



# Neurologi

nr 2-2015

I SVERIGE

Kirurgisk behandling  
**AV SMÄRTA**

TRÄNING HJÄLPER MOT  
gång- och balansproblem  
**VID PARKINSONS**

**LÄKEMEDEL MOT ALZHEIMERS SJUKDOM:**  
*Var står forskningen idag?*

**KLINIKEN I FOKUS**

**Neurolog- och strokeenheten,  
Danderyds sjukhus**



# NYHET

## COPAXONE® (glatirameracetat)

### 40 mg/ml 3 gånger i veckan



# IDAG VAR EN BRA DAG



COPAXONE® (glatirameracetat) 40 mg/ml är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se SPC avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts). Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS. Rekommenderad dosering för vuxna är 40 mg Copaxone (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion tre gånger per vecka med minst 48 timmars mellanrum. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel. Förpackning: Copaxone 40 mg/ml finns tillgängligt i förpackning med 12 styck förfyllda sprutor med 1 ml injektionsvätska. Datum för senaste översyn av SPC 2015-01-22. Rx, F: vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon  $\beta$ -preparat, eller när behandling med interferon  $\beta$ -preparat inte är ett lämpligt alternativ.

**TEVA**

Neuroscience

**Teva Sweden AB**

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg

Tel: 042 12 11 00 | Fax: 042 12 11 08 | [info@teva.se](mailto:info@teva.se) | [www.copaxone.se](http://www.copaxone.se)



## Tack för bra respons!

I förra numret uppmanade jag er läsare att höra av er om ni åker på kongress och har lust att skriva referat och fick ett par napp direkt. Nu väntar jag på texter från 67:e American Academy of Neurology i Washington och 19:e International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders i San Diego. Jag tackar på förhand och uppmaningen kvarstår. Hör gärna av dig om du åker framöver.

I detta nummer hittar du bland annat en artikel om var vi står inom forskningen kring Alzheimers sjukdom idag. Vi har besökt Neurolog- och strokeenheten på Danderyds sjukhus, där man använder patientsimulator för att träna på kommunikation i en akut situation. Det finns ett par referat och du kan även läsa om kirurgisk behandling av kronisk smärta och lite till.

Om du vill, kan du läsa tidningen i elektronisk blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Anmäl dig gärna även till vårt veckovisa nyhetsbrev, så håller du dig uppdaterad på nyhetsflödet inom neurologiområdet. Mejla till: **[nis@pharma-industry.se](mailto:nis@pharma-industry.se)** så ser vi till att du får fortlöpande nyheter.

Önskar dig en trevlig sommar och läsning!

*Patrik Gustavsson*  
chefredaktör

## redaktionsråd



**Arne Lindgren**  
Överläkare, Professor  
Neurologiska Kliniken  
Skånes Universitetssjukhus,  
Lund



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



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



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



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

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

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad  
Upplaga 8 000 exemplar



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.<sup>1</sup>

Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till 9 års uppföljning.<sup>1-4</sup>

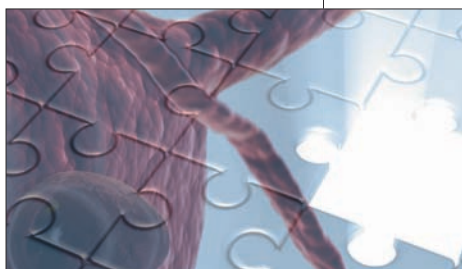
  
**AUBAGIO®**  
(teriflunomid)

**Referenser:** 1. Aubagio SPC. 2. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6)705-16. 3. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 4. Miller et al. Lancet Neurol 2014;13:977-86.

**AUBAGIO®** (teriflunomid) F, 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](http://www.fass.se). **Varning och försiktighet:** För information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Förpackningar:** Förpackningar innehållande 28 och 84 filmdragerade tabletter. Datum för senaste översynen av SPC: November 2014. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. **Aubagio subventioneras endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon  $\beta$ -preparat, eller när behandling med interferon  $\beta$ -preparat inte är ett lämpligt alternativ. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY  
[www.genzyme.se](http://www.genzyme.se)

# innehåll



## Smärta

Kirurgisk behandling  
av smärta 14  
*Hans Ericson och Tommy Bergenheim*

## Kliniken i fokus

Neurolog- och strokeenheten,  
Danderyd sjukhus. Här tränas  
kommunikation med patient-  
simulator 22  
*Eyal Sharon Krafft*

## Parkinsons

Träning hjälper mot gång-  
och balansproblem  
vid Parkinsons 36  
*Erika Franzén och David Conradsson*

## CP

Nytt vårdprogram för CP  
hos barn och ungdom 42  
*Kristina Tedroff*

## Alzheimers

Läkemedel mot Alzheimers  
sjukdom: Var står forskningen  
idag? 46  
*Göran Hagman, Alina Solomon,  
Francesca Mangialasche, Pia Andersson,  
Bengt Winblad, Miia Kivipelto och  
Niels Andreasen*

## ALS

ALS och riskfaktorer  
i arbetet 36  
*Lars-Gunnar Gunnarsson*

## Etik

Får man ljuga för patienter? 58  
*Åke Andrén-Sandberg*

## Referat

"Update on therapies for  
advanced Parkinson's  
disease" 32  
*Per Odin*

AP/PD 2015 – Julaften för  
prekliniker men fastetid för  
kliniker 62  
*Johan Lökk*

**Redaktörens rader** 3

**Redaktionsråd** 4

**Notiser** 8

# Vi har satsat stort på epilepsivården ...

## ... och ändå lyckats spara samhället mer än en kvarts miljard<sup>1</sup>

Actavis Epilepsi har gjort stora satsningar i produktsortiment, styrkor och förpackningsstorlekar av generiska läkemedel. Vi har sett till att vården fått värdefulla hjälpmedel i form av patientinformationsmaterial, epilepsidagböcker, produktguide mm. Vår satsning på dosdispensering underlättar läkemedelshanteringen på vårdinstitutioner. Självklart har vi en produktchef och representanter ute på fältet som kan svara på frågor och serva er inom vården.

Sedan vår första epilepsiprodukt lanserades 2005 har samhället sparat mer än en kvarts miljard kronor i läkemedelskostnader<sup>1</sup> genom att du och dina kolleger valt att förskriva Actavis epilepsiläkemedel istället för originalen. "Actavis" är bland de mest förskrivna epilepsiprodukterna inom de icke utbytbara generiska substanserna<sup>2</sup>.

Vi tackar för förtroendet och fortsätter att ge tillbaka till svensk epilepsi-sjukvård.

1. Besparingen är beräknad på priser och statistik hämtade från [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
2. IMS databas till och med december 2014



Patientinformations-broschyrer



**Vi har också epilepsi**  
Vänder sig i första hand till barn i skolans låg- och mellanstadium



**Fakta om epilepsi**  
Vänder sig i första hand till ungdomar och vuxna

**Är du intresserad av våra hjälpmedel?**

Kontakta produktchef  
Anna Bernmalm via mail  
[anna.bernalm@actavis.com](mailto:anna.bernalm@actavis.com)



Produktguide  
Patientdagbok





### Forskningsframsteg i kampen mot ALS

I ungefär 10 procent av fallen beror ALS, amyotrofisk lateralskleros, på en ärftlig, dominant gen. Resterande 90 procent av fallen är sporadiska, och uppstår utan att forskarna vet varför.

För att öka kunskapen om sjukdomens uppkomst och möjliga behandlingsmetoder, men också för att kunna möjliggöra tidigare diagnoser än idag, letar forskarna efter så kallade biomarkörer.

Anna Häggmark, forskare inom proteomik vid KTH och Science for Life Laboratory, ingår i ett forskningsprojekt där tre potentiella biomarkörer för ALS har identifierats i blod.

– Detta är intressanta och spännande ledtrådar. De tre proteinerna vi har funnit tycks representera olika aspekter av denna sjukdoms utveckling. Efter att vi utvärderat biomarkörernas betydelse för ALS kan det kanske visa sig att de kan hjälpa till att göra diagnostisering av sjukdomen enklare, och kanske till och med utgöra måltavlor för medicinering för de som drabbats av ALS, säger Anna Häggmark.

Idag finns det inga tillförlitliga markörer för ALS, en sjukdom som först skadar nervcellerna och så småningom förstör dem. Det gör upptäckt och behandling av sjukdomen svår. ALS-patienternas muskler förtvinas med förlamning som resultat. Eftersom det bara är de motoriska nervcellerna som angrips, påverkas inte medvetandet.

Ett av de tre proteinerna, NEFM, är en strukturell komponent i nervcellerna både i det perifera och det centrala nervsystemet. Om proteinet återfinns i blodplasma kan det vara en indikator på att nervtrådar har dött.

RGS18 är ett signalprotein. En ökad mängd av detta protein i blodet kan tyda på att det läckt ut från förtvinad muskelmassa kopplad till en ALS-diagnos.

Studien visar vidare att förekomsten av det tredje proteinet SLC25A20, även det kan vara en länk till sjukdomen.

Källa: KTH

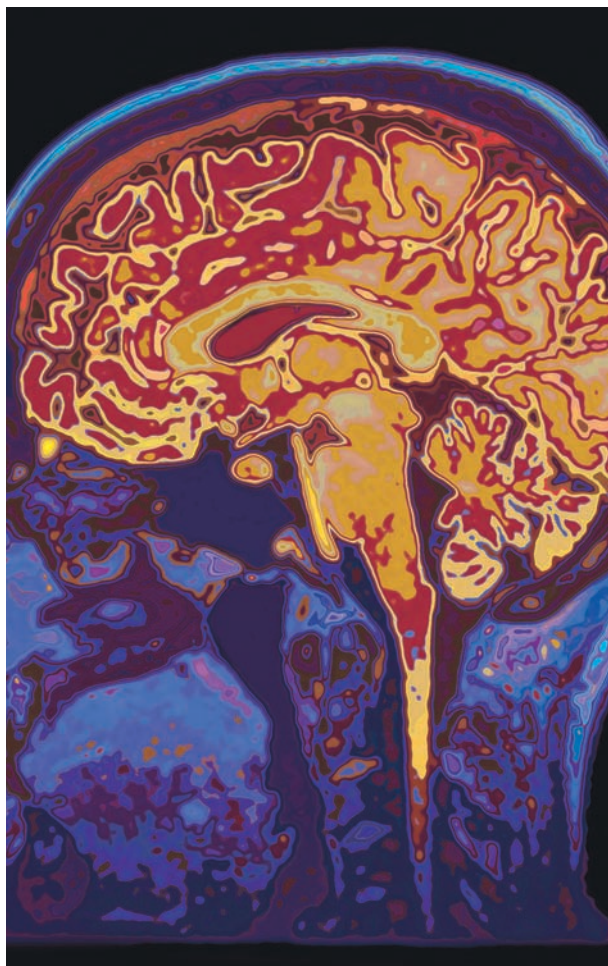
### Mer träffsäker parkinsonsdiagnos med ny PET-teknik

Parkinsons sjukdom kan vara svårdiagnostiserad, med symptom liknande dem vid andra neurodegenerativa sjukdomar. Vissa patienter kan dessutom ha flera sjukdomar samtidigt. Akademiska sjukhuset är först i Europa med att rutinmässigt använda en ny diagnosmetod där man mäter blodflöde och dopamin i hjärnan med hjälp av ett nytt spårämne (PE2I) och PET/CT-kamera.

