

KLINIKEN I FOKUS

Hudiksvalls sjukhus: Läkarbrist drev fram ett neurologteam

**Svårt välja rätt
kombination
av antiepileptika**

DEBATT

Neurologin behöver
breddning och
fördjupning

**Ovanliga demens-
sjukdomar**



COPAXONE® (glatirameracetat)

– en förstalinjesbehandling vid CIS och RRMS¹



Välj **COPAXONE®**

– undvik NAb:ar¹ och minimera influensaliknande biverkningar^{1,2}

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 enl. www.tlv.se 2012-11-01). Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information se www.fass.se eller bipacksedel. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27. **Referenser:** 1. FASS.se (2012-11-01). 2. Svenska MS-sällskapet/Metodbok MS/ MS-specifik behandling -rekommendationer/ Glatirameracetat (Copaxone®).



Blandning av bredd och djup inom neurologin

Det är ingen nyhet att det råder brist på neurologer i landet. Inför det här numret har vi besökt en klinik där detta är väldigt uppenbart. På Hudiksvalls sjukhus har frånvaron av neurologispecialister lett till att ett neurologiteam med andra professioner än läkare och sjuksköterskor bildats. Teamet ser till att det fungerar för patienterna. Läs om hur och vad de gör.

I det här vinternumret tar vi också med er på en resa till andra sidan jorden. I en artikel får vi en beskrivning av hur det är att vikariera som neurolog i Nya Zeeland. Ganska likt svenska förhållanden, visar det sig, även om en del skiljer sig åt.

Dessutom kan ni ta del av en debattartikel om vad neurologin behöver i form av breddning och fördjupning, ett referat från europeiska epilepsikongressen, ett annat från Neurologidagen där framtidens neurologi diskuterades och vi presenterar ett axplock från EFNS.

Andra texter i det här numret handlar om hur man väljer rätt kombination av antiepileptika och varför man bör använda antikoagulantia mer vid stroke.

Jag och övriga på redaktionen vill passa på och önska en skön jul- och nyårshelg och en givande läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

*Vill du ha Neurologi i Sverige elektroniskt?
Vi utvecklar nu en läsplatteanpassad tidning för dig som vill
kunna läsa NiS på till exempel iPad. För att ta del av denna
möjlighet mejla oss på: redaktionen@pharma-industry.se
Skriv Neurologi i Sverige i ämnesraden så lägger vi in dig
som prenumerant.*



redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



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



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



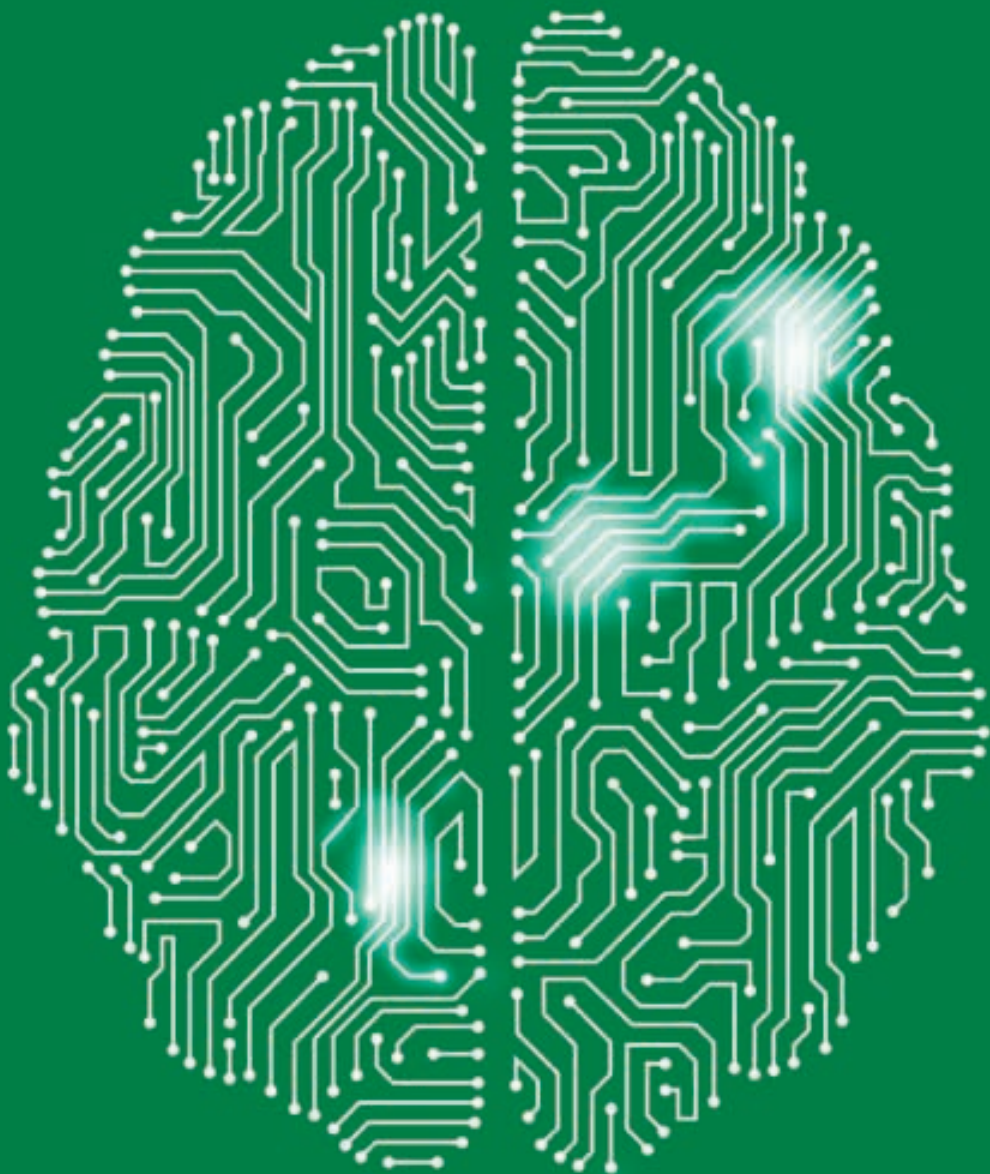
Martin Gunnarsson
Med. Dr, Specialistläkare
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
Överläkare, Professor
Institutionen för Samhällsmedicin
och rehabilitering
Umeå Universitet

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

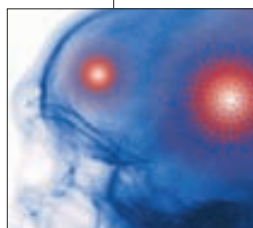
Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige.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



genzyme
A SANOFI COMPANY

Genom banbrytande forskning inom sällsynta genetiska sjukdomar har Genzyme etablerat sig som ett av världens ledande företag inom bioteknik. Med detta i ryggen bedriver vi nu även MS-forskning och arbetar med att ta fram individuellt anpassade behandlingar som underlättar för den enskilde patienten.

innehåll



Stroke

Antikoagulantia bör användas mer vid stroke 12
Signild Åsberg

Referat

EFNS: Infektioner i CNS ökar med ökat resande 20
Magnus Andersson, Anja Smits och Sten Fredriksson

Neurologidagen: Delade meningar om nationella riktlinjer 62
Ia Wadendal

Europeiska Epilepsikongressen: Vetenskap och historiska tillbakablickar 70
Eva Kumlien

Epilepsi

Svårt välja rätt kombination av antiepileptika 26
Elinor Ben-Menachem

ALS

Alsforskningen har flera fronter 32
Håkan Sjunnesson

Debatt

Neurologin behöver breddning och fördjupning 38
Ingela Nilsson Remahl

Kliniken i fokus

Hudiksvalls sjukhus: Läkarbrist drev fram ett neurologteam 42
Fredrik Mårtensson

Utlandstjänst

Att arbeta som neurolog i nya Zeeland 48
Christer Nilsson

Demens

Ovanliga demenssjukdomar 54
Vesna Jelic och Per Östberg

Parkinsons sjukdom

Ny snabbanalys för diagnos av Parkinsons sjukdom 74
Ludmila Morozova-Roche, Lars Forsgren och Jason Davis

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Planera i god tid

Förskriv Topiramat Actavis redan idag.



Topiramat Actavis

Vet du att subventionen på Topimax® tas bort den 1 januari 2013 enligt ett beslut från TLV?¹ Redan nu kan du börja byta till Topiramat Actavis – ett icke utbytbart generiskt alternativ med likvärdig biotillgänglighet.² Genom att ändra förskrivningen till Topiramat Actavis förbereder du både dig och dina patienter i god tid, eftersom byte inte sker automatiskt på apoteket.

Fördelar Topiramat Actavis:

- Kvarstår inom förmånen även efter 1 januari 2013
- Vi förstår vikten av hög leveranssäkerhet
- Dosdispensering på alla förpackningar
- Produktion på Island med förnybar energi från varma källor

Förskriv Topiramat Actavis redan i dag!

Ref. 1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutade 2011-12-19 att Topimax inte längre skall ingå i läkemedelsförmånen. **OBS! Topimax 15 mg och Topimax från Orifarm ingår fortfarande.** 2. Actavis registreringsdossier för Topiramat Actavis.

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. Informationen är baserad på produktresumé daterad 2012-02-13. För aktuella priser, se www.fass.se

Actavis AB

Strandbergsgatan 61
SE-112 89 Stockholm

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

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



actavis
think smart medicine

Rättelse

I förra numret av NiS förväxlades tyvärr bilder och bildtexter mellan figur två och figur fem på sid 42 och 43 i Agneta Nordbergs artikel om Alzheimers sjukdom. En rättad version av artikeln finns på vår hemsida www.neurologiisverige.se

Transplantation av hjärnceller

Inom ramen för europastudien TRANSEURO kommer fem Parkinsonsjuka patienter att genomgå transplantationer av hjärnceller på Skånes universitetssjukhus i Lund i början på 2013. Det är de första operationerna av sitt slag i Europa på över tio år. Den aktuella studien tar nu ett kritiskt grepp om cellterapiens vara eller icke vara som en framtida behandling för Parkinsons sjukdom. Kan vi ersätta de celler som dör i våra vanligaste hjärnsjukdomar? Vilka är framtidens terapier för neurodegenerativa folksjukdomar som Parkinsons och Alzheimers?

Stig Rehnecrona, docent vid Lunds universitet och neurokirurg vid Skånes universitetssjukhus har varit med och utvecklat det operationsinstrument som kommer att användas vid operationerna i början på nästa år. Han var den som genomförde de första operationerna i Lund på 80-talet.

Håkan Widner, adjungerad professor vid Lunds universitet och neurolog vid Skånes universitetssjukhus, är ansvarig för patienturvalet i Lund till TRANSEURO-studien.

Han var en nyckelspelare på den kliniska sidan redan under transplantationerna på 1980-talet. (Källa: Lunds Universitet)

Stamcellsforskning erhåller Torsten Söderbergs akademiprofessur i medicin 2012

Kungliga Vetenskapsakademien har beslutat tilldela Torsten Söderbergs akademiprofessur i medicin 2012 till Patrik Ernfors vid Karolinska Institutet. Professuren, som är finansierad av Torsten Söderbergs Stiftelse, ska främja internationellt ledande forskning inom det medicinska området på heltid i fem år. Anslaget uppgår till sammanlagt 10 miljoner kronor.

Patrik Ernfors är en internationellt erkänd forskare inom stamcellsbiologi, särskilt inom fältet för neurotrofa faktors reglering och funktioner i nervsystemet. Ernfors leder arbetet med att kartlägga hur olika nervceller (neuroner) utvecklas specifikt för olika känselintryck och hur impulser färdas i nervsystemet.

Ernfors har kontinuerligt bidragit med nya insikter och lett fältet om neurotrofa faktorer. Neurotrofa faktorer är det gemensamma namnet för flera grupper av proteiner som är nödvändiga för neuronernas överlevnad och mognad till olika funktionella celltyper. Ernfors har också identifierat en helt ny mekanism som kontrollerar stamcellsers självförnyelse. (Källa: Kungliga Vetenskapsakademien)



Dålig "sophantering" i hjärnan kan förklara Alzheimers

Bristfällig sophantering i hjärnans nervceller kan ligga bakom Alzheimers sjukdom. I stället för att lösas upp, ansamlas skadligt proteinskräp som orsakar celledöd. Två numera välkända proteiner, beta-amyloid och tau, står i fokus för all forskning kring Alzheimers. Vid obduktion av döda patienter hittas de i stora mängder i nervcellerna. Nu visar studier vid Linköpings universitet att två renhållningssystem i cellerna har en nyckelroll i utvecklingen av sjukdomen.

– Båda dessa system – proteasomen och lysosomen – verkar vara skadade hos Alzheimerpatienter, säger Lotta Agholme, doktorand i geriatrik som nu lägger fram sin doktorsavhandling.

Proteasomen är en "tunna" med uppgift att fånga in beagnade proteiner och tugga dem i bitar. Lysosomen är en bubbla med sura enzymer som löser upp bland annat skadade proteiner. I en frisk hjärna fungerar det hela som ett kretslopp där olika beståndsdelar ständigt bryts ned och återanvänds.

I en cellmodell kunde Linköpingsforskarna studera vad som händer när de två systemen sätts ur spel. När de tillsatte ett ämne som hämmar funktionen hos proteasomen, ledde det till flera av de kända sjukliga förändringarna vid Alzheimers sjukdom: ansamling av proteinet beta-amyloid, skadliga förändringar av proteinet tau och en försämrad transport längs nervcellernas utskott. I laboratoriet skedde dessa toxiska förändringar på några dagar, ett förlopp som kan ta flera år i den mänskliga hjärnan.

Forskargruppen har också för första gången visat hur giftigt protein kan skickas vidare från en nervcell till nästa via de utskott som förbinder celler med varandra. På så vis sprids "smittan" vidare i hjärnan.

Ett möjligt händelseförlopp kan vara att nervceller som får för mycket beta-amyloid – till exempel för att renhållningen inte fungerar – försöker bli kvitt det genom att skicka det vidare till en cell i grannskapet. Hittills har sökandet efter en behandling mot Alzheimers främst inriktats på att stoppa bildningen av beta-amyloid.

– Det vore intressant att undersöka om en förbättrad funktion hos proteasomen och lysosomen kunde vara en alternativ strategi, säger Lotta Agholme.

(Källa: Linköpings universitet)

Ett annat perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

- 52% reduktion av årlig skovfrekvens, jämfört med interferon beta 1-a i.m. (0,16 vs 0,33; $p < 0,001$), 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 www.fass.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:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Denna övervakning skall även göras om patienten återinsätts på behandling efter mer än två veckors avbrott. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. 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. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel 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) www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2012-06-18, 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 2012-06-18.



Novartis Sverige AB
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1205036970



Träning kan påverka välbefinnandet hos personer med demenssjukdom

Högintensiv fysisk träning verkar inte påverka depressiva symtom hos äldre personer i särskilda boenden. Däremot kan det ge positiv effekt på välbefinnandet för personer med demenssjukdom.

Att träning har positiv effekt för personer med demens visar Mia Conradsson i sin avhandling som hon i december försvarade vid Umeå universitet. Antalet personer som når hög ålder ökar och flera drabbas av sjukdomar och funktionsnedsättningar.

När behovet av hjälp i det dagliga livet blir för stort flyttar många in på särskilda boenden. Äldre personer i särskilda boenden är en bristfälligt studerad grupp, exempelvis vad gäller effekten av fysisk träning, trots att det finns stora behov av åtgärder och rehabilitering. Depression är mycket vanligt i denna grupp, speciellt bland personer med demenssjukdom.

Individer i särskilt boende har också många andra sjukdomar och kan fluktuera i allmäntillståndet vilket skapar osäkerhet vid mätningar av individens funktioner, men få studier är gjorda för att utreda detta.

Träning kan påverka psykiskt välmående hos yngre personer, exempelvis genom att minska förekomst av depressiva symtom och öka välbefinnandet, men kunskapen om träning bland äldre personer i särskilda boenden är begränsad. I avhandlingen utvärderas effekterna av högintensiv funktionell träning på depressiva symtom och välbefinnande i den gruppen. Efter 2–3 träningspass per vecka i tre månader såg man ingen effekt på psykiskt välmående. Dock syntes en positiv påverkan på välbefinnandet bland de personer i studien som hade demenssjukdom. Dessa resultat är viktiga att styrka i framtida studier som bara inkluderar personer med demenssjukdomar. (Källa: Umeå universitet)

D-vitamin kan skydda gravida kvinnor mot MS

– I vår studie hade gravida kvinnor med höga D-vitaminnivåer en lägre risk för MS. Däremot verkade inte fostret skyddas mot sjukdomen i samma utsträckning, kommenterar Jonathan Salzer, som är ST-läkare i neurologi och forskarstuderande vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet.

I studien gick forskarna igenom 291 500 blodprover från 164 000 individer, som samlats in sedan 1975 i norra Sverige. Bland dem hade 192 insjuknat i MS, och då i medeltal nio år efter att blodprovet samlats in. Forskarna hittade också 37 blodprover tagna under graviditeten från mödrar vilkas barn sedan insjuknat i MS.

En sammanställning visade att kvinnor med höga D-vitaminnivåer hade 61 procent lägre risk för att utveckla MS jämfört med dem som hade lägre D-vitaminnivåer. Det var över huvud taget ovanligt med höga D-vitaminnivåer: Endast fyra procent (sju av 192) av de kvinnor som utvecklat MS hade höga nivåer, jämfört med åtta procent (30 av 384) av de kontrollpersoner som inte fått MS. Ingen koppling mellan moderns D-vitaminnivåer och barnets risk för att utveckla MS kunde ses i studien.

– Ett annat intressant fynd var att D-vitaminnivåerna har sjunkit gradvis från 1975 och framåt. Det är möjligt att det kan vara orsaken till den ökande förekomst av MS som ses i den industrialiserade delen av världen, säger Salzer. (Källa: Umeå Universitet)





ASA kan bromsa nedgången i mental kapacitet hos äldre riskpatienter

En daglig dos acetylsalicylsyra motsvarande en fjärdedels huvudvärkstablett kan bromsa nedgången i intellektuell kapacitet hos äldre kvinnor med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Forskare vid Sahlgrenska akademien har under fem års tid studerat hur den intellektuella kapaciteten förändras hos 600 äldre kvinnor (70 till 92 år) med förhöjd risk att drabbas av hjärtinfarkt, kärlkramp eller stroke.

Av de 600 kvinnorna fick 129 en daglig låg dos acetylsalicylsyra motsvarande ungefär en fjärdedels magnecyl för att förebygga hjärtsjukdom. Göteborgsstudien visar att acetylsalicylsyran också bromsade den åldersrelaterade nedgången i kvinnornas hjärnkapacitet.

– I slutet av den femåriga undersökningsperioden hade den mentala kapaciteten minskat hos samtliga kvinnor och andelen som drabbades av demens var lika stor i hela gruppen. Men nedgången i hjärnkapacitet var betydligt mindre och gick långsammare hos de kvinnor som fick acetylsalicylsyra, säger Silke Kern, forskare vid Sahlgrenska akademien.

Silke Kern understryker att den aktuella studien är en observationsstudie och att mer forskning krävs innan några definitiva slutsatser kan dras.

– Våra resultat tyder på att acetylsalicylsyra kan skydda hjärnan, åtminstone hos kvinnor med hög risk för hjärtinfarkt eller stroke. Men vi vet inte de långsiktiga effekterna av rutinmässig behandling och vi vill absolut inte uppmåna äldre att självmedicinera med huvudvärkstabletter för att undvika demens, säger hon. Forskargruppen i Göteborg har nu startat en uppföljande studie som kommer att följa de äldre kvinnorna i ytterligare fem år. (Källa: Sahlgrenska akademien)

Äggviteämne bakom Alzheimers analyserat

Via kärnmagnetisk resonans har forskare vid Luleå tekniska universitet i samarbete med Warwicks universitet i Storbritannien för första gången i världen lyckats analysera vätebindningar på de ytterst små trådliknande äggviteämnena som troligen orsakar Alzheimers sjukdom. Tack vare dessa nya resultat finns nu ett framgångsrikt redskap för att analysera strukturen hos dessa äggviteämnen i deras giftigaste form, det vill säga när de är som farligast för hjärnans nervceller.

Numera vet man att det är förstadiet till placken, äggviteämnet beta-amyloid som orsakar nervcellernas död i Alzheimerspatientens hjärna. När beta-amyloid når stadiet av oligomerer, det vill säga innan den klumpar ihop sig till plack, är den som giftigast för hjärnans nervceller. Hur dessa ytterst små äggviteämnen egentligen ser ut i sin struktur på molekylärnivå är dock okänt i dag. Därför är det också svårt att veta hur antikroppar eller läkemedel ska utformas för att träffa rätt och kunna förgöra dessa giftiga oligomerer innan de orsakar Alzheimers sjukdom.

Någon lyckosam metod för att se dessa strukturer har inte heller funnits fram till nu:

– Nu har vi en metod där vi kan se de specifika vätebindningarna i beta-amyloidfibrillerna och därför skilja på olika strukturer hos dem. Tidigare metoder har inte kunnat se dessa vätebindningar. Med hjälp av vår metod kan även nyckelfragment i giftiga oligomerer och vätebindningarna i deras supramolekylära strukturer snart studeras i deras fulla längd. Det vi har lyckats med nu är ett viktigt steg mot fullständig strukturbestämning av oligomerer, säger Oleg N. Antzutkin, professor inom gränssytors kemi vid Luleå tekniska universitet. (Källa: Luleå Tekniska Universitet)

Vill du ha Neurologi i Sverige elektroniskt?

Vi utvecklar nu en läsplatteanpassad tidning för dig som vill kunna läsa NiS på till exempel iPad. För att ta del av denna möjlighet mejla oss på: redaktionen@pharma-industry.se Skriv Neurologi i Sverige i ämnesraden så lägger vi in dig som prenumerant.





ANTIKOAGULANTIA bör användas mer vid stroke

"Avhandlingen ger stöd för minskad användning av trombocythämmare till patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer, till förmån för anti-koagulantia."



Stroke är en av de vanligaste ytt-ringarna av hjärtsjukdom. Antalet strokefall beräknas öka i framtiden, eftersom antalet äldre i befolkningen ökar och risken för stroke ökar med stigande ålder. I Sverige drabbas årligen cirka 30 000 personer av stroke och av dessa är det cirka 23 000 personer som drabbas för första gången.

Stroke är en följd av minskad blodtillförsel till hjärnan, antingen på grund av minskat blodflöde (ischemisk stroke/hjärninfarkt) eller på grund av läckage av blod (hemorrhagisk stroke/hjärnblödning). Hjärninfarkt utgör cirka 85 procent av alla strokeinsjuknanden och orsakas av stor- eller småkärlssjukdom eller embolier från hjärtat. Utifrån typ av stroke skiljer sig akuta och förebyggande åtgärder åt, men gemensamt är vikten av välreglerat blodtryck.

RISKFaktorER FÖR STROKE

Patofysiologin bakom de flesta stroke är, liksom vid hjärtinfarkt, storkärlssjukdom, det vill säga arterioskleros. Riskfaktorerna är i de flesta fall därför gemensamma vid såväl stroke som annan hjärtsjukdom: stigande ålder, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes och rökning. Hypertoni är, i och med sin utbredda prevalens, den viktigaste riskfaktorn för såväl hjärninfarkt som hjärnblödning och beräknas orsaka 40 procent av alla stroke¹.

- Förskrivningen av warfarin och statiner minskar med stigande ålder.
- Patienter med förmaksflimmer som får warfarin har mindre samsjuklighet än de som får trombocythämmare.

Dessa båda fynd i avhandlingen "Outcome of Stroke Prevention" är paradoxala, eftersom risken för ny hjärninfarkt ökar med stigande ålder och ökad förekomst av riskfaktorer. Avhandlingen ger stöd för minskad användning av trombocythämmare till patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer, till förmån för antikoagulantia. Här sammanfattar ST-läkaren **Signild Åsberg**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, sin avhandling.

Det kan jämföras med förmaksflimmer som anses orsaka en femtedel av alla hjärninfarkter², men samtidigt är risken för hjärninfarkt högre hos individer med förmaksflimmer än hos individer med hypertoni. Dessutom är en kardioembolisk hjärninfarkt ofta allvarigare (ökad akut mortalitet, ökad funktionsnedsättning och ökad risk för återinsjuknande) än en hjärninfarkt av annan orsak³.

SEKUNDÄR PREVENTION

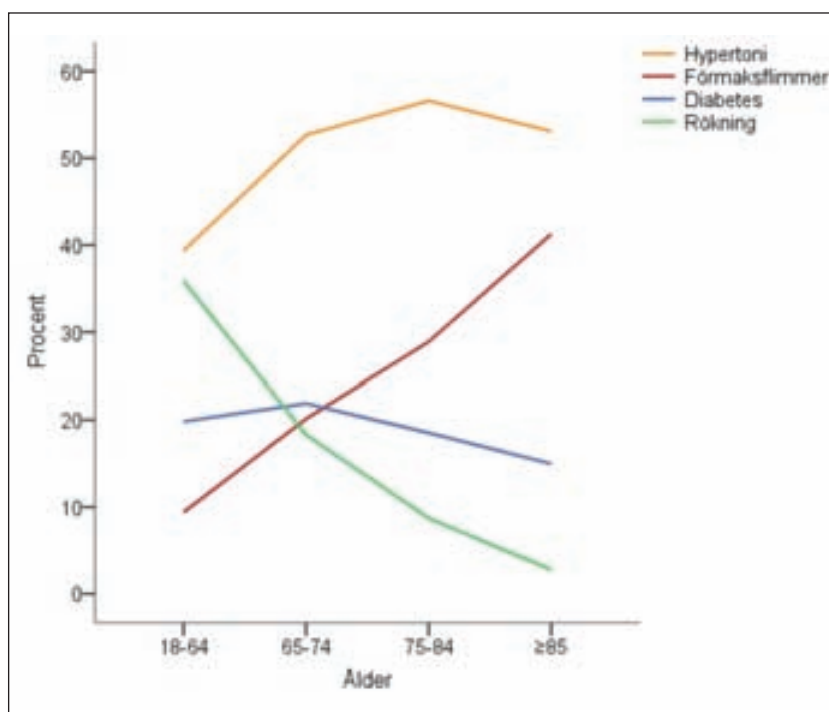
Vid hjärninfarkt orsakad av stor- eller småkärlssjukdom rekommenderas trombocythämmande läkemedel: acetylsalicylsyra (ASA), ensamt eller i kombination med dipyridamol, alternativt klopidoogrel. Trombocythämmare minskar den relativa risken för ny hjärnkärlhändelse med cirka 20 procent. Skillnaden i effekt mellan de olika alternativen är liten⁴. Vid kardioembolisk hjärninfarkt rekommenderas i första hand antiokoagulantia (warfarin) och i andra hand trombocythämmare⁵.

Warfarin (med INR 2,0–3,0) minskar den relativa risken för stroke med 40 procent jämfört med trombocythämmare och med 60 procent jämfört med placebo. I klinisk praxis är uppfattningen att behandling med warfarin är förknippat med en betydligt högre risk för allvarlig blödning än behandling med trombocythämmare, men egentligen finns få sammanställningar av kliniska prövningar där direkta jämförelser gjorts mellan warfarin och trombocythämmare med dagens terapeutiska målnivåer.

En nyligen publicerad metaanalys lyckades inte påvisa någon signifikant skillnad i risk för allvarlig blödning när warfarin jämfördes med ASA⁶. Sedan 2011 finns nya antikoagulantia som andrahandsalternativ till warfarin, men de är inte analyserade i avhandlingens studier, vars sista observationsår var 2009. I en klinisk prövning av ett av dessa nya antikoagulantia inkluderades patienter för vilka warfarin bedömts olämpligt och kontrollgruppen behandlades med ASA⁷. Studien påvisar en halverad risk för stroke i gruppen med det nya antikoagulantia, jämfört med ASA, men inte heller här påvisas någon signifikant ökad risk för allvarlig blödning.

