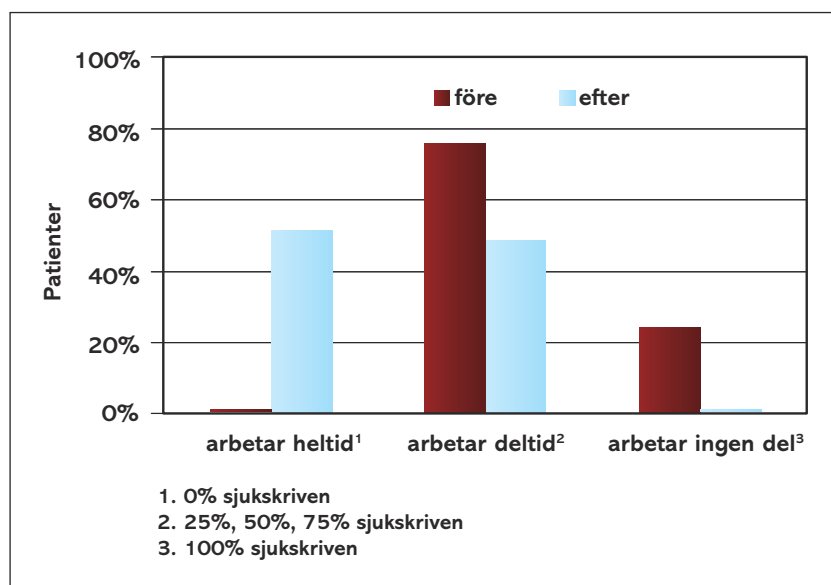
I ett första steg gjordes en hälsoekonomisk analys omfattande samtliga 202 patienter, vilket utfördes i samarbete med Institutet för hälsoekonomi (IHE)⁴. Studien visade att arbetsförmågan ökade signifikant. Analysen visade att den

EFFEKT AV NATALIZUMAB PÅ ARBETSFÖRMÅGA I EN NATIONELL STUDIE



Figur 1. Procentandel patienter (x-axel) som arbetade heltid, deltid eller ingen del före start av behandling med natalizumab och efter 12 månader. Analysen grundar sig på retrospektiva data på de 61 patienter som var helt eller delvis sjukskrivna vid start av behandling. Ett tydligt skifte syns i form av att patienter som var delvis eller helt sjukskrivna kunde gå upp i arbetstid. Efter ett år kunde 56 procent arbeta heltid och endast 10 procent vara helt sjukskrivna.

EFFEKT AV NATALIZUMAB PÅ ARBETSFÖRMÅGA I TYNERGY POST HOC-STUDIEN



Figur 2. Procentandel patienter (x-axeln) som arbetade heltid, deltid eller ingen del före start av behandling med natalizumab och efter 12 månader. Detta är en prospektiv analys av de 58 patienter i TYNERGY post hoc studien som var helt eller delvis sjukskrivna före start av behandling. Efter 12 månader återgick över 50 procent i heltidsarbete och ingen fortsatte vara helt sjukskriven.

ökade arbetsförmågan hade ett produktionsvärde på i genomsnitt cirka 43 500 kronor per år per patient.

I ett nästa steg analyserade vi effekten på arbetsförmåga hos de 125 patienter som hade en anställning före behandlingsstart och efter 1 år⁵. För att ge samma vikt för varje individ, oavsett deras normala arbetstid, uttryckte vi antal arbetade timmar i procent av anställningsgrad. Förändringen mellan mätningarna angavs i procentenheter.

De 61 patienter som var sjukskrivna på hel- eller deltid fördubblade sin arbetade tid från 31 till 60 procentenheter ($p < 0,001$). Före behandlingsstart var 51 procent helt och 49 procent deltidssjukskrivna. Efter ett års behandling arbetade 56 procent heltid, 34 procent deltid och endast 10 procent var helt sjukskrivna (figur 1). Av de 64 patienter som arbetade heltid vid behandlingsstart kunde alla fortsätta arbeta på heltid.

MINSKADE SIN SJUKSKRIVNING

Vi bekräftade dessa resultat med en post hoc-analys av TYNERGY, en prospektiv multicenterstudie där huvudsyftet var att utvärdera effekt av natalizumab på fatigue vid MS. I post hoc-studien analyserades data för arbetsförmåga och gångförmåga⁶. Från de ursprungliga 162 patienterna i TYNERGY begränsades studiepopulationen i vår analys till de MS-patienter som hade någon form av anställning före behandlingsstart. Av dessa 115 patienter var det 58 som var sjukskrivna på heltid eller deltid och 57 som arbetade heltid.

De patienter som hade någon form av sjukskrivning minskade signifikant sin sjukskrivning med i genomsnitt 33 procentenheter efter ett års behandling med natalizumab ($p < 0,001$). Före behandlingsstart var 24 procent helt och 76 procent deltidssjukskrivna. Efter ett år återgick 52 procent till att arbeta heltid och 48 procent deltid (figur 2). De patienter som arbetade heltid före insättning av behandling behöll sin fulla arbetsförmåga efter ett år.

Gångförmågan förbättrades signifikant utvärderat med Six-Minute Walk Test (6MWT) både i gruppen som arbetade heltid och i gruppen som var sjukskriven på hel- eller deltid efter ett års behandling (tabell 1). I gruppen med sjukskrivning korrelerade den ökade

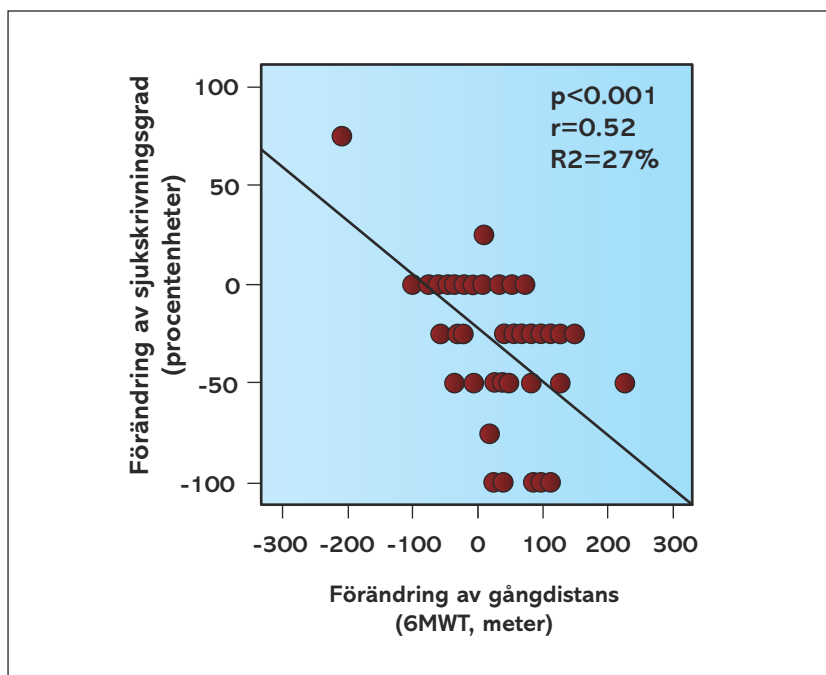
GÅNGDISTANS UTVÄRDERAT MED SIX-MINUTE WALK TEST

	N	Medel vid baslinjen	Medel efter 12 mån	Medel förändring	95% CI	p-värde
Gångdistans (meter)						
Patienter som var sjukskrivna före behandlingsstart	511	476.9	506.0	29.1	(8.9, 49.3)	0.006
Patienter som inte var sjukskrivna före behandlingsstart	502	482.7	512.5	29.7	(8.3, 51.1)	0.007

*Patienter från Danmark var exkluderade, för att de inte deltog i 6MWT (1N=7, 2N=7).

Tabell 1. Mätning av gångdistans före behandlingsstart med natalizumab och efter 12 månader med behandling i TYNERGY post hoc studien. Både för gruppen patienter som var sjukskrivna före behandlingsstart och gruppen patienter som inte var sjukskrivna före behandlingsstart förbättrades gångdistansen signifikant med i medeltal 29 meter. Från de ursprungliga studiegrupperna på N = 58 respektive N = 57 var 71,2 / OBS Nina siffrorna 1 och 2 upphöjda/patienter exkluderade i båda grupperna för att de inte deltog i 6MWT.

SAMBAND MELLAN FÖRBÄTTRAD GÅNGFÖRMÅGA OCH MINSKAD SJUKSKRIVNINGSGRAD VID INSÄTTNING AV NATALIZUMAB



Figur 3. Förändring av sjukskrivningsgrad korrelerade med förändring i gångdistans mätt med Six-Minute Walk Test, för gruppen som hade någon grad av sjukskrivning före insättning av natalizumab. Minskad motorisk trötthet har ett starkt samband med minskad grad av sjukskrivning. Varje punkt representerar en patient.

gångdistansen med minskad sjukskrivning ($r = 0,52$; $p < 0,001$) (figur 3).