– Förutom skarpare bilder får vi absoluta värden på hur dopaminsystemet i hjärnan är påverkat av sjukdomen. Diagnosen blir mer träffsäker vilket underlättar valet av individuell behandling och eventuell operation. En annan fördel är att patienten slipper flera undersökningar och att stråldosen är betydligt lägre, en fjärdedel av den vid traditionell utvärdering där två olika metoder kombineras, säger Torsten Danfors, överläkare i nuklearmedicin.

Efter noggrann utvärdering i forskningsprojekt har nu den nya metoden med PE2I-PET börjat användas rutinmässigt i vården. Sedan starten i november 2014 har ett tiotal patienter från Uppsala län undersökts. Redan inom ett halvår räknar Akademiska sjukhuset med att patienter från hela sjukvårdsregionen med misstänkt Parkinsons sjukdom ska omfattas. Metoden kan även användas för diagnostik av andra neurodegenerativa sjukdomar, bland annat Alzheimers sjukdom, frontotemporal demens, Lewy body sjukdom, Huntingtons sjukdom och normaltryckshydrocefalus.

Källa: Akademiska sjukhuset





## Ett logiskt behandlingsval vid aktiv RRMS

Vid aktiv RRMS är det viktigt att tidigt byta pågående suboptimal behandling och därigenom bromsa sjukdomsutvecklingen. GILENYA har signifikant och dokumenterad effekt på viktiga parametrar av sjukdomsaktivitet (NEDA<sub>4</sub>).<sup>1-3</sup> GILENYA både bromsar funktionsnedsättning och minskar den årliga skovfrekvensen.<sup>1-3</sup> GILENYA stabiliserar också hjärnvolymin och minskar risken för att nya lesioner bildas.<sup>1-3</sup> **Det gör GILENYA till ett långsiktigt alternativ.**

Fler än 100 000 patienter världen över har behandlats med GILENYA.<sup>4</sup>

**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 åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling 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](http://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](http://www.fass.se). **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) [www.fass.se](http://www.fass.se) **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2014-07-24, [www.fass.se](http://www.fass.se)  
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

### Referenser:

<sup>1</sup> Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. FREEDOMS - Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):387-401.

<sup>2</sup> Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. TRANSFORMS - Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-415.

<sup>3</sup> Gilenya produktresumé 2014-07-24

<sup>4</sup> Gilenya data on file



### Skåne försöker förebygga stroke med bättre läkemedelsbehandling

Bara 42 procent av de runt 210.000 vuxna som har förmaksflimmer i Sverige får rätt medicinering. Vissa får ingen medicin alls och andra behandlas med acetylsalicylsyra, en metod som visat sig vara verkningslös. Felaktig behandling kan leda till att risken för att drabbas av stroke ökar. Om dessa patienter får andra antikoagulantia kan antalet fall av stroke minska med flera tusen per år. En SBU-rapport från 2013 visar att framförallt kvinnor och personer över 80 år med förmaksflimmer underbehandlas. Det finns även uppgifter som tyder på att lågriskgrupper överbehandlas. I Skåne finns uppskattningsvis 32.000 personer med förmaksflimmer och cirka 13-14.000 får inte den nödvändiga behandling som behövs för att minska risken för stroke.

Hälso- och sjukvårdsnämnden i Skåne beslöt sig 2013 för att satsa 1,25 miljoner kronor på ett tvåårigt projekt för att komma tillrätta med problematiken. LIF:s medlemmar bidrar som medfinansierare med samma belopp. Samarbetspartners i projektet kommer från både primär- och specialistvården, Lunds universitet och läkemedelsindustrin. 25 vårdcentraler i Skåne har anmält sig till projektet som kallas FIRST (Förmaksflimmer i Region Skåne – Trombosprevention). Personalen får fortlöpande utbildning om behandling vid förmaksflimmer hos patienterna.

– Vi hjälper vårdcentralerna att identifiera de som underbehandlas. Varje vårdcentral ska få besök av en kardiolog och en forskningssjuksköterska, och vid de tillfällena kan läkarna på vårdcentralen ta upp olika frågor, berättar Kristina Sundquist, professor vid Lunds universitet och projektledare vid Centrum för primärvårdsforskning i Skåne.

Källa: Läkemedelsindustriföreningen

### Elektroden som gör mirakel i hjärnan

Den så kallade DBS-tekniken används med framgång som behandling mot Parkinsons sjukdom. Nu ska metoden också testas mot demens.

– Kanske kan vi stoppa demens i framtiden, kanske kan vi få patienterna friskare med den här mirakelelektroden, säger Patrik Blomstedt, professor i Umeå, som tror mycket på DBS-tekniken, dvs. djup hjärnstimulering vilket innebär att elektroder förs in i hjärnan och sedan stimulerar hjärncellerna med hjälp av ström.

Metoden har prövats länge och fler än 100 svenskar har opererats, framför allt mot Parkinsons sjukdom där elektroden gör att skakningarna helt upphör. Nu ska försök starta i Umeå att använda metoden också mot demens.

– I Kanada har försök visat att patienter plötsligt kunde minnas en flickväns kläder för 20 år sedan och andra mycket detaljerade saker, säger Patric Blomstedt.

Försöket i Umeå handlar framför allt att få parkinsonspatienter att må bättre och uppleva mindre demensproblem. På sikt hoppas man också kunna hjälpa andra som har demens med DBS-teknik.

Källa: SVT Nyheter



### Uppmärksamhet kan rädda livet på patienter med okänd diagnos

Lewy body demens är en relativt okänd demenssjukdom. Inte sällan är det sjuksköterskor som hjälper läkare att ställa rätt diagnos. Patienter med Lewy body demens kan missas för att ha Parkinsons sjukdom. De är mimiklösa, stela och långsamma, och eftersom minnet vanligen är gott missar man inte en demenssjukdom. Därför hamnar patienterna ofta fel i sjukvården.

– Skillnaden mellan de båda patientgrupperna är att demens drabbar parkinsonspatienter först efter några år. Patienter med Lewy body demens får demens och parkinsonsymtom samtidigt, säger Elisabet Londres, överläkare och forskare vid Lunds universitet. Det är ingen helt ovanlig demenssjukdom; studier visar att mellan 5 och 22 procent av patienter vid minnesmottagningar har Lewy body demens. Åtta av tio är män. Men de kliniska kriterierna kom inte förre 1996 och läkare som tagit sin examen före millennieskiftet har ofta inte ens hört talas om diagnosen under sin utbildning, enligt Elisabet Londres.

Sjuksköterskor ser mer av patienters beteende och deras uppmärksamhet kan betyda mycket för patienternas hälsa. Den kan till och med vara livsavgörande. Att missa vilken sjukdom det handlar om och bara behandla symtomen, kan vara farligt för patienter med Lewy body demens. Inte nog med att de inte tål vanliga neuroleptika – sådan behandling kan till och med vara livshotande, säger Elisabet Londres.

Samtidigt som fel medicinering kan vara ödesdigert, är det en patientgrupp som svarar bra på rätt medicin. Rätt för dem är de kolinesterashämmare (vanligast Exelon) och memantin, som används vid Alzheimers sjukdom.

### Symtom vid Lewy body demens

Synhallucinationer.

Svårt att bedöma avstånd.

Minnesstörningar – men inte så framträdande.

Långsam tankeförmåga.

Störd sömn – ropar och fäktar under drömsömnen flera år innan andra symtom visar sig.

Källa: Vårdfokus





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

- Signifikant bättre skovreducerande effekt än IFN $\beta$ -1a SC i 3 kliniska studier<sup>1</sup>
- Signifikant mindre funktionsnedsättning jämfört med IFN $\beta$ -1a SC hos tidigare behandlade patienter<sup>1</sup>
- Reglerar immunsystemet för att reducera MS-aktiviteten<sup>1</sup>
- Säkerhetsprofilen var densamma genom 3 kliniska prövningar<sup>1</sup>

**LEMTRADA**<sup>®</sup>  
alemtuzumab<sup>12mg</sup><sub>IV</sub>

Referens: 1. LEMTRADA SPC.

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

Genzyme AB, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. [www.genzyme.se](http://www.genzyme.se)

genzyme  
A SANOFI COMPANY

### Nytt gångtest ska underlätta tidig upptäckt av demens

Försämrade gång kan vara ett tidigt tecken på demens. I mitten av april startade en studie på minnesmottagningarna vid Akademiska sjukhuset och Falu lasarett som syftar till att utvärdera om ett nytt slags gångtest kan bli ett effektivt komplement till minnesutredning för att fånga in fler patienter med begynnande demens tidigt.

– Tidig upptäckt av demens är viktigt av flera skäl. Förutom att läkemedelsbehandling kan inledas ökar möjligheterna att sätta in rätt stöd till patienter och anhöriga, både träning och hjälpmedel som minskar risken för fallskador och underlättar vardagen, säger Ylva Cedervall, sjukgymnast på minnes- och geriatrikmottagningen, Akademiska sjukhuset, och forskare vid Uppsala universitet.

De viktigaste riskfaktorerna för demens är hög ålder och ärftlighet. I takt med att andelen äldre i befolkningen stiger, får allt fler en sådan diagnos. Av de cirka 500 patienter som utreds på minnesmottagningen vid Akademiska sjukhuset varje år får ungefär hälften en demensdiagnos.

I den aktuella studien räknar forskarna med att inkludera 280 patienter som sökt vård för minnesutredning på Akademiska sjukhuset och Falu lasarett.

Källa: Akademiska sjukhuset

### Får pris för Parkinsonforskning

Magdalena Eriksson Domellöf vid institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet får Elsa och Inge Anderssons pris från Parkinsonfonden. För drygt ett år sedan försvarade hon sin avhandling "Cognitive and motor dysfunction in the early phase of Parkinson's Disease". Avhandlingens syfte var att förbättra förståelsen

av kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom samt att utforska relationen mellan motoriska och kognitiva problem i ett tidigt skede av sjukdomen.

