



Neurologi

nr 1-2012
I SVERIGE

**Hjärnblödning
finns det något
att göra?**

Många använd-
ningsområden
för högdos
humant IVIg

**Hjärnskador
inom idrotten**

NEUROLOG- OCH REHABKLINIKEN

i Karlstad



COPAXONE® (glatirameracetat) – en förstalinjesbehandling vid CIS och RRMS¹

Tidig insättning av **COPAXONE®** fördröjer tiden till nästa skov med 972 dagar under en 5-årsperiod.² Dessutom gör frånvaron av neutraliserande antikroppar att den kliniska effekten inte äventyras.^{1,3,4}

www.copaxone.se

COPAXONE® (glatirameracetat) Rx, F, är indicerat för behandling av patienter som har genomgått en väldefinierad första klinisk episod och som bedöms ha en hög risk att utveckla klinisk definitiv multipel skleros (CDMS). Copaxone är indicerat för att minska frekvensen av skov hos patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enligt www.tlv.se, 2012-01-23). För ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27. **Referenser:** 1. www.fass.se (2012-01-23) 2. Comi G. presented atECTRIMS 2010, October 16, 2010 Gothenburg, Sweden, LBS 135 3. Sörensen P S et al. 2005, Eur J Neurology 12:817-27. 4. PRISMS study group. 2001, Neurology 56: 1628-1636.



Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg
Tel 042 12 11 00 | Fax 042 12 11 08 | www.teva.se



Nu går vi in på vårt andra år

Så här i vinterlovstider är det lätt att tankarna går i sportens tecken.

Vasaloppet närmar sig för en del och utförsäkning gäller för många. Jag såg ett inslag på tv häromkvällen där det berättades att man på en skidort i Italien börjat bötfälla barn som åkte utför utan hjälm! Ett drastiskt sätt att uppmärksamma vikten av att skydda huvudet, men kanske inte helt galet ändå. I artikeln om hjärnskador inom idrotten kan ni läsa mer om effekterna av att utsätta hjärnan för stötar. Efter att ha läst den är valet att använda hjälm enkelt.

Inför detta nummer har vi gjort ett besök på neurolog- och rehabkliniken i Karlstad. En länsklirik som ser positivt på framtiden och där ST-läkarna gärna stannar kvar efter utbildningen. Vi bjuder även på en genomgång av den patofysiologiska bakgrunden till hjärnblödning (ICH) och vad som anses vara det optimala kliniska omhändertagandet enligt gängse riktlinjer. Och en hel del till.

Inom sporten säger man att det andra året är det svåraste som professionell utövare. Då gäller det att ligga i extra hårt och bevisa att man har kommit för att stanna. Detta är första utgåvan på vårt andra år och jag lovar att vi ligger i för att visa just det. Hör gärna av er om det är något ämne ni vill att vi ska belysa.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



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



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



Martin Gunnarsson
Med. Dr, Specialistläkare
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
Professor
Institutionen för Samhällsmedicin
och rehabilitering
Umeå Universitet

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

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

En ny möjlighet att sänka läkemedelskostnaden inom neurologi!



Levetiracetam Teva är ett generiskt alternativ till Keppra®.¹ Ej automatiskt utbytbar på apotek. Skriv därför Levetiracetam Teva på receptet.

30% prisskillnad per tablett motsvarar ca 30 miljoner kronor i Sverige under ett år.^{2, 3}

Typ	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris AUP ³ Keppra® UCB Pharma AB	Pris AUP ³ Levetiracetam Teva	Prisskillnad per tablett
Filmdragerad tablett	250 mg	50 st	419,50 kr	289 kr	31%
Filmdragerad tablett	250 mg	100 st	791,50 kr	545 kr	31%
Filmdragerad tablett	500 mg	100 st	1276,50 kr	890 kr	30%
Filmdragerad tablett	500 mg	200 st	2505 kr	1744 kr	30%
Filmdragerad tablett	1000 mg	100 st	2474 kr	1720 kr	30%
Filmdragerad tablett	1000 mg	200 st	4901 kr	3408 kr	30%



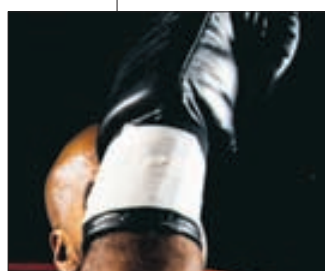
Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg
Tel 042 12 11 00 | Fax 042 12 11 08 | www.teva.se

1) EMA, EPAR 2011-08-26. 2) Svensk Läkemedelsdata (SLD) MAT Dec 2011. Besparingspotential för läkemedelskostnaden baseras på ett års förskrivning av Keppra till faktiska priser samt de styrkor och förpackningsstorlekar som Teva Sweden AB har tillgängliga (250 mg – 50 st & 100 st, 500 mg – 100 st & 200 st och 1000 mg – 100 st & 200 st). Besparingspotentialen förutsätter aktivt utbyte av förskrivande läkare eftersom läkemedlen inte är automatiskt utbytbara på apotek. 3) TLV AUP feb 2012, jämförbara förpackningar.

Levetiracetam Teva, filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg och 1000 mg. Receptbelagt läkemedel. N03AX14. Indikationer: monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med ny-diagnostiserad epilepsi. Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi, myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi, primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Datum för översyn av produktresumé 2011-08. Ingår i förmånssystemet. Se www.fass.se för fullständig förskrivningsinformation och www.tlv.se för pris.

innehåll



Narkolepsi

Pandemrixvaccinationen blev en ny triggerfaktor 12
Tove Hallböök

Alzheimers

Orsakar syrebrist Alzheimers sjukdom? 18
Henrik Zetterberg, Niklas Mattsson och Kaj Blennow

Ett steg mot bot för Alzheimers sjukdom 40
Maria Eriksdotter-Jönhagen

Trauma

Hjärnskador inom idrotten ökar 22
Niklas Marklund

Spaning

Tankar från en ST-läkare inom neurologi 28
Johan Zelano

Kliniken i fokus

Neurolog- och rehabkliniken i Karlstad: Stark positivitet och framtidstro 30
Örjan Arwidsson

MS

Den sannolikt sista kartläggningen av MS obehandlade förlopp 46
Oluf Andersen, Björn Runmarker och Bengt Skoog

Referat

XIX WC on Parkinson's Disease and Related Disorders 58
Johan Lökk

Immunomodulering

Många användningsområden för högdos humant IVIg 64
Rayomand Press

Stroke

Hjärnblödning finns det något att göra? 72
Ola Nilsson

Utbildning

Medieträning för läkare 78

Ledare

3

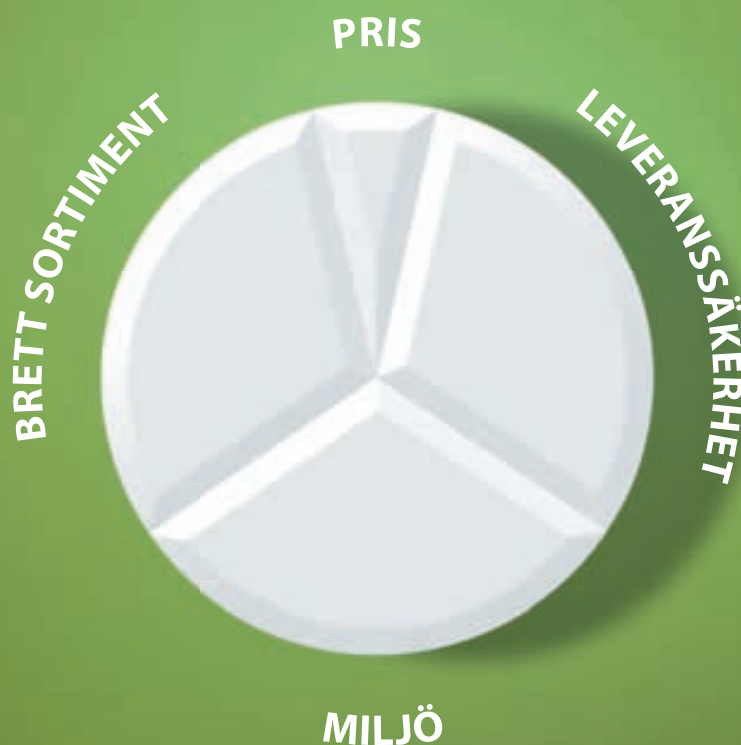
Redaktionsråd

4

Notiser

8

Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



Levetiracetam Actavis

Nu lanserar vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbart generika till Keppra® med likvärdig bioekvivalens.¹ Förskrivning av Levetiracetam Actavis ger mer än bara ett lågt pris:

- Brett sortiment likvärdigt Keppra tabletter – skapar trygghet genom hela vårdkedjan. Dina patienter kan behålla samma leverantör även om doseringen ändras.
- Produktion på Island med geotermisk energi – för minsta möjliga miljöpåverkan.²
- Leveranssäkerhet – vi förstår värdet av hög leveranssäkerhet.

Under 2011 förskrevs Keppra i Sverige för cirka 108 miljoner kronor. Om du vid all nyinsättning förskriver Levetiracetam Actavis samt byter befintliga patienter som står på Keppra till Levetiracetam Actavis, finns det en besparingspotential för läkemedel i Sverige på 32,8 miljoner kronor på årsbasis med nuvarande priser.³

Kom ihåg, skriv alltid Levetiracetam Actavis på receptet!

Ref. 1. Actavis registreringsdossier för Levetiracetam Actavis. 2. Levetiracetam Actavis tillverkas på vår koldioxidneutrala fabrik på Island som drivs med hjälp av geotermisk energi. 3. IMS Health, kostnad per expidierad DDD 2011. Priser jan. 2012 TLV.se.

Levetiracetam Actavis Rx F filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Indikation: Levetiracetam Actavis är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Actavis är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi, vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi, vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Information för tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg är baserad på produktresumé daterad, 2011-10-03.

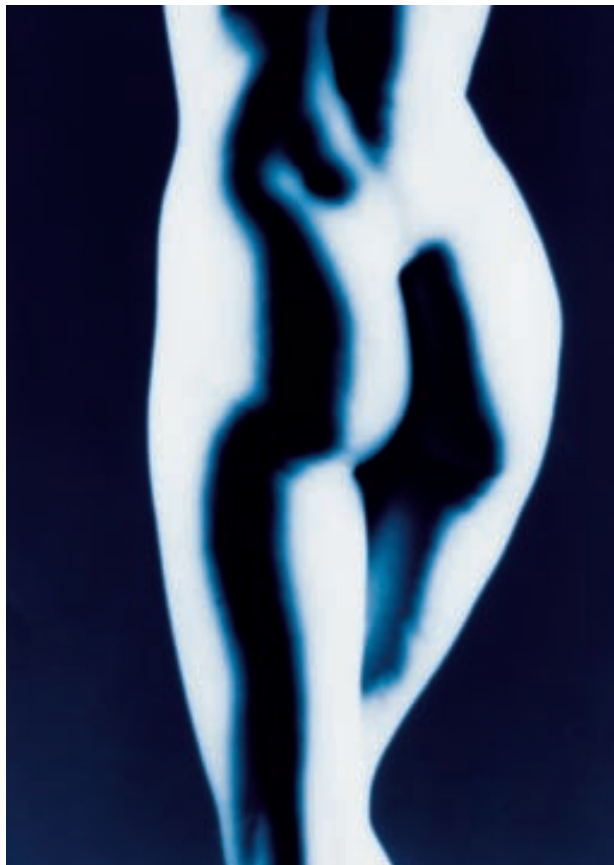
För dosering, förpackningstorlekar och aktuella priser, se www.fass.se samt www.tlv.se

Actavis AB

Nordenflychtsvägen 74 | t (+46) 8 13 63 70 | @ info@actavis.se
SE-112 89 Stockholm | f (+46) 8 656 96 90 | w www.actavis.se



actavis
think smart medicine



Botox godkänt vid urininkontinens

Botox (botulinumtoxin typ A) har godkänts av Läkemedelsverket för behandling av urininkontinens hos vuxna patienter med neurogen överaktiv detrusor (NDO) som beror på neurogen blåsa, orsakad av en varaktig stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros MS. NDO kännetecknas av ofrivilliga sammandragningar av blåsan under påfyllnadsstadiet när blåsan bör vara avslappnad. Överaktiviteten kan leda till urininkontinens och denna behandling kan ge patienten en långsiktig lösning för kontroll av blåsan. (Källa: Allergan)

Sativex godkänt för behandling av spasticitet hos MS-patienter

Sativex har utvecklats för patienter med måttlig till svår spasticitet som inte upplever tillräcklig effekt av pågående behandling. Det är det första och hittills enda läkemedlet som är speciellt utvecklat för att behandla spastiska kramper i samband med MS.

Läkemedlet används som en munspray vilket gör att patienten själv kan dosera efter graden av spasticitet. Verkningsmedlet i Sativex är cannabinoider och innehåller de två aktiva ämnena THC och CBD. Kombinationen av THC och CBD i Sativex innebär maximal positiv behandlingseffekt och en minimerad berusnings- och beroendeframkallande effekt. Effekten är dokumenterad genom flera kliniska studier som visar positiv effekt på spasticitet i MS, genom att lindra symptom som till exempel smärta, spasmer, blås- eller sömnstörningar. (Källa: Almirall)

Parkinsons sjukdom vanligast i världen i Umeå-området

I Umeå-området insjuknar fler i Parkinsons sjukdom än någon annanstans i världen, konstaterar Jan Linder i sin avhandling. Alla som under en fyraårsperiod insjuknade i Parkinson och närbesläktade sjukdomar i Umeå med omgivande kommuner ingår i de studier som ligger till grund för avhandlingen. Under de fyra åren identifierades 112 nya fall av Parkinsons sjukdom, vilket efter standardisering mot hela Sveriges befolkning motsvarar 23 personer per 100 000 invånare.

I resten av världen nyinsjuknar som regel 12 till 16 personer per 100 000 invånare i sjukdomen. Det finns några undantag i världen som har rapporterat nästan lika många nyinsjuknade som i Umeå-området: Nederländerna, Aberdeen i Skottland och Färöarna.

Anledningen till den höga förekomsten av nyinsjuknanden i Umeå-trakten är okänd. Det kan vara inverkan av genetiska eller omgivningsfaktorer, men det kan också bero på den mycket noggranna metodik som används här och som garanterar att i princip alla nyinsjuknade har räknats in i statistiken. (Källa: Umeå universitet)



Utvecklar strategier för att upptäcka TBE-virus

Wessam Melik har i sin avhandling utvecklat strategier för att studera TBE-virus direkt från insamlade fästingar i Östersjöområdet. Han har även upptäckt att virusets aktivitet är olika beroende på vilken cellmiljö det befinner sig i. Det vanligaste fästingviruset i Sverige är västeuropeisk TBE. Men två betydligt mer aggressiva virusvarianter, sibirisk och "far eastern"-TBE, finns i dag mycket nära Sverige.

Förekomsten av TBE-virus har generellt sett ökat de senaste åren. Det beror bland annat på det allt mildare klimatet som förlänger fästingsäsongen, vilket är en förutsättning för att TBE-viruset skall förekomma. Sibirisk TBE har upptäckts i Finland och alla tre virustyper finns i de baltiska länderna. (Källa: Södertörns Högskola)

Ett nytt perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

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



MER OM MS PÅ WSLIV.SE



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Patientens hjärtfrekvens skall övervakas med EKG avseende arytm under 6 timmar efter första dos. Under dessa 6 timmar skall även puls och blodtryck tas varje timme. Samma övervakning skall göras om patienten återinsätts på behandling efter mer än två veckors avbrott. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makula ödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA-behandling och minst två månader efter avslutad behandling. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) se www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2011-12-14, www.fass.se.

Referenser:

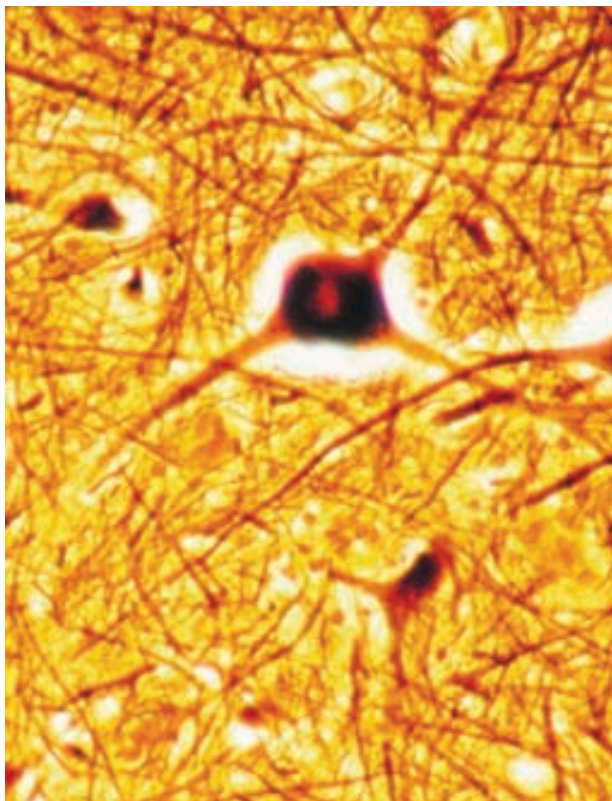
1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos GILENYA 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2011-12-14.



Novartis Sverige AB
Box 1150, 183 11 TÄBY

Rebif godkänt för behandling efter första skovet vid MS

EU har godkänt utökat användande av Rebif för patienter med tidig MS. Godkännandet bygger på fas III-studien RE-FLEX 1-2 som visade säkerhet och effekt hos denna patientgrupp. (Källa: Merck Serono)



Framodlade celler ger hopp för Parkinsonsjuka

Forskare har lyckats odla fram hjärnceller som kan öka förståelsen om vad som orsakar genetisk Parkinson. Det kan leda till nya behandlingsmöjligheter.

– Det här är första gången som mänskliga dopaminneuroner har tagits fram från Parkinsonpatienter med mutationer på den så kallade parkingenen, säger forskaren som ledde studierna Jian Feng till BBC News.

Enligt Jian Feng är det omöjligt att använda levande neuroner, därför var man tvungna att odla fram dem i labb. Djurmodeller saknar ofta parkingenen och utvecklar därmed inte sjukdomen. Därför kan de inte användas för den här typen av forskning. Forskarna använde hud från fyra personer, två friska och två med sjukdomen. Parkingenen kontrollerar produktion av enzymet monoaminoxidas, som i sig kontrollerar dopamin.