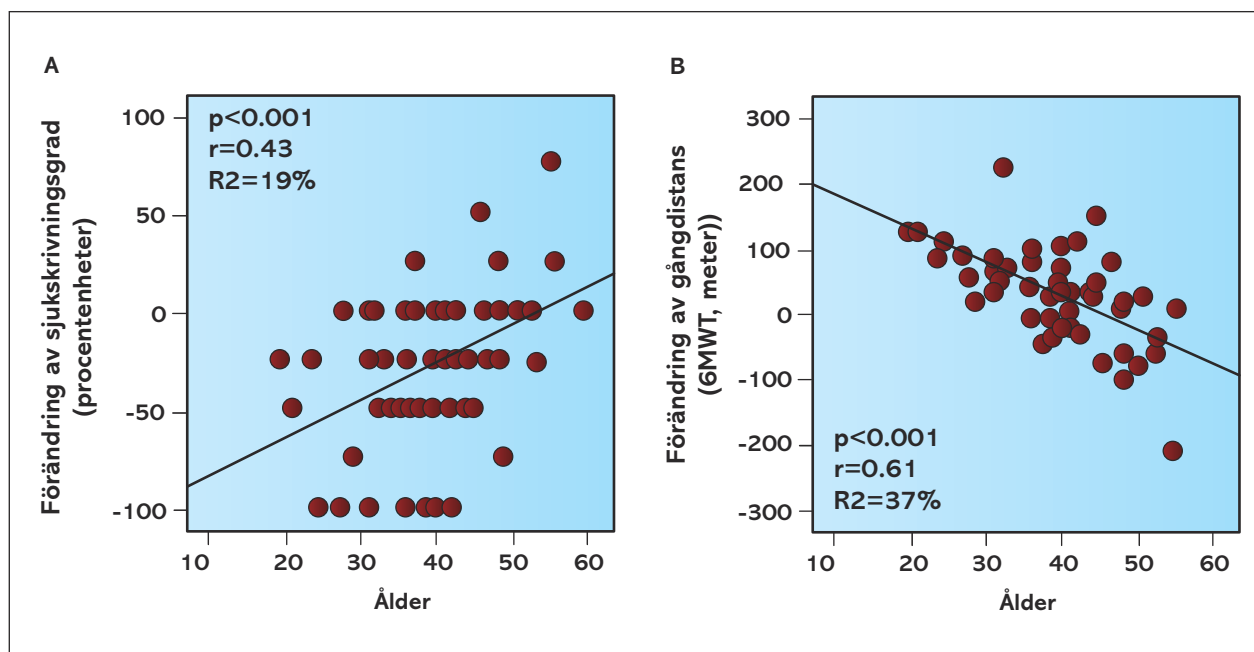
Arbetsförmågan och gångförmågan ökade mest hos yngre patienter (figur 4). En förklaring till detta kan vara att den inflammatoriska processen vid MS tycks vara högst hos yngre personer med MS. Potent behandling som stoppar inflammationen vid MS kan således ha högre effekt på viktiga faktorer relaterat till livskvalitet i denna åldersgrupp. Sammantaget indikerar detta vikten av inflammationskontroll hos yngre patienter vilket kan leda till påtagligt positiva samhällsekonomiska effekter.

VIKTEN AV INFLAMMATIONSKONTROLL FÖR ATT STANNA KVAR I SIN ANSTÄLLNING

I arbeten där det krävs förmåga att gå kan motorisk trötthet som visar sig i form av nedsatt gångdistans få allvarliga konsekvenser. I vår post hoc-analys av TYNERGY-populationen konstaterade vi att insättning av natalizumab gav minskad motorisk trötthet i form av ökad gångdistans utvärderat med 6MWT. Man såg också att resultatet korrelerade med ökad arbetsförmåga, vilket har stor betydelse för en del patienter att kunna stanna kvar i sin anställning.

I studierna har vi studerat insättningseffekt av behandling med natalizumab. Våra data indikerar att hög inflammationsaktivitet har en tydligt negativ effekt på arbetsförmågan. Faktorer som predisponerar för positiv effekt vid

ÅLDER VID INSÄTTNING AV NATALIZUMAB



Figur 4. Regressionsanalys av ålder vid tidpunkt för behandlingsstart och förändring av procentuell grad av sjukskrivning (a) och förändring av gångdistans mätt med Six-Minute Walk Test (b). Yngre personer hade en tendens att öka sin arbetsförmåga och gångförmåga i större utsträckning än äldre personer efter ett års behandling med natalizumab. Varje punkt representerar en person.

insättning av behandling var låg ålder (brytpunkt cirka 40 år) och låg sjukdomsduration (brytpunkt cirka tio år)⁵. För att patienten ska kunna bevara arbetsförmågan i sitt nuvarande arbete är det således oerhört viktigt att ha kontroll över inflammationsaktiviteten genom att tillämpa tidigt insatt, högaktiv, antiinflammatorisk behandling.



ANNE WICKSTRÖM
doktorand och leg sjukgymnast, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, Universitetssjukhuset i Linköping
anne.wickstrom@neuro.umu.se

FORSKARGRUPP

I forskargruppen ingår doktorand och leg sjukgymnast Anne Wickström, Umeå universitet och Universitetssjukhuset i Linköping, docent och överläkare Charlotte Dahle och docent och överläkare Magnus Vrethem, Universitetssjukhuset i Linköping samt docent och överläkare Anders Svenningsson, Umeå universitet och Norrlands universitetssjukhus.

REFERENSER

1. Petter Tinghög et al. Stor brist på kunskap om sjukfrånvaro bland personer med MS. *Neurologi i Sverige*, nr 4-2013, s24-27.
2. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007 Jan; 7 (1): 123-36
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2; 354 (9): 899-910

4. Olofsson, S., A. Wickström, A. Hager Glennard, U. Persson, and A. Svenningsson, Effect of Treatment with Natalizumab on Ability to Work in People with Multiple Sclerosis: Productivity Gain Based on Direct Measurement of Work Capacity before and after 1 Year of Treatment. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 2011. 25(5): p. 299-306.

5. Wickström, A., J. Nyström, and A. Svenningsson, Improved ability to work after one year of natalizumab treatment in multiple sclerosis. Analysis of disease-specific and work-related factors that influence the effect of treatment. *Mult Scler* 2013; 19: 622-630.

6. A Wickström, C Dahle, M Vrethem, A Svenningsson. Reduced sick leave in multiple sclerosis after one year of natalizumab treatment. A prospective ad hoc analysis of the TYNERGY trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458513517590, first published on December 30, 2013. Abstract: <http://msj.sagepub.com/content/early/2013/12/24/1352458513517590.abstract>







HEMTJÄNSTGRUPPER för personer med **DEMENSsjUKDOM** – en lyckad satsning

Sedan ett par år tillbaka skjuter Stockholm stad till extra medel till hemtjänstgrupper som är specialiserade på demens. Satsningen har gett flera goda effekter visar en studie från stiftelsen Äldrecentrum. Bland annat har personalen på kort tid lyckats göra stora skillnader med små medel. Här presenterar utredarna **Karin Gens** och **Sven-Erik Wånell**, Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum, studien.

För tjugo år sedan var det en vanlig uppfattning att en person med demenssjukdom skulle må bäst av att tidigt få flytta till ett gruppboende. I dag har insikten vuxit fram att det bästa är att så länge som möjligt få bo kvar i den invanda miljön. Allt fler äldre med demenssjukdom eller andra kognitiva svårigheter bor kvar i det egna hemmet. Detta är en stor utmaning för hemsjukvården och hemtjänsten. Behovet av en anpassad hemtjänst som har både organisation och kompetens för att kunna ge det stöd som behövs har blivit allt tydligare.

Stockholms stad har i en flerårig satsning avsatt medel för att stimulera hemtjänstutförare till att starta specialiserade hemtjänstgrupper med inriktning mot personer med demenssjukdom. Med start 2012 fick 30 hemtjänstenheter i såväl privat som kommunal regi stimulansmedel för att starta en ny demensgrupp eller vidareutveckla en redan befintlig grupp. Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum har haft uppdraget att i en studie beskriva erfarenheterna av projektets första år.

Det övergripande målet med satsningen är att personer med demenssjukdom ska få en trygg och respektfull omsorg, som ges av personal med rätt kompetens och med hög kontinuitet.

OLIKA UTFORMNING AV GRUPPERNA

Av de 30 demensgrupper som beviljats stimulansmedel drivs sjutton i kommunal regi och tretton i privat regi. Tio av grupperna hade startat

flera år före projektet och använde stimulansmedlen till i huvudsak vidareutbildning och reflektionstid för personalen. Sjutton enheter hade startat demensgrupper under 2012 eller början av 2013 och övriga var på väg att starta. Ungefär 750 personer fick hjälp av dessa 30 demensgrupper. Nio av tio var ensamboende.

Studien visar att de 30 grupperna skiljer sig åt vad gäller organisation, storlek, utbildningsnivå och hur man klarar kontinuerlig handledning och tid för reflektion. I några fall är det en klart avgränsad grupp som ger hjälp enbart till äldre med demenssjukdom, i andra fall har man inte kommit lika långt i processen utan demensgruppen arbetar mer med att stötta och handleda övrig personal som ger hjälp både åt personer med och utan sjukdomen. Några enheter finns på servicehus och har då ett nära samarbete med de sjuksköterskor och den rehabiliteringspersonal som finns på plats.

Det har gått kort tid sedan projektet startade men vissa resultat har redan utkristalliserat sig. Intervjuszvaren pekar tydligt mot att kontaktmannaskapet förstärkts och att man i grupperna alltmer planerar utifrån att det ska vara så få personal som möjligt kring den enskilde. Kunskapsnivån har höjts och personalen har utvecklats i sitt tänkande och sätt att reflektera över arbetet. Reflektionstiden har enligt personalen haft stor betydelse för kvaliteten i arbetet.

LITAR PÅ DEMENSGRUPPENS PERSONAL

Biståndshandläggarna känner sig överlag tryggare med att beställa insatser från en demensgrupp och säger att de i större utsträckning litar på den personalens bedömningar vad gäller behov av insatser och tidsåtgång för dessa, jämfört med den "vanliga" hemtjänsten. Dock ansåg demensgruppernas chefer att biståndshandläggarna borde ta större hänsyn till att det i allmänhet tar längre tid att hjälpa en demenssjuk person, ofta beviljas samma tid som för icke demenssjuka.

Samtliga de 17 anhöriga som intervjuades var nöjda och tacksamma över att deras mamma eller pappa fick hjälp av en demensgrupp. I tio fall hade den äldre först haft hjälp av den "vanliga" hemtjänsten och sedan bytt till en demensgrupp. Så gott som samtliga dessa anhöriga vittnade om stora skillnader. Som en dotter sa;

"Vi hade först utförare A och sedan B. Katastrofer! Vi var inte alls nöjda. Det var ingen som tog ansvar. Dom visste ingenting om demenssjukdom. En gång fick hon inte mat på tre dagar. Personalen sa att dom sett att hon lagade mat och då trodde dom att hon också åt den. Det är skillnad som natt och dag nu."

TRE SEPARATA ORGANISATIONER

I stadens satsning på specialiserade demensgrupper ingår att främja samverkan med husläkarmottagningar och primärvårdsrehabiliteringen. Hemsjukvården i Stockholms län är alltså ett ansvar för landstinget. Rehabilitering inklusive hemrehabilitering och husläkare/hemsjukvård beställs som två separata uppdrag. Hemtjänstpersonalen, distriktssköterskan och arbetsterapeuten finns således i tre olika organisationer. Där det inte finns upparbetade former för samarbetet har de specialiserade grupperna inte lyckats etablera samarbetsformer med primärvården. Det teamarbete som förordas

i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och omsorg för personer med demenssjukdom har därför ännu inte kunnat etableras annat än på stadens servicehus.