Utöver att inte rekommendera beta-

ANDEL RISKFAKTORER FÖR HJÄRTKÄRLSJUKDOM EFTER ÅLDER



Figur 1. Andel riskfaktorer för hjärtsjukdom och ålder hos 14 529 patienter utskrivna efter hjärninfarkt under 2005, delarbete 1¹⁰.

blockerare som förstahandsval vid medicinering för hypertoni, fokuserar aktuella behandlingsriktlinjer för stroke-sjukvård mer på vikten av välreglerat blodtryck framför vilken läkemedelsgrupp som används^{5,8}.

Vid tiden för planering av det första delarbetet såg emellertid riktlinjerna annorlunda ut, varför ACE-hämmare (blodtryckssänkare) som då hade en högre prioritet studerades framför andra alternativ till hypertoni-behandling. Sambandet mellan lipidnivåer och risk för hjärninfarkt är sedan länge vedertaget, men först 2006 publicerades en randomiserad prövning (i vilken även äldre patienter inkluderades) av statiner som sekundär prevention av hjärninfarkt⁹.

NATIONELLA REGISTER

Sverige har en lång tradition av befolkningsstatistik. Redan i slutet av 1600-talet skapade Svenska kyrkan, på uppmaning av kronan, ett rikstäckande befolkningsregister. Då var syftet att beräkna tillväxt eller minskning i folkmängd för att se effekter av krig, sjukdomar och hungersnöd.

I dag finns i Sverige 73 certifierade nationella kvalitetsregister som syftar till att utveckla kvaliteten i vården. Av dessa är fyra register klassade som avancerade register med hög kvalitet, och Riksstroke är ett av dem. Den i ett internationellt perspektiv unika möjligheten till rikstäckande registerstudier i Sverige möjliggörs dels av det svenska personnumret och dels av standardiserade klassifikationer av sjukdomar och läkemedel.

Efter godkännande från etiknämnd genomför Socialstyrelsen länkning av register och lämnar sedan ut individbaserade data där ingen enskild person går att identifiera. Studierna i min avhandling baserades på aidentifierade individer som registrerats i Riksstroke under 2001 till 2009 samt information från slutenvårdsregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret och registret över totalbefolkningen från Statistiska centralbyrån (SCB).

DEL 1: LÄKEMEDELSFÖRSKRIVNING

I det första delarbetet¹⁰ studerades läkemedelsförskrivning vid utskrivning hos

Fycompa® perampanel

Tilläggsbehandling
vid fokala anfall

REDUCERAR NEURONAL HYPEREXCITATION¹⁻³

- Den första selektiva AMPA-receptorantagonisten som hämmar neuronal hyperexcitation genom att motverka glutamataktivitet på postsynaptiska AMPA-receptorer^{1-2,4}
- Dosering: En gång om dagen vid sänggående¹

Fycompa® (perampanel) ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererar eller får effekt av den.

Referenser: 1. Fycompa® SPC. 2. Rogawski MA. Epilepsy Curr 2011[2]; 11: 56-63. 3. Ceolin L et al. Neurochem Int. 2012 Sep;61(4):517-22. 4. Hanada T et al. Epilepsia 2011; 52(7):1331-1340.

Fycompa® [perampanel]. N03AX22, antiepileptika, Rx, F*. Filmdragerade tabletter 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg. **Indikation:** Tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos patienter med epilepsi i åldern 12 år och äldre. **Dosering:** Tas oralt en gång per dag innan sänggående. Titreras efter individuellt patientsvar. Bör startas med en dos på 2 mg/dag. Kan ökas till en underhållsdos på 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på kliniska svar och tolerans kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag, med 1-2 veckors intervall, till 12 mg/dag. **Kontra-indikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** **Äldre:** Försiktighet bör iaktas pga. potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt. **Pediatrik population:** Säkerhet och effekt för barn < 12 år har ännu inte fastställts. **Nedsatt njurfunktion:** Rekommenderas inte vid måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller vid hemodialys. **Nedsatt leverfunktion:** Rekommenderas inte vid kraftigt nedsatt leverfunktion. **Missbrukspotential:** Försiktighet bör iaktas hos patienter med ett tidigare drogmissbruk och övervakning avseende symtom på missbruk av perampanel. **P-piller:** Kan vid doser på 12 mg/dag minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel. **Alkohol:** Additiv eller synergistisk effekt till alkoholens egna effekter beträffande vakenhet och vaksamhet. **Laktos:** Bör inte användas vid ärftliga tillstånd galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. För fullständig information om varningar och försiktighet se www.fass.se. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner. Kan orsaka yrsel och somnolens. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter. **Styrkor och förpackningar:** Filmdragerade tabletter 2 mg: 7st, filmdragerade tabletter 4 mg: 28 st, filmdragerade tabletter 6 mg: 28 st, filmdragerade tabletter 8 mg: 28 st och 98 st, filmdragerade tabletter 10 mg: 28 st och 98 st, filmdragerade tabletter 12 mg: 28 st och 98 st. För ytterligare information se fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 11/2012.

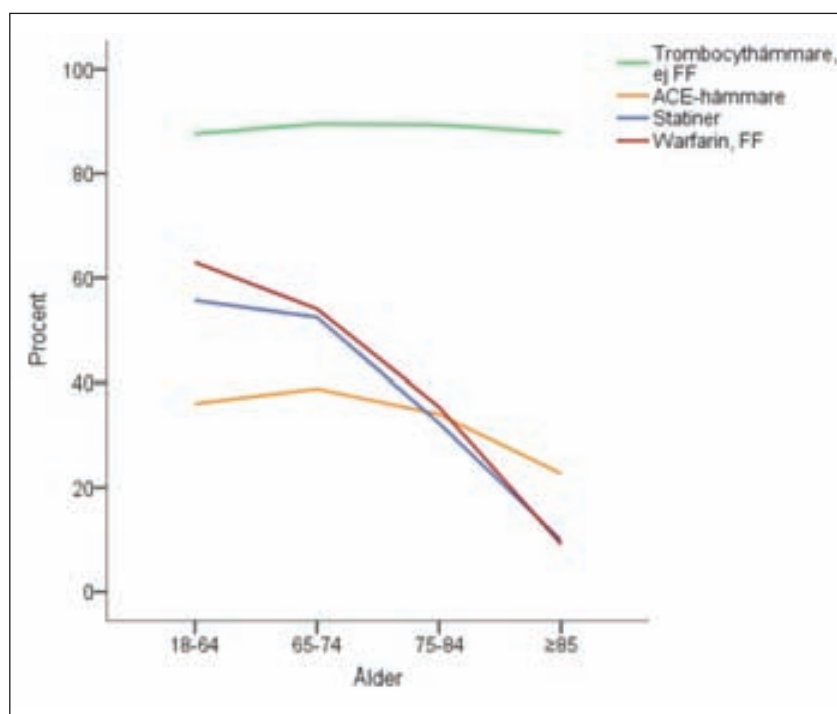
*Fycompa ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererar eller får effekt av den.

Eisai AB, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600, nordic_medinfo@eisai.net, www.eisai.se



hvc
human health care

ANDEL SEKUNDÄRPREVENTIVA LÄKEMEDEL EFTER ÅLDER



Figur 2. Andel sekundärpreventiva läkemedel och ålder hos 14 529 patienter utskrivna efter hjärninfarkt under 2005, delarbete 1(10). FF=förmaksflimmer.

14 529 patienter med förstgåånghjärninfarkt under 2005. Medelåldern var 75 år och tre fjärdedelar av patienterna hade åtminstone en riskfaktor för hjärtsjukdom (diabetes, hypertoni, förmaksflimmer och rökning). Hypertoni förekom hos hälften av alla patienter och förmaksflimmer hos en fjärdedel. Prevalensen ökade ytterligare med stigande ålder (figur 1).

Trots det förskrevs inte alltid de läkemedel som rekommenderas i riktlinjerna för att förhindra ett återinsjuknande. Stigande ålder, i sig självt en allvarlig riskfaktor för stroke, visade sig vara associerat med en minskad förskrivning, i synnerhet av warfarin (figur 2). Den låga förskrivningen av warfarin till äldre kan förklaras av bristen på erfarenhet från randomiserade prövningar, där äldre patienter och patienter med tidigare blödningar ofta exkluderats.

DEL 2: ALLVARLIGA BLÖDNINGAR

I det andra delarbetet¹¹ undersöktes frekvens av allvarliga blödningar efter hjärninfarkt hos 58 868 patienter utskrivna under 2001 till och med 2005.

Studien visar att risken för allvarlig blödning var drygt 2 procent per år, för såväl patienter som fått trombocythämmare som för patienter som fått warfarin.

Resultaten kan jämföras med kliniska prövningar av trombocythämmare där blödningsrisken är hälften så hög, och med prövningar av warfarin där blödningsrisken är densamma som i avhandlingen. Det kan förklaras av att patienter som fått warfarin i Sverige liknar de som randomiserats till warfarin i prövningar medan patienter med hög blödningsrisk, hög ålder, och samsjuklighet i större utsträckning förskrivs trombocythämmare.

Patienterna i delarbete två var inte randomiserade till behandling utan representerade den observerade förskrivningen i Sverige. Jämförelser mellan de två läkemedelsgrupperna var därför inte möjlig, i stället jämfördes patienterna (ålder över eller under 75 år och med eller utan tidigare allvarlig blödning) inom respektive grupp.

Den årliga risken för allvarlig blödning i warfaringruppen steg från 2,1

procent till 2,8 procent vid 75 år eller äldre (HR 1,4; 95%CI 1,1–1,7) och från 2,3 procent till 4,0 procent vid förekomst av tidigare allvarlig blödning (HR 1,7; 95%CI 1,2–2,4). I trombocythämmargruppen ökade risken från 1,7 procent till 3,1 procent vid 75 år eller äldre (HR 1,8; 95%CI 1,6–2,0) och från 2,3 procent till 4,2 procent (HR 1,8; 95%CI 1,6–2,1) vid förekomst av tidigare allvarlig blödning.

Med andra ord, blödningsrisken är måttligt förhöjd för patienter över 75 år och med tidigare blödning, men alltså oavsett val av antitrombotisk behandling. Den enskilda individens blödningsrisk måste i stället värderas mot risken för ny hjärninfarkt och förväntad effekt av behandling.

”Antalet strokefall beräknas öka i framtiden, eftersom antalet äldre i befolkningen ökar och risken för stroke ökar med stigande ålder.”

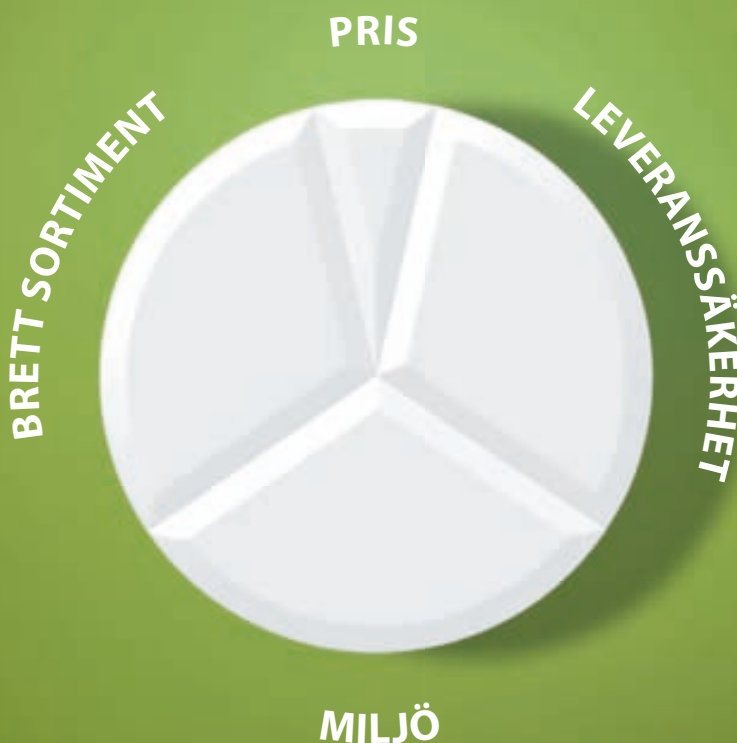
DEL 3: WARFARIN OCH MORTALITET

I det tredje delarbetet¹² utnyttjades ”propensity score” (sannolikheten att bli behandlad, givet en vektor av observerade bakgrundsdata) som syftar till att balansera för olikheter i bakgrundsdata. Användandet av ”propensity score” medför att jämförelser mellan behandlingsgrupperna blir mer meningsfulla, trots avsaknad av randomiserad studie-design¹³.

Under 2001 till och med 2005 skrevs 20 442 patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer ut från sjukhus med antitrombotisk behandling. Endast en tredjedel av dem behandlades med warfarin. De som skrevs ut med warfarin var sex år yngre och mindre belastade med riskfaktorer för hjärtsjukdom än de som skrevs ut med trombocythämmande läkemedel.

Efter att ha tagit hänsyn till dessa skillnader visade det sig att patienter

Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



Levetiracetam Actavis

Nu lanserar vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbar 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 116 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 52,5 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 nov. 2012 TLV.se.

Levetiracetam Actavis Rx F filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg och Levetiracetam Actavis Group Rx F oral lösning 100mg/ml 300 ml med 1-, 3- respektive 10 ml doseringspruta. Indikation: Levetiracetam Actavis och Levetiracetam Actavis Group är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Actavis är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi, vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi, vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Information för tabletter respektive oral lösning är baserad på produkresumé daterad 2011-10-03 respektive 2011-12-05. För aktuell prisinformation se www.TLV.se

Actavis AB

Strandbergsgatan 61
SE-112 89 Stockholm

☎ (+46) 8 13 63 70

☎ (+46) 8 656 96 90

@ info@actavis.se

www www.actavis.se



med warfarin, jämfört med de med trombocythämmare, hade en 33 procent lägre risk för död, utan ökad förekomst av dödliga blödningar.

Blödning, i synnerhet hjärnblödning, är den mest fruktade komplikationen till behandling med antikoagulantia. Ändå finns väldigt lite information, utom kliniska prövningar, om blödningar som uppkommer vid användning av warfarin i primär och sekundär prevention av hjärninfarkt.

DEL 4: WARFARIN OCH HJÄRNBLÖDNING

Det fjärde delarbetet studerade hjärnblödningar associerade med warfarinbehandling, med hjälp av en kohortstudie och en fallkontrollstudie¹⁴. Under tidsperioden 2001 till 2009 skrevs 12 790 patienter ut med warfarin efter hjärninfarkt. Bland dessa patienter var den årliga risken för hjärnblödning 0,4 procent och för hjärninfarkt cirka 3,5 procent och dessa risker förändrades inte under studietiden.

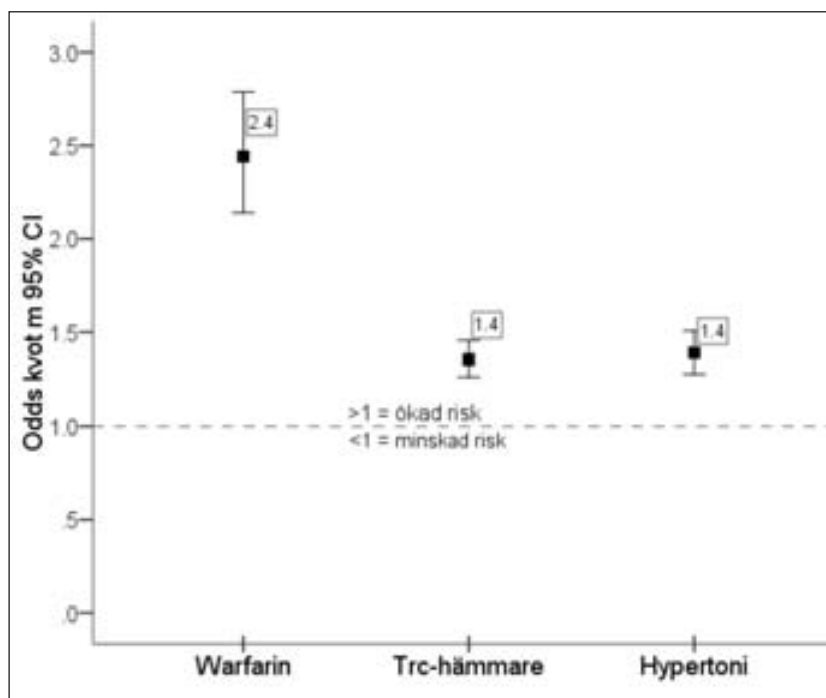
Enligt Socialstyrelsens öppna databas har försäljning av warfarin ökat från 3,7 procent till 4,3 procent av den svenska befolkningen i åldern 65–74 år mellan 2006 och 2009. Under samma tidsperiod insjuknade 7 676 patienter (medelålder 71 år) med hjärnblödning i Sverige, vilka ingick i delarbete fyra.

Vid jämförelse med 14 670 strokefria kontroller, matchade på ålder och kön, var warfarin associerat med en mer än dubblad risk för hjärnblödning, men risken förändrades inte under tidsperioden – trots den ökade forskrivningen. Men värt att notera är risken för hjärnblödning associerat med trombocythämmare som var i paritet med risken för hjärnblödning associerat med hypertoni (figur 3).

DISKUSSION

Eftersom vissa patientgrupper är svåra att inkludera och dessutom svåra att följa över tid, utgör observationsstudier, som de i den aktuella avhandlingen, ett viktigt komplement till randomiserade läkemedelsprövningar. Styrkan i min avhandling är att den avspeglar omhändertagande av strokepatienter i hela landet. Studiernas omfattning och inhämtandet av information från flera nationella register uppväger en del av de

SAMBAND MELLAN RISK FÖR HJÄRNBLÖDNING OCH WARFARINBEHANDLING



Figur 3. Risk (oddskvot) för hjärnblödning hos 7 696 fall och 14 670 (ålder- och könsmatchade) kontroller utan tidigare stroke under 2006 till och med 2009, delarbete 4(14). Justerat för förmaksflimmer, hjärtsvikt, hjärtklaffsvitier och diabetes.

svagheter som är förknippade med alla observationsstudier.

Avhandlingen visar att forskrivningen av strokeförebyggande läkemedel varierar med åldern, framförallt minskar forskrivning av warfarin och statiner med stigande ålder, och att förmaksflimmerpatienter som får warfarin har mindre samsjuklighet än de som får trombocythämmare.

Fynden är paradoxala, då risken för ny hjärninfarkt ökar med stigande ålder och ökad förekomst av riskfaktorer. Om studien upprepades i dag finns en möjlighet att resultaten skulle se något annorlunda ut. Randomiserade prövningar av statinbehandling till strokepatienter har lyft bort den övre åldersgränsen och marknadsföring av nya antikoagulantia har lyft fram risken för stroke vid förmaksflimmer, vilket kan ha medfört en ökad användning av antikoagulantia.

Trots att allt fler äldre patienter inkluderas i nyare kliniska prövningar, är sköra individer med hög samsjuklighet fortsatt svåra att inkludera. Studierna i avhandlingen, som omfattar såväl äldre som sköra patienter, visar en blödningsrisk i nivå med dem som kliniska pröv-

ningar rapporterar för de selekterade patientgrupperna. Likväl, en ålder över 75 år och tidigare blödning är associerade med en måttligt ökad risk för blödning, men i samma utsträckning vid behandling med warfarin och trombocythämmare. Mot bakgrund av den kraftigt förhöjda risken för ny hjärninfarkt efter genomgången stroke, understryker avhandlingen vikten att bedöma såväl risken för ny stroke som förväntad risk/nytta av strokeförebyggande läkemedel.

Avhandlingen ger stöd för minskad användning av trombocythämmare till patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer, till förmån för antikoagulantia. I de fall då antikoagulantia inte är lämpliga på grund av förhöjd blödningsrisk är det inte självklart att trombocythämmare utgör ett säkrare alternativ. Dessutom är den förväntade förebyggande effekten betydligt lägre än vid behandling med antikoagulantia. Om det inte finns annan kärlsjukdom som indikation för trombocythämmare, kan man spekulera i om trombocythämmare ens ska vara ett alternativ vid förmaksflimmer.

REFERENSER

1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
2. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
3. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
4. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
5. Nationella riktlinjer för strokesjukvård 2009. Tillgänglig på <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/17790/2009-11-4.pdf>
6. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:512-20.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:806-17.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2011;42:227-76.
9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
10. Åsberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, Stegmayr B, Åsberg KH, Terént A. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke*. 2010;41:1338-42.
11. Åsberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Terént A. Hemorrhage after ischemic stroke – relation to age and previous hemorrhage in a nationwide cohort of 58868 patients. *International Journal of Stroke*. Epub Dec 14, 2011.
12. Åsberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin – results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *International Journal of Stroke*. Epub Aug 29, 2012.
13. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399-424.
14. Åsberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. The risk of warfarin-associated hemorrhagic stroke for the years 2001 to 2009: An analysis based on 20 486 stroke patients in the Swedish Stroke Register (Manuscript). 2012.



SIGNILD ÅSBERG
ST-läkare i invärtesmedicin, Strokeenheten,
Akademiska sjukhuset, Uppsala
signild.asberg@medsci.uu.se
Foto: Mia Prokop



Antalet fall av infektioner från andra kontinenter ökar i Europa och neurologerna behöver vara mer öppna för den sjukdomsgruppen vid sina differentialdiagnostiska överväganden. Neurologen behöver mer inkludera frågor om resor, feber, exposition, vaccinationer och profylaktisk medicinering i sin anamnes. Det framkom på ett av EFNS-kongressens teman i september i Stockholm. Här refererar docent **Magnus Andersson**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, professor **Sten Fredrikson**, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, och professor **Anja Smits**, Akademiska sjukhuset, Uppsala ett urval av föreläsningarna.



16:e EFNS-kongressen, Stockholm 8–11 september 2012

Infektioner i CSN ökar

Svenska Neurologföreningen var värd för den sextonde EFNS-kongressen som hölls i Älvsjömässan, Stockholm, 8–11 september 2012. EFNS (European federation of neurological societies) är en sammanslutning av nationella neurologföreningar i Europa. EFNS byggs upp av 25 vetenskapliga paneler, med ämnen som epilepsi, stroke och muskelsjukdomar, men även folkhälsa. Panelerna bidrar till att ordna teaching courses, utforma riktlinjer och ge den stora bredden.

Årets EFNS-kongress inkluderade alla stora sjukdomsgrupper, som stroke, epilepsi, MS, Parkinson och rörelsestörningar, tumörer, huvudvärk, demenstillstånd, neuromuskulära sjukdomar, men också mer sällsynta sjukdomar. Spännvidden i programmet var därför stor och det fanns något för varje intresseriktning.

Intresset för EFNS-kongressen i Stockholm var också mycket stort med 2 200 inskickade abstrakter. Antalet delta-



med ökat resande

gare har aldrig varit högre. Nytt rekord slogs med 5 400 registrerade deltagare. Från Sverige deltog mer än 300 personer, varför den svenska gruppen var bland de fem största nationsgrupperna med Tyskland i spetsen. Att mötet inte bara är en europeisk angelägenhet, utan en internationell händelse som tilldragit sig globalt intresse, visas av att det var deltagare från 105 länder!

“Epilepsi är ett vanligt symptom hos patienter med hjärntumörer, både tidigt under sjukdomsförloppet och i senare fas.”



”Infektionssjukdomar från andra kontinenter förekommer allt oftare på sjukhus i Europa.”

FRÅN UTBILDNING TILL VETENSKAP

EFNS-kongressen innehöll många olika parallella delar. Inledningsvis genomfördes många teaching courses på både basal och avancerad nivå. Dessa kurser är mycket populära och hade mer än 2 000 deltagare. Undervisning om det allra senaste inom neurologins olika områden är viktig både under specialiseringstjänstgöring och som vidareutbildning.

- Den första av utbildningarna hade titeln ”How to examine the patient”. **Ritva Matell** från Karolinska universitetssjukhusets neurologiska klinik, visade med instruktiva filmer hur man undersöker en patient där man misstänker myastenia gravis. Därefter kom en föreläsning om hur man enkelt testar kognitiva funktioner, lätt att förbise i den stressiga kliniska vardagen men många neurologer gör sådana tester och har stor nytta av det i sitt arbete.

Andra moment på kongressen var sjutton föreläsningsserier på olika teman och ”controversies”-debatter med inbjudna föreläsare med diskussion för och emot olika aspekter inom de stora sjukdomsgrupperna, muntliga vetenskapliga sessioner, workshoppar med särskilda fördjupningar, ”special sessions” inom särskilda områden av neurologin, satellitsymposier och posterpresentationer.

Det sociala programmet innehöll en välkomstceremoni med uppträdande av Super Trouper som i rask takt och stil enligt 1970-talsmundering framförde flera av ABBA:s populära sånger. En annan kväll ordnades en mottagning i Stads huset, och många internationella gäster uttryckte stor uppskattning över att få se lokalerna för Nobelprisfestligheterna. Eller som en erfaren och välmeriterad klinisk neuroforskare uttryckte det: ”This is the closest I will get to a Nobel prize”.

En rapport från EFNS blir väldigt lång om den ska täcka hela utbudet av föreläsningar. Här följer därför ett urval som inleds med ett av de sjutton temana, ”Emerging infections in the central nervous system” som gavs måndag den 10 september.

NEUROLOGER ”GLOBALISERAS”

Det talas mycket om globalisering, neurologin påverkas på flera sätt. Vi vet att allt fler neurologer utbildas på en plats men kommer att arbeta på en helt annan, i ett annat land, kanske i en annan världsdel. Närmare en miljard flygresor företas varje år, infektionssjukdomar från andra kontinenter förekommer allt oftare på sjukhus i Europa.

Detta tema var välbesökt, vilket är roligt. Infektionssjukdomar är viktiga att känna igen eftersom de ofta är botbara, och ser man till den globala neurologiska sjukdomsbördan är infektionerna av stor betydelse, och det finns ett utbildningsbehov. Visste du till exempel att en av de vanligaste orsakerna till epilepsi i världen är cysticercos (nötdynt), en parasit vanlig i Mexico och på flera platser i Centralamerika. Man kan smittas av parasiten och först fem år senare utveckla neurologiska symtom. Den neuroradiologiska bilden är i typiska fall karaktäristisk och svår att missa. En ytterligare ledtråd som ska föra tanken till parasiter är eosinofili i CSF.

Ytterligare ett skäl att glädjas över att just detta tema var uppskattat är att våra kollegor från övriga världen ibland och med en viss rätt kritiserar europeiska och amerikanska neurologer för att fokusera på samma områden som läkemedelsindustrin, nämligen MS, epilepsi och Parkinsons sjukdom.

EFNS visar här att neuroinfektioner är intressanta också ur ett europeiskt perspektiv.

- Första presentationen gavs av professor **Erich Schmutzhard**, Universitätsklinik für Neurologi, Innsbruck, Österrike, med titeln ”Travel related CNS infections”. Han visade att antalet fall av infektioner från andra kontinenter ökar i Europa, vi behöver alltså vara mer öppna för den sjukdomsgruppen när vi gör differentialdiagnostiska överväganden. Av 1 600 kända humanpatogena virus är 400 neurotrop. Till virusjukdomarna kommer bakteriella infektioner och parasitsjukdomar, listan över möjliga patogener kan utan svårighet göras lång.

Vad ska vi hålla utkik efter? Typiska symtom vid CNS-infektion är pareser, krampanfall, kognitiv påverkan, och beteendeförändringar.

Neurologen behöver i sin anamnes inkludera frågor om resor, feber, exposition (det vill säga sexuella kontakter, bad i sötvatten, matvanor, djur- och insektbett), vaccinationer, profylaktisk medicinering.

Har man misstanke om utomlands förvärvad infektion kan man få bra information från europeiska Center for di-

sease control (ecdc.europa.eu) i Stockholm. De publicerar ett veckobrev om aktuella smittsamma sjukdomar. Från europeiska CDC:s hemsida och från WHO kan man lätt se vilka sjukdomar som är aktuella i respektive område, vilket snabbt drar ned antalet möjliga diagnoser.