Avhandlingen visade bland annat att kognitiva nedsättningar är vanliga redan tidigt i utvecklingen av Parkinsons sjukdom samt att dessa tidiga kognitiva nedsättningar gav en avsevärt högre risk att utveckla demens inom fem år. – Jag känner mig mycket hedrad av att tilldelas Elsa och Inge Anderssons pris från Parkinsonfonden. Priset är ett erkännande för att problematiken kring kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom tas på allvar samtidigt som det ger mig ytterligare motivation för fortsatt forskning inom Parkinsonområdet, säger Magdalena Eriksson Domellöf.

Källa: Parkinsonfonden.



### Studie visar vilka diagnoskriterier som är känsligast vid tidig alzheimer

Mild kognitiv svikt kan innebära olika problem med minne, språk och tänkande, till exempel svårigheter att komma ihåg sociala åtaganden eller att hänga med i vanliga samtal. Mild kognitiv svikt kan ha flera orsaker, som depression och gå över. Problemen kan också vara en funktionsnedsättning på stabil nivå. För ungefär en tredjedel av patienterna är den underliggande orsaken Alzheimers sjukdom.

Dessa personer är i ett tidigt stadium av en demensutveckling och det är viktigt för läkare och forskare att kunna identifiera dem. I dag används tre olika uppsättningar av diagnoskriterier för att skilja ur denna grupp. Det är IWG-1, som togs fram av en internationell arbetsgrupp 2007, IWG-2, som är en uppdatering av dessa kriterier samt NIA-AA, som presenterades av amerikanska forskare 2011.

I den nu aktuella studien jämförs dessa diagnoskriterier för att se vilka som bäst ringar in de patienter som är i början av en demensutveckling. Studien är en metaanalys av drygt 1.600 patienter som medverkat i andra multicenterstudier vid olika forskningscentra i Europa och USA. Patienterna hade för dessa studier lämnat ryggvätskeprov, blivit undersökta med MR- eller PET-kamera samt gjort ett kognitivt test. Forskarna bedömde vilka patienter som ansågs ha tidig Alzheimers sjukdom eller löpa stor risk att utveckla sjukdomen enligt IWG-1, IWG-2 och NIA-AA. Sedan följde forskarna patienterna över tid för att se hur många som fick demens av alzheimer typ inom tre år.

Forskarnas slutsats är att IWG-2 och NIA-AA är känsligare kriterier för att ringa in alzheimerpatienter i ett tidigt stadium. Dessa känsligare kriterier förutsätter förekomst av flera biomarkörer, alltså beta-amyloid och tau-protein som finns i ryggvätska, medan det enligt IWG-1 räcker med förekomst av någon av dessa markörer. Enligt IWG-1 måste den kognitiva svikten yttra sig genom just minnesstörningar, medan den för de andra diagnoskriterierna kan yttra sig på olika sätt. Endast IWG-2 inkluderar hjärnabbildning, som i dag är klinisk praxis i Sverige.

Källa: Karolinska Institutet

# XEOMIN®

## Botulinum neurotoxin typ A

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

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

\*XEOMIN® produktresumé.



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

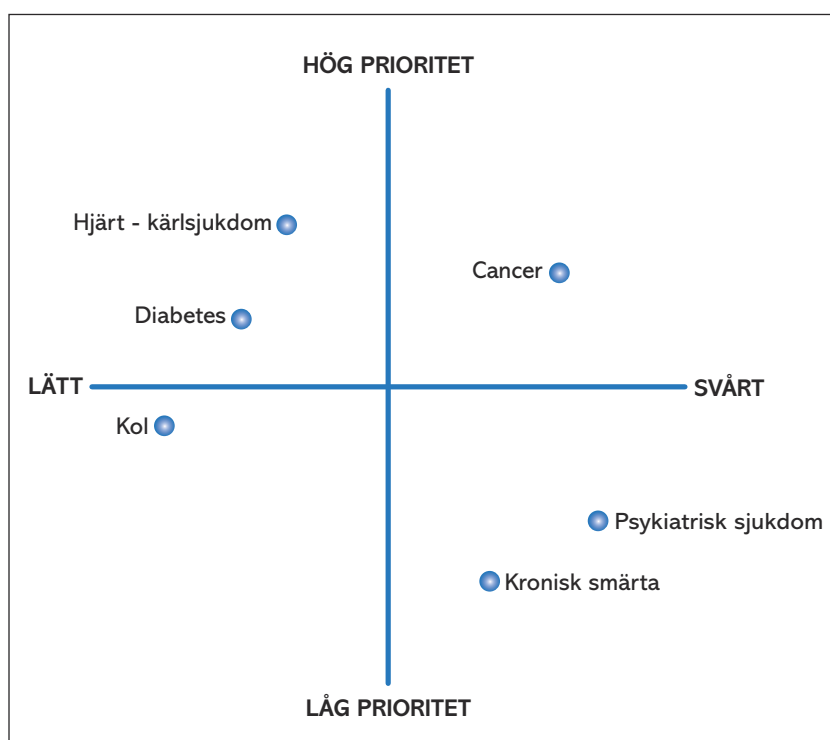


# Kirurgisk behandling av SMÄRTA

Kirurgi har i århundranden använts för att behandla smärta. I denna artikel ges en översikt av dagens metoder av med dr **Hans Ericson**, överläkare vid Neurokirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och professor **Tommy Bergenheim**, överläkare vid Neurokirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus.

I SBU rapporten ”Metoder för behandling av långvarig smärta” från 2006 anges att 20% av befolkningen lider av måttlig till svår långvarig smärta. Smärtan leder till omfattande konsekvenser för individen och samhället. Det dagliga livet påverkas med risk för isolering, depression och ekonomiska problem. Långvarig smärta är en av de vanligaste anledningarna till kontakter med primärvården. Förutom det individuella lidandet belastas samhället av stora sjukvårdskostnader och produktivitetsbortfall. I Sverige beräknades kostnaden år 2003 för långvarig smärta till 87,5 miljarder kronor. I en senare studie från 2012 rapporterades en nära fyra gånger högre total kostnad (32 miljarder €) för patienter med en diagnos som är relaterad till smärta. Den senare summan motsvarar en femtedel av skatteuttaget.

Vid en undersökning av europeiska allmänläkare framkom det att behandling av kronisk smärta var en av de



Figur 1. Hur europeiska allmänläkare uppfattar kronisk smärta i jämförelse med andra kroniska sjukdomstillstånd. Utarbetad från Johnson M et al, 2013.



största utmaningarna som samtidigt hade låg prioritet (Figur 1).<sup>2</sup> Varför uppfattas det som svårt? Sannolikt delvis för att smärta är ett symtom och inte en sjukdom. Det är ofta svårt att identifiera orsaken varför det saknas kurativa behandlingar. Kronisk smärta leder till förändringar i nervsystemet som även kan observeras med moderna avbildningstekniker. På grund av förändring-

arna kan smärtan te sig atypisk. Den breder ut sig över stora anatomiska områden och kan anta annan karaktär. Det är vanligt att psykologiska och sociala problem utvecklas. Patienten kan uppleva sig missförstådd och efter många sjukvårdskontakter ha en misstro mot läkare. Läkaren kan i sin tur misstro patienten som presenterar en atypisk sjukdomsbild och misstänka att det primära

syftet är sjukskrivning eller ekonomisk ersättning förutom frustrationen att inte kunna erbjuda en förklaring till eller bot av patientens lidande.

Varför uppfattas kronisk smärta som lågt prioriterat? Dels tycker man att området ges för lite tid under utbildningen. Man upplever bristande kunskap och har ett dåligt självförtroende om sin förmåga att behandla kronisk

smärta. Dels tycker man att det finns en brist på adekvata riktlinjer och utvärderingsinstrument. För andra sjukdomstillstånd som kan ha kronisk smärta som symtom, till exempel hjärt-kärlsjukdom, diabetes och många cancersjukdomar, finns tydliga riktlinjer och dessutom instrument med vilka man kan värdera sjukdomens svårighetsgrad och effekten av behandling.

Sammanfattningsvis är kronisk smärta svår att behandla av en enskild terapeut med en begränsad uppsättning av verktyg. I stället har multidisciplinära team som besitter hela paletten av behandlingsmetoder betydligt bättre förutsättningar till ett bra och varaktigt resultat. Kirurgi är en del av en sådan multimodal verksamhet.

*"Kronisk smärta leder till förändringar i nervsystemet som även kan observeras med moderna avbildningstekniker."*

#### TRIGEMINUSNEURALGI

Trigeminusneuralgi (TN) ger en ansiktssmärta som är värre än någon annan smärta patienten tidigare upplevt. Klassisk TN förklaras vanligen av att ett blodkärl trycker på nerven där denna går in i hjärnstammen. Andra orsaker till TN kan vara tumör och MS.

Klassisk TN är en klinisk diagnos. Den kännetecknas av plötsliga blixtrande attacker, inom trigeminusnervens område, som varar från bråkdelen av en sekund upp till två minuter. Smärtan kan utlösas av en lätt beröring eller vardagliga aktiviteter som tandborstning och att äta. Perioder med smärtattacker slutar vanligen lika plötsligt som de börjar och följs av en smärtfri period som kan vara allt från någon vecka till flera månader eller år. Neurologisk undersökning är vanligen utan fynd vilket skiljer TN från andra neuralgiska smärttillstånd.

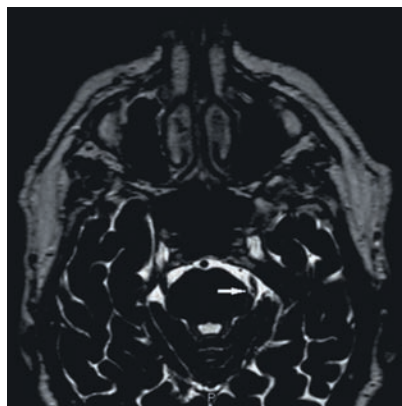


Bild 1. MRT-bild där pilen pekar på en del av arteria cerebelli superior som trycker mot trigeminusstammen och därigenom orsakar trigeminusneuralgi.

Nyligen publicerade rekommendationer avspeglar en förändrad syn på och mer aktiv handläggning av TN.<sup>3</sup> Det vetenskapliga underlaget är emellertid otillräckligt för evidensbaserade slutsatser och det finns fortsatt en rad obesvarade frågor kring utredning och behandling.

