

A person is sitting on a sandy beach, looking out at the ocean. The sun is bright and high in the sky, creating a strong reflection on the water. The person is in the foreground, seen from behind, looking out towards the horizon. The sky is a deep blue, and the water is a lighter blue with white foam from the waves. The beach is a light tan color.

*"Kan MS definitivt läka ut spontant?
Göteborgskohorten är den enda och
sista (obehandlade) kohorten som med-
ger en optimal bedömning av detta."*

Den sannolikt sista kartläggningen av MS obehandlade förlopp

Frågan om alla MS-patienter till slut utvecklar allvarliga handikapp är avgörande för planeringen av den långsiktiga immunmodulerande behandlingen. Ett unikt material har tillskapats på Sahlgrenska universitetssjukhuset baserat på en stringent inklusion i en så kallad incidenskohort och cirka 50 års longitudinell uppföljning. Detta är sannolikt den sista stora kartläggningen av MS-sjukdomens obehandlade förlopp, som nu sammanställts av neurologerna **Björn Runmarker**, **Bengt Skoog**, **Oluf Andersen** och medarbetare. Deras undersökning visar att andelen patienter med kliniskt definite MS som fortfarande har ett non-progressivt förlopp vid åldern för förväntad överlevnad i den svenska befolkningen är ungefär 14 procent.

Den franske neurologen Jean-Martin Charcot beskrev 1877 MS-patienter som inte utvecklar någon påtaglig symtomatologi (*cas frustes*) och reste frågan om spontan utläkning (*la guérison*) är möjlig. Det finns tyvärr en mängd definitioner på benign MS. De vanligaste baseras på EDSS 2 eller 3 (expanded disability status scale) efter tio eller femton års sjukdom¹.

Med längre uppföljningstid får dock en ökande andel av dessa ”benigna” patienter allvarliga sjukdomsmanifestationer. Med hjälp av en mycket lång uppföljning (omkring fem decennier) av ett representativt material siktar vi här in oss på frågan om MS kan komma in i ett livslångt inaktivt skede innan ett allvarligt handikapp utvecklats.

NATURALFÖRLOPPSSTUDIERN

De första studierna av naturalförloppet i stora kohorter från bland annat Ontario, Lyon, Göteborg och Mayo-kliniken i Rochester^{2, 3, 4, 5} har levererat data om långtidsprognosen, som tid till de robusta handikappstegen EDSS 6, 7 och 10.

I en aktuell uppdatering av Ontario-databasen efter separat uppföljning av primärprogressiva, initialt skovförlöpande förlopp finns nu mer jämförbara data om tiden till debut av sekundär progression⁶. Studier på en något senare etablerad stor patientdatabas från British Columbia visade överraskande en markant lindrigare långtidsprognos⁷ (tabell 1).

Det är svårt att nå konsensus, vilket delvis beror på olika urval i patientmaterialen. Vid jämförelse mellan två na-

”Man vill gärna veta hur stor andel av variationen i risk för progression som förklaras av dessa demografiska och kliniska prediktorer.”

turalhistoriestudier noteras att långtidsutfallet domineras av patienter med EDSS 6-7 i ena studien² medan den andra studien har ett stort antal fall med de extrema utfallen benignt respektive letalt förlopp⁸.

MEDIANTID TILL PROGRESSION ELLER EDSS 6, LITTERATURÖVERSIKT.

START	URVAL	UTFALL	REFERENS	MEDIANTID (ÅR)
Debut	MS enligt Poser Hel kohort	Progression	Weinshenker et al 1989 ²	6
			Runmarker&Andersen 1993 ⁴	9
			Confavreux et al ³	11
Debut	MS enligt Poser Skovdebut	Sekundär progression	Scalfari et al 2010 ⁶	15
			Runmarker&Andersen 1993 ⁴	16
			Confavreux et al ³	19
			Tremlett et al 2010 ²⁴	18
CIS	Inklusive possible	Sekundär progression	Eriksson et al 2003 ⁹	19
Debut	MS enligt Poser Hel kohort	EDSS6	Weinshenker et al 1989 ²	15
			Runmarker&Andersen 1993 ⁴	16
			Confavreux et al ³	20
			Tremlett et al 2006 ²⁵	28
Debut	MS enligt Poser Skovdebut	EDSS6	Scalfari et al 2010 ⁶	15–23
			Runmarker&Andersen 1993 ⁴	22
			Sayao et al ⁷	30
CIS	Inklusive possible	Sekundär progression	Eriksson et al 2003 ⁹	19

Tabell 1. Tabellen visar mediantid från sjukdomsdebut till progression eller EDSS 6. Beträffande progression som utfallsvariabel: Weinshenker et al 1989(2) innehåller primärprogressiva fall. För övriga material gäller det sekundär progression.

Inklusionen i den första studien har koncentrerats, men inte begränsats, till ett mer strikt geografiskt definierat område, sannolikt från kliniker med patienter som antagligen redan fått ett lätt till måttligt handikapp, med retrospektiva förlopp (figur 1a), medan inklusionen i den andra studien skett genom intensiv sökning inom ett definierat upptagningsområde och ett definierat tidsintervall, med ett brett spektrum av svårighetsgrader av MS (figur 1b).

I studien som redovisar det mest benigna förloppet⁷ anges endast censurering (se ordlista) vid studiens avslutning, inte för mortalitet i annan sjukdom, vilket tenderar att ge skenbart längre tid till studerade utfall.

PREDIKTORERNAS FÖRUTSÄTTNINGAR

Överlevnadsanalyserna i dessa klassiska naturalhistoriestudier är korrekta om man betraktar dessa förlopp retrospektivt och deskriptivt. Dessa stora material ger också intryck av att kunna leve-

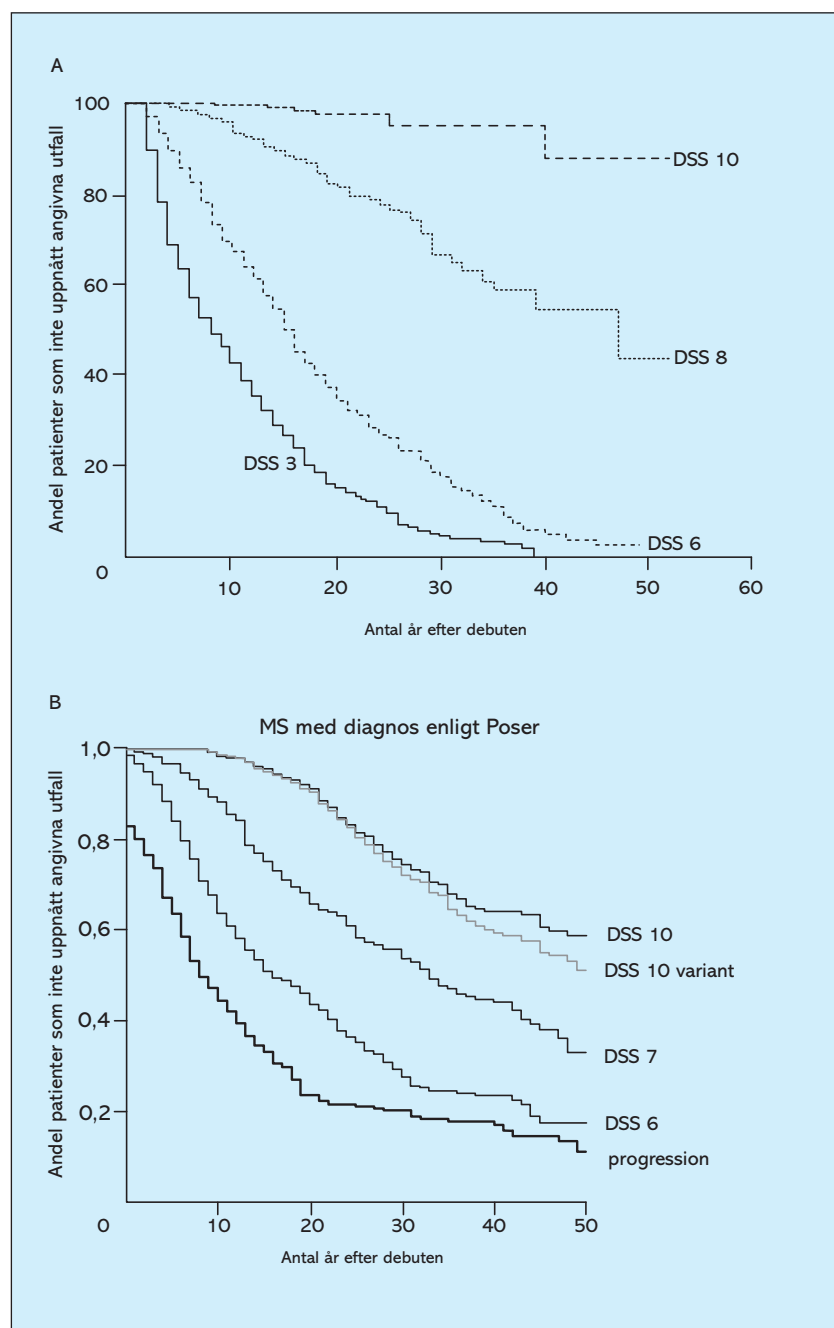
rera prognosinformation, framför allt att kunna förutsäga förloppet från första skovet. Men i det avseendet har samtliga studier en svaghet: Eftersom alla, helt adekvat, studerar MS diagnostiserad enligt Poserkriterierna ingår per definition förekomst av en diagnostisk händelse (ett andra skov, ett nytt objektivt fynd eller sekundär progression). En eventuell senare händelse ingår alltså som information i prediktorn vid startpunkten!

Detta är ett räknefel som kan medföra betydande överskattningar av risken. Det beror på att debutskovet kan vara patientens första och sista MS-skov. En första episod med symtom som otvetydigt talar för MS kallas CIS (clinically isolated syndrome). Om inga ytterligare symtom visar sig fram till senaste observationen blir diagnosen possible MS. Termen possible MS har man förvisso övergivit i det svenska MS-registret, eftersom tendensen är att diagnosen även i dessa fall kan ställas med MR-hjälp,

men kvarstår faktum att en viss andel av MS-patienterna (minst 20 procent, se nedan) endast får ett enda kliniskt skov.

Det är de facto möjligt att få fram giltiga beskrivningar som endast gäller kliniskt säkra MS-fall enligt Poserkriterierna från dessa material. Det bygger på en retrospektiv observation med facit i hand. Men om man vill få fram prognoser eller prediktorer från dessa material måste man räkna om överlevnadsanalyserna från entydiga startpunkter, baserade på endast aktuell befintlig information.

En så vitt vi vet första studie av naturalförloppet som eftersträvar att undgå detta fel⁹ utnyttjade modifieringar av inklusionskriterierna i samma incidenskohort⁴. Första tricket var att inkludera samtliga fall, från första episoden (CIS), och även acceptera samtliga utfall, inklusive fall som endast fick ett skov (possible MS). Andra tricket var att påbörja överlevnadsanalysen vid den diagnostiska händelsen (andra skovet eller



Figur 1. Överlevnadsanalyser utförda med Kaplan-Meieranalys (se ordlista). Långtidsuppföljningen i figur 1a är från London, Ontario, Kanada², medan figur 1b visar uppföljningen av incidenskohorten från Göteborg⁷.

nytt objektiva fynd) enligt Poserkriterierna, vilket därmed tillåter att materialet kan beskrivas och utvärderas som ett MS-material.

Några ytterlighetsfall hade mycket långa intervall till andra skov, och en behändig kompromiss var att börja överlevnadsanalysen från det femte sjukdomsåret, förutsatt att patienten

hade haft ett andra skov men inte progress innan dess. Detta medgav en strikt prospektiv prognosbedömning, och i tillägg litet bättre dokumentation, eftersom sista skovet i första femårsperioden ofta är bättre dokumenterat än debutskovet.

Prediktiva analyser baserade på denna information kan sedan förvisso en-

dast tillämpas på patienter med skov under de första fem sjukdomsåren, vilket gäller flertalet. I den aktuella 50-årsuppföljningen används hela incidensmaterialet i en klassisk Kaplan-Meieranalys (se ordlista) för förloppsbeskrivningen och de två ovannämnda modifieringar av urvalsprinciperna, att inkludera CIS- och femårsdata, för prediktiva analyser⁹.

KONSTEN ATT FÖRUTSÄGA FÖRLOPP

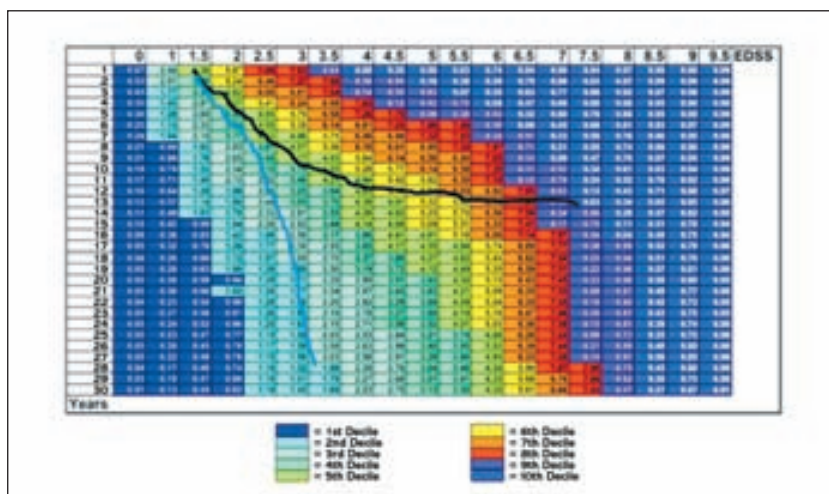
Man kan ställa sig frågan varför man inte kan prognostisera lättare genom att följa en decil i Roxburgh-matrisen (figur 2). Matrisen beskriver MSSS (multiple sclerosis severity score) som bygger på decilen av EDSS-värden hos patienter som haft samma duration. Begreppet trajektorie är centralt: Det anger om ett individuellt förlopp devierar från den givna decilen. Exempel på två trajektorier skissas i figur 2, ett fall som utvecklas bättre och ett som utvecklas sämre än man kunde tro utifrån den ursprungliga decilen.

