



Neurologi

nr 4-2013
I SVERIGE

**Neuroinflammation
kopplad till symtom
vid Parkinson**

Nytt anatomiskt
mål för **DEEP BRAIN
STIMULATION**

KLINISK NEUROFYSIOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET

**– Liten specialitet som
betjänar hel region**

NEUROLOGIDAGEN
*gav nytt hopp om
nationella riktlinjer*

DET VAR IDAG.
VAD VILL DU GÖRA IMORGON?

ALLA VECKANS
DAGAR RÄKNAS



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, 2013-11-08). 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: 2013-05-28.

TEVA

Scandinavia

Teva Sweden AB

Järnväggsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg

Tel: 042 12 11 00 | Fax: 042 12 11 08 | info@teva.se | www.copaxone.se



Vad sägs om regionala neurocenter?

Under årets Neurologidag diskuterades kravet på nationella riktlinjer för neurovården för att komma till rätta med bristen på neurologer och den ojämlika situation för patienter beroende på var i landet man bor. Problemen är likartade inom flera specialistområden. Socialstyrelsen är positiv till sådana riktlinjer men väntar på regeringsuppdrag och finansiering.

Dagens fragmenterade vård, där varje landsting har sin modell med budgetstyrning ner på kliniknivå, gör det svårare att få till en likartad vård över landet. Diskussionerna om en regionaliserad, kanske statligt finansierad, specialistsjukvård hörs oftare och oftare.

I den här diskussionen finns det all anledning att ta del av erfarenheterna av införandet av de sex regionala cancercentrumen som nu har ett par år på nacken. Där finns säkerligen lärdomar att ta till sig. Genom regional och nationell samverkan ska cancercentrumen bidra till en mer patientfokuserad, jämlik, säker och effektiv vård.

Kanske värt att även satsa på regionala neurocenter?

Till viss del kan man säkert klara personalbristen genom att låta andra personalkategorier ta hand om en del arbetsuppgifter som neurologerna utför i dag. Men, utvecklingen av diagnostik och nya behandlingsmöjligheter medför att behovet av specialister kommer att öka framöver. Nyligen utsåg regeringen Göran Stiernstedt till nationell samordnare för att se över administrationen inom vården. Uppdraget är att göra en analys av hur hälso- och sjukvårdens resurser används och hur personalen ges bäst förutsättningar för att använda sin tid, kunskap, kompetens och engagemang. En klinik som arbetar med dessa utmaningar är Neurofysiologen på Akademiska sjukhuset i Uppsala. I reportaget därifrån kan ni läsa om en liten specialistklinik med upptagningsområde i hela regionen, där personalen blandar teknik och människointresse för att diagnostisera sjukdomar i centrala och perifera nervsystemet.

Trevlig läsning och God jul!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



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



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



Martin Gunnarsson
Överläkare, Med. Dr.
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
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 inlag: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.neurologiisverige.se

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 200 exemplar

NYHET VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

EN TABLETT EN GÅNG OM DAGEN



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

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

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

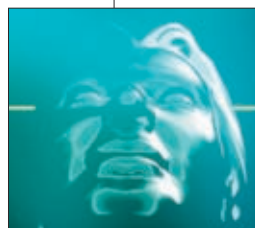
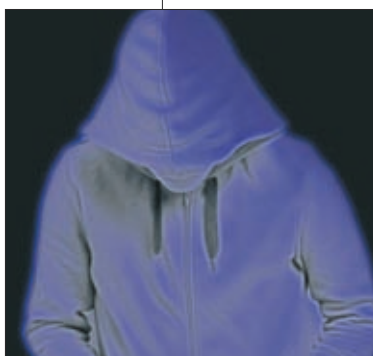
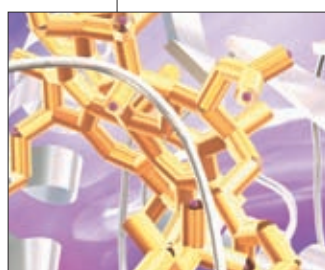

AUBAGIO®
(teriflunomid)

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

AUBAGIO® (teriflunomid) Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. **Varning och försiktighet:** För information se www.fass.se. **Förpackningar:** AUBAGIO tillhandahålls för närvarande ej i Sverige i väntan på pris och subvention. Datum för senaste översynen av SPC: 2013-08-26. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av sanofi-aventis AB, tel +46 8 634 50 00. AUBAGIO ingår för närvarande ej i läkemedelsförmånen. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

genzyme
A SANOFI COMPANY
www.genzyme.se

innehåll



iNPH

Normaltryckshydrocefalus:
Underdiagnostiserat
demenstillstånd med goda
behandlingsresultat 14
Carsten Wickelsø

Kvalitetsregister

BPSD-registret hjälper dementa
till ett bättre liv 20
Eva Granvik

MS

Stor brist på kunskap om
sjukfrånvaro bland personer
med MS 24
Petter Tinghög

Parkinson

Neuroinflammation kopplad till
symtom vid parkinson 28
Daniel Lindqvist

Mikrotablett nytt sätt att
finjustera L-dopa-doser 68
Dag Nyholm

DBS

Nytt anatomiskt mål för deep
brain stimulation 34
Anders Fytagoridis

ALS

Både skyddande och
sjukdomsframkallande
ALS-gener funna 40
Caroline Ingre

Kliniken i fokus

Klinisk Neurofysiologi,
Akademiska sjukhuset –
Liten specialitet som
betjänar hel region 46
Jan-Olof Smedberg

Referat

Tidig diagnos allt viktigare
vid Skellefte sjukhus 54
Helene Wallskär

Neurologidagen: Nytt hopp
om nationella riktlinjer för
neurologin 62
Ila Wadendal

Möte/konferens

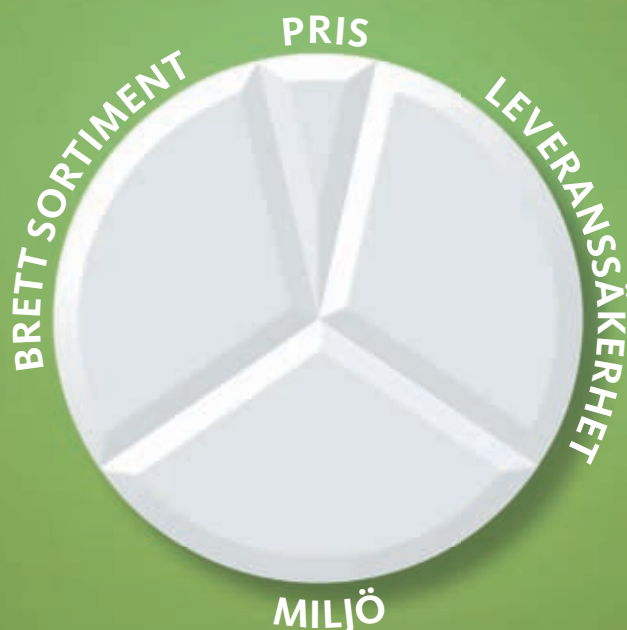
Immuno Event 2014 73
Palliativ 2014 74

Ledare

3
Redaktionsråd 4

Notiser 8

Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



Levetiracetam Actavis

April 2012 lanserade vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbar generika till Keppra® med likvärdig bioekvivalens.¹ Levetiracetam Actavis var den mest förskrivna generiska levetiracetam 2012.³

Förskrivning av Levetiracetam Actavis ger mer än bara ett lågt pris:

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



Under 2012 förskrevs Keppra i Sverige för cirka 125 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 cirka 58 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 2012. Priser nov. 2013 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 doseringsspruta. Indikation: Levetiracetam Actavis och Levetiracetam Actavis Group är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från 1 månads ålder med 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

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

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

Actavis

Nya studier på ticagrelor i högriskpopulationer

AstraZeneca startar två nya kliniska fas IIIb-studier som en del av PARTHENON-programmet, företagets största kliniska studie med över 80 000 patienter. De nya studierna är avsedda att ge en vetenskaplig förståelse av Brilique (ticagrelor) i tablettform för fler patienter i olika högriskpopulationer. AstraZeneca har för avsikt att genomföra båda dessa studier i Sverige i samverkan med svensk hälso- och sjukvård.

En studie kommer att jämföra ticagrelor med acetylsalicylsyra för förebyggande av större kärlrelaterade händelser hos patienter med akut ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

En annan studie kommer att jämföra ticagrelor med placebo under lång tid för förebyggande av större kärlrelaterade händelser hos patienter med typ 2-diabetes och hög risk för hjärt-/kärlsjukdom.

Ticagrelor är i dag inte godkänd för behandling av patienter med ischemisk stroke eller TIA, perifer artärsjukdom, primär prevention av diabetespatienter med hög risk för kardiovaskulär händelse eller för sekundärt förebyggande hos patienter med en historik av tidigare hjärtinfarkt som sträcker sig längre tillbaka än ett år. Studierna kommer att genomföras med oberoende kommittéer som granskar behandlingsarnas säkerhet och effekt i dessa studier. (Källa: Astrazeneca)

Stora brister i långtidsanvändningen av läkemedel efter stroke

En stor andel av de patienter som haft en stroke avslutar eller gör uppehåll i den läkemedelsbehandling de ordinerats för att förhindra att de återinsjuknar. De flesta som drabbas av en stroke i Sverige får behandling med läkemedel som ska förhindra att de drabbas av en ny stroke. Läkemedlen har visat god förebyggande effekt i kliniska studier och de rekommenderas också i de nationella riktlinjerna för strokevård.

Den förebyggande behandlingen är i de flesta fall avsedd att vara livslång, men Maria Sjölander, doktorand vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, visar i sin avhandling att det inte alltid blir fallet. Enligt avhandlingen fortsatte de flesta patienter den behandling som de ordinerats under den akuta fasen av sjukdomen också en tid efter utskrivningen från sjukhus. Men därefter minskar användningen. Inom två år har mellan 25 och 50 procent av patienterna gjort uppehåll i att hämta ut de olika läkemedel de ordinerades vid utskrivningen från sjukhuset.

Hennes avhandling visar vidare att de patienter som fortsatte använda läkemedlen efter utskrivningen från sjukhus i högre utsträckning hade använt förebyggande läkemedel redan innan de drabbades av stroke. De hade inte haft någon tidigare stroke, de bodde oftare på en institution och skattade sin hälsa som bättre än de patienter som avbröt behandlingen. (Källa: Umeå Universitet)



Göteborgs universitet får 86 miljoner till äldreforskning

I flera decennier har Göteborg varit ledande inom forskning kring äldre personers hälsa och livsvillkor. Nu får Göteborgs universitet totalt 86 miljoner kronor för att utveckla forskningen ytterligare – bland annat genom att starta ett mångvetenskapligt centrum för äldreforskning. Forte, Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd, satsar 50 miljoner kronor fördelat på tio år på den nya centrumbildningen vid Göteborgs universitet. Dessutom får två stora forskningsstudier om äldres hälsa vardera 18 miljoner kronor i programstöd under sex år framöver.

– Göteborgsforskarna är bäst helt enkelt. Därför är de ensamma om att få ett centrumstöd, förklarar Erland Hjelmquist, Fortes huvudsekreterare.

Förutom centrumbildningen satsar Forte på två specifika forskningsprojekt vid Göteborgs universitet. I det ena får Ingmar Skoog 18 miljoner kronor till forskning om psykisk och kognitiv hälsa i relation till funktionsförmåga och kronisk sjukdom hos äldre.

Lika mycket pengar får Boo Johanssons forskargrupp vid psykologiska institutionen, för att studera personers anpassning efter pensioneringen med fokus på psykologisk hälsa. De två programstöden blir enligt Ingmar Skoog också till nytta för centrumets verksamhet.

Andra forskare som ingår i centrumet är Björn Halleröd vid institutionen för sociologi och arbetsvetenskap, Kaj Blenow och Synneve Dahlin-Ivanoff vid institutionen för neurovetenskap och fysiologi och Ewa Wikström, företagsekonomiska institutionen. (Källa: Sahlgrenska Akademin)



Livet med MS kan handla om tiden till nästa skov och om förväntningar och framtidstro.

GILENYA är den enda orala behandlingen med signifikant effekt på årlig skovreduktion jämfört med aktiv behandling (interferon beta-1a i.m.).*

En  om dagen

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. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. 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 2013-04-25, www.fass.se.

*TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dymystudie 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. Produktresumé 2013-04-25.



Unik forskning ökar möjligheten att bota Alzheimers sjukdom

De första lyckade försöken där hudceller från patienter med Alzheimers sjukdom omvandlats till nervceller har genomförts av en forskargrupp vid Minneskliniken på Skånes universitetssjukhus. Framgången innebär ett stort steg i det fortsatta sökandet efter bättre behandling av sjukdomen.

– Vi tar också celler från friska äldre så att vi kommer att kunna hitta skillnader mellan sjuka och friska nervceller, säger docent Håkan Toresson som hoppas att de första jämförelserna kan presenteras redan inom ett år.

Stamcellsforskningen har genomgått en snabb utveckling under de senaste tio åren. Samtidigt har Alzheimer-forskningen framförallt bedrivits i djurmodeller och flera stora läkemedelsprövningar har visat negativa resultat. Nu hoppas en forskargrupp vid Minneskliniken att framodlade mänskliga nervceller ska hjälpa dem att utveckla nya läkemedel mot Alzheimers sjukdom.

Den avgörande skillnaden jämfört med andra studier inom området är att hudcellerna som används kommer från patienter och friska äldre som följts under en längre tid med bland annat avancerade hjärnabbildningstekniker. Det betyder att forskarna har en komplett bild över hur patienternas symtom och sjukdomsutveckling skiljer sig från normalt åldrande.

– Med celler från de här personerna kan vi studera vilka mekanismer som måste påverkas för att hitta en botande behandling, säger Håkan Toresson. (Källa: Region Skåne)

Natalizumab och Rebif förebygger återfall hos patienter med multipel skleros

En ny metarapport från Cochraneinstitutet baserad på 44 kliniska prövningar med sammanlagt 17 401 patienter visar att behandling med natalizumab eller Rebif (interferon beta-1a) är överlägsen alla andra behandlingar för att förebygga återfall hos patienter med MS. Dessutom visar rapporten att både natalizumab och Rebif på kort sikt har en skyddande effekt mot funktionsnedsättning.

– Betydelsen av denna analys ligger i att den samlar befintlig evidens och försöker systematiskt utvärdera vår samlade kunskap. Man försöker jämföra det vetenskapliga underlaget för de olika behandlingarna trots att det finns otillräckliga direkta jämförelser mellan de olika preparaten. Resultaten är intressanta och viktiga, speciellt som det finns allt fler behandlingsalternativ vid MS, säger Jan Hillert, professor på Neurologikliniken vid Karolinska institutet och överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

(Källa: Merckserono)

Smärtstillande kan lugna rastlösa ben

Nu finns det bot för patienter med svåra besvär av restless legs, RLS. En studie av forskare i Göteborg som publiceras i Lancet visar att smärtstillande läkemedel minskar symtomen avsevärt.

– RLS kan vara mycket plågsamt och vissa patienter får en kraftigt störd nattsömn. Då kan man få svårt att klara av sin vardag, säger Ludger Grote, överläkare vid sömnmedicinska avdelningen på Sahlgrenska universitetssjukhuset och docent på Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet.

Vid RLS ges främst Parkinsonmedicinen dopamin och de flesta patienter svarar bra på denna behandling. Men för en grupp av patienter har dopaminet inte haft önskvärd effekt. Nu har Ludger Grote tillsammans med en internationell forskargrupp upptäckt att starka smärtstillande mediciner ger en kraftig symtomminskning för patienter med grav RLS.

Det innebär ytterligare en förbättring i behandlingen av en våra stora folksjukdomar, menar Ludger Grote. Av studiens 306 deltagare blev 67 procent klart bättre efter tre månaders behandling och fyra av tio patienter blev närmast besvärsfria. (Källa: Sahlgrenska akademien)



Nyhet! LEMTRADA (alemtuzumab)



Nytt behandlingsalternativ vid aktiv skovvis förlöpande MS!

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

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg} IV

Referens: 1. LEMTRADA SPC.

LEMTRADA[®] (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, L04AA34, är en humaniserad monoklonal antikropp som ges intravenöst (IV). **Indikation:** LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av LEMTRADA är 12 mg/dag, administrerat genom i.v. infusion under två behandlingsomgångar. Initial behandlingsomgång: 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar (total dos 60 mg). Andra behandlingsomgången: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat 12 månader efter den initiala behandlingsomgången. **Kontraindikation:** HIV. **Varningar och försiktighet:** Patienter som behandlas med LEMTRADA måste få bipacksedeln, patientvarningskortet och patient-guiden. Före behandlingen måste patienterna få information om risker och nytta samt det nödvändiga behovet av att genomföra 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen av LEMTRADA. **Styrkor och förpackningar:** LEMTRADA levereras i en 2 ml klar injektionsflaska, för spädning med 100 ml NaCl 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning. För ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2013-09-12. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

www.genzyme.se

genzyme
A SANOFI COMPANY



Waran doseras enklare med genanalys

Medicinering med Waran för att förebygga blodpropp är vanligt, men kräver en hel del arbete med att ställa in dosen. I en ny internationell studie som publiceras i New England Journal of Medicine visar forskaren Mia Wadelius med kollegor i Uppsala, Enköping och England att en snabb genanalys vid behandlingsstart leder till att rätt dos av Waran kan uppnås snabbare.

Warfarin (Waran) används av närmare två procent av Sveriges befolkning för att förebygga blodpropp hos patienter med förmaksflimmer och andra sjukdomar, vilket minskar risken för följsjukdomar. Behandlingen behöver övervakas för att uppnå rätt effekt, i synnerhet då den inleds. Dosen måste anpassas efter personliga egenskaper enligt rutiner som sedan länge är etablerade i Sverige.

– I en internationell jämförelse sköts doseringen av warfarin bra i Sverige, men vår studie visar att den kan förbättras ytterligare. Med hjälp av en snabb genanalys kan vi tidigare ge patienten rätt dos, säger huvudförfattaren Mia Wadelius, överläkare och universitetslektor i klinisk farmakologi vid Uppsala universitet.

I en randomiserad klinisk prövning, som nyligen avslutats, testades skräddarsydd insättning av warfarin i Sverige och England. Hälften av de 455 patienterna började med en standarddosering av warfarin, utifrån ålder. Den andra hälften fick skräddarsydd dos under de första fem dagarna – beräknad utifrån två specifika gener, patientens ålder och kroppsstorlek.

Behandlingens effekt mättes med PK(INR) och patienterna följdes under tre månader. Resultatet visar att de som behandlades enligt den genbaserade modellen uppnådde rätt dos snabbare och hade rätt behandlingseffekt under längre tid än de som medicinerades enligt gängse standard.

– Vi har tidigare visat att det med hjälp av kliniska och genetiska faktorer går att förutspå vilken dos en patient behöver, säger Niclas Eriksson, biostatistiker vid Uppsala Clinical Research Center. Vi har nu visat i en klinisk prövning att en gentest leder till att behandlingen får bättre precision.

– Det har länge talats om möjligheterna att skräddarsy behandling utifrån gener, men framstegen har hittills varit små, säger Mia Wadelius. Nu ser vi att individualiserad behandling för ett av våra vanliga blodförtunnande läkemedel är möjlig att införa i större skala. (Källa: Uppsala Universitet)

Fler unga överlever stroke

Prognosen för strokepatienter under 55 år har blivit betydligt bättre. På tjugo år har dödligheten minskat med en tredjedel för män och halverats för kvinnor. Det visar en ny studie vid Sahlgrenska akademien. Stroke är den vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos vuxna. De flesta som får stroke är äldre, medelåldern är ungefär 75 år, men även yngre människor drabbas.

Den nya studien, som baseras på det nationella patientregistret och dödsorsaksregistret, visar att prognosen fyra år efter stroke för patienter mellan 18 och 55 blivit bättre. Sedan slutet av 80-talet har dödligheten efter första slaginfallet minskat med omkring en tredjedel för män och nästan halverats för kvinnor.

– Men även om prognosen har blivit bättre är dödligheten bland yngre patienter med stroke fortfarande hög – sex gånger högre än för jämnåriga i befolkningen för både män och kvinnor, säger Annika Rosengren, professor i medicin vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Forskarna har inte studerat vad som ligger bakom den minskade dödligheten, men tror att både förändrad livsstil och bättre behandling kan ligga bakom:

– Vi har till exempel blivit bättre på att behandla högt blodtryck, vilket lett till att strokefallen är lindrigare i dag. Samtidigt har vi nu magnetröntgen och andra känsliga metoder för att upptäcka stroke i ett tidigt skede, säger Annika Rosengren. Strax över en procent av de yngre patienter som skrivs ut från sjukhus efter stroke dör inom fyra år. Många dör i andra sjukdomar än stroke.

– Dödsorsakerna är blandade. Vi ser att många dör av sjukdomar som kan ha en indirekt koppling till stroke, som hjärtinfarkt och andra hjärt- och kärlsjukdomar. Vi behöver veta mer om varför unga med stroke avlider i förtid, säger Annika Rosengren. (Källa: Sahlgrenska Akademien)





Först i andra hand

Lyrica® (pregabalin) rekommenderas vid neuropatisk smärta eller generaliserat ångestsyndrom när patienten inte når behandlingsmålet med de rekommenderade farmakologiska förstahandsalternativen.

Referenser: Läkemedelsverket. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta - ny rekommendation, nov. 2007, www.lakemedelsverket.se; Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Socialstyrelsen 2010, www.socialstyrelsen.se; Information från Läkemedelsverket 4: 2006, www.lakemedelsverket.se; www.fass.se

LYRICA®
PREGABALIN

Lyrica® (pregabalin), ATC N03A Indikationer: Epilepsi: Lyrica är ett läkemedel indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Neuropatisk smärta: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Generaliserat ångestsyndrom: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet vid förskrivning till patienter 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 11/2013 För mer information och prisuppgifter se www.fass.se. Pfizer AB, 191 90 Sollentuna. Telefon 08-550 520 00. www.pfizer.se

Normaltryckshydrocefalus

Underdiagnostiserat **DEMENSTILLSTÅND** med goda behandlingsresultat

Idiopatisk NPH är en av få demenssjukdomar som faktiskt kan behandlas. Ett enkelt kirurgiskt ingrepp förbättrar mer än 80 procent av patienterna. Trots detta är sjukdomen kraftigt underdiagnostiserad. Förklaringen är bland annat en bristfällig uppmärksamhet på tillståndet bland allmänläkare, geriatriker, radiologer och neurologer. Här gör professor **Carsten Wickelsø**, Sahlgrenska akademien, Göteborg, en genomgång av diagnos och behandling av tillståndet.

Inför kongressen "Hydrocephalus 2006" i Göteborg gjordes en enkätundersökning av allmänläkares kännedom om normaltryckshydrocefalus (NPH). Undersökningen genomfördes som en telefonintervju och visade att endast ett fåtal av allmänläkarna ansåg sig ha god kännedom om NPH. Det var välkänt att datortomografi (DT) av hjärnan är ett viktigt led i utredningen och att behandling av NPH med ventrikuloperitoneal eller ventrikuloatrial shunt är effektiv.

Förklaringen till den bristfälliga kunskapen kan vara att allmänläkarna gör så få demensutredningar (i genomsnitt en utredning i månaden) och därför genomsnittligen ser 1,3 NPH-patient per år, vilket förstås inte är tillräckligt för att upprätthålla den kompetens man fick under utbildningen.

Det är inte bara allmänläkare som har bristfällig kännedom om NPH, utan även neurologer. Läser man Harold O Conns sjukhistoria¹ får man en väldigt illustrativ beskrivning av hur illa det kan gå med diagnostik och behandling om man drabbas av idiopatisk NPH – och sköts av inkompetenta neurologer. Harold Conn, som var professor emeritus i hepatologi vid Yale University School of Medicine, insjuknade vid 68 års ålder, strax efter pensioneringen, med gångbesvär som långsamt tilltog under de följande åren. Han di-

"iNPH-patientens gång är långsam och bredspårig och stegen hasande med utåtroterade fötter."

agnostiserades av neurologkollegorna vid Yale med "Parkinson's Disease-like syndrome" grundat på klinik och en MR som tolkades som cerebral atrofi (figur 1).

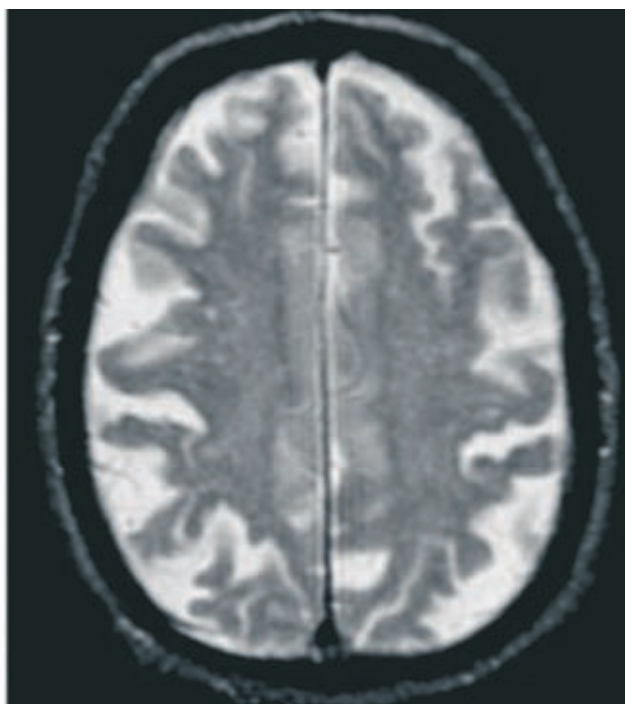
Det skulle dröja tio år med frekventa besök hos neurologerna innan han, av en yngre neurolog på annan ort, fick diagnosen NPH och blev framgångsrikt behandlad med en shuntoperation. Harold Conn övergav leversjukdomarna och ägnade sitt återfunna liv åt "att göra NPH till en välkänd term för såväl läkare som lekmän", med ett antal fina publiceringar inom ämnet.



T2-VIKTADE MR-BILDER FRÅN TIDEN FÖR INSJUKNANDET



Figur 1.

**Vad är normaltryckshydrocefalus?**

NPH är ett tillstånd som vanligen debuterar efter 65 års ålder (maximum vid 70–75) och som är vanligt förekommande också i åldrar över 80. Utvecklingen är oftast smygande och progressen långsam utan fluktuationer. Symtomen är typiska gångsvårigheter, kognitiv svikt och kontinensproblem. Det är vanligast att syndromet är komplett när diagnosen ställs, men eftersom det är mycket lättare för patienter (och för läkare!) att prata om gång- och balansproblem än om kognition och blåsfunktion, är det dessa symtom som har fått störst uppmärksamhet och oftast anges som debutsymtom. För att ställa diagnosen NPH ska ventrikelsystemet vara vidgat och det intrakraniella trycket normalt^{2,3}.