När genen muterar ökar nivån av enzymet som kan vara toxiskt för dopaminproducerande hjärnceller. Genom att testa nya behandlingar hoppas forskarna kunna stoppa mutationen och på så sätt kunna förhindra att patienterna utvecklar den här formen av Parkinson. (Källa: Läkemedelsvärlden)

Strokevården får underkänt på flera områden

I Socialstyrelsens stora utvärdering av hela strokevårdskedjan är det mycket som får underkänt. Det finns en otidlig samordning efter stroke mellan landsting och kommuner som gör att strokepatienterna kommer i kläm och som leder till brist på stöd och eftervård. Det finns även stora könsskillnader vad gäller tillgång till rehabilitering och stödet till anhöriga är mycket bristfälligt visar rapporten. (Källa: STROKE-Riksförbundet)

Ny studie på svår form av MS

Sverige är ett av de länder som deltar i den nya internationella studien ASCEND för behandling av patienter med sekundärprogressiv MS. Det är en patientgrupp som i dag inte har någon effektiv behandling att tillgå. I studien utvärderas effekten av läkemedlet Tysabri (natalizumab).

En betydande andel av de patienter som diagnostiseras med skovvis förlöpande MS (RRMS), den vanligaste formen av MS, övergår med tiden i en sekundärprogressiv fas av sjukdomen (SPMS). SPMS kännetecknas av en kontinuerligt försämrad neurologisk funktion, med påverkan på bland annat gångfunktionen. Sjukdomsmekanismerna vid progressiv MS är fortfarande till stora delar okända.

– MS är en vanlig orsak till neurologiskt handikapp hos unga vuxna. På senare tid har vi glädjande nog fått tillgång till nya, mer effektiva behandlingar för personer med skovvis MS. Tyvärr gäller detta inte den sekundära progressiva sjukdomsfasen, där vi i dag i stort helt saknar effektiva behandlingsalternativ, säger Fredrik Piehl, professor och överläkare på Karolinska universitetssjukhuset i Solna och koordinerande provare för studien i Sverige. Det finns därmed ett mycket stort behov av att utveckla bättre behandlingsmetoder för våra patienter

– Detta är den största nu pågående studien om SPMS och syftet är att undersöka om behandling med Tysabri kan förhindra försämring av neurologisk funktion och därmed ha en positiv effekt på patientens rörlighet.

ASCEND är en dubbelblind, placebokontrollerad studie. I studien kommer patienter med progressiv MS att randomiseras till antingen Tysabri 300 mg eller placebo intravenöst var fjärde vecka i 96 veckor. ASCEND är en global studie som omfattar cirka 850 patienter i 15 länder. I Sverige deltar kliniker i Göteborg, Stockholm, Umeå, och Örebro. Deltagarna i studien är i åldrarna 18 till 58 med diagnosen sekundärprogressiv MS sedan minst två år. Det primära effektmåttet är att undersöka om behandling med Tysabri bromsar försämringen i den neurologiska funktionen hos patienter med sekundärprogressiv MS. (Källa: Biogen-idec)

Cancermedicin mot Alzheimers?

Forskare vid Case Western Reserve University School of Medicine i Cleveland har hittat ett möjligt sätt att bota Alzheimers sjukdom. Forskarna har prövat läkemedlet bexaroten mot olika typer av hudcancer på möss med Alzheimersymtom och sett mycket stora förbättringar inom bara 72 timmar.

Läkemedlet bidrog bland annat till att mer än 50 procent av amyloida plack – ett kännetecken för Alzheimers – försvann i mössens hjärnor. CNN uppger att upptäckten är mycket lovande, eftersom möss med Alzheimers liksom människor har höga halter av ämnet beta-amyloid i hjärnan. Testerna visade att bexaroten sänkte nivån av beta-amyloid och i stället höjde nivån av apolipoprotein E – ett ämne som

hjälp till att hålla beta-amyloiden låg – i mössens hjärnor.

Eftersom bexaroten redan är godkänd av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA som ett läkemedel för människor, kan forskarna börja göra tester på människor mycket tidigare än om det hade varit ett nytt läkemedel. Huvudforskaren, Gary Landreth, hoppas att de kan börja testerna redan inom två månader. Landreth varnar dock för att även om läkemedlet fungerar på möss, är det inte säkert att det botar Alzheimers sjukdom hos människor.

– Jag vill säga det så högt och tydligt som möjligt att detta är en studie på möss, inte på människor. Vi har botat Alzheimers hos möss ett flertal gånger, så vi måste gå framåt snabbt men försiktigt, säger Landreth enligt CNN. (Källa: Nyheter24)



Camilla Hansson Petersen, Katarina Reis, Karin Wallis, Josefin Jacobsson, Jaqueline Borg, Stefan Plantman, Evgenya Malinina, Hanna Pettersson, Ana Virel, Åsa Konradsson-Geuken, Jenny Tureson, Andre Ortlieb Guerreiro Cacais, Foto: Simon Hellsten

Hjärnfondens stipendiater 2012

2012 delar Hjärnfonden ut 22 stipendier för forskning på heltid under ett år. Stipendierna är på 280 000 kronor vardera vilket betyder att Hjärnfonden denna gång delar ut över 6 miljoner kronor till svensk neuroforskning:

Huvudsökande	Lärosäte	Område
Ana Virel	UmU	Parkinson
Andre Ortlieb	GC KI	MS
Andreas Sørensen	LU	Epilepsi
Béatrice Skiöld	KI	Barnhjärnan
Camilla Hansson Petersen	KI	Alzheimer
Cecilia Dominguez	KI	Smärta
Charlotta Lindwall	GU	Stamceller
Christian Forkstam	KI	Dyslexi
Evgenya Malinina	UmU	Stroke
Hanna Pettersson	UU	Psykiska sjukdomar

Ida Nilsson	KI	Beroende
Jacqueline Borg	KI	Autism
Jenny Tureson	KI	Barnhjärnan
Johan Lundberg	KI	Stroke
Josefin Jacobsson	UU	Åtstörningar
Karin Wallis	KI	Hjärntumör
Karl Björk	KI	Beroende
Katarina Reis	KI	Parkinson
Niklas Lenfeldt	UMU	Parkinson
Shirin Ilkhanizadeh	KI	Hjärntumör
Stefan Plantman	KI	Traumatisk hjärnskada
Åsa Konradsson-Geuken	KI	Depression

GU = Göteborgs universitet; KI = Karolinska institutet; LiU = Linköpings universitet; LU = Lunds universitet; UU = Uppsala universitet; UMU = Umeå universitet.
(Källa: Hjärnfonden)

Pandemrixvaccinationen blev en ny triggerfaktor för narkolepsi

Sedan 2009–2010 års H1N1-pandemi har cirka 150 barn och ett okänt antal vuxna insjuknat i narkolepsi till följd av Pandemrixvaccinationen. Narkolepsi med kataplexier har tidigare varit en ovanlig sjukdom som framför allt drabbat unga vuxna. Mycket talar i dag för att både influensa A, vaccin mot influensa A med adjuvans och/eller Streptococcus pyogenes kan verka som triggerfaktorer och initiera eller aktivera en immunreaktion som leder till narkolepsi hos genetiskt predisponerade individer, skriver här överläkare **Tove Hallböök**, barnneurologmottagningen, Drottning Silvias barnsjukhus, Sahlgrenska akademien, Göteborg.

Narkolepsi med kataplexier beskrevs första gången 1877 av den tyske neurologen Carl Friedrich Otto Westphal som ett tillstånd med återkommande attacker av sömn och/eller förlust av muskeltonus. Den franske neurologen Jean Baptiste Edouard Gelineau myntade år 1880 namnet narkolepsi från grekiskans "narke" som betyder sömn och "lepis" som betyder anfall.

Sjukdomen karaktäriseras av extrem dagtrötthet med upprepade återhämtande sömnattacker, kataplexi (en plötslig förlust av muskelkontroll i vakenhet utlöst av affekt), sömnparalys och hypnagoga respektive hypnapompa hallucinationer^{1,2}. Andra symtom som kan förekomma är störd nattsömn med frekventa uppvaknanden. Samsjuklighet med periodic limb movements (PLM), restless legs, rapid eye movements (REM) och onormalt sömn beteende är vanligt^{3,4,5,6}.

Narkolepsi med kataplexier drabbar cirka 20 individer per 100 000. Incidensen är cirka 0,3–0,6 per 100 000 perso-

ner och år. Debut sker vanligen i tonåren och en mindre incidenstopp har beskrivits i trettioårsåldern. Insjuknande under fyra år och över 40 år är ovanligt^{2,7}.

HUR STÄLLS DIAGNOSEN

Narkolepsi med kataplexier karaktäriseras av uttalad sömnighet och attacker av plötslig muskelsvaghet. Diagnosen kan ta tid att fastställa, eftersom liknande sjukdomstecken kan finnas vid andra vanligare tillstånd. Kataplexi, som innebär emotionellt triggad plötslig förlust av bilateral muskelkontroll utan medvetandepåverkan, förekommer i 60–90 procent av fallen.

Förlusten av muskelkontroll kan vara olika kraftig och kan innebära allt från

en känsla av att man nickar till, till att tungan åker ut ur munnen eller att knäna viker sig så att man faller till marken. Kataplexi anses vara specifikt för narkolepsi i kombination med hypersomni, REM-sömnassocierad störd nattsömn och/eller tid till insomning (sömnlatens) kortare än åtta minuter och debut av REM-sömn vid minst två av fem insomnanden vid MSLT-test (multiple sleep latency). Det finns internationella klassifikationskriterier där minimikriterier är besvärande dagsömnighet och plötslig muskelsvaghet.

A photograph of a person with dark, wavy hair lying down, possibly on a white surface. The person's face is partially visible in the upper half of the frame, but it is out of focus. In the foreground, a hand with light skin and short, unpainted nails is resting on the same surface, also slightly out of focus. The overall lighting is soft and natural, creating a calm and somewhat somber atmosphere.

*"Narkolepsi med kataplexier karakteriseras
av uttalad sömnighet och attacker av plötslig
muskelsvaghet."*

För korrekt sömnlattenstest krävs att man sovitt minst sex timmar natten före undersökningen, vilket mäts med hjälp av actigrafi eller polysomnografi (PSG). Vid actigrafi mäts sömn-/vakenhetsgraden under sju dagar med hjälp av en sensor på armen, medan polysomnografi registrerar sömnmönster och sömnkvalitet under en hel natts sömn.

I de internationella klassifikationskriterierna ingår blodprov för vävnadstypning av mänskliga antigen på de vita blodkropparna, HLA DRB1*15:01; DQB1*06:02. Numera går det också att mäta halten i ryggmärgsvätskan av orexin, det hormon som anses styra bland annat vakenhet. Sekundär narkolepsi är mycket ovanligt. Vid misstanke om detta och andra differentialdiagnostiska orsaker till symtomen kan morfologisk undersökning med datortomografi (CT) och magnetkamera (MR), elektroencefalogram (EEG) och EKG samt kompletterande blodprov och analyser av ryggmärgsvätskan övervägas.

FÖRLUST AV NERVCELLER

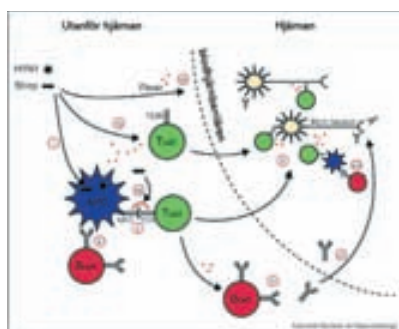
Narkolepsi med kataplexier anser man i dag orsakas av förlust av de cirka 70 000 celler i posterolaterala hypotalamus som innehåller orexin/hypokretin⁸. Orexinproducerande nervceller projiceras brett i CNS och spelar en nyckelroll inte bara i regleringen av sömn och vakenhet genom att upprätthålla sömn och förhindra insomning i REM-sömn. De påverkar också aptit, kardiovaskulär reglering, smärta, muskelkontroll, stress och beroende.

Brist på orexin förklarar väl den symptomflora man kan se vid narkolepsi med kataplexi^{9, 10, 11}.

Först 1999 upptäckte man att mutationer i hypokretinreceptor 2 och selektiv förlust av orexin hos möss och hundar ledde till symptom som motsvarade narkolepsi med kataplexi. Kort därefter kunde man visa att nivåerna av orexin var extremt låga eller omätbara i cerebrospinalvätska på patienter med narkolepsi och kataplexi^{12, 13}.

Mer än 60-talet autoimmuna sjukdomar hos människan anser man är kopplade till olika subklasser av humant leukocytantigen (HLA). Över 20 polymorfa HLA-gener kodar för MHC (major histocompatibility complex), antigenpresenterande proteiner som triggar im-

SCHEMATISK BILD PÅ OLIKA VÄGAR TILL EN AUTOIMMUN REAKTION



Figur 1. Schematisk bild över hur influensa A eller Streptococcus pyogenes kan trigga och utveckla en autoimmun reaktion mot hypokretinceller. H1N1 influensa eller/och Streptococcus pyogenes-infektion kan stimulera autoreaktiva T-celler eller B-celler via flera olika mekanismer.

- (i) Autoreaktiva T-celler och B-celler mot hypokretinceller aktiveras genom MHC-DQA1*01:02-DQB1*06:02 på en antigenpresenterande cell (APC). Samma T-celler migrerar över blodhjärnbarriären och känner igen hypokretinellspecifikt antigen och utlöser en autoimmun attack.
 - (ii) En autoreaktiv B-cell kan aktiveras om den också känner igen ett antigen på en patogen. Denna process fordrar signaler från aktiverade T-celler.
 - (iii) Superantigen från streptokocker kan påverka MHC och TCR oberoende av antigenspecificitet och aktivera den autoreaktiva T-cellen.
 - (iv) Vilande autoreaktiva celler aktiveras genom en generell immunaktivering oberoende av specifik antigen.
 - (v) Lymfocytmigration till CNS. Beroende på typ av T-cell kan flera mekanismer bidra till en autoimmun attack.
 - (vi) Generell immunreaktion på infektion innebär feber med flera faktorer som ökar genomsläppligheten för lymfocyter och andra autoantikroppar över blodhjärnbarriären.
 - (vii) Autoantikroppar.
- Röda prickar illustrerar processer där cytokiner och cytotoxiska substanser spelar en viktig roll. APC = antigenpresenterande cell; H1N1 = H1N1-influensa A-virus eller epitop från adjuvansvaccin; Hcr = hypokretin; MHC = major histocompatibility complex; Strep = Streptococcus pyogenes; TCR = T-cellreceptor.

munförsvaret vid infektion. Narkolepsi med kataplexi anses ha stark koppling till HLA.

99 procent av alla patienter med narkolepsi bär på en specifik HLA DR2/15-allel, DQB1*0602. Även HLA DQA1*0102 har visat sig ha betydelse för insjuknande. Narkolepsi har dessutom, som första specifika sjukdom visat sig ha en unik genetisk association till polymorfism i genen för en T-cellsreceptor alfa (TCR α) (figur 1).

Kopplingen mellan HLA DQB1*0602 och TCR anses utgöra starka bevis för en autoimmun genes till insjuknande i narkolepsi. Denna teori stärks ytterligare av två senare upptäckter, nämligen påvisandet av en genetisk association mellan narkolepsi och en purinreceptor (P2RY11) som uttrycks i cytotoxiska lymfocyter och påvisandet av autoantikroppar mot Tribbles homolog 2 (Trib2) i blod hos patienter med narkolepsi, ett protein som uttrycks i hypokretinproducerande celler^{14, 15, 16}.

Familjär anhopning vid narkolepsi med kataplexi är känt sedan länge. Prevalensen hos förstagsradssläktingar har legat mellan 0,43 procent och 14,04 procent i olika studier, med högre prevalens för uttalad dagtrötthet och idiopatisk hypersomni hos övriga släktingar^{17, 18}. Wing et al. beskrev nyligen ännu högre risk för insjuknande. Hos förstagsradssläktingar fick 12,3 procent diagnos narkolepsi och 39,5 procent hade en patologisk MSLT-undersökning som tydde på ett bredare spektrum av fenotyper¹⁹.

TRIGGANDE FAKTORER

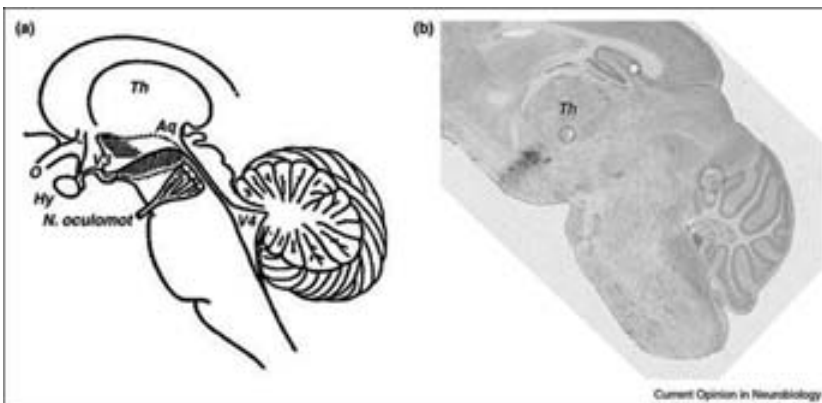
Vid flera autoimmuna sjukdomar drabbas släktingar sporadiskt och ofta endast den ena av enäggstvillingar, vilket talar för att det finns ytterligare triggnande omgivningsfaktorer. I två aktuella rapporter beskrivs kopplingen till genomgången streptokockinfektion. Aran et al beskrev 2009 att två av tre av patienter med narkolepsi och kataplexi hade höga titrar av antistreptolysin O (ASO), som tecken på genomgången streptokockinfektion.

Två år senare beskrev Koeppell et al. en mer än femfaldigt ökad risk (5,4 gånger) att insjukna i narkolepsi hos patienter med genomgången streptokockinfektion. Relationen mellan Streptococcus pyogenes-infektion och andra

neurologiska sjukdomar med förmodad autoimmun etiologi som Sydenham chorea, obsessive compulsive disorder (OCD) och autoimmun encefalit har länge diskuterats^{20,21}.

Historiskt har neurologiska störningar, inklusive symtom som vid narkolepsi, kopplats till infektion av influensa A (H1N1). I samband med spanska sjukan 1918 beskrev von Economo 1915–1923 encephalitis lethargica, ett tillstånd med hypersomni, ibland psykos, insomni och movement disorders. Von Economos neuroanatomiska illustration av sjukdomens ursprung i hypotalamusområdet, som han också förmodade hade sömnreglerande egenskaper, stämmer väl med det hypotalamiska område med brist på hypokretin vi i dag, 80 år senare, förmodar orsakar narkolepsi²² (figur 2).