Svaret är att i tillgängliga studier¹⁰ kryssar individuella patienters trajektorier ofta mellan olika percentiler. 7–15 procent hade till och med ett allvarligare förlopp än som förutsades av 25-procentspercentiler¹¹.

Även om tiden till debuten av sekundär progression kan förutsägas (åtminstone i viss mån, med begränsad relativ risk upp till cirka nivå 2–3 och varierande med olika tidsrelationer mellan prediktorer och utfall) i bra material kan progresshastigheten under primär eller sekundär progression inte förutsägas förrän man har vissa sena uppgifter från progressdebuten, som antalet skadade funktionella system^{3, 9, 12}.

Ett exempel är en kvinna som haft lindriga sensoriska skov 1956–60 och därefter haft ett symtomfritt förlopp under uppföljningen, men som under de senaste fyra åren utvecklat en svår multifokal symtomatologi med ögonmotoriska och bulbära störningar och uttalad tetrapares. Det är en demonstration av det kända faktum⁴ att progressionen inte extrapolerar händelser under det initiala sjukdomsskedet, utan progressionen är en helt ny symtomatologi, ett fenomen som troligen förutsätter ny individuell immunogenetisk information. Det skärper frågeställningen om MS (med klinisk diagnos enligt Poser) kan

ROXBURGH-MATRISEN



Figur 2. Roxburgh-matrisen "normerar" EDSS-värden i förhållande till uppföljningstiden (tid efter MS-debuten). Principen är samma som en tillväxtkurva för barn. Den första decilen (mörkblått till vänster) innehåller de 10 procent av patienterna som har lindrigast förlopp, den sista decilen (mörkblått till höger) innehåller de 10 procent som har det svåraste förloppet. Materialet är förvisso stort ($n = 11\,867$, insamlat i Cambridge i samband med europeiska genetikstudien, Roxburgh et al 2005)(10). En svaghet är att grunddata inte är longitudinella. Varje patient har bidragit med en punkt. Därmed försvinner den naturliga brytpunkten som med så pass lång uppföljning uppträder hos flertalet patienter vid övergången från relapsing-remitting till sekundärprogressiv fas. Trajektorier (inritade kurvor) anger om ett individuellt förlopp avviker från decilen som följdes initialt. Trajektorierna är inritade för två tänkta fall som avviker i gynnsam respektive ogynnsam riktning från den initiala decilen.

existera som cas frustes – utan progressionsfas!

Man vill gärna veta hur stor andel av variationen i risk för progression som förklaras av dessa demografiska och kliniska prediktorer. Det är en vanlig procedur att avsluta en regressionsanalys av riskvariabler med en variansanalys (till exempel skattas hur stor del av risken för hjärtinfarkt som förklaras av de enskilda riskfaktorerna för kärlsjukdom).

Denna informativa avslutande variansanalys är genomförbar när riskvariablerna beskrivs med linjär eller logistisk regression, men tyvärr inte när riskvariablerna beskrivs med överlevnadsanalys och tillhörande Cox-regressionsanalys. Det är naturligtvis tråkigt att inte kunna redovisa hur stor del av risken man kan förklara, och i vissa studier¹³ har man ändå genomfört en variansanalys, till priset av att man fått lita på en linjär regression i stället för en överlevnadsanalys, varvid man drar på sig osäkerheter som följer med uteblivna censureringar.

Det ligger nära till hands att fråga hur effektiva de kliniska prediktorerna är jämfört med magnetröntgen (MR). Svaret verkar vara att MR är effektivast, men endast från CIS. Det blir en bättre differentiering av riskerna (det vill säga med olika prognoser för olika prediktorer i debutskovet) med MR-studier¹⁴ än med kliniska studier från CIS⁹. Men den prediktiva förmågan av MR är svagare under det fortsatta förloppet, även om metoderna förbättras¹⁵, möjligen därför att den första MR vid debutskovet speglar och summerar händelser under en lång preklinisk period.

Ett flertal likvorvariabler har prediktiv kapacitet¹⁶. En del likvorprediktorer är effektiva från CIS. Våra kliniska prediktorer har ett försprång på cirka tre decennier jämfört med de längsta MR-studierna. Vi skall nu redovisa denna långtidsuppföljning.

SPONTAN UTLÄKNING?

Kan MS definitivt läka ut spontant? Göteborgskohorten är den enda och sis-

ta (obehandlade) kohorten som medger en optimal bedömning av detta: Patienturvalet är en så kallad incidenskohort, det vill säga en kohort som är skarpt definierad både geografiskt och beträffande tid för insjuknande. Denna typ av kohort är en absolut förutsättning för bedömning av incidens och utgör ett representativt material för longitudinella studier av naturalhistorien.

Vår kohort omfattar definitionsmässigt alla som varit bosatta i Göteborg och insjuknat i MS under tiden 1/1 1950 till 31/12 1964. Den bygger på den epidemiologiska "spider"-principen (spindelprincipen), en term som myntats av Kurtzke om populationsstudier som inkluderar alla kända fall i ett definierat upptagningsområde till en fast epidemiologisk enhet. Vi argumenterar för att spindelprincipen givit oss ett representativt MS-material utifrån gällande kliniska kriterier beroende på:

- att neurologikliniken var den enda neurologiska enhet i upptagningsområdet (Göteborg) fram till på 70-talet,
- att benägenheten hos praktiserande läkare att remittera neurologiska frågeställningar var stark,
- att en intensiv bevakning av alla MS-suspekta syndrom fortsatte med genomläsning av samtliga neurolog-journaler fram till början av 70-talet,
- att teamet Tore Broman, Lorenz Bergmann, undertecknad, Björn Runmarker och Bengt Skoog under ett par generationer fortsatte bevakningen fram till 2011 – och
- att vår kollega på ögonkliniken, Kerstin Strömblad, bevakade patienter med opticusneurit under incidensperioden.

Incidenskohorten kom att omfatta 307 fall, varav 52 var "possible", övriga uppfyller kliniska MS-kriterier enligt Poser, CDMS+CPMS (clinically definite och probable MS), det vill säga att det alltid krävs en händelseutveckling över tid (till ny attack eller ny fokaltitet) för MS-diagnos. 44 har varit primärprogressiva. Den aktuella analysen bygger på 202 fall med skovdebut och diagnos enligt Poser. Uppföljningen fram till 2010(4, 8, 17, 19) var longitudinell, med:

- systematisk uppföljning av teamet i samband med fyra tvärsnittsstudier (tre avhandlingsarbeten),

- data från övriga kliniska (i regel polikliniska) kontakter på Sahlgrenska, ofta årligen men beroende av sjukdomsaktiviteten,
- uppföljning som siktar in sig på att fortsatt upprätthålla den ursprungliga incidenskohorten, även hos patienter utan sjukdomsaktivitet och hos patienter på långvården.

Under de senare uppföljningsåren blev frekvensen censureringar högre än frekvensen utfall (övergång till sekundär progression) på grund av MS. Orsaker till censureringarna var död i annan sjukdom, framförallt kärlsjukdomar och cancer, även obedömlighet av MS-förloppet på grund av annan sjukdom, och uppföljningens avslut vid senaste undersökningen.

Bland annat på grund av de svenska 10-siffriga personnumren förekommer inte "lost to follow-up" i egentlig bemärkelse. Det finns hypoteser om invers relation mellan maligniteter och autoimmunitet, men inga konkreta hållpunkter för att risken för MS korrelerar med risken för cancer²⁰.

Risken för MS är erfarenhetsmässigt oberoende av risken för kärlsjukdom. Vi har inte kännedom om data som talar emot att dessa censureringar är "neutrala", det vill säga oassocierade med MS, och vi har inga hållpunkter för att interkurrenta sjukdomar skulle korrelera med den immunopatologiska utfallsvariabeln (övergång till sekundär progression). Dessa censureringar snedvrider därför inte resultatet av den aktuella Kaplan-Meieranalysen.

STUDIERESULTAT

Resultat vid uppföljningen 2010: Non-progressiv MS vid en ålder som motsvarar genomsnittlig överlevnad i befolkningen – hur ser patienterna ut?

Vid uppföljningen 2010 fanns 13 överlevande patienter från incidenskohorten som fortfarande var utan progress. Bedömt med Kaplan-Meieranalysen utgjorde dessa 13 patienter 14 procent av kohorten vid en ålder som motsvarar genomsnittlig dödsålder i populationen, vilken stämde med den genomsnittliga dödsåldern i annan sjukdom inom MS-incidenskohorten¹⁹. Censureringen – framförallt död i annan sjukdom – har som väntat medfört ett

EDSS VID 50-ÅRSUPPFÖLJNINGEN

EDSS	antal
0	3
1,5	1
2	3
2,5	3
3	1
3,5	2

Tabell 2. Antal patienter med olika EDSS-värden (0–3,5) hos 13 non-progressiva MS-patienter 2009–2010.

"Det är svårt att nå konsensus, vilket delvis beror på olika urval i patientmaterialen."

stort bortfall i denna åldersgrupp, men som nämnts är censureringen övertygande neutral, så att dessa 13 överlevande patienter är representativa på samma sätt som kohorten var från början, med strikt definierad incidens i Göteborg 1950–64.

Denna definition är restriktiv men framgångsrik i så motto att den visade sig selektera med flera andra förloppsparmetrar, lågt neurologiskt deficit, skovfrihet och även lågt neuropsykologiskt deficit.

Ingen av dessa patienter hade ett högre EDSS än 3,5 och detta deficit kunde i alla fall individuellt föras tillbaka till skov decennier tidigare (fördelning av EDSS-värden, tabell 2). Antalet skov per patient under uppföljningstiden varierade mellan 2 och 14. Skovfrekvensen hade successivt planat ut från 0,29/år under de första fem åren till 0,015 (baserat på en enda, sista episod) under 40–45 års uppföljning. Att även progressrisken är avtagande i detta åldersskede framgår av tidigare studier¹⁸.

I ett neuropsykologiskt testbatteri som tidigare använts vid MS presterade endast en av åtta (efter exklusion av en patient med nedsatt handfunktion och en patient med nydebuterad Alzheimers sjukdom) fullständigt utvärderbara patienter lägre än ett gränsvärde (cut-off) satt utifrån åldersmatchade kontroller.

Med en gruppanalys av samma dataset fanns det dock en signifikant skillnad mellan patienter och kontroller för tester som speglar verbalt minne och exekutiv funktion (tabell 3).

MR utfördes på elva av tretton patienter och visade förändringar karakteristiska för MS hos tio och förenliga med MS hos en (tabell 4). Flertalet hade förändringar i corpus callosum i mittlinjen, med en distinkt multifokal utbredning vinkelrät mot ependymet som inte ses vid cerebrovaskulär sjukdom (figur 3). Callosuminfarkter är ovanliga och förekommer i stort sett endast i kontinuitet med andra ischemiska skador.

Ingen av de elva undersökta patienterna hade kontrastförstärkande lesio-

RESULTAT AV NEUROPSYKOLOGISK UNDERSÖKNING VID 50-ÅRSUPPFÖLJNINGEN

TEST	GRUPPRESULTAT
Rey Auditory Verbal Learning Test	Subnormalt
Stroop A	
Stroop B	
Purdue Pegboard Test,	Normal funktion
Digit span	
Rey Complex Figure Test,	
Digit Symbol,	
the Fatigue Assessment Scale	
Mini mental test	
IQ tests	
Beck depression inventory	

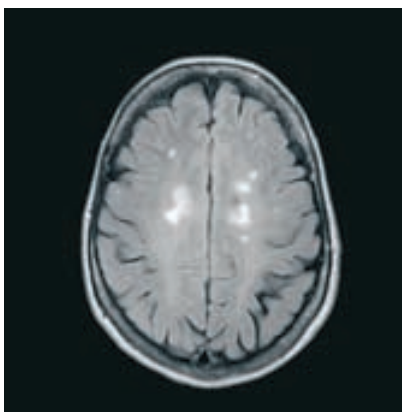
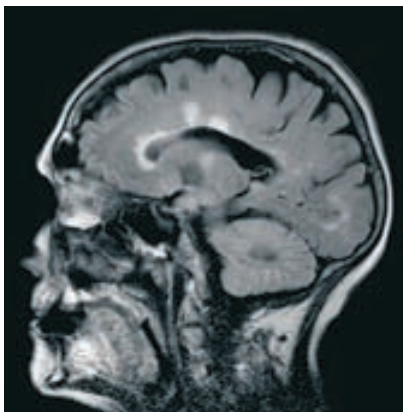
Tabell 3. Patientgruppen fungerade subnormalt vid tester relaterade till verbalt minne och exekutiva funktioner. Testerna utförda av psykolog Stefan Winblad.

MAGNETKAMERAUNDERSÖKNINGAR VID 50-ÅRSUPPFÖLJNINGEN

MR-FYND	ANTAL UNDERSÖKTA (AV 11)
Kontrastförstärkande lesioner	0
≥ 9 T2-viktade lesioner	11
≥ 3 periventrikulära T2-viktade lesioner	10
juxtakorticala T2-viktade lesioner	9
T2-viktade lesioner i corpus callosum	10

Tabell 4. Resultat hos 11/13 med non-progressiv MS som undersöktes med cerebral MRI 2009–2010(19).

MR VID 50-ÅRSUPPFÖLJNINGEN



Figur 3. MR, 3 Tesla T2-viktad FLAIR från patient med non-progressiv MS, EDSS 0 och normalfynd vid neuropsykologisk undersökning 48 år efter debuten. Periventrikulära härddar och mittlinjeförändringar i corpus callosum typiska för MS. MR-bilderna bedömda av professor Sven Ekholm.

ner. Förändringarna var i huvudsak periventrikulärt lokaliserade. Andra studier har visat att nyttillkomna MS-lesioner oftare har subkortikal än periventrikulär lokalisering. Sammanfattningsvis var intrycket att här förelåg ganska utbredda kroniska inaktiva MS-lesioner.