Exempel på virusjukdom som under senare tid blivit vanligare är West Nile-feber. Den sprids via insekter, kan ge svåra neurologiska symtom med meningit och encefalit. Ingen specifik behandling finns, inte heller vaccination. Sjukdomen beskrevs först i Afrika, därav namnet, men finns nu också i USA och i södra Europa.

De flesta känner till Ebolavirus, men det finns fler hemorragiska febersjukdomar. Hantavirus, som beskrevs för inte så länge sedan, kan ge hemorragisk feber men också pneumoni och svåra neurologiska symtom, ett sådant fall har beskrivits.

Ett fall med myelit i samband med parasitsjukdom beskrevs, det rörde sig om nematoden *Gnathostoma spinigerum*. Personen hade smittats genom att äta dåligt tillagad kyckling. Parasiten beskrevs redan 1835 då den påträffades i en ung tiger i Londons Zoo som dog oväntat.

Polio myelit har varit nära att helt försvinna efter massiva vaccinationskampanjer men tyvärr förekommer fortfarande fall, en del uppgifter tyder på en ökning.

Malaria finns i dag i Grekland, kanske kommer vandringsnorrut att fortsätta, om temperaturen stiger? Malaria dödar cirka 600 000 personer i världen per år, över 200 miljoner beräknas infekteras årligen. Sjukdomen är i dag spridd i över ett hundra länder. Cerebral malaria är en särskilt fruktad form som snabbt kan leda till döden. Vaccin verkar fortsatt ligga långt fram i tiden, det är stora problem med resistensutveckling mot den behandling som finns.

Erich Schmutzhard fäste vår uppmärksamhet på en grupp resenärer som innebär en riskgrupp för importerade infektionssjukdomar. Det är personer som ursprungligen kommer från ett land i Afrika eller Asien men har levt en längre period i Europa. Ofta har man släkt och vänner kvar i sitt ursprungsland och vistas där som turist då och då.

Det kan då vara så att man betraktar sig som immun mot vanliga sjukdomar i ursprungslandet, och därför negligerar att ta malariaproflax, som oftast andra besökare från Europa tar, medan man i själva verket förlorat sin immunitet och därför riskerar att drabbas av till exempel cerebral malaria. I Storbritannien har man haft flera sådana fall, föreläsaren berättade att det finns anslag på Heathrow som varnar för detta.

- Professor **Israel Steiner**, Institutionen för neurologi, Peta-Tikva, Israel, talade om det svåra området neurologiska komplikationer till vaccinationer. Inledningsvis beskrev han gamla tiders komplikationer då antigenet man ville använda var ofullständigt definierat, reaktionen var riktad mot vävnad i stället för mot smittämnet, som exempelvis ADEM (akut disseminerad encefalomyelit) efter rabiesvaccination.

ADEM beskrevs redan av vaccinationens fäder (Jenner 1853 och Pasteur 1885), man talade om "paralytic accidents". Tvärsnittsmyelit kan ses som ett specialfall av ADEM, tillståndet kan uppkomma efter vaccination, men Steiner framhöll vikten av att noggrant utesluta möjligheten av infektion.

Narkolepsifallen efter svininfluensavaccination diskuterades, ett aktuellt exempel som visar risker med även moderna vaccin.

Presentationen avslutades med varning för moderna myter, som gjort gällande att det finns ett samband mellan vaccinationer och sjukdomar men där data inte visat sig hålla när man gjort ingående undersökningar. Exempel på det är Hepatit B-vaccination som skulle öka risken för MS, liksom att vaccination mot barnsjukdomar (mässling, påssjuka, röda hund) skulle ge upphov till autism. Detta avfärdades som just moderna myter.

- Sist ut i blocket var **Johann Sellner**, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Tyskland. Han diskuterade "Emerging CNS infections of worldwide importance". Det som särskilt fängade intresset i hans framställning var främst diagnostik vid encefalit, där man får differentiera mellan infektiösa och autoimmuna orsaker, en relativt vanlig situation vid en större neurologisklinik där tydliga riktlinjer för diagnostik inte alltid finns. Floran av autoimmuna encefaliter blir allt större, hur hårt ska man här driva diagnostiken, vilka smittämnen respektive antikroppar ska man leta efter?

En undersökning från England refererades, där man går igenom 203 patientfall. I hälften av fallen (55 procent) kunde ett tydligt agens påvisas i den första rundan prover. Fortsatt testning gav diagnos i ytterligare sjutton fall. (Ambrose HE et al, J of Clinical Microbiol, oct 2011).

Lärdomarna är att repetera provtagningen, framförallt HSV (herpes simplex-virus), VZV (varicella zoster-virus) och enterovirus.

Man behöver en serie om tre prover över en längre tidsperiod. Jag tror att det är rätt vanligt att man gör PCR-diagnostik i ett tidigt skede och sedan inte följer upp med serologier. I den engelska serien fanns några fall där PCR var negativ men serologier tydligt positiva.

Det är viktigt att patienter med encefalit och meningit vårdas på NIVA-enheter. Där är överlevnaden bättre och risken för sequele mindre.

NEUROONKOLOGISKA BRÄNNPUNKTER

På tisdagen gavs temaserien "Hot-Spots in Neuro-Oncology".

- En av undertecknarna, professor Anja Smits, Institutionen för neurovetenskap Neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, höll en föreläsning med titeln "Epilepsi och hjärntumörer". Epilepsi är ett vanligt symtom hos patienter med hjärntumörer, både tidigt under sjukdomsförloppet och i senare fas. Risken att få anfall är korrelerad till tumörens lokalisering och tillväxt. Tumörer som är kortikalt belägna i frontal- och eller temporalloben är förknippade med största anfallsrisken. Anfallsrisken är störst hos patienter med långsamt växande tumörer. Epileptiska anfall förekommer till exempel hos 70–90 procent av alla patienter med lågmalignt gliom (gliom med malignitetsgrad II enligt WHO klassifikation) som debutsymtom men hos endast 30–40 procent av patienter med högmaligna gliom (grad III och IV).

God anfallskontroll med antiepileptika (AED) uppnås hos knappt 50 procent av alla patienter med lågmalignt gliom

före operation. God anfallskontroll före operation hos dessa patienter är förknippad med längre överlevnad. Av alla patienter som fortsätter att ha anfall trots optimal AED-behandling blir upp till hälften anfallsfria efter tumörresektion.

Gynnsamma prognostiska faktorer för anfallsfrihet efter operation är kort duration av anfall (under 1 år) och stor resektion, alltså i likhet med övriga epilepsi-kirurgipatienter. Anfallsstarten hos patienter med lågmalignt gliom tros ligga i direkt anslutning till tumören, den peritumoral cortex, men oftast inte i själva tumörcellerna.

Det saknas randomiserade kontrollerade studier om vilka AED som är mest effektiva för patienter med tumörrelaterad epilepsi. Ett antal mindre studier där man jämfört de nya andra generationens AED med gamla preparat (som karbamazepin och fenantoin) talar för att flera nya AED är lika effektiva och ger mindre biverkningar. Framförallt uppvisar nya AED mindre interaktioner med andra läkemedel (såsom cytostatika och kortison) och ger färre negativa biverkningar på kognitionen.

För patienter med lågmaligna gliom och terapiresistenta anfall efter operation kan man överväga cytostatikabehandling i syfte att förbättra anfallssituationen. Det finns några studier som talar för gynnsam effekt av cytostatika (temozolomid men även kombinationen prokarbazin, CCNU och vinkristin – PCV) på anfallskontroll hos dessa patienter. Även strålbehandling har visat sig kunna medföra en förbättrad anfallssituation hos lågmaligna gliom.

- Professor **Riccardo Soffietti**, Institutionen för neurologi, Turins universitet, Italien, presenterade under titeln "Diagnostiska fallgropar och neuroradiologins roll" flera patientfall där det funnits differentialdiagnostiska svårigheter, som hjärnabscess, glioblastom, CNS-lymfom, neuro-Beçet, aggressiv MS med stora kontrastuppladdande lesioner, metastaser med hög blödningsbenägenhet som misstolkats som hemorragisk stroke (malignt melanom, njurcancer) och gliomatosis cerebri.

En ovanlig men viktig sjukdom som man måste känna till är intravaskulärt lymfom som i typiska fall ger multipla högsignalerande vitsubstansförändringar på FLAIR och som inte behöver ha den typiska lokaliseringen som övriga CNS-lymfom i närheten av ventriklarna.

Kliniskt uppvisar patienterna i regel en progredierande demens men det kan också finnas mer ospecifika symtom som fluktuerande psykiska symtom och trötthet. Systemengagemang utanför CNS leder ofta till symtom som feber, hudutslag, hosta, och gör det lättare att misstänka lymfomsjukdom. Histopatologiskt finns det en typisk infiltration av (B-cell) lymfocyter i hjärnans små blodkärl hos patienter med intravaskulärt lymfom utan några tecken till extravaskulär spridning.

Modern och mer aggressiv behandling av glioblastom har lett till nya differentialdiagnostiska problem:

Pseudoprogress

Syftar på förekomsten av ökad kontrastuppladdning på CT/MRI på grund av nyttillkommen blodhjärnbarriärskada efter strålbehandling plus konkomittant temozolomid och efterföljande adjuvant temozolomidbehandling hos patienter med

glioblastom. Denna pseudoprogress finns hos 20–30 procent av alla patienter och kan uppträda redan cirka en månad efter avslutad strålbehandling. Toxiciteten av strålbehandlingen i kombination med temozolomid tycks ligga bakom blodhjärnbarriärskadan, som i regel är övergående och inte motiverar att avbryta temozolomidbehandlingen. Patienterna måste dock följas noggrant och vid fortsatt försämring måste tumörprogress misstänkas.

Pseudorespons.

Syftar på bilden av radiologisk regress hos patienter med högmalignt gliom efter behandling med bevacizumab, en angiogeneshämmare. I själva verket kan det hos vissa patienter endast röra sig om en antiödemeffekt av bevacizumab utan någon säker tumörregress. Bevacizumab har förutom en hämmande effekt på nybildning av blodkärl i tumören också en stark reducerande effekt på tumörsakat ödem, precis som kortikosteroider. Bevacizumab är registrerad i USA för behandling av glioblastom med tumörrecidiv efter strålbehandling och temozolomid. Det pågår för närvarande fas III-studier av bevacizumab för patienter med nydiagnostiserat glioblastom.

- Professor **Micael Weller**, Institutionen för neurologi, Zürich universitetssjukhus, Schweiz föreläste under rubriken "Nya behandlingsmöjligheter för maligna gliom". Molekylära biomarkörer för terapikänslighet och för prognos har fått en tydlig roll i diagnostik och behandling av hjärntumörer. Några exempel är:

Metylering av MGMT-promotor. MGMT är ett DNA-reparationsenzym och metyleringen av genpromotor i tumörcellerna är förknippad med bättre respons på temozolomid (genom inaktiveras genom metylering och förhindrar därmed tumörcellerna att reparera den DNA-skada som uppstår efter temozolomidbehandling).

Förlust av kromosom 1p/ kromosom 19q (LOH 1p/19q). Förekommer främst hos oligodendrogliom och är en markör för prognos och för terapikänslighet. Patienter med oligodendrogliom som är LOH 1p/19q-positiva svarar bättre på kemoterapi och har längre överlevnad. Denna analys görs nu på de flesta neuropatologiska laboratorier i Sverige.

IDH1- och IDH2-mutationer. Dessa förekommer nästan uteslutande i lågmaligna gliom och i så kallade sekundära högmaligna (som har omvandlats från lågmaligna gliom till högmaligna gliom), och kan därmed ge viktig diagnostisk information.

Behandlingen av patienter med glioblastom, den mest aggressiva formen av högmaligna gliom, består av strålbehandling med samtidig temozolomid (75 mg/kvadratmeter) efterföljd av enbart temozolomid (150–200 mg/kvadratmeter och dag under 5 dagar varje månad under sammanlagt 6 månader). Denna behandling kan medföra en betydande toxicitet, framförallt för äldre patienter. Ett antal studier har publicerats där man studerat alternativa behandlingsformer för patienter med glioblastom.

I en nordisk studie med Annika Malmström, Linköping, som huvudförfattare har patienter i åldern sextio år eller äldre randomiserats enligt: strålbehandling (RT) i standarddos 60 Gy (6 veckor), strålbehandling i dos 34 Gy fördelad över 10 fraktioner (2 veckor), och endast temozolomid i sex kurer. Överlevnaden skilde sig inte mellan de tre grupperna, men för patienter över 70 år var både strålbehandling i dos 34 Gy och endast temozolomid bättre än standardbehandling.

Metylering av MGMT-promotor var en signifikant prediktor för respons på temozolomid, vilket talar för att denna analys är vägledande för att välja rätt behandling för äldre patienter med glioblastom (alltså temozolomid för patienter över 70 år med metylerad MGMT promotor, kort strålbehandling motsvarande 34Gy i 10 fraktioner för patienter över 70 år med icke-metylerad MGMT-promotor).

• Professor **Wolfgang Grisold**, Institutionen för neurologi, Kaiser-Franz-Josef-sjukhuset, Wien, Österrike, höll en presentation under rubriken "Diagnostik av paraneoplastiska syndrom".

Limbisk encefalit är en klassisk form av paraneoplastiskt syndrom som man nu vet kan orsakas av olika autoantikroppar. Klassiska onkoneuronala antikroppar som Hu, Yo, Ri är riktade mot intracellulära antigen. Under senare år har man även identifierat antikroppar hos patienter med encefalit som är riktade mot ytantigen som NMDA, AMPA and GABA(B)-receptor.

Ett flertal olika syndrom med en blandning av neurologiska, psykiatriska och generella symtom har beskrivits hos dessa patienter, där vissa men långt ifrån alla har en tumörsjukdom. Bland annat nämndes nattlig hypoventilation som ett svårdiagnostiserat symtom som förekommer hos patienter med anti-NMDA-receptorencefalit.

Den 16:e EFNS-kongressen i Stockholm var den hittills största men också den sista i nuvarande form. En omorganisation av det internationella neurologisamarbetet planeras eftersom området växer. EFNS kommer att slås ihop med den mindre organisationen ENS (European neurological society) och bilda EAN – European academy of neurology.



MAGNUS ANDERSSON
docent, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
magnus.andersson.1@ki.se



ANJA SMITS
professor, Institutionen för neurovetenskap neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
anja.smits@neuro.uu.se

STEN FREDRIKSON
professor, ordförande lokala arrangörskommittén,
vice ordförande programkommittén
sten.fredrikson@ki.se

VOTUBIA® (everolimus) tablets

Godkänd och subventionerad för:

Patienter från 3 års ålder med subependymalt jättecellsastrocytom (SEGA) associerat med tuberös skleroskomplexet (TSC) som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt.



Votubia: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Votubia är indicerad för behandling av patienter från 3 års ålder med subependymalt jättecellsastrocytom (SEGA) associerat med tuberös skleroskomplexet (TSC) som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne. **Graviditet, varningar och försiktighet:** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t ex icke östrogen-innehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubaligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Votubia har immunosuppressiva egenskaper. Votubia skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Votubia undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Votubia kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2012-02-06.

Svårt välja rätt kombination av antiepileptika

Valet av antiepileptika är i de flesta fall ett val som läkaren måste göra utan stöd av kliniska studier. Ger det första preparatet inte anfallsfrihet är det viktigt att tillägg av ett andra och tredje antiepileptika inte försämrar anfallssituationen. Här går professor **Elinor Ben-Menachem**, Sahlgrenska akademien, Göteborg, igenom vad man bör tänka på när man kombinerar olika antiepileptika och presenterar samtidigt ett urval nya antiepileptika.

Trots adekvat behandling med antiepileptika och trots adekvat följsamhet från patienterna, fortsätter 30–40 procent av patienterna att lida av refraktär epilepsi¹. Valet av nästa antiepileptika för den patient som inte blir anfallsfri med det första beror främst på vilken epilepsi och anfallsdiagnos patienten får. Som första steg är det viktigt att hitta rätt epilepsidiagnos, där anfallslokalisation och epilepsisyndrom är primärt för att lyckas uppnå ett bra resultat.

Förutom effektprofiler av olika antiepileptika, beror valet av medicin bland annat på kön, ålder, kroppsvikt, fertilitet, livsstil, andra sjukdomar och andra mediciner som ges samtidigt, biverkningsprofiler av olika antiepileptika och farmakokinetiska egenskaper.

ANFALLSFRI MED FÅ BIVERKNINGAR

Målet med behandling av nydebuterad epilepsi och refraktär epilepsi är anfallsfrihet med så få biverkningar som möjligt. Om patienten blir anfallsfri utan biverkningar bör behandlingen fortgå utan ändring under flera år (och ibland längre beroende på anfallstyp och livssituation, som bilkörning och så vidare) även om koncentrationen av läkemedlet i blodet kan vara låg.

Om anfällen fortsätter trots allt bör dosen ökas tills patienten är anfallsfri eller upplever biverkningar. Om anfallskontrollen inte är möjlig bör läkemedlet trappas ned långsamt och en alternativ medicin erbjudas. Om det första antiepileptikat har en viss typ av verkningsmekanism bör tillägget av ett andra

Rufinamid (Inovelon)

Lakosamid (Vimpat)

Eslikarbazepin (Zebinix)

Retigabin (Trobalt)

Perampanel (Fycompa)



"Om det första antiepileptikat har en viss typ av verkningsmekanism bör tillägget av ett andra antiepileptika ha en annan verkningsmekanism."

antiepileptika ha en annan verkningsmekanism (rationell polyterapi).

Om patienten blir anfallsfri efter att ett andra antiepileptika tillsätts, kan den första långsamt trappas ner. Man måste diskutera med patienten om risk/nytta med att fortsätta med två antiepileptika eller att chansa på att sätta ut den första. Om anfallen fortsätter trots två för anfallstyp och epilepsisyndrom adekvata antiepileptika, bör diagnosen åter utvärderas och ifrågasättas samt frågor om följsamhet ställas.

Vid den tidpunkten bör patienten remitteras till en epilepsispecialistklinik för fortsatt utredning, där även andra behandlingsalternativ kan diskuteras, som till exempel epilepsikirurgi. Det är viktigt att inte missa möjligheten att patienten inte har epilepsi alls utan icke-epileptiska anfall (exempelvis psykogena anfall) i stället. För att uppnå en så exakt diagnos som möjligt krävs bedömning av anfallen med hjälp av video-EEG-monitorering.

Om diagnosen klarlagts och epilepsikirurgi inte är aktuellt skall fortsatt försök med förbättring av medicinsk terapi fortsätta.

Problemet är vilken antiepileptika som skall sättas in härnäst och hur en kombination av olika antiepileptika ska ske?

ANFALLSAGGRAVATION

När ett andra eller tredje antiepileptika skall läggas till är det viktigt att inte välja ett som kan försämra anfallssituationen eller sätta igång andra anfallstyper som patienten inte har haft tidigare. Exempel är karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin och vigabatrin som kan försämra myoklonus och absenser. Gabapentin och lamotrigin kan försämra myoklonus och bensodiazepiner kan försämra toniska anfall.

Därför är det viktigt att läkare som behandlar svår refraktär epilepsi förstår att patienter, i synnerhet barn, kan utveckla nya anfallstyper, kognitiva problem eller beteendeproblem med varje ny tilläggsantiepileptika. Det är viktigt att vara medveten om att sådana förändringar kan bero på det nya tillägget eller på en farmakodynamisk interaktion mellan de aktuella läkemedlen.

Ett tilläggsantiepileptika skall ha en annan verkningsmekanism än det läke-

medel som redan används. Det har varit ett koncept i över 15 år, även om säkra bevis saknas förutom för ett fåtal antiepileptika. Hittills finns svaga bevis för detta samband mellan lamotrigin och valproat och mellan lakosamid och icke-natriumkanalblockerande läkemedel^{4,5}. De flesta epileptologer använder ändå den principen i första hand.

Rationell polyterapi som anledning till biverkningar har mer stöd. Tillägg av två antiepileptika med natriumkanalblockerande funktion ger flera biverkningar än om två antiepileptika har olika mekanismer. Tillägg av lakosamid (ett natriumkanalblockerande medel) till karbamazepin kan till exempel ge bra anfallskontroll men rapporter om yrsel är högre än hos patienter som behandlats med icke-natriumkanalblockerande medel⁵.

”Målet med behandling av nydebuterad epilepsi och refraktär epilepsi är anfallsfrihet med så få biverkningar som möjligt.”

VALET AV ANTIEPILEPTIKA

Det finns nu tolv nyare antiepileptika, godkända efter 1990, och omkring sex gamla (beroende på hur man räknar), godkända före 1990, i Sverige. Vilken antiepileptika som är bäst eller vilken som är bästa första- eller andrahandsmedel för en specifik anfallstyp vet ingen och valet kan vara förvirrande. De flesta kliniska prövningar är avsedda för att tillgodose myndigheterna, svenska Läkemedelsverket, amerikanska FDA och europeiska EMA, med underlag för att läkemedel ska få användas.

Dessa studier hjälper myndigheterna men inte alltid läkarna när de skall be-

handla patienter. Försök har gjorts att skapa riktlinjer, men den tillgängliga informationen räcker inte för att kunna säga vilket läkemedel som skall användas och när.

Bara en liten jämförande studie mellan två antiepileptika har publicerats⁶ och större analyser har inte kunnat klarlägga vilken eller vilka antiepileptika som är bäst⁷. Därför måste läkarna själv bestämma vilken medicin som skall skrivas ut, baserat på bästa befintlig information och kunskap. Läkaren måste komma ihåg att patientens anfallstyper och epilepsisyndrom samt individuella egenskaper är viktigast och bör vara avgörande när läkaren väljer.

Kostnad, tillgängligheten av en medicin, hur lätt den är att använda, anfallssvårighetsgrad med mera kan skilja sig mellan olika patienter. Därför är valet aldrig lätt och läkarens kunskaper om epilepsi i sig och om olika antiepileptika är viktiga och avgörande för en lyckad behandling.

NYA ANTIEPILEPTIKA EFTER 2007

Nya antiepileptika i Sverige som är avsedda för kronisk behandling efter 2007 är: rufinamid, lakosamid, retigabin, eslikarbazepin och snart perampanel om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, ger sitt förmånsgodkännande. Den sista är alltså godkänd men ännu inte tillgänglig.

Rufinamid (Inovelon) Rufinamid är ett triazolderivat och har speciell status för tilläggsterapi för behandling av Lennox-Gastaut syndrome (LGS)⁸. Det finns tillgängligt för vuxna och barn från fyra års ålder. Förutom för LGS finns rufinamid godkänt även för tilläggsbehandling vid partiella anfall. Verkningsmekanism är troligen på natriumkanaler men exakt hur är oklart. Mer forskning på området behövs. Möjligen påverkar det natriumkanalernas inaktiva tillstånd⁸.

Flera randomiserade kontrollerade kliniska studier har gjorts om tilläggs-terapi för partiella anfall och LGS-patienter. För LGS var 138 patienter randomiserade till antingen rufinamid eller placebo under tre månader. Det fanns en signifikant reduktion av anfall, särskilt de toniska och atoniska anfallen, jämfört med placebo. I studierna med



refraktära partiella anfall hade 39 procent av de rufinamidbehandlade och 16 procent av de placebobehandlade patienterna minskad anfallsfrekvens^{8,9}.

Rufinamid kan användas som tilläggsmedicinering med alla andra antiepileptika med liten risk för interaktioner. Enligt min erfarenhet är det patienter med snabba atoniska anfall som svarar bäst. Oftast är det lämpligt att starta långsamt med 200–400 mg och öka varje vecka med 200–400 mg upp till 1 200 mg. Det är bra att testa effekt, det vill säga vid varje dosökning fråga patienten om det skett en anfallsminskning och om det finns några biverkningar, för att hitta lägsta effektiva dos med så få biverkningar som möjligt.

Lakosamid (Vimpat) Lakosamid blev tillgänglig i Sverige 2009⁸. Indikationen är som tilläggsterapi för partiella anfall. Lakosamid är en aminosyra som passerar blodhjärnbarriären. Den har visat sig vara effektiv för generaliserad och fokal epilepsi och även för status epileptikus i flera djurmodeller.

Den kliniska effekten av lakosamid har varit mycket positiv i randomiserade kliniska fas II- och fas III-prövningar hos patienter med mycket refraktära, partiella anfall med eller utan generalisering både som peroral dosering och intravenöst.

Vanligaste biverkningar är yrsel, huvudvärk, illamående och dubbelseende.

Enligt Fass bör dositering påbörjas med 100 mg/dag. Min erfarenhet är dock att börja med 50 mg och öka med 50 mg varje vecka upp till 200 mg. Då bör patienten höra av sig, och om anfällen fortsätter och inga biverkningar kommit kan dosen ökas upp till 400 mg/dag. På så sätt kan biverkningar minska och bästa effektiva och lägsta dosen hittas. Monoterapi studier för nydebuterad epilepsi pågår i Europa inklusive Sverige.

Eslikarbazepin (Zebinix) eslikarbazepin är den tredje medlemmen i familjen representerade av karbamazepin (första generationen) och oxkarbazepin (andra generationen)⁸. Oxkarbazepin metaboliseras till både R- och S-likarbazepin, medan eslikarbazepin metaboliseras mest till S- och endast minimalt till R-likarbazepin. Den största skillnaden

mellan eslikarbazepin och karbamazepin är frånvaro av den toxiska epoxidmetaboliten. Verkningsmekanismen är densamma som karbamazepin men eslikarbazepin har troligen även en moduleringsfunktion.

Metabolismen sker huvudsakligen via glukuronidering med en minimal engagemang av leverenzymerna i C450-systemet. Därmed är det mindre risk för interaktioner jämfört med karbamazepin och oxkarbazepin. Halveringstiden är 13–20 timmar hos patienter som behandlas med andra antiepileptika, så doseringen är endast en gång per dag.

Eslikarbazepin finns tillgängligt i Sverige sedan 2012 som tilläggsterapi för patienter med refraktära partiella anfall. De dubbelblinda fas-III-studierna visar god effekt med få biverkningar som yrsel, dubbelseende och illamående som vanligaste biverkningar särskilt när karbamazepin fanns med. Ändå tolererade patienter karbamazepin (56 procent) mycket väl⁸.

Monoterapi studier för nydebuterad epilepsi pågår i Europa inklusive Sverige.

Jämfört med karbamazepin och oxkarbazepin verkar det som eslikarbazepin har en mindre risk för hyponatriemi och allergiska reaktioner som exantem. I de kliniska prövningarna, även i långtidsuppföljningen, var de kognitiva och psykiatriska biverkningarna få.

Retigabin (Trobalt) Retigabin har varit tillgänglig sedan 2011⁹. Indikationen är som tilläggsterapi för patienter med refraktär partiell epilepsi. Det är den första neuronala KCNQ (kaliumkanalöppnare) som är godkänd som antiepileptikum. Den antiepileptiska effekten verkar genom öppning av spänningsskänliga kaliumkanaler och därmed möjliggör M-typ kaliuminflöde. Experimentella djurstudier har antytt att retigabin kan ha en bred effekt då den visat aktivitet i olika modeller av epilepsi. Retigabin metaboliseras via N-glukuronidering och N-acetylation och inte genom cytochrom P450-systemet, därmed är risken för interaktioner liten.

Kliniska fas III-prövningar har varit positiva. Max dos är 1 200 mg/dag och den skall delas upp i tre doseringstillfälle då halveringstiden är cirka 8 tim-

mar. Vanligaste biverkningar är yrsel, sömnhet, trötthet, konfusion, dysartri, ataxi, dubbelseende och urinvägsinfektion.

Perampanel (Fycompa) Perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-typ glutamat-receptorantagonist⁸. Det är den första av sin typ att bli godkänd för epilepsi. Den har blivit godkänd av EMA och Läkemedelsverket för tilläggsterapi för patienter med refraktära partiella anfall med eller utan generaliserande anfall. Vi väntar på godkännande från TLV under våren 2013. Perampanel har en lång halveringstid på 70 timmar och kommer att ges endast en gång per dag. Fas III-prövningar har visat god effekt med få biverkningar, mest som yrsel, dubbelseende, ataxi, och sömnhet. Den effektiva dosen är 800 mg/dag men det finns även patienter som har tolererat 1 200 mg och fått bättre anfallskontroll.