JÄMFÖRELSE MELLAN ENCEPHALITIS LETHARGICA OCH NARKOLEPSI



Figur 2. Neuroanatomisk bild av encephalitis lethargica och narkolepsi med hypokretinbrist.

(a) Von Economo's illustration av anteriora hypotalamus, det område von Economo misstänkte påverkade sömn. Han menade att en skada här kunde ge bland annat insomni.

(b) Bild av hypocretincellslokaliseringen hos mus som en jämförelse med lokaliseringen i von Economos bild; in situ histokemi av en sagittal bild, från The Allen Brain Atlas. Aq = cerebral akvedukt; Hy = hypofys; O = optikusnerven; Th = talamus; V3 = tredje ventrikeln; V4 = fjärde ventrikeln.

"Historiskt har neurologiska störningar, inklusive symtom som vid narkolepsi, kopplats till infektion av influensa A (H1N1)."

I en nyligen publicerad artikel från Kina, där man kartlagt insjuknande i narkolepsi och funnit en säsongsvariation med ökat insjuknande i april–juli, rapporterades en 3–4-faldig ökning av antalet insjuknade efter 2009–2010 års H1N1-pandemi. Majoriteten av de insjuknade var barn och 96 procent hade inte erhållit någon H1N1-vaccination²³.

Narkolepsi med kataplexi som effekt efter Pandemrix-vaccination vid 2009–2010 års H1N1-pandemi rapporterades först av svenska läkemedelsverket i augusti 2010 i form av sex fall. Ytterligare rapporter och sammanställningar från Finland, Sverige, Island, Frankrike och Kanada har visat en 4–13-faldig riskökning att insjukna i narkolepsi med kataplexi i de länder där vaccin förstärkt med en adjuvans använts.

Två av vaccinerna, Pandemrix (GlaxoSmithKline) och Focetria (Novartis), förstärktes med adjuvanterna AS03 och MF59, som innehåller squalene för att

förstärka den immunologiska effekten. I Sverige vaccinerades cirka 60 procent av befolkningen (1 024 019) med Pandemrix. 222 388 var mellan 6 månader och 12 år. I juli 2011 begränsade WHO:s Global Advisory Committee on Vaccine Safety vaccination med Pandemrix för personer under 20 års ålder.

Mycket talar för att både influensa A, vaccin mot influensa A med adjuvans och/eller Streptococcus pyogenes kan verka som triggerfaktorer och initiera eller aktivera en immunreaktion som leder till förlust av hypokretinproducerande neuron och narkolepsi hos genetiskt predisponerade individer.

ABRUPT INSJUKNANDE I NARKOLEPSI

I Sverige finns i dag minst 150 barn och ungdomar som insjuknat i narkolepsi sedan det nationella vaccinationsprogrammet med Pandemrix. De flesta förefaller ha haft ett relativt abrupt insjuknande med uppsplittrad och störd nattsömn och överdriven sömnighet un-

der dagen med längre sömnattacker utan säker återhämtande effekt.

De flesta beskriver kataplexi med plötslig förlust av muskelkontroll i vakenhet, som oftast utlöses av emotionella upplevelser såsom skratt eller rädsla. Andra symtom som rapporterats är sömnförlamning i form av oförmåga att röra sig eller tala trots att man är vid medvetande, hypnagoga och hypnapompa hallucinationer i form av mardrömslika upplevelser som är svåra att skilja från verkligheten.

Dessutom beskrivs automatismer (omedvetna upprepade handlingar), kraftig viktuppgång, hetsättning nattetid, nedstämdhet och depression, emotionell labilitet och minskad social kompetens och prestationsförmåga. Även från vuxensida rapporteras en ökning av unga vuxna med ett mer abrupt insjuknande i svår narkolepsi.

I dag finns ingen botande behandling mot narkolepsi. Behandlingen av narkolepsi kräver inte bara medicinering utan även justering av livsstilen med regelbundna sovpauser och motion, kostgenomgång med dietist, anpassning av skola och arbetsplats i form av belysning och andra hjälpmedel. Behovet av socialt och psykologiskt stöd är stort både för patienten och för familj och nära anhöriga.

Den medicinska behandlingen, som oftast är långt ifrån tillräcklig, inkluderar centralstimulantia (amfetaminanaloger och modafinil) och antidepressiva läkemedel. Nya forskningsresultat har uppmärksammat positiv effekt av intravenös immunglobulinbehandling hos enstaka patienter. Natriumoxybat (gammahydroxybutyrat, GHB), en GABA-agonist med specifik affinitet i bland annat ventrolateral talamus godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i USA för behandling av kataplexier 2002 och överdriven dagtrötthet 2005 och av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 2005 och används i dag i de flesta länder.

I Sverige finns det registrerat för vuxna, men tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, har avslagit ansökan om att det ska ingå i läkemedelsförmånen. En pilotstudie med orexin givet som nässpray till åtta patienter med narkolepsi och kataplexi visade ingen signifikant effekt på vakenhet men att intranasalt orexin har en funktionell effekt på sömn i form av en REM-reducerande och stabiliserande effekt.



TOVE HALLBÖÖK
överläkare, barnneurologmottagningen,
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus,
Sahlgrenska akademien, Göteborg
tove.hallbook@vregion.se

REFERENSER

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007a; 369: 499–511.
3. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 2007b; 16: 333–9.
4. Knudsen S, Gammeltoft S, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. *Brain* 2010; 133: 568–79.

”Mycket talar för att både influenza A, vaccin mot influenza A med adjuvans och/eller Streptococcus pyogenes kan verka som triggerfaktorer.”

5. Plazzi G, Serra L, Ferri R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med Rev* 2008a; 12: 109–28.
6. Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FI, et al. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep* 2010; 33: 689–94.
7. Longstreth WT Jr, Ton TG, Koepsell T, et al. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep Med* 2009; 10: 422–426.
8. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimanova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R et al.: A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine* 2000; 6: 991–997.
9. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE: Sleep state switching. *Neuron* 2010; 68: 1023–1042.
10. Baier PC, Hallschmid M, Seeck-Hirschner M, Weinhold SL, Burkert S, Diessner N, Göder R, Bonnavion P, de Lecea L: Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2010; 10: 174–179.
11. Cao M, Guilleminault C: Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011; 11: 227–234.
12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet* 2000; 355: 39–40.
13. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimanova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C et al.: The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology* 2002; 59: 1553–1562.
14. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimanova S, Bourgin P et al.: Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature Genetics* 2009; 41: 708–711.
15. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Donjacour CEHM, Du Pasquier RA et al.: Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 120: 713–719.
16. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A et al.: Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nature Genetics* 2011; 43:66–71.
17. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989; 2:1376–9.
18. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (2 Suppl. 1):S16–22.
19. Wing YK, Li RH, Lam CW, et al. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Ann Neurol* 2011; 51: 578–584.
20. Aran A, Lin L, Nevsimanova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitler J, Mignot E: Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979–983.
21. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TGN: Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *Journal of Sleep Research* 2010; 19: 80–86.
22. von Economo C: Encephalitis litargica. Translated by Newman KO. Oxford University Press; 1931.
23. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Long Zhao LHW, Li QY, Yan H et al.: Narcolepsy onset is seasonal and increased following the H1N1 pandemic in China. *Annals of Neurology* 2011; 70: 410–417.

NYHET!

Nu med full subvention

STROKE PREVENTION

Förskrivningsinformation

Pradaxa (dabigatranetexilat) B01AE07 Rx F. **Indikationer:** Prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer utan samtidig hemodynamiskt betydelsefull klaffsjukdom och med en eller flera riskfaktorer. **Styrkor och förpackningar:** 60 x 1 samt multiförpackning 3 x 60 x 1, blister. Kapslar 110 mg resp 150 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min). Pågående kliniskt signifikant blödning. Organskador med risk för blödning. Spontan eller farmakologisk nedsättning av hemostasen. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden. Samtidig behandling med ketokonazol, ciklosporin, itra-konazol och takrolimus. För senaste prisuppgift samt övrig information se www.fass.se. Datum för senaste översyn 11/2011.

www.pradaxa.se

Referenser

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6 (letter to editor).



Boehringer Ingelheim AB.
Box 47608, 117 94 Stockholm.
Telefon 08-721 21 00. Telefax 08-710 98 84.
www.boehringer-ingelheim.se

Äntligen är väntan över.

Nu kan du erbjuda dina patienter med förmaksflimmer ett nytt behandlingsalternativ för att förebygga stroke.

Pradaxa® 150 mg två gånger dagligen erbjuder ett effektivare skydd mot stroke jämfört med warfarin*, utan behov av INR-monitorering eller dosjustering^{1, 2}.

* Skillnaden i strokeskydd kan variera med graden av INR-kontroll av warfarin.

För särskilda patientgrupper finns dosen 110 mg två gånger dagligen. För mer information se www.fass.se.

Vill du veta mer om de nya möjligheterna med **Pradaxa®**, läs mer på www.pradaxa.se.

Pradaxa®
dabigatranetexilat

Orsakar syrebrist ALZHEIMERS SJUKDOM?

Alzheimers sjukdom beror på nervcells förlust och bildandet av amyloida plack som består av amyloid β ($A\beta$) och neurofibrillära nystan (proteinet tau). Även om de molekylära mekanismerna bakom sjukdomen är någorlunda kartlagda vet man fortfarande inte vad som utlöser den. Ett stort antal studier pekar nu på ett direkt samband mellan syrebrist och Alzheimers sjukdom. **Henrik Zetterberg, Niklas Mattsson och Kaj Blennow**, samtliga läkare vid kliniskt neurokemiska laboratoriet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal, undersökte därför patienter som fått hjärtstopp och återupplivats på väg till sjukhus och fann dramatiska ökningsar av serumnivåerna av $A\beta$. Här går de igenom ny litteratur som indikerar ett samband mellan $A\beta$ -utfällning och syrebrist i hjärnan.



”Kanske kommer Alzheimers sjukdom att kunna förebyggas genom primärpreventiva åtgärder som främjar hjärnans syresättning?”

Neuropatologiska förändringar typiska för Alzheimers sjukdom utgörs av nervcells förlust, senila plack och neurofibrillära nystan. Senila plack ligger extracellulärt och består av ett litet protein som kallas amyloid β ($A\beta$) medan neurofibrillära nystan ligger inne i nervcellskroppen och består av hyperfosforylerat tauprotein.

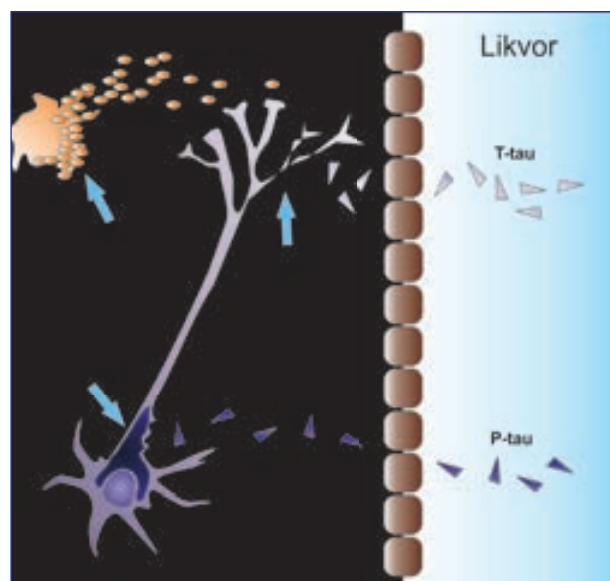
Tack vare biomarkörer för dessa förändringar har man under 2000-talet kunnat fastslå att plackuppkomst föregår nervcellsdegenerationen och taupatologin. Men vad orsakar amyloidpatologin?

Här går vi igenom ny litteratur som indikerar ett samband mellan $A\beta$ -utfällning och syrebrist i hjärnan.

LÅNGSAMT VARIABELT FÖRLOPP

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens¹. Det är en långsamt progredierande neurodegenerativ sjukdom med ett mångårigt och variabelt kliniskt förlopp. Sjukdomen kännetecknas neuropatologiskt av synaps- och nervcells förlust, extracellulära senila plack som består av 40–42 aminosyror långt protein kallat amyloid β ($A\beta$), samt intraneuronala neurofibrillära nystan som består av hyperfosforylerat tauprotein (P-tau) (figur 1).

MEKANISMER BAKOM ALZHEIMERS SJUKDOM



Figur 1. Vid Alzheimers sjukdom ses axonala skador, extracellulära senila plack bestående av β -amyloidpeptider och intracellulära neurofibriller bestående av fosforylerade former av proteinet tau. I likvor kännetecknas sjukdomen biokemiskt av låga nivåer av β -amyloid och höga nivåer av tau (mäts som total-tau, T-tau och fosforylerat tau, P-tau).

Sannolikt startar sjukdomsprocessen 15–20 år innan patienten får de första kliniska symtomen. Longitudinella biomarkörstudier, där man mäter dessa proteiner i cerebrospinalvätska, talar för att A β -oligomerisering och A β -utfällning i hjärnan är ett mycket tidigt tecken, som föregår taupatologin och nervcellsförlusten.

A β produceras av alla människor under hjärnans normala ämnesomsättning genom klyvning av ett större protein som kallas amyloid precursor protein och förkortas APP. Enzymerna som bildar A β från APP kallas β - och γ -sekretas (figur 2). A β har en tendens att aggregera, och är mycket benäget att bilda små aggregat (oligomerer) och utfällningar (fibriller och plack) som hjärnans celler har svårt att göra sig av med. Experimentella studier talar vidare för att oligomeriserat A β är nervcellstoxiskt och kanske driver sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom.

Även om de molekylära mekanismerna kring hur A β bildas, aggregerar och omsätts i hjärnan till ganska stor del är kartlagda kvarstår den centrala frågan: Varför får vissa människor för mycket A β i hjärnan? Nya data talar för spännande samband mellan syrebrist och ökad A β -produktion.

SAMBAND MED SYREBRIST?

Epidemiologiska studier har länge rapporterat svaga till måttligt starka samband mellan kardiovaskulära riskfaktorer, som högt blodtryck och kolesterol, och Alzheimers sjukdom². I djurmodeller har man sett att experimentell hypoperfusion av hjärnan i transgena musmodeller för Alzheimers sjukdom leder till ökad A β -produktion genom aktivering av det viktigaste β -sekretaset BACE1 som regleras av hypoxia inducible factor 1- α .

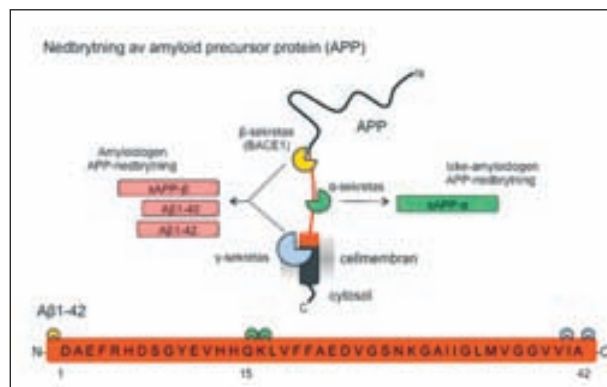
Experimentell karotidocklusion hos råttor leder till A β -utfällning i hippocampus⁴. Hos människor som avlidit efter hjärninfarkt har man kunnat se tydlig A β -utfällning i hippocampus⁵. Högst nivåer noterades hos patienter som dog fyra dagar efter stroke⁵. Vidare har man undersökt människor som avlidit efter hjärtstopp och funnit generellt APP-överuttryck och amyloidpatologi i både kortikala och subkortikala neuron⁶.

Ett tydligt samband mellan sömnapné syndrom och framtida Alzheimers sjukdom har nyligen rapporterats i en prospektiv studie av kvinnor⁷. Slutligen har finska forskare just publicerat metabolitprofiler i serum som visar ökade nivåer av bland annat 2,4-dihydroxybutansyra, som bildas från D-galakturonsyra vid hypoxi hos patienter med tidig Alzheimers sjukdom⁸.

KRAFTIG ÖKNING EFTER HJÄRTSTOPP

För att undersöka dessa samband direkt hos människor genomförde vi tillsammans med Erik Mörtberg och Sten Rübner på Akademiska sjukhuset i Uppsala en studie på 25 patienter som insjuknat med hjärtstopp och återupplivats på väg till sjukhus⁹. På IVA samlades sekventiella serumprover under de första dygnet. Samtliga patienter uppvisade dramatiska ökning av serum-nivåerna av A β . I genomsnitt ökade A β -koncentrationen sju gånger, vilket är mer än vad man kunnat se i några andra sammanhang. Patienter som skadades särskilt svårt av hjärtstoppet ökade 30–70 gånger.

NEDBRYTNING AV AMYLOID PRECURSOR PROTEIN (APP)



Figur 2. Proteinet amyloid precursor protein (APP) kan degraderas av olika enzymer och ge upphov till olika peptider. APP är ett transmembranprotein med en liten del i cytosolen. Klyvning av β -sekretas (BACE1) frisätter det stora lösliga fragmentet sAPP- β . Om den resterande APP-stumpen klyvs av γ -sekretas bildas A β -peptider av varierande längd, till exempel A β 1-40 och A β 1-42. Alternativt kan APP klyvas av α -sekretas vilket leder till frisättning av sAPP- α och hindrar produktion av A β -peptider. Den nedre delen av figuren visar aminosyrasekvensen för A β 1-42 och några utvalda klyvningsställen för α -, β - och γ -sekretas.

Sammanfattningsvis visar ett stort antal studier på mer eller mindre direkta samband mellan syrebrist och Alzheimers sjukdom. De kraftiga serum-A β -ökningar som vi kunde uppmäta hos patienter efter hjärtstopp talar för att syrebrist kan öka A β -produktionen hos människa, alternativt hämma A β -nedbrytningen, och detta skulle kunna ske även vid kärlsjukdom i hjärnan och därmed orsaka A β -ansamlingar där.

Utöver sambandet mellan syrebrist och ökad BACE1-medierad A β -produktion från APP vet vi att lätt sänkt pH, som vid anaerob metabolism, främjar A β -proteinets oligomerisering, vilket i sin tur försvårar dess nedbrytning. Kanske kommer Alzheimers sjukdom att kunna förebyggas genom primärpreventiva åtgärder som främjar hjärnans syresättning?