NPH klassificeras som idiopatisk (iNPH) om det inte finns någon uppenbar orsak till tillståndet och som sekundär (sNPH) om det finns en sådan, som till exempel subaraknoidalblödning, trauma eller infektion. iNPH är den vanligaste formen av hydrocefalus bland äldre och nedanstående redogörelse är därför fokuserad på detta tillstånd.

iNPH-patientens gång är långsam och bredspårig och stegen hasande med utåtroterade fötter. Ledrörelserna är nedsatta och medrörelserna i armarna ibland överdrivet kraftiga (skyfflande). Fall är vanligt förekommande, ibland tidigt i förloppet, och det är vanligast att patienten faller bakåt. Objektivt noteras dragning bakåt, ibland kompenserat av en framåtfällning av bälen⁴.

De kognitiva svårigheterna är mycket varierande i intensitet och sammansättning, från lätta minnes- och koncentrationssvårigheter till svår demens eller förvirringstillstånd. Oftast är defekterna ”subkortikala”, med minskad mental och

”Två randomiserade studier visar tydligt att behandling med shunt är effektiv vid iNPH.”

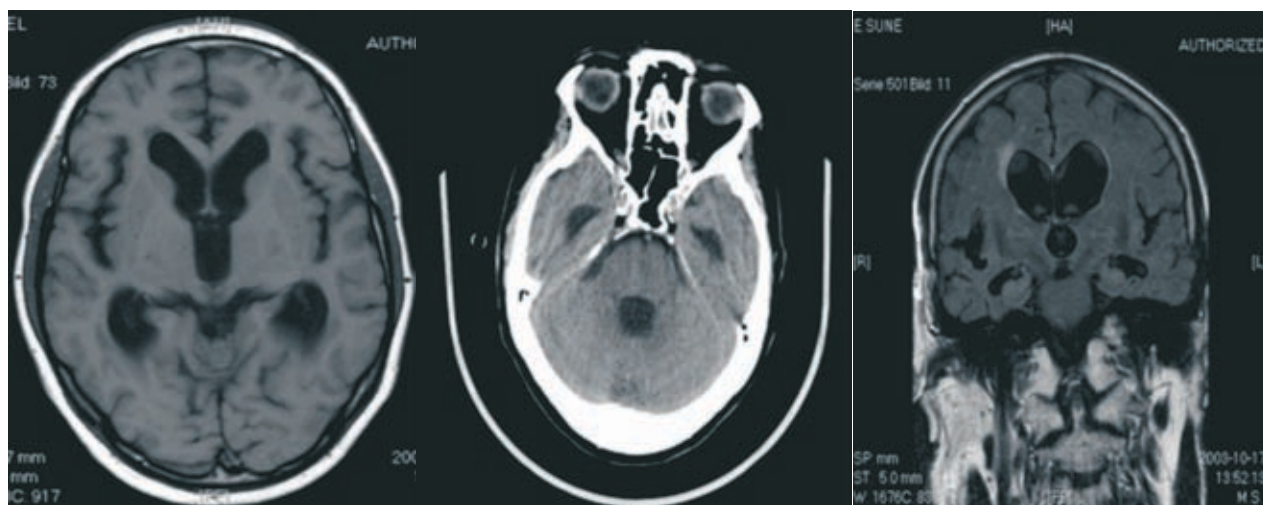
finmotorisk snabbhet, nedsatt minne för nyliga händelser och svårigheter att påbörja och genomföra handlingar på ett ändamålsenligt sätt. Det är också vanligt att man drabbas av en vakenhetssänkning och ökat sömnbehov, emotionell förflackning, initiativlöshet och motivationssvikt⁵.

Kontinensproblematiken beskrivs som en central ohämmad blåsrubbning med frekventa toalettbesök, hastigt påkommande trängningar och inkontinens. I svåra fall kan patienten vara dubbelinkontinent.

Radiologiskt kännetecknas iNPH av ett vidgat ventrikelsystem. Vidgningen ska vara orsakad av en störning av likvoromsättningen och inte bero på cerebral atrofi till följd av till exempel degenerativ hjärnsjukdom eller trauma. Olyckligtvis kallar man ibland den ventrikelvågning man ser vid cerebral atrofi för hydrocefalus ex vacuo, vilket är missledande.

Vidare ska kommunikationen mellan ventrikelsystemets alla delar och subaraknoidalrummet vara fri. Med MR kan

TYPISKA MR-FÖRÄNDRINGAR VID INPH



Figur 2.

den fria passagen genom akvedukten och foramen Magendi undersökas med flödeskänsliga sekvenser och ses som det så kallade "flow void"-tecknet.

Ventrikelsystemets vidgning omfattar i typiska fall såväl temporalhornen, som 3:e och 4:e ventrikeln. Man ser då också en utslätning av hjärnans högst belägna färor och en "corpus callosum"-vinkel som är mindre än 90° (figur 2).

Dessutom krävs att det intrakraniella trycket ska vara " normalt" (mindre än 18 mm Hg) för att man kan ställa diagnosen iNPH.

Vilka är de viktiga differentialdiagnoserna?

När symtomen är typiska är det relativt enkelt att känna igen en iNPH-patient. Ibland är symtombilden mer komplex på grund av yttringar av andra samtidigt förekommande sjukdomar som till exempel kärlsjukdom, Alzheimers sjukdom eller frontotemporal degeneration.

Vaskulära riskfaktorer som hypertoni, diabetes och hög koncentration av blodfetter förekommer oftare hos patienter med iNPH än i åldersmatchade referenspopulationer, vilket kan vara ett svårt diagnostiskt och behandlingsmässigt problem.

Är tillståndet så ovanligt och "oviktigt" som det ofta framhålls?

Det finns flera relativt färskas undersökningar som klarlägger prevalensen och incidensen av iNPH. En tvärsnittsstudie av Are Brean i Oslo⁶ visade på en prevalens på 22/100 000 individer, högst i åldersgruppen 70–79 år (182/100 000) och något lägre i gruppen över 80 år (93/100 000). Om man räknar om dessa siffror till prevalens bland individer över 65 års ålder finner man att 0,1 procent av dessa har iNPH. En tysk tvärsnittsstudie fann en prevalens på 0,4 procent bland individer över 65 år.

Flera utmärkta japanska populationsbaserade studier har visat betydligt högre prevalens av iNPH, varierande mellan

0,5 och 2,9 procent av alla över 65 år, vilket motsvarar 120–600/100 000. En svensk populationsbaserad studie under publicering har bekräftat de höga japanska siffrorna och påvisat en prevalens av iNPH på 0,2 procent bland 70–79 åringar och 5,9 procent bland personer äldre än 80 år. Studien visade ingen skillnad mellan män och kvinnor. Det är mycket intressant att man fann så hög prevalens av iNPH bland individer äldre än 80 år, det har inte varit känt tidigare och inverkar på uppfattningen av patofysiologin.

Det var också anmärkningsvärt att enbart 2 av dessa 26 individer med klinisk och radiologisk iNPH faktiskt hade diagnostiserats och behandlats för iNPH, vilket utgör ett bevis på den kraftiga underdiagnostiken. Ett liknande resultat fick man i Oslo-studien där man konstaterade att 5,5 patienter per 100 000 årligen insjuknade i iNPH medan den årliga operationsfrekvensen endast uppgick till 1,0/100 000 (7). Fle- ra skandinaviska undersökningar pekar således entydigt på en hög förekomst av iNPH bland äldre och en omfattande underdiagnostik/underbehandling av tillståndet.

"Ett enkelt neurokirurgiskt ingrepp förbättrar mer än 80 procent av patienterna."

Gör det något att man inte diagnostiserar och behandlar iNPH?

På vissa ställen i Sverige och internationellt anser man att iNPH är ett "icke-existerande" tillstånd och att det inte finns några "bevis" på att behandling har någon effekt. Man hänvisar gärna till en Cochrane-sammanställning från 2002⁸ som konstaterar att "There is no evidence to indicate whether placement of a shunt is effective in the management of NPH."

Två randomiserade studier, en från Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg publicerad 2011⁹ och en från Queens Square, Department of Neurosurgery (under publicering), visar tydligt att behandling med shunt är effektiv vid iNPH. Den förra i en grupp patienter med omfattande vitsubstansförändringar, den senare i en grupp patienter med mycket typisk symtomatologi.

En nyligen publicerad europeisk multicenterstudie¹⁰ visade att mer än 80 procent av iNPH-patienterna är förbättrade ett år efter shuntbehandling, ett resultat som får ytterligare stöd av en översiktsartikel av Ahmed Toma et al från 2013¹¹ som fastslår att effekten av shuntbehandling i studier som publicerats under de senaste fem åren är positiv hos mer än 80 procent av patienterna med iNPH.

Sammanfattningsvis finns det övertygande stöd för att iNPH är en vanlig sjukdom hos äldre, att ett enkelt neurokirurgiskt ingrepp förbättrar mer än 80 procent av patienterna och att tillståndet tyvärr är kraftigt underdiagnostiserat och underbehandlat. Man får inte glömma att det är en få demenssjukdomar som kan behandlas.



CARSTEN WIKKELSØ

professor, neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg
Carsten.Wikkelsø@neuro.gu.se

REFERENSER

1. Conn HO. Normal pressure hydrocephalus: a case report by a physician who is the patient. *Clin Med*. 2007 Jun;7(3):296-9.
2. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
3. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3 Suppl):S1-3; discussion ii-v.
4. Blomsterwall E, Svantesson U, Carlsson U, Tullberg M, Wikkelsø C. Postural disturbance in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2000 Nov;102(5):284-91.
5. Hellstrom P, Edsbacke M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2007 Dec;61(6):1219-26; discussion 27-8.

"Tillståndet är tyvärr kraftigt underdiagnostiserat och underbehandlat."

6. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*. 2008 Jul;118(1):48-53.

7. Brean A, Fredo HL, Sollid S, Muller T, Sundstrom T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta Neurol Scand*. 2009 Nov;120(5):314-6.

8. Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD003157.

9. Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Edsbacke M, Hogfeldt M, Wikkelsø C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg*. 2011 May;114(5):1432-8.

10. Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkelsø C; European iNPH Multicentre Study Group. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand*. 2012 Sep;126(3):145-53.

11. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Oct;155(10):1977-80.



Ny indikation



Nu har Privigen® fått indikationen CIDP

Prognosen för både barn och vuxna med CIDP (kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati) påverkas positivt av tidig diagnos och tidigt insatt och långvarig behandling.¹

Sedan 26 mars 2013 är Privigen godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, för behandling av CIDP hos barn (0–18 år) och vuxna.

Privigen är en färdigblandad formulering av humana immunglobuliner för intravenös administrering². Privigen har 36 månaders hållbarhet, förvaras i rumstemperatur och är alltid klar för infusion. Privigen tolereras väl även vid höga infusionshastigheter och koncentrationen 100 mg/ml minimerar infusionsvolymen.^{2,3}


privigen®
Humant normalt immunglobulin (IVIg) 10% lösning

Privigen® 100 mg/ml (humant normalt immunglobulin) är en infusionsvätska, lösning för intravenös behandling av patienter med immunbristsyndrom, immunsjukdomar och vid benmärgstransplantation. ATC-kod: J06BA02. Rx, EF. SPC 2013-03-26. Privigen® finns i följande förpackningsstorlekar: 25 ml (2,5 g), 50 ml (5 g), 100 ml (10 g) och 200 ml (20 g). För ytterligare information se www.fass.se.

Referenser: 1. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/cidp>. 2. Privigen produktresumé 2013-03-26. 3. Church JA et al. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. Ped Asthma Allergy Immunol 2009;22:53–61.

AF-006-130502

CSL Behring AB
Box 712
182 17 Danderyd
Tel: 08 544 966 70
Fax: 08 622 68 38
Mail: info@cslbehring.se
www.cslbehring.se



Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom (BPSD) är en av de vanligaste anledningarna till att personer med demenssjukdom behöver särskilt boende och även ett vanligt skäl till läkemedelsförskrivning och polyfarmaci. För att minska förekomsten av BPSD finns sedan ett 2010 ett nationellt kvalitetsregister för detta. Här ger sjuksköterskan och landskoordinatorn **Eva Granvik**, Minneskliniken, Region Skåne, en översikt över arbetet med BPSD-registret.

Har Du någon gång besökt ett särskilt boende för personer med demenssjukdom och där träffat Gustav som oroligt vandrar fram och tillbaka i den trånga korridoren? Eller Anna som ibland blir arg och slår omkring sig? Eller Sven som upplever att hundar biter honom, trots att *du* inte kan se några hundar? Då har du träffat personer med BPSD – beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom.

Demens är en av våra stora folksjukdomar. Den leder till en mängd olika konsekvenser för individ, närstående och samhället. I Sverige finns i dag cirka 148 000 individer med demenssjukdom¹.

Förutom nedsättningar av kognitiva funktioner som minne, orienteringsförmåga, språklig förmåga och tankeförmåga, vilket kännetecknar demenssjukdom, förekommer även "beteendemässiga och psykiska symtom vid demens" (BPSD).



BPSD-registret *hjälper dementa till ett bättre liv*

ORSAKAR STORT LIDANDE

BPSD förekommer någon gång under sjukdomsförloppet hos 90 procent av dem som får en demenssjukdom¹. Detta kan yttra sig som *affektiva/känslomässiga symtom* (depression, mani/hypomani, ångest/oro, irritabilitet), *psykosymtom* (hallucinationer, vanföreställningar, felaktig identifiering), *hyperaktivitet* (agitation, vandringsbeteende, ropbeteende, sömnstörning) och *apati* (initiativlöshet, tillbakadragenhet, förlust av intresse).

BPSD orsakar stort lidande för personen själv, men även för närstående och vårdpersonal. Det kan bero på många olika saker. Det kan vara en reaktion på det handikapp sjukdomen ger, fysiska orsaker (till exempel smärta, infektion), en miljö eller ett bemötande som inte är anpassad till individens förmåga eller felaktiga medicinering.

BPSD är en av de vanligaste anledningarna till att individen är i behov av ett särskilt boende och är även ett vanligt skäl till läkemedelsförskrivning och polyfarmaci. I dagsläget sker dock alltför sällan en utvärdering av en eventuell läkemedelseffekt och individen behandlas ibland med läkemedel som innebär negativa effekter och som ger oönskade biverkningar².

För att minska BPSD och därmed öka välbefinnandet för personen med demenssjukdom krävs det struktur i arbetet. Först en observation av symtomet, därefter en analys – vad kan symtomet bero på? Sedan sätts adekvata åtgärder in (i första hand omvårdnadsåtgärder) och till sist utvärderas effekten av åtgärderna.

Enkelt och logiskt, kan tyckas, men det är svårare i praktiken! För menar vi samma sak när vi säger att någon är orolig eller aggressiv? Om inte – hur ska vi enas i en objektiv observation?

BPSD-REGISTRET FÖR KVALITET

Det finns i dag ett sjuttiofem olika kvalitetsregister i Sverige som alla syftar till lärande, förbättring, ledning och styrning av vård och omsorg. Ett nationellt kvalitetsregister innehåller uppgifter om problem, insatta åtgärder, och resultat inom hälso- och sjukvård och omsorg. De etablerade registren redovisar sina resultat i öppna jämförelser gällande kvalitet, resultat och kostnader för vård och omsorg.

Syftet med BPSD-registret är att kvalitetssäkra omvårdnaden av personer med demenssjukdom och att uppnå ett likvärdigt omhändertagande av denna patientkategori över hela landet. Förekomst av BPSD kan ses som ett mått på försämrad livskvalitet för personen med demenssjukdom.

Registret har en tydlig struktur som bygger på *observation* av frekvens och allvarlighetsgrad av BPSD, kartläggning av aktuell läkemedelsbehandling, *analys* av tänkbara orsaker till BPSD, förslag på evidensbaserade *omvårdnadsåtgärder* för att

minska BPSD och *utvärdering* av vidtagna interventioner. Denna struktur genererar en individuell personcentrerad vårdplan som är ett stöd i vården av personer med demenssjukdom.

BPSD-registret innebär ett systematiskt arbetssätt som bidrar till att minska frekvens och allvarlighetsgrad av BPSD, att minska läkemedelsanvändningen vid BPSD, att personalen arbetar evidensbaserat och kan utvärdera sina omvårdnadsinsatser, att alla i teamet arbetar mot samma mål, vilket blir en trygghet för patienten, och att patienten kunnat bo i ordinarie boende längre tid.

Observation

För att observera symtomen används Neuropsychiatric Inventory Scale, NPI-skalan³. Skalan används i många vetenskapliga studier och skattar både förekomst och allvarlighetsgrad av BPSD. En vårdare som känner patienten väl svarar på objektiva frågor angående 12 olika symtom vid BPSD. Höga poäng på NPI-skalan innebär förekomst av beteendestörning och psykiska symtom och därmed ett större lidande för individen. Maximala poäng vid varje symtom är 12. Låga poäng på NPI-skalan innebär avsaknad av BPSD och följaktligen kan NPI-poäng indirekt ses som mått på livskvalitet hos personer med demenssjukdom.

Analys

Det kan finnas många olika orsaker till BPSD och för att inte någon aspekt ska glömmas bort finns det en checklista för detta i registret. Den tar upp fysiska/psykiska orsaker, basala behov och om en läkemedelsöversyn är genomförd. Ofta kan dock analysen inte visa på någon mätbar orsak, utan BPSD kan bero på bristande stimulans eller inadekvat bemötande.

Omvårdnadsåtgärder

De orsaker till BPSD som kommer fram i analysen har högsta prioritet. Om analysen till exempel visar att personen har smärta, blir den första åtgärden att behandla detta.

Under våren 2010 gav Socialstyrelsen ut *Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom*. Här beskrivs evidensbaserade omvårdnadsåtgärder som kan minska förekomsten av BPSD: lugn ljudmiljö, massage, musik, utevistelse, aktivering etc. Dessa åtgärder finns angivna som exempel på åtgärder i registret som även innehåller utrymme för upprättande av en individuell bemötandeplan.

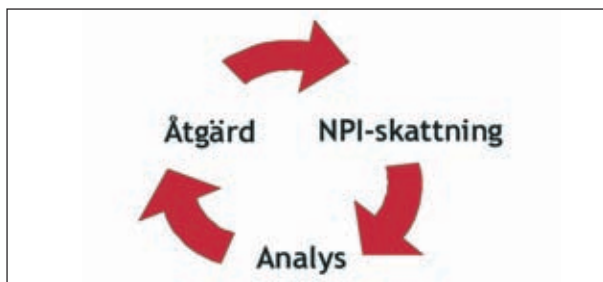
Utvärdering

Som en utvärdering av de insatta åtgärderna görs en ny skattning med hjälp av NPI-skalan. Att använda registret innebär ständiga uppföljningar, ett ständigt pågående förbättringsarbete (figur 1).

UTBILDNING FÖR ANSLUTNING

För att ansluta en enhet till registret krävs att ett team från enheten går en tvådagarsutbildning. Utbildningen hålls antingen av en av tre utbildare från BPSD-registret eller av någon certifierad utbildare. Detta är oftast en demenssjuksköterska som arbetat aktivt med registret en tid och som sedan certifierats av registret. I dagsläget finns det 110 certifierade

STÄNDIGA UPPFÖLJNINGAR GENOM REGELBUNDA SKATTNINGAR



Figur 1.

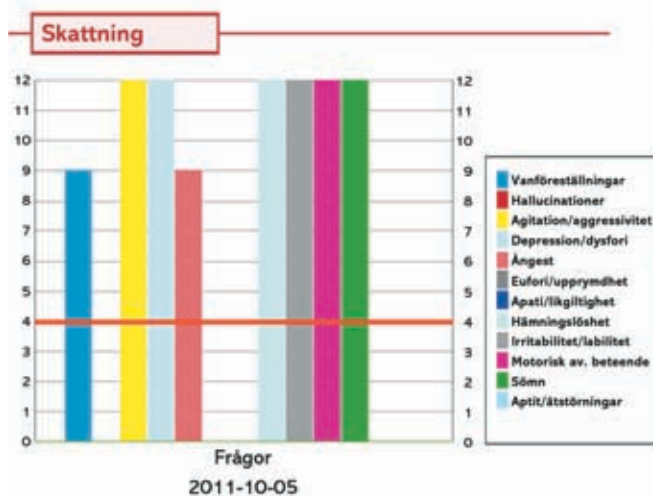
utbildare runt om i landet och registrets används i 265 kommuner. På utbildningen tar man upp grunderna om demenssjukdomar, BPSD, bemötande och de nationella riktlinjerna. Man tränar även på att lägga in data i registret.

Vidare läggs stor vikt på implementering under utbildningen och varje team får hjälp att upprätta en handlingsplan för hur implementeringen ska gå till vid den egna enheten. Det är därför av största vikt att enhetschefen medverkar vid denna tvådagarsutbildning.

Verksamheterna kan plocka ut sina data online, dels på individnivå men även på gruppnivå (hela enheten) jämfört med riket. På gruppnivå ses medelvärde på NPI-poäng över tid för enheten och detta blir en form av vårdtyngdsmätning – ju högre förekomst av BPSD, desto högre psykisk belastning för personalen. Man kan även se vilket BPSD som är vanligast vid enheten, vilka tänkbara orsaker och vilka åtgär-

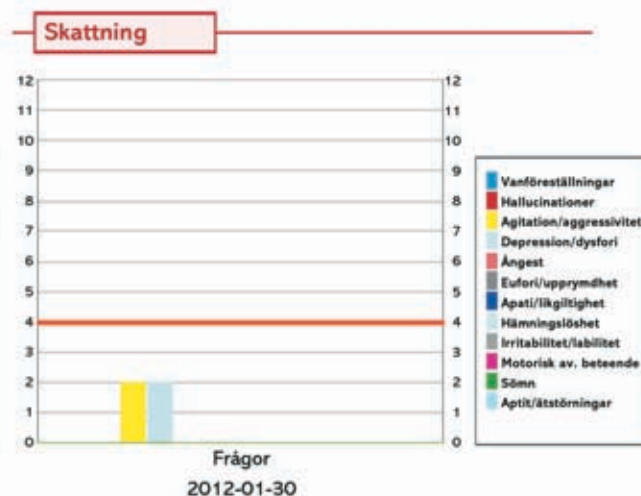


NPI-POÄNG BASELINE



Figur 2. Diagrammet visar baseline, den första skattningen, av en man på ett särskilt boende. Det visar att han har hög förekomst och allvarlighetsgrad av vanföreställningar, agitation, depression, ångest, hämningsslöshet, irritabilitet, motorisk oro samt sömnproblematik.

NPI-POÄNG, UPPFÖLJNING EFTER TRE MÅNADER



Figur 3. En uppföljning efter tre månader visar att förekomst och allvarlighetsgrad av BPSD har sjunkit markant. Kvar finns nu endast lite tecken på agitation och depression.

der som gjorts samt läkemedelsförskrivningen. Alla uppgifter fås ut för den egna enheten jämfört med alla sammanlagda enheter i riket.

EXEMPEL PÅ NYTTAN

Med hjälp av de utdata som BPSD-registret genererar är det möjligt för enhetschefen att se förekomsten av BPSD för hela enheten, att utvärdera vilka bakomliggande orsaker som finns till BPSD, att se vilka vårdåtgärder som tillämpas och att följa läkemedelsanvändningen vid den egna enheten. Verksamhetschefen får en överblick över sin enhet och kan använda detta i verksamhetsutvecklingen och rikta insatser mot de områden där man ser behov av förbättringar.

Det blir även tydligt för omvårdnadspersonalen att deras arbete har direkt effekt på brukarens välbefinnande. Så här säger Petra Heides, undersköterska och BPSD-administratör på Sollidens demensboende i skånska Burlöv:

"Det blir så tydligt. Man kan mäta i stället för att någon kommer och säger att nu är Agda så där jobbig igen eller Kalle är jätteirriterande. Vi använder inte de orden utan vi går in och ser över skattningen och ser att det här är bekymret. Alla i gruppen pratar samma språk och vi pratar om samma saker så att vi kan jobba på samma sätt."

Och så här säger Anne Pyy, enhetschef på Norrevång, Tomelilla:

"Att kunna visa de här staplarna för hur det har gått är motiverande, det ska vi göra på nästa arbetsplatsträff. Nu har vi ett gemensamt verktyg genom BPSD-registret, dessutom är det ett sätt att kvalitetssäkra verksamheten."

Figur 2 visar hur ett BPSD-diagram kan se ut. Det gäller en man på ett särskilt boende. Vid analysen deltog hans kontaktperson, ansvarig sjuksköterska och BPSD-administratören vid enheten. Det framkom att han hade ont i sina axlar

och han fick därför Panodil och en varm riskudde på axlarna vid behov. Eftersom han var som mest irriterad på morgonen bestämdes det att han skulle få frukost på sängen. Då skulle ju även värktabletterna hinna ha effekt innan han skulle stiga upp och klä på sig. Man bestämde även att han skulle få taktill massage och vara med på avdelningens musikstund. Vid första registreringen hade han 2 mg Haldol/dygn.

Efter tre månader gjordes en uppföljning som visade att förekomst och allvarlighetsgrad av BPSD hade sjunkit markant (figur 3). Kvar fanns nu endast lite tecken på agitation och depression, samtidigt som dosen av Haldol sänkts till 0,5 mg/dygn. I dagsläget är Haldol helt utsatt.