Det råder exempelvis ingen entydig syn på om och när MRT ska göras i utredningen av patienter med TN. En MRT ska definitivt göras vid atypiska statusfynd, dålig effekt av läkemedel och när patienten remitteras till neurokirurg. I dessa situationer påverkar en MRT-undersökning den fortsatta handläggningen. MRT-undersökningen ska innehålla en extremt T2-viktad sekvens med tunna snitt över hjärnstammen, för

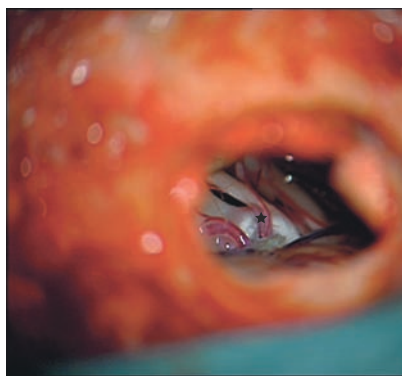


Bild 2. Fotografi från operationen av denna patient. Vid mikrovaskulär dekompression görs ett litet hål bakom processus mastoideus. På bilden ser man genom mikroskopet hur trigeminusstammen deriverar forslat och rider över arterna cerebelli superior vars läge markeras med en stjärna.

att se om det föreligger en kärlkonflikt mot trigeminusstammen. Enligt litteraturen hittas med hjälp av MRT annan orsak till ansiktssmärtan än kärlkonflikt i upp till 15% av patienterna.

I första hand rekommenderas farmakologisk behandling med karbamazepin eller oxkarbazepin. Om detta är otillräckligt rekommenderas neurokirurgisk konsultation. Upprepade byten eller tillägg av läkemedel brukar sällan ge önskad effekt och det vetenskapliga underlaget för att läkemedel som lamotrigin, gabapentin och baklofen ska fungera vid TN som monoterapi eller i kombination är mycket begränsat.

Den kirurgiska metod som ska övervägas först är mikrovaskulär dekompression (MVD) där nerven dekomprimeras från kärlkonflikten vid nervens inträde i hjärnstammen. Som kirurgiska alternativ finns olika destruerande ingrepp. De kan indelas i 1) perkutana ingrepp där trigeminusgangliet nås genom foramen ovale och skadas partiellt med ballongkompression, glycerolblockad eller termokoagulation och 2) stereotaktisk strålbehandling där nervroten skadas av joniserande strålning.

Samtliga metoder är effektiva och säkra med låg mortalitet och liten risk för komplikationer. Sammantaget blir 80-90% av patienterna smärtfria direkt efter behandlingen. MVD är den metod som ger störst sannolikhet till långsiktig smärtfrihet utan att samtidigt orsaka känselbortfall i ansiktet. Till skillnad från de destruktiva metoderna kan MVD betraktas som kurativ med en låg årlig återfallsfrekvens på 4% som sjunker till 1-2% efter sex år. De destruerande metoderna har en återfallsfrekvens på 50% efter tre till fem år.

Uppgifter från amerikanska register ger en övergripande bild av komplikationer och dess konsekvenser vid kirurgisk behandling av TN.<sup>4</sup> MVD orsakar fler komplikationer än de andra metoderna, men de flesta av komplikationerna är lindriga och övergående. Det finns en mortalitet efter alla typer av ingrepp på 0,2% efter MVD, 0,4% efter perkutana ingrepp och 0,1% efter stereotaktisk strålbehandling. Patientvolymen per kirurg och sjukhus har stor betydelse för risken för komplikation efter MVD, medan huruvida åldern är en riskfaktor är omdiskuterat.



## ATYPISK ANSIKTSSMÄRTA – TRIGEMINUSNEUROPATI

En ansiktssmärta som till skillnad från TN är kontinuerlig, svidande och brännande brukar kallas atypisk och förvärras ofta vid blåst och kallt väder. Beröring upplevs ofta kraftigt obehaglig med dysestesi eller allodyni. Vid undersökning av patienten finner man ofta en nedsatt eller förändrad sensibilitet inom det smärtsamma området. Många gånger är den idiopatisk, men ibland kan den uppstå efter mindre skador som uppstått på perifera nervgrenar vid tandläkaringrepp, käkkirurgi eller annat trauma. Postherpetisk smärta är ett likartat tillstånd.

Behandlingen är vanligtvis farmakologisk och baserar sig ofta på en kombination mellan ett membranstabiliserande preparat som gabapentin, pregabalin eller klonazepam och ett tricykliskt antidepressiva. Många gånger kan den farmakologiska behandlingen vara tillfyllest, men annars bör man överväga kirurgiska alternativ.

Vid trigeminusneuropati bör man undvika att skada den sjuka nerven ytterligare vilket kan leda till försämring av tillståndet. Därför baserar sig den kirurgiska behandlingen på olika former av elektrisk stimulering. Vid neuropatier i ansiktet kan man stimulera det sensoriska inflödet elektriskt med inläggande av elektroder på många tänkbara nivåer: perifert subkutant, i trigeminusgangliet (Gasseristimulering), samt i thalamus sensoriska kärna – VPM (Deep Brain Stimulation – DBS). Ytterligare en användbar teknik vid neuropatier utgörs av motorcortexstimulering som beskrivs senare i artikeln.

## KOMPRESSIONSSYNDROM

Icke-traumatisk nervkompression, främst representerat av karpaltunnelsyndrom, är en vanlig orsak till perifer svaghet och smärta. De perifera nerverna passerar ett antal potentiella förträngningsställen under sina förlopp. Tryck skadar nerver vanligen genom en kronisk kompression i för trånga kanaler och av intilliggande strukturer som fibrösa band, abnorma muskler och ärrvävnad. Upprepad töjning och glidning av en nerv över ett benutskott kan också skada till exempel nervus ulnaris. En nerv som är kroniskt uttöjd eller vink-

lad över t.ex. ett fibröst band som vid neurogen TOS blir också skadad. Kirurgisk behandling av dessa tillstånd fördelas i Sverige mellan olika kirurgiska organspecialister. Tre exempel på diagnoser som ofta hamnar på neurokirurgisk klinik är neurogent thoraxapertursyndrom (TOS), meralgia paresthetica och occipitalisneuralgi.

### *Thoraxapertursyndrom/neurogen TOS*

Det har rätt en betydande förvirring kring TOS (thoracic outlet syndrome) dels på grund av en överbehandling av patienter med väldigt vaga symtom, dels på grund av att patienterna har spritts ut på en rad olika specialiteter beroende på vad man har trott orsaka symtomen. Patienter med klara och entydiga symtom på TOS är emellertid få.

Neurogen TOS beror på ett fibröst band från ett förlängt transversalutskott på C7 till det översta revbenet. Truncus inferior från brakialplexus skadas där det rider över det fibrösa bandet och knickas. Syndromet är ovanligt (årsincidens 1:1.000.000) och ses oftast hos yngre och medelålders kvinnor. Patienterna får en progredierande svaghet med atrofier i handen samt parestesier i ulnara sidan av underarmen. Värk i armen förekommer men patienterna har ingen kärlpåverkan.

Kirurgisk behandling kan erbjudas patienter med neurogen TOS där det fibrösa bandet delas via ett supraklavikulärt snitt. De flesta patienterna blir av med sina smärtor och parestesier efter operation och normalt förbättras även en lättare svaghet. Även mer uttalad motorisk påverkan kan förbättras men mer sällan.<sup>5</sup> Sannolikt minskar tidig operation risken för bestående atrofier och nervskador, varför konservativ behandling ska reserveras endast för de patienter som inte har tydliga neurologiska bortfall.

### *Meralgia paresthetica*

Skada eller kompression av nervus cutaneus femoris lateralis kan leda till meralgia paresthetica med smärta, parestesier och bedövningskänsla inom nervens utbredningsområde lateralt på låret. Detta kan ha en rad olika orsaker där den vanligaste är entrapment och kompression av nerven där den passerar ut på låret under inguinalligamentet. An-

dra orsaker kan vara skador av nerven vid trauma eller kirurgi, övervikt och yttre tryck på nerven från till exempel ett bälte.

Problemet går ofta över av sig självt men man bör se till att ta bort möjliga utlösande orsaker och exempelvis rekommendera vikttnedgång samt att man eliminerar orsaker som kan trycka på nerven. Man kan prova att injicera lokalanestetika och kortison mot nerven vilket kan ge en temporär lindring av symtomen medan man åtgärdar utlösande faktorer. Om de konservativa åtgärderna inte har effekt och patienten har stora besvär kan kirurgi bli aktuell. Man kan välja mellan att dekomprimera eller att skära av nerven. Det sistnämnda ger emellertid ett känselbortfall som av vissa patienter kan upplevas som obehagligt.

### *Occipitalisneuralgi*

Nervus occipitalis majors läge och slingriga förlopp genom halsryggen gör att det finns flera ställen där tryck mot nerven lätt kan uppstå och i vissa fall skapa besvär. Nerven innerverar bakhuvudet upp till vertex. Vid occipitalisneuralgi (ON) får man smärta i detta område som ibland även sträcker sig längre fram till trigeminusinnerverat område i tinningen och runt ögat. Tillståndet är emellertid omdiskuterat och diagnosen ON är ifrågasatt med hänvisning till att man aldrig har kunnat påvisa någon patologi som har kunnat förklara symtomen.<sup>6</sup>

Kirurgiska serier med dekompression av n. occipitalis major för att behandla ON har publicerats,<sup>7</sup> även i fall där man har misstänkt en koppling till whiplash-associerat trauma. Ducic och medarbetare rapporterade en mer än 50% smärtlindring hos 80% av patienterna som opererades för ON. Drygt 40% blev helt smärtfria. Långtidseffekten av kirurgi vid ON har emellertid ifrågasatts och evidensen för kirurgi är begränsad.

Perkutan radiofrekvensbehandling och intrakutan elektrisk stimulering av nerven är alternativ till kirurgisk dekompression där den sistnämnda, icke destruktiva metoden, är under utprovning. Långtidsresultat av dessa metoder föreligger för närvarande inte. En viktig differentialdiagnos att känna till är ar-

tros mellan C1 och C2 eller C2 och C3 vilket kan ge en mycket svår rörelseutlöst smärta i bakhuvudet och där fusion mellan occiput och halsryggen kan ha en mycket god effekt.

## PRIMÄR HUVUDVÄRK

Parasympatiska ganglion sphenopalatinum (SPG) innerverar hjärnhinnorna och strukturer i och runt ögat samt i nässlemhinnan. Vid aktivering av SPG vidgas blodkärlen i hjärnhinnorna och inflammatoriska substanser frisätts som aktiverar smärtreceptorer. Samtidigt får man en parasympatisk aktivering av ögat och näsan med ptos, rodnad öga samt flöde av tårar och sekret från näsan. SPG aktiveras i sin tur av limbiska och hypothalamiska strukturer via omkoppling i nucleus tractus salivatorius. Smärtimpulserna fortleds från hjärnhinnorna via trigeminusnerven till det så kallade trigeminocervikala komplexet i övre delen av halsryggmärgen där man har en överlappning av inflödet från trigeminusnerven med inflöde från de övre cervikalrötterna inklusive från occipitalnerverna.