REFERENSER

1. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet 2006;368:387-403.
2. Skoog I, Gustafson D. Hypertension and related factors in the etiology of Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 2002;977:29-36.
3. Koike MA, Green KN, Blurton-Jones M, Laferla FM. Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β . Am J Pathol 2010;177:300-310.
4. Wang X, Xing A, Xu C, Cai Q, Liu H, Li L. Cerebrovascular hypoperfusion induces spatial memory impairment, synaptic changes, and amyloid- β oligomerization in rats. J Alzheimers Dis 2010;21:813-822.
5. Qi JP, Wu H, Yang Y, et al. Cerebral ischemia and Alzheimer's disease: the expression of amyloid- β and apolipoprotein E in human hippocampus. J Alzheimers Dis 2007;12:335-341.

6. Wisniewski HM, Maslinska D. Beta-protein immunoreactivity in the human brain after cardiac arrest. *Folia Neuropathol* 1996;34:65-71.

7. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011;306:613-619.

8. Oresic M, Hyotylainen T, Herukka SK, Sysi-Aho M, Mattila I, Sepanan-Laakso T, Julkunen V, Gopalacharyulu PV, Hallikainen M, Koikkalainen J, Kivipelto M, Helisalmi S, Lotjonen J, Soininen H. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* (2011) 1, e57, doi:10.1038/tp.2011.55.

9. Zetterberg H, Mörtberg E, Song L, Chang L, Provuncher GK, Patel PP, Ferrell E, Fournier DR, Kan CW, Campbell TG, Meyer R, Rivnak AJ, Pink BA, Minnehan KA, Piech T, Rissin DM, Duffy DC, Rubertsson S, Wilson DH, Blennow K. Hypoxia due to cardiac arrest induces a time-dependent increase in serum amyloid β levels in humans. *PLoS ONE*, dec 14, 2011.



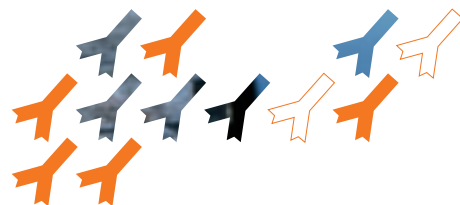
HENRIK ZETTERBERG
överläkare, kliniskt neurokemiska laboratoriet,
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal
henrik.zetterberg@clinchem.gu.se



NIKLAS MATSSON
ST-läkare, kliniskt neurokemiska laboratoriet,
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal



KAJ BLENNOW
överläkare, kliniskt neurokemiska laboratoriet,
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal



NYHET!

Nu har Kiovig® fått indikationen MMN (multifokal motorisk neuropati)

Kiovig är därmed det enda intravenösa immunglobulin (IVIg) i Sverige som har indikation för MMN.

Visste du att Kiovig dessutom är det IVIG som finns i flest antal förpackningsstorlekar, från 30 g till 1 g.

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning. 1 ml innehåller: Humant normalt immunglobulin (IVIg), 100 mg* motsvarande humant proteininnehåll av vilket minst 98 % är IgG. Indikationer: Immunmodulering; Primär immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter. Guillain-Barré syndrom. Multifokal motorisk neuropati (MMN). Kawasaki sjukdom. Substitutionsbehandling; Primära immunbristsyndrom med nedsatt produktion av antikroppar. Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi, för vilka antibiotikapropylax har misslyckats. Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipla myelom i platåfasen som inte svarat på pneumokockimmunisering. Hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT). Medfödd AIDS och återkommande bakteriella infektioner. Förmån och pris: Rx. ATC-kod: J06BA02. Produktresumé uppdaterad 2011-07-28. För information om biverkningar, pris och fullständig information se: www.fass.se



"Hjärnan är, förutom att den är det mest komplicerade organet i kroppen, också mycket känslig för slag och med en läkningsförmåga som närmast är obefintlig."



Många idrottare råkar ut för upprepade hjärnskakningar. Förr betraktades det som en del av leken. I dag är både riskerna och kunskaperna större. Man vet till exempel att hjärnskakningar kan ha långtidskonsekvenser och många idrottsmän har tvingats till förtida pensionering från sin sport med kroniska hjärnskador, så kallad CTE. Här går docent **Niklas Marklund**, Uppsala universitet igenom området och belyser läget inom boxning, MMA, amerikansk fotboll, fotboll och ishockey.

Det olympiska mottot är snabbare, högre, starkare, vilket tydligt märks när man jämför många idrotter för bara något tiotal år sedan och nu. Naturligtvis innebär ökande hastigheter och allt starkare och snabbare utövare att riskerna för skador inom många idrotter också ökar. Av speciell betydelse är konsekvenserna av hjärnskakningar och hjärnskador inom idrotten. Hjärnan är, förutom att den är det mest komplicerade organet i kroppen, också mycket känslig för slag och har en läkningsförmåga som närmast är obefintlig.



Hjärnskador inom idrotten ökar

Till skillnad från exempelvis trafikolyckor är antalet fall med mycket allvarlig hjärnskada som kräver operation och neurointensivvård inom idrotten låg, även om dödsfall inom exempelvis skidåkning eller boxning förekommer. I stället förekommer hjärnskakningar eller mild traumatisk hjärnskada (mTHS) med hög frekvens inom idrotten.

Hösten 2011 har detta uppmärksamats på grund av ett stort antal hjärnskakningar inom svensk ishockey. För inte så länge sedan upplevdes hjärnskakningar inom idrotten som blesyrer

utan signifikans. Men under de senaste tio åren har denna bild helt kullkastats, bland annat på grund av välkända idrottsmän som tvingats till förtida pensionering från sin sport. Andra har framträtt och berättat om ett livslångt lidande efter en idrottskarriär med många hjärnskakningar.

Även om de tragiska långtidskonsekvenserna av upprepade hjärnskakningar och mTHS är välkända inom bland annat proffsboxningen, har ett antal uppmärksammade fall även inom andra idrotter riktat strålkastarna mot

betydelsen av hjärnskakningar som ett generellt problem. I denna artikel tar jag upp aktuell forskning och de riktlinjer som finns för återgång till aktivt idrottande efter en hjärnskakning.

HJÄRNSKAKNING INOM IDROTTE

Inom idrottsskedeforskningen har man i stället för mTHS vidhållit termen hjärnskakning, som i vid mening definieras som *"en komplex patofysiologisk process som påverkar hjärnan och som igångsätts genom yttre traumatiska biomekaniska krafter"*. Symtom vid hjärnskak-

ning varierar mycket men innefattar huvudvärk, förvirring, irritabilitet, yrsel och trötthet. Vanligt förekommande är också en sämre reaktionsförmåga. Minnesförlust, amnesi, för tiden efter (anterograd) eller före (retrograd) händelsen är också vanligt.

Observera att medvetlöshet inte är ett kriterium för att definiera hjärnskakning och man har frångått uppdelningen i milda och komplexa eller lätta och svåra hjärnskakningar. Hos cirka 80–90 procent av idrottsutövarna försvinner de flesta symtomen inom en period på 7–10 dagar, men den perioden kan ofta vara längre hos barn och ungdomar¹.

”Modern MR-teknik påvisar i allt högre grad tecken på metabola och strukturella förändringar efter en hjärnskakning inom idrotten.”

Det råder i dag konsensus om successiv och försiktig återgång till idrottandet efter en hjärnskakning² (se faktaruta). Konventionell neuroradiologi påvisar endast mycket sällan strukturella skador efter hjärnskakningar inom idrotten men utvecklingen inom magnetröntgenteknologin (MR) har senaste åren börjat ändra denna uppfattning. Exempelvis ses förändringar inom den motoriska kortikospinala banan, mätt som ändrad diffusivitet, och hjärnbalken, corpus callosum, efter en hjärnskakning³. Ett flertal artiklar påvisar också förekomsten av en störd ämnesomsättning i hjärnan som kan kvarstå månader till år^{3,4}.

Det föreslogs tidigt att det förelåg en metabol känslighet, vulnerabilitet, efter en hjärnskakning och under denna känsliga period är ytterligare hjärnskakning betydligt farligare. Det är väl belagt att en utövare som drabbats av en hjärnskakning löper en klart förhöjd risk för att få ny hjärnskakning. I en aktuell studie undersöktes idrottsutövare

med MR-spektroskopi för att bedöma hjärnans metabolism 3, 15, 22 och 30 dagar efter skadan⁴. Man undersökte då bland annat nivåerna av N-acetylaspartat (NAA) som används som en markör för hjärnans metabolism.

I denna studie hade alla kliniska symtom försvunnit mellan 3 och 15 dagar efter skadan. Samtidigt hade bara 12 procent normal metabolism i hjärnan två veckor efter hjärnskakningen och bara 50 procent vid tre veckor. Först 30 dagar efter skadan var metabolismen normal på alla undersökta idrottare, vilket ger viktig information vid beslut om återgång till idrott.

KRONISKA HJÄRNSKADOR

Som beskrivits ovan har cirka 15 procent av idrottarna långdragna kliniska symtom efter en hjärnskakning. Hur är det då med långtidskonsekvenser efter ett flertal hjärnskakningar? Inom flera idrotter har kroniska hjärnskador påvisats, så kallad kronisk traumatisk encefalopati (CTE) som också kallas CTBI (chronic traumatic brain injury)^{5,6}.

De kliniska symtomen vid CTE skiljer sig från de kroniska symtomen som ses efter en hjärnskakning och är inte en påspädning av symtom från hjärnskakning. I stället verkar symtomen vid CTE orsakas av pågående bortfall av nervceller. Alla fall av CTE har haft upprepade trauman mot huvudet men andra faktorer, som förekomsten av apolipoprotein E-genen (APOE), särskilt allelen APOEε4, verkar ha stor betydelse.

Kliniskt karakteriseras CTE av tilltagande minnesproblem, depression, suicidalitet, aggressivitet, parkinsonism och som slutstadium demens. Vid ob-

duktion påvisas en typisk bild med inlagring av proteinet tau i så kallade neurofibrillära nystan i pann- och tinninglober. Det finns många likheter med utseendet på hjärnor från patienter med Alzheimers sjukdom, men också viktiga skillnader, framförallt ses inte påtagligt med beta-amyloidinlagringar (Aβ) vid CTE^{5,6}.

Klart är att den snabba utvecklingen som sker inom MR-tekniken i allt högre utsträckning påvisar strukturella förändringar efter hjärnskakningar, framförallt inom sporter med upprepat våld mot huvudet. Även om våld mot huvudet kan ske inom många idrotter såsom handboll, bandy eller ridsport har jag fokuserat på några idrotter som har studerats utförligt då det gäller hjärnskakningar, men även två av våra folksporter: fotboll och ishockey.

Boxning och Mixed Martial Art (MMA)

Det är tydligt visat att en boxare med lätthet kan uppnå den linjära och rotatoriska acceleration av motståndarens huvud som leder till hjärnskakningar och sannolikt även axonala skador. Konsekvenserna av upprepade slag mot huvudet har varit förknippat med proffsboxning sedan länge och många hundra dödsfall har beskrivits, huvudsakligen beroende på subduralhematom.

Hur många boxare som drabbats av tecken på CTE, det inom boxning kallade dementia pugilistica eller punchdrunk-syndromet, är oklart men upp till 23 procent har angetts. Sannolikt minskar antalet boxare med CTE eftersom den viktigaste riskfaktorn är antalet ronder under en karriär och nuförtiden går en boxare totalt sett färre matcher.

I de fall där proffsboxare i hög grad utvecklat tecken på kronisk hjärnskada, manifesterat som kognitiva och emotionella symtom, balansrubbing och parkinsonism, ses i avancerade fall generell hjärnatrofi framförallt i pann- och tinninglober⁷. Även hjärnan från boxare med CTE påvisar en taupati, det vill säga inlagringar av proteinet tau.

Till skillnad från proffsboxning är amatörboxning accepterad i Sverige. Det finns inga säkra belägg för att CTE förekommer inom amatörboxningen sannolikt på grund av kortare matcher, huvudskydd och tjockare handskar. Däremot har moderna MR-studier kunnat

ÅTERGÅNG TILL IDROTTANDE EFTER EN HJÄRNSKAKNING

Steg 1	Hjärnvila
Steg 2	Lätt aerob träning
Steg 3	Grenspecifik individuell träning
Steg 4	Grenspecifik träning utan kroppskontakt
Steg 5	Grenspecifik träning med full kroppskontakt
Steg 6	Återgång till match och tävling



Återgång till idrottande efter en hjärnskakning enligt den så kallade hjärnskadetrappan². Minst 24 timmars symtomfrihet efter hjärnskakningen innan fysisk aktivitet får påbörjas och det ska minst vara 24 timmar mellan varje steg i trappan. Om idrottaren får symtom efter ett nytt steg i hjärntrappan ska total hjärnvila återupptas; efter symtomfrihet och 24 timmars vila måste idrottaren kliva ett steg nedåt i trappan för att upprepa tidigare symtomfria steg ytterligare en gång. Om idrottaren får symtom vid två tillfällen under hjärntrappan måste rehabiliteringen avbrytas och en medicinsk bedömning upprepas.

påvisa mikrobiödningar och att det släpps ut hjärnskademarkörer efter en match inom amatörboxning^{8,9}. Kraften i slagen från amatörboxare är således tillräcklig för att inducera hjärnskador hos motståndaren.

MMA, mixed martial art, är en så kallad fullkontaktssport som kan beskrivas som en blandning av boxning, brottning och asiatiska kampsporter. Utövaren har tunnare handskar än inom boxningen, inga huvudskydd används och sparkar och knän mot huvudet tillåts, inom vissa klasser även mot en liggande motståndare.

Ett grundkoncept inom MMA har varit så få begränsningar som möjligt men ett regelverk har skapats senaste cirka tio åren. På grund av att sporten är relativt ny, saknas till stor del forskning om MMA. I nuläget finns dock fyra dödsfall beskrivna, och frekvensen "allvarlig" hjärnskakning har rapporterats vara 3–5 procent. I en genomgång av mer än 600 matcher bröts matcherna på grund av skada mot huvudet i cirka 30 procent av matcherna¹⁰. Bortom allt tvivel leder således slagen vid MMA också till tillräckligt kraftigt våld mot huvudet för att inducera en hjärnskada hos den som träffas.

Amerikansk fotboll Allt fler utövare av en av de stora amerikanska folksporterna, amerikansk fotboll, har drabbats av konsekvenserna av upprepade hjärnskakningar. En bedömning är att mer än 60 procent av spelarna drabbats av en hjärnskakning och mer än 25 procent fler än tre hjärnskakningar under de aktiva åren. Av de med tre eller fler hjärnskakningar var risken för depression mer än trefalt ökad jämfört med normalbefolkningen och förekomsten av hjärnskakningar under karriären predisponerade för problem med minne, koncentration, huvudvärk och andra neurologiska symptom¹¹.

Utövare med ett flertal hjärnskakningar under karriären drabbas också av en kraftigt ökad risk för mild kognitiv försämring eller Alzheimers sjukdom. Risken är mångfalt ökad i åldersspannet 30–49 år. De senaste åren har de första obduktionsrapporterna av spelare med ett flertal hjärnskakningar under karriären och som dött i relativt unga år av andra orsaker publicerats. Även dessa idrottare uppvisar tecken på CTE med neurofibrillära nystan och inlagringar av tau.

Dessa fakta har lett till ett enormt uppsving inom forskningen om riskerna

med upprepade hjärnskakningar och till ett omfattande regelverk för handläggning av hjärnskakningar och utformningen av hjälmar inom amerikansk fotboll.

Fotboll Förhoppningsvis har allvaret av hjärnskakningar framgått i tidigare delar av denna artikel. Naturligtvis gäller faran för upprepade hjärnskakningar även fotbollsspelare och även exempelvis huvudkollisioner eller fall mot marken kan ge hjärnskakningar. Frågan är då hur farligt det är att nicka en fotboll upprepade gånger? Det finns tidiga undersökningar som påvisar både hjärnatrofi, minnestörningar och personlighetsproblem och avvikande EEG-undersökningar hos tidigare proffsspelare.

Man måste då komma ihåg att äldre fotbollar av läder sög åt sig vatten och kanske kunde nå en vikt av 1 000 gram eller mer, detta i kontrast till dagens moderna bollar (storlek 5) som väger cirka 450 gram. Även om ett hårt skott kan nå en hastighet mer än 100 kilometer i timmen och därmed ha en rörelseenergi som är tillräcklig för att inducera hjärnskakning hos den som träffas, sker absoluta majoriteten av nickningar när bollen har en hastighet på mindre än 65 kilometer i timmen.

En fotbollsspelare nickar bollen i medeltal cirka 800 gånger per säsong, men kan nå ända upp till mer än 2 000, och i en studie påvisades en korrelation mellan antalet nickar per säsong och neuropsykologiska problem där spelare med högt antal nickar (anfallare och backar) uppvisade sämre resultat vid neuropsykologiska tester jämfört med mittfältare och målvakter¹².

Dock kunde inte något utsläpp av biomarkörer påvisas vid en kontrollerad undersökning där ett flertal hjärnskademarkörer analyserades i hjärnkammarvätska efter kontrollerade nickningar¹³. De flesta studier i dag kan inte relatera hjärnskador till att nicka en fotboll, till skillnad från fotbollsassocierade hjärnskakningar¹⁴.

Ishockey Inom svensk ishockey har en incidens på upp till 160 hjärnskakningar per 1 000 matchtimmar och lag påvisats². Senaste säsongerna har problemet med hjärnskakningar i NHL belysts intensivt bland annat efter att den före

detta NHL-spelaren Bob Probert, som under 16 säsonger deltog i 200 slagsmål som gav honom minst tre hjärnskakningar – sannolikt fler, avled vid 45 års ålder. Vid obduktion fann man tydliga tecken på kronisk encefalopati och han hade en längre tid klagat på minnesproblem.

När sedan fixstjärnan Sidney Crosby drabbades av en hjärnskakning med långdragna problem och tio månaders konvalescens uppmärksammades konsekvenserna av hjärnskakningar ytterligare. Säsongen 2011–12 verkar dock antalet hjärnskakningar glädjande nog minska i NHL beroende på hårdare straff och ändrad attityd bland spelarna. Detta till skillnad från den svenska elitserien där första månaderna av säsongen 2011–12 såg en stor ökning i antalet utövare som drabbats av vårdslösa tacklingar med hjärnskakningar och långdragen konvalescens som följd.

Från förbundshåll reagerade man snabbt vilket ledde till att man utfärdade långa avstängningar och böter för den spelare som utfärdat tacklingen. Det har även diskuterats att införa en ny typ av hjälmar som kan minska rotationen av huvudet vid tacklingar och det har beslutats att mjukare plexiglas runt planen ska införas.

SLUTSATSER

Modern MR-teknik påvisar i allt högre grad tecken på metabola och strukturella förändringar efter en hjärnskakning inom idrotten. Hjärnan har en särställning bland kroppens organ på grund av sin komplexitet och för att dess läkningsförmåga är så begränsad.