SLUTSATSER

I dag har vi fler antiepileptika än någonsin att välja på för att försöka förbättra situationen för patienter med epilepsi. Tyvärr botar varken gamla eller nya antiepileptika epilepsi, utan de förbättrar endast situationen och i allra bästa fall ger de anfallsfrihet. Det är vår plikt att inte låta patienter fortsätta med okontrollerade anfall utan vi måste försöka påverka situationen.

Vi måste erbjuda och diskutera med patienterna de möjligheter som finns att prova nya vägar för att uppnå anfallsfrihet. Om läkaren inte har tillgång till de senaste terapierna och medicinerna bör patienten snarast skickas till en epilepsispecialist för utvidgad utredning och behandling.

Vi välkomnar de nyaste antiepileptiska preparaten till vår terapiarsenal som ger oss möjligheter att kunna hjälpa ännu fler patienter till ett bättre liv.

REFERENSER

1. Kwan and Brodie . Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 342:314-9.
2. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:31-6.
3. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005 Oct;33(4):227-34.
4. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 study group. *Epilepsy Res* 1997; 26:423-432.
5. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055-68.
6. Lindberger M, Alenius M, Frisén L, Johnsen SI, Larsson S, Malmgren K, Tomson T. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. GREAT Study Investigators Group. *Gabapentin in Refractory Epilepsy Add-on Treatment*. *Epilepsia* 2000, 41:1289-95.
7. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 51:7-26.
8. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011;25:89-107
9. Martyn-St James M, Glanville J, McCool R, Duffy S, Cooper J, Hugel P, Lane PW. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: A systematic review and indirect comparison. *Seizure* 2012;21:665-78.



ELINOR BEN-MENACHEM

adjungerad professor, institution för klinisk neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg, elinor.ben-menachem@neuro.gu.se

Xarelto® (rivaroxaban) – förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer*¹

- ◆ Förebygger stroke och systemisk embolism minst lika effektivt som warfarin²
- ◆ Ingen ökad risk för allvarliga blödningar men signifikant färre ICH och fatala blödningar jämfört med VKA²
- ◆ En tablett en gång om dagen¹

"TLV bedömer att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel i jämförelse med Pradaxa för patienter med förmaksflimmer eftersom Xarelto har en likvärdig patientnytta som Pradaxa men till en lägre kostnad."

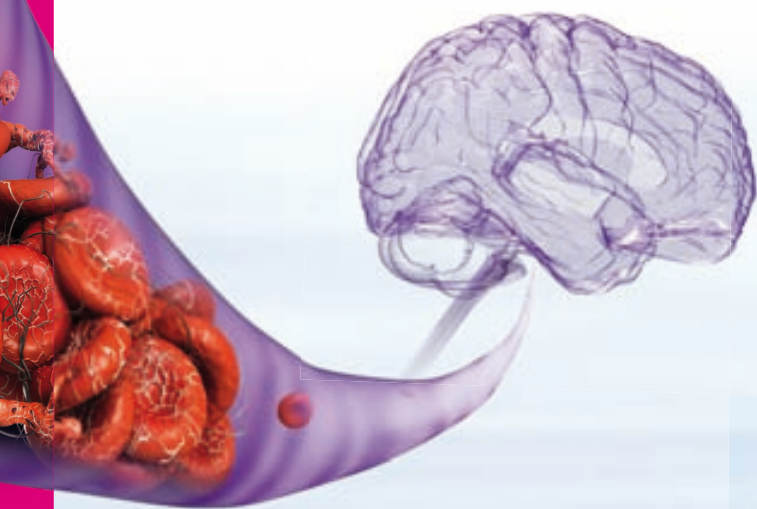
"För DVT-indikationen bedömer TLV att Xarelto har en lika stor patientnytta till en lägre totalkostnad än enoxaparin och warfarin och anser att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel även för DVT-indikationen."

"Sammantaget anser TLV att Xarelto är ett kostnadseffektivt läkemedel till det ansökta priset för patienter med förmaksflimmer och djup ventrombos."

Subventionsbeslut för Xarelto, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV.

**Xarelto
ingår nu i
läkemedels-
förmånen**

*Som hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack. **Referenser:** 1. Produktresumé Xarelto. 2. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-89



First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto®
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, Rx(B01 AX06). Tabletter 10 mg, 15 mg, 20 mg. **Indikationer:** 10 mg: Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik (Ff). 15 mg och 20 mg: Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (F). Behandling av djup ventrombos (DVT), och förebyggande av återkommande DVT och lungemboli (PE) efter en akut DVT hos vuxna (F). **Dosering:** Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik: rekommenderad dos är 10 mg som tas oralt en gång dagligen. Den inledande dosen ska tas 6 till 10 timmar efter operationen, förutsatt att hemostas har etablerats. Förebyggande av stroke och systemisk embolism: rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. Behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och PE: rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och PE. Särskilda patientpopulationer: för patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer: vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och PE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Kliniskt signifikant aktiv blödning. Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Hos flera undergrupper av patienter föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken på blödningskomplikationer efter att behandlingen inletts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se www.fass.se. **Förpackningar och förmån:** 10 mg: 10 tabl. (F), 30 tabl. (F), 100 tabl. (EF). 15 mg: 28 tabl. (F), 42 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). 20 mg: 28 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). För ytterligare information och prisuppgift var god se www.fass.se. Datum för senaste översynen av produktresumén maj 2012. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.





Alsforskningen har

Als är inte en sjukdom utan en grupp av sjukdomar. Det är en viktig forskningsgrund i dag, enligt professor Peter Andersen vid Umeå universitetssjukhus, när han föreläste på en nordisk konferens i september, som NHR, Neurologiskt handikappades riksförbund, anordnade på sin kursgård i Sölvesborg. Han pekar på flera olika orsaker till varför als utvecklas, bland annat genetiska anlag och hur det kroppsegna proteinet SOD1 uppträder. Kaffe och alkohol visar sig ha en skyddande effekt medan låg fetthalt i kroppen gynnar sjukdomsutvecklingen. Här refereras konferensen av **Håkan Sjunnesson**, redaktör för NHR.

Als, amyotrofisk lateral skleros, är en medicinsk term för nedbrytning av motoriska nervceller i ryggmärgen och en vävnadsförhårdning. Dessa motoriska nervceller kontrollerar de frivilliga muskelrörelserna. När dessa dör under förloppet av als försvinner också kontrollen av musklerna som de ansluter till. Det resulterar i en smygande förlamning som så småningom även påverkar de ofrivilliga musklerna, till exempel de som krävs för att andas. Cirka 700 människor har als i Sverige.

MITT LYCKLIGA LIV SOM GRÖNSAK

Vid en nordisk konferens om als på NHR:s kursgård Valjeviken i Sölvesborg möttes drygt 100 för att få höra om de senaste forskningsrönen om sjukdomen. En representant från vardera Norge, Danmark, Island och Sverige berättade om hur det är att leva med als i respektive land. Gemensamt för de nordiska länderna är att vården är så bra den kan vara, i brist på effektiva bromsmediciner. Positivt är att ett par nya bromspreparat är under framtagning och väntas göra entré inom de närmaste åren.

Tillgången till respiratorer varierar mellan länderna, men situationen i Sverige är inte så undermålig som tidigare i år påståtts från danskt håll.

I den danska dokumentärfilmen "Mitt lyckliga liv som grönsak" visad i SVT tidigare i år, hävdades att inte alla som vill får en hemrespirator förskrivna i Sverige. Norge och framför allt Danmark framhävs som föregångsländer. Men efter programmet som sändes i våren 2012 har det framkommit att det även sker i Sverige, om än något mer restriktivt.

Docent Bengt Midgren, institutionen för lungmedicin, Lunds universitet, berättade hur man ska hantera trakeostomirespiratorer, vilket inte är helt enkelt. Enligt honom är det inte ovanligt att alspatienten samtidigt diagnostiseras med en demenssjukdom. Dessutom krävs många utbildade personer

runt en patient med permanent respirator. De anhöriga måste också vara fullt införstådda med respiratoranvändningen, eftersom det krävs ett stort anhörigstöd.

Enligt Bengt Midgren har 260 svenska patienter med als haft hemrespiratorbehandling mellan åren 2008–2011. Erfarenheterna vid Lunds universitetssjukhus är att genomsnittsoverlevnaden med als och respirator endast är cirka ett och ett halvt år. Den person med alsdiagnos, som levt längst hittills med trakeostomirespirator under behandling vid Lunds universitetssjukhus, levde i åtta år. Den mannen var 50 år när han trakeostomerades, enligt Bengt Midgren.

FLERA FORSKNINGSMRÅDEN

Forskningen kring als har ett par fronter i dag.

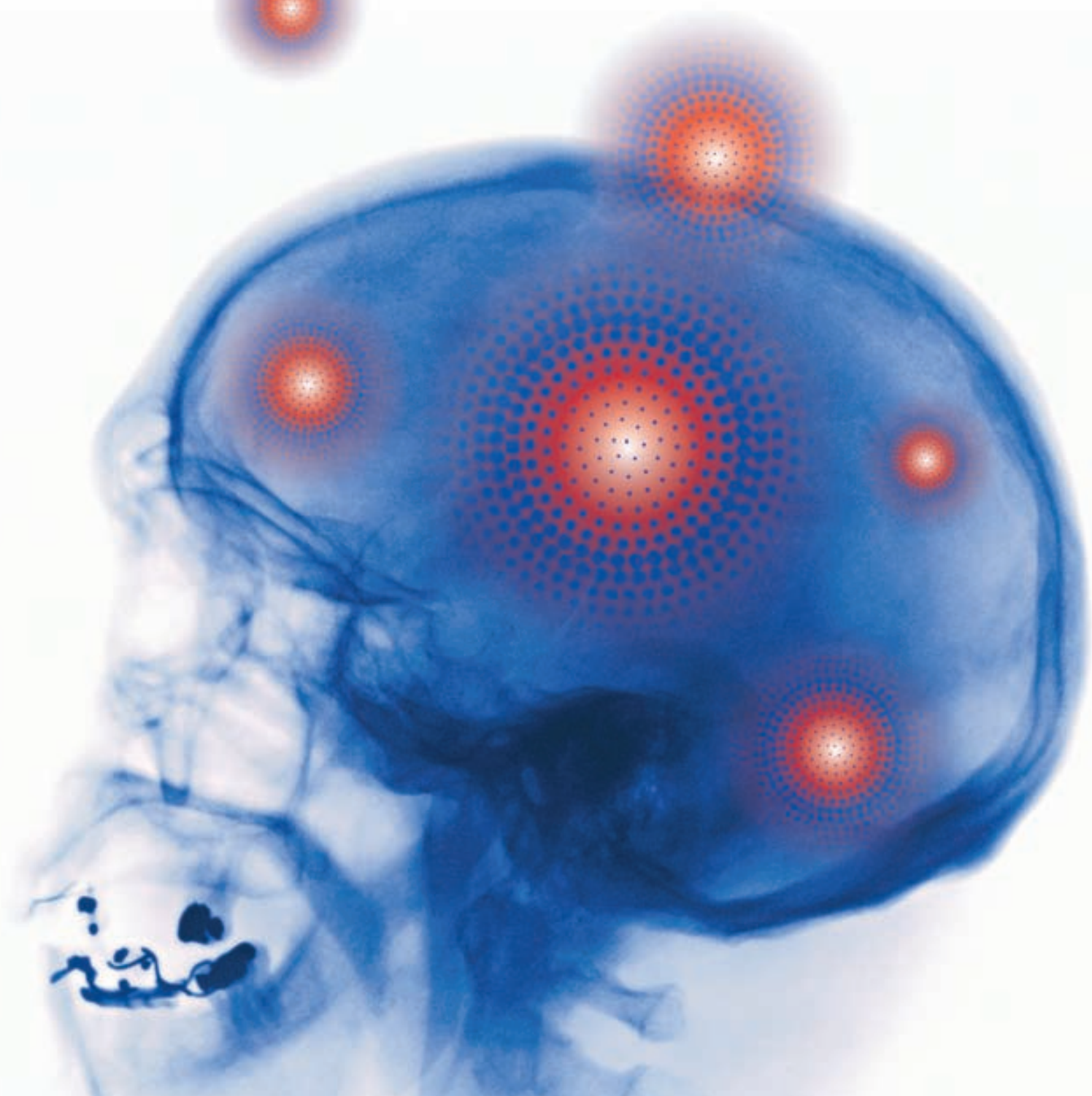
En handlar om orsaken till varför man blir sjuk i als. Trots många studier i flera länder och med olika metoder har man nämligen hittills aldrig lyckats identifiera någon miljöfaktor som orsak till als. Tvärtom har man hittat två miljöfaktorer som verkar ha en viss skyddande effekt: konsumtion av kaffe och alkohol. Människor som dricker kaffe och alkohol förefaller ha mindre risk att utveckla als. Det visar bland annat studier i Nederländerna.

En annan forskningsfront är genetiken. Hittills är det känt att 17 olika genetiska anlag från den ena eller båda föräldrarna leder till att en person kan utveckla als.

Ytterligare ett forskningsfält är relationen mellan als och andra sjukdomar i nervsystemet. Sedan länge har den etablerade forskningen haft kunskap om enstaka familjer där någon av familjemedlemmarna drabbats av als, medan någon annan utvecklar Parkinsons sjukdom eller en pannlobsdemens.

Det senaste decenniet har man på olika håll i världen kunnat visa ett väldigt tydligt samband mellan en viss typ av als och pannlobsdemens. I Sverige finns det representerat i fa-

flera **FRONTER**



محمدة



Peter Andersen

"Erfarenheterna vid Lunds universitetssjukhus är att genomsnittsoverlevnaden med als och respirator endast är cirka ett och ett halvt år."

miljer i Närke och Västerbotten. I de familjerna har någon blivit sjuk i als och någon annan familjemedlem i pannlobsdemens. Varför någon får als och någon annan pannlobsdemens är oklart och föremål för mycket forskning i dag, enligt professor Peter Andersen.

KROPPSFETT SKYDDAR MOT ALS

De senaste fem årens forskning har också gett ett annat mycket anmärkningsvärt resultat som rönt stor förvåning bland forskarna. Det är ett samband mellan als och fettomsättningen. Forskning i Frankrike, Tyskland och USA visar mycket tydligt att fettomsättningen är störd hos de som utvecklar als. Alltså att magra personer har större risk att utveckla als.

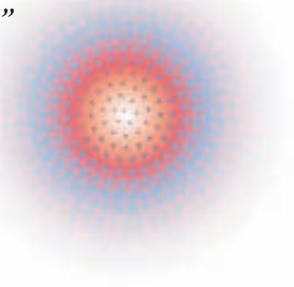
Enligt Peter Andersen har detta lett till studier i bland annat Tyskland, där alspatienter ordineras kost med hög vegetabilisk fetthalt. 3 000–5 000 Kcal per dag, vilket är mycket för tämligen orörliga patienter. Under 2013 kommer en svensk studie om fetthalt och als att genomföras på Karolinska institutet.

Proteinet SOD1 (koppars-zink superoxiddismutas) är också en viktig pusselbit i kartläggningen av als. Det är ett kroppseget protein som vi alla har i en viss mängd, som Peter Andersens forskargrupp i Umeå nyligen upptäckt tillsammans med kollegor i Belgien, Nederländerna och USA, är att halten av SOD1 har stor betydelse för sjukdomskarriären. Det visar sig att många av alspatienterna med lägre halt av SOD1 har en mer långsam sjukdomsutveckling med mindre kroppspåverkan och längre överlevnad.

Det gäller dock inte alla med lågt SOD1. Därför tror forskargruppen att det finns ytterligare faktorer som skyddar vissa enskilda patienter från als. Det måste göras mer individuella bedömningar av patienter och individuell forskning på olika alspatienter, för att få fram sjukdomsfaktorerna.



"Hittills är det känt att 17 olika genetiska anlag från den ena eller båda föräldrarna leder till att en person kan utveckla als."



VILL STUDERA TIDIGA ALSSTADIER

Ett dilemma i detta detektivarbete är dock att forskarna skulle vilja studera als i ett mycket tidigt skede. Frågan är hur det ska gå till? För en hel del alspatienter är sjukdomsförloppet nämligen relativt snabbt, från att de första synliga symtomen uppträder, till att patienten avlider.

En grund i forskningen i dag är, enligt Peter Andersen, alltså vikten att förstå det faktum att als är en grupp av olika sjukdomar. Som patient ska man i princip inte jämföra sig med andra alspatienter, eftersom de olika alsvarianterna utvecklas olika. Det är en mycket individuell sjukdom som kräver individuell behandling och inte minst individuell forskning, för att förstå varför als utvecklas och varför det utvecklas olika?

Ytterligare en faktor i studierna av als är en förändring i SOD1-proteinets struktur, som forskarna i Umeå varit på spåren under en längre tid och där de ser ett mönster.

SOD1-proteinet finns i alla kroppens celler och är ett ämne som tar bort fria radikaler. Men Umeåforskarna har sett att proteinet ändrar struktur och får en ny funktion hos vissa alspatienter. Det gör att proteinet blir felveckat och klumpar ihop sig i nervcellerna.

Peter Andersens kollega professor Tomas Brännström i Umeå gjorde en upptäckt för åtta år sedan. I obducerade alspatienter, utan någon ärftlig genförändring, hittades det felveckade ihopklumpade proteinet SOD1 i ryggmärgen och hjärnstammen.

Förhoppningen är att kunna ta fram en metod för att hindra felveckningen av proteinet SOD1, vilket enligt Peter Andersen är på gång. Studier pågår i USA. Själva provresultaten analyseras dock på Umeå universitet, där specialistkunskapen finns. Han skulle gärna vilja att det gjordes mer arbete kring als i deras laboratorium, om plats och personal funnes. Andersen efterlyser också mer forskning på fler universitetssjukhus i landet. Det behövs för att stärka upp helheten i arbetet och för att få fram resultat snabbare.

DIAGNOSSAMBAND ALARMKLOCKA

Forskarna ser också allt fler samband mellan olika neurologiska diagnoser. Det innebär att om man hittar orsaken till en sjukdom och därmed kan börja hitta läkemedel för att behandla den, kan man troligen också vara en behandling av andra diagnoser på spåren.

Peter Andersen pekar till exempel på samband mellan att utveckla als, Parkinsons sjukdom och pannlobsdemens, men också genetiska samband mellan als och Huntingtons sjukdom. Det är en alarmklocka för oss forskare, menar Peter Andersen.

SOD1-proteinet finns alltså i alla celler i kroppen. Av någon anledning är det dock de motoriska nervcellerna som är känsliga för dess effekter. Det verkar som om nyckeln till

Peter Andersen föreläser



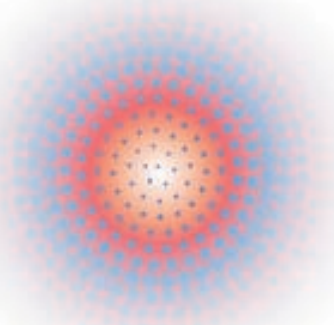
Birger Bergmann Jeppesen





Jonathan Gilthorpe

"Det senaste decenniet har man på olika håll i världen kunnat visa ett väldigt tydligt samband mellan en viss typ av als och pannlobsdemens."



Loftur Altice Dorsteinsson från Island och Wiveca Blomqvist från Sverige diskuterar.

utvecklandet av als är den särskilda relationen mellan felveckade SOD1-proteiner och motoriska nervceller. Detta jobbar en annan av umeåforskarna med, Jonathan Gilthorpe.

På den nordiska alskonferensen förklarade han att hjärnceller tillverkade från stamceller skulle kunna vara mycket användbar i arbetet för att studera vad som går snett i hjärnan vid als. Detta genom att tillhandahålla ett "fönster in till patientens hjärna".

Celler från hud eller hår från en patient kan odlas och med hjälp av en ny teknik, cellulär omprogrammering, omvandlas till stamceller, liknande de som finns i det tidiga mänskliga embryot. De omprogrammerade cellerna kallas pluripotenta stamceller, det vill säga de har en obegränsad potential att bilda vilken celltyp som helst i kroppen. Processen är därefter att omvandla dem till motoriska nervceller med hjälp av en mängd substanser som härmar de biokemiska signalerna i embryot.

KAN HITTA PERSONER I RISKZONEN

Detta möjliggör studier av många olika typer av hjärnceller. Både de som är känsliga för als och de som är resistenta. De kan användas för att leta efter nya behandlingar som kan hjälpa motorneuronernas överlevnad och bromsa als.

Jonathan Gilthorpe menar att detta bör bidra till att skapa nya mänskliga modeller för als. Särskilt för den sporadiska formen, som forskarna vet lite om än så länge. Det kan också hjälpa till att identifiera människor som riskerar att utveckla als, innan symtom uppstår.

Visionen är att hitta alspatienten i ett tidigt skede av sjukdomen, för att kunna stoppa sjukdomsutvecklingen innan alltför många motoriska nervceller dött, hoppas alsforskaren Jonathan Gilthorpe vid Umeå Universitet.

Under diagnosen als på www.nhr.se finns flera webb-TV-intervjuer om den senaste alsforskningen.



HÅKAN SJUNNESSON
redaktör NHR
Foto: HÅKAN SJUNNESSON



VÄLKOMMEN TILL NYA

copaxone.se

EN SIDA SOM KAN UNDERLÄTTA DIN VARDAG!

NU ÄNNU BÄTTRE SERVICE TILL
DIG SOM ARBETAR INOM NEUROLOGI:

NEUROLOGI I FOKUS

- läs de senaste vetenskapliga artiklarna från svenska specialister och forskare

MEDICAL IMAGE BANK

- kostnadsfri bildbank där du enkelt kan ladda ner anatomiska illustrationer inom CNS och MS

NEUROLOGI I MEDIA

- följ de senaste rönen och missa inga nyheter

KRÖNIKAN

- att leva med en kronisk sjukdom är att drabbas av livet. Läs professionens, patientens och anhörigas reflektioner kring detta



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 förlöpande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående tvåårsperioden. 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 (AUP enl. www.tlv.se, 2012-09-01). Copaxone tillhandahålls Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information se www.fass.se eller bipacksedel. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27.



NEUROLOGIN BEHÖVER breddning och fördjupning

”En grundpelare i den svenska sjukvården är Hälso- och sjukvårdslagen som slår fast att alla ska erbjudas lika vård.”

Neurologivården har genomgått stora förändringar under de senaste decennierna. Ökade kunskaper har gjort det möjligt att behandla neurosjukdomar som tidigare betraktades som obotliga. Därmed ökar också kraven på sjukvården att tidigt kunna diagnostisera och behandla även flera sällsynta sjukdomstillstånd. För att möta det behovet behövs bland annat en breddad och fördjupad utbildning av neurologer, skriver docent **Ingela Nilsson Remahl**, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, som även har varit ordförande i Svenska neurologföreningen.



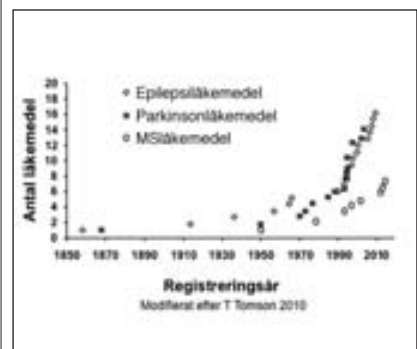
Den kliniska neurologin har genomgått en utomordentlig utveckling under de senaste decennierna (figur 1). Helt nya möjligheter att utreda och diagnostisera neurologiska sjukdomar har utvecklats. Detta ger möjlighet att förhindra/senarelägga handikapputveckling genom att tidigt introducera behandling. Fundamenten i denna utveckling har varit den kunskapsutveckling som skett inom de teoretiska neurovetenskaperna. Mer och mer av de patofysiologiska skeendena har kartlagts bakom många av de neurosjukdomar som tidigare betraktades som obotliga.

Det paradigmskifte som därför inträffat har ändrat synen på diagnostiken och behandlingen i dagens neurologiska sjukvård. Detta ställer stora krav på både professionen och beslutsfattare. Det innebär även belastning på de ekonomiska systemen. Detta har Svenska neurologföreningen försökt belysa via en serie artiklar¹⁻⁴.

Exempel på denna utveckling är dagens möjligheter att tidigt upptäcka MS och att förebygga och behandla stroke. Det var inte länge sedan som yngre blivande neurologer rekommenderades att om de hade en patient som insjuknat med opticusneurit (synnervsinflammation) skulle de avvakta med att informera om att det kunde vara det första skovet av en MS-sjukdom. Nästa eventuella skov skulle inväntas.

Orsaken var att behandlingsalternativen var få, det var bättre att låta pa-

ANTAL REGISTRERADE NEUROLOGISKA LÄKEMEDEL PER ÅR FÖR TRE FOLKSJUKDOMAR



Figur 1. Utvecklingen av antalet läkemedel mot MS, epilepsi och parkinsons sjukdom har ökat lavinartat.

Modifierat efter T Tomson 2010

tienten vara lyckligt ovetande ytterligare en tid. I dag är det i stället just dessa patienter som ska fångas upp, ju tidigare dess bättre.

Behandlingen vid stroke var tidigare fokuserad på rehabilitering och socialt stödjande insatser efter inträffat stroke. Nu kan viss stroke botas via trombolytisk och trombektomi. Liknande paralleller kan dras till de flesta andra neurologiska sjukdomsgrupperna. Den neurologiska rehabiliteringsmedicinska specialiteten har liksom den neuroradiologiska genomgått liknande snabba utveckling.

ALLA SKA ERBJUDAS LIKA VÅRD

En grundpelare i den svenska sjukvården är Hälso- och sjukvårdslagen som slår fast att alla ska erbjudas lika vård, oberoende av var i landet man är bosatt och oberoende av ekonomiska förutsättningar. Men fördelningen av neurolog-specialister över riket är ytterst ojämn (figur 2), med en ansamling på universitetsorterna. Andelen neurologer på länsdelssjukhus är låg. Länsneurologen är ofta anställd av internmedicinska kliniker och ingår i de internmedicinska jourlinjerna. Detta medför att den tid som kan ägnas åt den elektiva (planerade) vården blir ytterst sparsam (figur 3).

Dagens neurologi kräver tillgänglighet till neurologisk specialistkunskap för patienter som söker akut, för att exempelvis kunna dra nytta av utvecklingen inom strokebehandlingen så att handikappen undviks.

Flertalet neurologiska sjukdomar behöver också tillgång till specialistkunskap för att få adekvat omhändertagande på längre sikt. Det handlar om allt mer komplexa möjliga behandlingar med svårigheter som att avgöra om nya symtom beror på progress av sjukdomen eller orsakas av behandlingens biverkningar. Vem ska dessutom kunna avsluta en medicinering som tidigare varit effektiv men som nu endast medför biverkningar, om inte neurologspecialisten gör detta.

Dagens och framtidens neurosjukvård ställer berättigade höga krav på att effekt av kostsamma behandlingar ska dokumenteras. Ett antal kvalitetsregister har utvecklats av professionen och ett stort arbete pågår med att utvidga dessa kvalitetsregister för flera neurologiska diagnoser. För en fullgod MS-sjukvård bör behandlande personal följa upp sina åtgärder och effekten av dessa i svenska MS-registret.

För att strokesjukvården ska ge bästa möjliga vård i akutskedet och i efterföljande rehabiliteringsskede ska en uppföljning ske via Riksstroksregistret.

NYA REGISTER STÄLLER KRAV

Nya kvalitetsregister är under utveckling och andra är redan på väg att implementeras, som till exempel GBS-registret (Guillain-Barrés syndrom), narkolepsiregistret, huvudvärksregistret,

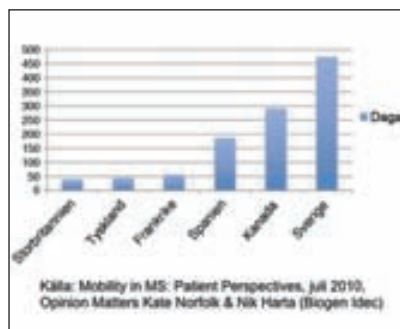
FÖRDELNING AV NEUROLOGI-SPECIALISTER PÅ REGIONERNA



Figur 2. Det är stora regionala skillnader i fördelningen av neurologispecialister, där universitetsorterna är överrepresenterade. Diagrammet visar antalet neurologer per miljoner invånare i respektive landsting.