EVA GRANVIK
sjuksköterska, landskoordinator BPSD-registret,
Minneskliniken, Region Skåne

LÄS MER

Vill du veta mer om BPSD-registret? Gå in på:

www.bpsd.se

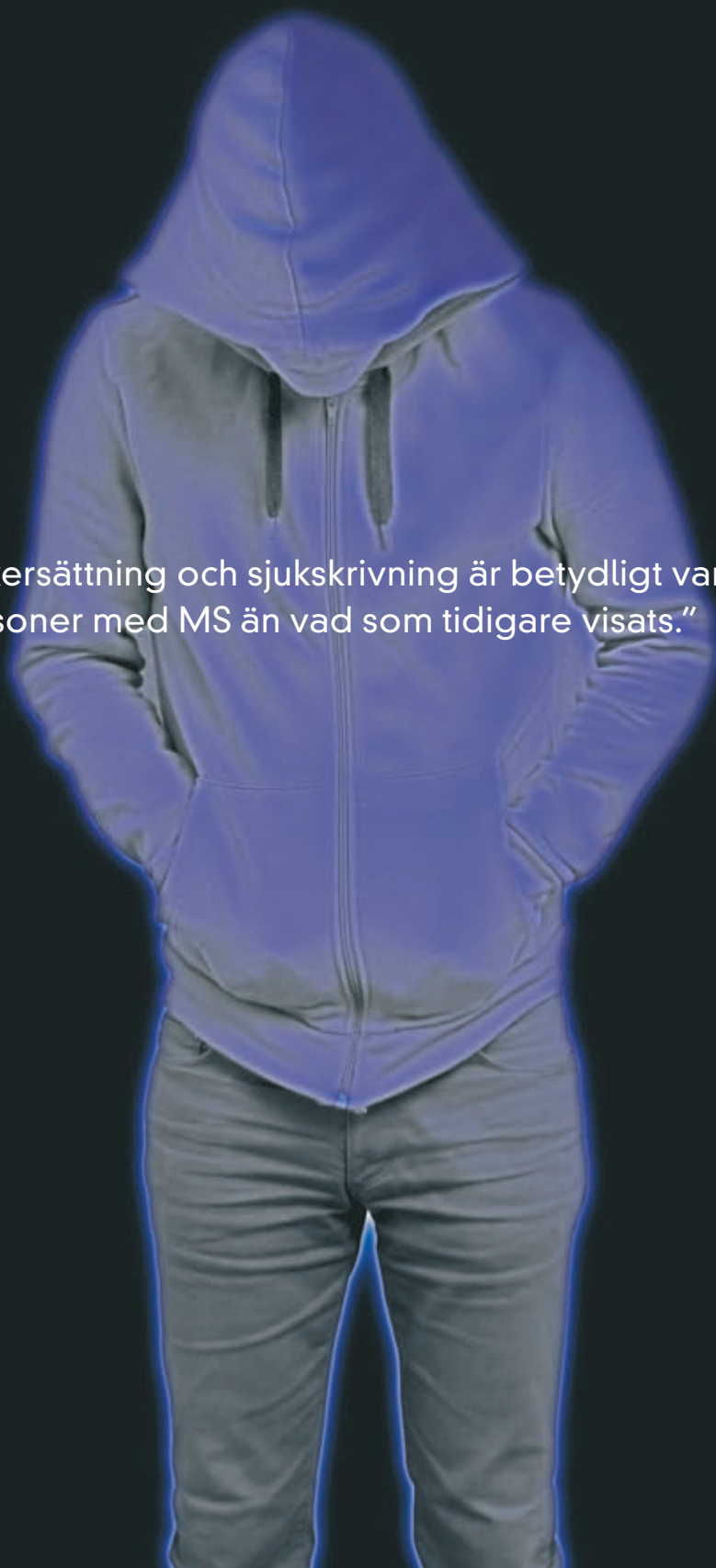
Eller maila; bpsd.sus@skane.se

REFERENSER

1. Socialstyrelsen (2010) Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom
2. Läkemedelsverket (2008) Läkemedelsbehandling och bemötande vid Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demenssjukdom – BPSD
3. Cumminngs J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornbein, J. (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia Neurology 44:2308-2314

Stor brist på KUNSKAP om sjukfrånvaro bland personer med MS

"Både sjukersättning och sjukskrivning är betydligt vanligare bland personer med MS än vad som tidigare visats."



Genom att använda svenska högkvalitativa populationsbaserade register visar en grupp forskare vid Karolinska institutet att mer än 60 procent av personer med MS i yrkesverksam ålder har blivit beviljade sjuk- eller aktivitetsersättning (tidigare kallat förtidspension). Detta är en betydligt högre andel än man tidigare trott. Vidare fann gruppen att sambanden mellan sociodemografiska faktorer och sjukskrivning eller sjukersättning överlag var likartade bland dem med MS som i den övriga befolkningen. Här presenteras studien av PhD **Petter Tinghög** och kollegor.

Multipel skleros (MS) är den vanligaste neurologiska sjukdomen bland unga vuxna. Individer kan påverkas av MS på olika sätt men MS ger oftast upphov till en betydande funktionsnedsättning¹. I Sverige är sjukdomen särskilt vanlig och det har uppskattats att drygt 17 000 individer i Sverige har MS². Majoriteten av dessa är i yrkesverksam ålder. Dock finns det nästan ingen forskning som specifikt fokuserar på sjukskrivning och sjuk- och aktivitetsersättning (tidigare förtidspension, här genomgående kallat sjukersättning) i denna mycket sårbara patientgrupp.

PROBLEMATISKA UPPSKATTNINGAR

Tidigare relaterad forskning har gjort gällande att punktprevalensen för sjukersättning bland MS-patienter är mellan 33 och 45 procent i nio europeiska länder³. Från en annan studie har det rapporterats att omkring 20 procent av de personer med MS som är yrkesverksamma har haft en längre sjukskrivningsperiod det senaste året⁴. De tillgängliga uppskattningarna av förekomsten av sjukskrivning och sjukersättning bland personer med MS är dock långt ifrån problematiska. Det finns flera skäl till detta.

För det första kommer nästan alla dessa uppskattningar från hälsoekonomiska så kallade "cost of illness"-studier, i vilka det primära syftet är att utröna hur mycket MS kostar samhället. Som en följd av detta är prevalensuppskattningar baserade på den totala MS-populationen, det vill säga även de som inte kan beviljas sjukskrivning eller sjukersättning på grund av att de exempelvis har ålderspension inkluderade. Detta innebär betydande underskattningar av den faktiska förekomsten bland personer med MS i yrkesverksam ålder.

För det andra, har alla tidigare prevalensuppskattningar baserats på icke populationsbaserade material, med den eventuella följden att selektionseffekter kan snedvridera slutresultatet. För det tredje, de datamaterial som används har överlag varit relativt små, med konsekvensen att slumpen kan få en avsevärd påverkan.

För det fjärde, nästan alla studier där uppskattningar av denna typ har gjorts har använt sig av självrapporterade uppgifter om sjukfrånvaro, vilket tillför ett ytterligare osäkerhetsmoment. Dessutom saknas det i dagsläget kunskap om samband mellan basala sociodemografiska faktorer som ålder, kön och utbild-

ningsnivå och sjukfrånvaro bland personer med MS och huruvida sådana samband är annorlunda än för den övriga populationen.

STUDIE PÅ HELA BEFOLKNINGEN

För att undvika de problem tidigare prevalensuppskattningar av sjukskrivning och sjukersättning bland individer med MS haft, valde vi att genomföra en registerbaserad studie baserad på hela Sveriges befolkning. Syftet med studien var tredelat: 1. Hur ser MS populationens 12-månadersprevalens av sjukersättning och sjukskrivning ut i relation till den övriga populationen? 2. Vilka samband har sådana prevalenser med sociodemografiska faktorer som ålder, kön och utbildningsnivå? 3. Ser dessa samband likadana ut för personer med MS som de gör i den övriga populationen?

Studiepopulationen är baserad på de 5 750 647 individer som år 2005 var mellan 16–64 år och folkbokförda i Sverige. Först identifierades de 9 721 personer som varit inlagda på sjukhus eller fått specialistsjukvård med MS som huvud- eller bidiagnos någon gång under åren 2001–2004. Dessa individer kom att utgöra vår studiepopulation av individer med MS. När vi jämförde denna grupp

med den resterande populationen utan diagnostiserad MS fann vi att personer med MS oftare var kvinnor, oftare mellan 45 och 64 år, oftare födda i Sverige och något mer högtbildade. Däremot fanns det inga skillnader vad avser bostadsregion och kommunstorlek (stora städer, medelstora orter, små orter).

För att åtgärda skevhet med avseende på de sociodemografiska profilerna skapades en jämförelsegrupp genom att matcha fem individer utan MS till varje identifierad individ med MS med hjälp av så kallad "propensity score"-matchning. Genom detta förfarande lyckades vi ta fram en jämförelsegrupp som var nästintill identisk med MS-populationen med avseende på ålder, kön, utbildningsnivå, födelseland, boenderegion och kommundyp.

Registerdata från Statistiska Centralbyrån, Socialstyrelsens sjukvårdsregister och Försäkringskassan har använts i analyserna.

Parallella analyser genomfördes för att besvara de frågeställningar som var relaterade till sjukersättning respektive de som berörde sjukskrivning. I analyserna om sjukersättning ingick alla personer med MS och deras matchade kontroller, medan analyserna kring sjukskrivning endast baserades på de individer som inte hade sjukersättning under studieåret 2005.

Personer som omfattas av sjukförsäkringen kan vara berättigade till sjukpenning från Försäkringskassan om man har en sjukdom eller skada som leder till nedsättning av arbetsförmågan. Arbetsgivaren står oftast för den sjukskrivnes lön de första 14 dagarna, medan Försäkringskassan betalar ut ersättning från och med den femtonde dagen. Om arbetsförmågenedsättningen är permanent kan personen beviljas aktivitets- eller sjukersättning.

EN MAJORITET HAR SJUKERSÄTTNING

Våra analyser visade att under 2005 hade 62 procent av MS-populationen i yrkesverksam ålder sjukersättning. Motsvarande andel bland de matchade kontrollerna var 14 procent. När samma typ av analys genomfördes för att uppskatta förekomsten av längre sjukskrivningsfall under året (mer än 14 dagar) fann vi att 37 procent av de personer med MS som inte hade sjukersättning hade haft

åtminstone ett sådant sjukskrivningsfall under året. I kontrollgruppen var denna andel 15 procent.

Har sociodemografiska faktorer ett samband med sjukfrånvaron bland dem med MS?

Att vara kvinna, ha en högre ålder, vara lågutbildad, vara utlandsfödd, bo i ett mindre samhälle eller i Norrland var riskfaktorer för sjukersättning i MS-populationen.

När det gällde sjukskrivningsfall såg situationen lite annorlunda ut, vilket ska relateras till att i de analyserna inkluderades enbart de personer som inte hade sjukersättning. Kvinnor, de som bodde i mindre samhällen eller de från Norrland var tydligt överrepresenterade bland de sjukskrivna.

Det är sedan tidigare välkänt att faktorer som vara kvinna, att ha högre ålder, att vara utlandsfödd och att ha en låg utbildningsnivå är riskfaktorer för sjukfrånvaro även i befolkningen som helhet^{3,6}. Därvidlag är de redovisade resultaten om MS-gruppen inte alls förvånande, utan helt i linje med vad man kan förvänta sig. För att studera om det kunde vara så att några av dessa faktorer hade en starkare eller svagare inverkan på personer med MS jämförde vi också hur dessa samband såg ut bland de matchade kontrollerna.

Det mest intressanta vi då kunde observera var att vara kvinna eller utrikes född, i en relativ bemärkelse, var signifikant starkare riskfaktorer för både sjukskrivning och sjukersättning i kontrollgruppen. Detta fynd kan tolkas på flera sätt. Den förklaring som kanske ligger närmast till hands är att MS, på grund av sin allvarlighetsgrad, har stor betydelse för utfallet på alla grupper, med konsekvensen att aspekter som kön och födelseland får en minskad betydelse.

Andra förklaringar, som delvis får stöd av tidigare forskning^{7,8} kan också anföras, som att MS tenderar att påverka män mer och att utlandsfödda med MS är positivt selekterade eftersom de trots allt har lyckats emigrera till ett annat land. Att migrera är något som inte alla klarar av eftersom det oftast kräver ett visst mått av beslutsamhet och vissa fysiska förmågor.

SLUTSATS

I denna studie fann vi att både sjukersättning och sjukskrivning är betydligt vanligare bland personer med MS än vad som tidigare visats. Att förekomsten är så hög kan möjligen ses som anmärkningsvärt mot bakgrund av att Sverige har en förhållandevis utbyggd och modern hälso- och sjukvård där sjukdomsmodifierande terapier har varit tillgängliga under många år och där arbetsgivare har ett stort ansvar för att anpassa arbetet så att personer med hälsobesvär ska kunna fortsätta arbeta.

Vi fann också att kön och födelseland är en mindre potent riskfaktor bland MS-patienter än bland andra. Dessa aspekter behöver studeras närmare för att få kunskap om mekanismerna bakom dessa processer.

Framförallt visar denna studie att det finns ett stort behov av fördjupade studier om mekanismerna bakom olika processer relaterade till arbete och sjukfrånvaro bland personer med MS, vad som hindrar och främjar aktivitet och deltagande i arbetslivet och om sjukvårdens roll i detta.



PETTER TINGHÖG

Sektionen för försäkringsmedicin, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet
petter.tinghog@ki.se

JAN HILLERT

Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

LINNEA KJELDGAARD

Sektionen för försäkringsmedicin, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

MICHAEL WIBERG

Sektionen för försäkringsmedicin, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

ANNA GLASER

Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

KRISTINA ALEXANDERSON

Sektionen för försäkringsmedicin, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

”Det finns ett stort behov av fördjupade studier om mekanismerna bakom olika processer relaterade till arbete och sjukfrånvaro bland personer med MS.”

STUDIEN OCH FINANSIERINGEN

Studien ”High prevalence of sickness absence and disability pension among multiple sclerosis patients: a nationwide population-based study”, som publicerats i *Journal of Multiple Sclerosis*⁹, finansierades av Biogen Idec och Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och hälsa.

REFERENSER

1. World Health Organisation. World Report on Disability. Geneva: World Health Organisation 2011

2. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 2011; 17: 901-8.

3. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Ps*. 2006; 77: 918-26.

4. Ivanova JI, Birnbaum HG, Samuels S, Davis M, Phillips AL, Meletiche D. The cost of disability and medically related absenteeism among employees with multiple sclerosis in the US. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27: 681-91.

5. Allebeck P, Mastekaasa A. Chapter 5. Risk factors for sick leave - general studies. *Scand J Public Health*. 2004; 32: 49-108.

6. Samuelsson Å, Ropponen A, Alexanderson K, Lichtenstein P, Svedberg P. Disability Pension Among Swedish Twins—Prevalence Over 16 Years and Associations With Sociodemographic Factors in 1992. *J Occup Environ Med*. 2012; 54: 10-6

7. Miller A, Dishon S. Health-related Quality of Life in Multiple Sclerosis: The Impact of Disability, Gender and Employment Status. *Qual Life Res*. 2006; 15: 259-71.

8. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251: 1208-14.

9. Tinghög P, Hillert J, Kjeldgård L, Wiberger M, Glaser A, Alexanderson K. High prevalence of sickness absence and disability pension among multiple sclerosis patients: a nationwide population-based study. *Mult Scler* 2013. doi: 10.1177/1352458513488234

11:27

KRONISK MIGRÄN
LUNCH MED EVA
TRÄNA
FÖRÄLDRAMÖTE

I TID
INSTÄLLT
INSTÄLLT
FÖRSENAT

En del av dina patienter kan inte planera för någonting annat än kronisk migrän

Med BOTOX® kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*



*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200 E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulant patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.

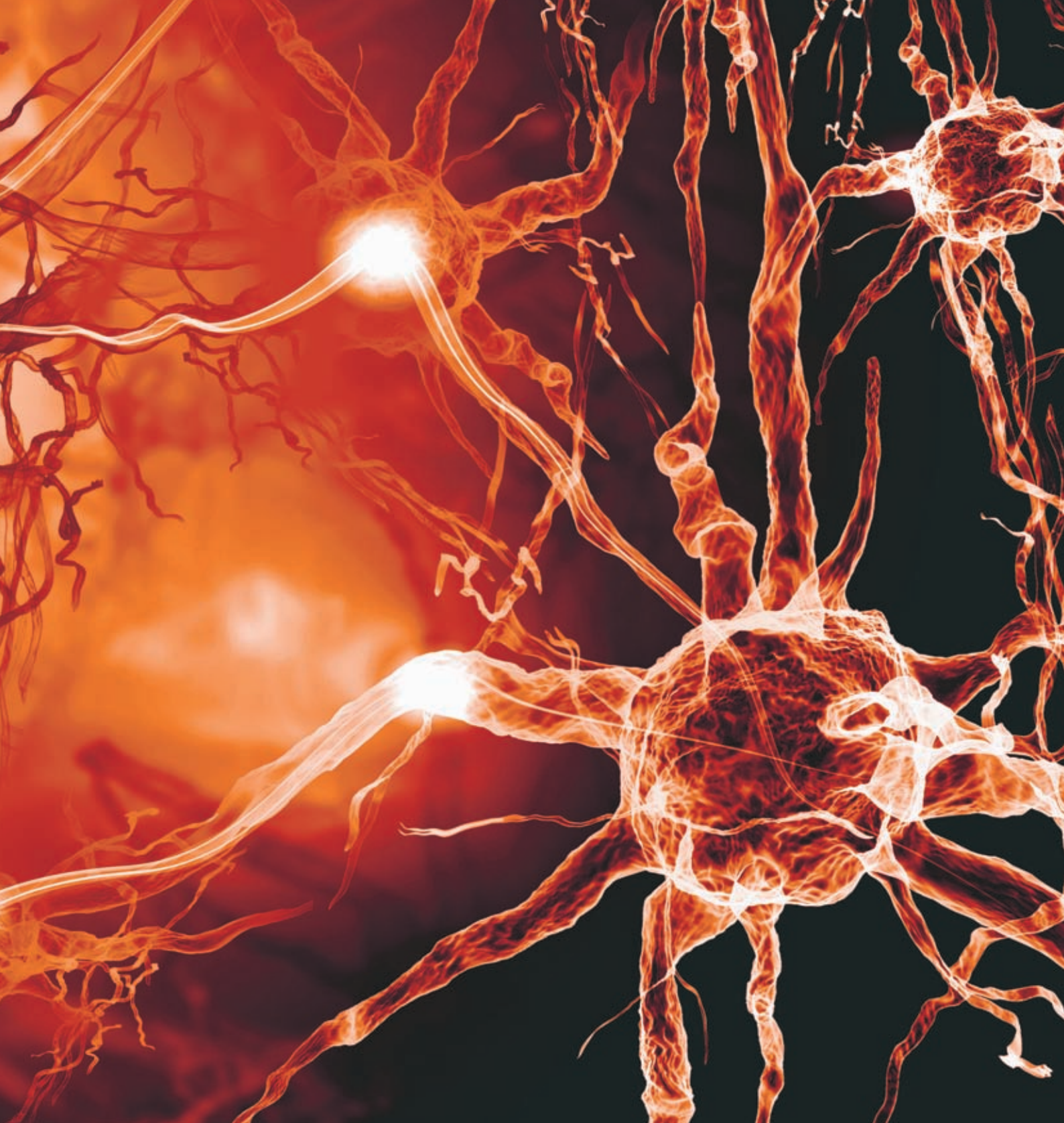
Resultat från såväl prekliniska som kliniska studier talar för att neuroinflammation kan vara en viktig patofysiologisk mekanism bakom Parkinsons sjukdom (PS)¹. De få studier som mätt inflammatoriska ämnen i likvor hos patienter med Parkinson har inkluderat små material och ofta inte haft en kontrollgrupp. Det finns även tidigare resultat som talar för att neuroinflammation är specifikt kopplat till icke-motoriska symtom, exempelvis depression, trötthet och kognitiv nedsättning¹.

Neuroinflammation kopplad till symtom vid Parkinson

Sådana symtom är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom och associerade med lägre livskvalitet och sämre generell hälsostatus. De farmakologiska behandlingsalternativ som i dag finns tillgängliga är i många fall otillräckliga, varför det är viktigt att undersöka nya patofysiologiska mekanismer bakom dessa icke-motoriska symtom.

Vår forskargrupp och andra har tidigare funnit kopplingar mellan höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner i blod och svårighetsgrad av depression, trötthet och kognitiv nedsättning vid Parkinsons sjukdom^{2,3}. Den aktuella studien syftade till att jämföra nivåer av

Neuroinflammation kan vara involverat i utvecklingen av Parkinsons sjukdom, framförallt vid symtom på depression, trötthet och kognitiva svårigheter. Här presenterar ST-läkare **Daniel Lindqvist** och kollegor en studie där man mätt inflammatoriska ämnen i likvor som ett mått på neuroinflammation. Ökade nivåer av vissa inflammatoriska ämnen var kopplade till svårighetsgrad av depression, trötthet och kognitiv nedsättning. Resultaten talar för att neuroinflammation är kopplat till dessa symtom vid Parkinsons sjukdom.



inflammatoriska ämnen i likvor från patienter med Parkinsons sjukdom och en kontrollgrupp, samt undersöka huruvida ökad neuroinflammation är kopplat till mer uttalade icke-motoriska symptom.

MATERIAL OCH METODER

Åttiosju patienter med Parkinsons sjukdom och 33 kontrollpersoner rekrytera-

des till studien mellan 2008–2012. Sexton av patienterna med Parkinsons sjukdom uppfyllde de diagnostiska kriterierna för demens vid Parkinson (PDD). Patienterna rekryterades till Skånes universitetssjukhus i Lund från neurologiska kliniker i södra Sverige.

Ingen i kontrollgruppen hade neurologisk sjukdom, demens eller depression. Ingen av studiedeltagarna tog antiin-

flammatoriska mediciner eller hade inflammatoriska sjukdomar som kunde påverka inflammatoriska ämnen i likvor.

De vanligaste somatiska sjukdomarna var kardiovaskulär sjukdom (Parkinsonspatienter N=18, 21 procent; kontroller N=12, 36 procent), astma/allergier (Parkinsonspatienter N=10, 12 procent; kontroller N=2, 6 procent), osteoartrit (Parkinsonspatienter N=8, 9 procent;

DEMOGRAFISKA DATA OCH INFLAMMATORISKA MARKÖRER HOS PATIENTER OCH KONTROLLER

	Kontroller (n=33)	Icke-dementa PS (n=71)	Dementa PS (n=16)	P-värde
Kön	f=19 (58%) m=14	f=27 (39%) m=44	f=4 (22%) m=12	0,059
Ålder (år, medel ± SD)	65,8 ± 8,8	64,1 ± 10,5	72,0 ± 5,8 ^a	0,014
Sjukdomsduration (år, medel ± SD)	N/A	6,4 ± 5,6	15,8 ± 6,5	0,00
Hoehn & Yahr (medel ± SD)	N/A	1,9 ± 0,8	3,1 ± 0,9	0,00
Schwab & England (median, IQL)	100; 100-100	90; 90-100 ^b	70; 63-80 ^a	0,00
UPDRS motorsymtom (median, IQL)	0; 0-2	18; 10-25 ^a	32; 23-50 ^a	0,00
FACIT-Fatigue poäng (median, IQL)	51; 50-52	43; 34-47 ^b	29; 14-40 ^a	0,00
HADS depression poäng (median, IQL)	0; 0-1	3; 1-5 ^b	8; 5-10 ^a	0,00
HADS ångest poäng (median, IQL)	1; 0-3	4; 2-7 ^b	6; 4-8 ^a	0,00
MMSE poäng (median, IQL)	29; 28-30	29; 27-29	25; 21-27 ^a	0,00
Eotaxin (median, IQR)	22,0; 18,5-27,5	23,8; 20,3-30,4	23,0; 19,6-28,8	0,50
MIP-1β (median, IQR)	9,6; 5,4-17,5	7,9; 5,0-12,8	8,4; 5,0-12,7	0,56
IP-10 (median, IQR)	295; 204-412	302; 221-453	381; 234-488	0,54
MCP-1 (median, IQR)	585; 488-673	583; 509-687	637; 531-864	0,29
IL-6 (median, IQR)	0,8; 0,6-1,1	0,7; 0,5-1,1	1,0; 0,7-1,1	0,22
TNF-alfa (median, IQR)	0,07; 0,04-0,08	0,07; 0,03-0,10	0,06; 0,04-0,10	0,94
CRP (median, IQR)	19,7; 8,6-53,9	22,8; 8,2-51,7	57,1; 18,3-246,1 ^a	0,038

Tabell 1. Tabellen visar signifikanta gruppskillnader i motoriska och psykiatriska symptom såväl som inflammatoriska markörer.

Förklaringar: a/ Dementa PS patienter skiljer sig signifikant från både icke-dementa PS patienter och kontroller ($p < 0,05$); b/ Dementa PS patienter skiljer sig signifikant från kontroller (Mann-Whitney U-tests, $p < 0,05$); UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE = Mini Mental State Examinations; MCP = monocyte chemotactic protein; CRP = C-reactive protein; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor; IP = interferon gamma-induced protein; MIP = macrophage inflammatory protein.

kontroller N=4, 12 procent), och diabetes mellitus (Parkinsonpatienter N=3, 3 procent; kontroller N=1, 3 procent). Demografiska karakteristika för studiedeltagarna redovisas i tabell 1. Medelåldern var signifikant högre i PDD-gruppen jämfört med de icke-dementa Parkinsonpatienterna och kontrollerna (PDD jämfört med icke-dementa PS p=0,005; PDD jämfört med kontroller p=0,013). Gruppen Parkinsonpatienter bestod av en större andel män, även om denna skillnad inte nådde statistisk signifikans (Pearson's $X^2 = 5,7$; p=0,059).

Alla studiedeltagare genomgick somatisk undersökning, blodprovstagning och lumbalpunktion. Svårighetsgrad av Parkinsons sjukdom utvärderades med hjälp av UPDRS-skalan (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), Hoehn & Yahr-skalan och Schwab & England-skalan.

För att skatta svårighetsgrad av icke-motoriska symtom användes skattningskalorna FACIT-fatigue (Functional

Assessment of Chronic Illness Therapy), HADS (the Hospital Anxiety and Depression Scale) och MMSE (Mini Mental State Examinations).

Följande inflammatoriska substanser analyserades i likvorprover med multiplex elektrokemiluminiscensbaserad teknik: CRP (C-reaktivt protein), IL-6 (interleukin-6), eotaxin, TNF-alfa (tumor necrosis factor), IP-10 (interferon gamma-induced protein-10), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) och MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β).

”Våra fynd talar för att neuroinflammation kan vara en viktig patofysiologisk mekanism bakom depression, trötthet och kognitiv försämring oavsett grunddiagnos.”

RESULTAT

Vi fann inga statistiskt signifikanta gruppskillnader i nivåer av inflammatoriska ämnen i likvor mellan samtliga Parkinsonpatienter och kontroller. CRP-nivåer var signifikant högre hos Parkinsonpatienter med demensdiagnos jämfört med såväl icke dementa Parkinsonpatienter (p=0,018) som kontroller (p=0,017). Dessa gruppskillnader var fortsatt statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön, och somatisk sjukdom.



Med BOTOX® kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*



*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200 E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.