De geriatriska klinikernas minnesmottagningar har ett tilläggsuppdrag från landstinget att ge handledning till primärvården och kommunerna. Detta har dock ännu inte inneburit att utförarna av hemtjänsten kunnat få del av detta kompetensstöd. I stället har det köpts in av olika utbildningsanordnare, som exempelvis stiftelsen Silviahemmet. Det kan ses som önskvärt att minnesmottagningarna får tid och uppdrag att handleda personal i specialiserade demensgrupper och för att därmed också skapa relationer mellan geriatriken och demensgrupperna.

SÄRSKILT VIKTIGA FAKTORER

Äldrecentrum har i studien pekat på några faktorer som är särskilt viktiga för att projektet på sikt ska bli framgångsrikt. Personalen bör själv ha valt att arbeta med demenssjuka och ha en grundutbildning inom vård och omsorg. Ledaren för demensgruppen måste ha kunskap och erfarenhet inom området. Demensgruppen bör ha ansvaret för insatserna dygnet runt. Gruppen bör ha formaliserad samverkan med såväl biståndshandläggare som primärvård. Personalen måste ges möjlighet att på schemalagd tid samlas för reflektion och handledning i arbetet.

I summeringen framhåller Äldrecentrum att Stockholms stad bör definiera begreppet specialiserad hemtjänstgrupp. Vad ska vara uppfyllt för att få kalla sig det? Det bör också bli enklare för den enskilde att välja en demensgrupp inom ramen för stadens valfrihetssystem, och det bör vara självklart för biståndshandläggarna att informera om och vägleda den äldre till att välja en sådan grupp.

Staden behöver också vara uthållig i arbetet med att stödja de demensgrupper som växer fram så att inte processen avstannar. Ekonomin är en viktig faktor och det har stor betydelse vilka insatser biståndshandläggaren beviljar och vilken tid som beräknas åtgå för dessa.

De demensgrupper som startat i och med satsningen i Stockholms stad har olika förutsättningar och har delvis valt olika sätt att organisera verksamheten. Kunskapen är ännu för liten för att kunna uttala sig om vilket sätt som är det bästa och det är för tidigt att dra några säkra slutsatser från de demensgrupper som nu erhållit stimulansmedel – flertalet har ännu varit igång för kort tid. För att förbättra kunskapen är det nödvändigt med fortsatt uppföljning.



KARIN GENS

utredare, Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum, Stockholm
karin.gens@aldrecentrum.se



SVEN-ERIK WÅNELL

utredare, Stiftelsen Stockholms läns Äldrecentrum, Stockholm
svenerik.wanell@aldrecentrum.se



LÄS MER

Studien finns att ladda ner på www.aldrecentrum.se under publicerat 2013.



Immuno Event 2014

Tidig behandling förebygger

CIDP



Immuno Event 2014 arrangerades i slutet av januari av läkemedelsföretaget Grifols Nordic.

Symposiet samlade läkare och sjuksköterskor inom neurologi, neurofysiologi och barnneurologi. Deltagarna kom från Stockholmsområdet och andra delar av landet för att genom föreläsningar och livliga frågestunder ta del av programmets breda spektrum av aktuell kunskap.

Moderator var **Rayomand Press**, överläkare vid neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Han inledde med en exposé över de immunmedierade neuropatierna. Den gemensamma nämnaren i denna sjukdomsgrupp är ett immunmedierat angrepp på myelin eller axon i det perifera nervsystemet.

Några av tillstånden har en akut debut med en progressiv fas som pågår i upp till fyra veckor, varefter försämringen avstannar och en återhämtningsfas vanligen inleds. Dessa akuta inflammatoriska polyneuropatier går under sam-

funktionsnedsättning vid

Individualisera och följ upp! Det var två huvudbudskap för behandling av CIDP vid det vetenskapliga mötet Immuno Event 2014 om inflammatoriska polyneuropatier på Wenner-Gren Center i Stockholm. Ledande experter presenterade det senaste om sjukdomsmekanismer, diagnostik och behandling med särskilt fokus på kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, CIDP.

lingsnamnet Guillain-Barrés syndrom, GBS, och har en incidens på 1–2 /100 000. Intravenöst immunglobulin, IVIg, och/eller plasmaferes har positiv effekt på sjukdomsförloppet och rekommenderas av EFNS (European Federation of Neurological Societies) för behandling av GBS.

Övriga inflammatoriska polyneuropatier har ett kroniskt progressivt för-

lopp eller utvecklas i skov och har inte en lika akut debut som GBS. Bland de kroniska tillstånden finns multifokal motorisk neuropati (MMN), paraproteinassocierad neuropati, paraneoplastisk polyneuropati, arterit i perifer nervsystemet och kronisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).

CIDP BRYTER NED MYELINET

CIDP är den vanligaste av de inflammatoriska polyneuropatierna med en prevalens på 2–9/100 000. CIDP svarar för cirka 8 procent av alla polyneuropatier och 15 procent av de neuropatier som leder till funktionsnedsättning. Sjukdomen kan förekomma hos både barn och vuxna, men blir vanligare med stigande ålder och de flesta som insjuknar är 50–70 år. CIDP är dubbelt så vanlig hos män som hos kvinnor.

Den inflammatoriska reaktionen vid CIDP bryter ned myelinet runt nervtrådar som kontrollerar viljestyrd motorik, känsel och ibland också autonoma funktioner. Sjukdomen förlöper ofta i skov eller har ett mångårigt kroniskt förlopp. Den utvecklas som regel symmetriskt i flera nerver samtidigt. Sjukdomen kan med tiden orsaka påtaglig funktionsnedsättning – många av patienterna får gångsvårigheter och kan så småningom inte gå alls.

Omkring fyra av fem svarar på behandling och tidigt insatt behandling kan förhindra tilltagande neurologiskt handikapp och axonala skador i det perifera nervsystemet, konstaterade Rayomand Press. Detta gör det angeläget att ställa en korrekt diagnos så snart som möjligt.

”Sjukdomsmekanismerna bakom de inflammatoriska polyneuropatierna är till stor del ännu okända och detta gäller även CIDP.”



- De inflammatoriska polyneuropatierna är ofta behandlingsbara och därför tacksamma att arbeta med, sade överläkare Rayomand Press, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, moderator för symposiet.

KLINISKT ANPASSADE KRITERIER

Diagnostiken av CIDP presenterades vid mötet i en föreläsning av **Michael Lunn**, överläkare och ansvarig för den neuroimmunologiska verksamheten vid the National Hospital for Neurology, Queen Square, London.

– I de flesta fall är det relativt enkelt att känna igen CIDP och att ställa en positiv diagnos, säger Michael Lunn.

Läkaren behöver känna igen de kliniska tecknen på CIDP och sedan säkerställa diagnosen genom att utesluta andra sjukdomar med liknande symptom. Exempel på sjukdomar som kan behöva uteslutas är andra kroniska inflammatoriska polyneuropatier (se ovan), amyloidassocierad polyneuropati, Charcot-Marie-Tooths sjukdom, tillstånd som orsakas av vaskulit eller toxiner och mycket sällsynta tillstånd som POEMS-syndromet.

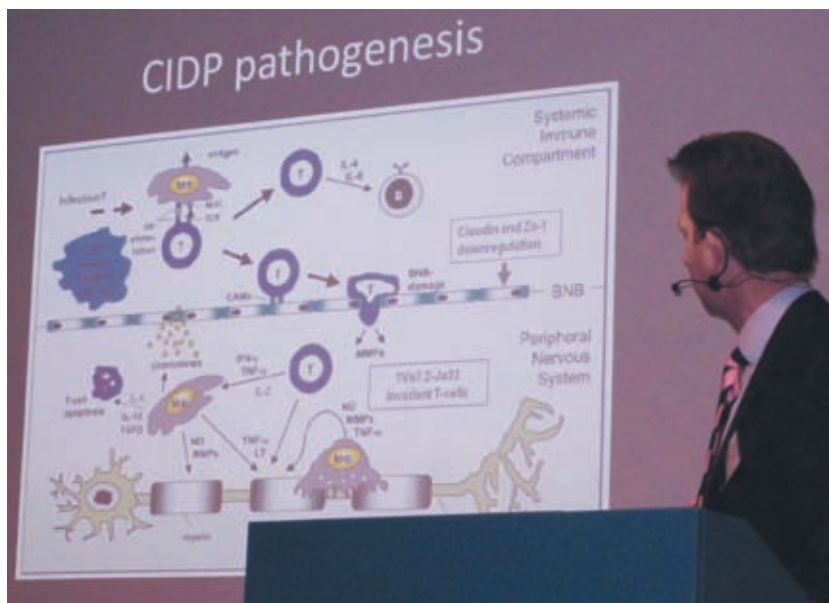
Michael Lunn är samordnare (Coordinating Editor) i the Cochrane Neuromuscular Disease Group som kontinuerligt utvärderar och publicerar aktuell evidensbaserad kunskap om vård och behandling inom det neuromuskulära fältet. Han förklarade att ett flertal olika uppsättningar av diagnoskriterier för CIDP har publicerats. För kliniskt bruk rekommenderar Michael Lunn de kriterier som EFNS har utarbetat. Enligt

dess (samtliga kriterier bör vara uppfyllda) kännetecknas typisk CIDP av:

- Distal och proximal muskelsvaghet med smygande debut och känselbortfall i samtliga fyra extremiteter. Muskelsvagheten utvecklas progressivt, stegvis eller skovvis. Eventuellt även påverkan på kranialnerv.
- Symtomen tilltar under minst åtta veckor.
- Försämring eller bortfall av reflexer i benen och eventuellt även i armarna.

I ett av fem fall stämmer symtombilden inte med ovanstående punkter utan är atypisk. Exempel på atypiska former är CIDP med muskelsvaghet enbart i benen eller enbart distalt. Det förekommer också rent sensorisk respektive rent motorisk CIDP och former som även påverkar det centrala nervsystemet.

För att ställa diagnosen CIDP är det nödvändigt att komplettera den kliniska bilden med neurofysiologiska tester. Michael Lunn förespråkar att dessa utgår från EFNS elektrodiagnostiska kriterier med vars hjälp man kan konstatera om det föreligger säker, trolig eller möjlig demyelinisering.



Michael Lunnns bild visar med all önskvärd tydlighet att patogenesen vid CIDP förefaller att vara komplicerad.

– Om kriterierna inte är uppfyllda vid den första undersökningen, men den kliniska bilden ändå talar för CIDP, bör man upprepa den neurofysiologiska undersökningen efter en tid, säger Michael Lunn.

"ICE-studien har förändrat synen på behandling av CIDP."