SLUTSATS

Med definitionen non-progressivt förlopp vid en ålder som motsvarar förväntad överlevnad i populationen har vi identifierat en grupp MS-patienter med klinisk diagnos enligt Poser som har lindriga restsymtom och där skovaktiviteten närmar sig noll. Senaste övergången till sekundär progression inträffade 49 år efter debuten. Vi kan givetvis inte utesluta att någon av dessa tretton drabbas av ett ytterligare skov eller progression under återstoden av livet (och som bekant kan progressionshastigheten bli förödande trots mycket lång latens före progressionsdebuten). Men skovfrekvensen närmar sig noll, och progressionsrisken är avtagande.

Vi kan alltså med till visshet gränsande sannolikhet säga att progression inte hinner drabba någon majoritet av dessa tretton under återstoden av livet – särskilt med kunskapen att vi är inne i ett ålderssegment med sjunkande progressionsrisk¹⁸. *La guérison* – frihet från sjukdomsaktivitet med lindriga sequelae från tidiga skov – finns alltså verkligen och chansen är inte minimal. Vi har här visat att den maximala sannolikheten för detta är 14 procent efter 50 år, och den verkliga chansen för bestående frihet från all sjukdomsaktivitet är sannolikt inte mycket lägre.

Av dessa tretton undersöktes likvor med isoelektrisk fokusering hos nio. Av dessa hade sex likvoranrikade oligoklonala band. Det kan vara en fråga för framtida forskning i vilken omfattning denna diskreta kvarvarande immunreaktivitet representerar proinflammatoriska eller antiinflammatoriska, neuroprotektiva komponenter.

Frihet från sjukdomsaktivitet med lindriga restsymtom kan inte förutsägas från våra prediktorer i tidigt skede¹⁹. Det går att identifiera patienter med dålig prognos med acceptabel specificitet men inte att skilja patienter med mycket god prognos från genomsnittlig prognos. Vi kan inte identifiera patienter som inte

behöver ha immunmodulerande behandling. Dessutom har dessa patienters rätt omfattande MR-förändringar (trots att de haft inaktivt utseende) möjligen, åtminstone tidvis, haft konsekvenser. Vi har ju inte undersökt alla aspekter av den neuropsykologiska funktionen, och sjukdomens eventuella inverkan på den med åldern sjunkande mentala "bandbredden".

Om vi som ett tankeexperiment överför teamets initiala registreringar till dagens förhållanden med tillgång till MR hade upptäckten av dessa nytillkomna förändringar säkert lett till behandling. Det finns andra förloppstyper som vi ännu inte undersökt med MR efter ungefär fem decennier, men att alla non-progressiva hade MR-förändringar förenliga med, och tio av elva typiska för, MS talar för att väsentligen alla MS-patienter med skovdebut förr eller senare får sådana förändringar.

Ytterligare en slutsats ligger då nära till hands: att frånvaro av MR-förändringar i tidigt skede inte har något stort

bevisvärde som avsaknad av behandlingsindikation vid MS etc. då tillkomsten av dessa sannolikt bara är en tidsfråga.

Men allt detta gäller endast vid MS-diagnos enligt Poser. Efter insikten att även patienter med upphörd sjukdomsaktivitet ("la guérison", ingen progress, lågt deficit, minimal kvarvarande skov- eller progressrisk) är något märkta av sin sjukdom återstår nu frågan om de egentligen benigna MS-fallen är "CIS only" (som förblir possible MS efter en enda episod), som ingick i incidenskohorten men inte i den här diskuterade delmängden med MS-diagnos enligt Poser. En betydande del av dessa "CIS-only" (possible MS) utvecklar MR-förändringar (så att diagnosen blir "MR-only MS") trots symtomfrihet²¹, och preliminära studier talar för att neuropsykologiska symtom hos "CIS only" kan utvecklas trots neurologisk symtomfrihet.

Differentialdiagnostiken är mer krävande vid "CIS only", även mot NMO-

spektret, inte minst vid bilateral opticopati. Vi fann att 44 patienter av 246 med attackdebut kvarstår i kategorien possible MS (det vill säga endast ett skov), och utför för närvarande en efterundersökning av överlevande med possible MS (fullständig undersökning hos överlevande n = 8). Denna omfattar, i analogi med studien av de tretton med non-progressiv MS enligt Poser, MR och neuropsykologi. Detta blir det ultimata testet på existensen av genuint benign MS.



OLUF ANDERSEN
professor emeritus, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet
oluf.andersen@neuro.gu.se



Vid migrän...
Snabb, Effektiv Smärtlindring
En tablett varsomhelst*, närsomhelst**

Maxalt Rapitab®

Snabbt



MAXALT Rapitab 10 mg och MAXALT 10 mg kan ge smärtlindring så snart som 30 minuter efter administrering. I kliniska studier visade majoriteten av patienter smärtlindring inom 2 timmar.¹

Effektivt



MAXALT Rapitab 10 mg och MAXALT 10 mg ger för många patienter smärtlindring som består 24 timmar.^{2,3,4}

Enkelt



MAXALT Rapitab är en frystorkad tablett som ej behöver tas med vätska¹ för att förenkla administrering. I en studie av MAXALT Rapitab föredrog majoriteten av patienterna Rapitab framför en konventionell tablett.⁴

1. MAXALT SPC 2009-04-08

2. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache*. 2004;44(7):669-673.

3. Cady R, Martin V, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache*. 2006;46:914-924.

4. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, et al; Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1999;19(5):525-530.

* MAXALT Rapitab är en frystorkad tablett som ej behöver tas med vätska

** Det bör gå minst 2 timmar mellan dosintagen; högst 2 doser får intas under ett dygn. MAXALT/MAXALT Rapitab skall ej användas profylaktiskt

MAXALT (rizatriptan) (Rx; (F); SPCer 2009-04-08) tablett 5 mg, 10 mg; MAXALT Rapitab frystorkad tablett 5 mg, 10 mg. **Indikation:** akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rizatriptan eller mot något hjälpämne; samtidig behandling med monoaminooxidashämmare (MAO), eller inom 2 veckor efter det att behandlingen med MAO-hämmaren avslutats; patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens; patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA); medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni; känd koronarkärlssjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symtom eller tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina; perifer vaskulär sjukdom; samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister. **Graviditet och amning:** (B:1 och IVa) användning under graviditet endast om ett klart behov föreligger. Försiktighet skall iaktas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att undvika amning 24 timmar efter tillförsel. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Vid nyinsättning för behandling av vuxna patienter med migrän ingår läkemedlet i läkemedelsförmånerna endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig.



MSD

Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

REFERENSER

1. Gauthier SA, Berger AM, Liptak Z, Duan Y, Egorava S, Buckle GJ, et al. Rate of brain atrophy in benign vs early multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:234-7.
2. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1 Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
3. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeline P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.
4. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116:117-34.
5. Mayr W, Pittcock S, McClelland R, Jorgensen N, Noseworthy J, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61:1373-7.
6. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
7. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H: Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;68:496-500.
8. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. Lifelong benign multiple sclerosis – myth or reality, and can it be predicted? The 45 year follow-up of the Gothenburg multiple sclerosis incidence cohort. *Mult Scler* 2010;16,Suppl:212.
9. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:260-74.
10. Roxburgh R, Seaman S, Masterman T, Hensiek A, Sawcer S, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis severity score. Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144-51.
11. Achiron A. Predicting the course of relapsing-remitting MS using longitudinal disability curves. *Neurol.* 2004;251 Suppl 5:v65-v68.
12. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-94.
13. Glad SB, Nyland HI, Aarseth JH, Riise T, Myhr KM. Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *Mult Scler.* 2009;15:942-50.
14. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.

ORDLISTA

Censurering

Innebär att uppföljningen avbryts av annan anledning än att patienten uppnått det förutbestämda utfallet. Censureringen kan bero på att patienten avlider i annan sjukdom, eller den kan vara administrativ vid studiens avslutning, till exempel vid sista registrerade besöket.

CIS

Med CIS (clinically isolated syndrome) avses en akut eller subakut symtomepisod hos en individ utan hittills känd MS-sjukdom som efter adekvat utredning utan tvivel kan klassificeras som ett MS-skov. Man förutsätter ibland att CIS kan indelas i tre neuroanatomiska grundtyper (opticusneurit, hjärnstamlesion och myelopati) som används i de klassiska CIS-uppföljningsstudierna från National Hospital i London¹⁴, men CIS kan också ha cerebral lokalisation.

I en tidigare studie⁹ användes en definition på "tydlig CIS" som begränsades till symtom som var svåra nog för att motivera patienten till att söka, och ta bort episoder med vaga, iterativa eller segmentella symtom som först retrospektivt kunde identifieras som MS-debut. Possible MS är (enligt definition) CIS med uppföljning. Vi har dock i den

aktuella studien inkluderat samtliga CIS, vilket är en metod som är bättre anpassad till dagens situation med förenklad diagnostik.

Prediktorer

Prediktorer är demografiska, kliniska, radiologiska, biokemiska etc. variabler som på ett reproducerbart sätt kan förutsäga risker för (eller tid till) väsentliga händelser, förlopp eller andra utfall av intresse. Sådana variabler används alltmer i kliniska studier, antingen som den primärt studerade variabeln eller som faktorer som till exempel sjukhus i multicenterstudier som kan påverka resultatet men inte anses så intressanta, och ligger bakom termen "justerad för" som finns i var och varannan studie. Vi studerar här demografiska och kliniska variabler som har prognostisk betydelse.

Demografiska variabler

- Kön
- Debutålder

Kliniska variabler

- Rent eller dominerande afferent symtom i ett skov, i motsats till övriga inklusive rent efferenta.
- Fullständig regress av ett skov, i motsats till ofullständig eller ingen regress.

- Monofokal symtomatologi (avser neuroanatomisk region, i motsats till polyfokal; egentligen är det de polyfokala som skiljer sig, nämligen i motsättning till monofokala och svårlokalisierbara).

Prediktorerna är vedertagna klinisk-neurologiska variabler, men erfarenheter från läkemedelsprövningar visar att tillämpningen kan variera inom det trots allt mycket homogena neurologiska samhället²². Vi har exempelvis sett att resultatet påverkas av den precisa definitionen av prediktorn "afferent/efferent" i Göteborgsdaten (mindre signifikant prediktion om man jämför dominerande afferenta med övriga skov, än om man jämför dominerande afferenta med dominerande efferenta, trots att grupperna blir mindre). Det finns behov av gemensamma konferenser eller utbildning för studier som bygger på prediktorer och data till exempel från det nationella MS-registret.

Sekundär progression

Definitioner på progression förmedlar traditionellt neurologiskt arbetssätt som sammanfattades i en konsensusenkät²³. En kort definition som bygger på de vanligaste progressiva syndromen finns på MS-registrets hemsida (www.msreg.net), men inget av de funk-

15. Liguori M, Meier DS, Hildenbrand P, Healy BC, Chitnis T, Baruch NF, Khoury SJ, Weiner HL, Bakshi R, Barkhof F, Guttmann CR. One year activity on subtraction MRI predicts subsequent 4 year activity and progression in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1125-31.

16. Khademi M, Kockum I, Andersson ML, Iacobaeus E, Brundin L, Sellebjerg F, Hillert J, Piehl F, Olsson T. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler*. 2011;17:335-43.

17. Andersen O. Restricted dissemination of clinically defined attacks in an MS incidence material. *Acta Neurol Scand Suppl* 1980;77:1-170.

18. Runmarker B, Andersson C, Odén A, Andersen O. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol*. 1994;241:597-604.

19. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive mul-

tiple sclerosis at the age of normal life expectancy. *Brain* 2012, on line, Brain.

20. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:215-21.

21. Chard DT, Dalton CM, Swanton J, Fisniku LK, Miszkiet KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:176-9

22. Uitdehaag B, Kappos L, Bauar L, Freedman M, Miller D, Sandbrink R, Polman C. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization. *Mult Scler* 2005;11:227-31.

23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Com-

mittee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.

24. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:2004-15.

25. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-7.

tionella systemen är ovanliga i ett progressivt syndrom¹⁹.

Den viktiga distinktionen är här att de "axiomatiska" primära och sekundära progressiva förloppen i sig är de vida starkaste prediktorerna⁴ för fortsatt progression. Det är naturligtvis inte samma variabel som "1-step sustained progression" som ger förrädiskt snabbt stigande kurvor av överlevnadstyp (eftersom endast ökning och inte minskning av den ständigt fluktuerande EDSS-skalan räknas in) och inte har samma prognostiska innebörd. Många författare föredrar att använda vissa robusta EDSS-steg (disability-"milstenar") som utfall i stället för tiden för övergång till sekundär progression – detta diskuteras i Skoog et al 2012¹⁹.

Överlevnadsanalys

Det är omöjligt att få en uppfattning om risken för ett visst utfall, till exempel progress eller EDSS 6 efter en viss tid i ett material med variabel uppföljningstid eller konkurrerande dödsorsaker utan att använda överlevnadsanalys. Ett absolut villkor är då att man har full kontroll på censureringsarna på grund av död i andra sjukdomar, avgränsningar i studiedesignen och andra orsaker till olika uppföljningstid som är beroende av den studerade utfallsvariabeln. Om detta bortfall inte beaktas kommer

tiden till det studerade utfallet (andra skovet, progressdebut, EDSS 6 etc) att felskattas. Om man bortser från död i annan sjukdom kommer tiden till utfall att överskattas.

Den enklaste varianten är life-table som beräknar antalet förbestämda utfall per tidsenhet, till exempel år, som andel av antalet patienter som fanns från början av året (som var i riskzonen, "at risk"). Denna beräkning kan utföras utan avancerade hjälpmedel. Risken beräknas som en kvot. Antalet i nämnaren minskar på grund av antalet utfall plus censureringar som inträffar varje år, och täljaren är antalet utfall under följande år.

Detta upprepas för varje år, varvid den kumulativa risken för utfall skattas. Det är lätt att inse att ett mer korrekt värde i nämnaren skulle vara genomsnittligt antal patienter "at risk" (ungefärligt antal mitt under året) snarare än vid årets början. Om andelen patienter som uppnår utfall varje år är konstant får man en konstant riskfunktion, och överlevnadskurvan (andel som inte fått utfallet) får ett exponentiellt förlopp.