Dessa neuroanatomiska kretsar är målet för tre neurostimulationsmetoder som har använts för att behandla svår migrän och klusterhuvudvärk:

1. Deep Brain Stimulation (DBS) med målet hypothalamus.
2. Occipitalnervsstimulering (ONS)
3. SPG-stimulering

Samtliga tre neurostimulationsmetoder ovan har testats på klusterhuvudvärk men det är bara med SPG-stimulering där en randomiserad kontrollerad studie (RCT) har visat effekt. Vid en operation i generell anestesi placeras en elektrod i fossa pterygopalatina. Elektroden är integrerad med en stimulatorenhet som fixeras i överkäkens ben under slemhinnan ovanför visdomständerna längst bak i överkäken. Stimulatorn aktiveras med en fjärrkontroll som patienten sätter mot kinden utanför den implanterade stimulatorn. Efter några minuters stimulering (vanligen 3-15 minuter) kan patienten bli smärtfri eller uppleva att intensiteten av smärtan avtar. I en europeisk multicenterstudie visade man på

en signifikant minskning av smärtan vid 67,1% av attackerna.<sup>8</sup> Effekten kvarstår fortfarande efter 18 månaders behandling. Några allvarliga biverkningar eller komplikationer i samband med tekniken har inte påvisats.

Neurostimulation har också använts för behandling av kronisk migrän. Studier där ONS har använts har publicerats men utan övertygande bevis för metodens effektivitet. I en relativt nyligen publicerad studie på 157 patienter kunde man emellertid visa på en signifikant minskning av antalet huvudvärksdagar jämfört med en kontrollgrupp, men ingen skillnad i smärtintensitet under respektive anfall observerades.<sup>9</sup>

Europeiska huvudvärksfederationen sammanfattar det aktuella läget för neurostimulation vid huvudvärk med att den minst invasiva och mest effektiva metoden ska utgöra första linjens behandling vid huvudvärk. För klusterhuvudvärk förordas SPG-stimulering, som är den CE-märkta metoden, och ONS före DBS. Vad gäller migrän accepteras ONS i vissa situationer även om evidensläget är svagt.<sup>10</sup>

## CENTRAL SMÄRTA – THALAMUSSMÄRTA

Stroke är en vanlig sjukdom som drabbar många personer varje år. Förutom mer eller mindre svåra förlamningssymtom kan ett mindre antal drabbas av central smärta. Det är ett smärttillstånd som har sin genes i en skada på sensoriska system centralt i hjärnan – vanligen thalamus. Smärttillståndet yttrar sig som en mer eller mindre svår brännande värk inom de påverkade kroppsdelarna. Farmakologisk behandling utgör som vid andra neuropatier hörnstenen i behandlingen (se trigeminusneuropati). Om denna är otillräcklig finns möjlighet till kirurgisk åtgärd med motorcortexstimulering.

Då sensoriska thalamus ofta är destruerat vid detta smärttillstånd har en DBS-behandling mindre möjlighet att lyckas. En stimulering av en kortikal motorarea motsvarande det smärtande sensoriska området ger via subkortikala interneuron en aktivering av 4:e ordningens sensoriska neuron, vilket i sin tur ger en smärtlindrande effekt. Metoden har genom en förbättrad teknik med neurofysiologi och preoperativ funktionell MR fått en tilltagande an-

vändning de senaste åren. Fortfarande är dock behandlingen ovanlig med ca 10 operationer/år i Sverige.

I metaanalyser av motorcortexstimulering har man funnit en tillfredställande smärtlindring med mer än 40–50% hos 57–64% av patienterna.

## BAKSTRÄNGSSTIMULERING

Intresset för att behandla smärta med elektrisk stimulering tog ny fart på mitten av 1960-talet med Walls och Melzacks gate control-teori som postulerade att nociceptiva afferenter hämmas av tjocka icke-nociceptiva fibrer via ett relä i ryggmärgen. Norm Shealy inspirerades av Wall och Melzack och var först med att behandla smärta genom att stimulera baksträngssystemet med en intraspinal elektrod 1967. Mer än 50 år senare finns en rad olika elektroder och pulsgeneratorer som kan implanteras på olika nivåer för att behandla kronisk smärta.

Behandlingen kan ges endera via en perkutant introducerad cylindrisk elektrod som placeras i epiduralrummet i lokalbedövning eller via en bredare så kallad plattelektrod som läggs på plats via en öppen operation under spinal eller generell anestesi. Efter operationen genomgår patienten vanligen en teststimuleringsperiod, hos oss cirka en vecka. Med hjälp av en extern pulsgenerator som kopplas till elektroden får patienten bedöma vilken effekt stimuleringen har på smärtan i det dagliga livet. Om patienten har upplevt en betydelsefull effekt av stimuleringen under testperioden erbjuds den ett permanent system innefattande en subkutan belägen pulsgenerator, ofta i bukfettet eller glutealt.

Randomiserade kontrollerade studier (RCT) och systematiska översiktsartiklar visar effekten av baksträngsstimulering vid en rad smärttillstånd som failed back surgery syndrome (FBSS), complex regional pain syndrome (CRPS), neuropatisk smärta inklusive diabetesneuropati, kritisk ischemisk extremitetssmärta och angina pectoris. Till exempel har RCT visat att vid:

- FBSS är baksträngsstimulering bättre än reoperation eller konservativ behandling för att minska radikulär extremitetssmärta.



# En möjlighet för dina MS-patienter



Oavsett om din patient behöver byta MS-behandling på grund av bristande effekt, problem med tolerabilitet eller administrering, kan Tecfidera® (dimetylfumarat) vara ett alternativ. Tecfidera är en behandling för skovvis förlöpande MS. Tecfidera kan reducera skov med upp till cirka 50%\* jämfört med placebo<sup>(1,2)</sup>, har en god säkerhetsprofil<sup>(3)</sup> och tas som kapsel två gånger per dag. Även din nydiagnosticerade patient kan behandlas från start med Tecfidera.

 **Tecfidera**  
(dimetylfumarat)

EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

\*DEFINE 53 % (absolut reduktion vs placebo 0.19 skov/år).  
CONFIRM 44 % (absolut reduktion vs placebo 0.18 skov/år).

Ref. 1. Fox RJ et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1087-1097. 2. Gold R et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1098-1107. 3. [www.fass.se](http://www.fass.se)

TECFIDERA®, Rx (F), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC oktober 2014.

**Indikation:** Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Biverkningar:** Vanliga biverkningar under inledningsskedet av behandlingen är mag-tarm biverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se [www.fass.se](http://www.fass.se)  
Biogen Sweden AB, Kanalvägen 10a, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08-594 113 60 | [www.biogen.se](http://www.biogen.se) | [www.multipelskleros.nu](http://www.multipelskleros.nu)



- Kritisk ischemi i extremiteterna minskar baksträngsstimulering smärtan och risken för amputation genom att öka genombloodningen.
- Angina pectoris är baksträngsstimulering lika effektivt som by-passkirurgi och transmyokardiell laserrevaskularisering.

En utredning av det brittiska National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) kom fram till slutsatsen att man rekommenderar baksträngsstimulering som ett kostnadseffektivt alternativ vid FBSS och CRPS, men avvaktar att rekommendera metoden vid ischemiska tillstånd där man tyckte att det fortfarande saknades RCT och ekonomiska beräkningar (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40909>).

Baksträngsstimulering har använts på tusentals patienter under många år och erfarenheten är att allvarliga komplikationer är mycket ovanliga men att teknikrelaterade komplikationer är vanliga. Den vanligaste komplikationen är migration av elektroden. Neurologiska bortfall relaterat till elektrodens läge är mycket ovanliga. Infektion av det inopererade systemet är ett besvärligt problem som i de flesta fall kräver att systemet avlägsnas för att infektionen ska läka ut.

Metoden har utvecklats genom åren och nyligen har man börjat använda andra stimuleringsparametrar som högfrekvent stimulering eller s.k. burststimulering där stimuleringen kommer i skurar med hög frekvens. Stimulering av dorsalrotsgangliet (DRG-stimulering) är en ny teknik som gör det möjligt att behandla anatomiska lokaler där baksträngsstimulering har dålig effekt som ljumsken, isolerad hand- eller fotsmärta och segmentella smärtor runt bälten.

## PLEXUSAVULSION

Patienter som råkar ut för olyckstillbud med avulsion av nervrötter drabbas inte bara av neurologiska bortfall utan ofta även av en svår smärtproblematik inom de påverkade dermatomen. Smärtan är vanligen av två typer: en djup molande-brännande konstant värk samt av beröring lättutlösta eller spontana kortvariga svåra smärtattacker. Farmakologisk be-

handling är likartad den för neuropatier, med den skillnaden att även karbamazepin kan provas. Tyvärr är konservativa behandlingsmetoder inte alltid framgångsrika. Beroende på vilken smärtkomponent som är den mest framträdande finns tre neurokirurgiska metoder att försöka för att dämpa smärtan.

Till skillnad från de flesta andra neuropatiska smärttillstånd svarar avulsionsmärta ofta bra på destruktiv kirurgi. Om den övervägande bilden består av de attackvis påkommande smärtorna har dorsal root entry zone rhizotomy (DREZ) visat bästa resultaten med en signifikant smärtlindring i 66-89% av patienterna. Men även den konstanta smärte kvalitén kan lindras av en DREZ-operation. En DREZ kan utföras på två sätt, antingen genom en elektrokoagulation av entry zone-området i ryggmärgen eller genom att göra en tomi, delning med kniv, inom samma område. Båda metoderna kräver en öppen operation med friläggning av ryggmärgen omfattande det patologiska området. Undantaget är DREZ på cervikal nivå där elektrokoagulation kan göras perkutant.

Om smärtbilden är dominerad av den konstanta molande-brännande smärtan kan man prova thalamusstimulering (DBS) eller möjligen baksträngsstimulering. Men evidensen för dessa behandlingar vid detta tillstånd är svag.

## CANCER

Patienter med avancerad cancersjukdom har ofta en mer eller mindre svår smärtproblematik. Karaktärisering av cancersmärta är svår och ofta ser man en blandning av nociceptiv och neuropatisk smärta. Med nociceptiv smärta menas en smärta som är inducerad av en fysiologisk retning av perifera nociceptorer medan den neurogena smärtan beror på en patologisk aktivitet genererad i nervsystemet självt. Vid svårare smärta har traditionellt en nociceptiv smärta behandlats med opioider och en neurogen smärta med membranstabiliserande preparat som gabapentin eller pregabalin ofta i kombination med ett tricykliskt antidepressiva.