Många frågor kvarstår att besvara: Hur ska man hantera en återgång till aktivitet på bästa sätt efter en hjärnskakning? Vilka kriterier måste gälla för att rekommendera att en atlet bör avsluta sin karriär? Hur många hjärnskakningar är för många?

Tydligt är att hjärnskakningar inom idrotten måste tas på största allvar och långtidskonsekvenserna efter upprepade skador mot hjärnan kan vara förödande. Idrotts-Sverige måste även fortsättningsvis sträva efter att minimera hjärnskadorna bland utövarna, strama upp regelverken och arbeta aktivt i förbunden med information. Detta gäller inte minst bland kampsporterna.

REFERENSER

1. Consensus Statement on Concussion in Sport- 3rd International Conference on Concussion in Sport. Paul McCrory, MBBS, Willem Meeuwisse, Karen Johnston, Jiri Dvorak, Mark Aubry, MD, Mick Molloy, and Robert Cantu. Clin J Sport Med 2009;19:185–200).
2. [Brain concussion and sports-new guidelines for management]. Tegner Y, Gustafsson B, Forssblad M, Lundgren L, Sölvén SA. Läkartidningen. 2007 Apr 18-24;104(16):1220-3.
3. Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. Henry LC, Tremblay J, Tremblay S, Lee A, Brun C, Lepore N, Theoret H, Ellemberg D, Lassonde M. J Neurotrauma 2011 Oct;28(10):2049-59.
4. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. Vagnozzi R, Signoretto S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, Ria A, Marziale S, Zoccatelli G, Tavazzi B, Del Bolgia F, Sorge R, Broglio SP, McIntosh TK, Lazzarino G. Brain. 2010 Nov;133(11):3232-42. Epub 2010 Aug 23.
5. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. Stern RA, Riley DO, Daneshmand DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. PM R. 2011 Oct;3(10 Suppl 2):S460-7.
6. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Jul;68(7):709-35. Review.
7. There is a strong evidence that professional boxing results in chronic brain damage. The more head punches during a boxer's career, the bigger is the risk]. Blennow K, Popa C, Rasulzada A, Minthon L, Wallin A, Zetterberg H. Lakartidningen. 2005 Sep 5-11;102(36):2468-70, 2472-5.
8. Prevalence of cerebral microhemorrhages in amateur boxers as detected by 3T MR imaging. Hähnel S, Stippich C,

Weber I, Darm H, Schill T, Jost J, Friedmann B, Heiland S, Blatow M, Meyding-Lamadé U. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Feb;29(2):388-91.

9. Neurochemical aftermath of amateur boxing. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreassen N, Styrd E, Karlsson I, Edman A, Popa C, Rasulzada A, Wahlund LO, Mehta PD, Rosengren L, Blennow K, Wallin A. Arch Neurol. 2006 Sep;63(9):1277-80.

10. Buse, GJ. No holds barred sport fighting: a 10 year review of mixed martial arts competition Br J Sports Med 2006;40:169–172.

11. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Cantu RC, Randolph C, Jordan BD. Neurosurgery. 2005 Oct;57(4):719-26.

12. A dose-response relation of headers and concussions with cognitive impairment in professional soccer players. Matser JT, Kessels AG, Lezak MD, Troost J. J Clin Exp Neuropsychol. 2001 Dec;23(6):770-4.

13. No neurochemical evidence for brain injury caused by heading in soccer. Zetterberg H, Jonsson M, Rasulzada A, Popa C, Styrd E, Hietala MA, Rosengren L, Wallin A, Blennow K. Br J Sport Med 2007 Sep;41(9):574-7.

14. Heading in soccer: dangerous play? Spiotta AM, Bartsch AJ, Benzel EC. Neurosurgery. 2012 Jan;70(1):1-11.



NIKLAS MARKLUND
docent och överläkare, neurokirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Lyrica gjuter olja på vågorna.

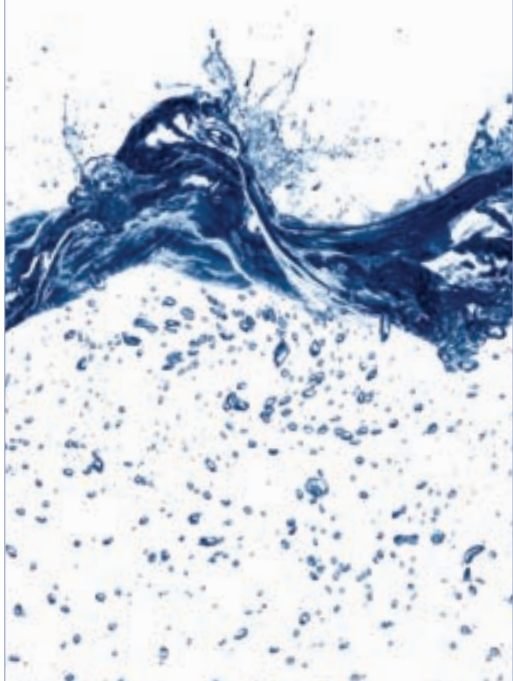
Lyrica® (pregabalin) har en verkningsmekanism som påverkar flera olika signalsubstanser och har tre godkända indikationer.¹ Lyrica är dessutom ensamt om att vara indicerat för central neuropatisk smärta.

Effekten kommer snabbt och varar länge.²

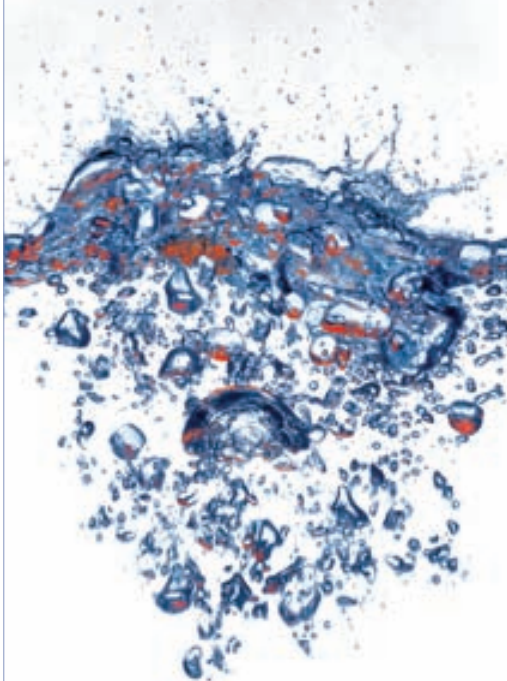
Små variationer i respons från patient till patient gör doseringen enkel, och ofta är startdosen 75mgx2 effektiv nog. Lyrica har inga kliniskt relevanta interaktioner och tolereras väl.²

Kort sagt, Lyrica är ett effektivt, modernt läkemedel med många möjligheter.

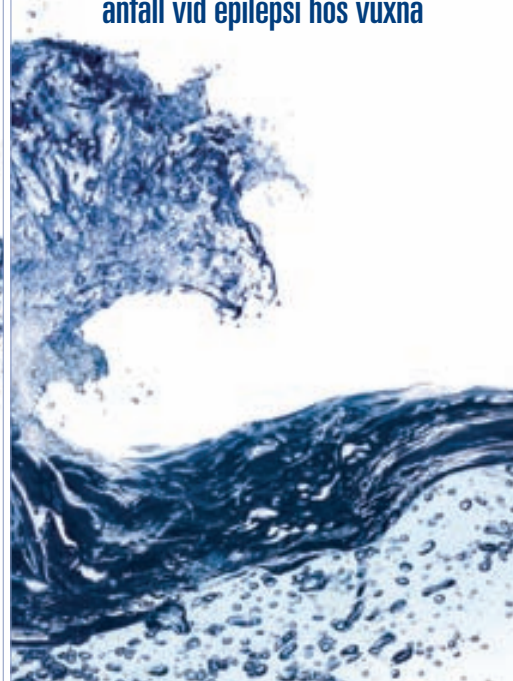
Generaliserat ångestsyndrom



Perifer och Central neuropatisk smärta



Tilläggsbehandling för partiella anfall vid epilepsi hos vuxna



LYRICA
PREGABALIN

Referenser: 1. www.fass.se 2. P. J. Siddall et al *Neurology* 2006;67:1792-1800.

Lyrica® (pregabalin) Indikationer: Epilepsi: Lyrica är ett läkemedel indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Neuropatisk smärta: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Generaliserat ångestsyndrom: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet vid förskrivning till pat med missbruksanamnes. Dosering: 150–600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Lyrica finns som hård kapsel, 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg i förpackningar om 14, 56 eller 84 st. Samt burk 75, 150 och 300 mg om 200st. Rx. Förmån med begränsningar: Vid epilepsi ingen begränsning. Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Senast uppdaterade produktresumé 11/2011 **För mer information och prisuppgifter se** www.fass.se. ATC N03A Pfizer AB, 191 90 Sollentuna. Telefon 08-550 520 00. www.pfizer.se 1144-Pfizer-13-2009-8721



Tankar från en ST-läkare

Hur är ST-läkarnas situation ute på de neurologiska klinikerna? Redaktionen skickade frågan vidare till en av landets ST-läkare inom neurologin, **Johan Zelano**, forskar-ST på neurologiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala, och fick följande fundering kring arbetssituation, utbildning och snedfördelad åldersstruktur i retur. Sammantaget erbjuder neurologin enormt spännande möjligheter, menar Johan Zelano, som tror på att specialiteten har en ljus framtid.

Den lätt socialantropologiska, eller kanske etnologiska, undertonen i förfrågan att skriva den här artikeln tilltalade mig enormt. Likt forna tiders upptäcktsresande studerade folkslag och skrev hem skulle jag kunna betrakta ST-läkarna – var finns de och hur har de det?

Men, det visade sig lite för svårt. Som ST-läkare är vi ju så olika att vi som grupp svårigen låter oss fångas genom några enkla penndrag. Jag funderade då på att beskriva min situation och hur jag har det – men intresset för det vore nog ganska begränsat för en vidare läsekrets!

Resultatet är således en del personliga reflektioner, som måhända kan tjäna som en ingång till en diskussion.

”Trots kraven på jourinsatser, bristen på SK-kurser och en utmanande åldersstruktur tycker jag nog att det finns fog för oss ST-läkare i neurologi att se framtiden an med tillförsikt.”

DET BRA – OCH DET MINDRE BRA

För att börja med det som är bra: Förutom att få arbeta med den mest intressanta specialiteten – så klart – har jag som ST-läkare i neurologi noterat en hel del som jag tycker är utmärkt med min situation. För det första har specialiteten lyckats väl med utbildningsboken.

Den nya målbeskrivningen är distinkt i sin utformning och fungerar väl som bas när man ska planera randutbildningar och självstudier. Omfånget är heller inte större än att det tillåter fördjupning inom ett eller flera områden. Vidare tycker jag att vi gör för lite reklam för de fantastiska möjligheter som finns att redan som ST-läkare i neurologi både få utlopp för sin akuta ådra och handlägga kroniska tillstånd på avdelningen eller mottagningen.

Så till det mindre bra.

Som Svenska neurologföreningen upprepade gånger har konstaterat behövs det många fler neurologer och det otillräckliga antalet juniora läkare är en av specialitetens stora

utmaningar. Att det utbildas för få neurologer får konsekvenser för oss som gör vår ST. Den akuta neurologin är onekligen intressant, men kräver allt större resurser. Inte sällan krävs ST-läkarinsatser i jourverksamheten i så stor omfattning att det försvårar fördjupning i pensumets övriga delar.

På min klinik har vi turen att få arbeta med neurologi även på jourtid, men på SK-kurser har jag hört av kollegor från länssjukhus att deras arbetsbörda i medicinjourlinjer inte sällan gör att deras exponering för neurologi blir så liten att deras specialitetsbevis försenas. Det kan ur effektivitetshänseende inte vara optimalt.

Ett annat strukturproblem är tillgången på SK-kurser. På den SK-kurs jag lyckats komma med så här långt (jag är ungefär i mitten på mitt andra ST-år) var alla andra kursdeltagare i princip färdiga specialister. Det vore sannerligen vettigare att få teoretisk utbildning tidigare.

MÅNGA PÅ VÄG MOT PENSION

Ytterligare ett hot mot ST-läkares situation är kanske hur kunskapsöverföringen från äldre kollegor ska fungera med vår nuvarande åldersstruktur i specialiteten. Stundande pensionsavgångar är en utmaning inom svensk sjukvård i allmänhet, men kanske inom neurologin i synnerhet. Ungefär trettio procent av Sveriges neurologer kommer att uppnå pensionsålder inom en tioårsperiod. Att bevara resurser för handledning och utbildning i ST-läkarnas vardag när personalresurserna blir mer ansträngda blir en stor utmaning. Någon måste handleda och instruera.

Trots kraven på jourinsatser, bristen på SK-kurser och en utmanande åldersstruktur tycker jag nog att det finns fog för oss ST-läkare i neurologi att se framtiden an med tillförsikt. Neurovetenskaperna erbjuder enormt spännande forskningsmöjligheter och förmodligen kommer ökade terapeutiska framsteg i vår specialitet också att öka befolkningens krav på tillgång till neurologisk kompetens.

I en tid när livspusslet får allt mer uppmärksamhet erbjuder vår specialitet också möjligheter att arbeta med öppenvård, slutenvård, jourtid eller dagtid allteftersom livsomständigheterna förändras. Satsningen på vårdval verkar också ge möjligheter för den läkare som vill bestämma ännu mer själv över sin tillvaro att prova en alternativ driftsform – för detta torde neurologi lämpa sig utmärkt.

JOHAN ZELANO

forskar-ST i neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Johan.zelano@neuro.uu.se

inom neurologi



NEUROLOG- OCH REHABKLINIKEN I KARLSTAD

Stark positivitet och framtidstro

Vid Centralsjukhuset i Karlstad har man en neurolog- och rehabklinik, som till skillnad från övriga läns- sjukhus inte tillhör medicinkliniken. – Våra slutenvårdsavdelningar och mottagningar har en omfattande och kvalitativt mycket bra verksamhet, framhåller verksamhetschefen och överläkaren **Rune Johansson**.



Rune Johansson, verksamhetschef och överläkare



Tone Hollowell, sjukgymnast, Kristina Lindgren, överläkare och ansvarig för rehabmedicin och Viola Kindwall-Bosäter, sjuksköterska

Rune Johansson är relativt ny som verksamhetschef på neurologkliniken. Han tillträdde sin tjänst 2010, efter att ha arbetat på kliniken sedan 2000. Han är specialist i internmedicin och i neurologi.

– Jag tror på den verksamhet vi bedriver och glädjande nog blir den bara bättre och bättre. Som chef får man också mycket tillbaka av både vårdpersonal och patienter. Det känns naturligtvis stimulerande. Då känns det också att vi är på rätt väg i utvecklingen.

Under de senaste åren har de fått successivt ökande uppdrag och haft möjlighet att anställa flera ST-läkare i neurologi, något som bådar gott för framtiden.

– Det är positivt att många ST-läkare vill genomföra sin utbildning hos oss, betonar Rune Johansson. Och när de väl är utbildade vill de gärna stanna kvar på kliniken och arbeta här.

Verksamheten bedrivs med 26 vårdplatser för stroke på avdelning 59, 14 vårdplatser på avdelning 22 med allmän neurologi och hjärnskaderehabilitering, dagrehabilitering utanför sjukhuset och

mottagningsverksamhet med över 4 000 besök per år.

BRA KVALITET OCH ARBETE I TEAM

– En bra kvalitet i sjukvården är det viktigaste som finns, säger Rune Johansson. Och vi är mycket inriktade på att ge våra patienter vård och rehabilitering med hög kvalitet. Vår målsättning är att fortsätta utvecklas och att fördjupa oss. Hela personalen på kliniken är inne på samma spår.

Men Rune Johansson påpekar också att man precis som andra neurologenheter i Sverige brottas med att hålla vårdgarantin för nybesök, återbesökstiderna för patienter med kroniska neurologiska sjukdomar och givetvis en ansträngd ekonomi. Trots detta ser de framtiden an med tillförsikt.

Ett uppsving för kliniken är också att de för knappt ett år sedan fått nya lokaler för vårdavdelning 59, strokeavdelningen. Den ligger nära akutmottagningen, röntgen och centrallaboratoriet, vilket är viktigt vid akut strokeinsjuknande. Det gör också att de får ett snabbt

bare flöde i vårdkedjan vid akut stroke.

Även vårdkedjan för karotisstenos är mycket smidig genom samarbete med fysiologiska kliniken och kärlkirurgen. Dessutom har de ett gott samarbete med universitetssjukhusen i Örebro och Uppsala.

En del av framgångarna med den ökande vårdkvaliteten beror på det teamarbete som bedrivs. På neurolog- och rehabmottagningen har de team bland annat för patientgrupper kring MS, MNS, Parkinsons sjukdom och botulinumtoxinbehandling. Vidare har de ett spasticitetsteam, ett team som arbetar med patienter med ökad muskelspänning, något som relativt ofta uppträder efter stroke och andra hjärnskador.

– Genom teamarbetet får patienterna bättre möjligheter att träffa sin personliga vårdpersonal och för vårdpersonalen är det en styrka att arbeta tillsammans, förklarar Rune Johansson. Vi får också en bred verksamhet, som utan tvekan är till nytta för våra patienter.

I de olika teamen arbetar också personalkategorier som tillhör andra verk-



Lena Larsson, avdelningschef på strokeavdelningen pratar med Leif Axelsson och Catarina Roos Avd 5

samheter – exempelvis sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator, dietist och logoped – vilket inte hindrar en smidig samverkan med målet att både patienter och anhöriga ska få optimal hjälp.

att det finns möjligheter att prata enskilt med patienterna, när och om det behövs, säger avdelningschef Lena Larsson.

En annan stor fördel med egna rum är, enligt Lena Larsson, att patienterna

”På strokeavdelningen har man arbetat mycket med att förkorta tiden, från att en patient kommer med en akut stroke till att trombolys, propplösande behandling kommer igång.”

NYA LOKALER MED TIDSVINST

Strokeavdelningen flyttade sin verksamhet till de nya lokalerna för knappt ett år sedan. Där finns 26 vårdplatser, varav 22 utgörs av enkelrum. Det finns också en sal med plats för fyra patienter som används för övervakning av exempelvis trombolysbehandling, andningsproblematik med mera.

– Vi har möjligheter att arbeta väldigt patientnära och enkelrummen gör

får möjlighet till rätt vila, eftersom det är viktigt att sova nattetid och vila dagtid. Dessutom finns det stora hygienmässiga fördelar med eget rum. Patienterna får givetvis mer privat tid med rondpersonalen.