En förbättrad metod för skattning av överlevnad (det vill säga frihet från ett visst utfall) är Kaplan-Meieranalysen. Man bestämmer sig för en viss formel för överlevnadskurvan – oftast exponentiell – och söker den optimala inte-

gralfunktionen. Datorn finner med en iterativ procedur kurvan som har den bästa anpassningen till mätvärdena.

Det är vanligt att först presentera univariata Kaplan-Meieranalyser, effekten av isolerade variabler (prediktorer) var för sig, på tiden till ett visst utfall, för att sedan inkludera alla intressanta prediktorer i en multivariat analys, oftast en Cox-regressionsanalys.

Det är rimligt att begränsa antalet ingående variabler i den multivariata analysen till sådana som har visat prediktiv förmåga eller potential, men risk finns att man råkar stryka variabler som har inverkan till exempel via interaktioner. Förutsättningen för Coxanalysen är att riskerna som knyts till olika prediktorer utvecklas proportionellt över tid (men detta nämns sällan explicit i publicerade studier).

Vi vet att riskfunktionen för sekundär progression är krökt med ett åldersmaximum⁽¹⁸⁾, men det utesluter inte att riskerna kan vara proportionella. En möjlighet är att använda Poissonregression, som inte är beroende av denna förutsättning.

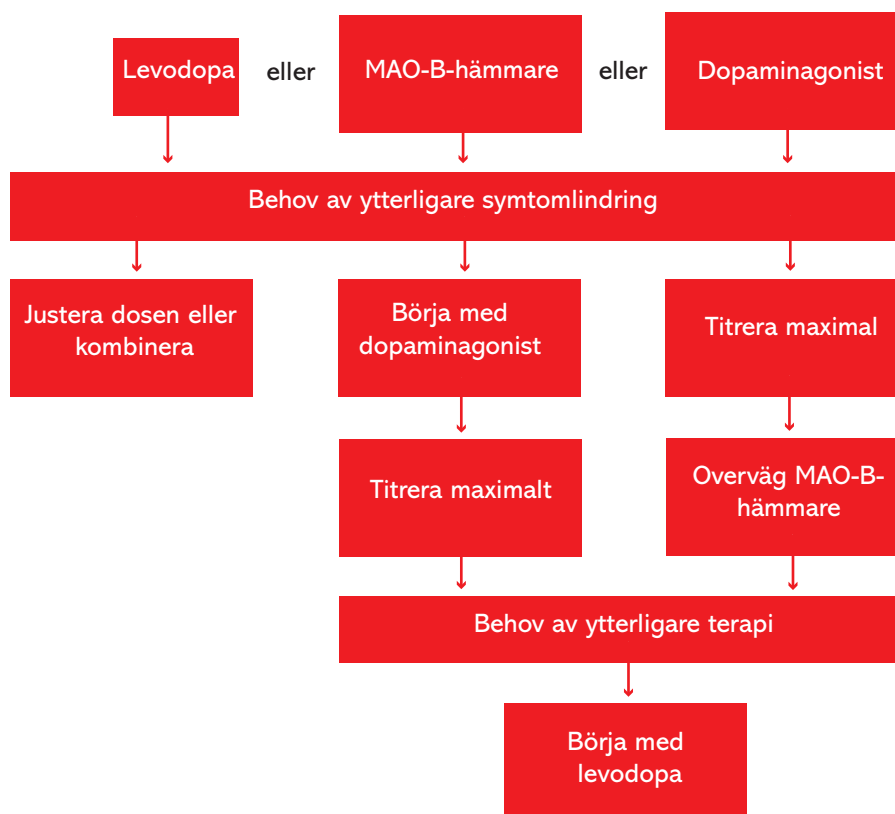


XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Shanghai 2011

Sparsamt med nyheter på världskongress om PARKINSON

Diskussionerna på den nittonde världskongressen om Parkinsons sjukdom dominerades av de motoriska komplikationer som så småningom uppträder hos cirka 80 procent av alla Parkinsonpatienter. Men även svårigheterna och möjligheterna att behandla de icke-motoriska symtomen (oro, sömnsvårigheter, depression mm) och de autonoma symtomen (svettningar, urinträngningar, hypotension mm) togs upp till diskussion. Mycket intressanta var de presentationer som handlade om framtida, tänkbara nya behandlingar med dopaminerg terapi, men framförallt de terapier som lämnat det rena dopaminspåret och arbetar med andra målområden. Kongressen refereras här av professor **Johan Lökk**, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

BEHANDLINGSALGORITM FÖR TIDIG PARKINSON



Figur 1. Valet av terapi beror på patientkaraktäristika och lokala traditioner och erfarenheter. Även patientens bekvämlighet ska tas med i bedömningen vilken inledande terapi man väljer.

I mitten på december 2011 stod Shanghai, Kinas till folkmängdens största stad, som värd för den fjortonde världskongressen om Parkinsons sjukdom med temat "Old meets new". Detta var både bokstavligen och bildligt de- visen även för Shanghai med sina 19 miljoner officiella invånare plus 5–7 miljoner inofficiella invånare. Här sam- lades nu 3 000 delegater varav enbart 10-talet svenskar.

I Shanghai finns en blandning av ul- tramoderna högteknologiska byggnader och extrem arkitektur vägg i vägg med gamla låga hus och skamfilade byggnader. En magnifik upprustning har skett av Shanghai de senaste femton åren framför allt i samband med världsut- ställningen 2010 där Shanghai åter visat att staden alltid har varit Kinas port mot västerlandet.

AKTUELL BEHANDLING

För några år sedan beräknade man att mer än fyra miljoner människor lider av Parkinsons sjukdom i världen. Denna

siffra förväntas dubblas till år 2030 och nypublicerade studier har visat att prevalensen hos personer över 65 är 1,7 procent (Dorsey et al, Neurology 2007).

• I en av de inledande föreläsningarna gav professor **Anthony Shapira**, Royal Free and Medical College School, Lon- don, Storbritannien, en kort repetition av Parkinsons sjukdom med för- och nackdelar med olika typer av behand- lingar.

Parkinsonsterapi skall inte fördröjas. Den inledande terapin kan vara antingen MAO-B-hämmare, dopaminagonis- ter eller levodopa. Valet av terapi beror på såväl patientkaraktäristika (ålder, svårighetsgrad, komorbiditet, annan farmakologisk terapi, preferenser med mera) som lokala traditioner och erfarenheter (figur 1).

Vid val av terapi ska också patientens bekvämlighet tas med i beräkningen för att optimera följsamheten. MAO-B- hämmare eller dopaminagonister kan användas för att förbättra fluktuationer. Viktigt är att tidig terapi skall inklude-

ra även en långsiktig strategi för bästa kliniska utfall.

För behandlingen vid uppträdande av fluktuationer presenterade Anthony Shapira en farmakologisk princip (tabell 1).

• Professor **Jagdish Scharma** et al, Lin- coln, England, visade i en poster att ris- ken för dyskinesier ökade med lägre kroppsvikt, sannolikt på grund av att det medför en högre levodopados per kilo kroppsvikt (jfr Stocchi F. et al, 2010) och högre biotillgänglighet för le- vodopa (jfr Zappia M. et al. 2002). Det har ju också tidigare visats att låg vikt i sig ökar sjukdomens svårighetsgrad (jfr Bachman CG, 2009).

• Professor **Shengdi Chen**, Shanghai, Kina, visade i en poster resultaten av kombinationen zolpidem (Stilnoct) 5 mg x 3 med levodopa vid behandlingen av progressiv supranukleär pares (PSP) i en fallrapport. Zolpidem verkar som agonist på benzodiazepinreceptorn och



FARMAKOLOGISKA PRINCIPER VID FLUKTUATIONER

A. MODIFIERA TILLGÅNGEN OCH KINETIKEN AV LEVODOPA

1. Öka dosfrekvensen
2. Öka varje dos
3. Ge levodopa i depå
4. Addera COMT-hämmare
5. Överväg duodopa

B. ÖKA STRIATALA DOPAMINHALTEN

1. Ge MAO-B-hämmare

C. GE DOPAMINAGONIST

1. Oralt
2. Transdermalt
3. Subkutant

Tabell 1. Farmakologiska principer vid uppträdande av fluktuationer.

påverkar den GABA-erga aktiviteten och verkar i likhet med DBS reducerande på överaktiviteten i nucleus subthalamicus (STN) och globus pallidum (GPi) och kan ha effekt på dyskinesier. Kliniskt har man ju tidigare sett en effekt av zolpidem hos Parkinsonpatienter.

- I en poster av professor **Heintz Reichmann**, Universitätsklinik Carl Gustaf Carus, Dresden, Tyskland, med 57 Parkinsonpatienter (61 år; 3,8 års sjukdomsduration) visades signifikant positiva effekter på symtom och livskvalitet (QoL) av tilläggsbehandling av Azilect (rasagilin) 1 mg en gång per dag, efter 4 månader i en klinisk behovsstudie (per routine practice).

- Professor **Xiaoping Chen**, Shanghai, Kina, presenterade signifikant förbättrad sömn efter 2 månaders behandling med Azilect som monoterapi eller tilläggsbehandling i en singelarmstudie med 97 Parkinsonpatienter.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Man kan konstatera att med olika användningar och kombinationer av befintliga droger kan man stundtals uppnå goda resultat både på individ- och gruppnivå. Men det gäller också att vara uppmärksam på biverkningar och patientens rapportering av dessa när det gäller farmakologisk behandling.

- Professorerna **Santiago Perez Lloret** och **Olivier Rascol**, Toulouse University Hospital, Frankrike, har tagit fasta på det i en studie på 253 Parkinsonpatienter som spontant fick ange sina sidoeffekter, vilket 42 procent angav. Däremot uppgav samtliga att man hade sidoeffekter när samma patienter fick fylla i ett strukturerat frågeformulär om upplevda sidoeffekter. Det bekräftar den kliniska erfarenheten att man som behandlare – läkare eller sjuksköterska – måste ha en proaktiv attityd och aktivt fråga efter önskade effekter. I denna studie var de vanligaste bieffekterna illamående, kräkningar, somnolens och muntorrhet.



REHABILITERING

• Professor **Erik Wolters**, University of Zurich, Schweiz, menade också att fysiskt ansträngande träning är ett sätt att stimulera neuroplasticiteten, sannolikt via stimulering/frisättning av tillväxthormonerna GDNF och BDNF. Så fort det finns en misstanke om Parkinson bör doktorn uppmana till "forced exercise", eller det som vi i Sverige kallar fy-

sisk aktivitet på recept (FaR) och "queuing" (triggningstekniker), vilka även i senare Parkinsonstadier har visat sig kunna ge en 35-procentig förbättring i UPDRS-skalan (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) samt även i exekutiv funktion.

• Professor **Ryan Witt**, USA, menade i en annan föreläsning att träning för-

bättrar balansen men inte falltendensen och frakturerna hos Parkinsonpatienter. 142 minuters träning per vecka under 6 månader gav plus 1,3 poäng i kognitionsskalan ADAS-cog att jämföras med 0,5 poäng med antidemensdrogen Aricept. Därtill visade även MR en ökad hippocampusvolym och en viss stegring i serum av tillväxtfaktorn BDNF. Dessutom medförde träning

hos en frisk population i 30–40-årsåldern 40 procent minskad Parkinsonrisk framöver.

- Beträffande neurorehabilitering vid Parkinsons sjukdom modererade professor **Susan Calne**, Neurodegenerative Disorders Center, Vancouver, Kanada, ett forum kring denna viktiga och något eftersatta fråga. Hon menade att neurologer tidigare var mer intresserade av diagnostisering, farmakologisk behandling och/eller kirurgi men att man på senare år blivit mer aktiv med att uppmuntra och ordinera träning med tanke på de allmänt roborerande effekter det kan ha.

Hittills är det dock sparsamt med välgjorda randomiserade och kontrollerade studier som skulle kunna visa positiva effekter, utan man är oftast hänvisad till kvalitativa studier. I auditoriet framkom en viss skepticism till många av dessa kvalitativa studier med "garbage in, garbage out", det vill säga om man designar en studie på ett undermåligt sätt får man också undermåliga och otillförlitliga resultat. Dock fanns det ett flertal poster med små studier, som ofta uppvisade positiva resultat på balans, gång och livskvalitet med olika typer av träning.

Man kan dra parallellen till utvecklingen inom strokehabilitering och strokeenheter där det ofta var, och fortfarande är, svårt att definiera exakt vad i strokeenheter process och behandling som innebär att dessa patienter får ett bättre resultat än de som vårdas på en vanlig vårdavdelning men det är klart vetenskapligt visat.

Samma sak kan gälla för processen vid Parkinsonsträning, allt ifrån strukturerad och individualiserad sjukgymnastik, arbetsterapi, logopedi till mer lustbetonad dans- och musikterapi, som även dessa har visat sig kunna ha positiv effekt.

- Betydelsen av "queues" för mobilitet är välbekant och **Erwin van Wegen**, Holland, visade videoexempel på goda effekter av den triggnade effekten hos patienter i ett arreterat tillstånd ("freezing") med käppar med en liten "flärp" i nedre änden, laserpekare, ritade linjer på golven, metronom och taktfast musik, som alla har det gemensamt att de ska ge en ingående signal till hjärnan som får det arreterade tillståndet att släppa.

Han visade de goda effekterna av träning som skulle kunna:

- förbättra mobiliteten

- förbättra muskelstyrka
- förbättra kardiovaskulär hälsa
- förbättra balans och koordination
- förbättra kroppshållning och flexibilitet
- fördröja PD-progression
- vara neuroprotektiv

Hans forskargrupp hade tagit fram en webbapplikation, en "home exercise app", att ladda ned till mobiltelefoner och läsplattor där målsättningen var att uppmuntra individualiserad träning allt efter intresse och förutsättningar, att skapa strukturerade gradvis ökande mål i kombination med farmakologisk behandling för att optimera träningseffekterna. På marknaden finns ju redan olika tekniska apparater för att påminna patienten om sina medicinintag som ett bra komplement eftersom ett piller en gång om dagen till en patient aldrig lär bli en verklighet.