Med peroral farmakologisk behandling kan man ge de flesta patienter en tillfredställande smärtlindring. Med anestesilogisk teknik och kontinuerlig

epidural morfininfusion kan ytterligare patienter hjälpas. I en del fall är tyvärr dessa åtgärder inte tillräckliga och neurokirurgiska tekniker kan då aktualiseras.

## Intratekal behandling och kordotomi

Intratekal behandling med opioider, klonidin eller bupivakain kan i fall med svår cancerrelaterad smärta vara indicerad och ge en signifikant smärtlindring. Läkemedlet infunderas kontinuerligt intratekalt med hjälp av en subkutant placerad pump kopplad till en slang som vanligen läggs in i nedre lumbalryggen. Metoden har dock den nackdelen att den är dyr och kräver regelbundna påfyllningar och kontroller. Ett alternativ, och då särskilt om smärtan är belägen nedom nedre cervikal nivå och unilateralt, är s.k. kordotomi. Vid denna operation delar man de spinothalama smärtbanorna i ryggmärgen några nivåer ovanför nivån för smärtan. Kordotomi är ett större kirurgisk ingrepp, med de komplikationer den kan innebära, vilket har lett till att intratekal pumpbehandling numera är vanligare. Emellertid är det viktigt att komma ihåg denna neurokirurgiska möjlighet i selekterade fall.

## AVSLUTNING

Således finns det ett stort antal kirurgiska metoder av mycket varierande typ som kan användas för att effektivt behandla kroniska smärteproblem. Men det är en stor utmaning att välja rätt patient för kirurgisk behandling, med den bästa metoden för det specifika tillståndet och där man som kirurg har en tillräcklig volym för goda chanser till ett bra resultat. Vidden av metoder är i sig en utmaning. Situationen att kirurgisk behandling ofta efterfrågas som en sista utväg när inget annat fungerar och där kirurgen blir patientens sista hopp är en annan svår utmaning. Slutligen innebär kronisk smärta per definition ett långvarigt lidande som påverkar patientens totala livssituation inklusive dennes sociala sammanhang. Det är därför ofta svårt att förutse vad såväl ett lyckat som ett misslyckat behandlingsresultat kommer att ha för konsekvenser för patientens livskvalitet.

Det krävs därför ett väl fungerande samarbete med andra specialiteter med

vilka man kan erbjuda ett multidisciplinärt omhändertagande av kroniska smärtpatienter. Det är viktigt att såväl den enskilde kirurgen som hela det multidisciplinära teamet kan erbjuda en så komplett palett av behandlingar som möjligt, för att inte riskera att den behandling man erbjuder styrs mer av vad man kan erbjuda än vad som är optimalt för patienten. Samtidigt måste bredden av behandlingsarsenal vägas mot behovet av volym. Förutom en fortsatt utveckling av tekniska hjälpmedel och kirurgiska metoder finns därför även ett behov av organisatoriska förbättringar. Vi bör tillsammans utveckla nätverk på nationell nivå för utbildning, för att diskutera svåra fall, för registrering och uppföljning av sällsynta behandlingsmetoder samt för att kunna centralisera vissa sällsynta ingrepp för att skapa adekvata volymer.

#### REFERENSER

1. Gustavsson A et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain--register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 2012; 16(2):289-299
2. Johnson M et al. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res* 2013; 6:393-401
3. Fahlström A et al. ABC om - Trigeminal-neuralgi. *Läkartidningen* 2014; 111(51-52):C3Z9.
4. Wang DD et al. Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008. *J Clin Neurosci* 2013; 20(11): 1538-1545.
5. Tender GC et al. Gilliat-Sumner hand revisited: a 25-year experience. *Neurosurgery* 2004; 55(4):883-890.
6. Bogduk N and Gowind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurology* 2009; 8(10):959-968.
7. Ducic I et al. Indications and outcomes for surgical treatment of patients with chronic migraine headaches caused by occipital neuralgia. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(5):1453-1461.
8. Schoenen J et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. Cephalalgia* 2013; 33(10):816-830.
9. Silberstein SD et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32(16):1165-1179.
10. Martelletti P et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14:86.



**HANS ERICSON**  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
hans.ericson@akademiska.se



**TOMMY BERGENHEIM**  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken,  
Norrlands Universitetssjukhus  
tommy.bergenheim@umu.se

## Instruktionsfilmer till stöd för dig och dina patienter

# www.medicininstruktioner.se



Tillgängliga 24 timmar om dygnet, alla dagar i veckan  
– via dator, mobil och läsplatta

Sjuksköterskeexpedition →



Utgång ←

Väntrum - Neurologmott. ←







NEUROLOG- OCH STROKEENHETEN, DANDERYDS SJUKHUS:

# Här tränas kommunikationen med patientsimulator

På Neurologmottagningen på Danderyds sjukhus är god kommunikation bland den viktigaste medicinen. Det märks inte bara på spontana skratt i fikarummet, utan även på välplanerade övningar med patientsimulator. Med tydlig kommunikation ska personalen blixtnabbt kunna fatta rätt beslut mitt i en akut situation.

**Kommunikation är något handfast** och konkret på Danderyds sjukhus neurologmottagning. Vi har blivit utlovade att vara med under en övning med en patientsimulator. Men först slår vi oss ner hos överläkare Claes Martin, uppenbarligen en varm förespråkare av samarbete och kommunikation över klinikgränserna. Neurologmottagningen där han är processledare för neurologi, ingår i Neurocentrum Danderyds Sjukhus, ett samarbete mellan Neurologienheten, Strokeenheten, Nationellt Respiratoriskt Centrum (NRC), Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken och Neuroradiologen vid Danderyds sjukhus. Samarbetet ger mångfasetterad kompetens och tillgång till stora resurser. Rehabiliteringskliniken allena har 400 medarbetare och är landets största rehabiliteringsmedicinska klinik.

– Kliniker koncentrerar sig ofta bara på ett sjukdomsspektrum medan patienten kan ha mer komplexa medicinska behov. Med samlad kompetens i ett centrum får patienten bredare utbud av vård under samma tak och slipper gå mellan olika kliniker för att få sina behov tillgodosedda. Det ger bättre vård, säger Claes Martin.

## SNABBT OMHÄNDERTAGANDE MED "BRA IN"

Bredvid sitter kollegan Ann-Charlotte Laska, disputerad strokeöverläkare tillika processledare för Strokeenheten. Enheten korades till Sveriges bästa strokeenhet 2007 och ambitionerna är alltså högt ställda, även om tiderna har förändrats.



”Nyckeln till patientens överlevnad och tillfrisknande är bra beslut och rätt genomförd vård i en akut situation.”

Claes Martin



Clinicum



HND-centrum



Kolorektalmottagning



Obesitasmottagning

Hus 2



– Vi ser en minskad incidens bland äldre personer och en ökning bland yngre, både i Sverige och internationellt. Samtidigt har omhändertagandet förändrats dramatiskt. Dels kan vi erbjuda effektiva behandlingar som trombolys, dels har diagnostiken förbättrats märkbart. Med rutinmässig datortomografi och angiografi ser vi var blodproppen sitter och kan snabbt bestämma vad vi ska göra.

Då varje minut betyder fler överlevande hjärnceller tillämpar strokeenheten proceduren BRA IN, vilket även kan uttalas "brejn" – alltså hjärna på engelska, förklarar Ann-Charlotte Laska med ett finurligt leende. För att strokepatienten ska få en bra behandlingsstart vid en akut situation varslar ambulanspersonalen enheten redan på väg till sjukhuset. Väl framme kör ambulansen förbi akutmottagningen raka vägen till röntgen. En tidsvinst varje gång.

– Jag är tävlingsmänniska; konkurrens sporrar till förbättringar. Min drivkraft är att känna att jag gör något bra. Men det ska inte gå för lätt, utan lite motstånd är bra, skrattar hon.

Ann-Charlotte Laska







Pernilla Arkved

Kampen mot tiden har gett resultat. DNT (door to needle – tid till trombolysbehandling) uppgår till 30 minuter i genomsnitt, med rekord på 18 minuter. Med tanke på att en datortomografi tar cirka tio minuter är det osäkert om tiden kan, eller ens ska, bli kortare, framhåller hon.

- Vi ska inte hetsa oss ner till 15 minuter. Trombolysbehandlingen är inte helt riskfri. Beslutet ska vara välgrundat och man ska kunna ringa en bakjour vid behov. En bra tid att sträva efter är 20 minuter.

Nyckeln till patientens överlevnad och tillfrisknande är bra beslut och rätt genomförd vård i en akut situation. Med andra ord, välfungerande kommunikation. Det tränar strokeenheten två–tre gånger per halvår, övning ska ge färdighet. Nu är vi definitivt på väg till övningslokalen på Klinikum. Dessförinnan passerar vi undersköterskan Berit Eriksson, som hanterar prover i laboratoriet. Ann-Charlotte Laska blir märkbart stolt.

- Det här ett exempel på vår patientnära forskning. Vi vill förstå mekanismen bakom proppbildningen. Tack vare

Linda Löf

**”Unga oerfarna läkare måste öva sig i sin roll som teamledare i en akutsituation.”**

forskningen får våra patienter tillgång till de bästa och nyaste läkemedlen. Och en noggrann uppföljning, säger hon.

I väntan på att knäcka koden bakom blodproppsbildningen får vi nöja oss med en annan hemlighet. Under den raska promenaden genom långa korridorer och trappuppgångar i hämlarna på Ann-Charlotte Laska kommer vi underfund med vad uttrycket ”att göra en Laska” betyder. Att gå uppför trapporna till Strokeenheten på plan 12, vardagsmotion som utövas flitigt av en person på enheten vars namn vi av diskretionsskäl förtiger ...

#### **METODIK FRÅN FLYGBRANSCHEN**

Nu är vi framme vid simuleringsrummet, försett med två filmkameror och en mikrofon. Bakom en stor spegel befinner sig





Berit Eriksson

ett monitoreringsrum med simuleringsinstruktörer som följer övningsdeltagarnas minsta vink för att kunna ge bra feedback.

Övningen har ett tydligt syfte. Unga oerfarna läkare måste öva sig i sin roll som teamledare i en akutsituation. Annars kan avgörande instruktioner hamna mellan stolarna, påpekar legitimerade läkare och simuleringsinstruktör Linda Löf.

– Vi övar tydlighet i kommunikation. Ett typiskt fel är att teamledaren säger: "Kan vi ta blodtryck". Bättre att säga: "Du gör det", vänligt och tydligt.