KORRELATIONER MELLAN INFLAMMATORISKA MARKÖRER OCH PSYKIATRISKA SYMTOM HOS PATIENTER MED PARKINSON

	HADS-depression	HADS-ångest	FACIT-trötthet	MMSE
CRP	0,33**	0,12	-0,32**	-0,09
IL-6	0,03	-0,03	-0,11	-0,27*
TNF-alfa	-0,01	0,06	0,04	-0,01
Eotaxin	-0,02	-0,10	0,00	-0,05
MCP-1	0,34**	0,09	-0,30**	-0,13
MIP-1beta	0,05	-0,07	0,06	-0,04
IP-10	0,12	0,22*	-0,32**	-0,03

Tabell 2. Förklaringar: *p<0,05; **p<0,01.

I tabell 2 visas samtliga univariata korrelationer mellan inflammatoriska ämnen i likvor och icke-motoriska symptom.

Regressionsanalyser, justerade för somatisk sjukdom, PS duration, ålder, kön, och demensdiagnos, visade att höga nivåer av CRP var kopplade till mer uttalade trötthetssymtom ($\beta = -0,29$; $p = 0,008$). Höga nivåer av CRP ($\beta = 0,28$; $p = 0,010$) och MCP-1 ($\beta = 0,26$; $p = 0,032$) var kopplat till mer uttalade depressionssymtom.

I en tidigare studie³ mätte vi inflammatoriska ämnen i serum hos vissa av deltagarna i den aktuella studien. CRP-nivåer i likvor korrelerade signifikant med CRP-nivåer i serum hos samtliga studiedeltagare (Spearman's Rho = 0,57; $p < 0,001$; N = 115).

DISKUSSION

Vi kan nu, för första gången, visa att höga nivåer av proinflammatoriska ämnen i likvor är kopplade till svårare symptom på depression, trötthet och kognitiv nedsättning hos patienter med Parkinsons sjukdom. Dessa kopplingar var statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön, somatisk sjukdom, och, när tillämpligt, demensdiagnos.

Vi har tidigare visat att perifer inflammation är kopplat till svårighetsgrad av icke-motoriska symptom vid Parkinsons sjukdom, vi kan alltså nu visa detta även i likvorprover. Sammantaget talar detta för att inflammation i hjärnan är involverat i patofysiologin bakom

depression, trötthet, och kognitiv nedsättning vid Parkinsons sjukdom.

Vi fann inga signifikanta nivåskillnader i inflammatoriska substanser mellan hela gruppen av Parkinsonpatienter och kontroller. Ett litet antal tidigare studier har rapporterat högre nivåer av proinflammatoriska substanser i likvor hos Parkinsonpatienter jämfört med neurologiskt friska individer⁴, samt individer med andra neurologiska sjukdomar⁵. Dessa studier var avsevärt mindre än vår och i den senaste större studien av Shi och kollegor fann man, i linje med vår studie, inga signifikanta gruppskillnader i inflammatoriska markörer i likvor mellan Parkinsonpatienter och friska kontroller⁶.

Flera tidigare kliniska och populationsbaserade studier på andra neurodegenerativa tillstånd än Parkinsons sjukdom har påvisat korrelationer mellan inflammation och depression, trötthet och kognitiv nedsättning. Högre nivåer av inflammatoriska substanser i likvor har kopplats samman med sämre kognitiv förmåga vid vaskulär demens⁷ och Alzheimers sjukdom⁸.

I linje med dessa resultat fann vi att Parkinsonpatienter med demensdiagnos hade signifikant högre CRP-nivåer i likvor jämfört med kontrollgruppen såväl som icke-dementa Parkinsonpatienter. Dessa gruppskillnader var fortsatt statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön och somatisk sjukdom.

Vidare har tidigare studier rapporterat kopplingar mellan neuroinflamma-

tion och psykiatriska symptom i andra diagnosgrupper, som suicidal depression och multipel skleros^{9,10}. Våra fynd, tillsammans med resultat från tidigare studier, talar för att neuroinflammation är en viktig patofysiologisk mekanism bakom depression, trötthet, och kognitiv försämring oavsett grunddiagnos.

Psykiatriska symptom vid Parkinsons sjukdom är mycket vanliga och man har tidigare spekulerat i att dessa antingen är resultatet av en biologisk mekanism kopplat till den neurodegenerativa processen och/eller en känslomässig reaktion på den nedsatta funktionsförmågan associerat till Parkinsons sjukdom. Utifrån de aktuella resultaten går det inte att dra några säkra slutsatser huruvida inflammation är kausalt kopplat till icke-motoriska symptom eller om det är ett slags "epifenomen".

Resultat från tidigare prekliniska och kliniska studier på icke PS-populationer talar dock för att inflammation kan vara kausalt kopplat till depression^{11,12}. I regressionsmodellerna har vi justerat för potentiella konfounders som duration i Parkinsons sjukdom och somatisk sjukdom, två indikationer för "allmän sjukdomsbyrå". Kopplingen mellan inflammation och svårighetsgrad av icke-motoriska symptom var statistiskt signifikant även efter att ha justerat för "allmän sjukdomsbyrå" vilket möjligen talar för att kopplingen mellan inflammation och icke-motoriska symptom är oberoende av denna faktor.

SUMMERING

Detta är den första studien som kan visa en direkt koppling mellan grad av neuroinflammation och mer uttalade icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom. Även om vägen dit är lång är vår förhoppning att våra resultat på sikt ska ligga till grund för nya och bättre behandlingsalternativ för patienter med Parkinsons sjukdom, möjligen baserade på antiinflammatoriska mekanismer.



DANIEL LINDQVIST

MD, PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
verksamhetsområde vuxenpsykiatri Lund, Psykiatri Skåne, Lund
daniel.lindqvist@med.lu.se

SARA HALL

MD, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

YULIA SUROVA

MD, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

HENRIETTA M NIELSEN

PhD, enheten för molekylär minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds universitet
Mayo Clinic College of Medicine, Department of Neuroscience, Jacksonville FL, USA

SHORENA JANELIDZE

PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds Universitet

LENA BRUNDIN

MD, PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds Universitet
Department of Translational Science and Molecular Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, Michigan, USA

OSKAR HANSSON

MD, PhD, avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund
enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds Universitet

REFERENSER

1. Barnum, C.J., Tansey, M.G., 2012. Neuroinflammation and Non-motor Symptoms: The Dark Passenger of Parkinson's Disease? *Curr Neurol Neurosci Rep* 12, 350-358.
2. Lindqvist, D., Kaufman, E., Brundin, L., Hall, S., Surova, Y., Hansson, O., 2012. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS One* 7, e47387.
3. Menza, M., Dobkin, R.D., Marin, H., Mark, M.H., Gara, M., Bienfait, K., Dicke, A., Kusunekov, A., 2010. The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of parkinsons disease. *Psychosomatics* 51, 474-479.
4. Mogi, M., Harada, M., Riederer, P., Narabayashi, H., Fujita, K., Nagatsu, T., 1994. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 165, 208-210.
5. Blum-Degen, D., Müller, T., Kuhn, W., Gerlach, M., Przuntek, H., Riederer, P., 1995. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 202, 17-20.
6. Shi, M., Bradner, J., Hancock, A.M., Chung, K.A., Quinn, J.F., Peskind, E.R., Galasko, D., Jankovic, J., Zabetian, C.P., Kim, H.M., Leverenz, J.B., Montine, T.J., Ginchina, C., Kang, U.J., Cain, K.C., Wang, Y., Aasly, J., Goldstein, D., Zhang, J., 2011. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 69, 570-580.
7. Wada-Isoe, K., Wakutani, Y., Urakami, K., Nakashima, K., 2004. Elevated interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients. *Acta Neurol Scand* 110, 124-127.
8. Holmes, C., El-Ok, M., Williams, A.L., Cunningham, C., Wilcockson, D., Perry, V.H., 2003. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 788-789.
9. Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K.H., Gold, S.M., 2006. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 34-39.
10. Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., Hansson, O., Björkqvist, M., Traskman-Bendz, L., Brundin, L., 2009. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry* 66, 287-292.
11. Capuron, L., Miller, A.H., 2004. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56, 819-824.
12. Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Micon, C., Lestage, J., Kelley, K.W., Dantzer, R., Castanon, N., 2007. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology* 32, 516-531.

"Sammanfattningsvis indikerar forskningsresultaten att cZi är ett säkert och effektivt DBS-mål vid tillstånd där tremor är dominerande."

Nytt anatomiskt mål för



deep brain stimulation

Deep brain stimulation (DBS) har funnits som ett behandlingsalternativ i mer än 25 år och har mestadels använts för rörelsestörningar som Parkinsons sjukdom, dystoni och essentiell tremor. DBS kan lindra medicinskt refraktära symtom eller vara ett alternativ när mediciner är förenade med alltför stora bieffekter. I den här artikeln presenterar medicine doktor **Anders Fytagoridis**, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, en översikt över DBS-metoden och beskriver det nya anatomiska målet för stimulering som de forskat på de senaste åren.

Med "deep brain stimulation" (DBS) avses normalt kronisk stimulering av subkortikala strukturer i terapeutiskt syfte. Stimuleringen ges vanligtvis via elektroder med fyra millimeterstora kontakter som permanentimplanteras med stereotaktisk metod (figur 1). En stereotaktisk ram förankras på patientens huvud och genom en MR eller CT av hjärnan erhåller man ett tredimensionellt koordinatsystem för målpunktsberäkning så att elektroderna kan implanteras med millimeterprecision.

Operationsmetoden sorterar under begreppet "stereotaktisk funktionell neurokirurgi". Med "funktionell" menas den neurokirurgi som syftar till att minska symtom och/eller återställa funktion genom att inverka på ett i något avseende dysfunktionellt nervsystem. Exempel på detta är kirurgisk be-

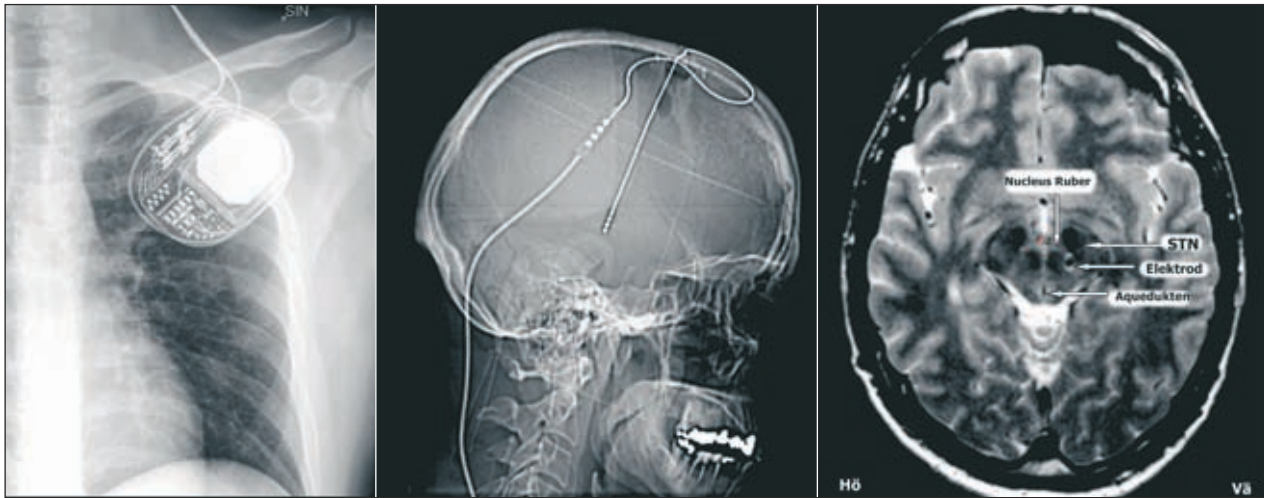
handling av trigeminusneuralgi, epilepsikirurgi och alltså även DBS.

Vad som brukar betecknas som den moderna eran av stereotaktisk funktionell neurokirurgi tog fart för mer än 25 år sedan när man introducerade DBS-elektroder anslutna till en implanterbar pulsgenerator/neuropacemaker för behandlingen av tremor¹.

METODEN FANNES ÄVEN TIDIGARE

För att lättare förstå denna artikel kan det vara relevant att känna till att stereotaktisk funktionell neurokirurgi fanns och var en viktig del av behandlingen av neurologiska tillstånd långt innan dess. Den första stereotaktiska ramen för människa presenterades 1947 och hade egentligen utvecklats i huvudsakligt syfte att hitta ett bättre alternativ till den prefrontala lobotomin². Metoden skulle

DBS-SYSTEM I OLIKA PROJEKTIONER



Figur 1. Triptyk som illustrerar (a) en neuropacemaker i frontalprojektion, (b) en DBS-elektrod i sidoprojektion och (c) axial MR som visar elektroden i DBS-målet cZi.

”De senaste åren har mycket av forskningen om DBS vid rörelsestörningar koncentrerats kring caudala zona incerta (cZi).

dock framförallt revolutionera behandlingen av rörelsestörningar. För första gången i historien var det möjligt att påverka de extrapyramidala bansystemen utan att orsaka förlamning etc.

På 50- och 60-talen utfördes minst 25 000 stereotaktiska lesioner världen över, oftast med radiofrekvens- eller termokoagulation. Lesionselektroden fördes ner till målet med millimeterprecision på samma sätt som man i dag gör med en DBS-elektrod. De flesta lesionerna utfördes mot Parkinsons sjukdom och de vanligaste lesionerna var thalamotomi av nucleus intermedius thalami (Vim) och pallidotomi av globus pallidus internus (GPi). Före L-dopas introduktion i kliniskt bruk i slutet av 60-talet var detta mer eller mindre den enda säkra och effektiva behandlingen mot tremor, rigiditet och bradykinesi vid rörelsestörningar. Metoden blev därför mindre använd under 70- och 80-talen när det nu fanns ett effektivt medicinskt alternativ. När sedermera DBS gjorde sitt intåg i slutet av 80-talet sammanföll detta med den växande kunskapen att

det nu behövdes alternativ till den medicinska behandlingen av rörelsestörningar på grund av bristande eller avtagande effekt samt de med tiden utvecklade biverkningar och komplikationer mot medicineringen.

DBS HAR SAMMA ANATOMISKA MÅL

DBS med högfrekvent stimulering har generellt visat sig ha liknande terapeutisk effekt som lesioner och har i huvudsak applicerats på samma mikroanatomiska mål. Fördelarna med DBS har varit reversibilitet, biverkningsprofil och i viss utsträckning även bättre effekt. På minussidan finns bland annat implantatrelaterade komplikationer, framförallt infektioner, men även höga kostnader och ett långvarigt uppföljningsbehov för stimuleringsjusteringar, med mera³.

Tremor var det första tillstånd för vilken DBS spreds, framförallt vad gäller Parkinsons sjukdom och essentiell tremor (ET). Tremor är tacksamt att behandla på det sättet att man direkt kan utvärdera effekten. Ofta ses en

kraftig reduktion eller till och med att tremorn helt försvinner så fort elektroden når målet och alltså innan teststimuleringen påbörjats, något som kallas mikrotomieffekt.

DBS för tremor kan ofta ges ensidigt och ger då en kontralateral tremorreduktion. Indikationen är att höja livskvaliteten för patienten. Genom att ta bort eller lindra tremor vill man förbättra patientens autonomi och möjlighet att själv utföra viktiga uppgifter som att äta, dricka, skriva eller utföra ett hantverk.

Vim (thalamus)-DBS används i dagens läge framförallt som mål vid behandlingen av ET och liknande tillstånd som domineras av tremorproblematik⁴.

Vad gäller Parkinson har utvecklingen i mycket gått från användandet av Vim-DBS mot användandet av mål som inte bara ger effekt mot tremor utan även mot de andra huvudsakliga motorsymtomen: rigiditet och bradykinesi.

Nucleus subthalamicus (STN) DBS har för många blivit förstahandsmålet på grund av den belagda positiva effekten på motorsymtomen med en reduktion på mellan 40–60 procent, den relativa säkerheten även vid bilateral operation och möjligheten att reducera L-dopadoserna med i medeltal 30 procent. Behandlingens fördel har även påvisats i randomiserade prövningar jämfört med bästa medicinska behandling⁵.

STN är således det DBS-mål för vilket det i dagsläget finns bäst dokumentation.

Pallidal (Gpi) DBS används i viss utsträckning vid Parkinson eftersom det framförallt kan ha god effekt på rigiditet, bradykinesi och L-dopainducerade dyskinesier. Effekten på tremor är vanligen mer modest. Gpi-DBS är i stället oftast förstahandsvalet vid dystoni och har visat sig effektiv för såväl primär generaliserad, segmentell, fokal och på senare tid även vissa former av sekundär dystoni. För många patienter med svår dystoni har utvecklingen av Gpi-DBS gett dem möjlighet att inte bara leva ett mer självständigt liv utan även ett mindre stigmatiserat sådant. Effekten beskrivs i studier oftast som en cirka 60–65-procentig förbättring enligt de vedertagna utvärderingsskalorna för de olika formerna av dystoni. I den absoluta majoriteten av fallen krävs bilateral implantation och effekten ses nästan aldrig direkt, utan kommer vanligtvis först efter några veckor med stimulering.

Utvecklingen av DBS har gått från mer "klassiska" rörelsestörningar till att utvärderas och användas även inom behandlingen av Tourettes syndrom, tvångssyndrom (OCD), epilepsi, terapi-refraktär depression med mera. Resultaten är i många fall positiva, men ofta även varierande. Framtiden blir därför spännande, för även om DBS inte kommer att kunna användas vid alla neurologiska tillstånd så kommer säkerligen

nya intressanta indikationer att forskas fram.

CZI OCH PSA ALTERNATIVT MÅL

Vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Umeå universitet och universitetssjukhuset i Umeå har det sedan mer än 20 år bedrivits forskning och utveckling inom funktionell stereotaktisk neurokirurgi. De senaste åren har mycket av forskningen koncentrerats kring ett nytt och alternativt mål för DBS vid rörelsestörningar, caudala zona incerta (cZi), ibland även benämnt med den mer generella termen posterior subthalamic area (PSA).

Egentligen är detta inte ett nyupptäckt mål för stereotaxi, utan snarare ett återupptäckt mål för DBS. I en review som vår grupp publicerade 2009 fann man att åtskilliga center föredrog målet för lesioner under 60- och 70-talen vid tillstånd med svår tremor som vid Parkinson och essentiell tremor⁶.

I analogi med att stereotaktiska lesioner och DBS oftast har mycket likartade terapeutiska effekter är det något oklart varför målet inte spridit sig även för DBS. Men av flera olika anledningar har nog cZi/PSA fram tills nyligen förblivit ett "bortglömt" mål. Anledningen till att vår grupp började studera målet var framförallt att vi inte var tillfredsställda med det vedertagna målet för tremordominerade tillstånd (Vim) på grund av toleransutveckling mot stimuleringen, vikande effekt med tiden och biverkningar.

När man analyserade läget av elektrodkontakterna hos våra patienter med Vim-DBS fann man därtill att många av de mest effektiva elektrodkontakterna i realiteten låg några få millimeter inferiort om thalamus/Vim, det vill säga i PSA⁷ (figur 2). Detta faktum gjorde det också möjligt att analysera cZi/PSA-DBS på ett säkert sätt eftersom en patient kan opereras med två kontakter i PSA och två i Vim med samma elektrod.

SÅ VAD ÄR CZI OCH PSA?

Med PSA åsyftar vi det område på cirka 3–4 millimeter i diameter som ligger direkt inferiort om ventrolaterala thalamus. PSA innehåller cerebellothalamaxoner i prelemniscal radiations (Raprl) och den kaudala delen av den lilla kärnan zona incerta (cZi). Vissa grupper refererar till antingen den ena eller den andra av dessa strukturer som sitt mål.

Eftersom det inte är känt vilken struktur som ger upphov till behandlingseffekten använde vi initialt den mer generella termen PSA. På senare tid har vi valt att beteckna vårt mål som cZi eftersom det bättre definierar var vi ämnar placera vår elektrod, även med hänsyn till ovan nämnda.

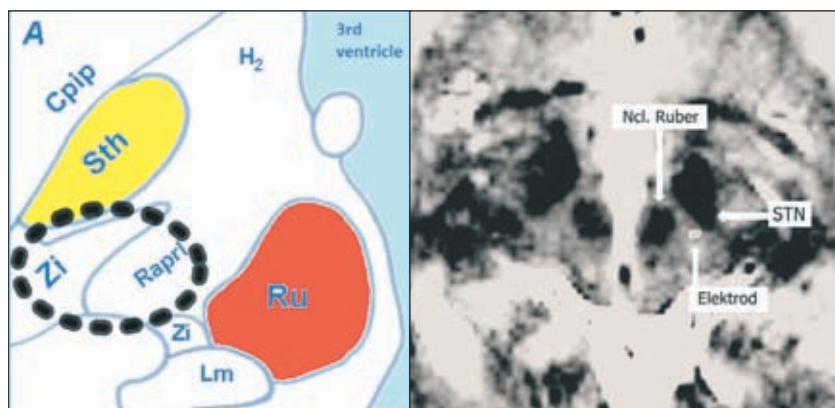
De två huvudsakliga hypoteserna till PSA:s effektivitet är att patologiska tremoroscillationer från centrala cerebellära kärnor inhiberas och/eller alterneras genom stimulering av:

1. cZi och dess multipla projektioner till kärnor involverade i rörelseprogrameringen, eller
2. att PSA skall betecknas som en "flaskhals" av axoner som vidarebefordrar patologiska tremoroscillationer från cerebellum till thalamus och att det är mer effektivt att bryta dessa impulser på axon- i stället för på kärnnivå (det vill säga i thalamus)⁸.

KLINISKA STUDIER OCH RESULTAT

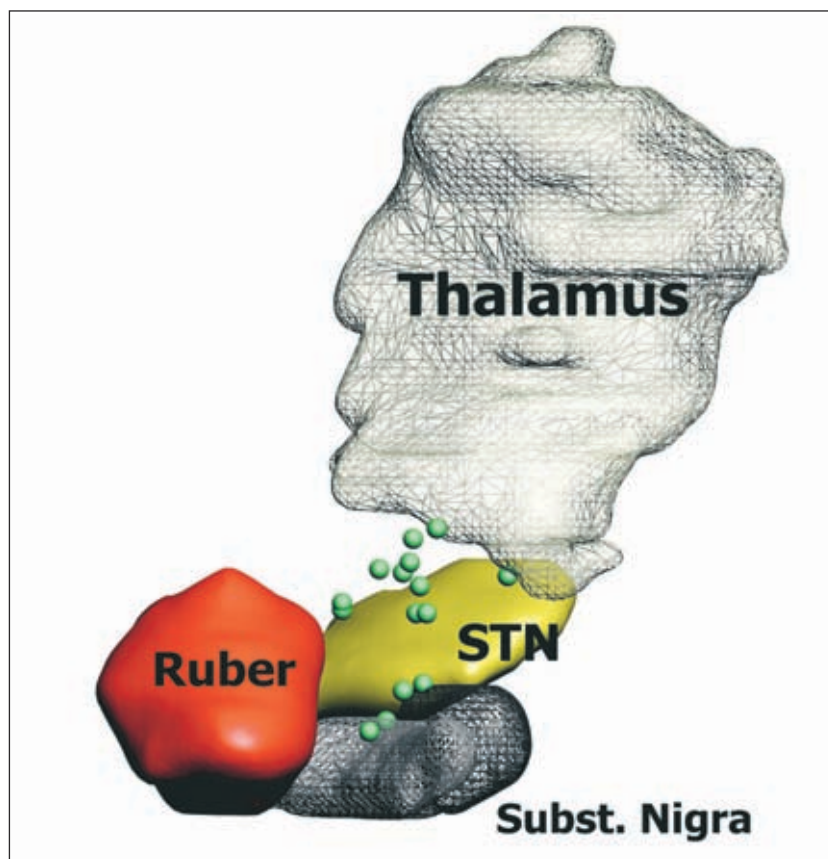
När undertecknads avhandlingsarbete påbörjades 2007 fanns totalt 75 patienter publicerade i 11 studier som rör PSA-DBS. Från vår grupp i Umeå har det sedan dess utkommit ett antal artiklar och två kliniska avhandlingar (från Ulrika Sandvik och undertecknad) som till stora delar behandlar området. I nu-

ANATOMI I POSTERIOR SUBTHALAMIC AREA



Figur 2. Posterior subthalamic area i axiellt snitt. a) visar en skisserad atlasbild medan b) visar en MRI T2-viktad sekvens med elektrod i målet

TREDIMENSIONELL BILD AV VAR PATIENTERNA STIMULERAS



Figur 3. 3D-rekonstruktion som visar läget av de kontakter (gröna klot i bilden) som permanent används för stimulering vid cZi-DBS hos 14 patienter med tremordominant Parkinson. Posterior vy.

läget är vår grupp en av de som publicerat mest i ämnet och intresset har växt runtom i världen.

I min avhandling med namnet "Deep Brain Stimulation of The Posterior Subthalamic Area in the Treatment of Movement Disorders" ingick sex delarbeten där förenklat beskrivet tre berörde säkerhetsaspekter och tre kliniska effekter av cZi/PSA-DBS⁸.

Det första arbetet utvärderade biefekter eller komplikationer av våra första 40 patienter med cZi-DBS och man fann inga indikationer på att målet var förenat med mer eller allvarligare biverkningar än likartade DBS-mål. Däremot upptäcktes en lindrig och övergående dysfasi hos 22,5 procent av patienterna, något som inte rapporterats tidigare för cZi-DBS. Liknande fynd har dock rapporterats mer frekvent för de mycket närliggande målen Vim och Stn.

Vårt fynd utvärderades mer i delstudie 3 där man kunde uppmäta en övergående och diskret nedsättning i verbal fluency (ordgenerering) direkt efter operation, det vill säga innan stimulering startats. Med tanke på biefektens förekomst även för andra DBS-mål och att det inte var korrelerat till stimuleringen tros den bero på ett mikroödem i någon av de strukturer som passerats på vägen. Den hypotesen har även stärkts av senare studier från andra grupper⁸.

Delstudie 4 utvärderade effekten av cZi-DBS i en fallserie bestående av fem patienter med mindre vanliga former av tremor, ibland benämnda med paraplybegreppet "atypisk tremor" (två dyston tremor, en cerebellär tremor, en skrivtremor och en neuropatisk tremor). Dessa tillstånd kan vara mycket svåra att behandla med läkemedel och är dessutom inte sällan svårbehandlade även med DBS. Effekten var mycket

tillfredsställande för samtliga utom patienten med neuropatisk tremor där effekten var mer modest. Patienterna med dyston tremor blev även av med den armsmärtasom i båda fallen var förenade med rörelsestörningen.