Källa: SKL 2010

MEDELVÄNTETID PÅ ÅTERBESÖK HOS NEUROLOG



Figur 3. I Sverige får en MS-patient vänta i snitt över 450 dagar på ett återbesök hos en neurologspecialist. I Storbritannien träffar patienten sin specialist i snitt cirka var femtionde dag.

Källa: Mobility in MS: Patient Perspectives, juli 2010, Opinion Matters Kate Norfolk & Nik Harta (sammanställt av Biogen Idec)

parkinsonregistret, epilepsikirurgiska registret med flera.

Antalet register är på stark fram-marsch. Syftet är gott men det ställer också krav på professionen. Både vad gäller utvecklingen av registren men också för att dessa ska vara ett kliniskt användbart instrument. De flesta specialister behöver vara anslutna och an-

vända dessa register. Detta fordrar utveckling av metoder för att patienten själv ska mata in data i registren.

Men även uppgifter om behandlings-effekten, den neuroradiologiska uppföljningen med mera fordrar ett system för inmatning från professionens sida. Här behövs assistans. Samarbetet med diagnossjuksköterskor behöver utvecklas. Registren bör vara ett levande dokument och kunna användas i den dagliga kontakten med patienten, det vill säga vara till direkt klinisk nytta.

På en högspecialiserad enhet där du som neurolog i huvudsak ser patienter med en viss typ av neurologisk sjukdom är det sannolikt enkelt att kunna hålla registren som ett levande kliniskt dokument. Men är du länsneurolog eller privatneurolog och möter alla typer av neurologiskt sjuka patienter blir tyngden av att mata in registeruppgifter ytterligare en arbetsuppgift bland många. En mindre enhet kan inte hålla sig med diagnossjuksköterskor för alla tänkbara neurologiska sjukdomar. Här måste fortsatt arbete med utvecklingen av registren ske.

Det vitala för dessa kvalitetsregister är att i princip alla patienter i landet finns i dessa register. Först då kan Hälso- och sjukvårdslagens intention följas och effekt respektive kostnaden för behandlingsinsatser följas upp.

SVÅRT ATT STÄLLA DIAGNOS

Mot bakgrund av ovanstående behöver antalet neurologer men också antalet diagnossjuksköterskor utökas. Hur ligger det då till med satsningen på nytilskott av neurologspecialister?

Utbildningen i klinisk neurologi på läkarlinjen omfattar i dagsläget en kurs på cirka sex veckor. För internmedicinska specialister och specialister i allmänmedicin är detta den enda neurologiutbildning som erbjuds i dag. Detta trots att cirka 40 procent av alla akutbesök på en internmedicinsk akutmottagning är föranledda av neurologiska symtom.

Men blandat med övriga neurologiska folksjukdomarna (migrän, MS, Parkinsons sjukdom, epilepsi) finns även ett flertal sällansjukdomar, exempelvis genetiska sjukdomar som Duchennes muskeldystrofi, Pompes sjukdom, och ovanliga huvudvärkssyndrom som exempelvis Hortons huvudvärk och SUN-



”Det vitala för dessa kvalitetsregister är att i princip alla patienter i landet finns i dessa register.”

CT (neuralgiliknande huvudvärksattack med konjunktival kärlinjektion och tårflöde).

Att ens misstänka neurologisk sjukdom kan i vissa fall vara svårt för andra specialister, vilket många patienter kan vittna om genom sin långa resa fram till en fastställd diagnos.

PREVENTION I FEM STEG

Vad behövs då för att patienter i framtiden ska kunna erbjudas adekvat och handikappförebyggande behandling:

1. Ökad utbildning i neurologi under grund- och specialistutbildningar. Här pågår nu en översyn av både grundutbildning, AT-tjänstgöring och specialistutbildning för en framtida mer EU-anpassad utbildning initierad av Socialstyrelsen. Att i denna översyn också ta med kravet på utökad neurologiutbildning är ett måste.

2. Fler ST-block i neurologi måste utlysas. Intresse finns bland många fler yngre kollegor att bli neurologer än vad som erbjuds i dag. En nationell eller minst en regional planering över framtida behov måste genomföras. Att utbilda inte bara för det egna sjukhusets framtida behov utan för hela regionen är en nödvändighet.

3. Regional/nationell medveten planering för att tillgodose alla akutsjukhus med neurologisk expertis och då inte enbart för akutskedet utan också för uppföljningen. Den neurologiska utvecklingen måste exporteras till landets alla delar. Att samarbeta mellan sjukhus, landsting, regioner, exempelvis i ett annat anställningsförhållande där länsneurologen är anställd på närmaste universitetssjukhuset.

Då kunde en regelrätt vidareutbildning garanteras genom att till exempel var tredje år förlägga tjänstgöringen till

universitetssjukhuset, som i sin tur skickar en ersättare till länsdelssjukhuset. Universitetssjukhusen måste utbilda både för det egna sjukhusets behov, men också för hela regionens behov.

4. Nationella riktlinjer för hur enskilda neurologiska sjukdomar bör omhändertas och vilka behandlingar som ska erbjudas behövs för i första hand de neurologiska folksjukdomarna, epilepsi, Parkinsons sjukdom och MS. Men sedan, i nästa fas, även för de övriga diagnosgrupperna.

5. Professionen själv måste skapa kvalitetsregister som är kliniskt användbara och detta arbete kräver både personer och finansiering.

Neurologins fantastiska utveckling fortsätter. Det gäller nu att fortsätta arbetet med att synliggöra och sprida kunskap om neurologins möjligheter genom samverkan på alla nivåer, både lokalt, regionalt och nationellt.

REFERENSER

1. Landt-blom A-M et al. Svensk Högspecialiserad vård bland de sämsta i Västeuropa. DN debatt 2007.
2. Smits A et al. Neurologi i förvandling – från diagnostisk till terapeutisk disciplin. Läkartidningen 2008; 36(105): 2413-2416.
3. Smits A et al. Svensk neurologi i behov av kraftig resursförstärkning. Läkartidningen 2008; 36(105):2428-2429.
4. Nilsson Remahl I et al. Antalet neurologer behöver fördubblas under den kommande tioårsperioden. Läkartidningen 2012; 19 (109):970.



INGELA NILSSON REMAHL
fd ordf i Svenska neurologföreningen, ingela.nilsson-remahl@karolinska.se

I Hudiksvall har det inte funnits en neurologmottagning på tio år. Det drev fram utvecklingen av ett neurologteam av kurator, sjukgymnast, logoped, arbetsterapeut och dietist för att samordna de neurologiska patienternas ganska tunga vårdbehov. Teamet samarbetar med neurologmottagningen i Gävle – även om det just nu också är brist på neurologer där!

I brist på neurologer har ett särskilt neurologteam med andra professioner än läkare och sjuksköterskor bildats vid sjukhuset i Hudiksvall, det nordligaste av Landstinget Gävleborgs två sjukhus. Redan efter ett halvårs arbete har tillströmningen av patienter ökat snabbt.

– Vi har den ganska grundläggande ambitionen att ge så god vård och rehabilitering som möjligt med de samlade resurser som finns här vid sjukhuset. Det är klart att vi kan drömma om att få tillbaka fasta neurologer, men nu ser verkligheten ut som den gör, konstaterar Margaretha Olgarsson, sjukgymnast



HUDIKSVALLS SJUKHUS

Läkarbrist drev fram



Teamträff i Hudiksvall med sjukgymnast Margaretha Olgarsson, kurator Maria Jansson, sjukgymnast Marianne Skoglund, dietist Emma Lundmark och arbetsterapeut Maria Vixell.

ett neurologteam



Margaretha Olgarsson

och något av eldsjäl bakom satsningen i Hudiksvall på ett neurologteam.

En särskilt neurologmottagning med två läkare fanns vid sjukhuset fram till för ungefär tio år sedan. När det inte gick att rekrytera specialister till det förhållandevis lilla länsdelssjukhuset i norra Hälsingland utvecklades verksamheten.

ÅTERKOMMANDE TEAMTRÄFFAR

Även läkarbrist vid länssjukhuset i Gävle, längst i söder i länet, ställer till problem. Tidigare har neurologer därifrån regelbundet besökt Hudiksvalls sjukhus, men under hösten har det inte varit möjligt.

– Teamet önskar en nära samverkan med neurologmottagningen i Gävle. Vi kan aldrig ersätta dem när det gäller di-

agnostik och medicinering, men däremot komplettera med andra aspekter som är viktiga ur ett patient- och anhörigperspektiv, säger Margaretha Olgarsson.

– Drömmen är att teamet i alla fall kan få tillgång till deras kompetens och att läkare eller sjuksköterska därifrån deltar i våra möten. Om det inte går att ha dem på plats kan det fungera via videokonferens, men det är en förhoppning på sikt nu när arbetssituationen är så ansträngd i Gävle.

Det är fredag när Neurologi i Sverige kommer på besök och det är dags för en av de återkommande teamträffarna som vanligtvis hålls varannan vecka.

En efter en kommer deltagarna och fyller det lilla konferensrummet. Kura-

torer och sjukgymnaster, två vardera, plus logoped, arbetsterapeut och dietist.

När träffarna startade i början av året fanns en osäkerhet om de exakta formerna för arbetet. Men efter det första halvåret har det visat sig att behovet varit stort med remisser både från andra delar av slutenvården i Gävleborg och så kallad egen vårdbegäran från patienten själv eller med hjälp från anhöriga.

TÄCKER NORRHÄLSINGLAND

Teamets arbetsområde sträcker sig över den norra delen av landskapet Hälsingland. Den södra delen av landskapet, med Bollnäs sjukhus som centrum, har sedan den 1 april lagts ut på entreprenad till Aleris. Länets sydligaste del, landskapet Gästrikland, är Gävle sjukhus domäner.

– Det är fantastiskt vilket arbete teamet gör med knappa resurser, tycker den ansvariga vårdenhetschefen för rehabilitering Anna Gustavsson.

– Jag är full av beundran och teamet fyller verkligen ett behov utifrån att det saknas neurologer i den här delen av länet. Trycket på neurologmottagningen i Gävle är så hårt. Det här ett väldigt bra komplement till dem.

– Det är goda initiativ av det här slaget man välkomnar extra mycket som chef. Nu har en diskussion om utvecklingsprojekt med neuroteam i hela landstinget kommit igång och Hudiksvall har lite grand visat vägen i det arbetet.

På mötet där patientärenden diskuteras får vi förstås inte vara med, men Anna Gustavsson delar gärna med sig om hur det brukar gå till:

– Det är korta, effektiva möten. Rakt på sak. Den här patienten har jag träffat, de här problemen finns. Kan vi hjälpa åt för att hitta en lösning? Hela tiden lösningsorienterat och inriktat på att hitta vägar framåt. Det är rehabplanering som ger resultat och som stärker de medarbetare som deltar i respektive yrkesroller.

Margaretha Olgarsson ler igenkännande och tillägger:

– Det är väldigt mycket verkstad, om man får kalla det så. Att skraddarsy insatser och stämma av med kollegor om träningsprogram och andra insatser verkar vettiga.

SMIDIGA KONTAKTVÄGAR

Första teamträffen hölls i mars och fram till början av oktober hade 45 patienter passerat teamet genom landstingsinterna remisser eller som egen vårdbegäran. Parkinson och MS är vanliga diagnoser.

– Det har funnits neurologteam tidigare men nu har vi fått tänka i lite nya banor när specialistläkare saknas. Första tanken dök upp för något år sedan då jag och en sjukgymnastkollega, Marianne Skoglund, började diskutera och vi upplevde båda att vi kände oss lite frustrerade och i behov av att ha ett bredare patientperspektiv, berättar Margaretha Olgarsson.

– Vi upplevde att färre patienter med neurologiska sjukdomar remitterades till våra enheter, trots att vi visste att patienterna fanns. Till saken hör också att omorganisationer gjort att olika professioner i Hudiksvall hamnat längre från varandra och det såg vi som olyckligt.

Marianne Skoglund tillägger att kontaktvägarna ofta är smidigare på ett mindre sjukhus, vilket gör det lättare att bygga upp ett tvärprofessionellt samarbete.

Margaretha Olgarsson ser fördelar i ett trygghetsperspektiv för både personal och patienter:

– Det kan ju vara ganska tunga patienter när det handlar om livslånga sjukdomar. Vi som jobbar med dem kan behöva stödja varandra och patienterna upplever det som en trygghet att vi följer upp deras utveckling på ett mer heltäckande sätt.

En form av checklista, med korta frågor kopplade till varje profession, brukar användas när enskilda patienter diskuteras under teamträffarna. Det kan ofta resultera i att ett par professioner samverkar för patientens bästa. Uttrycket ”haka i varandras kompetens” återkommer när konkreta exempel nämns.

– Ett sådant samarbete kan vara sjukgymnast och arbetsterapeut med fokus på träning och aktiviteter. Men det kan också vara att jag som sjukgymnast samverkar med dietist för en Parkinson-patientens bästa med både tränings- och kostperspektiv, en patientgrupp som ofta har svårt att hålla vikten, säger Margaretha Olgarsson.

– Jag tror att betydelsen av fysisk träning underskattas när det gäller Parkin-

sonpatienter. Det är min egen kliniska erfarenheter och jag tycker att det framgår av nya studier också.

RÖSTTERAPIKOMPETENS FINNS

Dietisten Emma Lundmark berättar hur ett samarbete med logoped kan gå till:

– Vi jobbar nära varandra för att kartlägga sväljningsstörningar och kanske behöver kosten konsistensanpassas. Det känns som ett bra stöd och naturligt att ta hjälp om så krävs. Det finns ingen prestige i detta utan patientens bästa är hela tiden i fokus.



Maria Vixell

”Nu har en diskussion om utvecklingsprojekt med neuroteam i hela landstinget kommit igång och Hudiksvall har lite grand visat vägen i det arbetet.”



MS-patienten Åsa Järgergård får träningsstöd av sjukgymnasten Margaretha Olgarsson.

"Uttrycket 'haka i varandras kompetens' återkommer när konkreta exempel nämns."

Vid sjukhuset finns kompetens för så kallad LSVT-behandling (Lee Silverman Voice Treatment), ett koncept där logoped arbetar med Parkinsonpatienten

ter i behov av intensiv röstterapi.

Teamets kuratorer har rollen att komplettera den medicinska kompetens som ges till patienten.

– Vi lyfter fram det friska i patienten, att undvika att bli sin sjukdom, ett salutogent förhållningssätt som kräver en hel del känsla och att vara lyhörd för att patienter reagerar olika. Det är en oerhörd process att ta till sig och lära sig att leva med en diagnos som aldrig kommer att försvinna. Och det är väldigt svårt att förutse hur en patient reagerar. För oss är det mycket värdefullt att finnas med i teamet och få ett helhetsperspektiv på vård och rehabilitering.

I flera år har Landstinget Gävleborg varit ett av de landsting med allra största bristen på neurologer. Men Elisabeth Brickman, enhetschef vid neurologmottagningen i Gävle, tycker sig nu se en



ljusning som på sikt kan påverka vård och rehabilitering vid Hudiksvalls sjukhus positivt.

– För närvarande har vi 2,3 överläkartjänster och 2 ST-läkare under utbildning. En halvtid är på väg att sluta men det tillkommer en utlandsrekryterad neurolog efter nyår.

– Jag ser förutsättningar för en långsam förbättring och vi har en ganska bra situation med hyrläkare med flera specialister som återkommit under flera år och bidragit till en viss kontinuitet, säger Elisabeth Brickman.



FREDRIK MÅRTENSSON
frilansjournalist

NEUROLOGTEAMET VID HUDIKSVALLS SJUKHUS

- Teamet består av sjukgymnaster, kuratorer, dietist, logoped och arbetsterapeut.
- Teamträffar hålls varannan vecka och patienter remitteras från andra delar av slutenvården eller via egenremiss.
- Sjukhuset i Hudiksvall är det näst största i Gävleborgs län med ett upptagningsområde på runt 130 000 invånare.
- Neurologmottagning fanns tidigare vid sjukhuset men finns numera endast i Gävle.

Att arbeta som neurolog i Nya Zeeland

På andra sidan jordklotet, långt ute i Stilla Havet, ligger två stora, kuperade öar som utgör landet Nya Zeeland. Dit reste Christer Nilsson, Minneskliniken i Lund, för att arbeta som neurolog under ett år. Han blev den tredje svenske neurologen i rad som fyllde vakansen inom neurologin vid sjukhuset. Av flera skäl är det brist på neurologer i Nya Zeeland, vilket öppnar för möjligheten för fler. **Christer Nilsson** berättar här om sitt år i Nya Zeeland, en vistelse som han varmt rekommenderar.

Min fru och jag hade sedan länge diskuterat möjligheten att bo och jobba utomlands och nu fanns det en möjlighet för mig att vikariera vid Waikato Hospital i Hamilton på Nordön. Waikato Hospital är ett stort regionsjukhus med de flesta specialiteter och verksamheter representerade, förutom de mest högspecialiserade behandlingarna (exempelvis DBS) som är begränsade till 1–2 sjukhus i landet. Sjukhuset har ett primärt upptagningsområde på 370 000 invånare och är tertiärt center för totalt cirka 850 000 invånare med flera mindre sjukhus inom detta större område.

Det bedrivs neurologisk och neurofysiologisk mottagningsverksamhet medan neurologin däremot inte har någon egen vårdavdelning vid sjukhuset. Majoriteten av inneliggande patienter med neurologiska sjukdomar som stroke, epilepsi och huvudvärk omhändertas därför av medicinkliniken och dess läkare och neurologerna bedömer dessa patienter på konsultbasis vid behov. Barnneurologi handläggs av pediatriker. Inom öppen vård tar husläkarna stort ansvar för patientens behandling och uppföljning.

För närvarande arbetar fem neurologer vid Waikato Hospital, varav en huvudsakligen med stroke. Begränsad konsultverksamhet till omgivande mindre sjukhus sker också. I övrigt arbetar tre specialistsjuksköterskor, två "technicians" (neurofysiologi) och administrativ personal vid neurologiska kliniken. Två randande ST-läkare ("registrars") i invärtesmedicin och en AT-läkare ("house officer") är alltid knutna till kliniken.



"Det var slående vilken kunskap och kompetens de yngre läkarna hade och de var ett oerhört stöd när jag hade ansvar för inneliggande patienter."



Kajakpaddling med familjen till Cathedral Cove, Coromandel.

Det var slående vilken kunskap och kompetens dessa yngre läkare hade och de var ett oerhört stöd när jag hade ansvar för inläggande patienter. Jag var specialisten som skulle bedöma de mer komplicerade neurologiska sjukdomsfallen och ta beslut om utredning och behandling. Underläkarna förde journal, skrev remisser och tog kontakt med andra klinikers registrars när vi behövde konsultera någon annan specialist.

En av de största skillnaderna mellan neurologin i Nya Zeeland och Sverige är att neurofysiologi inte är någon egen specialitet i Nya Zeeland. Neurologerna i landet har därför i de flesta fall genomgått träning i neurofysiologi och förväntas kunna tolka resultatet av EEG och neurografi. Däremot är förmågan att utföra och tolka EMG begränsad till vissa neurologer som har specialiserat sig på detta. Neurologikliniken

vid Waikato Hospital utför och tolkar EEG (för både barn och vuxna), neurografi och EMG.

LÄKARNA UTAN VIT ROCK

Det är inte någon stor kulturkrock att komma som svensk till Nya Zeeland, vare sig inom sjukvården eller i samhället i stort. Skillnaderna ligger främst i detaljerna. Läkarna är civilklädda på jobbet, möjligen med ett stetoskop draperat runt halsen. En hel del manliga överläkare ("consultants") bär fortfarande slips medan de flesta underläkare och många av specialisterna nöjer sig med skjorta. För både manliga och kvinnliga läkare gäller således klädkoden "prydlig, hel och ren", men inte uppklädd. Övrig personal bär däremot oftast uniform, även om undantag finns.



Arbetsveckan inleddes med röntgenrund.

För sluten vård förs journalen i form av handskrivna anteckningar i pappersjournal, med alla yrkeskategoriers anteckningar i samma journal, i kronologisk ordning. Handstil och en stor mängd mer eller mindre relevanta förkortningar kan ställa till problem och ibland var vi tre läkare som försökte tolka en kollegas anteckning.

Min favoritförkortning var TLC (Tender Loving Care), men vanligare var förkortningar för symtom och fynd, till exempel SOB (Shortness Of Breath) eller PEARL (Pupils Equal And Reactive to Light). I övrigt lagrades den mesta informationen elektroniskt, inklusive labsvar, röntgensvar och anteckningar i öppen vård. Dessa anteckningar gjordes i form av brev till patientens husläkare eller andra specialister.

En av de största skillnaderna jämfört med Sverige är de begränsningar som finns för både förskrivning av läkemedel och beställning av ovanligare eller dyra undersökningar. Det är betydligt svårare för läkemedelsbolagen att få subvention för nya läkemedel än i Sverige. Många subventionerade läkemedel kan dessutom bara förskrivas på "Special Authority", vilket innebär att andra, billigare, alternativ ska ha prövats först eller att patienten måste uppfylla vissa medicinska krav innan subvention för läkemedlet godkänns.

Även generika kan vara belagda med Special Authority, till exempel måste två olika SSRI-preparat ha prövats innan man får förskriva mirtazapin. Förskrivning av gabapentin för smärta måste föregås av behandlingsförsök med tricykliska. Ansökan och godkännande av denna typ av Special

Authority sker visserligen elektroniskt men innebär ändå ett merarbete som kan kännas överdrivet.

Från en neurologisk synvinkel var restriktionerna av sjukdomsmodifierande behandling vid MS det mest plågsamma för doktor och patient. Patienten var tvungen att ha minst EDSS 2,5 och minst två skov de senaste 24 månaderna för att vara berättigad till subvention av interferonbehandling. Nya och dyrare läkemedel som natalizumab omfattades överhuvudtaget inte av läkemedelssubventionen utan användning måste godkännas och finansieras lokalt av sjukhuset.

Sammanfattningsvis innebär dessa restriktioner att myndigheterna har bättre kontroll över läkemedelskostnaderna medan man som läkare i offentlig vård har färre läkemedel att använda sig av, vilket i vissa avseenden minskar möjligheten till optimal behandling av patienterna.

PATIENTEN BETALAR FÖR PRIVAT VÅRD

Eftersom jag bara arbetat inom offentlig vård i Nya Zeeland kan jag inte gå in i detalj på hur den privata vårdsektorn fungerar. Den nyzeeländska regeringen har dock en mycket positiv syn på privat vård och har stimulerat utvecklingen av denna. Längs gatorna runt sjukhuset var det fullt med privata läkarhus representerande de flesta specialiteter. En stor skillnad gentemot Sverige är dock att den privata vården inte finansieras via skattemedel, med ett undantag (se nedan). I stället betalar patienten själv eller via privata sjukförsäkringar.

Nya Zeeland har dock ett system för kompensation vid skador till följd av olyckor som kallas ACC (Accident Compensation Corporation). Vid alla typer av skada som uppstått vid olyckor, inklusive ryggont när du var på gymmet eller lyfte ditt barn, är du berättigad till snabb utredning och behandling inom antingen offentlig eller privat vård där kostnaderna täcks av staten. Eftersom sjukdom (till exempel cancer eller MS) inte berättigar till ACC har man skapat ett snedvridet system som endast gynnar patienter med vissa medicinska tillstånd men inte andra.

Fördelen för läkare och övrig sjukvårdspersonal är att ACC även täcker kostnaderna för vårdskador. Nya Zeeland har därför inte utvecklat den kultur av stämningar för eventuell felbehandling som grasserar i USA och flera andra länder.

Jag tyckte stundtals att det var plågsamt att se hur olika människor behandlades beroende på om de hade råd med privat vård eller inte. Det gällde i och för sig främst tillgängligheten till vård även om det också kan gälla behandling (vid till exempel MS). Resurserna för utredning var snarare större på vår mottagning på sjukhuset än på den privata neurologmottagningen i staden, där för övrigt två av mina kollegor arbetade två dagar i veckan. Inte sällan sökte en patient först privat, men hade inte råd med uppföljande utredning eller behandling och remitterades därför vidare till sjukhuset där de fick träffa en annan, eller samma, neurolog.

Denna uppdelning mellan "folk och folk" är numera en relativt allmängiltig företeelse i Nya Zeeland och gäller även inom skolan där privat, självfinansierad skolgång är vanlig bland de som har råd med detta. Generellt håller offentlig sjukvård och skola fortfarande hög standard och omfattar alla. Där finns dock märkbara skillnader jämfört med Sverige. Exempelvis gör en kombination av mer utbredd fattigdom, sämre skolhälsovård och andra faktorer att reumatisk feber fortfarande förekommer bland barn.

"Det är inte någon stor kulturkrock att komma som svensk till Nya Zeeland, vare sig inom sjukvården eller i samhället i stort."

MÄNNISKORNA OCH KLIMATET

Vi blev mycket väl mottagna i Nya Zeeland. Människorna är vänliga och hjälpsamma, vilket vi märkte både på arbetet och privat. Även mötet med patienter präglades överlag av vänlighet och samförstånd. Man skulle nog kunna säga att folk har liknande kynne i Sverige och Nya Zeeland, kanske beror det på att vi är relativt glesbefolkade länder som ligger i periferin av världen.

Ursprungsbefolkningen, maori, utgör 16 procent av landets befolkning och utgör en ännu större andel i Waikatoregionen. Det ingår en hel dags introduktion på sjukhuset i maoriernas

kultur, språk och historia. När det gäller samverkan med mer traditionella maorier räcker det oftast med lyhördhet, flexibilitet och respekt för individen i kommunikationen.

Jag minns särskilt familjemötet ("family meeting") kring en mycket ung strokepatient där runt 12 personer från 4 generationer hade samlats i patientens enkelrum. Generellt anser jag dock att faktorer som utbildningsnivå, inkomst och sysselsättning har större betydelse vid patientmötet än den etniska bakgrunden.

Klimatet i Nya Zeeland är, liksom folket, vänligt, åtminstone på norra halvan av Nordön där vi bodde. Jag och mina kollegor åt lunch på sjukhusmatsalens terrass året runt när det inte regnade. Även om det kan bli nattfrost på vintern går eftermiddagstemperaturen oftast upp till 15 grader, medan temperaturen på sommaren varierar mellan 20–30 grader. Träd och buskar blommar året runt och mitt bestående minne av Nya Zeeland är en kompakt grönska och ett milt klimat. Det växlar snabbt mellan regn och sol och är mer sällan ihållande mulet uppehållsväder (som här i Skåne). Solen är för övrigt precis så stark som man hört, även om man bara behöver vara försiktig på sommarhalvåret.

HUR GÖR MAN?

För att få ett vikariat i Australien eller Nya Zeeland kan man vända sig till en bemanningsfirma, till exempel Wavelength (www.wave.com.au) eller Global Medical Staffing (www.gmedical.com). Man kan också ta kontakt direkt med sjukhus i respektive land eller använda personliga kontakter.

Eftersom neurologerna i båda dessa länder är dubbelspecialister i invärtesmedicin och neurologi kvalificerar en svensk specialistutbildning i neurologi inte automatiskt till full specialiststatus. Man måste därför ansöka om "provisional general registration" i stället, vilket dock är tillräckligt för arbete som specialist under överinseende av någon kollega vid sjukhuset.

I Australien har det på senare tid blivit ytterst svårt att få jobb som neurolog om man endast har svensk specialistutbildning i neurologi. Australien har dessutom en drakonisk medicinsk byråkrati med tre seriekopplade myndigheter som tar tre månader vardera på sig för att handlägga ansökningar. Nya Zeeland har av nödvändighet en mer pragmatisk inställning.