För att ytterligare förbättra tydligheten används "closed loop", en metodik hämtad från flygbranschen och som innebär en bekräftande upprepning, förklarar specialistsjuksköterska och simuleringsinstruktör Rose-Marie Svensson.

– Med upprepning undviker man missförstånd. Utan upprepning kan viktig information gå förlorad i en akut situation, säger hon.

– Folk kastar sig över övningen med liv och lust, det blir ett adrenalinpåslag, säger anestesijuksköterska och simuleringsinstruktör Carina Wallenstam.

#### ROBOT SOM KAN ANDAS OCH TALA

Plötsligt blir det allvar, strokeanfall är ingen lek – inte ens under en övning. Monitorn visar realistiska värden för stroke, koncentrationen på patientsimulatoren som ligger på britsen är kompakt hos de tre simuleringsinstruktörerna. Allt går kontrollerat, effektivt och närmast ljudlöst till. Luften står stilla.

För att markera allvaret kallas patientsimulatoren på inga villkor för docka. Snarare är den en avancerad människoliknande robot som både kan andas och tala. I tystnaden hörs "patientens" tunga flämtande.

## "Neurologmottagningens fundament är dess diagnosrelaterade behandlingsteam för MS, Parkinsons sjukdom och epilepsi."

– Läge för trombolys. Kan du ta blodtryck? säger teamledare Linda Löf till Carina Wallenstam.

– Jag tar blodtryck, bekräftar hon och vänder sig till "patienten". Nu får du syrgas av mig. Känns det okej?

– Nu ska jag starta trombolysen.

– Gör det.

– Trombolys startar nu.

– Tack, bra.

– Nu får du trombolys. Hoppas du känner dig bättre snart.

Slutligen hörs en röst från britsen:

– Hallå, hallå, vad gör ni?

– Vad bra, trombolysen hjälpte, säger teamledaren.

#### UTMANINGAR STIMULERAR

Tillbaka på mottagningen vittnar spontana skratt i fikarummet om hög trivsel, i varje fall enligt överläkare Ann-Charlotte Laskas diagnos.





– Visst kan det vara tungt på akutmottagningen ibland, men de allra flesta tycker att det är roligt att gå till jobbet på morgonen. Det är stimulerande med utmaningar, säger hon.

En daglig utmaning stundar klockan 10.30-11.15: TT eller teamträff. Handfast kommunikation mellan alla som jobbar med patienten. Ett team med läkare, sjuksköterskor, arbetsterapeuter, logopeder och sjukgymnaster för en lika livlig som lågmäld diskussion på sjuksköterskeexpeditionen. Patienterna avhandlas raskt och sakligt. Hur uppfattar du patienten? Förmår patienten svälja? Uppstår komplikationer? Vad ska göras? Ska patienten hem?

**”Men vid sidan om framgångshistorierna kastar sjuksköterskebrist långa skuggor över verksamheten inom den slutna vården.”**

– Att göra detta varje dag är viktigt för kvaliteten. Det hjälper oss att få en fullständig bild av patientens tillstånd och tidigt fånga upp svårigheter och ge en bättre vård. Det tar inte en vecka innan vi upptäcker att patienten inte kan svälja, utan en dag. Då vidtar vi genast lämpliga åtgärder, säger Claes Martin.

#### **RELATIONEN TILL PATIENTEN ÄR VIKTIG**

Neurologmottagningens fundament är dess diagnosrelaterade behandlingsteam för MS, Parkinsons sjukdom och epilepsi. Med närmast tre decenniers erfarenhet av neurologiska sjukdomar, konstaterar Claes Martin med påtaglig tillfredsställelse, att behandlingen av MS har gjort stora framsteg sedan bromsmediciner kom i mitten av 1990-talet.

– Behandlingar har kunnat förhindra handikapp, patienten kan slippa rullstol och leva ett normalt liv med liten funktionsnedsättning. Med Mabtherainfusion behöver patienten bara komma till sjukhuset två gånger om året och Tysabriinfusion ges en gång i månaden, säger han, medan MS-sjuksköterska Pernilla Arkved ger en Tysabriinfusion.

Under behandlingens tre timmar kan patienten jobba med sin bärbara dator, prata i telefon eller läsa. Det är också ett gyllene tillfälle för specialistsjuksköterskan och patienten att föra en dialog. En viktig funktion, anser Claes Martin.

– En tillitsfull och avslappnad relation till patienten gör att patienten vågar ta upp känsliga ämnen som sexuella funktioner eller hur man ska berätta om sjukdomen för barnen. Många känner att de inte vill ”besvära” doktorn med sådana frågor. Då blir sjuksköterskans roll som koordinator i teamet mycket viktig.



Men vid sidan om framgångshistorierna kastar sjuksköterskebrist långa skuggor över verksamheten inom den slutna vården.

– Vi var tvungna att stänga sex vårdplatser på strokeenheten och två på enheten för andningshandikappade patienter som måste ha respirator (AHP). Det är frustrerande, eftersom sjuksköterskebristen går ut över alla – patienterna, personalen och arbetsmiljön, medger han.

Faktorer bakom den ovanliga bristen är väl att man som sjuksköterska får högre löner i exempelvis Norge samt högre efterfrågan på sjuksköterskor på grund av vårdvalsreformen i Stockholm.

– Men jag ser en ljusning. Så småningom blir det en balans och bristen rättar förhoppningsvis till sig.

Dessvärre har tillkomsten av bra effektiva neurologiska behandlingar en avigsida: brist på specialistläkare, eftersom både behandlingarna och sjukdomarnas förlopp kräver tätare kontroller med flera händer i tjänst.

Ändå är Claes Martin full av tillförsikt inför framtiden och är övertygad om att nya Neurocentrum på Danderyds sjukhus ska vara till gagn för patienterna.

– En mycket snabb medicinsk utveckling pågår inom neurologin. Jag tror att vi kommer att få ännu fler möjligheter att hjälpa patienterna till ett bättre liv. När alla i Neurocentrumet flyttar till en gemensam lokal 2017/2018 blir det ännu lättare att samarbeta. Det ser jag fram emot, säger Claes Martin.

## NEUROLOG- OCH STROKEENHETEN DANDERYDS SJUKHUS

**PERSONAL:** 11 specialistläkare på neurologiska enheten, 7 strokespecialister, 7 ST-läkare, 3 kuratorer.

**PATIENTBESÖK 2014:** 7 000 på neurologiska enheten, 2 500 på strokeenheten.

**BEHANDLINGAR DAGVÅRD 2014:** 500.

**VÅRDPLATSER SLUTEN VÅRD:** 10 platser på neurologiska enheten, 6 platser för andningshandikappade, 26 platser på strokeenheten.



**EYAL SHARON KRAFFT**  
Frilansjournalist  
FOTO: Sören Andersson



# Vi vill hjälpa till att spara pengar.

Med en  
konkurrenskraftig  
epilepsiportfölj

Vi erbjuder en bred portfölj av läkemedel för behandling av epilepsi och vår ambition är att hålla konkurrenskraftiga priser\*.

Orion Pharma har mångårigt engagemang inom neurologi och framförallt inom epilepsi där vi har följande läkemedel på marknaden:

- Absenor® (natriumvalproat)
- Absenor® Depot (natriumvalproat)
- Hermolepsin® (karbamazepin)
- Hermolepsin® Retard® (karbamazepin)
- Gabapentin Aurobindo (gabapentin)
- Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin)
- Levetiracetam Orion (levetiracetam)
- Topiramat Orion (topiramat)

\* AUP, TLV februari 2015.

**Absenor®** (natriumvalproat) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand mal), absenser (petit mal), myokloniska anfall och atoniska anfall. Partiella (fokala) anfall. Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Försatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat vid akut mani. Enterotabletter 100 mg, 300 mg och 500 mg. Oral droppar, lösning 200 mg/ml. Oral lösning 60 mg/ml. Senaste översyn av produktresumé: 2014-12-13

**Absenor® Depot** (natriumvalproat) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand mal), absenser (petit mal), myokloniska anfall och atoniska anfall. Partiella (fokala) anfall. Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Försatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat vid akut mani. Depottabletter 300 mg och 500 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2014-12-13

**Hermolepsin®** (karbamazepin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsier: Generaliserade anfall av grand mal-typ (tonisk-kloniska). Partiella anfall. Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal). Trigeminusneuralgi. Alkoholabstinens. Tabletter 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-05-31.

**Hermolepsin® Retard®** (karbamazepin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsier: Generaliserade anfall av grand mal-typ (tonisk-kloniska). Partiella anfall. Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal). Trigeminusneuralgi. Depottabletter 100 mg, 200 mg och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2012-11-06.

**Gabapentin Aurobindo** (gabapentin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 år. För monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 12 år. För behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna. Kapslar 300 mg och 400 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-02-25.

**Lamotrigin Aurobindo** (lamotrigin) [Rx]. Förmån. Epilepsi: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. Bipolär sjukdom: Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-02-18.

**Levetiracetam Orion** (levetiracetam) [Rx]. Förmån. Som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering

hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Som tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Som tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2011-11-11.

**Topiramat Orion** (topiramat) [Rx]. Förmån. För monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom. Topiramat är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramat är inte avsett för akut behandling. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-11-15.

För priser och ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

# ”Update on therapies for advanced Parkinson’s disease”

*Sammandrag från en föreläsning av professor Angelo Antonini, Venedig*

Svenska Parkinsonakademien arrangerade i oktober en seminarieturné där Angelo Antonini, professor i Neurologi vid Parkinson Department and Movement Disorders Unit, IRCCS San Camillo, Venedig, var inbjuden. Han gav två mycket uppskattade dragningar av en föreläsning med titeln ”Update on therapies for advanced Parkinson’s disease – patient selection” vid Sahlgrenska universitetssjukhuset respektive Lunds universitetssjukhus. Här följer ett referat av **Per Odin**, professor vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes Universitetssjukhus.

**Inledningsvis talade Angelo Antonini** om de olika milstolpar som många patienter passerar under sjukdomsprogressionen. Först kommer ofta pre-motoriska symtom som luktbortfall, sedan stelhet och andra motorsymtom som ligger till grund för diagnos. Efter en tids sjukdom uppkommer ofta komplikationer som levodopainducerad dyskinesi och freezing of gait och i senare stadier drabbas många av demens. Antonini själv menade att när en milstolpe är passerad finns det ingen återvändo och han betonade därför vikten av att undvika eller åtminstone skjuta upp uppkomsten av dyskinesier, för att på så sätt förlångsamma symtomprogressionen.