JOHAN LÖKK, professor, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge och NVS-institutionen, Karolinska institutet, Stockholm





Vill du också hålla dig uppdaterad via Neurologinyheter från NIS? (Gratis såklart!)

Vi skickar sedan ett år tillbaka ett veckovis mail med de neurologinyheter som lagts ut på www.neurologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad fyller du i dina uppgifter på baksidan och faxar in till oss, eller ännu hellre skicka ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se
Ett tredje alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!

Faxas till 08-570 10 521 (eller ännu hellre maila uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se)

Förnamn

Efternamn

Klinik

Befattning

Specialitet

E-post

Neuroinflammatoriska sjukdomar hör till de behandlingsbara sjukdomstillstånden inom neurologin. Men för ett flertal av sjukdomstillstånden, i särklass de som drabbar det perifera nervsystemet, är fortfarande den exakta kunskapen om vilka immunologiska avvikelser som ligger bakom relativt begränsad. Därför utgörs den ideala immunomodulerande terapin idag av läkemedel som utan att samtidigt riskera allvarliga långtidsbiverkningar slår brett mot de olika immunologiska aktörerna som T-celler, B-celler, makrofager och komplement. Högdos humant intravenöst immunglobulin (IVIg) är bland de få immunomodulerande terapier som uppfyller dessa villkor. Här presenterar överläkare **Rayomand Press**, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge IVIg:s många användningsområden.

I dag utgör neuroinflammatoriska sjukdomstillstånd det vanligaste behandlingsområdet för intravenöst immunglobulin (IVIg)¹. Historiskt sett började dock användning av IVIg redan år 1981 efter observationen att två patienter med agammaglobulinemi fick en förbättring även av sin koexisterande trombocytopeni när de behandlades med IVIg. Samma år rapporterade Imbach ett positivt resultat vid behandling av tretton barn med idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) med IVIg i dosen 0,4 gram per kilo och dag i fem påföljande dagar.

IVIg består av en koncentrerad renad blandning av antikroppar som extrahe- rats ur donatorplasma, och som till största del (mer än 95 procent) består av immunglobulin G (IgG). De framställs normalt av poolad plasma från minst 1 000–10 000 donatorer. Med detta stora antal donatorer anses IVIg innehålla hela specificitetsspektrum för samtliga antikroppar som är producerade i donatorpoolen¹.

FARMAKODYNAMIK OCH -KINETIK

IVIg har en bred inverkan på immunsystemet på T-cell-, B-cell-, makrofag- och komplementnivå. Det är troligt att ett samspel av flera av dessa verkningsmekanismer avgör dess effekt vid behandling av respektive immunmedierade neurologiska sjukdomstillstånd. Några kända immunomodulerande effekter av IVIg framgår av tabell 1 och figur 1².

IgA-koncentrationen i IVIg-produkter är relativt låg men skiljer sig något mellan olika fabrikat, vilket kan ha betydelse vid behandling av patienter med IgA-brist och anti-IgA-antikroppar. De vanligaste biverkningarna förknippade med IVIg-behandling beror på dess hyperviskositet (tabell 2)². Biotillgängligheten för IVIg är 100 procent. IgG-nivån femdubblas i plasma och fördubblas i cerebrospinalvätskan (CSF) inom 2–3 dagar efter en intravenös infusion av 2 gram/kg av IVIg. CSF-nivåerna av IgG

normaliseras inom en vecka, medan halveringstiden för IgG i plasma är 18–35 dagar (figur 2)¹. Den relativt kortare intratekala halveringstiden för IgG förklarar varför IVIg verkar vara effektivare för behandling av sjukdomstillstånd utanför CNS (det vill säga inflammatoriska neuromuskulära sjukdomar) än de i CNS.

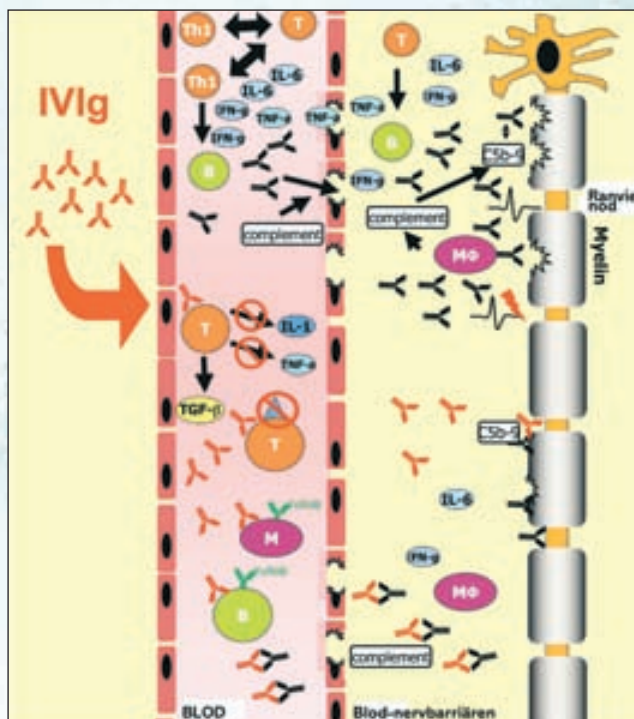
Faktorer som bidrar till en normalisering av plasmanivåer av IgG efter IVIg-infusion är initialt hastigheten för dess extravasala fördelning och därefter

Figur 1. Immunpatogenes av inflammatoriska neuropatier och mekanism för den antiinflammatoriska terapeutiska effekten av intravenöst immunglobulin (IVIg): Immunpatogenes: En aktivering av inflammatoriska autoreaktiva antimyelin-T-celler (TH1) och B-celler utanför blod-nervbarriären (BNB), det vill säga i blodet och lymfoida organ, kännetecknar inflammatoriska neuropatier (upptill i bilden). Autoreaktiva celler producerar inflammatoriska cytokiner som IFN- γ (interferon gamma), TNF- α (tumor necrosis factor alpha), IL-6 (interleukin 6) och autoantikroppar (svarta molekyler). Cytokinerna och autoantikropparna penetrerar en skadad BNB och binder tillsammans med komplement och makrofager specifika antigen på myelin i perifera nerver, vilket leder till myelinskada. Antiinflammation: IVIg (röda IgG-molekyler) hämmar produktion av de pro-inflammatoriska cytokinerna IL-1 (interleukin 1) och TNF- α , samtidigt som den ökar produktionen av den antiinflammatoriska cytokinen TGF- β (transforming growth factor beta). IVIg sänker uttryck av adhesionsmolekylen ICAM (intercellular adhesion molecule) på lymfocyter (blå triangel på T-cell mitt i bilden) och hindrar därmed passage av T-celler genom BNB till den perifera nervvävnaden. IVIg höjer dessutom uttryck av Fc-receptorn Fc γ RIIB (grön molekyler) på B-celler och på monocyter, vilket bland annat leder till ökad nedbrytning av endogena autoantikroppar. Vidare hämmar IVIg autoantikroppar genom antiidiotypisk bindning, vilket reducerar nivå av cirkulerande antimyelin-antikroppar. IVIg hämmar dessutom bindning av komplement (C5b-9) till dessa autoantikroppar på perifera nervers myelin. Sammantaget leder IVIg:s diverse immunomodulatoriska effekter till att hindra den makrofagmedierade demyeliniseringen av perifera nerver vid inflammatoriska neuropatier. B = B-cell, T = T-cell, M = monocytt och My = makrofag. Autoantikroppar = (Y), IVIg = (Y)/Nina – kan du göra ett svart och ett rött fett Y så som föreslaget här?/Med särskilt tillstånd från HP Hartung, , Lehmann HC och Hartung HP. 2011, J Neuroimmunol;231:61–69.

Många användningsområden för högdos HUMANT IVIG

"Randomiserade kontrollerade studier stödjer användning av IVIg för behandling av GBS, CIDP, MMN, MG-skov, LEMS och SPS".

IMMUNPATOGENES AV INFLAMMATORISKA NEUROPATIER
OCH EFFEKT AV IVIG



INTRAVERNÖST IMMUNGLOBULINS PÅVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET

INVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET	NEUROLOGISK SJUKDOM
<i>Cytokiner</i> Neutralisering av cytokiner som IL-1 β , TNF- α	GBS, CIDP, MG, DM
<i>Kemokiner och kemokinreceptorer (nedregleras)</i>	CIDP, GBS
<i>Adhesionsmolekyler</i> Nedreglering av ICAM-1	GBS, CIDP, DM
<i>Metalloproteinaser</i> Nedreglering av MMP-2 och MMP-9	GBS, CIDP
<i>Komplement</i> Inhibering av komplementbindning (C3b och C4b)	DM, GBS, CIDP, MG
<i>T-cellsproliferation/aktivering</i> Hämning av T-cellsproliferation, ökad apoptos och T-cellsdeaktivering genom bindning till MHC	GBS, CIDP, DM
<i>Monocyter/makrofager</i> Ökad monocytaapoptos Mättnad av Fc-receptorer på makrofager Aktivering av regulatoriska makrofager genom Fc γ RIIb-receptorn.	GBS, CIDP, DM
<i>B-celler/autoantikroppar</i> Hämning av B-cellsdifferentiering och endogen Ig-produktion, ökad katabolism av endogen IgG genom bindning till FcRn-receptor, neutralisering av patogena antikroppar, genom anti-idiotypisk bindning till F(ab) av endogena autoantikroppar.	MG, LEMS, SPS, MMN, GBS, CIDP

Tabell 1. IVIg:s påverkan på immunsystemet och relevansen för respektive sjukdom. GBS = Guillain-Barré syndrom; CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati; MG = myastenia gravis; DM = dermatomyosit; MMN = multifokal motorisk neuropati; LEMS = Lambert-Eatons myastena syndrom; SPS = Stiff Person Syndrom.

dess endogena katabolism och renala utskrivning.

MÅNGA INDIKATIONSOMRÅDEN

Det finns ett stort antal indikationer för IVIg-behandling inom Neurologi. Randomiserade kontrollerade studier stödjer användning av IVIg för behandling av följande immunmedierade neurologiska sjukdomar: Guillain-Barré syndrom (GBS), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN), myastenia gravis-skov (MG), Lambert-Eaton myasteni (LEMS) och Stiff Person Syndrom (SPS)(tabell 3)³.

Indikationerna GBS, CIDP och MMN har formell godkänt för specifika IVIg-preparat av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och i CIDP:s fall även av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. I Sverige däremot behandlas dessa sjukdomar i prak-

tiken med IVIg på ett produktspecifikt sätt, då bioekivalent-principen i dagsläget ännu tillämpas på de flesta håll.

Här följer en beskrivning av neuroinflammatoriska sjukdomstillstånd där behandling med IVIg är antingen indicerad på basis av evidens från randomiserade kontrollerade studier, eller där behandling med IVIg med framgång har testats i små patientgrupper.

Guillain-Barré syndrom (GBS) GBS är en akut insättande inflammatorisk neuropati där myelin eller axon i perifera nerver angrips av autoreaktiva T-celler, B-celler och makrofager (figur 1). Symtomen består av progressiva slappa pareser och sensoriska symtom i armar och ben, kranialnervs-, respiratorisk och autonom påverkan. Den progressiva fasen på max fyra veckor följs av en plåtfas på dagar till veckor och därefter en konvalescensfas.

”Det är troligt att ett samspel av flera av IVIg:s verkningsmekanismer avgör dess effekt vid behandling av respektive immunmedierade neurologiska sjukdomstillstånd.”

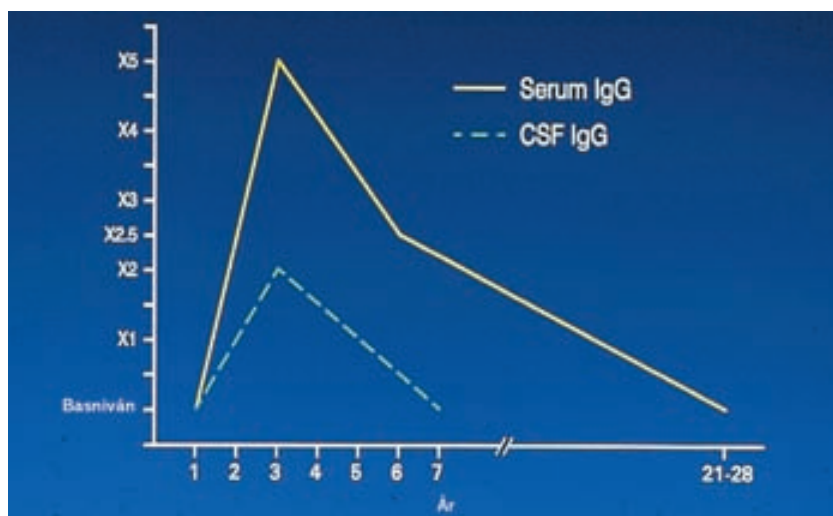
IVIg (totaldos på 2 gram/kg) är lika effektiv som plasmaferes vid behandling av patienter med den demyeliniserande formen av GBS, det vill säga akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP). Evidens för effekt gäller om behandling inleds inom de

BIVERKNINGAR AV IVIG

BIVERKNING	RISKFaktorER	HANDLÄGGNING
1. Infusionsreaktioner		
A. Icke-anafylaktiska		
Huvudvärk, frossa, subfebrilitet, myalgi	Hög infusionshastighet, intorkning	Långsam infusionshastighet, uppvätskning före behandling, Alvedon alternativt Ipren före behandling, byte till annan IVIg-produkt
B. Anafylaktiska		
Hudrodnad, klåda, dyspné, angioödem, blodtrycksfall, chocktillstånd	IgA-brist med samtidig förekomst av anti-IgA-antikroppar	Byt till IVIg-produkt med låg IgA-halt om behandlingen måste fortsätta, premedicinering med Prednisolon om enbart lättare symtom
2. Vaskulära händelser		
Venös och arteriell tromboembolism, hjärtsvikt	Hög ålder, hjärtkärlsjukdom, immobilitet, hyperviskositet som vid intorkning, paraproteinemi och polycytemi	Långsam infusionshastighet, uppvätskning
3. Njurpåverkan	Känd njursjukdom, hypovolemi, Diabetes mellitus	Uppvätskning, långsam infusionshastighet, undvikande av sukroshaltiga IVIg-produkter
4. Aseptisk meningit	Känd migrän	Långsam infusionshastighet, Prednisolon i 3 dagar med start dag 1 av IVIg-kuren

Tabell 2. IVIg-biverkningar och strategier för bemötande av dessa.