Eftersom Australien och Nya Zeeland har gemensamma regler för registrering av läkare åker många läkare och annan sjukvårdspersonal från Nya Zeeland till Australien för att arbeta eftersom lönerna är högre där. Personalen på Waikato Hospital var därför från jordens alla hörn. Efter tre månader var mina papper i ordning, inklusive arbetstillstånd. Det gäller dock att man har alla sina intyg om läkarexamen, legitimation och specialistutbildning (gärna även specialistexamen) tillgängliga innan man inleder ansökningsförfarandet.

För att arbeta som läkare i Nya Zeeland krävs även att man gör ett engelskt språkprov, IELTS, som omfattar läs- och hörförståelse, en skrivuppgift och ett muntligt prov. Ett sammanlagt betyg på 7,5 av maximalt 9,0 krävs. För att vänja sig vid frågornas karaktär kan det vara klokt att göra gamla prov först och eventuellt införskaffa den manual som publicerats för proven.

"Myndigheterna har bättre kontroll över läkemedelskostnaderna medan man som läkare i offentlig vård har färre läkemedel att använda sig av."

POSITIV ERFARENHET

Anledningarna till att det är brist på neurologer i Nya Zeeland är sannolikt flera, men dubbelspecialiseringen i invärtesmedicin/neurologi tar tid och den senare delen kräver oftast vistelse i minst ett år utanför Nya Zeeland, vanligen i England, USA eller Australien. För den som vill bli "advanced registrar" i neurologi räcker det dessutom inte med att ha ett erbjudande om en anställning på en klinik; man måste dessutom bli godkänd för specialisering av en nationell kommitté av neurologer. Detta borgar möjligen för god "kvalitet" på neurologerna i landet, men gynnar knappast rekryteringen.

För oss som redan är neurologer finns det således fortfarande goda möjligheter att få tillfälliga vikariat i Nya Zeeland.

Jag och min familj hade en oförglömlig vistelse "down under" och vi kan varmt rekommendera detta till andra läkare eller läkarfamiljer som vill ha omväxling och ett mindre äventyr utan alltför stora språkliga eller kulturella skillnader mot hemma. Våra barn (10, 12 och 14 år) blev mycket väl mottagna i skolan och i olika idrottsföreningar, vilket innebar att också de har med sig många positiva erfarenheter hem från Nya Zeeland. Efter hemkomsten har jag insett att för mig personligen blev vikariatet på Waikato Hospital en sorts arbetssemester, där jag fick en paus från många av de uppdrag som vanligen upptar min tid både i arbetet och på fritiden.

Jag och min familj hoppas kunna återvända någon gång i framtiden till den vänliga, gröna ön vid världens ände!

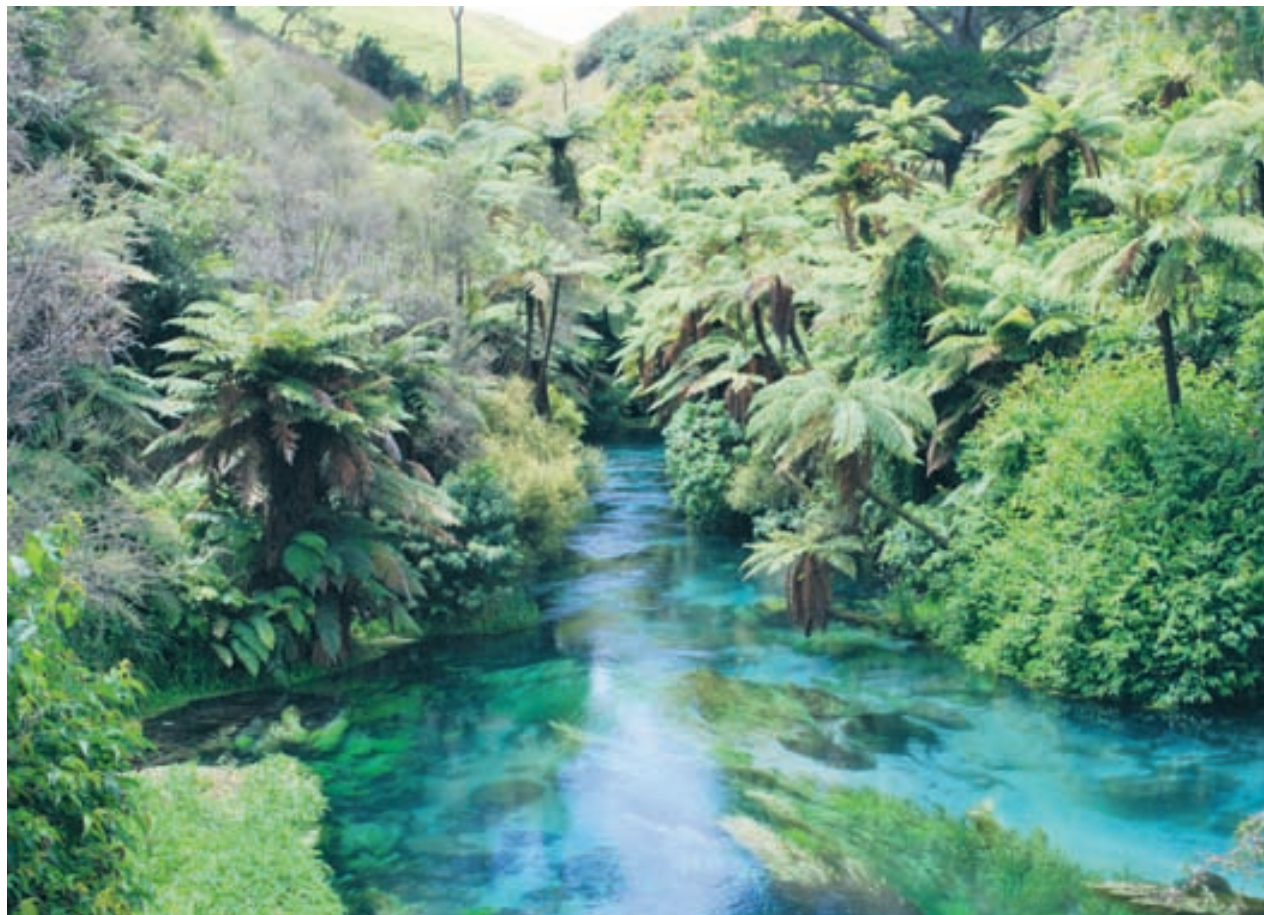


CHRISTER NILSSON

Minneskliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
christer.nilsson@med.lu.se

INTRESSERAD AV NYA ZEELAND?

Neurologiska kliniken vid Waikato Hospital söker en neurolog från juli 2013. Kontakta Christer Nilsson så förmedlar han gärna kontakt med kliniken.



Trädorbunkar och annan grönska längs Blue Streams klara vatten.



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



Vanliga demenser och deras manifestationer är numera välkända, så att Alzheimers sjukdom eller vaskulär demens ofta kan diagnostiseras säkert. Demenser är dock en mångskiftande kategori och kunskapen ökar stadigt om hur symtombilder och patologi varierar. Denna artikel ger en översikt över ovanliga neurodegenerativa demenser, atypiska Alzheimer varianter och vanliga demenser som lätt feldiagnostiseras.

Demens är ett syndrom som består i en omfattande och ofta tilltagande försämring av kognitiva och funktionella förmågor. Syndromet kan ha en mängd orsaker och kan också klassificeras på skilda sätt.

Utifrån symtombilden och dess samband med hjärnskadans lokalisering kan demens indelas i syndrom där påverkan är:

- *limbisk* med övervägande eller avgränsad amnesi;
- *temporoparietal* med engagemang av högre kortikala funktioner, delvis beroende på vilken hjärnhalva som drabbas hårdast;
- *frontal/temporal* med antingen exekutiv dysfunktion eller beteendestörning, med språkstörning som också kan uppträda för sig;
- *subkortikal* med uppmärksamhetsbrister, psykomotorisk långsamhet och vidhängande neurologiska symptom tidigt i förloppet;
- *bakre kortikal atrofi* med framträdande visuospatiala svårigheter och optisk agnosi.

Flera kliniska fenotyper kan i princip förekomma hos en patient. Av det skälet, och även med tanke på val av behandling är det bättre att försöka diagnostisera demens utifrån etiologin. Man skiljer då på:

- *neurodegenerativa,*
- *cerebrovaskulära,*
- *infektiösa,*
- *toxiska,*
- *posttraumatiska,*
- *metabola* och
- *sekundära* demenser.

Den vanligaste demensformen är Alzheimers sjukdom, därefter vaskulär demens med småkärlssjukdom. Prevalensen av demens i Europa uppskattas till 125 fall per 10 000, av vilka 50–75 procent orsakas av Alzheimers sjukdom och 25–50 procent av vaskulär demens¹. Enligt projektet "Sällsynta demensformer" har övriga demensformer en sammanlagd prevalens av 31,25 per 10 000².

Denna översiktsartikel ägnas främst åt ovanliga former av neurodegenerativa demenser. Dessutom behandlas några vanliga demenser som ofta diagnostiseras fel, och ovanliga symptom vid Alzheimers sjukdom. Kliniska och patologiska kännetecken på varje sjukdom diskuteras i texten medan typiska undersökningsfynd sammanfattas i tabell 1.

NEURODEGENERATIVA DEMENSER

Neurodegenerativ sjukdom utmärks dels av ett fortskridande bortfall av synapser och neuron, dels av patologiska proteinansamlingar. I framtiden kommer neurodegenerativa sjukdomar och

demenser troligen att indelas efter proteinpatologi i:

- *amyloidopatier,*
- *tauopatier,*
- *synukleinopatier,*
- *ubikvitinopatier,*
- *TDP-43-opatier* osv.

Vissa av dessa uppträder familjebundet medan andra uppkommer genom konstaterade eller ännu okända genetiska mutationer.

■ ALZHEIMERS SJUKDOM MED TIDIG DEBUT

Ärftlig Alzheimers sjukdom med tidig debut och autosomal dominant nedärvning är mycket sällsynt. Den utgör 1–2% av Alzheimerfallen och orsakas av mutationer i någon av tre gener: amyloid-prekursorprotein (APP) på kromosom 21 samt presenilin-1 (PSEN-1) och presenilin-2 (PSEN-2) på kromosom 14. Symptomdebuten för vardera mutationen är i åldrarna 40–54, 35–55 och 45–88 år. Förloppet är aggressivt och leder tidigt till döden³. APP-mutationer har påträffats hos tolv familjer världen över, PSEN-1 hos ungefär 70, medan PSEN-2 bara har beskrivits hos sju familjer. Bärare av PSEN-1 mutationer utvecklar ofta under sitt korta förlopp myoklonus och generaliserade epileptiska anfall. Diagnosen ställs på grundval av känd

*Ovanliga
demenssjukdomar*

TYPISKA UNDERSÖKNINGSFYND VID OLIKA DEMENSDIAGNOSER

Diagnos	DT	MRI	SPECT	EEG	CSV
Alzheimers sjukdom presenil debut	Hippocampus (Hc) atrofi, generell atrofi, kan vara normal	Biparietal atrofi, atrofi i bakre gyrus cinguli, Hc kan vara normal	Behöver inte visa några förändringar	Ns (förlängsamad BA*, ofullständig blockering); BA kan vara normalt	Ökad t-tau och p-tau, nedsatt b-amyloid; Ibland bara b-amyloid eller t-tau patologi, ofta förhöjt NFL (om vaskulärt inslag)
FTLD Frontal / beteendevariant	Fronto-temporal atrofi (ofta hö>vä) Ofta Hc/amygdala atrofi	Se DT	Nedsatt perfusion frontalt-antertemporalt	Normalt	Normal profil eller ibland förhöjt t-tau, ofta förhöjt NFL
FTLD Progressiv icke-flytande afasi	Fronto-temporal atrofi (vä>hö)	Se DT	Se ovan	Normalt	Se ovan
FTLD Semantisk demens	Initialt subtila förändringar	Oproportionerlig (främre) temporal atrofi, mer vanligt primär vänstersidig atrofi	Nedsatt temporal perfusion, ofta asymmetrisk (vä eller höger)	Normalt	Se ovan
Creutzfeldt-Jakobs sjukdom	Onödigt vid denna frågeställning	Kraftigt ökad signal på DWI i caput nuclei caudatus. Högsignalerande girdanger i cortex. Högsignalerande pulvinar thalamuskärnor	Onödigt vid denna frågeställning	Förlängsamad BA 2-4 Hz oftast, trifasiska SW-komplex	Kraftigt förhöjt t-tau och NFL, låg p-tau/t-tau-kvot, positivt 14-3-3-protein (ej alltid initialt!)
Demens vid Parkinsons sjukdom	Onödig	Oftast helt normal	DaTSCAN: minskat upptag i caudatus och globus pallidus	BA < 8 Hz	Normal profil av biomarkörer
Demens med Lewykroppar	Normal Onödig	Ofta helt normal eller generell atrofi	Nedsatt perfusion parietooccipitalt; DaTSCAN: minskat upptag i caudatus och globus pallidus	BA < 8 Hz, oftast SW temporalt	Ofta nedsatt b-amyloid
Progressiv supranukleär pares	Ofta helt normal	Uttalad atrofi av mesencephalon, "kolibritecken" på sagittala eller "morning glory-tecken" på transversala projektioner	Ingen konklusiv bild	Normalt eller förlängsamad BA	Ofta förhöjt NFL
Kortikobasal degeneration	Generell atrofi, asymmetriska ventriklar	Kortikal atrofi, ofta biparietal och bitemporal. Ökad signal i parietala gyri på FLAIR; asymmetri!	Ingen konklusiv bild	Normalt eller förlängsamad BA	Möjligen förhöjt NFL
PKAN	Ingen konklusiv bild	"Eye of the tiger"-tecken: central hyperintensitet i globus pallidus med omgivande hypointensitet	DaTSCAN: generellt normal	Normalt eller förlängsamad BA; Juvenil form möjligt snabb aktivitet	—

familjebakgrund och rutinmässig demensutredning med kliniska bedömningar, neuroradiologiska undersökningar, likvoranalys och genetisk diagnostik för att påvisa känd mutation eller screena för tidigare okänd mutation.

■ FRONTOTEMPORAL LOBÄR DEGENERATION (FTLD) OCH

■ FRONTOTEMPORAL DEMENS (FTD)

Frontotemporal demens (FTD) betraktas som sällsynt men är lika vanlig som Alzheimers sjukdom bland personer under 65 år. Den anses allmänt utgöra 5 procent av alla demensfall. Debutåldern spänner från 30 till 82 år. Nära hälften av FTD-fallen har liknande sjukdomsfall i familjen, och den genetiska bakgrunden är stark genom mutationer i programulinogenen (PGR) och genen för det mikrotubulibundna proteinet tau (MAPT).

Nyligen upptäcktes att en expansion av en hexanukleotidsekvens i genen C9orf72 är en viktig faktor i autosomalt dominant nedärvd FTD och den främsta orsaken till FTD med motorneuronsjukdom.

Sjukdomen har annars flera kliniska fenotyper:

- *beteendevarianten av FTD med övervägande personlighetsstörning (bvFTD)*;
- *progressiv ickeflytande afasi* (eng. progressive non-fluent aphasia, PNFA) med reducerat taltempo, svårigheter att hitta ord (anomi) och att bilda komplexa meningar (agrammatism) liksom att viljemässigt styra talmotoriken (verbal apraxi);
- *semantisk demens (SD)*, även kallad progressiv flytande afasi med associativ agnosi, där utmärkande drag är svår anomni och tilltagande oförmåga att ge mening åt ord och sinnesintryck;
- *FTD-MNS med samtidig motorneuronsjukdom*.

Den gemensamma morfologiska nämnaren för de kliniskt skilda FTD-formerna är frontotemporal lobär degeneration (FTLD)⁴. Dessutom har de olika fenotyperna en viss gemensam neuronal och glial patomorfologi. Bakom FTLD finns dock en rad möjliga molekylära mekanismer och utifrån dessa kan följande histologiska undertyper urskiljas:

Tau-positiv

- *Pick-kroppar* (Picks sjukdom i sträng bemärkelse);
- *FTD med parkinsonism och mutation i taugen på kromosom 17 (FTDP-17)*;
- *progressiv supranukleär pares*;
- *kortikobasal degeneration*;
- *silverkornssjuka* (demens med argyrofila korn);
- *senil demens av neurofibrillär typ* (eng. 'tangle-only dementia').

Tau är ett mikrotubulibundet protein som är viktigt för axontransporten och har sex isoformer. Kvoten mellan isoformer med tre och fyra repetitioner är jämn i den friska hjärnan och vid Alzheimers sjukdom, men rubbad vid tauopatier som progressiv supranukleär pares och kortikobasal degeneration.

Tau-negativ

- *ubikvitin-positiv med TDP-43-proteinopati*;
- *demens utan bestämd histopatologi (DLBD) med neuronbortfall och glios*;
- *FTD med motorneuronsjukdom knuten till kromosom 9*;
- *FTDP-17 med mutation i programulinogenen*. FTLD med TDP-43-reaktiva inklusionskroppar (FTLD-TDP) kan i sin tur indelas i tre histopatologiska mönster, typ 1–3, som har signifikanta samband med fenotyperna PNFA (typ 1), SD (typ 2) och FTD-MNS (typ 3).

■ PROGRESSIV SUPRANUKLEÄR PARES (PSP)

PSP uppträder sporadiskt och debuterar vanligtvis efter 50 års ålder. Sjukdomen klassades tidigare som ett Parkinson-plus-syndrom men betraktas numera ofta som en del av FTD-spektret, eftersom det finns en gemensam patologisk fenotyp. PSP kännetecknas av postural instabilitet och fall inom ett år efter symtomdebuten, liksom av inskränkta lodräta ögonrörelser. Symtom som stödjer diagnosen innefattar symmetrisk bradykinesi, rigiditet i nacke och bål, ingen effekt av levodopa och tidig subkortikal demens med ett fronto-dysexe-kutivt syndrom och minskat verbalt flöde⁶. Sjukdomen är ovanlig med en prevalens på 6,4 fall per 100 000.

Tre kliniska fenotyper har beskrivits:

- *Steele-Richardson-Olszewskis klassiska syndrom* med lodrät blickpares och tidig demensutveckling;
- *PSP-parkinsonism (PSP-P)* med asymmetrisk bradykinesi och rigiditet tidigt i förloppet samt
- *ren akinesi med fastfryst gång* ('pure akinesia with gait freezing'; PAGF) men utan demens minst fem år efter symtomdebuten⁷.

På senare tid har man uppmärksammat fall av PNFA som sedan utvecklat PSP. Förekomst av verbal apraxi hos dessa patienter predicerade tau-positiv patologi⁸. Den skiftande kliniska bilden gör det svårt att i tidigt skede differentialdiagnostisera gentemot andra Parkinson-plus-varianter som multipel systematrofi (MSA) och kortikobasal degeneration, likaså mot diffus Lewykroppssjukdom eller subkortikal vaskulär demens.

Den definitiva diagnosen fastställs post mortem genom patologiska fynd, däribland: pigmentförlust i substantia nigra avspglände nigrostriatal dopaminerg degeneration och tau-positiva

Tabell 1. Typiska* fynd med hjärnabbildning, EEG och i cerebrospinalvätska. Typisk bör inte tolkas som specifik för diagnosen. Tolkning görs i kontexten av komorbiditet, klinisk bild och sjukdomsförlopp. (Modifierat från vårdprogrammet för Minnesenheten, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge).

Förklaringar: DT = datortomografi; MRT = Magnetisk resonanstomografi; SPECT = Enkelfotonemissionstomografi; DaTSCAN = Dopamintransporterscintigrafi; EEG = Elektroencefalografi; CSV = Cerebrospinalvätska; FTLD = frontotemporal lobär degeneration; Hc = hippocampus; MTA = medial temporallobatrofi; GCA = global kortikal atrofi; DW = diffusionsviktad MRT, sekvens som visar vätskediffusionen i vävnaden; FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery, sekvens känslig för ödem; WMH = vitsubstansförändringar; F = frontal, T = temporal, P = parietal, O = occipital; SW = sharp-wave; BA = bakgrundsaktivitet, grundrytm i EEG; EA = episodisk aktivitet; n s = ospecifik; NFL = neurofilament light protein;

*Förlängsam BA betraktas vanligen som < 8 Hz; BA med långsam alfafrekvens 8-9 Hz är dock prevalent hos patienter med kognitiv störning med neurodegenerativ bakgrund.

inklusioner i flera subkortikala strukturer som basala ganglier, hjärnstammen och nucleus dentatus. Tau, särskilt isomeren med fyra repetitioner, inlagras i neuron och gliaceller.

■ KORTIKOBASAL DEGENERATION

(eng: *Corticobasal degeneration, CBD*)

I likhet med PSP har CBD betraktats som en främst sporadiskt förekommande parkinsonism och motorikstörning med debut omkring 60 års ålder. Den börjar i typiska fall med asymmetrisk rigiditet och dystoni med kortikala tecken som apraxi, kortikalt känselbortfall och anarkiska handfenomen ("alien limb"). Senare inträder reflexmyoklonus och sväljsvårigheter. Atypiska symtombilder, där progressiv afasi föregår de motoriska symtomen, har också rapporterats⁸. Dessutom går de kliniska bilderna vid PSP och CBD omlott, så att CBD kan ge lodrät blickpares och upprepade fall. Demensen vid CBD omfattar ickeflytande afasi och frontal exekutiv störning samt nedsatta räknefärdigheter och visuospatial förmåga som vid parietal dysfunktion⁹.

Histopatologiskt ses ansamling av 4-repeterat tau i neuron och glia, framträdande glios och uppsvällda akromatiska neuron. Både CBD- och PSP-patologi kan ge en klinisk bild utan extrapyramidalt inslag, exempelvis progressiv afasi och beteendevarianten av FTD. Omvänt kan det för CBD typiska kliniska syndromet ha annan patologi, till exempel med ett mönster som vid Alzheimers sjukdom. I sådana fall används numera ofta termerna kortikobasalt syndrom eller PSP-syndrom för att hålla isär rent kliniska symtombilder och klinisk-patologiska entiteter¹⁰.

■ LBD-LEWYKROPPSDEMENSER

(eng: *Lewy body dementias, LBD*)

Onormala inklusioner av alfa-synuklein förekommer vid flera neurodegenerativa sjukdomar. Bland dessa är demens ett typiskt drag vid demens med Lewykroppar liksom en sen men vanlig icke-motorisk komplikation vid Parkinsons sjukdom (PS). Både klinisk praxis och omvårdnad gör det befogat att skilja på dessa två tillstånd. Emellertid finns molekylärbiologiska skäl att sammanföra demens med Lewykroppar och demens vid Parkinsons sjukdom under beteck-

ningen *Lewykroppsdemenser*, eller att använda den övergripande termen *Lewykroppssjukdom* om PS, demens vid PS och demens med Lewykroppar¹¹. Dessa tillstånd är inte ovanliga, men att skilja dem åt kan vara svårt och de avhandlas därför i denna översikt.

■ DEMENS MED LEWYKROPPAR

(eng: *Dementia with Lewy bodies, DLB*)

Demens med Lewykroppar anses vara den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers. Emellertid varierar den estimerade prevalensen i olika studier från 1,7 procent till 30,5 procent bland demenspatienter äldre än 65 år¹².

"Sällsynta former av neurodegenerativ demens kan vara svåra att differentialdiagnostisera genom mängden av kliniska fenotyper."

Utmärkande kliniska drag är demens med till en början bevarat minne men nedsatta visuospatiala och exekutiva förmågor, synhallucinationer och ojämn kognition, särskilt uppmärksamhet och skärphet. Alla dessa drag uppträder inte alltid samtidigt. Utan dem är den diagnostiska precisionen hos DLB under 35 procent. Drag som starkt stödjer diagnosen är REM-sömnrelaterade beteendestörningar, överkänslighet mot neuroleptika och minskad dopaminerg aktivitet i basala ganglierna visualiserad genom enfotonemissionstomografi med ioflupan¹³.

Inget av dessa drag är dock unikt för DLB, utan vad som främst skiljer tillståndet från demens vid PS är i vilken ordning de kognitiva och motoriska symtomen kommer. Vid DLB utvecklas demensen under det första året som motoriksymtomen uppträtt, medan demens vid PS dröjer mer än ett år, oftast många år.

Histologiskt kännetecknas DLB av cytoplasmiska inklusioner av alfa-synuklein i ett slags Lewykroppar, särskilt i hjärnstammen (substantia nigra och locus coeruleus) och i basala framhjärnan (nucleus basalis Meynert) så att både noradrenerga och kolinerga neuron drabbas. Dessutom ses Lewykroppspatologi i limbiska systemet och i neocortex. DLB och Alzheimerförändringar kan förekomma hos samma patient och tillsammans utgör de en övergångsform eller limbisk variant av Lewykroppssjukdom.

■ DEMENS VID PARKINSONS SJUKDOM

(eng: *Parkinson's disease dementia, PDD*)

Man uppskattar att 20–40 procent av alla PS-patienter har demens¹⁴. Till riskfaktorerna räknas ålder, sjukdomsduration, låg utbildning, manligt kön och engagemang av det axiella extrapyramidala systemet. Manligt kön och synhallucinationer predikerar demens vid PS särskilt starkt¹⁴.

Demensen utvecklas vanligen efter att patienten haft rörelseproblem i många år med till en början gott svar på levodopabehandling. Den kognitiva störningen har subkortikal prägel; ett fronto-dysexekutivt syndrom med mental långsamhet, nedsatt minne (särskilt återgivning) och nedsatt verbalt flöde.

■ DEMENS VID HUNTINGTONS SJUKDOM

(eng: *Huntington's disease dementia, HDD*)

Huntingtons sjukdom (HS) är en sällsynt neurodegenerativ sjukdom med autosomalt dominant nedärvning. Prevalensen är 5–10 fall per 100 000 i den kaukasiska populationen¹⁵. Sjukdomen debuterar i genomsnitt mellan 30 och 50 års ålder men spännvidden är 2–85 år.

Sjukdomen beror på en utvidgning av tre nukleotidrepetitioner (CAG) i huntingtongenen på kromosom 4¹⁵.

Sjukdomen beror på en utvidgning av tre nukleotidrepetitioner (CAG) i huntingtongenen på kromosom 4¹⁵.

För diagnos fordras 36 repetitioner och ett antal över 40 är symtomgivande; ju längre CAG-repetition, desto tidigare debut. Genom den kända nedärvningen kan man urskilja ett kontinuum av sjukdomsskeden, från prekliniska eller asymtomatiska i riskzonen, via en övergångsfas med vissa förändringar i beteende och kognition, till tre kliniska skeden med uppenbar sjukdom. De klinis-

ka skeendena utmärks av rörelserubbningar med koreatiska rörelser och tics liksom psykiatriska symtom som retlighet, apati, tvångstankar och tvångshandlingar och ibland psykos i sena skeenden.

Alla patienter utvecklar bradykinesi, akinesi och rigiditet. Symtomutvecklingen och förloppets hastighet bestäms av antalet CAG-repetitioner. Kognitiv försämring är det främsta tidiga icke-motoriska tecknet vid HS och kan förekomma långt innan man märker några avvikande rörelser. Demensprofilen är av fronto-exekutiv typ som vid andra subkortikala demenser.

■ PANTOTENATKINAS-ASSOCIERAD NEURODEGENERATION (PKAN)

(eng: *Neurodegenerative Brain Iron Accumulation type I, NBIA I*)

PKAN är en sällsynt progressiv autosomalt recessiv neurodegenerativ sjukdom som förekommer både familjebundet och sporadiskt. I litteraturen går den även under namnen Hallervorden-Spatz sjukdom och mer övergripande term neurodegeneration med järnan-

samling i hjärnan¹⁶. Sjukdomen har flera former som börjar i olika åldrar: infantil, sent infantil, juvenil eller klassisk Hallervorden-Spatz sjukdom och vuxna eller sena fall med debut i åldern 22–64 år. Den senare formen har en skiftande klinisk fenotyp där det kan förekomma ataxi, akinetiskt-rigid parkinsonism, dystoni och demens med frontal eller subkortikal prägel.