STÖDJANDE KRITERIER TILL HJÄLP

För att ytterligare öka säkerheten i diagnosen kan man vid behov och om det finns möjlighet använda stödjande diagnoskriterier (även dessa enligt EFNS) och göra kompletterande undersökningar. En möjlighet är lumbalpunktion och analys av ryggmärgsvätska – förhöjda proteinhalter i likvor ses hos cirka 90 procent av personer med CIDP.

– Sådana höjningar ser man dock vid många olika neurologiska sjukdomstillstånd och för en specifik diagnostik krävs mer detaljerade analyser av proteinnivåerna i ryggmärgsvätskan, säger Michael Lunn.

En undersökningsmetod som han tycker kan vara till god hjälp i vissa

svårbehandlade eller atypiska fall är nervbiopsier.

– Den metoden har dock långt ifrån alla tillgång till. På min klinik gör vi nervbiopsier när patienten inte svarar på första linjens behandling och i fall med atypiska symtom som exempelvis smärta eller mycket snabb progression.

En annan strategi är att ge immunterapi och se om det leder till förbättring. I så fall kan det stödja CIDP-diagnosen. Även MRI-undersökning kan ibland ge stöd för en CIDP-diagnos genom att visa förtjockning av nervrötter.

Sjukdomsmekanismerna bakom de inflammatoriska polyneuropatierna är till stor del ännu okända och detta gäller även CIDP. Den forskningsöversikt som Michael Lunn gav vid Stockholmsmötet visade att det sannolikt är ett komplext samspel mellan en rad olika störningar av olika funktioner i immunsystemet som ligger bakom sjukdomen. Forskningen tyder på att det framförallt är mekanismer som rör T-cellsmedierad immunitet som är påverkade, men även störningar av antikroppsmedierade mekanismer finns.

– Vi är ännu långt bort från att förstå sjukdomen helt och hållet, säger Michael Lunn. Många faktorer är inblandade och behandlingar behöver därför ha effekt mot olika aspekter av patogenesen.

Jag hoppas att vi i framtiden får botande behandlingar som sannolikt kommer att modulera både T- och B-cellsaktivitet.

INDIVIDUALISERING STOR UTMANING

Beträffande dagens behandlingsmetoder lyfte symposiets moderator **Rayomand Press** fram hur viktigt det är att vidareutveckla kunskapen om hur behandlingen kan individualiseras. Rayomand Press är ordförande i Svenska neuromuskulära arbetsgruppen, SNE-MA, som består av neurologer och neurofysiologer med särskilt intresse för neuromuskulära sjukdomar. SNE-MA har publicerat riktlinjedokument bland annat för behandling av CIDP. Enligt dessa riktlinjer är första linjens behandling vid CIDP intravenöst immunglobulin, IVIg, eller kortikosteroider i hög dos.

– Det som talar för att välja IVIg är en starkare dokumentation än för steroider och en gynnsammare biverkningsprofil, säger Rayomand Press. Men mellan 12 och 30 procent av CIDP-patienterna blir så småningom resistent mot den första behandling som vi har valt.

I SNE-MA:s rekommendationer föreslås byte från IVIg till steroider eller vice versa som den första åtgärden vid terapivikt. Man kan även överväga att kombinera de två. Andra möjligheter är behandling med monoklonala antikroppar, som rituximab, intravenös cyklofosfamid, peroralt cyklosporin, plasmaferes (under kortare tid) och autolog hematopoietisk stamcellstransplantation.

– När det gäller stamcellstransplantation har vi lovande resultat från en mindre studie av elva svenska patienter med behandlingsresistent CIDP och det är glädjande att forskningen på det området går vidare, säger Rayomand Press.

Han ser uppföljning och individualisering som nyckelfaktorer för att kunna fortsätta förbättra omhändertagandet av patienter med CIDP och andra inflammatoriska polyneuropatier. Ett värdefullt verktyg i uppföljningen är funktionsskalan INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale) som ger en sammanvägd poäng för funktionsförmågan i ben och armar.

– Vi måste fortlöpande utvärdera behandlingseffekten för att kunna individualisera behandlingen för varje patient och under olika skeden av sjukdomen.

ICE GER LÄRDOMAR OM CIDP

Världens hittills största studie av CIDP-behandling är ICE (Immune Globulin Intravenous CIDP Efficacy trial) (se fotnot). Ingemar S.J. Merkies redogjorde i sin föreläsning för bakgrunden till studien, resultaten och hur resultaten har överförts i klinisk praxis.

– ICE-studien har förändrat synen på behandling av CIDP och också lärt oss mycket annat, inte minst om vilka konsekvenser av sjukdomen som patienterna upplever och vill ha hjälp med, säger Ingemar S.J. Merkies.

Till vardags är han bland annat verksam vid den neurologiska kliniken på Spaarne Hospital, Hoofddorp, och som vetenskaplig expert i ledningen för kliniken för neuromuskulära sjukdomar vid Maastricht University Medical Centre. Han ingick i styrgruppen för ICE-studien och har medverkat i flertalet av de ICE-relaterade studier som publicerats sedan dess.

ICE är en randomiserad, dubbelblind fas III-studie där behandling med intravenöst immunglobulin, IVIg (Gamunex), jämfördes med placebobehandling. 117 patienter vid 33 center i tio länder deltog. ICE-studien publicerades 2008 och gav underlag för att registrera IVIg som behandling vid CIDP. ICE har också möjliggjort ett tiotal uppföljningsstudier om olika aspekter av behandling och sjukdomsutveckling vid CIDP.

NY DESIGN LÖSTE ETISKT PROBLEM

När ICE-studien planerades fanns ett etiskt och forskningsmetodologiskt problem att lösa, berättar Ingemar S.J. Merkies. IVIg användes redan i klinisk praxis som en första linjens behandling av CIDP, baserat på erfarenhet och några mindre studier som visat en positiv effekt. För att IVIg skulle kunna godkännas på indikationen CIDP krävdes en storskalig randomiserad fas III-studie där denna behandling jämfördes med ett annat alternativ.

Eftersom det inte fanns någon annan godkänd behandling att jämföra med, var det nödvändigt att jämföra med placebo. Man skulle alltså jämföra en behandling som de kliniskt verksamma redan betraktade som effektiv med en verkningslös behandling. Med forskningsmetodologiska termer rådde det



- Vi har lärt massor tack vare ICE-studien, som har förändrat synen på behandling av CIDP, sade överläkare Ingemar D.J. Merkies.

brist på "clinical equipoise", det fanns ingen äkta osäkerhet om vilket av alternativen som var bäst.

– När "clinical equipoise" saknas uppstår ett etiskt dilemma och läkare kan vara tveksamma att rekrytera patienter till studien, förklarar Ingemar S.J. Merkies.

ICE-forskarna löste problemet genom att lägga upp studien enligt en ny design som de kallat "response-conditional crossover". Designen innebar att patienter flyttades över till den andra behandlingsgruppen så snart de visade tecken på försämring eller om de efter sex veckor inte förbättrades. Crossover-designen ökade behandlande läkares intresse för att låta patienter delta och skapade dessutom nya möjligheter att validera resultat inom studien genom att jämföra resultat före och efter gruppbyten.

– Den design vi tog fram bör kunna vara användbar även i andra studier med liknande utgångsläge, säger han.

VISADE SIGNIFIKANTA EFFEKTER

Andelen patienter som svarade på behandlingen under de första sex månaderna var signifikant högre i IVIg-gruppen (54 procent) än i placebogruppen (21 procent). En senare, fördjupad analys visade att ungefär hälften av dem som svarade på behandlingen gjorde det redan inom tre veckor, efter den första

kuren, medan övriga behövde två kurer och svarade inom sex veckor. Under sex månader blev det kontinuerligt allt fler som uppnådde maximal förbättring. Fortsatt underhållsbehandling med IVIg under följande sex månader visade också en signifikant effekt genom att förebygga återfall.

Att förbättring skedde även hos ett fåtal patienter som fick placebo anses spegla den spontana återhämtning som ibland sker vid CIDP.

ICE visade även en gynnsam biverkningsprofil för IVIg. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (4 fall per 100 infusioner), feber (2,4 fall per 100 infusioner) och hypertension (1,5 fall per 100 infusioner). Det var vanligare med biverkningar efter startdosen på 2 g/kg kroppsvikt som vanligen gavs under två dygn än efter de lägre underhållsdoserna.

FORSKNING MED PATIENTPERSPEKTIV

ICE-forskarna har också strävat efter att studera IVIg-behandlingen inte bara ur ett strikt medicinskt perspektiv utan också ur CIDP-patienternas.

– Vi frågade oss om våra statistiska data motsvarade förbättringar som var kliniskt relevanta för patienterna, säger Ingemar S.J. Merkies.

Detta ledde till att forskarna introducerade begreppet Minimum Clinically Important Difference, MCID, på det

neuromuskulära forskningsfältet. MCID kan definieras som den minsta förbättring som patienten uppfattar som meningsfull och tillräckligt värdefull för att man ska vara beredd att upprepa behandlingen. MCID kan mätas med olika metoder. Flera av dessa metoder användes och samtliga visade att en signifikant större andel av de patienter som fick IVIg-behandling uppnådde förbättringar som inte bara var statistiskt säkerställda utan även kliniskt relevanta.

Även de livskvalitetstudier som baserats på ICE-data har visat positiva effekter av IVIg. Forskningen har också gett ökade insikter i hur patienter upplever sjukdomen och vilka konsekvenser av CIDP som påverkar livskvaliteten.

– Livskvalitetsförändringar hos patienterna förklaras bara till omkring hälften av konsekvenser som har med fysisk funktionsförmåga att göra, säger Ingemar S.J. Merkies.

– I fortsatt arbete för att förbättra livskvaliteten för patienter med CIDP måste vi fokusera mer på symtom som depression, fatigue och smärta.



HELENE WALLSKÄR
medicinskribent

ICE-STUDIEN

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; *Intravenous immune globuline (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled*

FÖRELÄSARE IMMUNO EVENT 2014

Michael Lunn, MBBS, MRCP, National Hospital for Neurology, London.
CIDP: Pathogenesis and diagnostic criteria

Ingemar S.J. Merkies, MD, PhD, Spaarne Hospital och Maastricht University Medical Centre, Hoofddorp/Maastricht, Nederländerna.
The ICE trial: an overview including lessons learned

Rayomand Press, Med Dr, överläkare, Neuromuskulära enheten, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm.
Spectrum of immune-mediated neuropathies



Tre ledande experter på polyneuropatier föreläste vid Immuno Event 2014. Från vänster: Michael Lunn, England, Rayomand Press, Sverige, och Ingemar S.J. Merkies, Nederländerna.