– Tillsammans ger det personalen förutsättningar att hjälpa patienter på rätt sätt och att vi hittar fram till den optimala vården. Vi är på god väg ditåt, betonar Lena Larsson.

På strokeavdelningen har man arbetat mycket med att förkorta tiden, från att en patient kommer med en akut stroke till att trombolys, propplösande behandling kommer igång. Och de har kommit långt i det arbetet. År 2010 behandlades totalt 15 patienter, där det tog 57 minuter från att man kommit till akuten, fram till att behandlingen kom igång efter läkarbedömning, röntgen och provtagning. Under fjolåret behandlades 32 patienter.

– Men tiden för patienterna för att komma under behandling har minskat till 37 minuter, berättar strokesköterskan Ivar Magnusson. Och den tidsvinsten är mycket viktig, inte minst med tanke på att cirka två miljoner hjärnceller dör varje minut, vilket i sin tur för med sig stora skador i hjärnan. Risken är stor att man då också får någon form av handikapp.

Ansvarig överläkare för strokevården är Johan Sanner. Han betonar också vikten av att kapa tiden.

– Vi pratar om ”door-to-needle time”, vilket innebär tiden från att patienten



Johan Sanner, överläkare och strokeansvarig och Anne-Mari Nilsson



Ivar Magnusson, sjuksköterska Avd 59 och Eva-Lena Johansson





Berit Löwed, avdelningschef på strokeavdelningen och Monica Magnusson, avdelningschef neurologi och rehab på Avd 22.

kommit till akutmottagningsdörren fram till att man får starta trombolysbehandling, som är ett läkemedel man ger intravenöst. Där har vi förbättrat oss avsevärt. 2009–2010 hade vi 60 minuter i genomsnitt. Nu är vi nere i knappt 40 minuter. Dessa 20 minuter är rätt svindlande siffror. Men vi nöjer oss inte med detta. Vi arbetar hela tiden med att få ned den ytterligare.

”Samtliga personalkategorier på kliniken framhåller den höga kvaliteten på de ST-läkare som fullgör sin utbildning inom kliniken.”

POSITIV UTVECKLING INOM STROKE

– Hela vårdkedjan har fått en positiv utveckling. Allt från ambulanssjukvården, via akutsjukvården och röntgenpersonalen till vårdpersonalen. Entusiasmen är också påtaglig hos alla professioner i strokevårdkedjan och det har höjt personalens energi när man ser de goda resultaten, fortsätter Johan Sanner.

Sedan oktober månad finns en landsomfattande reklam om Stroke på bland annat teve. Reklamen visar på tre lätta symtom som visar att en stroke kan vara på gång. Ansvarig i Värmland för denna kampanj är överläkaren Johan Sanner.

– Den nationella kampanjen har kanske inte inneburit att vi fått fler strokepatienter. Men kampanjen är bra och den har haft en bra genomslagskraft som gjort allmänheten mer uppmärksam på sjukdomen än vad man tidigare varit.

Däremot har man fått en ganska tydlig ökning av antalet larm. Det är en effekt av att patienten själv eller någon anhörig i större utsträckning än tidigare har larmat. Dessutom är man också mer vaksam på SOS Alarm och inom ambulanssjukvården på just larm av det här slaget.



Lena Larsson, avdelningschef på strokeavdelningen Avd 59.

Allt detta tillsammans har lett till att det råder en god stämning på kliniken, en bidragande orsak till klinikens goda rykte.

Noterbart är också att läkarna som regel äter lunch tillsammans. På detta sätt skapas tid och möjligheter att prata med varandra och snabbt dryfta problem av olika slag och stödja varandra.

STORT BEHOV AV STÖD OCH HJÄLP

Den medicinska rehabiliteringen sköts på avdelning 22 med sex vårdplatser. Ansvarig där är överläkare Kristina Lindgren:

– Hit kommer patienter från hela länet med svårare förvärvade hjärnskador och en del ryggmärksskador. De kommer ofta direkt från neurokirurgi, IVA eller via akut stroke-avdelning, med ett stort omvårdnadsbehov och med behov av längre vårdtider.

För Kristina Lindgren och hennes personal har man under det senaste året sett ett ökat antal patienter som behöver

kognitiva bedömningar. Det är patienter som har problem med exempelvis uppmärksamhet, koncentration och arbetsminne. I detta arbete deltar arbetsterapeuter och psykologer som kan göra tester och neuropsykologiska utredningar.

tråd och är därför i stort behov av stöd och hjälp, framhåller Kristina Lindgren.

Överläkare Kristina Lindgren betonar att det är svårt att vara ensam rehabiliteringsläkare. Förutom att hon ska sköta verk-

”Tillsammans med barnklinikens lekterapi planerar man nu för att det ska finnas möjligheter för de yngre patienterna att koppla upp sig på internet.”

De går igenom olika funktioner i hjärnan och testar hur patienterna fungerar i olika situationer, vad som är deras styrkor och problem.

– Patienter i den här situationen har lätt att exempelvis glömma bort vad som sägs och har svårt att hålla sin egen röda

samheten på avdelningen har hon också ansvar för dagrehabiliteringen. Men nu ska det annonseras efter ytterligare utbildningsläkare för bättre bemanning. För det behövs. Och statistiken ger henne rätt och talar sitt eget språk:

- Cirka 900 strokeinsjuknanden per år i Värmland
- Cirka 400 patienter som är MS-sjuka
- Cirka 400 patienter som har Parkinsons sjukdom
- Antalet epilepsipatienter uppgår till närmare 1000
- Och därtill kommer ett 20-tal patienter med lättare hjärnskador och svårare hjärnskador.

Egentligen finns det för få vårdplatser inom rehabmedicin, inte minst på sommaren då vårdplatserna inom hjärnskadeteamet hittills har stängts. Men nu har utvecklingen tagit en positiv vändning.

– För första gången på många år ska vi försöka att hålla vår avdelning öppen i sommar, säger avdelningschefen Monica Magnusson på vårdavdelning 22. Vi har åtta-nio platser för akut neurologi och sex platserna för rehab.

På avdelningen använder man sig av "patientnärmare vård". En sköterska och en undersköterska har ansvaret för mellan fyra och fem patienter. I akutneurologgruppen behandlas bland andra MS-patienter, MNS-patienter, epilepsipatienter, patienter med hjärntumörer och en del patienter med funktionella problem. Parkinsonpatienter ligger inne för medicinjusteringar. De flesta patienter kommer in akut. En veckovårdplats finns reserverad för väntelista med remisspatienter från hela länet och den verksamheten är planerad.

Diskussioner om att få fler platser har förts under en lång tid. Trångboddheten är påtaglig och som personalen uttrycker sig, sitter man nästan på varandra, särskilt på mottagningen. Detta leder till svårigheter att arbeta ostört och till att det tar på personalens energi. Men helt nyligen kom glada nyheter för avdelningschef Monica Magnusson och hennes personal:

– Vi fick besked om att en lösning är på gång. Baracker ska byggas, så att vi kan få fler expeditioner och mottagningsrum. Även om det är en tillfällig lösning, blir det väldigt bra för vår del, påpekar hon.

PARKINSONSJUKA OCH ANHÖRIGA

För Parkinsonpatienter spelar vårdprogrammet och det team som finns till förfogande en stor roll. Det har inneburit en klar förbättring för dem. Samti-

digt sker det en ständig utveckling och ett mer systematiskt omhändertagande och patienterna blir tryggare.

Inom vården av Parkinson är utbildningsmöjligheterna många. Parkinsonsköterskorna har bland annat varit på Parkinsonakademien i Lund för utbildning. Denna del av utbildningen arrangeras av Parkinsonförbundet och har bland annat teman som "Livskvalitet med Parkinson" med deltagande av både läkare, brukare och anhöriga. Och personalen är överens om att det är en viktig del för att ge de drabbade den kvalitativt högsta behandling som går att ge. Detta gäller även patienter med MS och epilepsi.

– En trygg patient är också lättare att behandla!

Rent generellt går utvecklingen hela tiden framåt och personalen blir hela tiden bättre på att behandla patienter och därmed lindra sjukdomsutvecklingen. Det innebär också att personalen blivit bättre på att få patienten att bli mer självgående. Personalen ska finnas till hands för att vara ett stöd och för att gå in och stötta, när det behövs.

Det förekommer också olika kliniska provningar för patienter med både Parkinson och MS på mottagningen.

Gemensamt för hela verksamheten är att patienternas anhöriga kommer tidigt in i bilden. De anhöriga är helt enkelt ett mycket viktigt led i hela vårdkedjan. Patient- och närståendeutbildningar är utarbetade för nästan alla stora diagnoser. Det ligger också i tiden att patienterna får en ordentlig utbildning i sin sjukdom. På det sättet kan de själva vara delaktiga i vårdarbetet och får dessutom mycket att säga till om i sin egen vård.

– Patient- och närståendeutbildningen är oerhört uppskattad av båda parter, betonar Monica Magnusson. Dels får de anhöriga träffa andra människor som är i samma situation och man kan utbyta erfarenheter med varandra. Dels får de också nya kontakter och ett bra stöd. De anhöriga upplever på ett positivt sätt, att de inte är ensamma om de aktuella problemen som finns inom respektive sjukdom.

Utbildningen sker i samarbete med sjukhusbiblioteket som står för det mesta av arbetet med den. Vårdpersonalen blir inbjuden och deltar som en resurs, för att bland annat svara på frågor. Oli-

ka professioner bjuds också in. Anhörigstöd från kommunens sida finns också med i bilden, liksom när det gäller tandvårdsförsäkring och andra viktiga saker som patienterna kan ha nytta av att känna till.

Varje vecka finns vid strokeavdelning 59 patient- och anhöriginformation, som sedan följs upp genom sköterskebesök vid stromottagningen tre månader efter vårdtiden.

SPETSUTBILDNING ÖKAR KOMPETENS

För att hela tiden förkovra sig och hänga med i utvecklingen är internutbildningen en viktig del. Verksamhetschefen Rune Johansson påpekar att den får stor plats inom hela verksamheten och att man på det sättet får en bra bredd på personalen.

– Vi har ju ingen forskning här i Karlstad så det gäller att vi håller oss ajour med vad som händer inom neurologi och rehabiliteringsmedicin.

Inom neurologi- och hjärnskaderehabiliteringen har de exempelvis satsat stort på internutbildningen inom spinalvården.

– Hit kommer de svåra spinalskadorna och de flesta patienterna har ventilatorer. Dessa patienter får i många fall hemventilatorer som vi sköter under vårdtiden. Det gäller för oss att följa med i utvecklingen, betonar Monica Magnusson.

Avdelningschefen på avdelning 59, Lena Larsson, håller med sin kollega:

– Det finns en utbildningsplan, som har som mål att hela tiden höja personalens kompetens. Sköterskorna spetsutbildas varje år, genom att läsa in 15 högskolepoäng i Göteborg. Varje månad har vi också avdelningsutbildning för personalen.

Neurologikliniken har vuxna patienter till nästan 100 procent, men enstaka ungdomar vårdas i slutet av vård vid hjärnskadeteamet. Inom neurologen har man ett barnrättsombud, vilket är något helt nytt inom landstinget i Värmland. På avdelning 22 ska man försöka göra ett ungdomsrum för att denna kategori patienter ska få ett eget utrymme att hålla till i.

Tillsammans med barnkliniken terapi planerar man nu för att det ska finnas möjligheter för de yngre patienterna att koppla upp sig på internet och

”Läkarna äter som regel lunch tillsammans. På detta sätt skapas tid och möjligheter att prata med varandra och snabbt dryfta problem.”

bland annat få olika spelfunktioner. Vidare ska man göra en lekhörna i väntrummet för anhöriga barn och iordningställa en plats för barn på avdelningen, där de ska kunna ägna sig åt lek.

– Hela tiden känns det att det är mycket positivt på gång. Det står inte still en enda dag och det är helt fascinerande, menar Monica Magnusson.

Musikterapi är en annan form av behandling som används. På Centralsjukhuset finns en musikerapeut, som också arbetar med onkologen och barnavdelningen. Där finns ett samarbete sedan länge för exempelvis patienter med hjärnskador och stroke. Det handlar bland annat om patienter med sänkt vakenhet och som inte kan prata. För dessa patienter är upplevelsen av musik positiv och får dem att vara aktiva på ett sätt som gör att man också kan bearbeta vissa saker, trots att man inte kan prata. Det är också en bra behandling för afasipatienter.

För sjuka barn och ungdomar och deras anhöriga har bland annat vårdpersonalen också haft många tankar om

att utveckla kontakten med skolan. Detta tillsammans med bland andra Region Värmland. Kurator är här en viktig länk till skolan, till exempel skolsköterska och annan elevhälsovårdspersonal.

ST-LÄKARE FÖR FRAMTIDEN

Samtliga personalkategorier på kliniken framhåller den höga kvalitet på de ST-läkare som fullgör sin utbildning inom kliniken. Både när det gäller det arbete de utför på avdelningarna och på mottagningen, men framförallt den mognad och kompetens de har, trots att de flesta är mitt i sin utbildning.

En av dessa ST-läkare som förlagt sin specialistutbildning till neurologin på Centralsjukhuset i Karlstad är Kerstin Stahl.

– Det finns flera anledningar till att jag har förlagt utbildningen hit. Det är väldigt stimulerande och variationen mellan akut/planerad samt öppen och slutenvård gör arbetet roligt.

Hon tycker också att omväxlingen är stimulerande och att den ena dagen inte blir den andra lik. Men det finns enligt henne mer som gör att ST-läkarna trivs så bra. Det handlar om den positiva och kollegiala stämning som råder bland all personal och som är en av drivkrafterna till ett utvecklande arbetssätt och ett bra arbetsklimat på samtliga arbetsplatser.

För att bli specialist krävs minst fem års vidareutbildning efter AT-tjänstgöringen. Större delen av den tiden är för Kerstin Stahl förlagd till neurolog- och rehabkliniken i Karlstad. Men det krävs också minst en halvårs placering på ett universitetssjukhus, liksom tre månader på psykiatri, tre månader på neurofysiologen och en period på neurokirurgen.

– En del av dessa placeringar görs på Akademiska sjukhuset i Uppsala, alternativt universitetssjukhuset i Örebro.

Psykiatringen har jag genomfört vid länets psykiatriverksamhet, berättar Kerstin Stahl.

Efter avslutad specialistutbildning har de flesta läkare under de senaste åren, valt att stanna på neurolog- och rehabkliniken i Karlstad.

Framtiden är naturligtvis svår att sia om. Men samtlig personal i Karlstad ser fram mot den med stor tillförsikt.

– Själv är jag väldigt positiv när det gäller framtiden, menar överläkare Johan Sanner. Just nu har vi många ST-läkare och de nuvarande specialisterna fungerar väl. Vi känner att vi stöttar varandra på ett bra sätt.

Överläkare Sanner framhåller också att det tidigare funnits en frustration bland sjuksköterskor och undersköterskor när man haft svårt att få kontakt med doktorerna.

– Förhoppningsvis är det nu så att detta är en av fler saker som förbättrats och som kommer att förbättras ytterligare. I dag är vi fem specialister i neurologi och en specialistläkare i neurohabiliteringen, inklusive daghabiliteringen. Dessutom finns ju för närvarande sju ST-läkare.

Så förutsättningarna finns onekligen för att framtiden ska utvecklas på det positiva sätt, som hela personalen arbetat för.



Text: ÖRJAN ARWIDSSON
Foto: LEIF JOHANSSON



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

En tablett dagligen¹
Ingen titrering oavsett ålder¹
Gynnsam biverkningsprofil¹⁻²
Förbättrad motorfunktion under hela dygnet³



jagkanparkinson.se

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÖRIGSTÖD PÅ NÄTET

TEVA

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

AZILECT[®]
rasagilin
–förenar enkelhet och effekt

AZI.05.2012

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

REFERENSER:

1. Azilect Produktresumé (SPC)
2. The Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. J Neurol Science 2006; 248:78-83
3. Stocchi F et al, Poster, The 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies. (EFNS) Paris, September 2004

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

INDIKATION: Behandling av Idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi utan levodopa eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (on-off-dose-fluktuationer).

DOSERING: 1 mg en gång dagligen. FÖRPACKNINGAR OCH PRISER: Tablett 1 mg Blister 28 st, Tablett 1 mg Blister 112 st.

SUBVENTION: För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. För pris och vidare information, se FASS.se, SPC 2010-10-19



Flera studier har visat en brist på nervtillväxtfaktorn NGF i basala framhjärnan hos Alzheimerpatienter. NGF stimulerar tillväxt och överlevnad av de kolinerga nervcellerna som annars tidigt degenererar vid Alzheimers sjukdom. En ny metod att motverka sjukdomen prövas nu på Karolinska universitetssjukhuset där ett forskarteam från de geriatrika och neurokirurgiska klinikerna med framgång lyckats implantera en semipermeabel kapsel som tillför NGF direkt i patientens basala framhjärna. Fortsatta försök ska nu inrikta sig på att även nå framgång med att bromsa sjukdomsutvecklingen. Det blir i så fall ett första steg på vägen mot en kurativ behandling av Alzheimers sjukdom, skriver professor **Maria Eriksdotter-Jönhagen**, som leder forskningsprojektet.

Alzheimers sjukdom är en folksjukdom. I Sverige är cirka 100 000 personer drabbade och i hela världen beräknas 36 miljoner lida av denna demenssjukdom¹. Trots den snabba kunskapsutvecklingen om patofysiologi och diagnostik vid Alzheimers sjukdom, saknas fortfarande en behandling som effektivt bromsar sjukdomsprocessen. Mycket av behandlingsforskningen har koncentrerats kring att finna sätt att hindra bildningen av amyloida plack i hjärnan.

Den medicinering som finns i dag har en symtomlindrande effekt och riktar sig endera mot det kolinerga transmittorsystemet (kolinesterashämmare) eller det glutamaterga transmittorsystemet (memantin)². Det finns därför ett stort behov av botande behandling eller åtminstone behandling som modifierar/bromsar och helst stoppar sjukdomsförloppet.

”Trots den snabba kunskapsutvecklingen om patofysiologi och diagnostik vid Alzheimers sjukdom, saknas fortfarande en behandling som effektivt bromsar sjukdomsprocessen.”