Orsaken är mutationer i PANK2, genen för pantotenatkinas, på kromosom 20 som leder till järninlagringar i basala ganglierna. PKAN klassas ibland som en metabol sjukdom men liknar ofta kliniskt den stora gruppen neurodegenerativa sjukdomar med subkortikal demens och extrapyramidala symtom.

ATYPISKA KLINISKA VARIANTER AV ALZHEIMERS SJUKDOM

Sporadisk Alzheimers sjukdom kan börja med ovanliga symptom som utvecklas till progressiva fokala kortikala syndrom där nedsatt episodiskt minne inte är det mest framträdande draget¹⁷. Sådana Alzheimervarianter innefattar:

- *en frontal beteendevariant;*
- *posterior kortikal atrofi;*
- *logopen progressiv afasi (LPA);*
- *kortikobasalt syndrom* (eng: corticobasal syndrome, CBS).

Patienter med den frontala beteendevarianten är vanligen yngre, av manligt kön, har ofta en familjebakgrund och får tidigt myoklonus. Dessa patienter har också bakre kortikala symtom som skiljer dem från äkta bvFTD. Frekvensen av APOE ε4-allelen är inte förhöjd hos denna variant. Posterior kortikal atrofi utvecklas vanligen i medelåldern och familjär anamnes är jämförelsevis ovanlig. Den kliniska bilden domineras av antingen apperceptiv agnosi och drag av Bálints syndrom (optisk ataxi, blickapraxi och simultanagnosi) eller av apraktiska störningar.

Utifrån den huvudsakliga skadelokalisationen kan två undertyper urskiljas: occipitotemporal med främst visuell agnosi och ren alexi, och biparietal med visuospatiala svårigheter, agraphi och apraxi med bevarade grundläggande



ZONEGRAN®
zonisamid

NY INDIKATION! Monoterapi vid fokala anfall hos vuxna patienter

- + Ger jämförbar anfallsfrihet med karbamazepin¹
- + Dosering en gång om dagen²
- + Ingen effekt på kombinerade p-piller²

Zonegran® (zonisamid). N03AX15, Rx, F. Hårda kapslar 25 mg, 50 mg, 100 mg. **Indikation:** Monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi; Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna. **Dosering:** Avsedd för oral användning. Kan tas med eller utan föda. **Vuxna:** Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. **Monoterapi** – nydiagnostiserade vuxna patienter: Rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen. Vanlig underhållsdos är 300 mg per dag en gång dagligen. Om högre dos krävs ökning i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg. **Tilläggsbehandling** – med/utan CYP3A4-inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion: Rekommenderad startdos 50 mg i två delade doser. Vanlig underhållsdos är 300 till 500 mg per dag en gång per dag eller två delade doser. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser. För titrering se produktresumén. **Utsättning:** När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis. **Äldre, barn/ungdomar, patienter med nedsatt njurfunktion/leverfunktion:** Se produktresumén. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne eller mot sulfonamider. **Varningar och försiktighet:** Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran. För fullständig information om varningar och försiktighet se produktresumén. **Interaktioner:** Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi. För fullständig information om interaktioner se produktresumén. **Fertilitet, graviditet och amning:** Kvinnor i fertil ålder ska använda en adekvat preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling. Skall användas under graviditet endast då det enligt läkarens bedömning är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Bör inte användas vid amning. **Styrkor och förpackningar:** Hårda kapslar 25 mg x 56, 50 mg x 56 och 100 mg x 98. Zonegran ingår i läkemedelsförmånen. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 06/2012. **Eisai AB,** Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600, nordic_medinfo@eisai.net, www.eisai.se www.epilepsiguiden.se. **Referenser:**

1. Baulac M et al. Lancet Neurol 2012; 11: 579-88. 2. Zonegran® SPC.



hhe
human health care

perception och läsförmåga. Patienter med logopen progressiv afasi uppfyller kriterier för primär progressiv afasi (PPA) enligt Mesulam¹⁸ och har dessutom nedsatt förmåga att hitta ord i spontant tal och benämningssuppgifter liksom markanta problem med eftersägning av satser. Patienterna talar med många tvekpauzer och ofta även felsäkringar (parafasier), men man märker ingen agrammatism eller verbal apraxi som vid PNFA och ordförståelsen är bevarad till skillnad från vid SD.

■ CREUTZFELDT-JAKOBS SJUKDOM

(eng: Creutzfeldt-Jakob's disease, CJD) Creutzfeldt-Jakobs sjukdom är en sällsynt form av snabbt progredierande neurodegenerativ demenssjukdom som tillhör gruppen prionsjukdomar. De kallas även överförbara eller transmissibla *spongiforma* encefalopatier på grund av den tvättvampsartade uppluckringen av hjärnvävnaden. Det finns fyra kända former av CJD:

- *sporadisk CJD*, där orsaken är okänd;
- *ärfelig CJD*, som orsakas av en mutation i prionproteingenen på kromosom 20 och har autosomal dominant nedärvning;
- *iatrogen*, överförd inom sjukvården via kirurgiska ingrepp (hornhinne- eller hjärnhinnetransplantation eller med tillväxthormon från annan människa), ej beskriven i Sverige sedan 1985;
- *den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD)*, överförd via köttprodukter infekterade med så kallad bov spongiform encefalopati (BSE)¹⁹.

Samtliga CJD-varianter visar ansamlingar av prionprotein (PrP) och amyloida plack. Incidensen av sporadisk CJD (85 procent av alla CJD) är 1–2 fall per 1 miljon invånare medan den familjebundna/ärfliga formen (15 procent av alla CJD) utgör 1 per 10 miljoner. Symtomdebuten vid sporadisk CJD är oftast inte kognitiv utan präglas ofta av psykiatrisk problematik som depression och ångest. Därefter utvecklas snabbt demens och neurologiska symtom som nedsatt balans, ofta synpåverkan, fokala neurologiska bortfall och myoklonier.

Den förväntade överlevnadstiden är kort; hela sjukdomsförloppet överstiger sällan tolv månader.

SLUTSATS

Sällsynta former av neurodegenerativ demens kan vara svåra att differentialdiagnostisera genom mängden av kliniska fenotyper som dessutom ofta överlappar mellan sjukdomskategorierna. En framkomlig väg i klinisk rutinverksamhet är att kartlägga symptomkluster med känd koppling till både anatomiska skadelokalisationer och underliggande molekyllär patologi.

REFERENSER

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, m.fl. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S4-S9
2. Georges J. Rare forms of dementia. Final report of a project supported by the Community Rare Diseases Programme 2000-2002. © European Communities, 2005. S 4-5.
3. Crutz M, van Duijn CM, Backhovens H, m.fl. Estimation contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7:43-51.
4. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, m.fl. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
5. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH m.fl. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117:15-18.
6. Litvan I, Agid Y, Calne D, m.fl. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
7. Williams R, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270-279.
8. Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, O'Sullivan SS, Lees A, Warren JD. Progressive supranuclear palsy presenting as progressive nonfluent aphasia: A neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disorders* 2010;25:179-188.
9. Kertesz A, McMonagle P. Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *J Neurological Sciences* 2010;289:138-143.

10. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia *Ann Neurol* 2003;54:S15-S19.

11. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, m.fl. DLB and PDD boundary issues. Diagnosis, treatment, molecular pathology and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-819.

12. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005;34:561-566.

13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, m.fl. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.

14. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006;67:1605-1611.

15. Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; S:40:1-8.

16. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): An update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 2012;27:42-53.

17. Galton CJ, Patterson K, Wuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123:484-498.

18. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49:425-432.

19. Head MW, Ironside JW. Review: Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2012;38:296-310.



PER ÖSTBERG
enheten för logopedi, inst. för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet, logopedikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
per.ostberg@ki.se

VESNA JELIC
geriatriska kliniken, minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Solna
vesna.jelic@ki.se

Nytt TLV-beslut rörande fortsatt subvention med begränsningar för Lyrica® (pregabalin)

Lyrica skall subventioneras vid:

- Epilepsi
- 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
- Generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl

TLV bedömer att det finns ett behov av sortimentsbredd vid behandling av neuropatisk smärta och generaliserat ångestsyndrom.

Beslutet trädde i kraft den 1 april 2012.



LYRICA
PREGABALIN

Lyrica® (pregabalin) Indikationer: Epilepsi: Lyrica är ett läkemedel indicerat som tillägsbehandling 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 tillrättas 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 200 st. 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 01/2012 För mer information och prisuppgifter se www.fass.se. ATC N03A LYR120125PSE13



Delade meningar om nationella riktlinjer

Patientorganisationerna för neurologiskt sjuka efterlyser en nationell strategi för att komma tillrätta med bristen på neurologer i Sverige och den ojämlika vården i landet. Men ansvariga politiker har delade meningar om vad som är den bästa lösningen. Det framgick vid Dagens Medicins Neurologidag som hölls i Stockholm den 8 november.

Har du en neurologisk sjukdom och bor i Dalarna eller Gävleborgs län, är risken stor att du ytterst sällan får träffa en kunnig specialistläkare. I Stockholm och Uppsala har den neurologiskt sjuka större möjligheter till bra vård och rehabilitering. Det visar en rapport som nyligen redovisades av fem patientorganisationer i en debattartikel i Svenska Dagbladet.

Till skillnad från cancervården finns det ingen nationell strategi för hur vården och rehabiliteringen av neurologiskt sjuka ska bedrivas i Sverige.

NATIONELLA RIKTLINJER ELLER INTE

NHR, Neurologiskt handikappades riksförbund, efterlyser nationella riktlinjer för neurosjukvården, ett fördubblat antal neurologer i Sverige och en garanti att alla neurologiskt sjuka i landet ska få lika bra vård.

– Det är stora skillnader regionalt i hur patienterna upplever neurosjukvården, vissa är väldigt nöjda med sin vård medan andra trängs undan. De som är lyckligt lottade är de som bor nära universitetssorterna där neurologerna finns, säger **Kent Andersson**, styrelseledamot i NHR.

Men nationella riktlinjer faller inte alla politiker på läppen. I diskussionen på Neurologidagen deltog **Anders Lönnberg** (S), landstingsledamot i Stockholms läns landsting, och **Finn Bengtsson** (M), riksdagsledamot och medlem i socialutskottet. De var i princip helt ense om att riktlinjer är ett trubbigt instrument.



Kent Andersson

– Riktlinjer är inte en särskilt bra metod. Min erfarenhet är att de alltid är föråldrade och man kan bara sätta ner foten var tionde år för att åstadkomma förändring. Just riktlinjerna tar bort individualiseringen av vården, och utgår från att varje patient är en normalfördelad population, säger Anders Lönnberg och fortsätter:

– Man ska helt enkelt försöka tvinga ner den runda patienten i det fyrkantiga hålet.

Anders Lönnberg vill i stället se fokus på kvalitets- och uppföljningsfrågor, i form av ett monitoreringssystem där både patienter och vården medverkar.

– Man bör sträva efter medicinsk excellens i första hand i stället för att fokusera på geografisk excellens, menar Anders Lönnberg.

– Mycket av det Anders Lönnberg talar om är åsikter jag delar. Det finns många olika verktyg inom vården och alla kan inte användas identiskt lika. Det är också bekymmersamt att riktlinjerna sätts upp av samma myndighet som utövar tillsynen, säger Finn Bengtsson.

Gilbert Tribo (FP), regionråd i Region Skåne, menar att riktlinjer kan vara bra i vissa fall, men erfarenheten visar att framförallt regionala kompetenscenter där kunskapen förs ut till vården har stora fördelar.



Ovan: Lars-Olof Ronnevi, Kent Andersson, Cecilia Lundberg och Lars Forsgren

Mia Frisk (KD), landstingsråd i Jönköpings län, och **Cecilia Andersson** (C), ledamot i hälso- och sjukvårdsutskottet i Västra Götalandsregionen, betonade däremot vikten av att ha mål och riktlinjer att sträva mot och leva upp till.

– Min erfarenhet är att nationella riktlinjer sätter tryck på ett strukturerat utvecklingsarbete, man vet vart man ska och får en jämlik vård. Därför tycker jag att nationella riktlinjer är bra, säger Mia Frisk.

Cecilia Andersson vill se en form av riktlinjer som ger politikerna guidning mot rätt sätt att fördela resurserna så att vården bedrivs på ett bra och jämlikt sätt.

– Som politiker kan man inte sätta upp målvärden, det ska vården göra. Har vi inte målvärden har vi politiker inget att styra mot, säger Cecilia Andersson.

Även **Åsa Kullgren** (S), ordförande för landstingsstyrelsen i Landstinget Sörmland, säger att hon vill fundera på en nationell strategi där ett antal kompetenscenter för behandling av neurologiska diagnoser i så fall ska ingå.

– Jag känner utmaningen politiskt att få till en jämlik neurosjukvård över landet.

FORSKNINGEN OCH VÅRDEN

Regeringen har i sin forsknings- och innovationsproposition beslutat att öka forskningsanslagen under kommande år och öronmärka pengar för life science, som innefattar medicinsk forskning. Det innebär att forskningen kring hur man ska kunna förebygga och bota till exempel Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, cancer och stroke hamnar i fokus. An-

slagen höjs nästa år med 1,7 miljarder kronor, för att sedan växa till fyra miljarder 2016.

Forskningen kring neurologiska sjukdomar och utvecklingen av bromsmediciner har kommit långt under senare år. Flera projekt kring stamcells- och genterapi är på gång. Detta diskuterades i en paneldiskussion med **Lars-Olof Ronnevi**, verksamhetschef vid neurologikliniken vid Karolinska universitetssjukhuset, **Lars Forsgren**, professor i neurologi vid Norrlands universitetssjukhus, **Kent Andersson**, styrelseledamot i NHR, Åsa Kullgren, ordförande för landstingsstyrelsen i Landstinget Sörmland, och **Cecilia Lundberg**, professor i neurobiologi vid Lunds universitet.

Cecilia Lundberg håller på med ett av flera mycket lovande projekt kring hur neurologiska sjukdomar ska kunna behandlas i framtiden. Det handlar om att läka skador på det centrala nervsystemet med hjälp av genterapi. Än så länge är det på grundforskningsnivå och det dröjer innan man kan använda genterapi på patienter. Icke desto mindre pekar hon på att det hänt oerhört mycket spännande inom forskningen, och att det som betraktades som science fiction för tio år sedan inte längre är omöjligt. Attityden till de neurologiska sjukdomarna har också förändrats märkbart, numera förstår man att det går att bromsa och i viss mån läka skador i hjärnan.

– Tidigare menade man att om hjärnan "gick sönder" på något sätt fanns inga möjligheter att den skulle kunna repareras. Men så är det inte – hjärnan kan laga sig själv, om man bryr sig om den och sätter in bra rehabilitering, berättar Cecilia Lundberg.



Åsa Kullgren

Ökat samarbete mellan olika neurologidiscipliner har lett fram till att dagens diagnostik blivit både snabb och korrekt, och även det akuta omhändertagandet har förbättrats under senare år.



Maxalt 10_{mg}
(rizatriptan, MSD)

**över 10 års erfarenhet
av migränlindring¹**

MAXALT (rizatriptan) (Rx; (F); SPCer 2009-04-08) tabletter 5 mg, 10 mg; MAXALT Rapitab frystorkade tabletter 5 mg, 10 mg. **Indikation:** akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura hos vuxna. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rizatriptan eller mot något hjälpämne; samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO), eller inom 2 veckor efter det att behandlingen med MAO-hämmaren avslutats; patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens; patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA); medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni; känd koronarkärlsjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symptom 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 iakttas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att undvika amning 24 timmar efter tillförel. **Pediatrisk population/Barn och ungdomar (under 18 år):** Säkerhet och effekt för MAXALT hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Äldre population (över 65 år): Säkerhet och effekt av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se.

Vid nysättning för behandling av vuxna patienter med migrän ingår läkemedlet i läkemedelsförmåner endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig.

1. www.fass.se



MSD

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



Men att forskningen kring neurologiska sjukdomar och diagnostiken förbättrats märkbart innebär inte att det dagliga livet för patienten med kronisk sjukdom blir lättare i dagens Sverige. I vårt land går det 34 neurologer på en miljon invånare, och bor man på "fel" ställe är det svårt att få tillgång till en specialistläkare. Våra nordiska grannländer har betydligt fler neurologer och generellt kortare väntetider för patienterna.

Så hur ska antalet neurologer bli fler inom läkarkåren i Sverige?

– Man behöver öka andelen neurologi i grundutbildningen och det borde vara obligatoriskt med neurologi under AT-tjänstgöringen. Vi måste också bygga på kompetensen inom neurologi rent generellt inom läkarkåren, menar Lars Forsgren, professor i neurologi vid Norrlands universitetssjukhus.

Lars-Olof Ronnevi menar att neurosjukvården är mitt i ett paradigmskifte – med nya och effektiva behandlingsmöjligheter. Svåra neurologiska sjukdomar som tidigare ledde till invaliditet kan nu bromsas och patienterna kan få fullvärdiga liv där de har möjligheter att stanna kvar på sina jobb. Framstegen inom forskningen, diagnostiken och behandlingen är sådant som gör att politikerna nu borde göra en omfördelning av pengarna och satsa mer på inriktningen med neurologi vid läkarutbildningen, menar han.

DISTANSVÅRD MED TELEMEDICIN

Ett par veckor på sjukhus. Det är vanligtvis vad som väntar en patient med Parkinson, som ska testa behandling med Duodopa. Men Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge har i ett pilotprojekt testat en metod med distansvård som ger patienten möjlighet att vara hemma, och sköta kommunikationen med läkaren och sjuksköterskan via videolänk.

Thomas Willows, biträdande överläkare vid neurologikliniken, berättade om hur han har använt sig av så kallad telemedicin för att prova ut Duodopa till tre patienter.

– Det fungerar väldigt bra och det har gått snabbt att prova ut doserna. Tack vare att kamerans upplösning är så bra kan jag också zooma in i detalj, berättar Thomas Willows.

Såväl läkaren som patienten utrustas med en dator och en kamera som kopplas upp mot internet. Med ett tryck på en ikon på dataskärmen kopplar kameran upp sig hemma hos Thomas Willows patient. Där kan han kontrollera hur patienten klarar olika rörlighetstester, till exempel att sträcka fram armarna och vifta på händerna eller att gå en bit fram och tillbaka på golvet.

Fördelarna med telemedicin är förstås att patienten kan vara kvar hemma i sin trygga invanda miljö, slipper stressen med att ligga på sjukhus mer än ett par dagar och i bästa fall kan fortsätta med sitt arbete. Thomas Willows säger också att de tre patienter som provat telemedicin är nöjda med att sköta den pump som läkemedlet doseras med själva.

Cecilia Lundberg

Thomas Willows

Jonathan Björkehag

Neurologidagen genomfördes i Bonnierhuset



Sara Riggare



Maja Florin från Dagens Medicin var moderator för Neurologidagen

– Vi hjälper ofta till lite för mycket på sjukhuset, trots att det ju är meningen att patienten själv ska kunna hantera pumpen. Nu kan vi lämna över ansvaret till patienten direkt.

De som deltagit i projektet har gjort det frivilligt och det enda som krävts är att personerna inte har någon rädsla för ny teknik och att de har internetuppkoppling hemma och en anhörig som kan hjälpa till.

– Det har varit ett väldigt stort intresse från patienterna och det här är ett system som kan tillämpas på i princip vilken sjukdom som helst med rörelseproblematik, säger Thomas Willows.

PATIENTEN SKÖTER DOSEN SJÄLV

Sara Riggare är doktorand i hälsoinformatik, patient med Parkinson och en gör det själv-människa. Hon har haft neurologiska besvär sedan tonåren och fick diagnosen Parkinson för tio år sedan. Intresset för IT och teknik har lett in henne på det egna projektet Myownproms, ett e-verktyg där hon registrerar sina egna hälsodata. Verktöget har hjälpt henne att själv se vilken effekt medicinerna ger under olika tidpunkter under dagen och att göra ändringar när hon fått energidipp eller ökad stelhet.

– När jag märkte att jag fick en dipp vid lunchtid flyttade jag fram den dosen en halvtimme, vilket gav mig en jämnare nivå under dagen, säger Sara Riggare.

Eftersom både Parkinson och andra kroniska sjukdomar ger väldigt individuella symtom, anser Sara Riggare att en egen registrering av medicinens effekter under dygnet kan vara ett hjälpmedel för att må bättre. Hon har kunnat motverka stelhet och tröghet genom att flytta medicinintaget och därför hoppas hon att Myownproms kan hjälpa både andra patienter och vårdpersonalen. Hennes egen neurolog har gjort tummen upp för projektet.

Med en utveckling av Myownproms ska Parkinsonpatienter kunna skräddarsy registrering av egna symtom och tanken är att både vården och forskningen får tillgång till resultaten om den enskilde individen vill det.

Sara Riggare använder sig också av en mobilapp som registrerar hur många knackningar med fingret hon hinner med under 30 sekunder – det blir ett mått på funktionen i fingrarna och används även det för att jämföra med tiderna för medicinering. Balansen tränar hon upp med ett Wii-spel.

Med sin egen hälsoregistrering behöver hon bara träffa sin neurolog en gång om året, för att kontrollera att hon är på rätt väg.

– På det här sättet kanske man kan avlasta vården så att de som behöver den bättre får den, säger Sara Riggare.



IA WADENDAL
frilansjournalist
Foto: NICLAS AHLBERG

UPPTÄCK EFFEKTEN AV CHILIFRUKTENS KAPSAICIN VID PERIFER NEUROPATISK SMÄRTA.

EN TIMMES APPLICERING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING¹



Med QUTENZA® (kapsaicin) behandlar du neuropatisk smärta lokalt – och undviker därför många av de systemiska biverkningar som förknippas med konventionella behandlingar.^{2,3} QUTENZA innehåller en hög koncentration av kapsaicin (8 %), samma substans som ger chilifrukten dess styrka.

Kapsaicinet frigörs i huden via en kutan film och framkallar en reversibel funktionsnedsättning i de hyperaktiva sensoriska nervändarna i epidermis.^{1,4-5} Den enkla behandlingen ger patienter lindring i upp till tre månader.^{1, 6-8}

Läs mer om hur QUTENZA kan hjälpa dina patienter och beställ samtidigt en startbox på www.qutenza.se.



QUTENZA KAN FÖRSKRIVAS TILL VUXNA ICKE-DIABETIKER, ANTINGEN ENBART ELLER I KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL MOT SMÄRTA.

Referenser: 1. QUTENZA SPC, www.fass.se. 2. Meyer-Rosberg K et al. Peripheral neuropathic pain – a multidimensional burden for patients. Eur J Pain 2001;5(4):379–389. 3. O'Connor AB & Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. Am J Med 2009;122(10Suppl.):22–32. 4. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf. 5. Nolano M et al. Pain 1999;81(1–2):135–145. 6. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831–1842. 7. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106–1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 8. 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 skallen 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 oönskade 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 iakttä 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, box 21046, 200 21 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. info.se@astellas.com. www.astellas.se, www.qutenza.se. Texten är senast uppdaterad 26.09.2012 och baserad på produktresumé daterad 21.04.2011. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

“Det finns sannolikt
en gemensam bio-
logisk mekanism
bakom depression
och epilepsi.”



Vetenskap och historiska tillbakablickar

European congress on epileptology arrangeras vartannat år av den internationella sammanslutningen International League Against Epilepsy (ILAE), i år för tionde gången.

4 000 deltagare från Europa och övriga världen kunde ta del av vetenskapliga presentationer, postersessioner, dokumentärfilmer och en heldagskurs om etiologi.

Här refererar överläkare **Eva Kumlien**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, ett urval av presentationerna.

I år stod det brittiska epilepsisällskapet för värdskapet. Kongressen följde kort efter att Olympiska spelen avslutats vilket satte en alldeles speciell prägel på mötet. Ett tungt vetenskapligt program blandades med mera lekfulla inslag, som en "epilepsiolympiad" i form av en frågesport mellan deltagande länders epileptologer.

Under mötet visades en fotoutställning, "Stand up for epilepsy". Varje deltagande land hade skickat en bild på personer med epilepsi tillsammans med kända idrottsmän. Utställningens syfte var att förmedla budskapet att personer med epilepsi kan leva ett aktivt och innehållsrikt liv och uppnå egna livsmål.

Under kongressdagarna fanns även möjlighet att besöka en historisk utställning: "The beginning of the end of the falling sickness: epilepsy and its treatment in London 1860–1910". Titeln syftar på att vidskepliga uppfattningar om hur epilepsi, eller som det då kallades fallandesjuka, vid denna tidpunkt kom att ersättas med vetenskapliga förklaringar om att sjukdomen uppstod i hjärnan och därmed var en neurologisk entitet. Framstående neurologer och kirurger visade att kortikala skador kunde ge epilepsi och det första epilepsikirurgiska ingreppet utfördes. Medicinsk behandling med brom introducerades och ett sjukhus för patienter med epilepsi grundades.

- Fler historiska tillbakablickar hölls från talarstolen. Professor **Martin Brodie** från Glasgow höll en exposé över ämnet "100 år med barbiturater". Fenobarbital är fortfarande ett av de mest använda läkemedlen mot epilepsi, särskilt i utvecklingsländer med begränsade sjukvårdsresurser. Att fenobarbital har en antikonvulsiv effekt upptäcktes av en slump av en ung psykiatriker som gav det som lugnande medicin till oroliga epilepsipatienter. Han märkte snart att patienterna inte bara blev lugnare utan också att deras anfall minskade i frekvens och intensitet.

Fenobarbital verkar genom att facilitera inhibitorisk GABAerg neurotransmission vilket resulterar i hyperpolarisation av neuron. Preparatet rekommenderas fortfarande av WHO för behandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall. Det är billigt, effektivt och lätt att dosera och i modern tid har randomiserade kliniska prövningar visat att effekten är likvärdig med fenytoin och karbamazepin. Det som begränsar dess användning i dag är biverkningar, framför allt psykiska och kognitiva, samt interaktion med andra läkemedel.

DEPRESSION OCH EPILEPSI

Kongressen hade flera huvudteman, varav klinisk epileptologi och neuropsykiatri var ett.

- Professor **Steffi Koch-Stoecker**, psykiatriker från Bethel-sjukhuset i Bielefeld höll ett föredrag om affektiva- och beteendestörningar hos personer med epilepsi. Det finns en mängd studier som visar att depressions- och ångestsyndrom är vanligt förekommande vid epilepsi. Mycket vanligare än vid andra kroniska sjukdomar vilket talar för att det inte bara är sjukdomens konsekvenser som leder till affektiva störningar.

Det har även visats att patienter med depression har en avsevärt ökad risk för att utveckla epilepsi. Det finns alltså sannolikt en gemensam biologisk mekanism bakom depression och epilepsi. En sådan skulle kunna vara nedreglering av serotonerga och noradrenerga neurotransmittersystem. Detta skulle till exempel kunna förklara varför epilepsipatienter ofta mår bra av behandling med serotonerga antidepressiva läkemedel.

Det finns dock skillnader mellan depression hos patienter med primär psykiatrisk diagnos och de som har epilepsi och depression. Vid psykiatrisk depression föreligger nedstämdhet, anhedoni, suicidtankar med mera under en lång tid, veckor eller månader och år. Affektiv sjukdom hos epilepsipatienter karaktäriseras av fluktuerande dysfori, oro och irritabilitet som varar i timmar upp till några dagar. Det brukar ibland benämnas "interictal dysphoric disorder" men relationen till anfall varierar. Sannolikt beror den affektiva störningen på kraftig inhibitorisk aktivitet i frontotemporala neuronala nätverk som i sin tur är ett svar på ökad excitation vid kronisk fokal epilepsi.

Det är vidare visat att deprimerade patienter svarar sämre på såväl läkemedelsbehandling som kirurgi. Ytterligare ett skäl till att aktivt fråga efter symtom, till exempel genom att använda depressionsskalor.

- Nya läkemedelsbehandlingar för patienter med epilepsi? Ett nytt läkemedel mot epilepsi, perampanel, presenterades under mötet. Perampanel är en selektiv, icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. AMPA-receptorer finns i flertalet excitatoriska neuron och aktiveras av glutamat. Signalöverföringen via dessa receptorer anses spela en central roll i centrala nervsystemet för sjukdomar som karaktäriseras av ökad excitation.