"Sekundärpreventiva läkemedel kan inte förebygga alla återinsjuknanden i stroke men det finns god evidens för nytta med behandling."

BRISTANDE långtidsanvändning av sekundärpreventiva läkemedel EFTER STROKE

Patienter som haft stroke ordineras i de flesta fall en livslång läkemedelsbehandling för att förhindra återinsjuknande. Medicine doktor **Maria Sjölander** har undersökt följsamheten hos stokedrabbade och har funnit att inom två år har mellan 25 och 50 procent av patienterna slutat eller gjort uppehåll i att hämta ut de olika läkemedel de ordinerades vid utskrivningen från sjukhuset. Åtgärder för att förbättra patienters långtidsanvändning av sekundärpreventiva läkemedel efter stroke är en viktig fråga för framtiden.

I Sverige drabbas varje år cirka 30 000 personer av stroke. Stroke är en av de främsta orsakerna till sjuklighet, handikapp och död i västvärlden. På grund av de konsekvenser som stroke innebär, både för enskilda individer och för samhället, är det viktigt att försöka förhindra återinsjuknanden. Sekundärpreventiva läkemedel som förskrivs efter stroke påverkar riskfaktorer för stroke och minskar risken för nya insjuknanden. De läkemedel som här avses är blodtrycks-sänkare, statiner, trombocytaggregationshämmare och warfarin (nya orala antikoagulantia var inte aktuella vid tiden för dessa studier).

PATIENTER REGISTRERADE I RIKS-STROKE

De patienter som studerats drabbades av stroke mellan 2005 och 2012 och är registrerade i det nationella kvalitetsregistret för strokevård, Riks-Stroke¹. Under de aktuella åren registrerades mellan 80 och 90 procent av alla strokepatienter i Sverige i Riks-Stroke. I registret finns information om patienterna både före insjuknandet, under sjukhusvistelsen och från uppföljningar gjorda tre och tolv månader efter utskrivning-

en. I registret finns också information om vilka förebyggande läkemedel som patienten använde vid insjuknandet och vilka som förskrevs vid utskrivningen från sjukhus.

Genom personnumret har data från Riks-Stroke kunnat kopplas ihop med data från Läkemedelsregistret (Socialstyrelsen) där alla köp av receptbelagda läkemedel på svenska apotek registreras. Det blev därigenom möjligt att följa om strokepatienterna fortsatte köpa ut de läkemedel de ordinerats vid utskrivningen. Patienternas köp av läkemedel följdes i upp till 2 år efter utskrivning från sjukhus och patienterna klassades som följsamma så länge de köpte ut läkemedel minst en gång i varje fyramånadersperiod.

I analysen ingick även att undersöka faktorer relaterade till fortsatt användning av läkemedel. De faktorer som undersöktes för samband med patienternas följsamhet till ordination är patientrelaterade (exempelvis ålder, kön, personliga uppfattningar om läkemedel och stroke), sjukdomsrelaterade (exempelvis tidigare stroke, andra sjukdomar), vårdrelaterade (exempelvis typ av vård, nöjd/missnöjd med vården) och läkemedelsrelaterade (läkemedelsanvändning före stroke).

PATIENTERS LÄKEMEDELSFÖLJSAMHET EFTER STROKE

	Antal patienter med respektive läkemedel och vid liv 24 månader efter utskrivning från sjukhus.	Kontinuerligt hämtat ut läkemedel på apotek i 24 månader efter utskrivning från sjukhus†
		n (%)
Något antihypertensivt läkemedel	11 915	8 835 (74,2)
Statiner*	6 338	3 556 (56,1)
Någon trombocyt-aggregationshämmare aggregationshämmare*	11 385	7 249 (63,7)
Warfarin**	1 250	562 (45,0)

Tabell 1. Andel följsamma patienter bland de som skrevs ut från sjukhus (juli 2005 till juni 2006) med respektive läkemedel.

* Enbart patienter med ischemisk stroke

** Enbart patienter med ischemisk stroke och förmaksflimmer

† Data för patienter som fortfarande var vid liv 24 månader efter stroke.

ENKÄT TILL ETT URVAL PATIENTER

För information om strokepatienters uppfattningar om stroke och läkemedel skickades en enkät ut till ett urval patienter. Enkäten innehöll frågor om stroke (Brief Illness Perception Questionnaire, BriefIPQ)², frågor om personliga uppfattningar om nytta och risker med läkemedel (Beliefs about Medicines Questionnaire, BMQ)³, men också frågor om beteende för att skatta patienternas följsamhet till behandling (Medication Adherence Report Scale, MARS)⁴. Dessa enkäter är sedan tidigare validerade.

Data från Riks-Stroke visar att en stor andel av de svenska strokepatienterna förskrivs sekundärpreventiva läkemedel. Under 2011 ordinerades 77 procent av alla patienter någon typ av antihypertensiv läkemedelsbehandling efter stroke⁵. Av patienterna som haft en infarkt ordinerades 64 procent en statin och 92 procent någon typ av antitrombotiskt läkemedel (trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia). Förskrivningen av sekundärpreventiva läkemedel är i en internationell jämförelse generellt hög i Sverige⁶.

De allra flesta patienter som förskrevs förebyggande läkemedel efter stroke fortsatte behandlingen direkt efter att de lämnat sjukhuset⁷. Av de som förskrevs respektive läkemedel vid utskrivningen var det 4–5 procent som inte fortsatte behandling med antihypertensiva läkemedel och trombocyttaggregationshämmare inom fyra månader efter utskrivningen, cirka 8 procent avbröt statinbehandling och 11 procent fortsatte inte med warfarin.

Även om användningen av ordinerade läkemedel initialt var hög minskade användningen av dessa läkemedel över tid. Mellan 25 och 50 procent av patienterna hade efter 2 år slutat eller gjort avbrott i uthämtning av läkemedlen på apotek (tabell 1)⁸.

FÖLJSAMHET SVÅR ATT MÄTA

De patienter som fortsatte använda läkemedlen hade i högre utsträckning använt läkemedlet före stroke, hade haft sitt

första stroke, bodde oftare på en institution och skattade sin hälsa som bättre än de patienter som avbröt behandlingen⁸.

Patienters följsamhet till ordinerad behandling är svår att mäta och det finns ingen perfekt metod. Den metod som användes för att skatta patientföljsamhet bygger på kontinuerliga uttag på apotek av de läkemedel som ordinerats efter stroke. Uttag av läkemedel på apotek är naturligtvis inte alltid detsamma som (korrekt) användning av läkemedel. Denna metod gör det inte heller möjligt att skilja mellan utsättning av läkemedel och att patienten på eget bevåg avslutar behandlingen.

Trots problem med att ge ett exakt värde på patientföljsamhet är denna metod (kallad *refill adherence*) ett vanligt och relativt enkelt sätt att göra en uppskattning av följsamheten över tid och att jämföra olika gruppers följsamhet. Det svenska högkostnadsskyddet för läkemedel medger utköp av läkemedel motsvarande maximalt tre månaders förbrukning åt gången, och två tredjedelar av expedierad mängd måste vara förbrukad enligt doseringsinstruktionerna innan ett nytt uttag får göras.

Utifrån detta har intervallet fyra månader valts, men att kräva uttag minst en gång var fjärde månad är ett relativt stängt kriterium som inte medger mindre avvikelser i användning av läkemedel. Sensitivitetsanalyser med sex månaders intervall ger generellt högre följsamhetsnivåer men liknande minskningar över tid⁹.

Att skatta patienternas följsamhet till behandling med warfarin via försäljningsdata utgör ett speciellt problem. Dosinställning av warfarin är individuell och ibland svår att förutsäga. Doseringsanvisningar på warfarinrecept lyder ofta "Enligt ordination" och mängden läkemedel som expedieras per uttag är ofta tilltagen för att kunna täcka eventuella dosjusteringar.

Tremånadersregeln i högkostnadsskyddet kan därför misstänkas ha mindre effekt på just warfarin än på övriga läkemedel varför resultaten för warfarin bör tolkas med för-

siktighet. Warfarin är det läkemedel som får lägst andel följsamma patienter enligt denna metod (under 50 procent följsamma efter 2 år), och detta stämmer dåligt med att patienter på warfarin kan antas vara en av de mest välkontrollerade patientgrupperna.

ÄVEN PERSONLIGA UPPFATTNINGAR

En annan metod att skatta patienters följsamhet till ordinationer är att fråga patienterna. Genom en validerad enkät tillfrågades drygt 800 patienter tre månader efter stroke om hur de använder läkemedel som ordinerats dem¹⁰. Patienterna fick också svara på frågor om personliga uppfattningar om läkemedel och stroke. Knappt 600 patienter svarade på enkäten. Den relativt lilla andel av patienterna (12,5 procent) som redan tre månader efter stroke själva uppgav att de inte alltid följer ordinationerna var mer negativt inställda till läkemedel i allmänhet och till nyttan med att använda läkemedel än de personer som följde ordinationerna.

De med sämre följsamhet hade lägre tilltro till att de själva skulle ha nytta av behandling, och de var mer oroliga för negativa effekter och för en generell överanvändning av läkemedel i sjukvården. För att förbättra användning av läkemedel efter stroke behöver patienternas personliga attityder och uppfattningar om läkemedel sannolikt beaktas.

Sekundärpreventiva läkemedel kan inte förebygga alla återinsjuknanden i stroke men det finns god evidens för nytta med behandling. Det är därför viktigt att undersöka i vilken utsträckning patienterna faktiskt försätter preventiv behandling efter stroke och att undersöka vilka faktorer som är relaterade till fortsatt behandling. Detta för att i förlängningen hitta sätt att förbättra långtidsanvändningen av sekundärpreventiva läkemedel efter stroke.



MARIA SJÖLANDER
medicin doktor, Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet maria.sjoland@pharm.umu.se

AVHANDLING VID UMEÅ UNIVERSITET

Avhandlingen "Use of secondary preventive drugs after stroke" går att läsa i sin helhet på <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-82472>

REFERENSER

1. Riks-stroke (webbsida). Tillgänglig 2014 på; <http://www.riks-stroke.org/>
2. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006; 60: 631-637
3. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999; 14: 1-24

4. Mahler C, Hermann K, Horne R, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the medication adherence report scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 574-579

5. Riks-Stroke. Riks-strokes årsrapport 2011. Tillgänglig på; <http://www.riks-stroke.org/>

6. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): A prospective epidemiological survey. *Lancet*; 378: 1231-1243

7. Sjölander M, Eriksson M, Glader E-L. Few sex differences in the use of drugs for secondary prevention after stroke: A nationwide observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 911-919

8. Glader E-L, Sjölander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41: 397-401

9. Sjölander M. Use of secondary preventive drugs after stroke. 2013; Umeå University medical dissertations.

10. Sjölander M, Eriksson M, Glader E-L. The association between patients' beliefs about medicines and adherence to drug treatment after stroke: A cross-sectional questionnaire survey. *BMJ Open* 2013 Sep 24;3(9):e003551



”Den markanta ökningen av TBE-fall i kombination med bristen på behandlingsalternativ belyser vikten av att utveckla antivirala behandlingar.”