Delstudie 6 utvärderade effekten av cZi-DBS för 14 patienter med tremordominant Parkinson. Effekten var tillfredsställande avseende tremor, men mer modest gällande rigiditet och bradykinesi (figur 3).

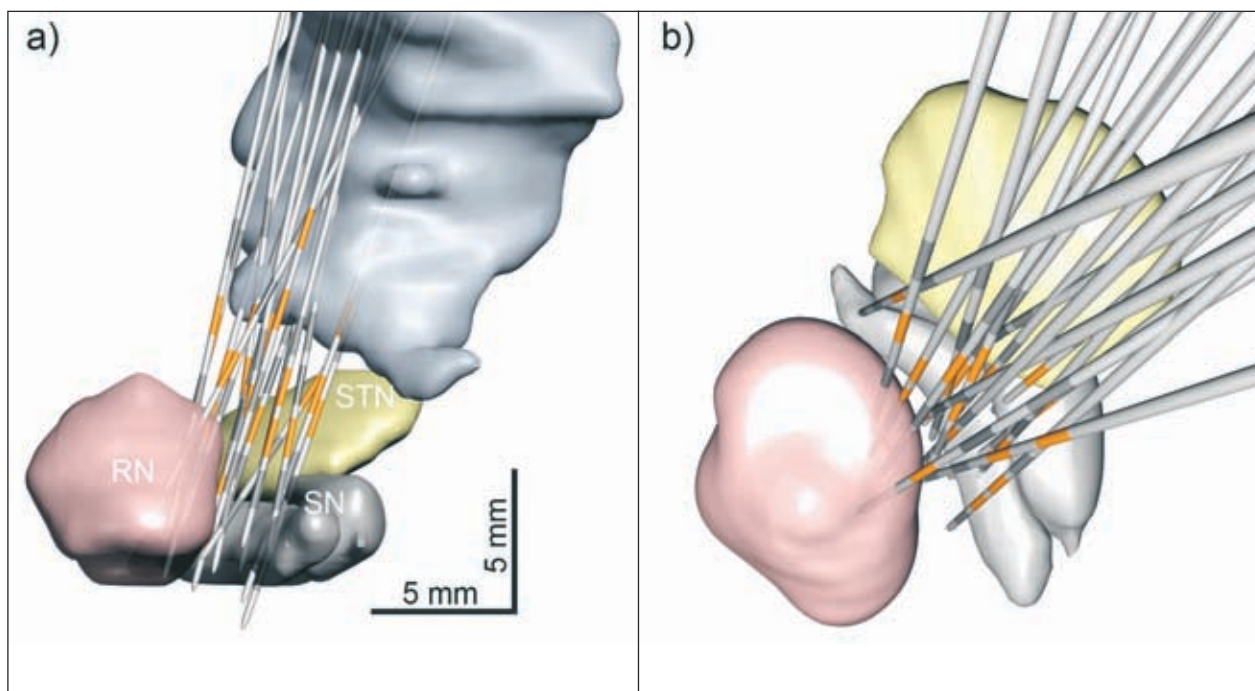
Studie 5 är det hitintills största materialet avseende långtidsuppföljning (3–5 år) med cZi-DBS vid essentiell tremor med 18 patienter (figur 4). Långtidsresultaten är extremt viktiga vid all DBS, särskilt för essentiell tremor eftersom detta är ett godartat tillstånd där patienten förväntas ha stimuleringen under mer eller mindre resten av sitt liv. Enligt de vedertagna skattningsskalorna för tremor förbättrades patienternas tremor i den behandlade armen med i genomsnitt 91,8 procent, handfunktion med 78 procent och ADL-funktion med 65,8 procent efter i genomsnitt fyra års uppföljning.

Det kan jämföras med motsvarande långtidsuppföljningar för Vim-DBS från de europeiska och amerikanska multicenterstudierna där tremorreduktionen var 50–75 procent. Motsvarande resultat från Umeå på de patienter som tidigare opererats med Vim-DBS var tremorreduktion på 60 procent och förbättrad handfunktion med 35 procent efter sju år. Därtill skall nämnas att stimuleringsinställningarna hos cZi-patienterna gav en lägre långsiktig strömförbrukning än vad som publicerats för Vim-DBS. Detta kan eventuellt ge färre DBS-batteribyten i längden och därmed innebära mindre kostnader och mindre risk för infektion⁹.

CZI/PSA-DBS I FRAMTIDEN

Sammanfattningsvis indikerar forskningsresultaten i min avhandling och från vår grupp i Umeå att cZi/PSA är ett säkert och effektivt DBS-mål vid tillstånd där tremor är ett dominerande symtom. Mycket återstår fortfarande att visa, men möjligtvis kan målet framtiden bli ett allt viktigare verktyg i vår behandlingsarsenal för rörelsestörningar. Ytterligare forskning om cZi/PSA är på gång, som till exempel utveckling av

TREDIMENSIONELL BILD AV DBS-ELEKTRODER I PSA



Figur 4. 3D-rekonstruktion av området runt PSA som visar läget av elektroder hos 17 patienter med ET och som har implanterats med cZi-DBS. Förklaringar: RN = nucleus ruber; STN = nucleus subthalamicus, SN = substantia nigra. Den fjärde anatomiska strukturen är ventrolaterala thalamus.

mer precisa metoder för att utvärdera det mest effektiva läget för stimulering inom området.

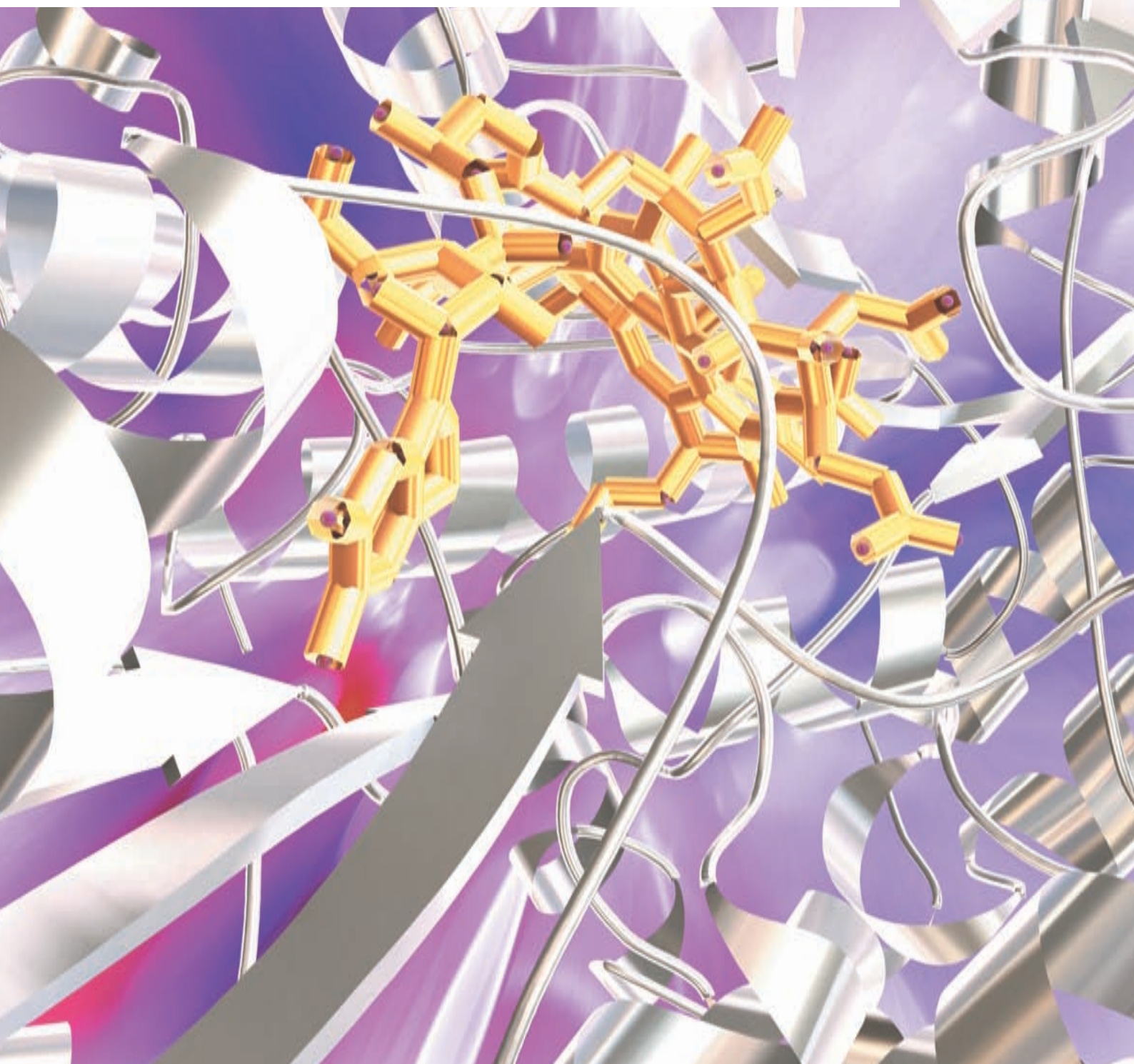
REFERENSER:

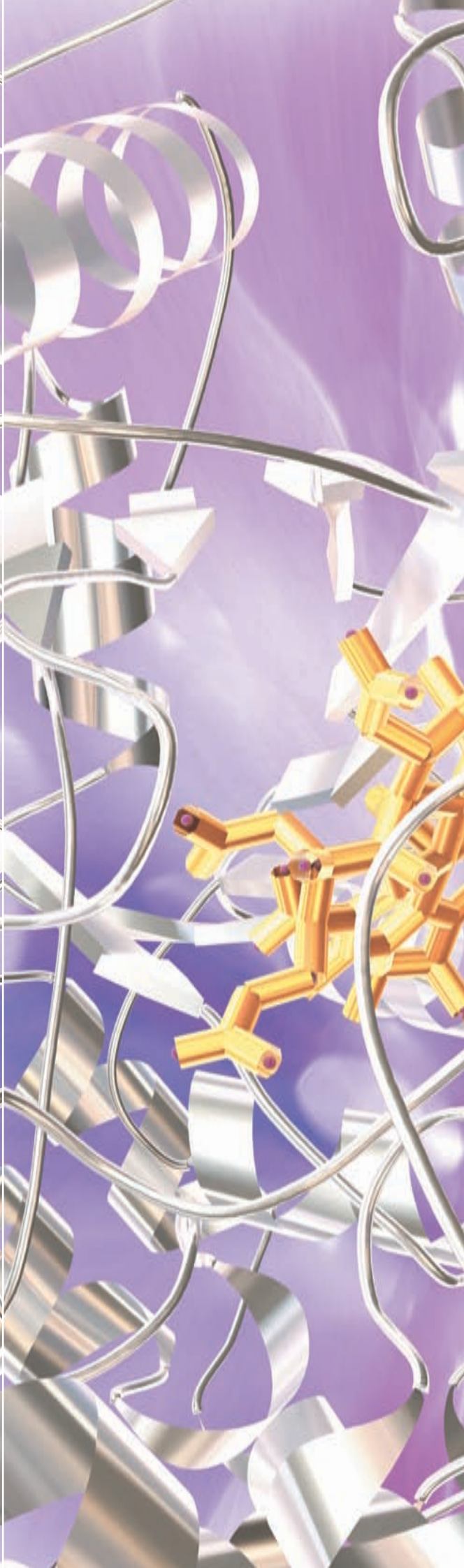
1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*1987;50(1-6):344-6.
2. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AS. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*1947;106:349-50.
3. Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg*2006;84(2-3):72-81.
4. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Madern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*2010 Aug 15;25(11):1550-9.
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*2009 Jan 7;301(1):63-73.
6. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery*2009 Jun;64(6):1029-38; discussion 38-42.
7. Sandvik U, Lars-Owe K, Anders L, Patric B. Thalamic and Subthalamic DBS for Essential Tremor: Where Is the Optimal Target? *Neurosurgery*2011 Sep 27.
8. Fytagoridis A. Deep Brain Stimulation of the Posterior Subthalamic Area in the Treatment of Movement Disorders. Umeå: Umeå University; 2012.
9. Fytagoridis A, Sandvik U, Astrom M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2012 Mar;83(3):258-62.



ANDERS FYTAGORIDIS
medicine doktor, Neurokirurgiska kliniken,
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
anders.fytagoridis@karolinska.se

*Både **skyddande** och
sjukdomsorsakande
ALS-gener funna i ny
avhandling*





ALS är en dödlig neurodegenerativ sjukdom, som beskrevs första gången redan 1869. Trots intensiv forskning kring mekanismerna bakom sjukdomen är det fortfarande oklart varför man drabbas och ännu finns inget botande läkemedel. I sin avhandling har doktoranden **Caroline Ingre**, även verksam som läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, kartlagt skillnader i vissa ALS-associerade gener mellan ALS-sjuka och friska individer. Här presenterar hon sin avhandling, som utförts vid Umeå universitet under handledning av professor Peter M Andersen.

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) tillhör gruppen neurodegenerativa sjukdomar där även Alzheimers, Lund-Huntingtons och Parkinsons sjukdomar ingår. ALS karakteriseras av en smygande debut av muskelförlamning och muskelförtvinning hos en tidigare oftast helt frisk person. Symtomen är orsakade av en nedbrytning av nervceller (neuron) i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen som styr den viljemässiga muskulaturen. Därför definieras ALS som en motorneuronsjukdom.

Beroende på vilka nervceller som först drabbas delas sjukdomen in i fyra olika varianter, med något varierande symtom och förlopp. Gemensamt är att nedbrytningen av neuronerna leder till att musklerna inte längre får några signaler och därför förtvinar och blir förlamade. Detta drabbar i varierande utsträckning musklerna i svalget, i armarna och benen, i bröst, buk och slutligen även andningsmusklerna.

Som en följd av förlamningen avlider patienterna, vanligtvis i en andningssvikt som orsakar att koldioxiden i utandningsluften inte andas ut ordentligt. Cirka hälften avlider två till fyra år efter insjuknandet men 15 procent av patienterna lever mer än tio år¹. Det förekommer även patienter som haft ALS över 20 år.

Hos cirka 15 procent av patienterna förekommer sjukdomen hos en släkting och definieras då som familjär (FALS), men hos det stora flertalet, cirka 85 procent, förekommer ALS sporadiskt (SALS). Dessa varianter har liknande symtom. Ibland är det enda som skiljer dem åt åldern vid insjuknandet, 47–52 år för FALS och något senare, 58–63 år, för SALS, och ärftliga anlag^{2,5}.

ORSAKEN TILL ALS OFTAST OKÄND

Vad som orsakar ALS har visat sig vara svårt att identifiera, och orsaken är okänd hos de flesta patienterna. Män drabbas något oftare än kvinnor. Livstidsrisken för en man uppskattas till cirka 1:360 och för en kvinna 1:500, vilket motsvarar att drygt 200 personer årligen får ALS i Sverige. Omfattande epidemiologiska studier både i Sverige och utomlands har miss-

lyckats att identifiera väsentliga riskfaktorer i patientens miljö eller yrke.

Kända riskfaktorer för att insjukna i ALS är som nämnts manligt kön, men även hög ålder, smal kroppsbyggnad (BMI under 23), rökning och ärftligt påbrå^{6,7}. Hittills har förändringar (mutationer) i 18 sjukdomsanlag (gener) associerats med att orsaka ALS.

En gen är ett ärftligt anlag som bland annat bestämmer proteiners uppbyggnad och funktion i kroppen. Mutationer i gener kan påverka protein på ett sätt som kan leda till nedbrytning av neuron. Att mutationer i genen *superoxide dismutase 1 (SOD1)* kan förorsaka ALS upptäcktes 1993 och *SOD1* är den mest studerade ALS-genen i världen⁷.

174 mutationer har identifierats i *SOD1*-genen, varav 43 är upptäckta av ALS-forskargruppen vid Umeå universitet. Sedan 1992 har det i denna grupp samlats in blodprover och uppgifter om sjukdomsförloppet från ALS-patienter och deras anhöriga från hela världen. Med individernas samtycke har dessa blodprov sedan använts för att identifiera gener och mutationer som kan ha ett samband med ALS.

"Avhandlingen understryker vikten av att fortsätta med insamling av prover från patienter och deras anhöriga för att kartlägga fler gener involverade i ALS."

DOKTORANDPROJEKT I FEM DELSTUDIER

I doktorandprojektet har jag medverkat till att insamla blodprover, undersöka ALS-patienter, analysera blodet för specifika mutationer och sedan analysera sambanden. Avhandlingen innehåller fem delstudier, som här benämns I-V.

STUDIE I: Mutation i *ATXN2* ger signifikant risk för ALS.

I studie I studeras mutationer i genen *ataxin 2 (ATXN2)*⁸. Dessa mutationer gör att en specifik aminosyra, glutamin, upprepas i olika längd i proteinet. Studien visar att mutationer i denna gen både i den svenska befolkningen och hos flera andra europeiska befolkningar, vid en specifik längd av proteinet, är en signifikant riskfaktor för att drabbas av ALS.

Blir *ATXN2* mycket lång utvecklar patienten inte ALS utan en annan ovanlig hjärnsjukdom med beteckningen SCA2 (spinocerebellär ataxi typ 2). Detta innebär att mutationer av samma sort (men av olika längd) i samma protein kan ge upphov till olika neurologiska sjukdomar. Längden av *ATXN2* kan variera från en generation till en annan och kan därför ge upphov till olika sjukdomar.

STUDIE II: Genetiska variationer mellan länder kan både skydda och skada.

I studie II visas att om man har flera kopior av *survival motor neuron 2-genen (SMN2)* löper man *inte* en högre risk att drabbas av ALS i Sverige⁹. Intressant är att tidigare studier på denna gen i Frankrike och Holland har visat ett samband mellan en eller tre kopior och högre risk för ALS. Vidare visas att en mutation i genen som medför att en del av genen är borttagen ger *ökad överlevnadstid* hos svenska ALS-patienter medan samma mutation i tidigare forskning visats ge en ökad risk för att utveckla ALS hos franska patienter. Således ger denna studie starkt stöd för att *SMN*-genen spelar en roll i sjukdomsmekanismen vid ALS, men stora genetiska variationer finns mellan länderna.

STUDIE III: Två mutationer i *PFN1* identifierade hos FALS-patienter.

I studie III identifieras två mutationer i genen *profilin 1 (PFN1)* hos FALS-patienter, från Tyskland och USA¹⁰. *PFN1*-mutationer har hittats hos ALS-patienter från flera länder, men vi finner inga mutationer hos de nordiska ALS-patienterna. Mutationerna antas påverka neuronens kommunikation och har visats orsaka ALS.

STUDIE IV: Fem mutationer identifierade i *VAPB*, omtvistat om de orsakar ALS.

I studie IV identifieras fem mutationer i genen *vesikel associated membrane protein type B (VAPB)*, hos både patienter och i kontrollgrupper från Sverige, Portugal och Island¹¹. Ingen av dessa fem mutationer visade sig ge ALS i de undersökta befolkningarna. Studien utfördes på mer än 1 200 patienter och är den största *VAPB*-studien i världen. Resultaten motsäger tidigare mindre studier från bland annat Frankrike, England och Brasilien.

Denna delstudie kommer att publiceras i *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* under hösten 2013. Då det fortfarande är osäkert om *VAPB*-mutationen orsakar ALS, erbjuder vi inte presymtomatisk testning av friska anhöriga till ALS-patienter med denna mutation.

STUDIE V: Deletionsmutation framför *SOD1*-genen ger ingen ökad risk för ALS.

I studie V studeras en mutation i *SOD1*-genen som medför att en del av området i anslutning till genen saknas¹². Studien tyder på att mutationen inte påverkar *SOD1*-proteinets funktion och ingen ökad risk för ALS kunde identifieras.

ALS ORSAKAS AV MÅNGA OLIKA GENER

Sammanfattningsvis ger resultaten stöd för hypotesen att ALS kan orsakas av många olika gener, var och en för sig eller flera tillsammans, och stor variation föreligger mellan till synes lika befolkningsgrupper, vilket indikerar att genetiska faktorer verkar vara specifika för en viss population.

Avhandlingen understryker vikten av att fortsätta med insamling av prover från patienter och deras anhöriga för att kartlägga fler gener involverade i ALS och även att fortsätta samarbete mellan länder för att jämföra de genetiska studierna och kartlägga skillnader. Intressant är att en av mutatio-

nera i *SMN2* är neuroprotektiv, det vill säga minskar risken för att drabbas av ALS. I dag finns endast en godkänd medicin mot ALS, Riluzol, som till viss del bromsar men inte botar sjukdomen.

Fynd av skyddande genetiska faktorer, som *SMN2*, kan potentiellt användas till att utveckla nya mediciner med bättre bromsande effekt eller som till och med kan hindra att personer som bär på ärftliga anlag för ALS blir sjuka.

Denna forskning har utförts med ekonomiskt stöd från Swedish Brain Power (SBP), Hjärnfonden, Ulla-Carin Lindquist Stiftelse, Neurologiskt Handikappades Riksförbund (NHR), Bertil Hållstens Forskningsstiftelse, Torsten Söderbergs Stiftelse, Umeå universitets insamlingsstiftelse och Venskapsrådet (VR).



CAROLINE INGRE
doktorand, Institutionen för klinisk neurovetenskap,
Umeå universitet, Umeå.
Caroline.Ingre@karolinska.se

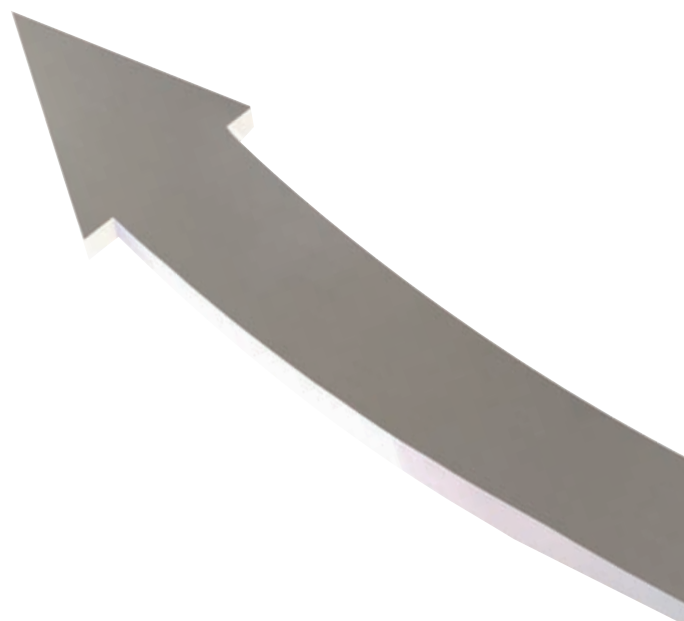
AVHANDLINGEN

”On the aetiology of ALS: A comprehensive genetic study” försvarades onsdagen den 17 april 2013 på Norrlands universitetssjukhus. Handledare var professor Peter M Andersen, Umeå universitet, Umeå och bihandledare med dr Rayomand Press, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

REFERENSER

1. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S. Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol Scand*. 1983;68: 20-9.
2. Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5: 208-12.
3. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E, Eurals. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81: 385-90.
4. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, Schoenfeld DA, Hosler BA, Horvitz HR, Brown RH. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1997;41: 210-21.
5. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. *Neurology*. 1997;48: 55-7.

6. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009;73: 1693-8.
7. Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;364: 362.
8. Lee T, Li YR, Ingre C, Weber M, Grehl T, Gredal O, de Carvalho M, Meyer T, Tysnes O-B, Auburger G, Gispert S, Bonini NM, Andersen PM, Gitler AD. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions in European ALS patients. *Hum Mol Genet*. 2011;1697-700.
9. Corcia P, Ingre C, Blasco H, Press R, Praline J, Antar C, Veyrat-Durebex C, Guettard Y-O, Camu W, Andersen PM, Vourc'h P, Andres CR. Homozygous *SMN2* deletion is a protective factor in the Swedish ALS population. *Eur J Hum Genet* 2012; 588-91.
10. Ingre C, Landers JE, Rizik N, Volk AE, Akimoto C, Birve A, Hubers A, Keagle PJ, Piotrowska K, Press R, Andersen PM, Ludolph AC, Weishaupt JH. A novel phosphorylation site mutation in profilin 1 revealed in a large screen of US, Nordic, and German amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia cohorts. *Neurobiol Aging*. 2012.
11. Ingre C, Pinto S, Birve A, Press R, Danielsson O, de Carvalho M, Guðmundsson G, Andersen PM. No association between VAPB mutations and familial or sporadic ALS in Sweden, Portugal and Iceland. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2013
12. Ingre C, Birve A, Marklund SL, Press R, Andersen PM. Disease phenotype and erythrocyte SOD1 enzymatic activity in ALS patients are not modulated by a 50 bp deletion in the alleged SOD1 promotor (manuscript in preparation).





KLINISK NEUROFYSIOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

Liten specialitet som betjänar hel region

De är litet av doldisar på hemmaplan. Trots breda kontaktytor på sjukhuset och mot omgivande länssjukhus och att de alltid ligger i toppskiktet på index för nöjda medarbetare. Det handlar om enheten för klinisk neurofysiologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Enhetens motto är "Håll budget och ha kul på jobbet".

En gång har dock neurofysiologienheten fått stora rubriker. Det var när den översvämmades av vatten för några år sedan, trots att den ligger på tredje våningen. En vattenledning hade brustit.

– Vi kämpade med att hålla undan vattenmassorna ett bra tag, men tvingades till slut ge upp, berättar avdelningschef Lena Eriksson.

Efter det äventyret gled man tillbaka i den mer dolda rollen.

– Att vi är doldisar här på det egna sjukhuset är mycket beroende av storleken på vår specialitet – som på ett stort universitetssjukhuset är jämförelsevis liten, tillstår Roland Flink, verksamhetschef.

Enheten har mycket gott rykte ute på länssjukhusen.

– Men att vara en liten specialitet innebär att vi måste aktivera oss, se till att träffa kollegor på andra håll och söka rätt på intressanta vidareutbildningar, konstaterar Lena Eriksson. Det håller oss i frontlinjen kompetensmässigt och bidrar till att vi kan ge experthjälp av hög kvalitet, till gagn för våra remittenter.

BAS ATT DIAGNOSTISERA SJUKDOMAR

Enheten för klinisk neurofysiologi ligger i Neurohuset ingång 85, det hus som har helikopterplattan på taket. Enheten upptar hela tredje våningsplanet och har en arbetsstyrka på drygt 30 personer – däribland 13 läkare, 11 biomedicinska analytiker (BMA), 4 sekreterare, 2 ingenjörer och 1 assistent.