Perampanel är i Europa godkänt som tilläggsbehandling vid fokal epilepsi. I decennier har akut behandling av epileptiska anfall utanför sjukhus varit rektal administration av benzodiazepiner. De senaste åren har olika alternativ med oral behandling introducerats. Det senaste tillskottet är munhålelösligt midazolam som i Europa godkänts för behandling av barn vilket presenterades brett under kongressen.

DEEP BRAIN STIMULATION

- Eftersom en tredjedel av patienter med epilepsi är medicinskt refraktära är det angeläget att hitta alternativa behandlingsmetoder. Olika typer av "brain stimulation" presenterades vid flera symposier. Vagusnervstimulering har funnits i mer än 20 år och nu introduceras stimulering av trigeminus supra- eller infraorbitala gren, så kallad eTNS (extern trigeminusnervstimulering). Metoden liknar konceptuellt vagusnervstimulering.

Trigeminusnervens sensoriska afferenter ansluter till hjärnstamskärnorna traktus solitarius och locus ceruleus, det vill säga delvis samma som tar emot information från vagusnervens afferenter. Signalöverföringen går via thalamus och sen till limbiska strukturer och leder till en ökad frisättning av monoaminer och förändringar i transmittorsubstanser, framför allt GABA. Poängen med eTNS är att metoden är mindre invasiv än TNS och elektroderna kan appliceras externt, provas ut och om effekt finns kan de opereras in mer permanent under huden.

Stor uppmärksamhet ägnades också åt DBS, deep brain stimulation och epilepsi. Det är framför allt den anteriora thalamuskärnan (ANT, anterior thalamic nucleus) som är målpunkten för epilepsibehandling. ANT är involverat i anfalls spridning och stimulering av denna kärna minskar synkronisering av EEG och ökar inhibitorisk aktivitet i hippocampus och neokortex.

I små begränsade studier har metoden lett till en cirka femtioprocentig anfallsreduktion. Behandlingen är invasiv och medför vissa risker avseende blödningar, infektion och neuropsykiatriska biverkningar och det återstår att se vilken roll den får i terapiarsenalen vid epilepsi.

RNS är en förkortning av Reactive Nerve Stimulation och innebär att elektroder opereras in i närheten av epileptiskt fokus. När anfallsaktivitet detekteras av systemet stimuleras området direkt. RNS är förstås fortfarande en helt experimentell metod som provats på ett litet antal patienter i samband med att de genomgår epilepsikirurgisk utredning med inopererade EEG-elektroder.

GENTERAPI FÖR EPILEPSI

- Inget av de läkemedel som i dag används mot epilepsi kan förhindra sjukdomens uppkomst och det finns därför behov att hitta nya metoder för sjukdomsmodifierande behandling. På senare år har dock framsteg gjorts vad gäller prevention av epilepsi och epileptiska anfall. Professor **Michele Simionato** från Universitetet i Ferrara, Italien, höll ett översiktligt föredrag om intervention med genterapi.

Han menade att epilepsi som orsakas av en fokal lesion för närvarande lämpar sig bäst för genterapi. I de flesta fall där det finns en initial lesion uppstår epilepsin först efter en latensperiod, det som kallas epileptogenes. Under denna period sker en kedja av patofysiologiska händelser, som neuronför-lust, förändrad morfologi av axoner och dendritter, neurogenes, neuroinflammation och funktionella förändringar av jonkanaler och synapser.

Med hjälp av gener skulle man kunna påverka detta förlopp och därmed finna en behandling som är antiepileptogen. I djurmodeller av fokal epilepsi har man bland annat testat olika neurotrofa faktorer såsom tillväxtfaktorn FGF-2 (fibroblast growth factor 2) och BDNF (brain-derived neurotropic factor) som båda bromsar neuronundergång.

Generna för dessa faktorer levereras med hjälp av en vektor. Vektorer är vanligen virus som konstruerats så att deras virala patologi är avstängd och i stället produceras den terapeutiska genen. I detta fall injicerades preparaten direkt i hippocampus vilket ledde till en övergående ökning av neurotrofa faktorer. I jämförelse med kontroller hade djuren en

signifikant minskning av cellförlust i hippocampus och video-EEG visade att en del djur aldrig utvecklade epilepsi.

Ett annat sätt som man skulle kunna använda genterapi på är att behandla epilepsi med terapiresistens genom att modulera excitabilitet. Lovande försök har utförts på försöksdjur med terapiresistent epilepsi där man tillfört vektorer som producerat den inhibitoriska neuropeptiden galanin (GAL) och neuropeptid Y (NPY). I båda fallen såg man en dramatisk reduktion av anfallsfrekvens. Studier har också gjorts för att studera eventuella bieffekter av behandlingen. Teoretiskt finns det risker för påverkan på inlärning, minnesfunktioner och motorisk aktivitet när man påverkar neurotransmission i hippocampus. Detta sågs dock inte i djurstudierna.

Nästa steg är att ta metoden till kliniken. I första hand tänker man sig att applicera den på patienter som har en fokal lesion och genomgår epilepsikirurgisk utredning. Man tänker sig att via inopererade elektroder tillföra GAL eller NPY och på så sätt dämpa neuronens hyperexcitabilitet. Om detta inte skulle fungera kan man i ett senare skede gå vidare med resektion.

Om två år är det dags för nästa europeiska epilepsikon-gress. Då är det Sveriges och Svenska epilepsisällskapets tur att vara värd!

Väl mött i Stockholm den 29 juni 2014!



EVA KUMLIEN
överläkare, docent, Akademiska sjukhuset, Uppsala
eva.kumlien@neuro.uu.se

EUROPEISKA EPILEPSIKONGRESSEN I LONDON, OKTOBER 2012

En möjlighet till förändring

En kaliumkanalöppnare - den första i sitt slag
- för tilläggsbehandling vid partiella anfall hos
vuxna med epilepsi*



Trobalt ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Referens:

1. Trobalt Produktresumé. GlaxoSmithKline, www.fass.se

Trobalt (retigabin), Rx, F*, N03AX21. **Indikation:** Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna (18 år och äldre) med epilepsi. **Beredningsform och styrkor:** Filmragerade tabletter. 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg. **Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$):** Yrsel, somnolens, trötthet. **Varningar och försiktighet:** Trafik: Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem. Patienter som är 65 år och äldre: Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas. Urinretention: Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter. QT-intervall: Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammarhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi. För fullständig förskrivarinformation och pris se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2011-10. *Trobalt ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse. Kontakta biverkningsenheten på GlaxoSmithKline.
Telefon: 08-638 93 00 Postadress: Biverkningsenheten, GlaxoSmithKline, Box 516, 169 29 Solna

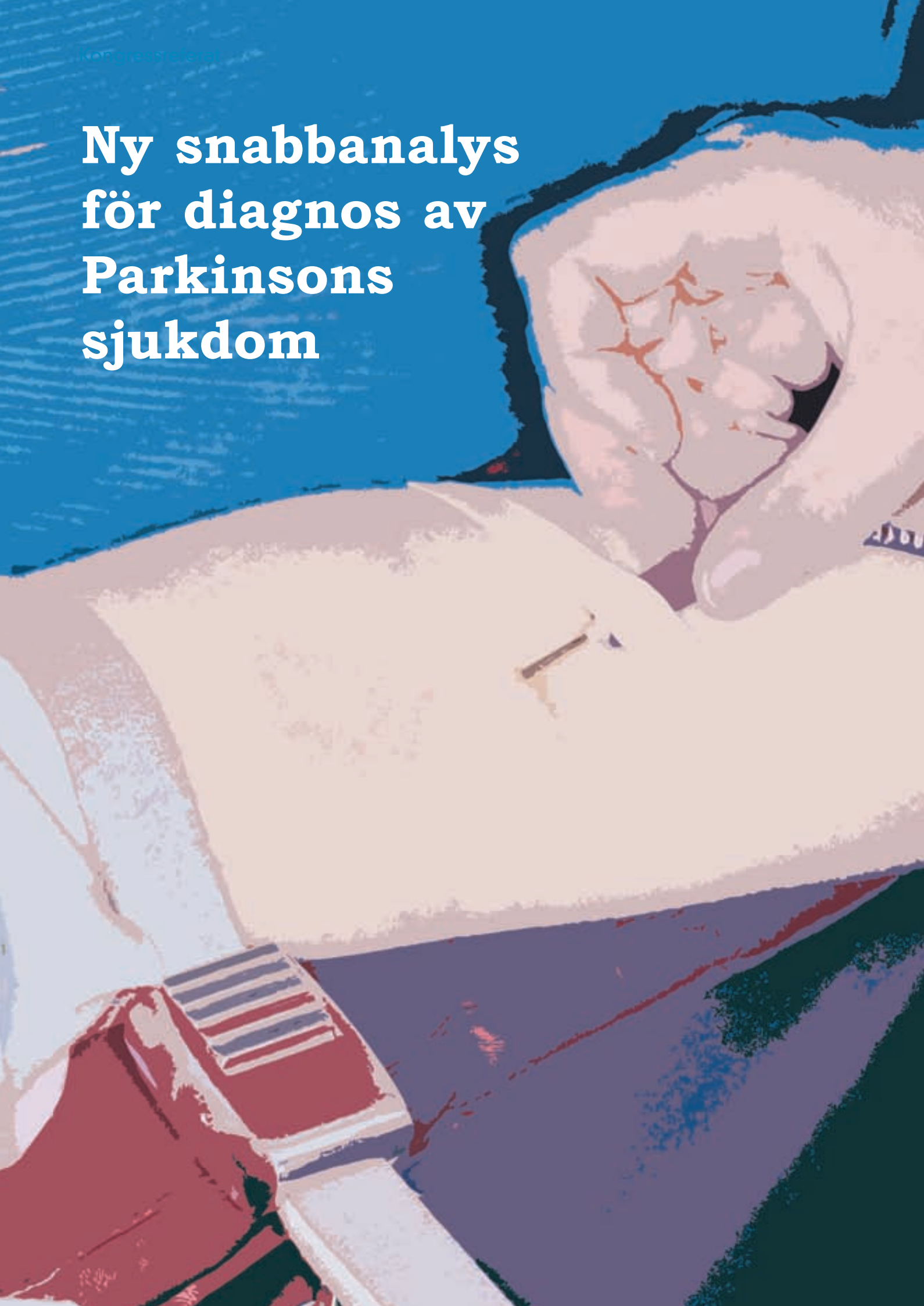


GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna. Tel 08-638 93 00. www.glaxosmithkline.se

Trobalt™
retigabin tabletter

Ny snabbanalys för diagnos av Parkinsons sjukdom

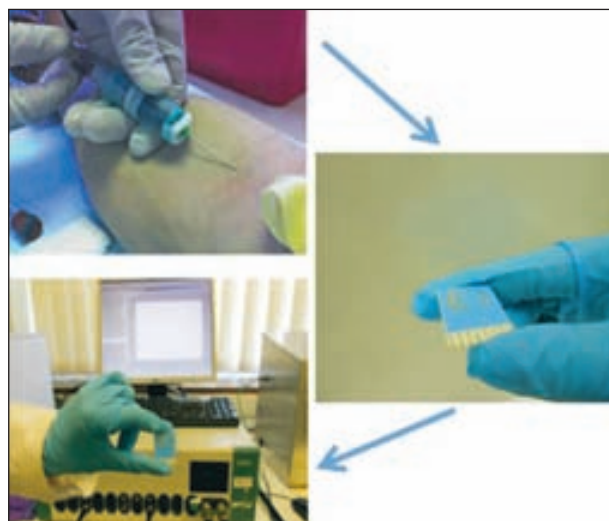


*"Analysenheten är enkel,
portabel, ger svar inom några
minuter och kräver endast
några mikroliter prov."*

En ny metod för att med ett enkelt blodprov diagnostisera tidiga stadier av Parkinsons sjukdom håller på att utvecklas i ett samarbete mellan tre mycket olika men kompletterande forskargrupper i Umeå och Oxford. Metoden går ut på att mäta nivån av autoantikroppar mot alfa-synuklein direkt i ett outspätt prov av blodserum. Här presenterar professorerna **Ludmila Morozova-Roche**, specialist på biomarkörer, Umeå universitet, **Lars Forsgren**, neurolog och klinisk forskare, Umeå universitetssjukhus och **Jason Davis**, specialist på biosensorer och elektrokemi, Oxford universitet sin gemensamma forskning.

Målet med forskningen är att utveckla ett tillförlitligt, känsligt, snabbt och relativt enkelt sätt att hjälpa till med diagnostik av patienter med Parkinsons sjukdom. Blodprover är enkla att ta och kan med en snabb och lättillgänglig analysmetod möjliggöra provsvar tämligen omgående (figur 1). En metod att uppnå detta är att använda elektrokemiska biosensorer som mäter nivån av autoantikroppar mot ett viktigt amyloidogent protein involverat i Parkinsons sjukdom – alfa-synuklein¹. Vid testningen krävs endast fem mikroliter blodserum.

SNABB OCH ENKEL ANALYMETOD



Figur 1. Blodprov undersöks genom att använda guldelektroden i en elektrokemisk biosensor.

DIAGNOSTIKEN VID PS SVÅR

Allt eftersom den äldre befolkningen runt om i världen ökar i antal, ökar också antalet patienter med åldersberoende neurodegenerativa sjukdomar. Cirka 1–2 procent av alla över 65 utvecklar Parkinsons sjukdom. Motorisk och kognitiv dysfunktion vid sjukdomen påverkar, förutom hälsotillståndet, även livskvaliteten både för patienter och anhöriga. Sjukdomen är dessutom förenad med en stor och accelererande social- hälso- och sjukvårdskostnad.

Man uppskattar att upp till 60–80 procent av dopaminerga neuron, hjärnceller som arbetar med motorisk funktionskontroll, är döda vid tidpunkten när de kliniska symtomen blir uppenbara och patienten söker vård. Diagnostiken vid Parkinsons sjukdom kan vara svår eftersom symtomen på sjukdomen kan överlappa med symtom som förekommer vid andra sjukdomar.

Därför skulle ett test som både kan möjliggöra tidig screening och monitorering av tidig sjukdomsutveckling bli ett värdefullt tillskott i diagnostik och utvärdering av nya behandlingar som påverkar den underliggande sjukdomsprocessen.

Parkinsons sjukdom har en del likheter i sjukdomsprocessen med andra neurodegenerativa sjukdomar som exempelvis Alzheimers sjukdom. Vid sjukdomarna ansamlas amyloida substanser i cellerna och vävnader²⁻⁴. Amyloidackumulering skadar neuronala vävnader och leder till fysiologisk dysfunktion (figur 2). Det viktiga amyloidogena proteinet i Parkinsons sjukdom är alfasynuklein.

Under normala fysiologiska förhållanden spelar alfa-synuklein en viktig roll vid överföring av signalen mellan neuronala celler i synaptiska klyftan, även om dess fulla fysiologiska roll fortfarande diskuteras. Parkinsons sjukdom är förknippad med dysfunktionell reglering av alfasynuklein: fel-

veckning, aggregering och fibrillering till så kallade Lewy-kroppar, som när de utvecklas ses som ett viktigt patologiskt kännetecken för Parkinsons sjukdom. Lewykropparna växer initialt intracellulärt, men när neuronala celler dör hamnar de i det extracellulära utrymmet.

Bland amyloida former av alfasynuklein är oligomerer de som primärt anses neurotoxiska och ansvariga för neuronal död vid sjukdomen. Det har också visats att ökad nivå av alfa-synuklein i sig inte bara leder till aggregering och amyloidbildning, utan även inducerar en tidig förändring i synaptisk dopaminfrisättning och synaptisk dysfunktion. Allt detta kan bidra till sjukdomsutvecklingen.

AUTOANTIKROPPAR FASTSTÄLLDA

Förändrad alfasynukleinmetabolism i det centrala nervsystemet manifesteras i cerebrospinalvätska och blodserum där både monomera och oligomera former av proteinet tidigare har upptäckts, vilket indikerar att de kan passera blodhjärnbarriären. I tidigare forskning i Umeå har Ludmilla Morozova-Roche och Lars Forsgren visat förekomst av autoantikroppar mot alfasynuklein vid Parkinsons sjukdom.

Autoantikropparnas roll för neurodegeneration i Parkinsons sjukdom är oklar. Det kan vara så att autoimmunitet till alfa-synuklein och dess amyloida arter är ett sätt för kroppen att motverka sjukdomsutvecklingen, särskilt i dess initiala stadier⁵⁻⁸. Vi har också visat att autoantikroppar mot alfa-synuklein kan användas som en känslig biomarkör i tidig diagnostik av Parkinsons sjukdom⁷.

Denna forskning utfördes genom att använda en kombination av känsliga detektionstekniker såsom ELISA, Western blot och Biacore (surface plasmon resonance). Dessa metoder är mycket användbara i forskning i laboratoriemiljö, men de är tidskrävande, innebär analysmetoder i flera steg, till exempel ELISA och Western blotting, och en del av dessa metoder är inte lättillgängliga utanför en forskningsinstitution. Vissa metoder kräver kvalificerad personal, som till exempel Biacore-instrumentet. Således kan det vara ganska svårt att tillämpa dem i det dagliga rutinarbetet där genomströmningen är hög.

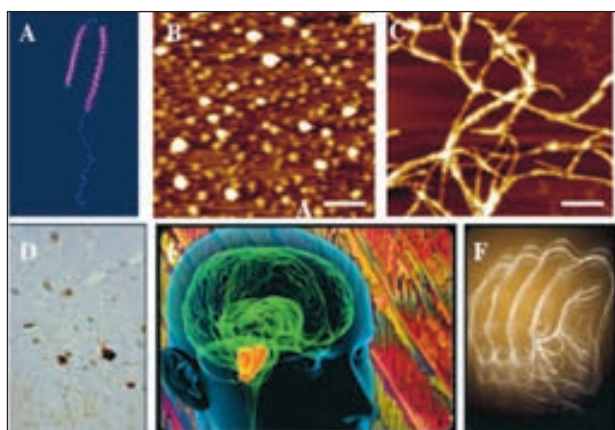
LOVAND E FORSKNINGSSAMARBETE

Samarbete mellan svenska och brittiska forskare har lett till en lovande utveckling i jakten på en känslig metod för detektion av alfa-synuklein. Gruppen av Oxfordforskare under ledning av professor Jason Davis har med sin expertis inom elektrokemi haft en nyckelroll i utformningen av en biosensorisk metod, som kan mäta nivån av autoantikroppar mot alfa-synuklein med oöverträffad känslighet och precision direkt i ett outspätt prov av blodserum.

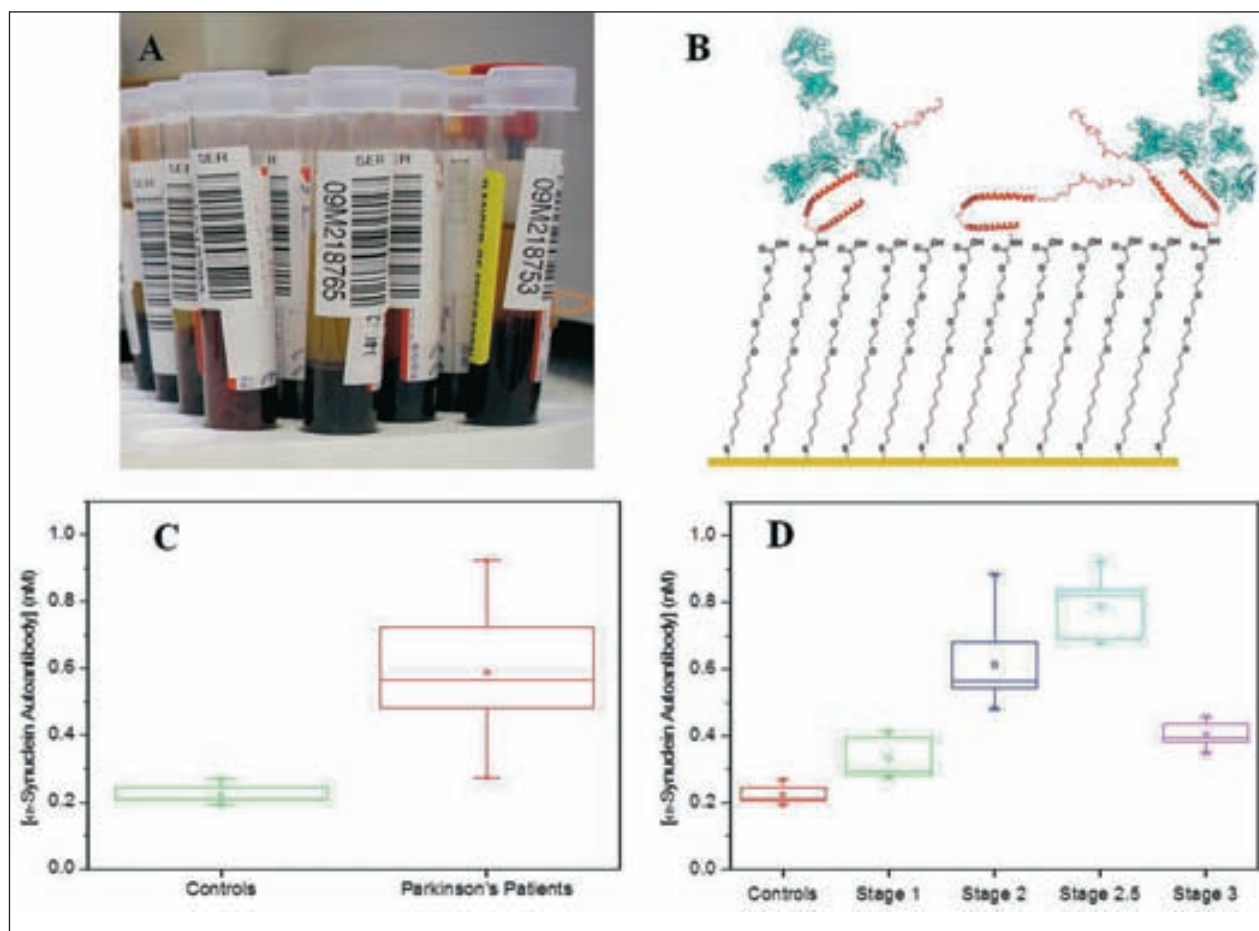
Enheten är enkel, portabel, ger svar inom några minuter och kräver endast några mikroliter prov. Därför är analysmetoden för att kvantifiera antikroppar mot alfa-synuklein i kroppsvätskor lätthanterlig.

Metoden bygger på immobilisering av uppfångat alfa-synukleinprotein i pegylerat gränssnitt (figur 3). Alfa-synuklein fångar selektivt antikroppar riktat mot proteinet, vilket leder till förändringar av elektrokemisk impedans, en parameter som är ultrakänslig för alla förändringar i ytegenska-

BAKOMLIGGANDE MEKANISMER VID PARKINSONS SJUKDOM



Den spontana aggregationen av amyloida protein vid Parkinsons sjukdom, alfa-synuklein (A), leder till bildande av amyloida oligomerer (B) och fibriller (C). Alfa-synuklein utgör huvuddelen av innehållet i Lewykropparna som vid Parkinsons sjukdom ansamlas i substantia nigra i hjärnan (D). Substantia nigra som visas i orange i (E), är viktig för motoriken. När dopaminerga neuron dödas av amyloida oligomerer leder detta till progredierande symtom som är typiska för Parkinsons sjukdom (F).



Figur 3. Autoimmuna reaktioner på amyloida protein i Parkinsons sjukdom – alfa-synuklein som diagnostisk och prognostisk markör. Blodprover analyseras (A). Biosensorgränssnitt med PEG-tiol monolayer som bär alfa-synuklein och som interagerar specifikt med motsvarande antikropp från blodsera (B). Figur som visar variationen i impedans som följd av interaktionen mellan alfa-synuklein och autoantikroppar i blodserum från patienter med Parkinsons sjukdom och kontroller (C). Korrelationen mellan analyserna och Hoehn och Yahr-skalan (sjukdomsstadium) (D).

per. Ytan är modifierad med molekyler av PEG på ett sådant sätt att icke-specifik adsorption förhindras på ett mycket effektivt sätt. Denna metod kräver inte någon särskild märkning eller modifiering av uppfångat protein som kan ändra på egenskaper och i slutändan påverka analysens känslighet.

KAN SKILJA PÅ OLIKA STADIER

Analysen kan skilja mellan frisk kontroll och Parkinsons sjukdom i ett tidigt stadium. Vi fann också, till vår egen förvåning, att metoden kunde skilja mellan olika stadier av sjukdom, definierat enligt Hoehn och Yahr-skalan. Det återstår att undersöka metodens förmåga att differentiera mellan Parkinsons sjukdom och andra Parkinsonliknande tillstånd som multipel systematrofi (MSA) och progressiv supranukleär paralis (PSP). Sådana studier pågår.

Metoden kan vara lämplig för tidig screening av tillstånd med hög risk för sjukdomen, till exempel släkter med flera fall av sjukdomen och underlätta beslut om insättning av sjukdomsmodifierande behandling när sådan finns tillgänglig, före ett omfattande bortfall av dopaminerga neuron.

"Vi fann också, till vår egen förvåning, att metoden kunde skilja mellan olika stadier av sjukdom."



REFERENSER

1. Bryan T, Luo X, Forsgren L, Morozova-Roche LA, Davis JJ. The robust electrochemical detection of a Parkinson's marker in whole blood sera. *Chem. Sci*, 2012, DOI: 10.1039/c2sc21221h.

2. Morozova-Roche LA, Malisauskas M. A false paradise - mixed blessings in the protein universe: the amyloid as a new challenge in drug development. *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14, 1221-1230.

3. Damier P, Hirsch EC, Agid Y & Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 1999, 122, 1437-1448.

4. Uversky VN. Alpha-synuclein misfolding and neurodegenerative diseases. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2008, 9, 507-540.

5. Wilhelm K, Yanamandra K, Gruden MA, Zamotin V, Malisauskas M, Darinskas A, Forsgren L, Morozova-Roche LA. Immune reactivity towards insulin, its amyloid and S100B in blood sera of Parkinson's disease patients, *Eur. J. Neurology*, 2007, 14, 327-334.

6. Gruden MA, Sewell RD, Yanamandra K, Davidova TV, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Bocharova OR, Polyschuk VV, Sherstnev VV, Morozova-Roche LA. Immunoprotection against toxic biomarkers is retained during Parkinson's disease progression. *J. Neuroimmunol.*, 2011, 233, 221-227.

7. Yanamandra K., Gruden, M.A., Casaite, V., Meskys, R., Forsgren, L., Morozova-Roche, L.A. α synuclein reactive antibodies as diagnostic biomarkers in blood sera of Parkinson's disease patients. *PLoS One*, 2011, 6, e18513.

8. Gruden MA, Yanamandra K, Kucheryanu VG, Bocharova OR, Sherstnev VV, Morozova-Roche LA, Sewell RDE. Correlation between protective immunity to α synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomod.*, 2012, 19, 334-342.



LUDMILLA MOROZOVA-ROCHE
professor, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Umeå universitet, Umeå
ludmilla.morozova-roche@medchem.umu.se



LARS FORSGREN
professor, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, Umeå
lars.forsgren@neuro.umu.se

JASON DAVIS
professor, institutionen för kemi, Oxford universitet, Storbritannien
jason.davis@chem.ox.ac.uk

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)

81 % FÄRRE SKOV¹

64 % MINSKAD
FUNKTIONSNEDSÄTTNING¹

TYSABRI (natalizumab) har funnits **6 år³** på marknaden och över **108 000 patienter²** har behandlats med TYSABRI.

Stratify JCV ger stöd vid individuell bedömning före och under behandling med TYSABRI.³

**För MS-patienter som
behöver mer effekt.³**

VAR
4: E VECKA
TYSABRI
(natalizumab)

Referenser:

¹ Hutchinson M et al. J Neurology, 2009 March;256(3):405-15

² Biogen Idec Data on file, September 2012, www.biogenidec.ch

³ TYSABRI SPC 06/2012

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 06/2012.

Indikation: 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. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**