IMMUNGLOBULIN G-NIVÅER I SERUM OCH CSF



Figur 2. Immunglobulin G-nivåer (IgG) i serum och cerebrospinalvätska (CSF) tre dagar efter infusion av IVIg 2 gram/kg. IgG ökar femfaldigt i serum och tvåfaldigt i CSF. Snabb diffusion till extravasala spatier följer därefter².

första två sjukdomsveckorna för patienter med AIDP som inte kan gå fem meter utan hjälp³. Det är således oklart om patienter med lindrigare former av GBS har nytta av IVIg-behandling.

Ett kliniskt problem som inte sällan uppstår är hur man hanterar behandlade AIDP-patienter som fortsätter att försämrats eller som inte förbättras inom en till två veckor efter given IVIg. I dessa lägen lönar det sig inte att byta till en annan behandling, då kombinationen plasmaferes och IVIg inte är överlägset monoterapi med IVIg³. Dessa patienter har visat sig ha benägenheten att inte stiga i serum IgG-nivån efter IVIg-kuren på samma sätt som responders, vilket troligtvis beror på individuella skillnader i hastighet för IVIg-katabolism⁴.

Fluktuerande symtom kortvarigt efter klinisk stabilisering av behandlade patienter ses hos 8–16 procent av patienter

BEHANDLINGSINDIKATIONER MED EVIDENSGRAD OCH REKOMMENDATION

SJUKDOM	EVIDENSGRAD (KLASS/NIVÅ)	REKOMMENDATION FÖR IVIG-TERAPI
<i>Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP-GBS)</i>	I /A	1:a-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes.
<i>Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)</i>	I/A	1:a-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes och steroider, fast steroider har en något lägre evidensgrad.
<i>Multifokal motorisk neuropati (MMN)</i>	I/A	1:a-handsmedel.
<i>Neuromuskulär transmissionsrubbing</i> - Myasten kris/skov (MG)	I/B	2-3:e-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes.
- Korttidsunderhåll efter skov	III/C	
- Lambert-Eaton myasteni (LEMS)	II/C	2:a-handsbehandling.
<i>Myosit</i> - Dermatomyosit	I/B	2:a-handsbehandling i kombination med steroider.
- Polymyosit	III/C	2:a-handsbehandling i kombination med standardbehandling.
- Dysfagi vid inklusionskroppsmysit	I/C	Beskedlig effekt mot dysfagi, använd i selekterade fall.
<i>Stiff Person Syndrom</i>	I/A	2:a-handsbehandling.
<i>Paraproteinemi-relaterad neuropati</i> - IgM	I/C	Beskedlig korttidseffekt i selekterade fall.
- IgG/IgA	III/C	Effekt enbart om IgG/IgA paraprotein vid CIDP-fenotyp.
<i>Demyeliniserande sjukdomar i CNS</i> - Multipel skleros (skov)	I /B	Motstridig data. Troligtvis effektiv mot skov och kan användas vid speciella tillfällen som till exempel under graviditet och postpartum.
- Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)	III-IV/GCPP	2:a handsbehandling i steroidresistent fall; effekt likvärdig plasmaferes.
<i>Postpoliosyndrom</i>	I/GCPP	2:a handsbehandling i selekterade fall med mkt. snabb progress + bevis för neuroinflammation.
<i>Paraneoplastiska syndrom</i> - Paraneoplastisk Cerebellär degeneration	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Sensorisk neuro(no)pati	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Limbisk encefalit	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Neuromyotoni (Isaacs syndrom)	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Opsoclonus-ataxi syndrom	III/GCPP	2:a-3:e-handsbehandling.
<i>Rasmussens encefalit</i>	IV/GCPP	Selekterade fall som inte svarar på standardterapi.

EVIDENSGRAD KLASSER

Klass I: RCT tillgänglig; klass II: kontrollerade icke-randomiserade studier, eller randomiserade studier med enbart fåtal inkluderade patienter; klass III: okontrollerade studier; klass IV: fallbeskrivningar.

EVIDENSGRAD NIVÅER

EFNS Level A (bevisar positiv-, negativ-, alt avsaknad av effekt): Minst 1 övertygande klass I-studie, alt 2 övertygande klass II-studier.

EFNS Level B: (trolig positiv-, negativ-, alt avsaknad av effekt): Minst 1 klass II-studie eller 1 klart övertygande klass III-studie.

EFNS Level C: (möjlig positiv-, negativ-, alt avsaknad av effekt): Minst 2 övertygande klass III-studier.

EFNS GCPP: Good Clinical Practice Point: Allmän rekommendation: Små klass III-studier, eller enbart klass IV-studier tillgängliga.

Tabell 3. Evidensgrad och rekommendation per indikationsområde för IVIg enligt European Federation of Neurological Sciences (EFNS)(3).

terna och går att behandla genom uppreppning av samma immunmodulerande terapi som initialt har administrerats (det vill säga IVIg eller plasmaferes)^{3,4}.

"I ett sjukvårdssystem med ändliga ekonomiska resurser förutsätter val av dyrbara terapier, som IVIg en seriös uppföljning av patienterna med validerade skattningsskalor."

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) CIDP är en kronisk inflammatorisk motorisk och sensorisk neuropati, där myelin i periferia nerver angrips av autoreaktiva T-celler, B-celler och makrofager (figur 1). Symtomen består av subakut progressiv muskelsvaghet och sensorisk störning i benen och armarna under minst åtta veckor, vilket inom kort brukar leda till betydande gånghandikapp.

IVIg, kortikosteroider och plasmaferes utgör första handsbehandlingsalter-

nativen vid CIDP³. För IVIg talar en något högre evidensgrad och lägre biverkningsrisk för långtidsbehandling jämfört med steroider. På basis av EFNS:s (European Federation of Neurological Societies) rekommendationer³, ICE-studiens resultat⁵ och egna kliniska erfarenheter har den Svenska neuropatigruppen arbetat fram en nationell konsensus för målriktad behandling av CIDP (manus in press, Läkartidningen).

Patienter med CIDP-symtom som påverkar vardagliga aktiviteter/funktion föreslås behandlas med immunmodulerande behandling. Vid val av IVIg föreslås en initialdos på totalt 2 gram/kg fördelad över 2–5 dagar. En positiv effekt av initialdosen definieras som en poängs förbättring eller mer på INCAT-skalan (inflammatory cause and treatment)⁶ inom tre veckor efter behandlingsstarten.

Vid positiv effekt bör underhållsbehandling inledas i en dos på 1 gram/kg var tredje vecka³, men dosen får på sikt minskas med förutsättning att behandlingsmålet upprätthålls. En fortsatt långtidsbehandling med IVIg förväntas på sikt förbättra den totala funktionsbortfallsnivån till att uppnå 4 poäng eller lägre på INCAT-skalan inom 6–12 månaders underhållsbehandling. Om behandlingsmålen inte uppnås föreslås övervägande av något av de övriga be-

handlingsalternativen, som steroider, autolog hematologisk stamcellstransplantation (HSCT) eller intravenös cyklofosfamid.

Behandling av CIDP med IVIg behöver inte vara livslång eftersom omkring 20 procent av patienterna går in i en långtidsremission med stabil förbättring trots 6 månaders uppehåll med behandling efter en eller flera kurer med IVIg^{5,7}.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

MMN orsakas av ett övervägande B-cellsmedierat immunangrepp framförallt mot myelin invid Ranvierska noder i periferia motoriska nerver, vilket resulterar i konduktionsstörning (figur 2). Symtomen består av en asymmetrisk muskelsvaghet och atrofi med debut oftast i de övre extremiteterna.

Elektrofysiologiskt ses demyeliniseringstecken och i många fall även konduktionsblockering i motoriska nerver. Patienter med MMN svarar varken på steroider eller plasmaferes, varför behandlingsalternativen vid MMN är ytterst begränsade. Flertalet randomiserade kontrollerade studier har visat att IVIg på kort sikt förbättrar muskelstyrkan vid MMN. Cirka 80–90 procent av patienter med MMN svarar positivt på IVIg vid behandlingsstart, varav en tredjedel så småningom går i remission efter en tids behandling, med definitio-

nen stabil förbättring trots minst 12 månaders uppehåll med all behandling³.

Behandling med IVIg initieras med totaldosen 2 gram/kg fördelad över 2–5 dagar. Vid ett positivt behandlingssvar väljs underhållsdos på cirka 1 gram/kg varannan till var fjärde vecka, men på sikt bör dosen sänkas för att ta reda på om patienten fortfarande är i behov av fortsatt behandling, eller om den gått i remission^{3,7}.

Försämrad behandlingseffekt, troligtvis på grund av sekundär axonal degeneration, är tyvärr inte ovanligt på sikt, även trots successiv doshöjning av IVIg. Vid terapivikt brukar tillägg av andra immunmodulerande behandlingar övervägas, dock med varierande resultat^{3,7}.

"Om IVIg visar sig vara effektiv mot Alzheimers sjukdom, kommer strategier för att dramatiskt öka tillgången till humant IgG att behöva utvecklas inom kort."

Autoimmuna myopatier Autoimmuna myopatier består av dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) och inklusionskroppsmysitis (IBM). Dessa myopatier kännetecknas kliniskt av progressiv, övervägande proximal muskelsvaghet med eller utan dysfagi. Vid DM förekommer även hudengagemang och vid IBM drabbas fingerflexorerna kraftigare än extensorerna.

DM orsakas av en komplementmedierad mikroangiopati (vaskulit) i muskelfascikeln periferi samt i hud. PM är ett T-cellmedierat immunangrepp mot muskelfibrer. Vid IBM ses infiltration av CD8-positiva T-celler kring muskelfibrer med rimmed vacuoles (hålrum i muskelfibrerna, kantade av blåaktigt färgade korn), varför myositen vid IBM anses vara troligtvis sekundär till en primär neurodegenerativ sjukdom i muskeln.

Ett fåtal mycket små randomiserade kontrollerade studier av IVIg-behandling har genomförts på steroidbehandlade patienter med DM och patienter med IBM, där man ser en tydlig effekt på muskelsvaghet och hudförändringar vid DM, men enbart mot dysfagi-komponenten av IBM. Vid PM finns enbart en okontrollerad studie som visar att tillägg av IVIg till cellgifter ger en additiv effekt hos 71 procent av de behandlade^{3,7}.

Neuromuskulär transmissionsrubbing

Myastenia gravis (MG) och Lambert-Eatons myasteni (LEMS) utgör sjukdomstillstånd orsakade av abnorm neuromuskulär transmission. MG orsakas av ett T-cells-, B-cells- och komplementmedierat immunangrepp mot antingen acetylkolinreceptor (AChR) eller muskelspecifika tyrosinkinaskinasreceptorn (MuSK) i den neuromuskulära synapsen, vilket leder till muskulär uttrötthet i kraniala, respiratoriska och spinala muskler. Vid så kallat MuSK-positiv MG dominerar bulbära och respiratoriska symtom.

Vid MG-skov finns stöd för behandling med högdos steroider och plasmaferes. IVIg har ingen effekt vid behandling av patienter med lindrig MG i stabil fas och ingen säker effekt vid långtidsbehandling av patienter med måttligt till uttalad MG i stabil fas. Däremot finns det evidens för att IVIg i totaldos på 1,2 gram/kg fördelad över 1–3 dagar är lika effektiv som plasmaferes vid behandling av MG-skov^{3,8}. Erfarenheter vid behandling av MuSK-positiv MG med IVIg är för närvarande för begränsade för att behandlingen skall rekommenderas.

LEMS orsakas av ett B-cellsmedierat immunangrepp mot P/Q-typ spänningsberoende kalciumkanaler (VGCC) som förekommer presynaptiskt i den neuromuskulära synapsen. Sjukdomen har en paraneoplastisk bakgrund i cirka 50 procent av fallen. LEMS kännetecknas av progressiv muskulär svaghet i proximala muskler, lättare okulobulbär uttrötthet och autonoma symtom (främst muntorrhet). På basis av evidens från randomiserade kontrollerade studier rekommenderas IVIg som andrahandsbehandling mot LEMS (tabell 3)^{8,9}.

Autoimmuna CNS-sjukdomar orsakade av autoantikroppar

Stiff Person Syndrom (SPS) och progressiv encefalomyelit med rigiditet och myoklonus (PERM) är en familj ovanliga progressiva autoimmuna CNS-sjukdomar med idiopatisk eller paraneoplastisk bakgrund. Centralt för dessa sjukdomstillstånd är axial och extremitetsrigiditet orsakad av kontinuerlig muskulär kontraktion av agonister och antagonister.

SPS är associerad med serum- och CSF-antikroppar mot glutamic acid decarboxylas (GAD) eller GABA-receptorn och PERM med antiglycinreceptor-antikroppar (GlyR), vilket leder till kortikal hyperexcitabilitet. IVIg rekommenderas som andrahandsbehandling vid SPS då den visat effekt i en randomiserad kontrollerad studie^{8,9}. Erfarenheterna av IVIg-behandling av PERM är fortfarande ytterst begränsade.

Autoimmuna encefaliter (AE) utgörs av en heterogen grupp sjukdomar med idiopatisk eller paraneoplastisk bakgrund, där CNS-neuron utsätts för ett B-cells- eller T-cellsmedierat immunangrepp. Gruppen AE omfattar cerebellär ataxi med GAD-antikroppar, paraneoplastisk cerebellär degeneration (PCD) med anti-Yo- eller anti-Hu-antikroppar och limbiska encefaliter (LE) sekundärt till antikroppar mot glutamatreceptorerna NMDA och AMPA, GABA-receptorn, Hu, Ta/Ma2, CV2/CRMP5 samt mot LGI1 och CASPR2 som är associerade med de spänningsberoende kaliumkanalerna (VGKC) i CNS. IVIg har i enstaka fallrapporter visat sig ha en positiv effekt främst mot icke-paraneoplastisk AE (tabell 3)⁹.