De senaste åren har en markant ökning av antalet TBE-fall noterats i Sverige. I dag finns inte någon behandling mot TBE-virus. På Institutionen för klinisk mikrobiologi vid Umeå universitet studerar forskningsingenjör **Emma C Nilsson** och virolog **Anna K Överby** hur cellerna försvarar sig mot TBE-virus med målet att kunna utveckla en verksam behandling. Deras forskning har bland annat lagt grunden till en djupare förståelse för hur det tidiga immunförsvaret känner igen och bekämpar TBE-virus tillväxt inne i cellen.

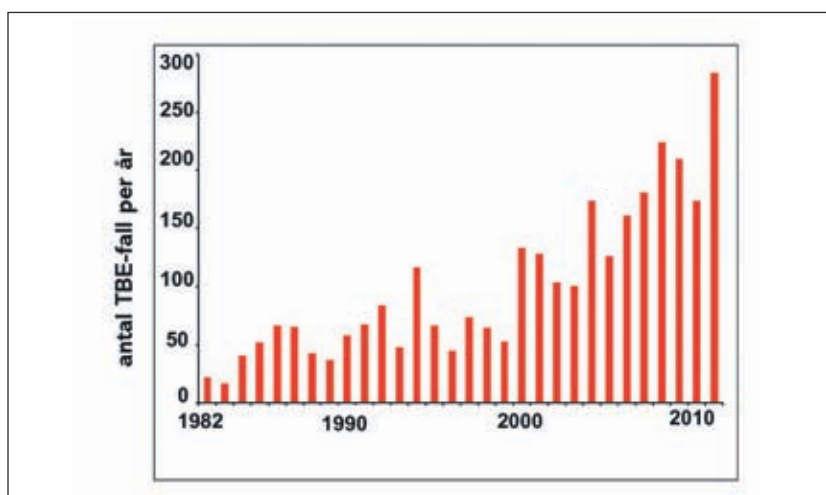
Det tidiga immunförsvaret nyckel i kampen mot TBE-virus

Varje år infekteras miljontals människor av flavivirus. Några kända sjukdomar orsakade av flavivirus är: denguefeber (DV), West Nile-feber (WNV), japansk encefalit (JEV), gula febern (YF) och fästingburen encefalit (TBEV). Dessa virusinfektioner är vektorburna och sprids via bett från infekterade myggor eller fästingar. Det vanligast förekommande flaviviruset i Europa och Asien är TBEV.

TBE diagnostiserades första gången i Sverige 1954 och antal fall har varit relativt få ända fram till 2000-talet då en kraftig ökning observerades (figur 1)¹. 2011 och 2012 var rekordår med 284 respektive 288 fall rapporterade². Majoriteten av patienterna smittades i eller i närheten av Stockholmsområdet, men en ökad utbredning har dokumenterats de senaste 30 åren (figur 2)¹.

Sjukdomssymtomen är kraftigt varierande och sträcker sig från helt asymtomatiska till allvarlig encefalit och meningit³. Själva sjukdomsförloppet vid TBE karaktäriseras ofta av ett tvåfasinsjuknande: ett initialt tillstånd med muskelvärk och övergående feber vilket efterföljs av några symptomfria dygn, för

TBE-FÖREKOMST I SVERIGE 1982–2010



Figur 1. A. Totala antal fall av TBE i Sverige sedan 1982.

Källa: 2012 Jaenson et al.; licensee BioMed Central Ltd. (ref 1).

att sedan eskalera med hög feber och CNS-påverkan. Hos överlevande patienter noteras ofta kvarvarande neurologiska symtom (27–58 procent), exempelvis minnessvårigheter, koncentrationsproblem och förlamningar³.

Trots ett fungerande vaccin mot TBE smittas varje år ungefär 10 000 personer i världen³. Vaccinet ger ett bra skydd men är dessvärre relativt kortverkande och det finns fall rapporterade där personer trots vaccination insjuknat.

I dag finns ingen behandling för de som drabbas av TBE, utan det som finns tillgängligt är symtomatisk behandling.

Den markanta ökningen av TBE-fall i kombination med bristen på behandlingsalternativ belyser vikten av att utveckla antivirala behandlingar. Basen för vår forskning är att studera och förstå cellens försvarsmekanismer mot TBE-virus och förhoppningsvis i framtiden kunna dra nytta av denna kunskap för behandling.

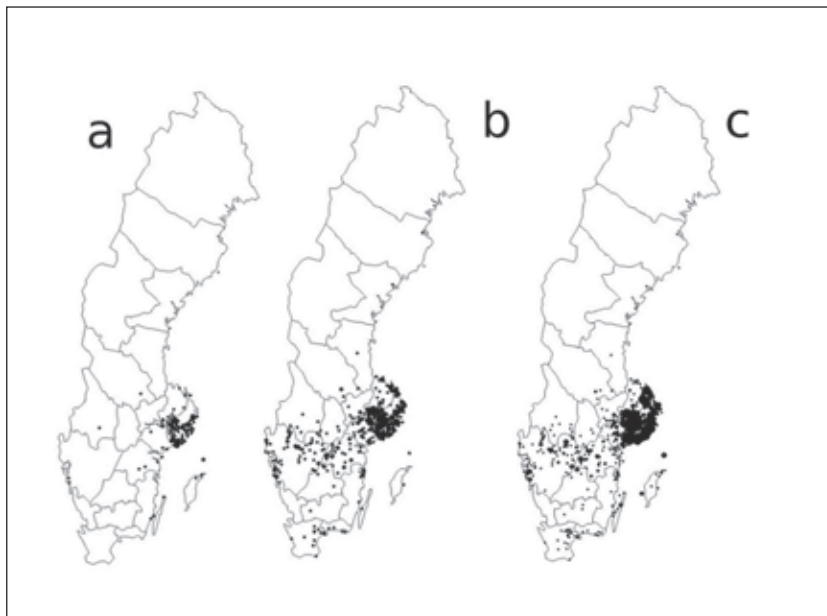
VIRUSETS LIVSCYKEL

Flavivirus är höljeförsedda virus med ett genom av plussträngat RNA. Det plussträngade RNA-genomet translateras direkt vid infektion till ett polyprotein. Detta polyprotein klyvs sedan av virala och cellulära enzymer för att i slutändan generera tre strukturella och sju icke-strukturella proteiner. De strukturella proteinerna omger virus-genomet, och vad gäller de icke-strukturella proteinerna så är de alla involverade i RNA-replikation och bildandet av virusfabriker för optimal förökning. Dessa virusfabriker är placerade vid endoplasmatiska retikulum (ER) och där sker också replikationen av virus-RNA. Nyproducerade RNA-molekyler packas sedan in i nybildade viruspartiklar. Dessa bildas genom att knoppa in sig i ER och frigörs sedan från cellen via exocytos.

När ett virus infekterar en cell och förökar sig kommer cellen att försvara sig, detta sker via det medfödda immunförsvaret. En viktig del av detta första försvar mot virusangrepp är Typ I-interferoner ($IFN\alpha/\beta$). IFN är signalmolekyler som produceras och utsöndras av infekterade celler för att varna intilliggande icke-infekterade celler. När en cell infekteras av virus bildas dubbelsträngat RNA (dsRNA) som en biprodukt.

Dessa molekyler känns igen av receptorer inne i cellen som kallas PRRs (pattern-recognition receptors)⁴. PRRs (exempelvis RIG-I och MDA-5) har till uppgift att identifiera virusspecifika markörer, så kallade PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Några exempel på PAMPs är dsRNA, RNA med tre fosfat i 5'-prim ändan (5'PPP-RNA), DNA och LPS (lipopolysackarid). När PRRs aktiveras initieras en signaleringskaskad som resulterar i

UTBREDNING AV TBE-OMRÅDEN I SVERIGE 1987–2011



Figur 2. Sammanställning av de områden där en eller flera personer smittats med TBE. Karta a) antal fall rapporterade av SMI under en femårsperiod (1987–1991). Karta b) antal fall som rapporterats 20 år senare (2007–2011). Karta c) en sammanställning för hela tidsperioden (1987–2011)

Källa: 2012 Jaenson et al.; licensee BioMed Central Ltd. (ref 1).

transkription av $IFN\alpha/\beta$. $IFN\alpha/\beta$ utsöndras från den infekterade cellen och binder till interferonreceptorn på närliggande celler. Dessa börjar i sin tur uttrycka antivirala proteiner från interferonstimulerade gener (ISGs). Proteinerna har till uppgift att hindra virusets spridning⁴.

Att med hjälp av ett fungerande IFN -system kunna ta hand om en virusinfektion är av yttersta vikt för cellens överlevnad. Och andra sidan, för att kunna etablera en infektion så har virus utvecklat ett antal olika strategier för att motverka cellens försvar. Vissa flavivirus, som DENV och WNV, har hittat vägar för att förhindra cellens försvar genom att blockera uppreglering, signalering eller verkan av IFN ⁵. För TBEV har man identifierat det virala polymeraset NS5 som IFN -signaleringsblockare i cellen⁶.