Tillsammans med den kliniska enheten finns också universitetsdelen (en del av storinstitutionen Neurovetenskap) där bland annat professor Lars Larsson och hans studenter och doktorander bedriver forskning inom området muskelfysiologi.

Basen i verksamheten är att diagnostisera sjukdomar i centrala och perifera nervsystemet. Exempel på undersökningar kan vara elektroencefalografi (EEG), elektromyografi (EMG) och neurografi (ENeG). Med detta betjänar man sjukhusets olika avdelningar, bland andra neurologerna och neurokirurgerna.

"Bristen på neurofysiologer kommer att bli akut om några år. Nu finns ett 50-tal specialistutbildade inom området i Sverige."



Lena Eriksson, Roland Flink och på britsen NiS reporter Jan-Olof Smedberg som får prova på neurografi.

– Men vi gör andra insatser också, som kanske inte är så stora i volymen men är värdefulla för våra remitter, säger Lena Eriksson, och nämner epilepsikirurgiska utredningar, skoliosoperationer och neurokirurgiska ingrepp där personal från neurofysiologen assisterar.

– Denna verksamhet som med ett samlingsnamn kallas ION, har ökat mycket de senaste fem åren. Vår specialistkompetens underlättar för kirurgen att exempelvis inte skära för nära en viss nerv eller ett vitalt hjärnområde. Det är kirurgerna som efterfrågat våra tjänster och att neurofysiologisk expertis deltar uppskattas av kollegorna.

– Vi törs nog påstå att vi här på Akademiska har det mest utvecklade samarbetet mellan neurofysiologer och neurokirurger i landet, säger Lena Eriksson.

Hon berättar att kompetensområdet för biomedicinska analytiker har utökats de senaste åren. Här på kliniken finns tre biomedicinska analytiker som har behörighet att självständigt övervaka ryggmärgsfunktionen vid skoliosoperationer, med läkare på distans.

KARRIÄRMÖJLIGHETER FÖR BMA

Yrkesrollen för biomedicinska analytiker har förändrats på senare år. Inom väldefinierade områden utför de i dag det som tidigare var förbehållet läkargruppen.

– Förut fanns det bara administrativa karriärmöjligheter i vår yrkeskår, säger Lena Eriksson, själv biomedicinska analytiker. Men nu finns även kliniska karriärvägar, vilket är

”I Sverige är neurofysiologi en egen specialitet, vilket är ovanligt i övriga världen.”

mycket efterlängtad. För första gången anordnas nu mastersutbildning med specialinriktning för biomedicinska analytiker.

Biomedicinska analytiker kallades tidigare för laboratorieassistenter. Grundutbildning finns på tiotalet universitet och högskolor och omfattar tre års studier.

– Men det sker hela tiden ny utveckling inom vårt område och det gör yrket så spännande, framhåller Lena Eriksson.

Återväxten på biomedicinska analytiker är på enheten i Uppsala ganska god. Det finns för närvarande bara cirka 250 biomedicinska analytiker inom specialiteten klinisk neurofysiologi i Sverige.

Roland Flink ovan och
Eva Sundström nedan



– Som laboratoriespecialitet är vi ju små, konstaterar Lena Eriksson. BMA-utbildningen i Uppsala är inriktad mot generalistexamen, varför vi får konkurrera om studenterna med andra specialistområden. För de flesta studenter är vår verksamhet okänd.

Hon menar att lämpliga egenskaper hos en blivande biomedicinsk analytiker inom klinisk neurofysiologi är att vara intresserad av såväl teknik som människor.

– Man behöver kunna hantera mänskligt liv i alla tänkbara situationer, allt från små prematura barn till de allra äldsta, från relativt friska till mycket svårt sjuka. Men man måste också kunna hantera tekniska problem med avancerad apparatur.

– Vi brukar skämtsamt säga att vi är en kvinnodominerad ingenjörskår. Vi sysslar inte med ren omvårdnad utan pratar mycket teknik och datorkunskap.

”Det är uppenbarligen många som trivs här. Kliniken har alltid legat högt på sjukhusets index Nöjd medarbetare.”

BLINKANDE LAMPOR

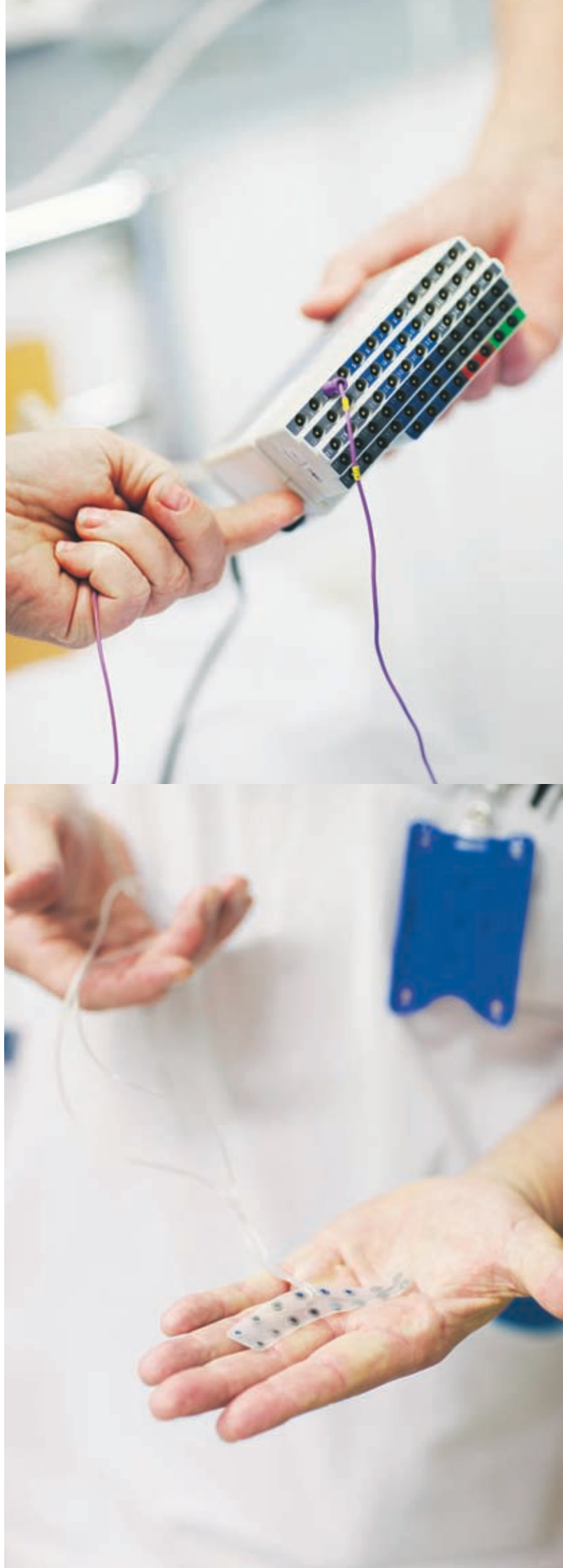
Att det handlar om en teknikintensiv verksamhet framgår tydligt vid en rundvandring på neurofysiologen. Datorskärmar, sladdar med elektroder, mångfärgade grafiska kurvor och blinkande lampor i snart sagt varje rum. Det är lätt att förstå att det finns två heltidsanställda ingenjörer som ser till att allting fungerar som det skall.

– De är vår ryggrad, säger Roland Flink och nämner som exempel att de nyligen var tvungna att modifiera det nya operativsystemet från Microsoft, eftersom det per automatik gjorde datakomprimeringar på natten vilket avbröt monitoreringar av patienter som måste pågå dygnet runt.

Naturligtvis finns flera undersökningsrum för basverksamheterna EEG, EMG och neurografi. Det senare innebär att man mäter nervbanornas ledningsförmåga. Reportern utsätts för ett inte helt angenämt test, att jämföras med att komma åt ett elektriskt stängsel, om än svagt.

– Patienternas upplevelser av undersökningarna varierar, berättar Roland Flink. De är väl motiverade att genomgå dessa undersökningar för att få en förklaring och möjlighet till behandling av ibland långvariga symtom och sjukdomstillstånd.

Lena Eriksson och Roland Flink







Mats Jutterström

Vissa rum exemplifierar de många samarbeten som sker med andra kliniker, bland annat ett mörkrum där ögonundersökningar (elektroretinografi, ERG) utförs, och ett EEG-rum där undersökningar görs flera gånger per vecka på uppdrag av sömncentrum.

Under rundvandringen måste doktor Flink studera resultaten av en pågående Cerebral Function Monitoring, CFM. På en TV-monitor syns bilden av en patient som genomgår undersökning för epilepsi. Eftersom anfallen inte kan förutses pågår studien under kanske flera dygn. Läkarna kan följa utvecklingen även under jourtid i hemmet.

– Denna form av undersökning har ökat hos oss under de senaste tio åren, berättar Roland Flink.

Några av rummen på neurofysiologens våningsplan är avdelade för professor Lars Larsson vid Uppsala universitet och hans doktorander. Gruppens laboratorium ligger avskilt från kliniken, men då forskningen är kliniskt inriktad så förekommer samarbeten.

– Vi arbetar ibland med samma patienter, säger Roland Flink. Det innebär att våra patienter får tillgång till det allra senaste på frontforskningen.

Professor Larsson studerar muskelsjukdomar och har tagit fram en metod att undersöka orsaken till muskelförtvining hos patienter som är sängliggande länge.

Roland Flink lyfter även gärna fram professor emeritus Erik Stålberg, vilken fortfarande tio år efter pensionering är anställd vid kliniken.

– Han är bland mycket annat känd för att ha utvecklat singelfiber-EMG (SFEMG), en metod att mäta kontakten mellan nerv och muskel.

Professor Stålberg publicerade de första resultaten 1963, men föreläser fortfarande runt om i världen.

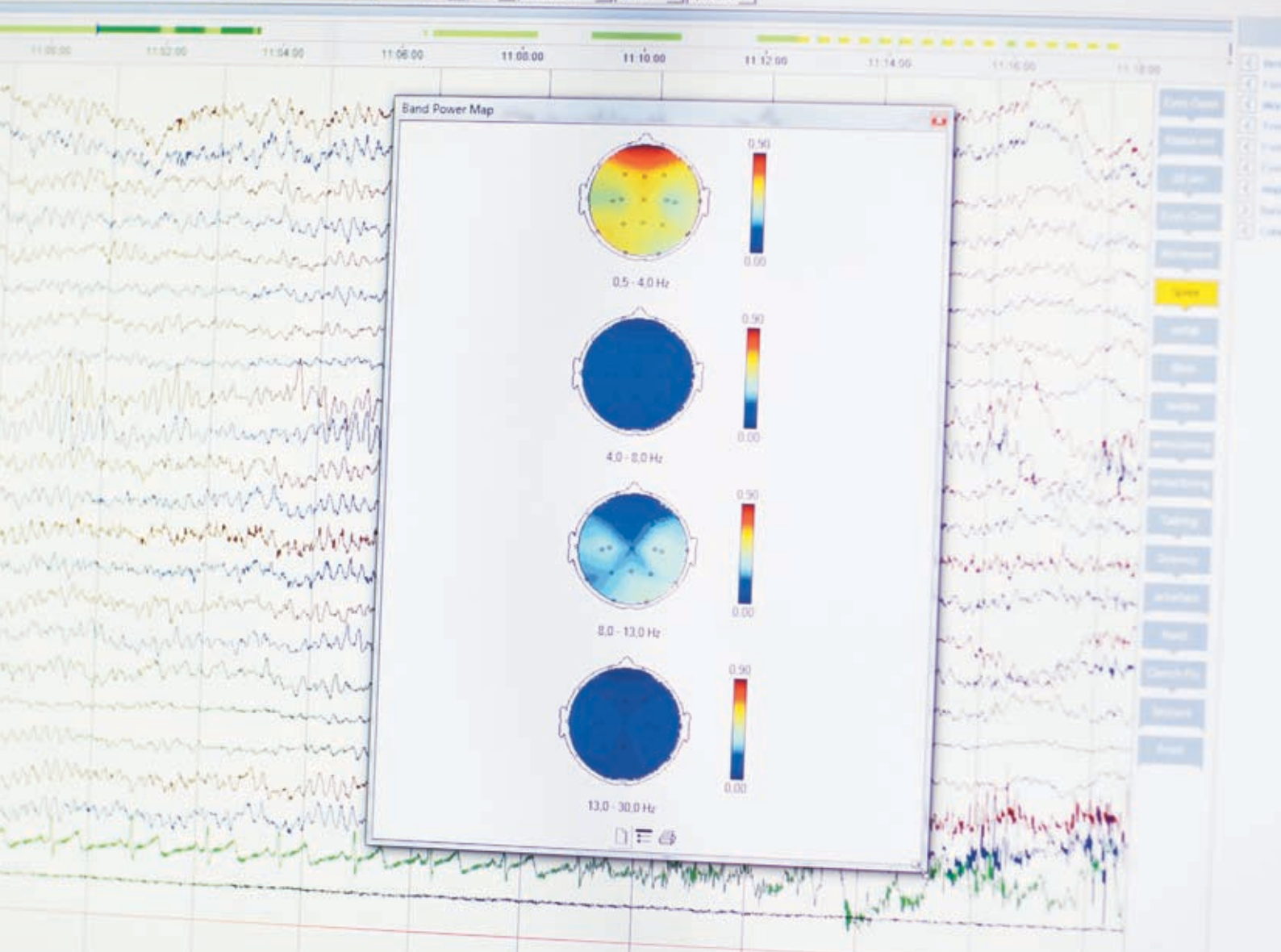
– Han har satt en tydlig prägel på klinikens profil genom den neuromuskulära verksamheten.

Neurofysiologen vid Akademiska sjukhuset profilerar sig även genom sin epilepsikirurgiska verksamhet, ett område där man också varit föregångare. Enheten organiserar ett regionalt epilepsiteam bestående av neurolog, neurofysiolog, neurokirurg, barnneurolog, neuroradiolog, neuropsykolog och kliniska koordinater.

– Teamet samlas en gång i veckan och går igenom alla aktuella patientfall.

SATELLITER I REGIONEN

Neurofysiologiska enheten är en av dem på Akademiska sjukhuset som utför undersökningar åt andra länssjukhus. Man talar om så kallade satelliter i Falun, Gävle, Västerås, Eskilstuna och Karlstad.



– Till dessa sjukhus åker våra läkare en till två dagar varje vecka för att konsultera på plats, förklarar Roland Flink.

– Det gör att alla läkare är samlade här på hemkliniken bara en dag i veckan för planeringar och genomgångar.

På varje satellitklinik finns ett antal biomedicinska analytiker som utför EEG och neurografiundersökningar.

– Vi är uppkopplade via sjukhusnätverket CareLink härifrån och kan i realtid, eller i efterhand, göra tolkningar och bedömningar. Alldeles nyss fick jag bedöma en undersökning på ett barn i Västerås.

Med hjälp av videobilder parallellt med EEG-registrering kan läkaren på Akademiska göra iakttagelser av rörelser hos patienten som utesluter eller bekräftar olika tillstånd. Alla satellitkliniker har samma tekniska utrustning som i Uppsala och har även en ingenjör på plats som direkt kan lösa tekniska problem.

– Här på Akademiska sjukhuset var vi först i Sverige med att börja arbeta med satellitkliniker, säger Roland Flink. Nu finns det fler som gör det, men vi ligger nog hela tiden litet före i exempelvis logistiken.

Han beskriver den enastående utveckling som skett under de senaste 25 åren.

– Om en patient blev akut undersökt på annan ort, så skrevs resultaten ut på meterlänga skrivarlakan som det kun-

de ta två timmar att forsla hit i taxi för att vi skulle kunna göra en bedömning.

– Det var en tuff situation om man kanske hade ett barn som krampade och behövde adekvat behandling så fort som möjligt.

– I dag kan vi här vara lika delaktiga som om vi var på plats och direkt föreslå åtgärder medan undersökningen pågår. Det är en sanslöst positiv utveckling!

Tekniken gör att jourhavande läkare kan agera direkt även i sitt hem under helger och kvällar.

– När det gäller EEG kan jag ge lika bra bedömningar som om jag var där. Men för vissa diagnoser behövs naturligtvis andra kliniska data eller att man är på plats för att stötta neurologspecialisten i dennes bedömningar.

Roland Flink vill inte gå så långt att påstå att man med fjärrkonsultation kan rädda liv. Men diagnoser och behandlingar påskyndas.

– Hos exempelvis för tidigt födda barn kan syrebrist ha uppkommit i samband med förlösningen och det kan visa sig i kramper. Men kramperna kan likna naturliga rörelser hos så små barn. Om vårdpersonalen då är uppmärksam och snabbt ansluter elektroderna och trycker på startknappen så kan vi härifrån hjälpa till att bedöma läget och kanske motverka hjärnskador som annars kunnat uppstå.

FLER NEUROFYSIOLGER BEHÖVS

Den digitala tekniken möjliggör att neurofysiologen på Akademiska, och motsvarande på andra sjukhus, skulle kunna betjäna hela landet med diagnostiska bedömningar.

– Det talas om det som en möjlighet att bemöta det ökande behovet av neurofysiologer i Sverige, säger Roland Flink.

Han menar att bristen på neurofysiologer kommer att bli akut om några år. Nu finns ett 50-tal specialistutbildade inom området i Sverige.

– En handfull går i pension inom kort. Inom två år måste vi rekrytera minst tre ST-läkare för att bibehålla dagens verksamhet vid den här kliniken.

Att för få söker sig till neurofysiologin beror enligt Roland Flink troligen på att ämnet inte har en egen kurs på läkarutbildningen. Att göra reklam för sig är inte lätt, i synnerhet inte som alla andra specialiteter också vill nå de nyutbildade läkarna.

– De flesta vet nog inte vad neurofysiologi är. Det handlar inte alls bara om datorer. Man möter ofta patienter och är involverad i behandlingar. Men vi är inte en vårdavdelning, utan arbetar som diagnostiskt laboratorium.

I Sverige är neurofysiologi en egen specialitet, vilket är ovanligt i övriga världen.

Roland Flink blev neurofysiolog av en slump och kom till avdelningen på Akademiska 1984.

– Det är en väldigt rolig specialitet med stor variation på arbetsdagarna. Efter en halvdag med patientundersökningar kan man dra sig tillbaka på sitt rum och göra analyser vid datorn. Nästa dag kan man assistera vid en operation.

Det är uppenbarligen många som trivs här. Kliniken har alltid legat högt på sjukhusets index Nöjd medarbetare.

– I princip slutar ingen före pensionering, säger Roland Flink.

Det är inte för inte som mottot för kliniken är ”Håll budget och ha kul på jobbet!”.

Lena Eriksson bekräftar trivseln och tillfredsställelsen i jobbet.

– Vi försöker göra dagens jobb i dag. Genom att anstränga oss att fylla i luckor för varandra och ha en flexibel organisation lyckas vi minimera köbildning för patienterna, samtidigt som vi ser till att klara av de akuta insatserna.

Hon tror att det faktum att biomedicinska analytiker får utökad kompetens kan bli en av många framgångsfaktorer som behövs för att möta den annalkande bristen på läkare inom neurofysiologin.

Om man nu inte kan få litet mer uppmärksamhet.

En möjlighet uppkommer nästa vår då hela kliniken skall evakueras inför en renovering som sedan pågår cirka nio månader. Det blir ungefär som att ge sig ut på turné. Det kanske kan skapa litet mer kändisskap.



JAN-OLOF SMEDBERG
Smedbergs Skrifveri
Foto: JEANETTE HÄGGLUND

Lena Eriksson



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

* Entakapon ingår idag i två olika läkemedel:

Stalevo® (L-dopa + karbidopa + entakapon)

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

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

● Jämförbar effekt med entakapon

● Bättre effekt än entakapon

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



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

AZILECT®
rasagilin
– förenar enkelhet och effekt

REFERENSER:

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

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

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



Tidig diagnos allt viktigare vid Skelleftesjukan

Känner du igen symtomen på transtyretinrelaterad familjär amyloidos med polyneuropati – TTR-FAP – i Sverige kallad Skelleftesjukan? När behandlingsmöjligheterna nu ökar blir det allt viktigare att diagnostisera TTR-FAP så tidigt som möjligt. Men det kan vara en utmaning – symtomen liknar dem vid många andra polyneuropatier och diagnosen av denna sällsynta sjukdom kan lätt bli fördröjd. Det framgick av ett symposium i Stockholm i oktober med experter från Sverige, Danmark, Finland och Frankrike.

"TTR-FAP ger delvis skilda bilder i olika befolkningsgrupper och vi kan lära mycket av varandra" säger Ole Suhr, adjungerad professor vid Norrlands universitetssjukhus, som ledde symposiet.

Ärftlig transtyretinamyloidosis

med polyneuropati är en progressiv sjukdom som kännetecknas av perifer neuropati, oftast i kombination med autonom störning. De behandlingar som i dag är tillgängliga kan ofta hejda sjukdomsprogressen, men normalt inte återge förlorad funktion.

Tidig diagnos och snabbt insatt behandling har blivit angeläget vid TTR-FAP. Därför var utveckling av diagnostiken och vikten av att sprida kunskap om den sällsynta sjukdomen bärande teman vid ett aktuellt expertmöte om TTR-FAP.

Under två dagar i oktober hölls, med stöd av Pfizer, ett symposium om transtyretinrelaterad familjär amyloidosis med polyneuropati. Kliniskt och vetenskapligt verksamma TTR-FAP-expertter från Sverige, Danmark, Finland och Frankrike samlades i Stockholm för att utbyta erfarenheter och kunskap. På programmet stod också bildande av ett nätverk för TTR-FAP-intresserade.

– TTR-FAP ger delvis skilda bilder i olika befolkningsgrupper och länder. Vi kan lära mycket av varandra genom att jämföra våra olika perspektiv, säger symposiets moderator Ole Suhr, adjungerad professor vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

THAOS-REGISTRET BYGGER KUNSKAP

Ett viktigt verktyg för att öka medvetandet om TTR-FAP och att sprida kunskap om sjukdomen är registret THAOS (Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey, www.thaos.net). THAOS startade 2007 och är en longitudinell observationsstudie dit alla kliniker som behandlar patienter med

TTR-FAP kan rapportera in data. Huvudsyftena är ökad förståelse för naturlförloppet vid TTR-FAP, att skapa underlag för rekommendationer och riktlinjer samt att informera och utbilda om sjukdomen.

– Registret ger unika möjligheter att beskriva det breda spektrum av fenotyper, genotyper och samband mellan dem som sjukdomen uppvisar i världen, säger Ole Suhr.

Sjukdomen beskrevs första gången i Portugal 1952. Portugal är också ett så kallat endemiskt område för TTR-FAP, vilket innebär att frekvensen av TTR-FAP är mycket högre än i områden där sjukdomsanlaget bara förekommer sporadiskt. Andra endemiska områden för TTR-FAP är Japan och Brasilien.

Ett välkänt endemiskt TTR-FAP-område är också svenska Norrbotten och Västerbotten, närmare bestämt trakterna kring Skellefteå och Piteå. Den första kända TTR-FAP-patienten i Sverige diagnostiserades av Umeåläkaren Rune Andersson i mitten av 1960-talet. Sjukdomen upptäcktes sedan hos flera personer och familjer i Skellefteå med omnejd och fick i vårt land namnet Skelleftesjukan.

Socialstyrelsen räknar med att sjukdomen totalt i landet finns hos 20 personer per miljoner invånare, medan motsvarande siffra för Norr- och Västerbotten är 350 per miljoner invånare. I dessa två nordliga landskap beräknas 1,5–2,5 procent bära på sjukdomsanlaget.

Det autosomalt dominanta sjukdomsanlagets penetrans är låg bland de svenska bärarna – 5–10 procent – så de flesta som har anlaget blir inte sjuka. Det finns för närvarande omkring 300 personer i Sverige som lever med TTR-FAP.



”Amyloid inlagras överallt i kroppen, men vi rekommenderar subkutan vävnad från buken som oftast fungerar mycket bra både för diagnostik och för forskningsändamål”, säger Per Westermark, professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet.

MUTATION GER FELVECKAT

TRANSTYRETIN

Vid TTR-FAP veckas serumproteinet transtyretin felaktigt. Transtyretin bildas framför allt i levern, men även i ögat och hjärnan. Proteinet har bland annat till uppgift att transportera sköldkörtelhormon och utsöndras normalt några dygn efter bildningen. Det cirkulerar i kroppen i form av tetramerer, komplex bestående av fyra likadana molekyler. Vid TTR-FAP är transtyretin instabilt och tetrameren sönderfaller till felveckade monomerer som kopplas ihop till fibriller, amyloid. Amyloidfibrillerna inlagras kring nervvävnad och i andra organ, som mag-tarmkanalen, njurarna, hjärtat och ögats glaskropp. Inlagringen orsakar med tiden irreversibla skador i de flesta organ.

Instabiliteten hos tetrameren orsakas av en mutation i transtyretingenen på kromosom 18. Hittills har närmare 130 olika mutationer i denna gen identifierats hos patienter med transtyretinamyloidosis runt om i världen. De allra flesta av dessa mutationer har autosomt dominant nedärvning. Olika TTR-mutationer dominerar i olika befolkningar och såväl debutålder som fenotyp i övrigt skiljer sig också mellan befolkningar. Bland svenska TTR-FAP-patienter är genomsnittsåldern för debut av de första symtomen drygt 50 år. I både Portugal och Japan är debutåldern betydligt lägre, drygt 30 år.



”Sedan 2005 erbjuds patienter med anlag för TTR-FAP levertransplantation vid de allra första tecknen på klinisk sjukdom. Och alla som fått en sådan profylaktisk transplantation mår bra i dag”, berättar professor Henning Mølgaard som är verksam vid universitetssjukhuset i Århus.



”Den första diagnostiska utmaningen är att ens komma på misstanken om TTR-FAP – särskilt i områden där sjukdomen vanligtvis knappt förekommer”, säger Rayomand Press, överläkare vid neurologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

Även mutationernas penetrans varierar kraftigt, från närmare 100 procent ned till mindre än tio procent. Vid den dominerande mutationen bakom TTR-FAP i vårt land är valin utbytt mot metionin i position 30 av proteinets 127 aminosyror. Denna mutation skrivs ofta Val30Met. Även andra TTR-mutationer har identifierats hos patienter i Sverige, men Val30Met är överlägset vanligast.