Epilepsi plus syndrom Hos en mindre andel patienter med subakut debuterande fokal temporallobsepilepsi plus kognitiva eller neuropsykiatriska symtom av oklar genes, detekteras serum och CSF-antikroppar riktade mot neuronala ytantigen (receptorer) som VGKC-receptorer (anti-LGI1- och CASPR2-antikroppar), glutamatreceptorerna AMPA och NMDA, GABA_B-receptorn och GAD. Dessa antikroppars roll är för närvarande oklara, men då effekt av immunterapi (inklusive med IVIg) har varit god i enstaka fall i denna subgrupp går det inte att bortse från möjligheten

av en autoimmun genes i dessa specifika fall av "epilepsi-plus-syndrom"¹⁰. En positiv effekt av IVIg-behandling har även setts vid behandling av pediatrik epilepsi sekundärt till Rasmussens encefalit och hos ett fåtal barn med Landau-Kleffners syndrom³.

Demyeliniserande sjukdomar i CNS

Multipel skleros (MS) är en relapserande-remitterande (RR) eller progressiv CNS-sjukdom orsakad till stor del av ett cellmedierat immunangrepp mot CNS-myeelin. Standardimmunmodulerande behandling vid RR-MS utgörs av andra medel än IVIg. Effekt av IVIg vid behandling av RR-MS är oklar då det förekommer såväl randomiserade kontrollerade studier, som visar en positiv effekt mot kliniska parametrar som MS-skalan EDSS och MR-bilden, som negativa studier.

Tillägg av IVIg till intravenös metylprednisolon (IVMp) ger ingen additiv effekt vid behandling av MS-skov. Trots detta och främst med anledning av positiva studier som man inte har kunnat bortse ifrån, rekommenderar EFNS användande av IVIg som sistahandsmedel mot MS-skov, främst under speciella omständigheter som graviditet och amning³.

Akut demyeliniserande encefalomyelit (ADEM) är en monofasisk oftast postinfektiös immunmedierad sjukdom som kännetecknas av subakuta centrala neurologiska bortfallssymtom på grund av ett immunangrepp riktat mot CNS-myeelin. ADEM anses vara steroidkänslig, men i steroidresistenta fall finns det viss evidens för effekt av IVIg given i standarddos på 2 gram/kg³.

Alzheimers sjukdom Idén med att testa IVIg-behandling vid Alzheimers sjukdom kom bland annat av upptäckten att IVIg innehåller signifikanta nivåer av anti-amyloid- β -antikroppar, vars blod- och CSF-nivå dessutom är lägre hos patienter med Alzheimers sjukdom jämfört friska. En fas II-studie talat för att IVIg förbättrar kognitiv funktion vid Alzheimers sjukdom och för närvarande pågår en fas III-studie i NIH:s regi, vars resultat inväntas med spänning⁷.

Övriga neurologiska sjukdomar Behandling med IVIg har även rapporte-

rats vara gynnsam hos enstaka patienter med diabetesamyotrofi, vaskulitutlöst polyneuropati, neuromyotoni associerad med anti-VGKK-antikroppar, Sjögren-relaterad smärtsam sensorisk neuropati, snabbt progressiv postpoliosyndrom, CNS-vaskulit, neuromyelitis optica (NMO) och kataplexi/narkolepsi^{3,7}.

FRAMTIDA UTMANINGAR

IVIg har visat sig vara effektiv i behandling av en rad immunmedierade neurologiska sjukdomar. Det finns behov av närmare undersökning av den optimala IVIg-dosen vid långtidsbehandling, ökad medvetenhet om att en andel patienter med CIDP/MMN så småningom kan gå i remission och därmed förmås upphöra med IVIg-behandlingen samt försök att identifiera responders genom till exempel farmakogenomiska studier.

I ett sjukvårdssystem med ändliga ekonomiska resurser förutsätter val av dyrbara terapier som IVIg en seriös uppföljning av patienterna med validerade skattningsskalor för att objektivisera effekten och se att de verkligen uppnått existerande behandlingsmål.

Det är också nödvändigt med kostnad-nytta-studier för att se om den höga behandlingstkostnaden ändå motiveras i jämförelse med de billigare behandlingalternativen med högre biverkningspotential. Vid dessa beräkningar skall det även tas hänsyn till den livskvalitetshöjande och kostnadssparande effekten av den allt mer växande möjligheten till hembehandling av patienter med CIDP/MMN, antingen med intravenös eller subkutan IgG.

Om IVIg visar sig vara effektiv mot Alzheimers sjukdom, kommer strategier för att dramatiskt öka tillgången till humant IgG att behöva utvecklas inom kort.



RAYOMAND PRESS,
överläkare, med dr, Neurologiska kliniken,
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
rayomand.press@karolinska.se

REFERENSER

1. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006;19:3-25.
2. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology*. 2002;59(Suppl 6):S13-21.
3. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological Diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
4. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. Treatment and Prognosis in Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Immunol*. 2010;30(Suppl 1):S74-8.
5. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
6. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A and the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group* Randomized Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin Versus Oral Prednisolone in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
7. Hughes RAC, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, N. Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;155(Suppl 1):34-42.
8. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Illa I, Harmsf L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horgej HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
9. Vincent A. Autoimmune Channelopathies: Well-Established and Emerging Immunotherapy-Responsive Diseases of the Peripheral and Central Nervous Systems. *J Clin Immunol* 2010;30(Suppl 1):S97-S102.
10. Bien CG and Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 3):18-22.

Hjärnblödning – finns det något att göra?





Spontan hjärnblödning är oftast en katastrof med långtgående medicinska och personliga konsekvenser. Bevisat effektiva medicinska eller kirurgiska behandlingar saknas och mortaliteten är mycket hög. Här sammanfattar överläkare **Ola Nilsson**, Neurokirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, den patofysiologiska bakgrunden till intracerebrala hematome och vad som anses vara det optimala kliniska omhändertagandet enligt gängse riktlinjer.

Spontan intracerebral hemorrhagi (ICH) är en viktig orsak till död och sjuklighet i hela världen. Incidensen brukar anges till 10–30 per 100 000 invånare och år (10–15 procent av all stroke) vilket skulle innebära att upp till cirka 2 850 personer drabbas varje år i Sverige.

Antalet inläggningar på sjukhus under diagnosen ICH har stigit de senaste åren, sannolikt på grund av ökat antal äldre i populationen och ökad användning av antikoagulantia och trombolytisk behandling. Risken att drabbas av ICH ökar alltså markant med stigande ålder rimligen beroende på ökad förekomst av hypertoni och senare i livet cerebral amyloid angiopati¹.

Prognosen efter ICH är mycket dålig och bevisat effektiva behandlingar lyser med sin frånvaro. Studier har dock indikerat att fler patienter klarar sig om vården sker på en specialiserad enhet, varför det finns anledning att se över de praktiska rekommendationer som brukar diskuteras.

För att kunna omhänderta ICH-patienten på ett adekvat sätt bör man ha insikter i de diagnostiska/radiologiska aspekterna, hemostas, blodtrycksbehandling, kramper, kirurgiska möjligheter och resonemang kring förhöjt in-

trakraniellt tryck, förhindrande av nya blödningar samt prognos och rehabilitering. Jag har valt att ta upp dessa aspekter under den praktiska handläggningen nedan.

PATOFYSIOLOGISKA ASPEKTER

Med primär ICH brukar man mena blödningar i hjärnparenkymet där hypertoni eller amyloid angiopati är den bakomliggande orsaken (till skillnad från blödningar orsakade av aneurysm, kärlmissbildningar, tumörer, etc). Blödningar associerade med peroral antikoagulantia-medicinering brukar också hänföras till denna grupp då dessa patienter vanligtvis uppvisar kärlförändringar som ses vid hypertoni och amyloid angiopati. Sannolikt på grund av ett ökat antal äldre personer med förmaksflimmer och warfarinbehandling har antikoagulantia-relaterade blödningar ökat på senare år och uppgår uppskattningsvis till 12–14 procent av alla ICH.

De flesta ICH som kan relateras till kronisk hypertoni uppstår vid små perforantkärslor som avgår direkt från större basala artärer i till exempel de basala ganglierna. Dessa småkärslor (diameter 50–700 µm) uppvisar bland annat lesioner i lamina elastica interna och glatta muskellagret, dissektioner och mikroa-

neurysm. Man talar därför ibland om så kallad hypertoni-blödning om blödningen sitter centralt i basala ganglier eller talamus. Cerebral amyloid angiopati ses framför allt hos äldre personer och innebär inlagring av beta-amyloid-peptid och degenerativa förändringar i kapillärer, arterioler och mindre artärer i till exempel kortikala och subkortikala områden. Vitsubstansförändringar enligt MR-undersökning verkar öka risken för ICH.

Hematomet orsakar i blödningsögonblicket lokalt en akut mekanisk skada på neuron och gliaceller. Kompressionen av omgivande vävnad och blodnedbrytningsprodukter initierar därefter en kaskad av patologiska processer i den omgivande vävnaden. I anslutning till ett ICH har man således kunnat demonstrera vasogent och cytotoxiskt ödem, apoptos, nekros, inflammatoriska celler, transmittorfrisättning, mitokondriedysfunktion och membrandepolarisation.

DET AKUTA MOTTAGANDET

På akutrummet Patienten med ICH inkommer vanligen som en akut stroke med klassiska neurologiska bortfallsymptom och varierande grad av medvetandepåverkan. Patienten bör hand-

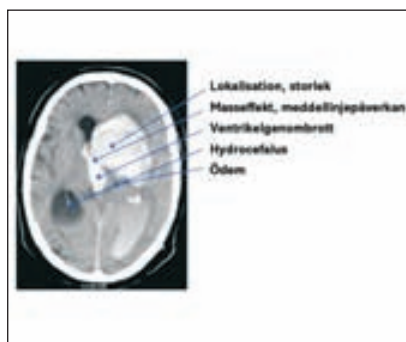
läggas med högsta prioritet och de flesta akutmottagningar har i dag rutiner för urakut omhändertagande och diagnostik av stroke med kort anamnes för att möjliggöra eventuell trombolytisk behandling.

Ett snabbt upptagande av anamnes och status, före eller efter urakut CT, bör innefatta tid för symtomdebut, vasculära riskfaktorer, leversjukdom, cancer, hematologisk sjukdom, epilepsi, aktuella läkemedel, missbruk, blodtryck, hjärt-lungundersökning, neurologiskt status och medvetandegrad (förslagsvis enligt RLS). Laboratorieutredning innefattar blodstatus, elektrolyter, kreatinin, glukos, PK/INR, APTT, toxikologi-screening hos unga, syrgassaturation och EKG.

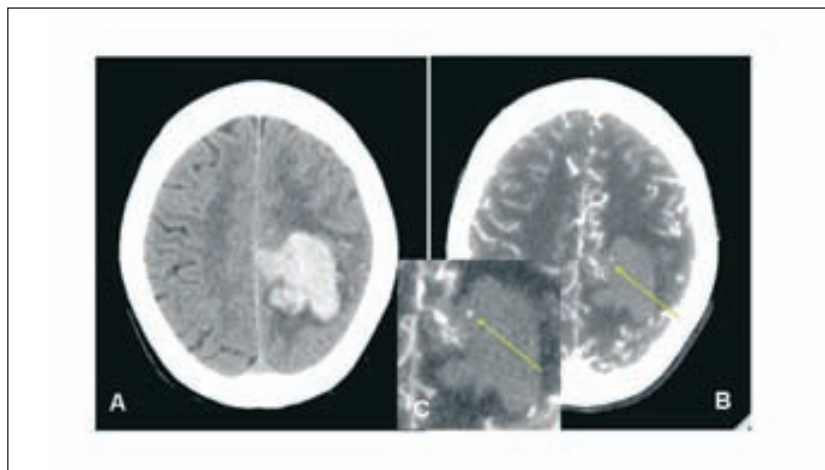
Inför transport till CT bör man tillförsäkra fria luftvägar och god syresättning (eventuellt intubation). För övrig akutbehandling, som kan bli aktuell redan på akutmottagningen, se nedan.

Akut radiologi I första hand rekommenderas CT hjärna som primär radiologisk undersökning, även om MR (gradient eko och T2-viktade sekvenser) är lika känslig eller till och med känsligare vad gäller gamla blödningar eller så kallade mikrobldningar. Från CT-undersökningen får man information om blödningens lokalisering, storlek, masseffekt, medellinjeövervakning, ödem, eventuellt ventrikelngeombrott och om det föreligger hydrocefalus (figur 1).

Alltmer går man, i samma seans, direkt vidare med en CT-angiografi vilken kan detektera bakomliggande aneu-



Figur 1. Datortomografi av patient med stort supratentoriellt (putaminalt) ICH. Radiologiska fynd som har betydelse för handläggning och prognos är markerade. (Tidigare publicerad i Incitement, 2010, vol. 19)



Figur 2. Datortomografi av patient med ett lobärt ICH i parietalloben (A) där efterföljande CT-angiografi påvisar ett "spot sign" (grön pil i B och C), vilket innebär ökad risk för hematomtillväxt och därmed sämre prognos. (Tidigare publicerad i Incitement, 2010, vol. 19)

rysm eller kärlmissbildning, med mera. Redan vid första CT-undersökningen bör man diskutera med radiologen om det finns några atypiska karakteristika kring hematomet (till exempel subaraknoidalt blod, förkalkningar, ödem, med mera), som skulle kunna indikera bakomliggande aneurysm, kärlmissbildning, tumör, etc, vilket medför en delvis annorlunda handläggning än den som beskrivs här.

En annan potentiellt viktig information från CT-angiografien är om man kan påvisa så kallad spot signs (figur 2). Ett spot sign är en punktformig extravasering av kontrast inne i hematomet som indikerar pågående blödning. Förekomsten av en eller flera spot signs, vilket kan ses hos 20–40 procent av patienterna, medför markant ökad risk för signifikant hematomekspansion och försämrad prognos.