VIRUS GÖMMER SIG FÖR FÖRSVARET

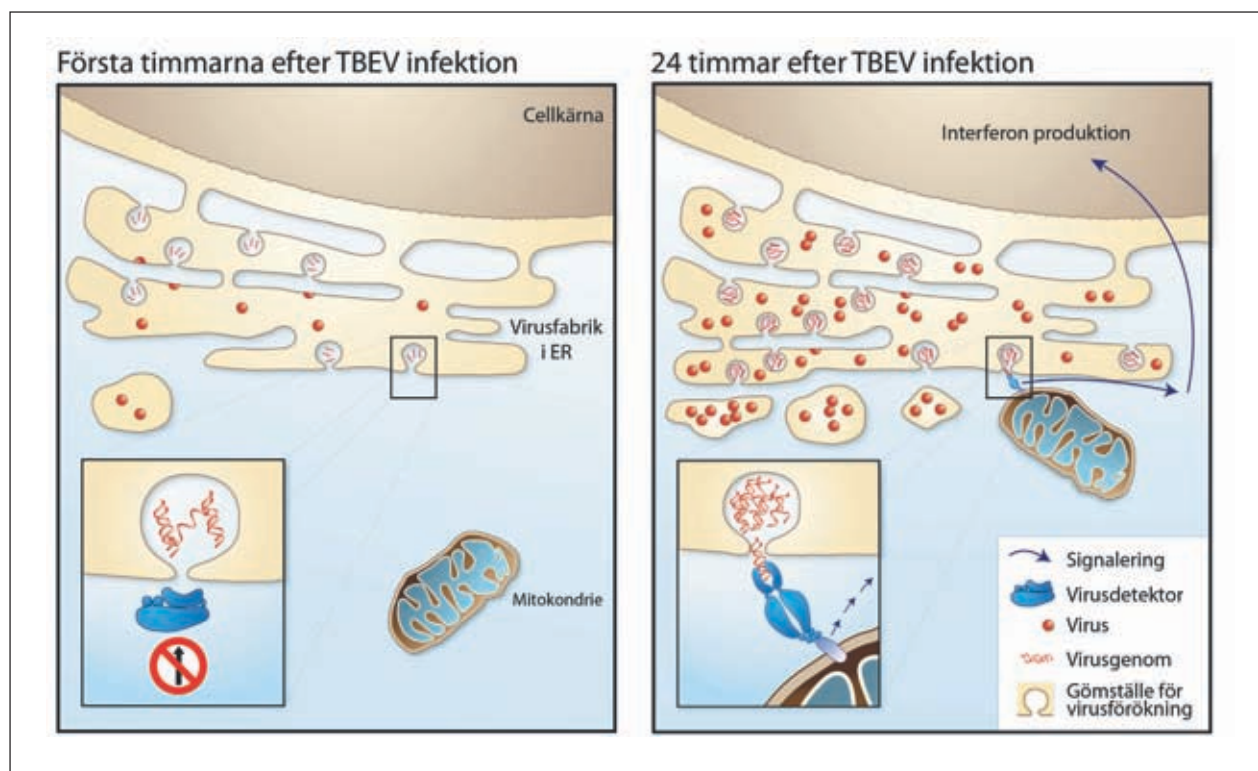
Det första steget i att förstå hur cellen försvarar sig mot TBEV var att undersöka om cellen känner igen TBEV och uppreglerar IFN . Vi har visat att IFN -

responsen är fördröjd efter TBEV-infektion, denna fördröjning beror inte på att viruset blockerar signalering, transkription eller utsöndringen av IFN , utan fördröjningen beror på att viruset "gömmar" sitt dsRNA i replikationsvesiklar (figur 3)^{7,8}. På detta sätt finns inte dsRNA tillgängligt i cellens cytoplasma för upptäckt av PRRs.

Till skillnad från vissa andra virus bekämpar inte TBEV specifikt uppreglering av IFN -responsen i cellen utan hindrar i stället upptäckt genom att undvika att PRRs får tillgång till virusets RNA. Under senare delen av virusreplikationen ackumuleras så mycket dsRNA inne i cellen att det läcker ut ur vesiklarna, signaleringen kommer igång och IFN uppregleras. Denna strategi leder till att stora mängder virus hinner produceras och infektera andra celler innan alarmsignalen IFN släpps ut för att varna andra celler och förhindra virus-spridning.

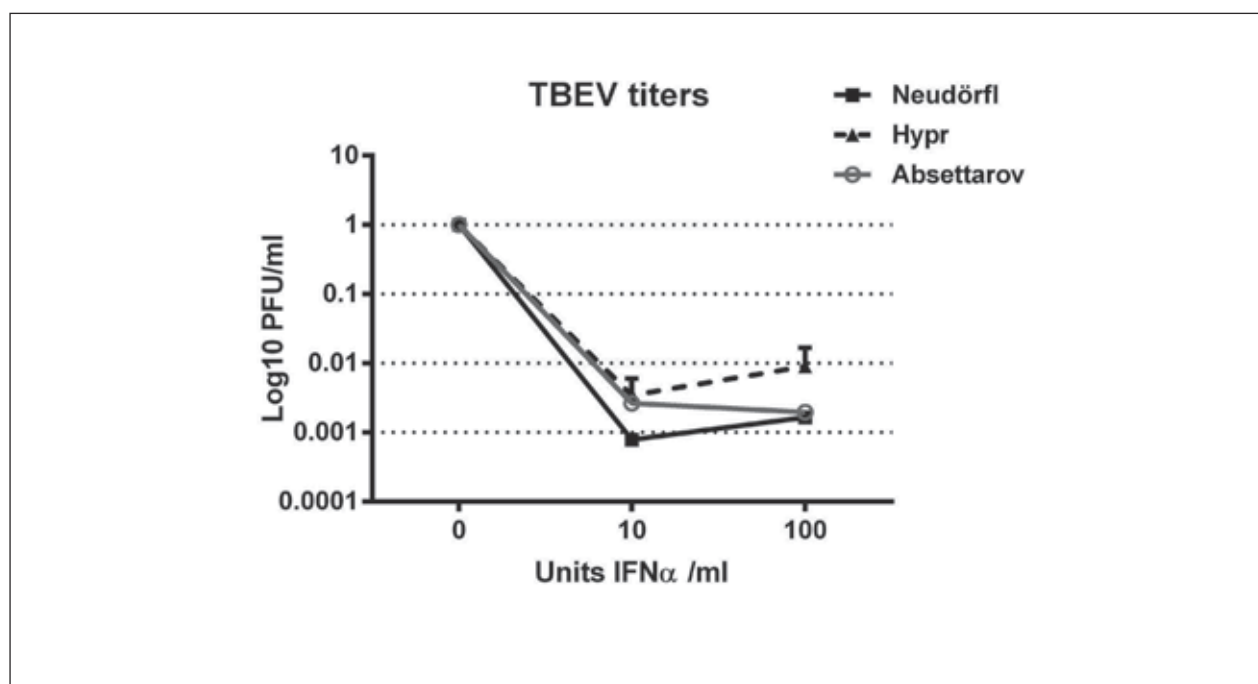
Vad händer då med viruset när IFN väl utsöndrats? När IFN kommer efter virusinfektionen kan NS5-proteinet från TBEV förhindra IFN -signalering

TBE:S VIRUSFABRIKER I ER



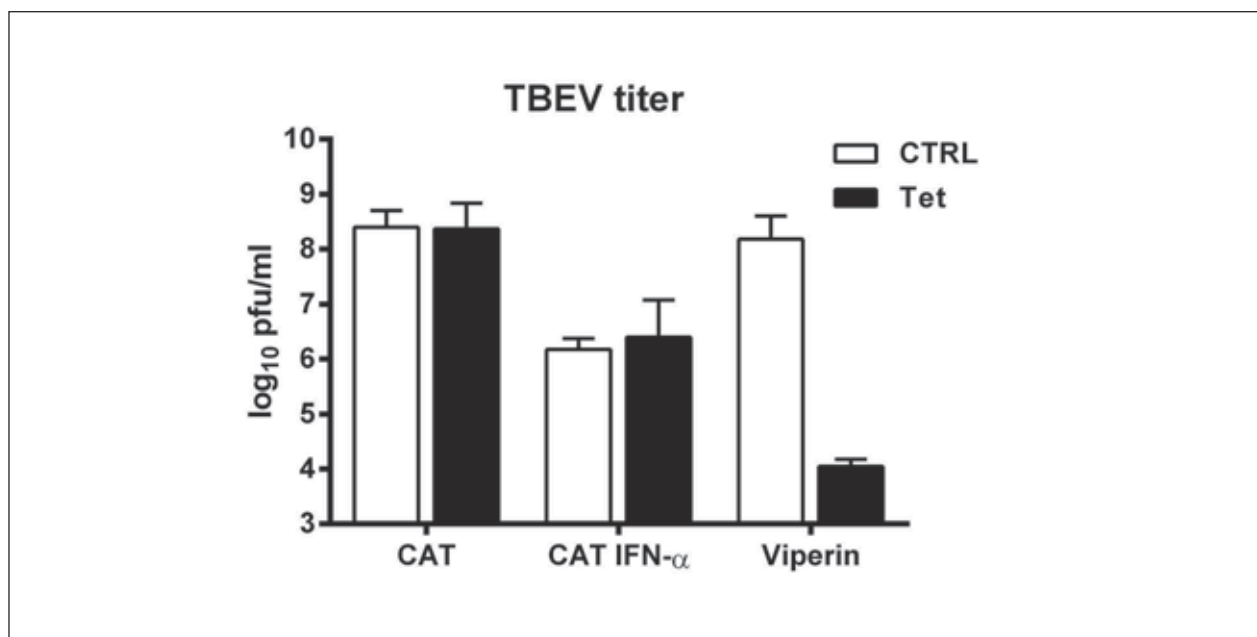
Figur 3. TBEV inducerar virusfabriker med vesiklar i ER som används för replikation av virus-RNA. Vesiklarna skyddar RNA från att upptäckas av cellens virusdetektorer (RIG-I och MDA5). Under senare del av infektionsförloppet har det producerats stora mängder partiklar och dsRNA läcker ut från vesiklarna. Detta leder i sin tur till en uppreglering av IFN β via signalering från RIG-I och MDA5 (modifierad från ref 8).

INTERFERON HÄMMAR VIRUSVÄXT



Figur 4. Tre TBEV-stammar uppvisar interferonkänslighet. Neudörfl räknas som en lågpato-gen stam som isolerades 1971 från en Ixodes ricinus-fästing i Österrike. Hypr räknas som en högpato-gen stam och är ett blodisolat från ett avlidet barn 1953 i Tjeckien. Absettarov isolerades 1951 från en sjuk patient i Ryssland och har en oklar patogenicitet.

PROTEINET VIPERIN MINSKAR TBEV-TILLVÄXT 10 000 GÅNGER



Figur 5. Tillväxten av TBEV är kraftigt påverkad av närvaron av det antivirala proteinet viperin (ref 9). Virustillväxt mättes 24 timmar efter infektion i cellinjer (FLP-IN T Rex). Dessa celler uttrycker kontrollproteinet CAT eller viperin efter tetracyklinbehandling (Tet), obehandlade celler (CTRL) uttrycker inte dessa proteiner. Virusväxt hämmas också av IFN α -behandling.

och den antivirala responsen i form av ISG-uppreglering⁶. Men vi ser en helt annan bild om cellerna behandlas med IFN före infektion. Vid närvaro av IFN α hämmas tillväxten av TBEV tusenfaldigt, även vid mycket låga doser (10 units). Tre olika stammar av TBEV analyserades och effekten av IFN verkar vara densamma för alla tre (figur 4).