SYSTEMISK SJUKDOM – MÅNGA SYMPTOM

Polyneuropatin vid TTR-FAP kan drabba sensoriska, motoriska och autonoma funktioner. Typiska tidiga neurologiska sjukdomstecken är längdberoende axonala neuropatier, beroende på skador på tunna nervfibrer. Ett vanligt första symtom är domningar, stickningar och värk i fötterna. Störningarna av känsel och motorik sprider sig uppåt i benen allt eftersom sjukdomen fortskrider. När sjukdomen nått upp till knäna brukar man ofta också få liknande besvär i händerna. Patienten får allt svårare att uppfatta smärta och beröring och att uppfatta och gradera värme och kyla.

Många patienter har på grund av påverkan på de tunna nervfibrerna även en svårbehandlad nervsmärta i armar och ben. De tidiga symtomen kan vara i omkring två–fem år. I det tidiga stadiet kan nervkonduktionen ofta vara nor-



”Vi måste hitta bättre markörer för att underlätta tidig diagnos”, säger professor Violaine Planté-Bordeneuve, framstående TTR-FAP-forskare vid neurologiska kliniken, universitetssjukhuset Henri Mondor i Paris.



Länge saknades sjukdomsmodifierande behandling vid TTR-FAP, men 1990 togs ett viktigt steg när världens första levertransplantation på indikationen TTR-FAP genomfördes på Karolinska i Huddinge under ledning av professor Bo-Göran Ericzon, här flankerad av Jenni Olsson, forskare vid Umeå universitet.

mal. Senare i förloppet påverkas även tjockare nervfibrer vilket leder till bland annat nedsatt proprioception, minskad muskelstyrka och areflexi.

Med tiden försämras patientens förmåga att gå och att greppa saker. Muskelnerna i fötter, ben och armar blir försvagade. Så småningom brukar man behöva gånghjälpmedel och senare rullstol.

Också störningar av autonoma funktioner förekommer i varierande grad hos de flesta patienter och ibland är sådana symtom de första tecknen på sjukdomen. De första symtomen från mag-tarmkanalen brukar vara förstoppning. Senare uppkommer en växling mellan förstoppning och diarré. I ett sent stadium har många patienter svårkontrollerade diarréer och fekal inkontinens som leder till kraftigt försämrad livskvalitet, undernäring och viktnedgång. Illamående och kräkningar är också vanliga.

På kärlsidan förekommer ofta ortostatisk hypotension där man får blod-

trycksfall när man reser sig upp från sittande eller liggande. Ett vanligt tidigt symtom från hjärtat är rytmrubbningar. Alla typer av arytmier kan förekomma, men olika typer av AV-block är vanliga och många patienter behöver pacemaker. På grund av inlagring av amyloid i hjärtmuskeln försämras hjärtats pumpförmåga, vilket så småningom leder till hjärtsvikt med ödem i nedre extremiteter, andnöd och nedsatt prestationsförmåga.

Ett symtom från urinvägarna som kan visa sig tidigt är proteinuri. Så småningom kan det bli svårt att tömma urinblåsan vilket leder till urinvägsinfektioner. Sent i sjukdomsförloppet kan njurfunktionen svika.

Erektill dysfunktion är ett vanligt symtom hos män med TTR-FAP.

Ögat är ett annat organ vars funktion kan försämras av amyloidinlagringen. När amyloid samlas i ögats glaskropp försämras synen och även glaukom är vanligare hos patienter med TTR-FAP.

I vissa familjer och geografiska områden är sjukdomsutvecklingen av okänd orsak långsammare och i andra snabbare. Om man inte lyckas fördröja progressen med behandling ligger den genomsnittliga överlevnaden vid TTR-FAP på omkring tio år från symtomdebut.

LEVERTRANSPLANTATION KAN HEJDA

Länge saknades sjukdomsmodifierande behandling vid TTR-FAP, men 1990 togs ett viktigt steg när världens första levertransplantation på indikationen TTR-FAP genomfördes. Det skedde vid det som i dag heter Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Den första transplantationen leddes av professor Bo-Göran Ericzon som medverkade vid symposiet i Stockholm och rapporterade om drygt två decenniers erfarenhet av levertransplantationer vid TTR-FAP.

Eftersom transtyretin till största delen bildas i levern minskar ett leverbyte



Den förhållandevis begränsade skaran av symposiedeltagare, inalles 26 personer, hade livliga och givande diskussioner även mellan de olika föredragen. Här är Katarzyna Liszewska och Kenneth Lång från Piteå inbegripna i ett engagerat samtal med Jaakko Ignatius, Åbo.

produktionen av felaktigt transtyretin hos patienterna med mer än 95 procent. Hos majoriteten av de svenska patienter som transplanterats har behandlingen haft en positiv effekt. Det vanligaste är att sjukdomsutvecklingen hejdas så att fortsatt försämring stoppas eller fördröjs. Hos en del inträder också en förbättring av tillståndet. Hos ungefär tio procent av de svenska patienter med Val30Met-mutation som genomgått en lyckad levertransplantation, har behandlingen dock inte haft någon effekt.

År 1995 startades ett världsregister för levertransplantationer vid TTR-FAP, The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (www.fapwtr.org). Där finns nu data om 2 063 transplanterade patienter. I dag görs sammanlagt i genomsnitt 125 levertransplantationer vid TTR-FAP om året i 19 länder över hela världen. Femårsöverlevnaden låg åren 2005–2010 på 86 procent.

En svårighet är den begränsade tillgången på organ. När det gäller TTR-FAP har detta problem kunnat minskas med hjälp av dominotransplantationer. TTR-FAP-patientens bortopererade lever ges då till en annan patient som behöver en ny lever av något annat skäl. Vanligen fungerar det bra, i ett fåtal fall har även patient nummer två så småningom fått amyloidinlagringar och då behövt genomgå ytterligare en transplantation.

FÖRSTA LÄKEMEDEL GODKÄNDES 2011

För många TTR-FAP-patienter är dock levertransplantation inte en lämplig behandling och det är angeläget att få fram läkemedel mot sjukdomen. I november 2011 godkände Europeiska kommissionen det första läkemedlet för behandling av TTR-FAP. Läkemedlet Vyndaqel (tafamidis) är godkänt för behandling av transtyretinamyloidosis hos

vuxna med symtomgivande polyneuropati i tidigt stadium.

Det binder selektivt till specifika ställen på transtyretinmolekylen och stabiliserar den. Detta förhindrar att proteinet faller sönder till mindre enheter och bromsar på så vis amyloidbildningen. Studiedata visar bland annat att tafamidis fördröjer sjukdomsutvecklingen och bibehåller livskvaliteten.

Fler läkemedel är under utveckling. Fas II/III-studier har genomförts med ett annat transtyretin-stabiliserande läkemedel där resultaten ännu inte är publicerade.

En annan intressant läkemedelsstrategi mot TTR-FAP är att förhindra bildning av transtyretin med hjälp av genterapi. I en fas I-studie lyckades man sänka halten av transtyretin med hjälp av så kallad silencing RNA, en kort gensekvens som förhindrar transkriptionen av budbärar-RNA i levercellen och därigenom syntesen av transtyretin.



”FAP-teamen som har skapats vid sjukhus i Norrbotten och Västerbotten är det bästa som hänt oss patienter”, säger Ove Rehnberg som själv fick diagnosen TTR-FAP 1991. Idag är han ordförande i patientorganisationen FAMY-Norrbotten

En förhoppning som stöds av resultat i djurmodeller är att detta stoppar amyloidbildning och fortsatt symtomutveckling. Tack vare de lovande resultaten påbörjades en fas II-studie i juni 2013. Detta läkemedel ges som infusion. Det pågår också studier med andra preparat för genterapi vid TTR-FAP.

Ytterligare ett spår i läkemedelsforskningen är att försöka få fram substanser som kan lösa upp amyloid och även förhindra nybildning.

SIJUKDOMSVARIANTER I ANDRA LÄNDER

Flera av talarna vid symposiet framhöll att både läkemedelsutvecklingen och erfarenheterna av levertransplantation gör det viktigt och meningsfullt att tidigt identifiera fall av TTR-FAP.

– I vår forskning söker vi bland annat bättre markörer för att underlätta tidig

diagnos. Det är angeläget eftersom vi än så länge bara kan bromsa eller hejda sjukdomsutvecklingen, men inte få den att gå tillbaka, säger professor Violaine Planté-Bordeneuve, framstående TTR-FAP-forskare vid neurologiska kliniken vid universitetssjukhuset Henri Mondor i Créteil, Frankrike.

Violaine Planté-Bordeneuve beskrev hur TTR-FAP i Frankrike uppträder på två mycket skilda sätt. Bland personer med portugisiskt ursprung finns en variant av sjukdomen som debuterar vid i genomsnitt 33 års ålder och där patienten ofta känner till fler TTR-FAP-fall i släkten. I den övriga befolkningen förekommer en fenotyp som debuterar vid i genomsnitt 58 års ålder och där patienten vanligen inte kan berätta om andra fall av sjukdomen i släktträdet.

Professor Henning Mølgaard från kardiologkliniken vid Århus universi-

tetssjukhus, Danmark, rapporterade om en fenotyp som hittills varit specifik för hans land. Det handlar om en TTR-FAP-variant med allvarliga hjärtsymtom som sitt främsta kännetecken. Bakom ligger en mutation med hög penetrans, så gott som alla bärare får symtom på kardiomyopati i 40–50-årsåldern. Vanliga symtom är ödem, andnöd, karpaltunnelsyndrom, kardiell hypertrofi och venutvidgning.

– Sedan 2005 erbjuds patienter med sjukdomsanlaget levertransplantation vid de allra första tecknen på klinisk sjukdom. Alla som fått en sådan profylaktisk levertransplantation mår i dag bra, berättar Henning Mølgaard.

DIAGNOSTISKA UTMANINGAR

Den första och ofta svåraste diagnostiska utmaningen är att komma på mistanken om TTR-FAP. Särskilt i icke endemiska områden kan detta dröja lång tid eftersom sjukdomsprevalensen där är så låg. Rayomand Press från neurologkliniken vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, gav vid symposiet ett exempel på detta. Han beskrev diagnostiken av TTR-FAP i Stockholmsområdet där sjukdomen tidigare var ytterst sällsynt, men nu börjar förekomma mer på grund av inflyttning. Sedan 1995 har 16 fall av sjukdomen diagnostiserats här och i flera fall har diagnosen blivit fördröjd eftersom misstankarna först riktats mot en annan neurologisk sjukdom. En patient troddes till exempel först ha ALS och den korrekta diagnosen fördröjdes i två år.

– Nu börjar kunskapen om och intresset för TTR-FAP att öka i vårt område och erfarenheterna har lärt oss att skynda på diagnos och behandling, säger Rayomand Press.

TTR-FAP bör finnas i medvetandet som en möjlig diagnos när det gäller patienter med polyneuropati, och inte minst om neurofysiologiska tester visar tecken på engagemang av sensoriska, motoriska och autonoma funktioner. Man bör fråga patienten om sjukdomen finns i släkten. Ett nekande svar betyder dock inte att TTR-FAP kan uteslutas, bland annat eftersom sjukdomsanlagets penetrans ofta är så låg i Sverige.

FAP-teamet vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå kan ge stöd i utredningsprocessen. I utredningsarbetet in-

går att sända iväg ett blodprov för mutationsanalys. Den DNA-baserade diagnostiken görs vid avdelningen för klinisk genetik vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå. DNA-diagnostiken kan påvisa om en person är bärare av den vanligaste mutationen och ofta även påvisa eller utesluta andra TTR-FAP-mutationer.

För att kunna ställa diagnosen TTR-FAP krävs också att det går att påvisa amyloidinlagringar i en biopsi. I Sverige är rekommendationen att i första hand ta en bukfettsbiopsi.

– Vid allvarlig amyloidos kan man välja nästan vilken vävnad som helst att ta prov från, amyloiden inlagras överallt. Men vi rekommenderar subkutan vävnad från buken som oftast fungerar mycket bra både för diagnostik och för forskningsändamål, säger professor Per Westermark från Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet.

Per Westermark och hans forskargrupp vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala har lång klinisk och vetenskaplig erfarenhet av att diagnostisera amyloid-sjukdomar. Gruppens laboratorium

fungerar som ett informellt referenslaboratorium för sådana sjukdomar och tar emot vävnadsprover från hela landet för analys.

När amyloid påvisats i vävnadsprovet kan man vid behov gå vidare och analysera vilken typ av amyloidfibriller inlagringarna främst består av. Det finns en mer fragmenterad fibrilltyp som tycks vara associerad med sen sjukdomsdebut och kardiomyopati och en icke fragmenterad som verkar ge mindre hjärtproblem.

Per Westermark presenterade några förslag till hur TTR-FAP-diagnostiken kan förbättras:

– Vi behöver ett ökat medvetande om systemiska amyloidsjukdomar och mer samarbete mellan laboratorerna. Det är också klokt att koncentrera diagnostiken till några få center, säger han.

SAMARBETAR MED FORSKARNA

Vid symposiet medverkade också Ove Rehnberg, ordförande i patientorganisationen FAMY-Norrbottnen (www.famy-norrbottnen.se). Ove Rehnberg är 70 år och diagnostiserades med TTR-FAP 1991. Fyra år senare behandlades han

med en levertransplantation som bromsade sjukdomsutvecklingen. Ove Rehnberg framhöll att bildandet av särskilda FAP-team i Norrbotten och Västerbotten betytt mycket för patienter och andra medlemmar av drabbade familjer. Förutom teamet vid universitetssjukhuset i Umeå finns ett vid Skellefteå lasarett och ett vid Älvdals sjukhus i Piteå.

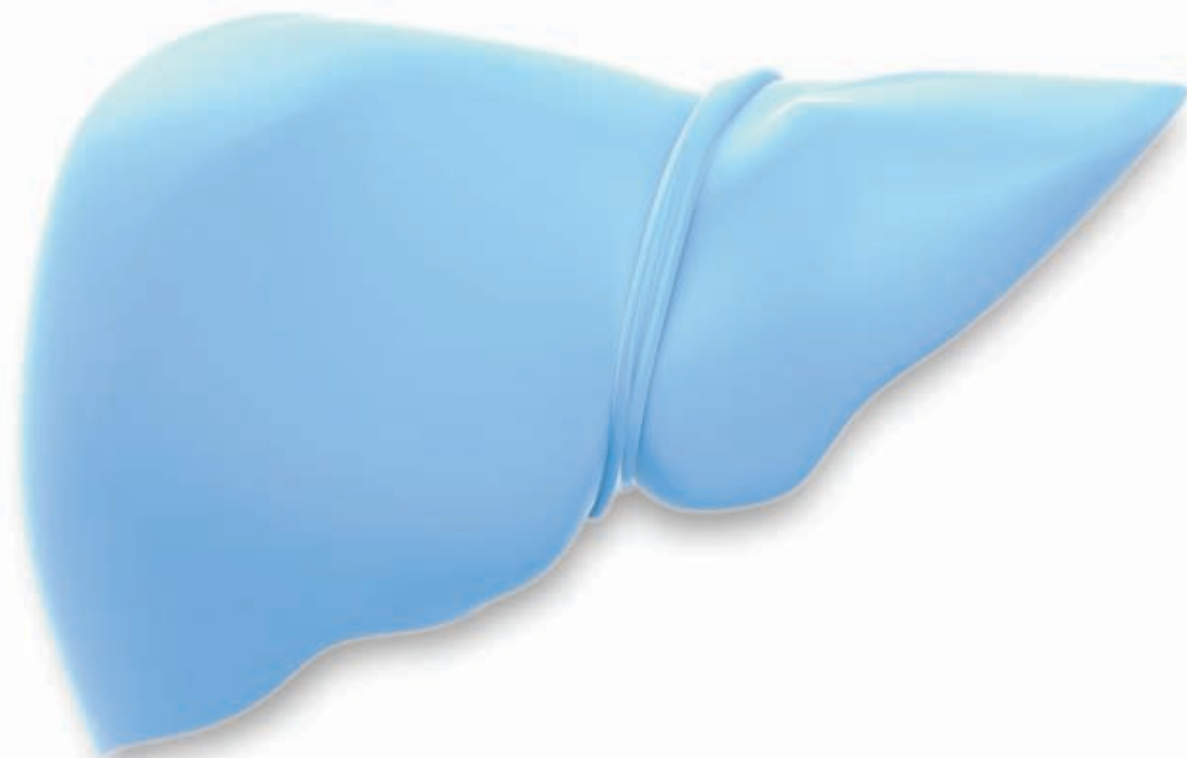
– FAP-teamen är det bästa som hänt oss patienter, säger Ove Rehnberg.

Han presenterade FAMY:s verksamhet, där samarbete med forskare är en viktig del.

– Vi drar vårt strå till stacken genom att samla in forskningspengar och genom att vara försökskaniner. Många patienter vill gärna bidra genom att medverka i studier så tveka inte att fråga oss – men glöm inte att återkoppla!



HELENE WALLSKÄR
medicinjournalist
Fotograf: BOSSE JOHANSSON





NEUROLOGIDAGEN 2013

*Nytt hopp om **nationella riktlinjer** för neurologin*



Martin Gunnarsson

Socialstyrelsen är positiv till nationella riktlinjer för neurovården, men för att komma igång krävs ett regeringsuppdrag och pengar till finansieringen. Det var beskedet på årets Neurologidag som hölls i Stockholm den 13 november.

Den skriande bristen på neurologer och en ojämlig situation för patienterna beroende på var i landet man bor är grunden för kravet på nationella riktlinjer för behandling av neurologiska sjukdomar från både neurolog- och patientföreningar. Patienter med olika neurologiska diagnoser har i dag ingen enhetlig vård i Sverige och många patienter får inte tillgång till den neurologiska kompetens som deras sjukdom kräver.

Detta är bakgrunden till temadagen om neurologi – Kraftsamling för neurologin – som arrangerades av Dagens Medicin, Svenska neurologföreningen, Neuroförbundet och Parkinsonförbundet.

REGERINGSUPPDRAGET SAKNAS ÄNNU

Kravet på nationella riktlinjer framfördes bland annat i Almedalen i somras, och då var Socialstyrelsens generaldirektör Lars-Erik Holm positiv. Något som på en gång fick Martin Gunnarsson, ordförande i Svenska neurologföreningen, att under den avslutande hearingen på Neurologidagen direkt vända sig till Kristina Wikner, som representerade Socialstyrelsen i panelen:

– Det är ett glädjande budskap att ni på Socialstyrelsen är positiva till nationella riktlinjer och likaså att det finns signaler från socialdepartementet att kroniskt sjuka bör prioriteras. Men än så länge saknas det ju dock konkreta uppdrag därför, säger **Martin Gunnarsson**.

– Det stämmer. Vi har inte själva en sådan budget att vi kan sätta igång arbetet, det förutsätter att vi har ett regeringsuppdrag och en finansiering och det har vi inte fått än, säger Kristina Wikner, chef för Socialstyrelsens enhet för nationella riktlinjer.

Att uppdraget och budgeten ännu inte finns, hindrade dock inte deltagarna i panelen att diskutera för- och nackdelar med nationella riktlinjer.

På en fråga från en åhörare om riktlinjer rentav riskerar att hämma utvecklingen inom den neurologiska sjukvården svarade Martin Gunnarsson att det är oerhört viktigt med en samverkan mellan professionen och Socialstyrelsen för att det ska finnas en tillåtande dynamik som släpper fram nya behandlingsmetoder och läkemedel.

– Generellt vill vi inte vara inne i detaljerna när det gäller riktlinjer. Riktlinjerna ska vara ett underlag för övergripande styrning och beslut. Det professionen klarar själva, ska vi inte



Anders Svenningsson

lägga oss i. Ibland kan det finnas anledning att glida iväg från riktlinjerna, men då måste man förstås kunna visa att det finns goda skäl för att göra det, säger Kristina Wikner.

SJÄLVSTÄNDIGA LANDSTING

Hon berättade också att Socialstyrelsens utvärderingar regionalt och lokalt i dag visar att det blir olika resultat i vården när det gäller till exempel de neurologiska diagnoserna.

– När vi i dag gör våra utvärderingar och bryter upp det på kommuner, landsting och kliniker får man väldigt olika resultat för respektive diagnos. Även med nationella riktlinjer kan det ibland bli svårt att realisera en gemensam linje lokalt, med tanke på hur situationen ser ut i nuläget, menar hon.

På frågan om inte neurologivården borde prioriteras med tanke på att 40 000 svenskar varje år insjuknar i en neurologisk sjukdom svarade Marie Morell (M), landstingsstyrelsens ordförande i Landstinget Östergötland:

– Alla områden är väldigt angelägna, det är det som är dilemmat. Om man har begränsade resurser måste man fundera på hur man använder dem bäst. Hur ser vårdprocessen ut, vilka moment kan sjuksköterskorna göra och så vidare. Att gå in med direktiv har en tendens att bli väldigt fyrkantigt, och kan få andra bieffekter, kanske låser man sig vid vissa läkemedel, menade hon.

– Vi har ju självständiga landsting och det är så vi valt att organisera sjukvården i Sverige. Vill vi ha det på ett annat sätt får vi ändra på sättet att styra sjukvården, det är viktigt att komma ihåg, sade Marie Morell.



Carina Olofsson

Hon anser att det som brukar fungera bäst är att ha ett bra evidensläge och att man inom professionen är enig – ”Om det är så, brukar vi politiker inte motsätta oss det.”

Men vad har sjukvården själv för ansvar för att komma till rätta med neurologbristen?

– Det är klart att vi har stort ansvar inom professionen, det är väldigt centrerat på olika platser. Vi håller på med att utveckla ett kvalitetsregister som ska hjälpa till att få en mer jämlik vård. Så länge vi har kvar landstingen tror jag att det är en kombination av faktorer det handlar om, bland annat riktlinjer och ökad patientmakt som betyder mycket i sammanhanget, säger Martin Gunnarsson.

SMARTARE ARBETSSÄTT – BRA VÅRD

Några som inte väntar på att regeringen ska besluta om att ta fram nationella riktlinjer eller tror att bristen på neurologer ska försvinna i ett trolldrag är medarbetarna på neurologiska kliniken vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå. Där har överläkaren Anders Svenningsson, kollegan Per Sundström och de fyra sjuksköterskorna lagt om rutinerna och genom ett smartare arbetssätt satt MS-patienternas bästa i fokus. De kallar sig för NIM-teamet, en förkortning för neuroinflammationsmottagningen.

På Neurologidagen berättade **Anders Svenningsson** och sjuksköterskan **Carina Olofsson** om hur det gick till när arbetet effektiviserades på deras mottagning.

– Det är en alldeles speciell utmaning att göra det bästa av vad man har. Patienter med MS är största gruppen patienter



Arja Höglund

”Socialstyrelsens utvärderingar regionalt och lokalt i dag visar att det blir olika resultat i vården när det gäller de neurologiska diagnoserna.”

för oss, men vi har förstås också större åtaganden – som utbildning, forskning och annat. Lösningen vi kommit fram till är att skippa meningslösa tidstjuvar och att använda kompetensen rätt, säger Anders Svenningsson.

Att läkarna har tidsbrist beror till stor del på att en mängd administration upptar arbetsdagen, i stället för att de får ägna sig åt det medicinska arbetet. Anders Svenningsson har räknat ut att han ägnade i snitt två timmar av sin arbetsdag åt läkarsysslor innan NIM-teamet etablerades. Två timmar var kvalificerat medicinskt arbete och resten sådant som kunde betraktas som tidstjuvar eller ”grus i maskineriet”.

Att patienterna får ett ökat inflytande över sin behandling är NIM-teamets arbetssätt ett exempel på, och det är helt i linje med vad som fastslås i patientmaktsutredningen som kom med sitt slutbetänkande våren 2013.

För att patienterna ska kunna stärka sin makt i vårdparaten och bli mer delaktiga i behandlingen krävs relevant kunskap som är lätt att ta till sig. Som ett led i arbetet för att sätta patienten mer i fokus har både Parkinsonguiden och den nya nationella Parkinsonskolan tagits fram på initiativ av Swemodis, den ideella organisationen för forskare, läkare och annan vårdpersonal.

PARKINSONSKOLAN UT I HELA LANDET

Parkinsonskolan är det senaste tillskottet och den ska nu efter en försöksperiod erbjudas neurologiska kliniker runtom i landet. **Arja Höglund**, sjuksköterska vid neurologiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, har ägnat de senaste två åren åt att arbeta fram verktygen i utbildningen. Under temadagen om neurologi berättade hon om tankarna kring den nya utbildningen.

– Det finns redan lokala Parkinsonskolor med mycket information till hands på kliniker i Sverige men utbildningarna varierar och patienten är i många fall en passiv mottagare. I den här skolan ska i stället både patienterna och de anhöriga bli aktiva deltagare, och få de verktyg som behövs för att hantera olika situationer, säger Arja Höglund.

Inspirationen kommer från ett EU-projekt som bedrivits i flera europeiska länder och som fokuserar på problemlösning.

Den nationella Parkinsonskolan utgår inte så mycket från ett medicinskt fokus utan plöjer ner i individens vardagsliv där deltagarna kan använda exempel från verkligheten och med hjälp av hemuppgifter lösa olika problem och situationer som uppstår. Utrymme för både diskussion och avslappningsövningar är ett viktigt inslag.

Tanken är att utbildningen ska se likadan ut i hela landet och därför kommer alla handledare att utbildas på samma sätt.

Utbildningen består av sju gruppträffar där grupperna träffas två timmar varje gång under sju veckor. Patienten tar med sig en närstående, som kan vara en familjemedlem eller en vän. Varje gruppträff har ett speciellt tema, som till exempel kommunikation och upplevelser som berikar livet – hemuppgiften man får diskutera vid nästa gruppträff.

– Många anhöriga är inte medvetna om att oro och nedstämdhet hör till sjukdomsbilden, och tanken är att både patienterna och de anhöriga ska få råd och tips om hur man klarar situationer med mycket stress och lär sig hur tankar styr känslor och beteende, säger Arja Höglund som poängterar att syftet med Parkinsonskolan är att patienterna ska få en bättre vardag med en förhöjd livskvalitet.

FRAMGÅNGSRIK OPINIONSBYGGNING

Att rönen kring sjukdomar som epilepsi, Parkinson och MS tagit många stora kliv framåt och att mer spännande kommer att ske både på läkemedels- och behandlingsfronten inom de närmaste 10 till 15 åren intygades av forskare på plats under Neurologidagen. Men fortfarande är de neurologiska sjukdomarna relativt okända för allmänheten, och bemöts med ett ganska ljust intresse från ansvariga politiker på riksnivå.