AKUT MEDICINSK BEHANDLING

De flesta patienter med ICH bör vårdas på övervaknings- eller intensivvårdsavdelning med neuroerfarenhet och med möjlighet till kardiopulmonell monitorering (EKG-telemetri, mätning av syrgassaturation), regelbundna blodtryckskontroller och upprepade neurologiska undersökningar. Om det inte redan skett på akutmottagningen ska man omgående tillförsäkra fria luftvägar och god syresättning, blodtryckskontroll och

reversering av antikoagulantia. Eventuellt bör man konsultera neurokirurg, se nedan.

"Prognosen efter ICH är mycket dålig och bevisat effektiva behandlingar lyser med sin frånvaro."

Blodtryck. En relativt stor andel av ICH-patienterna inkommer med höga systoliska blodtryck. Detta kan bero på okontrollerad kronisk hypertoni, stress och förhöjt intrakraniellt tryck. Högt blodtryck har associerats med risk för hematomtillväxt (det vill säga reblödning) och sämre prognos men man har inte kunnat visa något orsakssamband. Även om starka vetenskapliga data saknas avseende nyttan med blodtrycksenkning och vilka blodtrycksmål som eftersträvas, råder ändå konsensus om att behandling ska ges i akutskedet.

Vanligtvis förordas kontinuerlig intravenös infusion av blodtryckssänkande medel med kort halveringstid. Förslag till riktlinjer kan vara följande som är en förenkling av rekommendationerna från American Stroke Association²:

- a) om systoliskt blodtryck är högre än 200 mm Hg överväg aggressiv behandling med kontinuerlig intravenös infusion;
- b) om det är högre än 180 mm Hg, utan misstanke om förhöjt intrakraniellt tryck, överväg behandling med kontinuerlig eller intermittent intravenös infusion till 160/90 – man menar dock att det sannolikt är säkert att gå ner till 140 mm Hg systoliskt;
- c) om det är högre än 180 mm Hg, och tecken på förhöjt intrakraniellt tryck föreligger, överväg intrakraniell tryckmätning och behandla till ett cerebralt perfusionsstryck på lägst 60 mm Hg.

Reversering av antikoagulantia. De flesta patienterna med en så kallad Waranblödning intracerebralt uppvisar PK/INR-värden inom terapeutiskt intervall även om förhöjda värden ökar risken för ICH. Hög ålder ökar ytterligare risken för antikoagulantia-relaterad blödning. Eftersom höga PK/INR-värden tycks vara associerade med förhöjd reblödningsrisk och mortalitet, rekommenderas snabb reversering av Waran-effekten.

Reversering sker lämpligen med protrombinkomplexkoncentrat (till exempel Ocplex, 10–15 E/kg, i.v.) som har omedelbar effekt och K-vitamin (Konakion, 10–20 mg, i.v.) där effekten kommer först efter flera timmar.

Det finns inga rekommendationer avseende ICH-patienter som tagit trombocythämmande medel (eventuellt kan man överväga Octostim eller trombocytkoncentrat).

Kramper och antiepileptika. Patienter med overta epileptiska kramper bör behandlas med något antiepileptikum (till exempel fenytoin). Profylaktisk antiepileptisk behandling rekommenderas inte. Om patienten uppvisar oproportionerligt sänkt medvetandegrad med hänsyn till hjärnskadorna, kan man överväga EEG-monitorering för att utesluta subkliniska kramper.

Feber. Feber är ganska vanligt hos patienter med ICH, särskilt om det föreligger intraventrikulär utbredning. Experimentella djurstudier visar att feber ökar hjärnskador i olika modeller och kliniskt har man funnit ett samband mellan feber och outcome hos ICH-patienter. Emellertid finns inga kliniska data som pekar på att temperatursänkning förbättrar outcome.

Hyperglykemi. Hög blodsockernivå vid inkomsten korrelerar med försämrade outcome både hos diabetiker och icke-diabetiker med ICH. Man rekommenderar därför normoglykemi. Hypoglykemi bör undvikas.

Ulcusprofylax. Ungefär 30 procent av patienter med ICH utvecklar ulcus-/gastrointestinalblödningar. Ulcusprofylax bör därför administreras.

Trombosprofylax. Risken för venös tromboembolism är förhöjd hos ICH-patienten särskilt hos de med uttalade neurologiska bortfall. En randomiserad studie har visat att intermittent pneumatisk kompression av benen minskar förekomsten av djup ventrombos efter ICH och bör därför användas. Lågdos lågmolekylärt heparin tycks vara säkert att ge några dagar efter blödningen efter att man konfirmerat att blödningen upphört, enligt små randomiserade studier.

”De flesta ICH som kan relateras till kronisk hypertoni uppstår vid små perforantkärl som avgår direkt från större basala artärer i till exempel de basala ganglierna.”

HÖGT INTRAKRANIELLT TRYCK OCH NEUROKIRURGI

Utrymning av en expansiv hjärnblödning kan tyckas vara den mest logiska åtgärden för att minska kompressionen på omgivande strukturer, normalisera intrakraniellt tryck och potentiellt minska inflammation/ödem genom avlägsnandet av toxiska substanser i koaglet. Nyttan med neurokirurgi vid primär ICH är emellertid ett ständigt diskuterat ämne och det vetenskapliga underlaget för att ge rekommendationer är även här ofullständigt.

Cirka 5–15 procent av patienter med ICH genomgår kirurgisk behandling. I princip kan neurokirurgiska åtgärder bli aktuella om patienten har ett expansivt hematoma och kliniska tecken till förhöjt intrakraniellt tryck. Neurokirurgi bör också konsulteras om det från CT-undersökningen uppstått misstanke om aneurysm, kärlmissbildning, tumör, etc, som orsak till blödningen.

Intrakraniellt tryck. Ett förhöjt intrakraniellt tryck vid ICH kan bero på hematomets storlek och masseffekt, hjärnödem runt hematomet eller hydrocefalus sekundärt till blod i ventrikelsystemet alternativt kompression av likvorvägarna av hjärnödem/hematoma. Kliniska fynd som indikerar högt intrakraniellt tryck kan vara huvudvärk, illamående, medvetandesänkning och pupill dilatation.

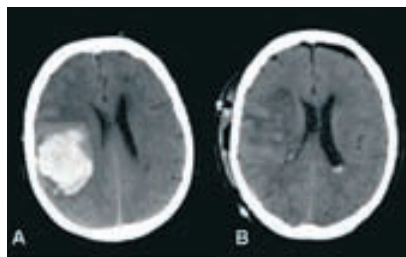
Tecken till förhöjt intrakraniellt tryck, kliniskt eller radiologiskt, innebär kraftigt försämrade prognos och är en viktig orsak till död de första dagarna efter ICH. Någon etablerad icke-kirurgisk behandling av högt intrakraniellt tryck vid ICH finns inte. Mannitol, hypertont koksalt och hyperventilation brukar ges mest för att vinna tid inför neurokirurgisk åtgärd och har inte visats vara av värde som enskild behandling.

Neurokirurgi. Neurokirurgi bör konsulteras om det finns tecken till förhöjt intrakraniellt tryck och om patientens tillstånd (tidigare sjukdomar, ålder, medvetandegrad, etc) är sådant att kirurgisk intervention är meningsfull eller möjlig. Det vetenskapliga underlaget är bristfälligt och åsikterna varierar framförallt avseende kraniotomi vid supratentoriella blödningar.

Beträffande *lillhjärnsblödningar* råder dock konsensus. Hematom i lillhjärnan bör utrymmas akut om det är större än tre cm i diameter, ger hjärnstamskompression eller orsakar hydrocefalus. Det begränsade utrymmet i bakre skallgropen och den direkta närheten till hjärnstammen gör att dessa patienter snabbt kan försämrats neurologiskt varför en mer noggrann övervakning och kirurgisk beredskap bör erbjudas dessa fall.

Hematom i *hjärnstammen* blir sällan föremål för akut neurokirurgisk åtgärd. Värdet av öppen kirurgisk utrymning av *supratentoriella blödningar* har studerats i några randomiserade studier (figur 3). Den största, mest omdiskuterade och senaste studien, STICH (surgical trial in intracerebral haemorrhage), kunde inte påvisa någon positiv effekt av tidig kirurgisk utrymning jämfört med initialt konservativ behandling. Studiens design var dock sådan att resultaten blir svårtolkade. Patienter kunde endast randomiseras om neurokirurgen var osäker på vilken behandling som var bäst (så kallad clinical equipoise), vilket exkluderade till exempel unga medvetandepåverkade patienter med stora ytliga hematom som nästan alltid opereras.

Likaså skedde i studien en relativt stor (26 procent) crossover från den initialt konservativt behandlade gruppen till kirurgi på grund av neurologisk försämring eller påspädning av blödningen, vilket ytterligare försvårar tolkningen eftersom resultaten analyserades enligt intention-to-treat. Sammanfattningsvis kan man säga att det finns en liten grupp patienter med supratentoriella hematom där kirurgi oftast är att rekommendera och ibland livräddande (ung patient med stort ytligt hematom



Figur 3. Ytligt parietalt ICH före (A) och efter (B) utrymning via kraniotomi. (Tidigare publicerad i *Incitement*, 2010, vol. 19).

och medvetandepåverkan), en större grupp där kirurgi är klart meningslös eller skulle försämrat prognosen (små centrala blödningar, ingen medvetandepåverkan eller djup medvetlöshet) och en patientgrupp som ligger mellan ovanstående "självklara" grupper där bevisläget är oklart och där man får ta en diskussion i det enskilda fallet. Mindre invasiva metoder för att evakuerat ICH genom stereotaktisk eller endoskopisk teknik är under utprovning och ännu inte etablerade.

Inläggning av ventrikelkateter för att dränera likvor är ett betydligt skonsammare ingrepp och kan bli aktuellt vid kraftiga intraventrikulära blödningar särskilt om hydrocefalus föreligger. Studier pågår för att utröna om det är meningsfullt att skynda på nedbrytningen av koaglet i ventrikelsystemet genom direkt infusion av trombolytiska substanser.

MOBILISERING/REHABILITERING

Mobilisering av patienten kan påbörjas så fort läget är stabilt (inom ett par dagar). Sjukgymnastik och övrig rehabilitering/hjälp (av till exempel kognitiva besvär, ångest/depression, förändringar i livsstil, anhörigstöd, etc) bör vara strukturerad, specialiserad och i princip följa programmen för multidisciplinär stroke-rehabilitering. Det tycks som om patienter med ICH har en något snabbare och bättre återhämtningsförmåga än de som drabbats av ischemisk stroke.

PROGNOS

Av alla större stroke typer har ICH högst morbiditet och mortalitet. Populationsbaserade studier indikerar en mortalitet på upp emot 40–50 procent tre månader efter insjuknandet och ytterligare något högre efter ett år. Av de som överlever kommer ungefär hälften tillbaka till ett oberoende liv medan övriga blir beroende av någon form av extra hjälpinsatser eller vård på sjukhem.

Åtminstone patienter med lobära ICH tycks ha en förhöjd risk för nya blödningar vilket troligen kan kopplas till amyloid angiopati som bakomliggande orsak. Bland riskfaktorer för nya blödningar kan nämnas hög ålder, pågående antikoagulantia-medicinering och mikrobldningar enligt MR.

Hypertoni är den viktigaste behandlingsbara riskfaktorn för upprepade ICH och bör alltså vara välkontrollerad (under 140/90). Peroral antikoagulantia ökar risken för nytt ICH och bör troligen undvikas åtminstone efter lobärt ICH om indikationen är förmaksflimmer. Trombocythämmare kan vara ett säkrare alternativ.



OLA NILSSON
överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
Ola.Nilsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral hemorrhage. *Lancet*. 2009;373:1632-1644.
2. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults, 2007 Update. *Circulation*. 2007;116:e391-e413.
3. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000200. DOI: 10.1002/14651858.CD000200.pub2.



Medieträning för läkare

Hela 9 av 10 läkare tycker att läkare har stort ansvar för att påverka hälso- och sjukvårdspolitiska frågor. Nästan lika många, 8 av 10, menar att läkare har ett stort ansvar för att delta i den offentliga debatten. Och 7 av 10 läkare vill få utbildning kring pressfrågor och mediekontakter.

Mix Public Relations är en kommunikationsbyrå specialiserad inom medicin och hälsa. Vi har lång erfarenhet av hälso- och sjukvårdspolitiska frågor och arbetar med publicitet och påverkan.

Läkare har en unik roll som nyhetsförmedlare. Hos oss kan du lära dig mer om hur du kan nå ut med dina budskap. Vi erbjuder utbildningar för läkare:

- Medieträning med intervjuövningar
- Konsten att påverka politiska beslut
- Retorik – att fånga lyssnarnas uppmärksamhet och behålla den

Vi har medverkat i symposier på Svenska Läkaresällskapets Riksstämma vid tre tillfällen och bland annat diskuterat läkarens roll som opinionsbildare.

mix public relations

Introduktion av AVONEX[®] (interferon beta-1a) PEN

- ▶ En enkel injektionsprocedur med ett klick
- ▶ Lätt att lära sig
- ▶ En gång i veckan-dosering¹



Referens: 1. Produktresumé för AVONEX[®] (interferon beta-1a)

AVONEX[®] Rx(F), (interferon beta-1a) L03AB07. SPC 2011.

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

biogen idec

A BODY. A MIND. A HUMAN BEING.

AVONEX
(interferon beta-1a)

TYSABRI FYLLER 5 ÅR!

(natalizumab)

180 000
PATIENTÅR OCH TOTALT
92 000
PATIENTER HAR
BEHANDLATS¹

FÖR MS-PATIENTER
SOM BEHÖVER
MER EFFEKT.²

Referenser:

¹ Biogen Idec Data on file, September 2011, www.biogenidec.ch

² **TYSABRI® Rx (F), (natalizumab)**

Indikationer: I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Förpackning:** 300 mg koncentrat till infusionsvätska. **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. **Produktresumé:** 6/2011. **För ytterligare information och aktuellt pris:** www.fass.se.

TYSABRI®
(natalizumab)

Biogen Idec Sweden AB

Kanalvägen 12, plan 5, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69
www.multipelskleros.nu | www.biogenidec.se

biogen idec

élan