Denna starka effekt av IFN beror på att över 300 ISGs uppregleras. Vissa av dessa ISG har potent antiviral effekt mot många olika virus, och det är dessa effektorproteiner som förhindrar virus-spridning just efter infektion. Vilken eller vilka ISGs är då effektiva mot TBEV? För att besvara denna fråga screenades olika ISGs för dess antivirala effekt mot TBEV och viperin identifierades. Närvaro av viperin minskade TBEVs tillväxt med 10 000 gånger (figur 5)⁹.

STUDERAT VIPERIN I DETALJ

Viperin är ett protein som i ett antal studier visats ha en hämmande roll vid infektion med andra för människan relevanta virus, som influensa A, cytomegalovirus (HCMV), hepatit C (HCV),

"Vad som krävs är riktiga randomiserade studier som är dubbelblinda med placebokontroll för att med säkerhet kunna fastställa att IFN är en potentiell antiviral behandling mot TBE."

DENV, WNV och HIV¹⁰. Den antivirala mekanismen verkar skilja sig från ett virus till ett annat och vara specifik för de olika virusfamiljerna. Vi har därför studerat detta protein i detalj för att reda ut hur viperin attackerar TBEV. Resultat från våra studier har tydligt visat att viperin hämmar virus RNA-syntes och inte bindning till cellytan eller inträde i cellen⁹.

Nästa steg blir nu att i detalj studera och analysera viperins antivirala mekanism, för att kunna hitta läkemedelsstrategier mot TBE och andra flavivirus. Ett sätt skulle kunna vara att sätta igång viperinuttryck i kroppen vid infektion, men svårigheten med detta är

att administrera verksamma ämnen så att de korsar blodhjärnbarriären.

Man har dock sett i musmodellen att IFN α -administration intraperitonealt påverkar hjärnan och leder till uppreglering av olika ISG i bland annat cerebellum¹¹. Många studier i Ryssland under 80-talet har också varit inne på en liknande linje, det vill säga att behandla möss med ämnen som inducerar interferon för att förhindra TBE¹². DENV är som TBEV mycket känslig för IFN-behandling i cellkultur. I infekterade apor har dock interferonbehandling inte samma starka effekt på DENV, även om tidig IFN-behandling under pågående viremi har effekt på virusreplikation¹³.

I två andra studier med totalt fem patienter infekterade med WNV gav IFN α 2b-behandling, mellan 5–9 dagar efter CNS-symtom, förbättrad neurologisk funktion^{14,15}. Medan en annan fallbeskrivning inte uppvisade positiva effekter av IFN α 2b 17 dagar efter symtom¹⁶.

Vid TBE är det dock sällan att patienter söker vård under den viremiska fasen, utan diagnosen ställs oftast först när CNS-symtom uppvisas. Därmed kan man spekulera om den möjliga effekt som IFN-behandling skulle ha i ett så pass sent skede av infektionen. Det finns dock en fallbeskrivning som tyder på en positiv effekt även vid en sen IFN-behandling när en patient infekterats av

WNV. Patienten i fråga inledde IFN-behandling så sent som tre veckor efter sjukdomsdebut¹⁷.

KRÄVS RANDOMISERADE STUDIER

Frågan kvarstår dock om denna strategi är rimlig för TBE-patienter, med tanke på biverkningar av IFN-behandling (www.fass.se) och att TBEV kan blockera IFN-signaler efter infektion⁶. En sätt att undvika biverkningar kan vara att bara administrera IFN vid ett tillfälle, som i fallet med de dengueinfekterade aporna.

Vad som krävs är riktiga randomiserade studier som är dubbelblinda med placebokontroll för att med säkerhet kunna fastställa att IFN är en potentiell antiviral behandling mot TBE. Men

innan dessa kan genomföras finns det fortfarande många frågor som måste besvaras i djurmodellen. Några av dem är om viperin uppregleras i CNS efter IFN-behandling, om IFN-behandling har effekt på symtom och överlevnad hos möss infekterade med TBEV och vad som kan göras för att minimera sidoeffekterna av IFN-behandling.

Våra studier har lagt grunden till en djupare förståelse för hur det tidiga immunförsvaret känner igen och bekämpar TBEV:s tillväxt inne i cellen. Vi kommer att fortsätta studera TBEV i detalj för att i framtiden kunna hjälpa och förkorta TBE-patienters lidande.



EMMA C NILSSON
första forskningsingenjör, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Virologi, Umeå universitet
emma.nilsson@climi.umu.se



ANNA K ÖVERBY
docent i virologi, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Virologi, Umeå universitet
anna.overby@climi.umu.se

Vill du hålla dig uppdaterad på vad som skrivs om neurologiska sjukdomar i pressen?

Vi tillhandahåller sedan en tid tillbaka en kostnadsfri tjänst som innebär att vi skickar ett veckovis mail med de nyheter vi fångar upp som har koppling till neurologiska sjukdomar. Nyheterna läggs ut på www.neurologiisverige.se och det är dessa vi sammanställer en gång i veckan och skickar ut till er.

Om du vill hålla dig uppdaterad anmäler du dig på www.neurologiisverige.se alternativt skickar ett mail till oss med dina uppgifter. Namn, e-post, specialitet, arbetsplats. Skicka detta till oss på redaktionen@pharma-industry.se

Håll dig uppdaterad!



REFERENSER

1. 3. Jaenson, T.G., et al., Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. *Parasit Vectors*, 2012. 5: p. 184.
2. 1. SMI, Epidemiologisk årsrapport 2012. 2012. p. 73-75.
3. 2. Charrel, R.N., et al., Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2004. 10(12): p. 1040-55.
4. Randall, R.E. and S. Goodbourn, Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*, 2008. 89(Pt 1): p. 1-47.
5. Diamond, M.S., Mechanisms of evasion of the type I interferon antiviral response by flaviviruses. *J Interferon Cytokine Res*, 2009. 29(9): p. 521-30.
6. Werme, K., M. Wigerius, and M. Johansson, Tick-borne encephalitis virus NS5 associates with membrane protein scribble and impairs interferon-stimulated JAK-STAT signalling. *Cell Microbiol*, 2008. 10(3): p. 696-712.
7. Overby, A.K., et al., Tick-borne encephalitis virus delays interferon induction and hides its double-stranded RNA in intracellular membrane vesicles. *J Virol*, 2010. 84(17): p. 8470-83.
8. Overby, A.K. and F. Weber, Hiding from intracellular pattern recognition receptors, a passive strategy of flavivirus immune evasion. *Virulence*, 2011. 2(3): p. 238-40.
9. Upadhyay, A.S., et al., Viperin is an iron-sulfur protein that inhibits genome synthesis of tick-borne encephalitis virus via radical SAM domain activity. *Cell Microbiol*, 2013.
10. Mattijssen, S. and G.J. Pruijn, Viperin, a key player in the antiviral response. *Microbes Infect*, 2011.
11. Wang, J., I.L. Campbell, and H. Zhang, Systemic interferon-alpha regulates interferon-stimulated genes in the central nervous system. *Mol Psychiatry*, 2008. 13(3): p. 293-301.
12. Ershov, F.I., et al., [Optimization of the schemes for using interferon inducers]. *Antibiotiki*, 1982. 27(4): p. 280-4.
13. Espada-Murao, L.A. and K. Morita, Dengue and soluble mediators of the innate immune system. *Trop Med Health*, 2011. 39(4 Suppl): p. 53-62.
14. Kalil, A.C., et al., Use of interferon-alpha in patients with West Nile encephalitis: report of 2 cases. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(5): p. 764-6.
15. CDC, Clinical trials for treating West Nile virus disease. 2005.
16. Chan-Tack, K.M. and G. Forrest, Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand J Infect Dis*, 2005. 37(11-12): p. 944-6.
17. Lewis, M. and J.R. Amsden, Successful treatment of West Nile virus infection after approximately 3 weeks into the disease course. *Pharmacotherapy*, 2007. 27(3): p. 455-8.

STARTEN KAN GÖRA SKILLNAD FÖR FRAMTIDEN

MS är en livslång sjukdom. Genom att starta en behandling så tidigt som möjligt ökar chanserna till en mer gynnsam sjukdomsutveckling¹ även i framtiden.

TECFIDERA® (dimetylfumarat) är ett nytt sätt att behandla tidig MS. Tecfidera har i kliniska studier^{2,3} visat en minskning av skovfrekvensen med 44-53 % jämfört med placebo, samtidigt som man också såg en god tolerabilitets- och säkerhetsprofil.



EN NY BEHANDLING FÖR TIDIG MS

Ref. **1.** Freedman MS Expert Opin Pharmacother 2006; 7 [suppl 1]: 1-9. **2.** Gold R et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1098-1107. **3.** Fox RJ et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1087-1097.

TECFIDERA®, Rx (EF), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC april 2014. **Indikation:** Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Förpackningar:** 1) 120 mg kapslar x 14 st 2) 240 mg kapslar x 56 st. **Varningar & försiktighet:** Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. **För ytterligare information om kontraindikationer, biverkningar och pris,** var vänlig se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

BiogenIdec Sweden AB, Kanalvägen 12, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08-594 113 60 | www.biogenidec.se | www.multipelskleros.nu

1 23 000 MS-PATIENTER HAR
BEHANDLATS MED TYSABRI®
(NATALIZUMAB) UNDER
7 ÅR PÅ MARKNADEN.^{1,2}

FÖR MS-PATIENTER SOM
BEHÖVER MER EFFEKT²

VAR
4: E VECKA
TYSABRI
(natalizumab)

Referenser:

1 Biogen Idec Data on file, December 2013, www.biogenidec.ch

2 TYSABRI SPC 10/2013

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 10/2013

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller glatimeracetat; eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Förpackning:** 300 mg koncentrat till infusionsvätska. **Varning och försiktighet:** Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML, progressiv multifokal leukoencefalopati. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) finnas tillgänglig som en referens. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom eller statusfynd som skulle kunna tyda på PML. **Beslutsunderlag:** Status för anti-JCV-antikroppar identifierar olika risknivåer för PML hos TYSABRI-behandlade patienter. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. För riskstratifiering före eller under behandling med TYSABRI kan testning av anti-JCV-antikroppar ge ytterligare understödjande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**