NERVTILLVÄXTFAKTOR KAN TILLFÖRAS

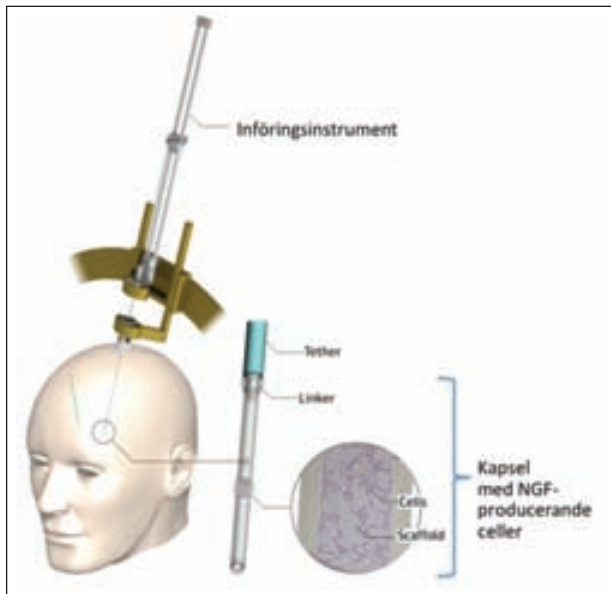
Vid Alzheimers sjukdom försämras minnet tidigt på grund av degeneration av de kolinerga nervcellerna i basala framhjärnan med projektioner till cerebrala cortex och hippocampus³. De kolinerga nervcellerna behöver tillväxtfaktorn NGF (nerve growth factor) för sin funktion och överlevnad. En mängd djurförsök har också visat att tillförsel av NGF till basala framhjärnan kan stoppa degeneration av dessa nervceller^{4,5}.

NGF tillhör familjen neurotrofiner, proteiner som kan förmedla överlevnad, celledelning och differentiering av nervceller⁶. NGF produceras av postsynaptiska neuron i hippocampus och cerebrala cortex, och förmedlar sin effekt via TrkA- och p75-receptorerna på kolinerga terminaler. Detta aktiverade receptorkomplex förs med retrograd axonal transport till de kolinerga nervcellskropparna i basala framhjärnan^{4,5}. Flera studier på hjärnor från AD-patienter har visat en brist på NGF (liksom TrkA-receptorer) i basala framhjärnan, samtidigt som mängden varit normal eller ökad i cerebrala cortex och hippocampus, vilket talar för att den normala NGF-signalerings och/eller den retrograda transporten av NGF inte fungerar hos AD-patienter⁴.

På senare år har det också visats att NGF produceras från ett prekursorprotein, pro-NGF. Studier pekar på att pro-NGF stimulerar apoptos, medan moget NGF stimulerar cellöverlevnad. I hjärnan på AD-patienter har man funnit ökad halt pro-NGF jämfört med friska kontroller. Detta talar för en obalans mellan mängden pro-NGF och moget NGF i AD-hjärnan vilket skulle kunna leda till ökad apoptos^{7,4}. Vi-

Ett steg mot bot för Alzheimers sjukdom





Figur 1. Schematisk bild av implantationen med stereotaktisk teknik, där spetsen på plastkatetern (tether) med de inkapslade NGF-producerande cellerna placeras i valda målpunkter i den basala framhjärnan. Genetiskt modifierade NGF-producerande humana celler hålls innanför den semipermeabla membranväggen (se förstoring), samtidigt som inflöde av näringsämnen och syre tillåts. Den aktiva delen är kopplad till den tunna plastkatetern (tether) som fixeras vid borrhålet i skallbenet i samband med implantationen (anpassad från Wahlberg et al in press).

”För att undvika oönskade effekter är det särskilt viktigt att NGF-tillförseln sker lokalt direkt till det område i hjärnan där proteinet skall verka.”

dare finns data som visar att NGF genom komplexa skeenden på molekylär nivå kan motverka bildningen av beta-amyloid, en huvudbeståndsdel i de amyloida plackerna⁷.

Målsättningen med forskningsprojektet är att studera om tillväxtfaktorn NGF kan användas som behandling vid Alzheimers sjukdom. Hypotesen är att tillförsel av NGF kan motverka förlust av kolinerga nervceller i basal framhjärna och därmed stoppa eller förlängsamma sjukdomsförloppet, framförallt försämringen av minnesfunktioner.

NGF passerar inte blod-hjärnbarriären utan måste tillföras direkt in i hjärnan. På 1990-talet gjorde vi en pilotstudie på tre Alzheimerpatienter som erhöll intracerebroventrikulär infusion av NGF^{8,9}. Dessa patienter visade positiva effekter på vissa kolinerga markörer, men resultatet överskuggades av att patienterna fick biverkningar i form av viktnedgång och ryggsmärtor.

Det senare berodde troligen på att NGF i likvor påverkade smärtneuron i dorsalrotsganglierna. När NGF-infusionen stoppades försvann smärtorna hos dessa patienter. Vi har senare i djurförsök kunnat visa att NGF som tillförs direkt i hjärnparenkymet inte ger upphov till smärtor¹⁰. NGF har således olika effekter beroende på vilken celltyp som NGF stimulerar. För att undvika oönskade effekter är det därför särskilt viktigt att NGF-tillförseln sker lokalt direkt till det område i hjärnan där proteinet skall verka.

NYUTVECKLAT SYSTEM FÖR TILLFÖRSEL

Baserat på ovanstående erfarenheter måste NGF-tillförsel till patienter med Alzheimers sjukdom ske direkt till basala framhjärnan. Tuszynski och medarbetare kunde 2005 visa att det var möjligt att injicera NGF-producerande autologa fibroblaster till nucleus Meynert (Ch4) i laterala delen av basala framhjärnan på åtta Alzheimerpatienter, och kunde även visa förbättring av minnesfunktioner hos vissa av dessa patienter¹¹. En begränsning med denna metod var att patienternas egna fibroblaster modifierades med en retroviral vektor som gjorde en medicinsk produktutveckling svår. Vidare är det känt att dessa celler nedreglerar genexpressionen med tiden och doseringen är svår att bedöma.

Vi har därför valt att använda ett nyutvecklat system för tillförsel av NGF, där celler från en human cellinje genetiskt förändras att producera NGF för att sedan placeras i en semipermeabel kapsel som med stereotaktisk teknik placeras i basala framhjärnan på Alzheimerpatienter. Genom den semipermeabla kapselväggen utsöndras NGF till omgivande vävnad, medan näringsämnen passerar in till de inkapslade cellerna så att de försörjs.

Eftersom cellerna inte är i direkt kontakt med omgivande hjärnvävnad är risken för immunologisk avstötning eller andra immunologiska reaktioner liten. En ytterligare fördel med denna metodik är att de inkapslade cellerna kan avlägsnas vid behov. Systemet kallas för EC Bidelivery och är framtaget av det danska bioteknikföretaget NsGene A/S.

Kapseln med de NGF-producerande cellerna sitter i ena änden av en tunn plastkateter vars andra ände fixeras i skallbenet (figur 1). Med stereotaktisk neurokirurgisk teknik placeras kapslar bilateralt i nucleus Meynert (Ch4), vars projektioner går till cortex och hos vissa patienter även i ett annat kolinergt bansystem, det diagonala bandet (Ch2), vars projektioner går till hippocampus.

Vi har nyligen genomfört den första kliniska prövningen av EC Bidelivery på patienter med Alzheimer i ett unikt samarbete mellan de neurokirurgiska och geriatrika kliniker vid Karolinska universitetssjukhuset^{12,13}. Detta forskningsprojekt är ett translationellt och multidisciplinärt samarbete över specialitetsgränserna där laboratorieforskare och kliniska forskare från flera kliniker på Karolinska universitetssjukhuset och Akademiska sjukhuset i Uppsala liksom från bioteknikföretaget NsGene medverkar.

KAPSLAR INOPERERADE I FÖRSÖK

Syftet med studien var att undersöka om tillförsel av NGF till hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom är en säker och biverkningsfri metod och att undersöka om behand-

lingen med NGF gav positiva effekter på såväl minne, funktion och beteende som på hjärnans blodflöde, glukosomsättning och nikotinreceptorbindning. En annan aspekt var att belysa säkerheten i den kirurgiska tekniken och att med stereotaktisk teknik utan biverkningar placera cellkapslarna i målpunkterna på högradigt atrofiska hjärnor.

Sex patienter (55–73 år) med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (mini-mental test poäng mellan 19 och 23), och med långvarig behandling med kolinesterashämmare, implanterades med stereotaktisk teknik i full narkos och erhöll kapslar med NGF-producerande celler bilateralt i basala framhjärnan. Alla sex fick kapslar bilateralt implanterade i Ch4-regionen och tre patienter dessutom i Ch2-regionen (figur 2).

Detta är första gången som dessa implantat placerats i human hjärna och första gången Ch2-regionen är en stereotaktisk målpunkt, enligt vad vi känner till. För en detaljerad beskrivning av tekniken se Wahlberg et al¹³.

Inga peri- eller postoperativa komplikationer uppstod av ingreppet, med undantag av en patient som drabbades av en kortvarig episod av postoperativ förvirring. Patienterna följdes noggrant under 12 månader, varefter samtliga implantat avlägsnades genom en enkel operation. Inga NGF-relaterade biverkningar av behandlingen har kunnat identifieras.

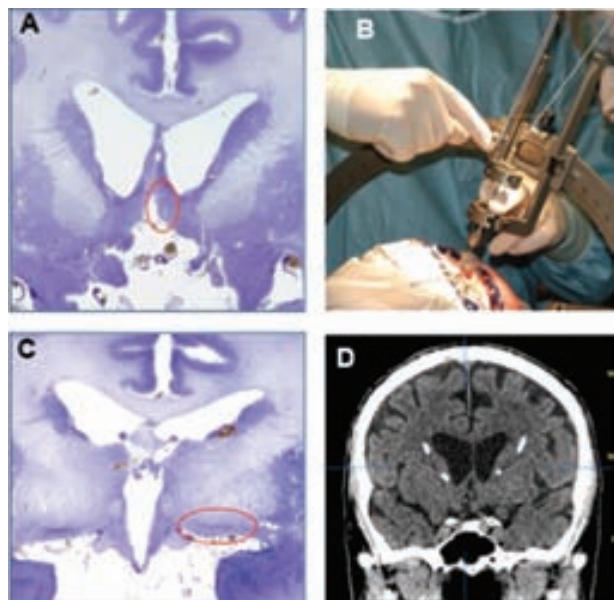
Vi har således visat att metoden är säker och tolereras väl av samtliga patienter. Positiva effekter på kognitiv förmåga

och kolinerg cellaktivitet (mätt som ökad nikotinreceptorbindning) sågs hos två av sex patienter under 12 månader¹². Det unika är också att vi med denna teknik kan avlägsna och undersöka de celler vi transplanterat. Efter 12 månader avlägsnades kapslarna hos alla patienterna komplikationsfritt med en kort och enkel operation och cellinnehåll och NGF-frisättning från varje kapsel analyserades. Frisättningen av NGF från cellerna i kapslarna efter 12 månader var 10 procent av den ursprungliga frisättningen, och överlevnaden av cellerna var låg^{12,13}.

Detta är förvånande då NGF-frisättningen från samma typ av inkapslade celler efter 12 månader i minigris var cirka 50 procent av den ursprungliga nivån och cellöverlevnaden god¹⁴. Detta resultat kan möjligtvis förklaras av celltoxicitet av beta-amyloid i Alzheimerhjärnan men vissa förbättringar i komponenter av implantatet och operationstekniken har också tagits i beaktande inför fortsatta studier.

Med denna första pilotstudie har vi visat att EC Biodelivery, inklusive det neurokirurgiska ingreppet och att ha cellinnehållande kapslar i framhjärnan i 12 månader, är säkert och tolereras väl av Alzheimerpatienterna. Troligen behövs en högre dos NGF för att ge en kliniskt signifikant effekt.

Med hjälp av nya molekylärbiologiska metoder har Ns-Gene utvecklat en ny generation cellkapslar, vilka frisätter NGF upp till 50 nanogram/dygn, en tiofaldig ökning av NGF-dosen¹⁵. Även cellöverlevnaden har förbättrats efter att förändringar i den matrix som cellerna ligger i.



Figur 2. Figur A och C visar Nissl-färgade kolinerga nervceller i vävnadssnitt av human hjärna. I figur A är det diagonala bandet (Ch2) i den mediala delen av basala framhjärnan markerad med en röd ring, och i figur C är nucleus basalis Meynert (Ch4) i den laterala delen av basala framhjärnan markerad. De NGF-producerande kapslarna placerades bilateralt i dessa målområden (B). I figur D ses en datortomografisk bild av hjärnan från en Alzheimerpatient, tre månader efter implantation, där de tunna plastkatetrarna ses som vita streck i hjärnvävnaden. Den terminala, aktiva delen av varje kateter (det vill säga kapseln med cellerna) som ligger i målområdet är inte röntgentät och kan inte ses på bilden.

”Inga NGF-relaterade biverkningar av behandlingen har kunnat identifieras. Vi har således visat att metoden är säker och tolereras väl av samtliga patienter.”

KLINISK FORTSÄTTNINGSSSTUDIE

Med en förbättrad cellöverlevnad och ökad frisättning av NGF har en ny klinisk prövning nyligen startat där fyra patienter fått kapslar implanterade i Ch4- och Ch2-regionerna i basala framhjärnan bilateralt. Patienterna kommer att följas under sex månader med olika undersökningar och mätningar.

Vår förhoppning är att denna kliniska fortsättningsstudie med NGF-tillförsel på Alzheimerpatienter kommer att leda till att sjukdomsutvecklingen kan bromsas, och att den blir ett första steg i utvecklingen av en kurativ behandling av denna folksjukdom.

Med positiva data kan denna typ av implantat också få betydelse för behandling av andra neurologiska sjukdomar, som till exempel Parkinsons sjukdom, i kombination med andra regenerativa och terapeutiska proteiner. Detta forsk-

ningsprojekt visar också vikten av multidisciplinära samarbeten mellan olika specialister, och mellan akademi och industri med skapande av synergieffekter.

MARIA ERIKSDOTTER-JÖNHAGEN

professor, överläkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet och geriatrika kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

BENGT LINDEROTH

professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet och neurokirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

GÖRAN LIND

överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet och neurokirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

PER ALMKVIST

docent, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet och neurokirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

HELGA EYJOLFSDOTTIR

doktorand, ST-läkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet och geriatrika kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

ÅKE SEIGER

professor, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet och Stockholms Sjukhem, Stockholm,

LARS WAHLBERG

med dr, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet och forskningschef NsGene A/S, Ballerup, Danmark

REFERENSER

1. Alzheimer's disease International, World Alzheimer Report, 2010.
2. Nordberg A, Eriksdotter-Jönhagen M, Garlind A, Grut M, Freund-Levi Y, Ekström A, Fastbom J, Viitanen M. Värt ge symptomlindrande läkemedel vid Alzheimers sjukdom. *Läkartidningen*. 6:369-371, 2006.
3. Bartus RT: On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000;163:495-529.
4. Mufson EJ, Counts S, Perez SE, Ginsberg SD: Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Exp Rev Neurother* 2008;8:1703-1718.

5. Williams B, Eriksdotter-Jönhagen M, Granholm L: Nerve growth factor in treatment and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Progr Neurobiol Aging* 2006; 80:114-128.

6. Thoenen, H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270:593-598, 1995.

7. Cuello AC, Bruno MA, Allard S, Leon W, Julita MF: Cholinergic involvement in Alzheimer's disease. A link with NGF maturation and degradation. *J Mol Neurosci* 2010:230-235.

8. Eriksdotter-Jönhagen M, Nordberg A, Amberla K, Bäckman L, Ebendal T, Meyerson B, Olson L, Seiger Å, Shigeta M, Theodorsson E, Viitanen M, Winblad B, Wahlund L-O. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:246-57.

9. Olson L, Nordberg A, von Holst H, Bäckman L, Ebendal T, Alafuzoff I, Amberla K, Hartvig P, Herlitz A, Lilja A, Lundqvist H, Långström B, Meyerson B, Persson A, Viitanen M, Winblad B, Seiger Å: Nerve growth factor affects 11C-nicotine binding, blood flow, EEG and verbal episodic memory in an Alzheimer patient (case report). *J Neural Transm* 1992;4:79-95.

10. Hao J-X, Ebendal T, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z, Eriksdotter-Jönhagen M: Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor induces pain-like responses in rats. *Neurosci Lett* 2000;286:208-212.

11. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, Sang U H, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fllon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner JA: phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer's disease. *Nat Med* 2005;11:551-555.

12. Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B, Lind G, Aladellie L, Almqvist O, Andreassen N, Blennow K, Bogdanovic N, Jelic V, Kadir A, Nordberg A, Sundström E, Wahlund LO, Wall A, Wiberg M, Winblad B, Seiger Å, Almqvist P, Wahlberg. Encapsulated cell biodelivery of NGF to the basal forebrain in patients with Alzheimer's disease. *Dem Ger Cogn disord* In press.

13. Wahlberg LU, Lind G, Almqvist PM, Kusk G, Tornøe P, Juliusson, B, Söderman M, Selldén E, Seiger Å, Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B: Encapsulated Cell Biodelivery - a functional neurosurgery technology platform applied for targeted delivery of NGF in Alzheimer's disease. *J Neurosurg*. In press.

14. Fjord-Larsen L, Kusk P, Tornøe J, Juliusson J, Torp M, Bjarkam CR, Nielsen MS, Handberg A, Sørensen JCH and Wahlberg LU: Long-term delivery of nerve growth factor by encapsulated cell biodelivery in the Göttingen minipig basal forebrain. *Molecular Therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2010;18:2164-2172.

15. Fjord-Larsen L, Kusk P, Emerich DF, Thanos C, Torp M, Bintz B, Tornøe J, Johnsen AH, Wahlberg LU. Increased encapsulated cell biodelivery of nerve growth factor in the brain by transposon-mediated gene transfer. *Gene therapy* 2011;doi:10.1038/gt.2011.178.

EN TIMMES BEHANDLING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING.

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



Referenser: 1. QUTENZA SPC. 2. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831-1842. 3. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 4. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305-2313. **Qutenza™** (kapsaicin) kutant plåster. **Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet kapsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för önskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm²) innehåller totalt 179 mg kapsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-04-26 och baserad på produktresumé daterad 2011-02-21. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se. Astellas Pharma AB, Medeon Science Park, 205 12 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. info@se.astellas.com. www.astellas.se. www.qutenza.se. QTZ-100796 11.2011

A person is sitting on a sandy beach, looking out at the ocean. The sun is shining brightly in the sky, creating a large, bright reflection on the water. The person is wearing a dark shirt and shorts. The background shows a dark, silhouetted coastline with trees and hills.