Det här ville Neuroförbundet råda bot på genom kampanjen ”Jag har MS” som startades i slutet på maj i år och på kort



Max Ney

"Parkinsonskolan ska nu efter en försöksperiod erbjudas neurologiska kliniker runtom i landet."

tid fick en stor spridning i framförallt sociala medier. De unga personer som trädde fram och berättade om sin sjukdom i kampanjen blev också i flera fall uppmärksammade i medierna. **Max Ney**, kommunikationschef hos Neuroförbundet, berättade för åhörarna på Neurologidagen hur tankegångarna kring kampanjen gått.

– Det är faktiskt lätt att opinionsbilda, man behöver bara ha ett tydligt budskap, en tydlig målgrupp och bra verktyg. Det är brist på neurologer och vi måste göra något åt det. Vi riktade kampanjen mot socialminister Göran Hägglund men ville också skapa en medvetenhet hos allmänheten om varför det här är en viktig fråga, berättar Max Ney.

Att få till en mänsklig bild av vad MS innebär och reducera stigma kring sjukdomen var strategin bakom kampanjen. Sex bloggare med MS engagerades för att de skulle visa hur sjukdomen påverkar dem i deras vardag och vad som händer i vården. Kampanjen genomfördes på 30 dagar, och under den perioden gick 1 728 personer med i nätverket av aktivister som kampanjmakarna ville ha igång.

– Kött och blod är vad människor vill ha, det får dem att engagera och mobilisera sig. Bloggarna lyckades mobilisera folk. Vi gjorde ett massmejl till Göran Hägglund där vi bjöd in honom till MS-dagen den 29 maj – alla aktivister i nätverket fick skicka in via vår hemsida. Han fick över 500 mejl på några dagar, vilket de politiska sekreterarna inte blev så glada över, berättar Max Ney.

Att få politiker på hög nivå att prioritera neurologi är dock inte helt lätt. Trots mejlbombningen till Göran Hägglunds kansli kom inte socialministern till MS-dagen då 300 personer fick iklä sig läkarrockar för att förtydliga hur många neurologer som saknas i Sverige.



Auditorium



Maja Florin



Håkan Sjunnesson



Kristina Malmgren



Sten Fredriksson



Niclas Hagen



Per Svenningsson



Sven Pålhagen



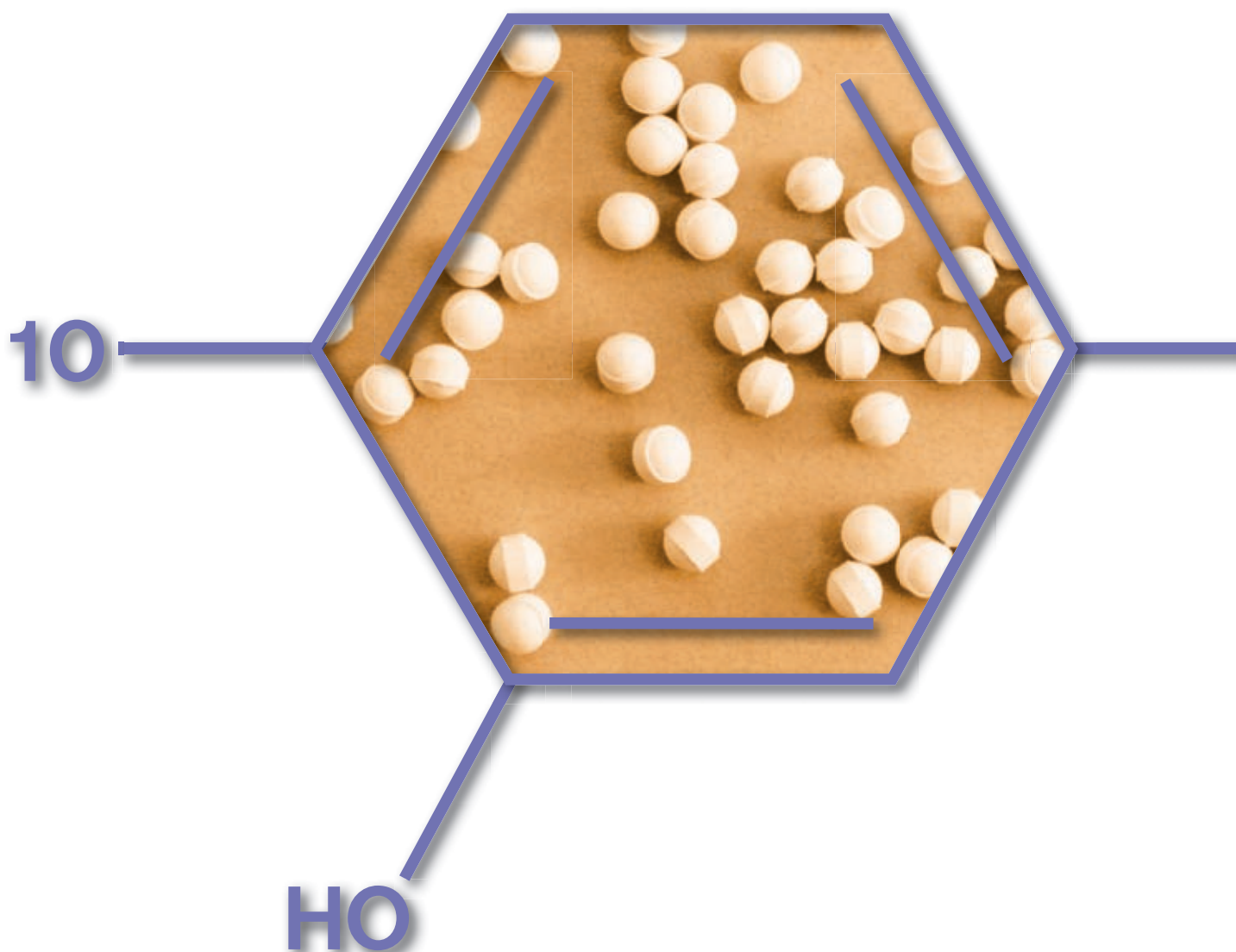
Förelärsbelöning

– Det hade vi inte riktigt förväntat oss heller. Det tar längre tid än en 30-dagarskampanj för att lösa neurologbristen, det vi lyckades med var att få människor att engagera sig och sprida kunskap om MS. Nu ska vi gå vidare med att engagera politiker i landstingen, och att fortsätta engagera människor lokalt, säger Max Ney.



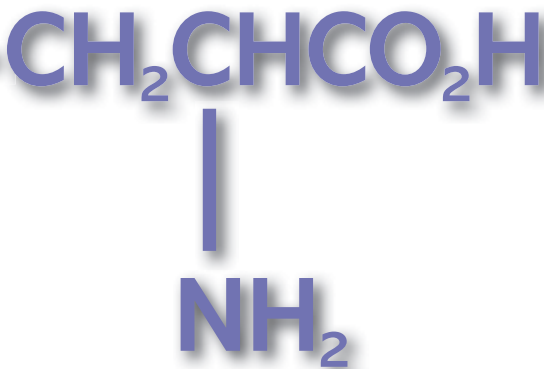
IA WADENDAL
frilansjournalist
Foto: Niclas Ahlberg

Mikrotablett nytt sätt att



Aminosyran L-dopa är det mest effektiva och även det mest använda läkemedlet för symptomatisk behandling av Parkinsons sjukdom. Men trots mer än fyrtio års användning finns det osäkerhet i hur det bäst ska doseras. På Neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, pågår forskning på en mikrodosering med målet att öka stabiliteten i medicineringen och motverka de dosglapp som är vanliga vid konventionell behandling. Här presenterar docent **Dag Nyholm** arbetet med den nya möjligheten att finjustera L-dopa-doser.

finjustera L-dopa-doser



Behandlingen mot Parkinsons sjukdom går ut på att ersätta det dopamin som patienten lider brist på i de basala ganglierna. Det görs framför allt med *aminozyran L-dopa* som bildar nytt dopamin i hjärnan, *dopaminagonister* som direkt binder till dopaminreceptorerna och/eller *MAO-B-hämmare*, som förhindrar nedbrytning av dopamin i hjärnan.

I tablettform är L-dopa effektivare än dopaminagonister, men samtidigt är L-dopa problematiskt eftersom det ger en snabbare utveckling av motoriska fluktuationer och överrörlighet (koreatiska dyskinesier) (se NiS 1/13 och 2/13). I studien ELLDOPA jämfördes den typiska initialdosen 100 mg x 3 med 50 mg x 3, 200 mg x 3 och placebo under 40 veckor¹. Den högsta dosen var klart mest effektiv mot parkinsonsymtomen men orsakade signifikant mer dyskinesier än de lägre doserna. Dessutom var det vanligare med dosglapp (det vill säga återkomst av parkinsonsymtom efter varje dos) i gruppen som hade fått högst dos, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant.

Således ger enstaka höga doser av L-dopa tidigt i sjukdomsförloppet ökad risk för motoriska komplikationer. I senare stadier kan infusionsbehandling av dopaminagonist eller L-dopa symtomatiskt lindra dessa problem och det finns

visst stöd för att pumpbehandling till och med kan reversera en del av den fluktuationskänslighet som tidigare tablettbehandling orsakat².

Dessa studier har drivit behandlingsrekommendationer och läkemedelsutveckling mot konceptet CDS (kontinuerlig dopaminerg stimulering), på senare år benämnt CDD (continuous drug delivery, kontinuerlig läkemedelstillförsel).

Med förhoppningen att hämning av enzymet COMT (katekol-O-metyltransferas) genom minskad perifer nedbrytning av L-dopa skulle kunna ge stabila L-dopanivåer utfördes studien STRIDE-PD där L-dopa med och utan COMT-hämmaren entakapon jämfördes. Tyvärr ger COMT-hämmarna inte särskilt jämna plasmakoncentrationskurvor utan snarare en cirka 30-procentig höjning av L-dopanivåerna med relativt bevarat fluktuationsmönster. Därför blev resultatet att tillägg av entakapon medförde snabbare utveckling av dyskinesier³. Studien bekräftar alltså ELLDOPA-studiens resultat att enstaka höga L-dopadoser ger mer dyskinesier och faktiskt också mer dosglapp, enligt en färsk analys⁴.

DOSFRAKTIONERING

Frågan är om mer frekventa men låga doser av L-dopa kan hålla nere risken för dyskinesiutveckling med bevarad effekt. Ingen vet ännu svaret, men en sådan dosfraktionering är ett av de alternativ som används vid behandling av begynnande motoriska komplikationer i många behandlingsrekommendationer, bland annat i de årligen uppdaterade riktlinjerna från SWEMODIS (Swedish Movement Disorders Society)⁵. De andra alternativen utgörs av kombinationer av L-dopa, COMT-hämmare, dopaminagonister och MAO-B-hämmare.

I dagsläget är det dock inte så lätt att finjustera L-dopadosen eftersom tillgängliga preparat bara kan delas i fraktioner om 25 mg. Det är opraktiskt att behöva dela tabletter, svårt att komma ihåg frekventa doser och dessutom riskerar man att underdosera med hyperfraktionering, om varje enskild dos blir för låg⁶.

Det finns nästan ingen information i litteraturen om effekter av fraktionering av L-dopa. En öppen jämförelse mellan COMT-hämning (3 dygnsdoser) och dosfraktionering (då man gick från 3 till 4 dygnsdoser) hos 176 patienter med cirka fem års sjukdomsduration visade att båda metoderna var effektiva mot dosglapp⁷. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

I en studie från 2008 föredrog franska neurologer tillägg av COMT-hämmare framför dosfraktionering av L-dopa hos 29 procent av sina patienter, med syftet att åstadkomma CDS och minska motoriska fluktuationer⁸.

L-DOPA-BASERADE LÄKEMEDEL MOT PARKINSONS SJUKDOM

Substansnamn	Formulering	Preparatnamn
L-dopa/benserazid	Tablett	Madopark
	Löslig tablett	Madopark Quick
	Depottablett	Madopark depot
L-dopa/karbidopa	Tablett	Sinemet
	Depottablett	Sinemet depot
	Intestinal gel	Duodopa
L-dopa/karbidopa/entakapon	Tablett	Stalevo

Tabell 1. Tabellen visar de L-dopabaserade läkemedel som används i Sverige 2013. Till det kommer generiska varianter, med substansnamnen bevarade.



Mikrotabletterna, "Flexilev". Diametern är 3 mm.

MÖJLIGHET ATT FINJUSTERA DOSEN

Två olika metoder för möjlighet att finjustera L-dopadosering har utvecklats vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset sedan början av 1990-talet.

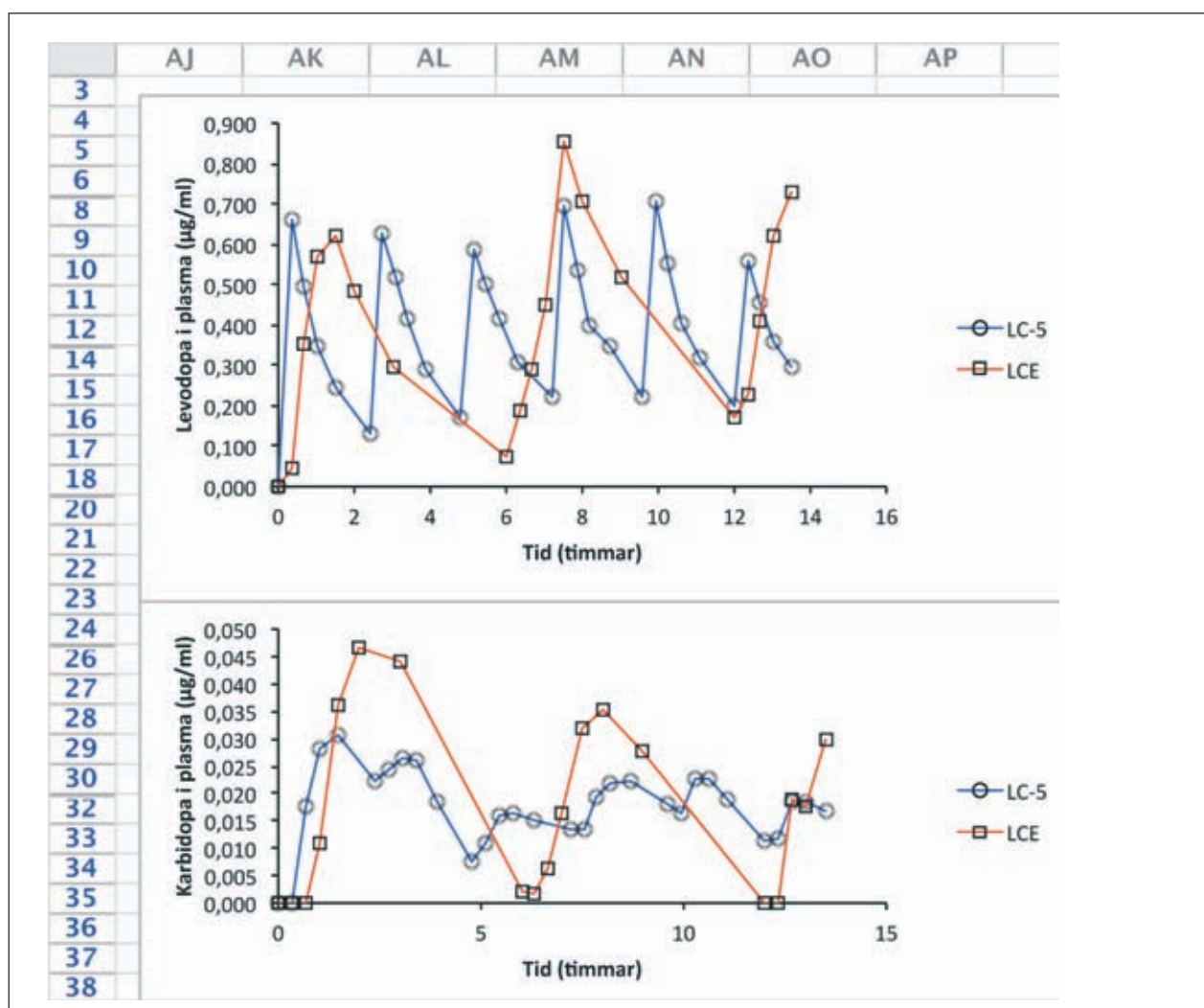
Den ena är intestinal infusion av en L-dopa-gel (Duodopa, se tabell 1) via sondsystem med bärbar pump. Denna metod innebär en extrem fraktionering, då en liten mängd L-dopa/karbidopa pumpas in i tunntarmen ungefär en gång per minut. Målgruppen är patienter med avancerad, fluktuerande sjukdom.

Den andra metoden är en formulering för peroralt bruk, som ännu inte är godkänd av myndigheterna. Formuleringen kallas mikrotablett och innehåller 5 mg L-dopa och 1,25 mg karbidopa, det vill säga en tiondel av den minsta Sinemet-tablett som finns på marknaden i dag. Mikrotablettarna är för små för att kunna hanteras manuellt och finns därför i en dosautomat som matar ut ett visst antal mikrotabletter enligt förinställt ordinationsschema. Lämpligen matas tablettarna ut i en mugg och löses i vatten före intag. Automaten har



Dosautomaten, "MyFID", innehåller en kassett med 750 mikrotabletter, plus programvara för dosering och symtomregistrering.

alarmfunktion för att underlätta följsamheten. Patienten kan ta extras utöver den ordinarie ordinationen och alla dosuttag loggas så att man kan följa upp hur medicinen används. Det finns också möjligheter att skatta sina symtom via en dagboksfunktion.



Figur 1. Plasmakoncentrationer av L-dopa (överst, n=10) och karbidopa (nederst, n=9) vid behandling med mikrotabletter (blåa cirklar) och L-dopa/karbidopa/entakapon (röda kvadrater). Tiden 0 var kl 08:00. Reproducerad ur artikeln av Nyholm et al. med vänligt tillstånd från chefredaktören för Acta Neurologica Scandinavica.

Konceptet med dosautomat och mikrotabletter studerades för tio år sedan med avseende på hanterbarhet hos 20 personer med Parkinsons sjukdom. De flesta tyckte att idén var bra och en tidig prototyp av systemet hanterades väl⁹.

Mikrotabletterna har nyligen använts i två farmakokinetiska studier av friska försökspersoner. I en av studierna jämfördes bioekvivalensen mellan 20 mikrotabletter (det vill säga 100 mg L-dopa) och 1 tablett konventionellt L-dopaläkemedel (Madopark Quick respektive Sinemet, se tabell 1) hos 19 personer¹⁰. De tre produkterna var bioekvivalenta i fråga om yta under plasmakoncentrationskurvan och kan därmed sägas ha dosförhållandet 1:1:1. (Madopark Quick åstadkom dock signifikant högre maxkoncentration än de båda karbidopainnehållande produkterna, vilket är ett intressant bifynd.)

I den andra studien jämfördes två olika sätt att tillföra 300 mg L-dopa, dels som sex doser med mikrotabletter och dels

som tre doser med Stalevo (se tabell 1) hos 11 personer under en dag¹¹. De tätare doserna med mikrotabletter (cirka 2,5 timmars intervall) gav signifikant lägre fluktuationer i L-dopa-koncentration i plasma jämfört med Stalevo doserat var sjätte timme (figur 1). Genom att ge en högre dos på morgonen, 75 mg följt av 45 mg x 5, blev maxkoncentrationerna mycket lika med varje enskild dos.

FRAMTIDEN

Det finns många frågeställningar för framtida studier av mikrotablettkonceptet. Den kanske viktigaste är huruvida tidig fraktionering kan minska risken för dyskinesier och on-off-fluktuationer. Kanske är det just enstaka höga doser som är "skadliga"?

Men att dosera L-dopa många gånger per dag när det på kort sikt är lika effektivt, men enklare, att dosera tre gånger om dagen kan innebära dålig följsamhet hos patienterna.

”De tätare doserna med mikrotabletter gav signifikant lägre fluktuationer i L-dopa-koncentration i plasma jämfört med Stalevo doserat var sjätte timme.”

Tanken med dosautomaten är att följsamheten till behandlingen blir bättre med alarmfunktionen, men det är viktigt att studera om denna blir stressande för patienter som ofta redan är stresskänsliga.

Metoden kan provas för patienter som annars är föremål för avancerad behandling med pumpar eller djup hjärnstimulering, eller för patienter som har kontraindikationer mot sådana behandlingar. Det är också i hög grad relevant att studera huruvida hyperfraktioneringen ger för låga L-dopainivåer. Andra aspekter som kan studeras är hur monoterapi med L-dopa står sig jämfört med kombinationsbehandling med andra dopaminerga farmaka på lång sikt.

De senaste åren har en del biverkningar pekats ut som specifika för dopaminagonister och det är oklart om och när man bör använda enbart L-dopa. Hälsoekonomiska aspekter är också viktiga och behandlas av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket i samband med registreringsansökan.

En registreringsansökan av den nya läkemedelsformuleringen, som går under namnet Flexilev, ligger nu för bedömning hos Läkemedelsverket och kan därmed resultera i nästa svenska bidrag till den terapeutiska paletten vid Parkinsons sjukdom.



DAG NYHOLM

docent, ST-läkare i neurologi, Neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. dag.nyholm@neuro.uu.se

JÄVSDEKLARATION

Dag Nyholm har fram till juli 2013 haft ett konsultuppdrag för Sensidose AB. Företaget har dock inte varit involverat i denna artikel.

REFERENSER

1. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-508.

2. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2006;5:677-87.

3. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68:18-27.

4. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Apr 29. doi: 10.1002/mds.25364. [Epub ahead of print]

5. SWEMODIS. Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom 2011 [5 June 2013]. Available from: http://www.swemodis.se/images/Dokument/terapirad5_2011.pdf.

6. Nutt JG. On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol*. 1987;22:535-40.

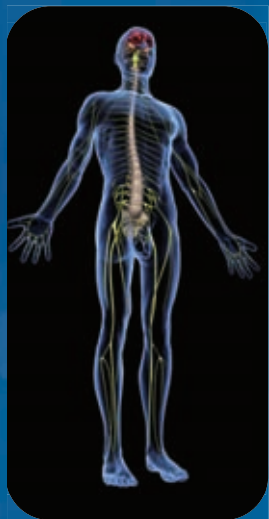
7. Destee A, Rerat K, Bourdeix I. Is there a difference between levodopa/ dopa-decarboxylase inhibitor and entacapone and levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor dose fractionation strategies in Parkinson's disease patients experiencing symptom re-emergence due to wearing-off? The Honeymoon Study. *Eur Neurol*. 2009;61:69-75.

8. Damier P, Viallet F, Ziegler M, Bourdeix I, Rerat K. Levodopa/DDCI and entacapone is the preferred treatment for Parkinson's disease patients with motor fluctuations in routine practice: a retrospective, observational analysis of a large French cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15:643-8.

9. Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius SM, Nystrom C. An automatic dose dispenser for microtablets--a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *Int J Pharm*. 2003;261:137-46.

10. Nyholm D, Lewander T, Gomes-Trolin C, Backstrom T, Panagiotidis G, Ehrnebo M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa microtablets versus levodopa/benserazide and levodopa/carbidopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:111-7.

11. Nyholm D, Ehrnebo M, Lewander T, Trolin CG, Backstrom T, Panagiotidis G, et al. Frequent administration of levodopa/carbidopa microtablets vs levodopa/carbidopa/entacapone in healthy volunteers. *Acta Neurol Scand*. 2013;127:124-32.



Inbjudan

till vetenskaplig sammankomst

Inflammatoriska polyneuropatier med fokus på diagnostisering och behandling av CIDP

Stockholm 30 januari 2014

Grifols Nordic har nöjet att hälsa er välkomna till Immuno Event 2014, en vetenskaplig sammankomst med internationellt kända föreläsare.

Programmet innehåller en översikt av inflammatoriska polyneuropatier och har ett specialfokus på diagnostik och behandling av CIDP (kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati).

Målgruppen är specialistläkare och läkare under specialistutbildning med intresse för neuroinflammatoriska sjukdomar. Sjuksköterskor som handhar behandling av dessa sjukdomar samt exempelvis immunologer med speciellt intresse är också välkomna.

TID OCH PLATS

Torsdagen den 30 januari 2014, kl 15.30–19.00, Wenner-Gren Center, Sveavägen 166, Stockholm
Efter mötet serveras en lättare buffé

FÖRELÄSARE

Michael Lunn, MBBS, MRCP, National Hospital for Neurology, London

Ingemar S.J. Merkies, MD, PhD, Spaarne Hospital and Maastricht University Medical Centre, Hoofddorp/ Maastricht, The Netherlands

Rayomand Press, Med Dr, överläkare, Neuromuskulära enheten, Neurologiska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

UR PROGRAMMET

- Spectrum of immune-mediated neuropathies
- CIDP: Pathogenesis and diagnostic criteria
- The ICE trial: an overview including lessons learned
- Paneldiskussion

ANMÄLAN OCH PROGRAM

För fullständigt program och anmälan besök mötets hemsida nedan. Senaste anmälningsdag 10 januari 2014

www.confacta.eu/CIDP2014

Varmt välkomna!

Kontakt för information om programmet
Anki Book
Grifols Nordic
E-post: anki.book@grifols.com
Tfn: 08-441 89 52 Mobil: 070-557 06 17

Kontakt för information om anmälningar:
Margareta Arnlund
Confacta Möteskompetens AB
E-post: margareta@confacta.eu
Mobil: 0735-33 44 24

Immuno Event 2014

PALLIATIV VÅRD ÖVERALLT – TILL ALLA SOM BEHÖVER

www.palliativ2014.se



3:e nationella konferensen
i palliativ vård
Göteborg 4-5 mars 2014



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN



Nationella Rådet för Palliativ Vård

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 08/2012

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

För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

biogen idec

AVONEX
(interferon beta-1a)

FLER ÄN 120 000 MS-PATIENTER HAR BEHANDLATS MED TYSABRI® (NATALIZUMAB) UNDER 7 ÅR PÅ MARKNADEN.^{1,2}

- **81 procent** minskad skovfrekvens vid hög sjukdomsaktivitet (0,28 vs 1,46; $p < 0,001$).^{3,*}
- **64 procent** minskad risk för funktionsnedsättning vid hög sjukdomsaktivitet (0,10 vs 0,26; $P = 0,008$).^{3,*}

* Jämfört med placebo i en subgrupp av patienter med ≥ 2 skov året före och ≥ 1 Gd+ lesion vid baseline, över 2 år.

Referenser:

- 1 Biogen Idec Data on file, September 2013, www.biogenidec.ch
- 2 TYSABRI SPC 10/2013
- 3 Hutchinson M et al. J Neurology, 2009 March;256(3):405-15

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

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad övervakning.

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

VAR
4:E VECKA
TYSABRI
(natalizumab)