*"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 benägna 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-

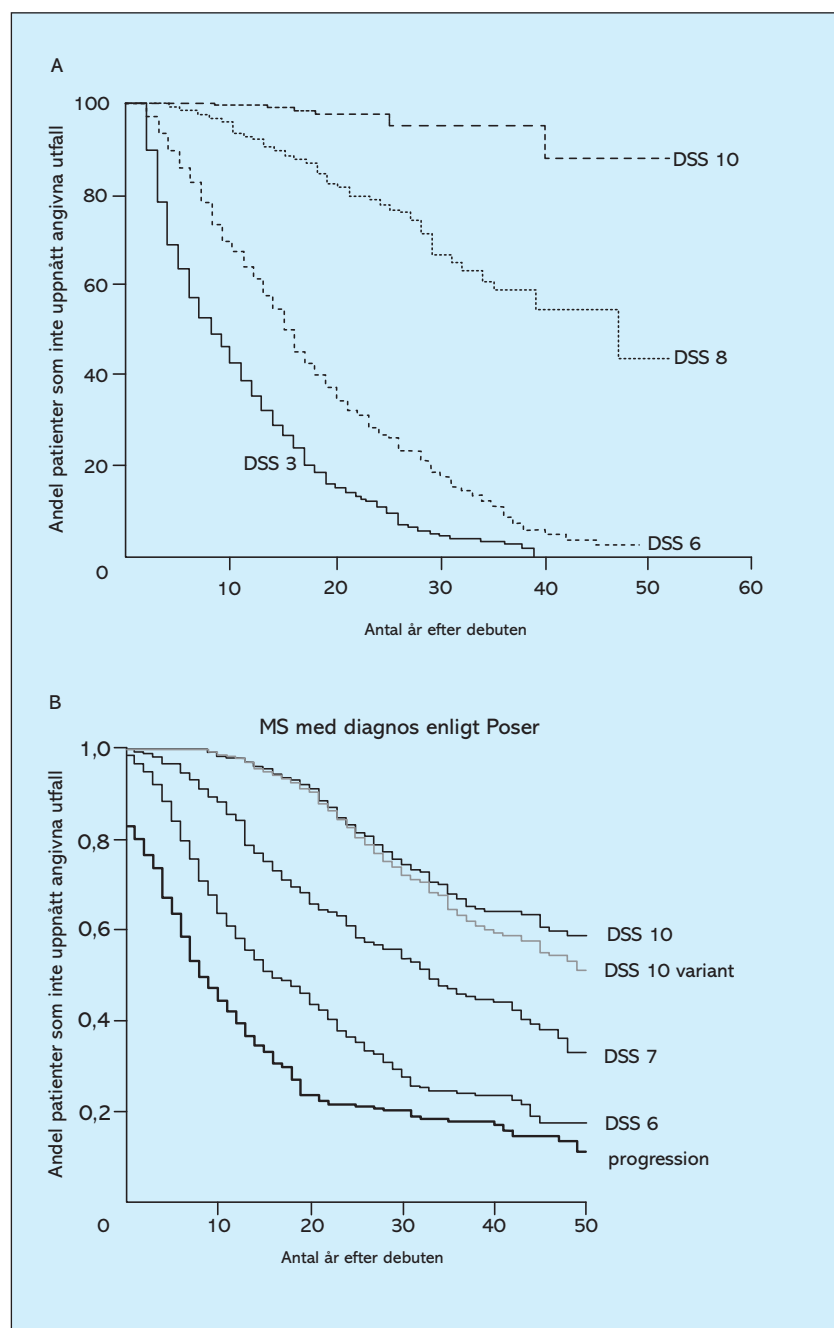
rera prognosinformation, framför allt att kunna förutsäga förloppet från första skovet. Men i det avseendet har samtliga studier en svaghet: Eftersom alla, helt adekvat, studerar MS diagnostiserad enligt Poserkriterierna ingår per definition förekomst av en diagnostisk händelse (ett andra skov, ett nytt 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 modifikationer 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

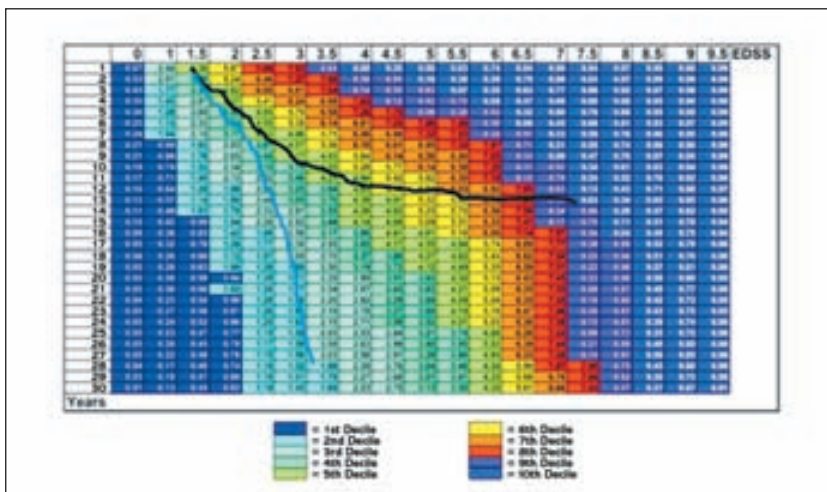
Man kan ställa sig frågan varför man inte kan prognostisera lättare genom att följa en decil i Roxburgh-matrisen (figur 2). Matrisen beskriver MSSS (multiple sclerosis severity score) som bygger på decilen av EDSS-värden hos patienter som haft samma duration. Begreppet trajektorie är centralt: Det anger 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),



***Dra ner på
kostnaderna.***

Förskriv Topiramat Actavis!



Topiramat Actavis

Topimax® har ett generiskt alternativ med likvärdig biotillgänglighet¹, Topiramat Actavis, till ett betydligt lägre pris. Topiramat Actavis är ett icke utbytbart generika till Topimax. Vi är medvetna om att det är du som gör det viktiga jobbet och fattar de avgörande besluten, vi vill helt enkelt bidra med det vi kan. Om du vid all nyinsättning förskriver Topiramat Actavis samt byter befintliga patienter som står på Topimax till Topiramat Actavis så finns det en besparingspotential för läkemedel i Sverige på flera miljoner kronor på årsbasis med nuvarande priser².

Ref. 1. Actavis registreringsdossier för Topiramat Actavis. 2. IMS Health, kostnad per DDD 2011. Priser feb 2012, TLV.se.

Topiramat Actavis är ett icke utbytbart generika till Topimax. Topiramat Actavis RX F filmdragerad tablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Indikation: Epilepsi: Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom. Topiramat är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramat är inte avsett för akut behandling. Information för tablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg är baserad på produktresumé daterad, 2012-02-13. För dosering, förpackningstorlekar och aktuella priser, se www.fass.se samt www.TLV.se.

Actavis AB

Nordenflychtsvägen 74
SE-112 89 Stockholm

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

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

 **actavis**
think smart medicine

- 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-

För patienter med lokal

- brännande, stickande och strålande smärta
- beröringsöverkänslighet

vid postherpetisk neuralgi (PHN)^{1,2}



versatis®
medicinskt plåster med 5% lidokain

VERKAR DÄR DET GÖR ONT

Namn: Versatis® ATC-kod N01BB02 **Substans och egenskap:** Medicinskt plåster med 5% lidokain. Receptbelagt. **Indikation:** Symptomlättnad av neuropatisk smärta orsakad av tidigare herpes zoster-infektion (postherpetisk neuralgi, PHN). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen. Får inte appliceras på inflammerad eller skadad hud (t.ex. aktiva herpes zoster lesioner). Får inte användas under graviditet och amning. **Varningar och försiktighetsåtgärder:** Bör inte appliceras på slemhinnor eller ögon. **Begränsning:** Versatis ingår endast i högkostnadsskyddet för de patienter som inte tolererar eller inte får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Förpackning:** 6 x 5 styck påse. För pris och komplett information, se www.fass.se. Informationen baseras på produktresumé daterad 2009-12-16.

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

Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Telefon: 08-643 40 60. www.grunenthal.com



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	

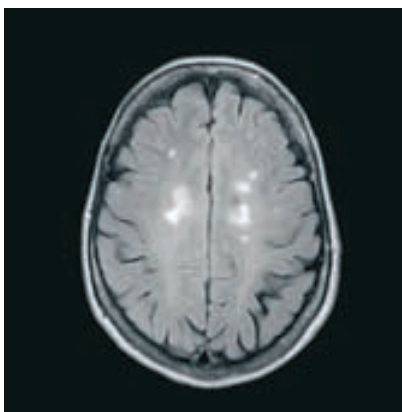
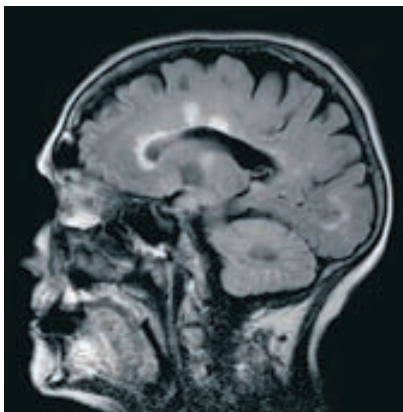
Tabell 3. Patientgruppen fungerade subnormalt vid tester relaterade till verbalt minne och exekutiva funktioner. Testerna utförda av psykolog Stefan Winblad.

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 lever-insufficiens 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 läkemedelsförmånen 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, Miszkil 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 censureringarna 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.

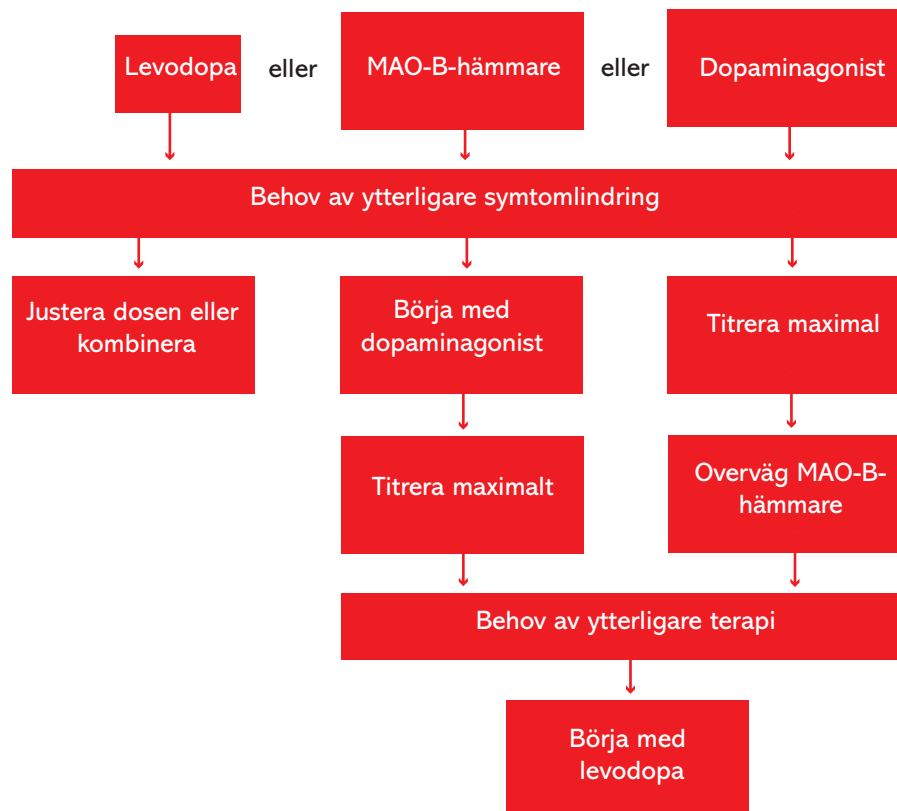


XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Shanghai 2011

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 Parkinsonspatienter. Men även svårigheterna och möjligheterna att behandla de icke-motoriska symtomen (oro, sömnsvärigheter, 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.

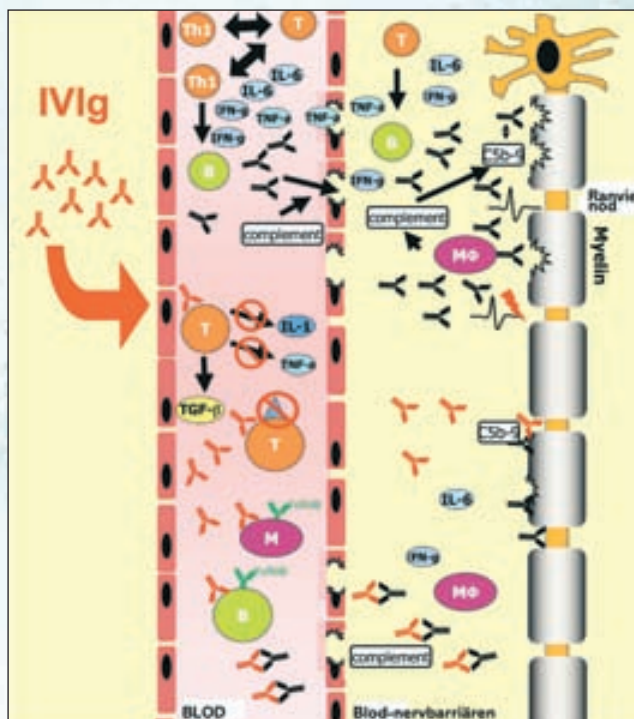
Faktorer som bidrar till en normalisering av plasmanivåer av IgG efter IVIg-infusion är initialt hastigheten för dess extravasala fördelning och därefter

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



INTRAVENÖST 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 bidning 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 bidning 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 utskötsel.

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.”

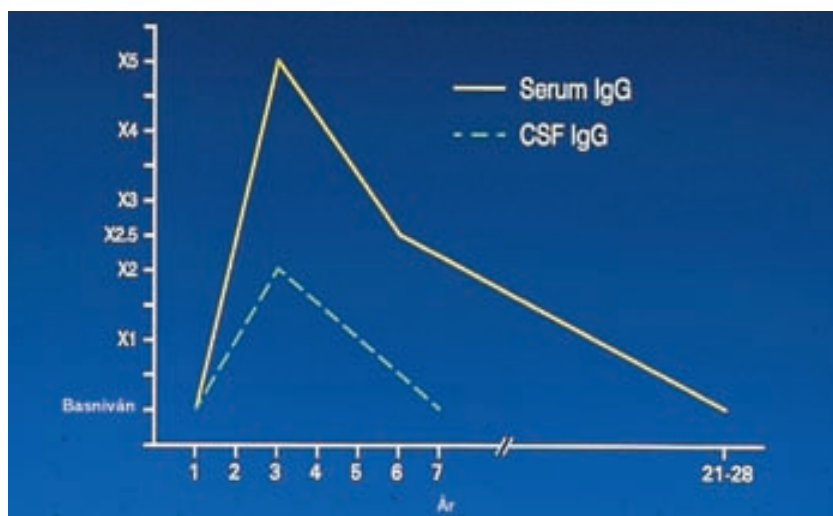
IVIg (totaldos på 2 gram/kg) är lika effektiv som plasmaferes vid behandling av patienter med den demyeliniserande formen av GBS, det vill säga akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP). Evidens för effekt gäller om behandling inleds inom de

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, angioedem, 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}.

Försämrade 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 fokalt 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 behandlingsskostnaden 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 perforantkärl som avgår direkt från större basala artärer i till exempel de basala ganglierna. Dessa småkärl (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-

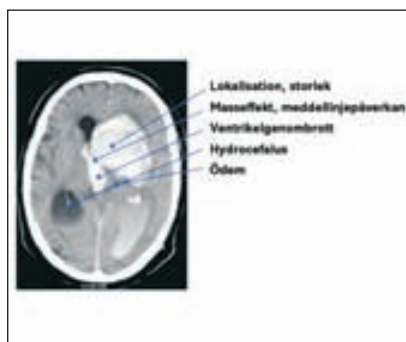
läggas med högsta prioritet och de flesta akutmottagningar har i dag rutiner för urakut omhändertagande och diagnostik av stroke med kort anamnes för att möjliggöra eventuell trombolytisk behandling.

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.

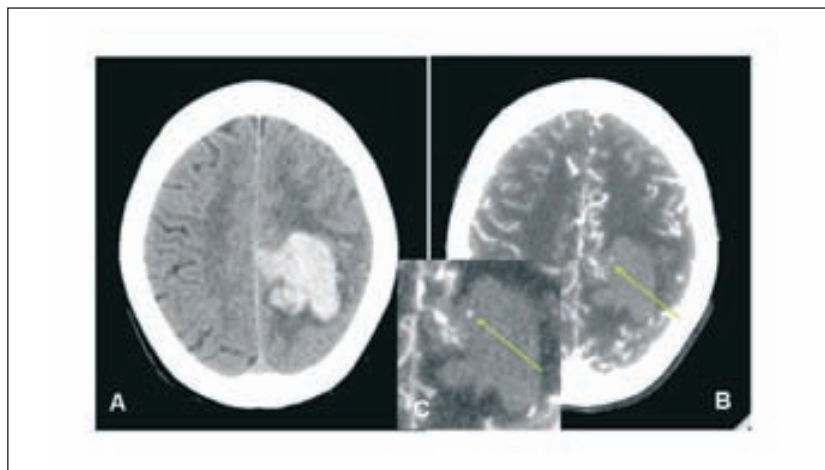
Inför transport till CT bör man tillförsäkra fria luftvägar och god syresättning (eventuellt intubation). För övrig akutbehandling, som kan bli aktuell redan på akutmottagningen, se nedan.

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 Incitament, 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 Incitament, 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 Oplex, 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 hjärnsador 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.

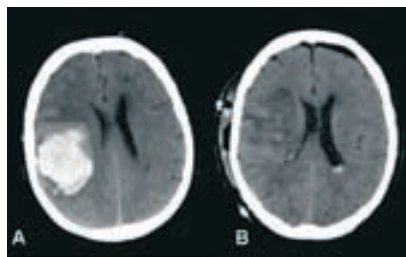
Tecken till förhöjt intrakraniellt tryck, kliniskt eller radiologiskt, innebär kraftigt försämrade prognos och är en viktig orsak till död de första dagarna efter ICH. Någon etablerad icke-kirurgisk behandling av högt intrakraniellt tryck vid ICH finns inte. Mannitol, hypertont koksalt och hyperventilation 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 försämrans neurologiskt varför en mer noggrann övervakning och kirurgisk beredskap bör erbjudas dessa fall.

Hematom i *hjärnstammen* blir sällan föremål för akut neurokirurgisk åtgärd. Värde 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 försämrå 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 evakueras 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