Det finns ett klart samband mellan levodopados och uppkomst av motorkomplikationer, ju högre dos levodopa desto större är sannolikheten att dyskinesier uppstår. Men han berättade också om en nyligen publicerad studie där Cilia et al

*”Antonini själv menade att när en milstolpe är passerad finns det ingen återvändo och han betonade därför vikten av att undvika eller åtminstone skjuta upp uppkomsten av dyskinesier, för att på så sätt förlångsamma symtomprogressionen.”*





undersökte hur lång tid efter sjukdomsdebuten komplikationer som dosglapp ("wearing-off") och dyskinesier uppkom hos en italiensk patientgrupp.<sup>1</sup> Gruppen jämfördes med en tidigare obehandlad patientgrupp från Ghana. Den italienska patientgruppen påbörjade levodopabehandling efter 3,5 års sjukdom och dyskinesier började uppkomma efter 3 års behandling, alltså 6,5 år efter sjukdomsdebuten. Den ghananska patientgruppen däremot påbörjade levodopabehandling först efter nästan 6 års sjukdom men dyskinesier uppkom redan efter 1 års behandling, 7 år efter sjukdomsdebuten. En odds ratio-analys visade att en hög dos levodopa ökade risken för både wearing-off och dyskinesier, men att antal år med sjukdomen hade ännu större påverkan. Hur lång tid levodopabehandlingen pågått hade ingen påverkan. Alltså, hävdade Antonini, är antal sjukdomsår en viktigare orsak till utvecklingen av dyskinesier än vilken behandling som ges.

#### **LITET TERAPEUTISKT FÖNSTER**

Antonini visade sedan data från en studie med patienter på peroral levodopabehandling som nyligen hade fått dyskinesier för första gången.<sup>2</sup> Dessa patienter gavs en infusion med levodopa och tiden till dess att motorsymtomlindring samt dyskinesier uppkom respektive avtog mättes. Det visade sig att det terapeutiska fönstret var väldigt litet, om inte obefintligt. Alltså, menade han, när en patient väl börjat få dyskinesier är det ofta väldigt svårt att få en bra behandlingseffekt utan att dyskinesier visar sig på samma gång.

Därefter fortsatte professor Antonini att prata om hinder för levodopa på vägen från munnen till hjärnan. Han påpekade att Tolosa och hans medarbetare redan 1975 pekade ut oregelbunden magtömning som en av de viktigaste orsakerna bakom fluktuationer av levodopanivåer i plasma och relaterade fluktuationer av kliniska symtom.

#### **BEHANDLING AV PATIENTER I KOMPLIKATIONSFAS**

Professor Antonini gav sedan en kort översikt av vad som finns i horisonten vad gäller nya perorala läkemedel, såsom adenosin A2 receptorantagonister, MAOB- respektive COMT-hämmare och extended-release levodopa. Preparaten har kommit olika långt i klinisk utveckling, men hittills antyder studieresultaten över lag en möjlig reduktion med 1-1,5 timme i OFF-tid per dygn.<sup>3,4</sup>

Därefter gick han in på de behandlingsalternativ som finns tillgängliga idag för patienter i komplikationsfas där tablettbehandling ger otillräcklig effekt, det vill säga neurokirurgisk behandling i form av deep brain stimulation (DBS) och pumpbehandlingar med subkutan apomorfininfusion och levodopa-karbidopa intestinal gel (LCIG). Han presenterade resultat från en randomiserad kontrollerad dubbelblind, dubbeldummy studie som han är medförfattare till, där effekten av pumpbehandling med LCIG jämfördes med optimerad peroral levodopabehandling på parkinsonspatienter i komplikationsfas.<sup>5</sup> Båda patientgrupperna hade inlednings-

vis 6-7 timmar OFF/dag och detta förbättrades under den tolv veckor långa studien med fyra timmar i pumpgruppen jämfört med två timmar i tablettgruppen. Motsvarande ökning av tid i ON utan dyskinesier skedde i båda grupperna. Han betonade även att förbättringen i OFF-tid var oberoende av patientens ålder. En tredjedel av patienterna hade problem med dyskinesier i mer än en timme per dygn vid studistarten och i denna subgrupp patienter minskade tiden med dyskinesier i medeltal med två timmar per dygn hos de som behandlades med LCIG. Noggrann dositering gjordes i båda grupperna, vilket troligtvis åtminstone delvis kan förklara förbättringen i ON/OFF-tid som sågs i kontrollgruppen med peroral tablettbehandling. Dock ökades levodopadosen i kontrollgruppen med ca 400 mg/dygn, jämfört med ca 100 mg/dygn i LCIG-gruppen.

*”Fortfarande finns det många studier som skulle kunna bli av värde rörande de avancerade behandlingarna.”*

## BEHANDLING AV ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Därefter bytte Antonini fokus till icke-motoriska symtom och exempel gavs på nya studier gällande möjliga framtida behandlingsalternativ av dessa. En långverkande 5-HT<sub>2A</sub> antagonist har i en studie visat förbättring av parkinsonrelaterad psykos efter en månads behandling.<sup>6</sup> I en annan studie har en prekursor till noradrenalin, droxidopa, visat god effekt på ortostatisk hypotension.<sup>7</sup> Han visade även de interimdata från en långtidsstudie med LCIG-behandling av parkinsonpatienter i komplikationsfas som han tidigare under 2014 presenterat på American Association of Neurology.<sup>8</sup> LCIG visade sig där förbättra både livskvalitet (PDQ-8 total score) och icke-motoriska symtom (NMSS total score), effekter som höll i sig under de tolv månader som hittills passerat.

Vikten av tidig initiering av avancerade behandlingar diskuterades sedan. Antonini visade data från EARLYSTIM-studien som visade att även parkinsonpatienter i ett relativt tidigt sjukdomsstadium, då ingen patient ännu hade problematiska dyskinesier, får förbättrad livskvalitet (PDQ-39 total score) och förbättrade motorsymtom (UPDRS II-IV score) vid STN-DBS-behandling.<sup>9</sup> Han visade också data från en icke-randomiserad kohortstudie där behandlingseffekt av LCIG och STN-DBS på UPDRS I-IV jämfördes.<sup>10</sup> Båda behandlingarna gav över lag signifikant och likvärdig förbättring av mätparametrarna. Han tog även upp EUROINF-studien där effekten av LCIG och subkutan apomorfinitfusion på motoriska och icke-motoriska symtom jämfördes efter

sex månaders behandling.<sup>11</sup> Båda hade en mycket god och likvärdig effekt på UPDRS III och IV samt NMSS total score. Det som skilde dem åt en aning var effekten på subdomäner av icke-motoriska symtom, där gruppen som fått LCIG visade större förbättringseffekt på subdomänerna sleep/fatigue, gastrointestinal, urinary och sexual function, medan gruppen som fått subkutan apomorfinitfusion visade större förbättring av subdomänen mood/apathy.

Antonini konstaterade sammanfattningsvis att alla tre behandlingsalternativ för Parkinsons sjukdom i komplikationsfas har god och likvärdig behandlingseffekt. Det nuvarande kunskapsläget kräver dock en omarbetning av inklusionskriterierna för behandlingarna. Han menade att dessa behandlingar bör initieras tidigare, innan patienten börjat få problematiska dyskinesier, eftersom det därefter kan vara svårt att få lika bra behandlingseffekt.

## VIKTIGT FÖRHINDRA PROBLEMATISKA DYSKINESIER

Professor Antonini avslutade med att visa en, något dystert, meta-analys av mortalitetsdata.<sup>12</sup> Dödligheten är visserligen bara något förhöjd hos parkinsonpatienter, men den har samtidigt inte minskat sedan de första överlevnadsstudierna gjordes på 1960-talet. Han återkom då återigen till vikten av problematiska dyskinesier och att nyckeln till att förlänga överlevnaden kan ligga i att förhindra dess uppkomst. Därför, menade han, behöver det studeras utifall de avancerade behandlingarna har förmågan att skjuta upp uppkomsten av problematiska dyskinesier.

Fortfarande finns det många studier som skulle kunna bli av värde rörande de avancerade behandlingarna. För pumpbehandlingarna behöver kunskapen förbättras kring deras effekt på icke-motoriska symtom. Det behövs studier kring tidig användning av pump – ”early pump”-studier. Det vore också ytterst värdefullt med randomiserade jämförelsestudier mellan de avancerade behandlingarna. Allt i syfte att optimera val av terapi för de enskilda patienterna och en effektivare användning av avancerad terapi.



**PER ODIN**

Professor i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid Skånes Universitetssjukhus, per.odin@med.lu.se

## REFERENSER

1. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014; 137(10):2731-2742.
2. Nutt JG, Chung KA, Holford NH. Dyskinesia and the antiparkinsonian response always temporally coincide: a retrospective study. *Neurology* 2010; 74(15):1191-1197



3. Antonini A, Poewe W. Adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease: still in the running. *Lancet Neurol* 2014; 13(8):748-749
4. Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30(1):114-120.
5. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, et al.; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2):141-149.
6. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9916):533-540.
7. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 2014; 83(4):328-335.
8. Antonini A, Chaudhuri RK, Yegin A, Bergmann L, Poewe W. Global Long-term Registry on Efficacy and Safety of DUODOPA in Patients with Advanced Parkinson's Disease in Routine Care (GLO-RIA): 12-month interim findings. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2014; abstr. S7.005.
9. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hessekamp H, Navarro SM, Meier N, et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368(7):610-622.
10. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(4):664-670.
11. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rigos A, et al. EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2014; Nov 10. [Epub ahead of print]
12. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29(13):1615-1622.









# Träning hjälper mot gång- och balansproblem vid Parkinsons sjukdom

Kan utmanande balansträning förbättra balans- och gångförmåga hos äldre personer med Parkinsons sjukdom? Och om balans och gång förbättras, leder det även till förbättringar avseende aktiviteter i vardagslivet, såsom att vara mer fysiskt aktiv? Dessa frågeställningar studerades i en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie vid sektionen för Fysioterapi, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset. Resultaten beskrivs här av **Erika Franzén**, docent, universitetslektor och fysioterapeut, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms Sjukhem och **David Conradsson**, doktorand, MSc och fysioterapeut, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset.

**Balanskontroll syftar till** att upprätthålla kroppens stabilitet och hållning, vilket är viktigt för de flesta av vardagens aktiviteter. För att göra detta möjligt krävs ett precist samspel mellan flera av kroppens system (motoriska kommandon, sensorisk information och kognitiva funktioner). I detta samspel kontrolleras kroppens tyngdpunkt i relation till understödsytan vid samtliga rörelser, även vid stillastående. Sådana justeringar är möjliga tack vare att muskler aktiveras i noggranna sekvenser och med hjälp av feedback från de sensoriska systemen (visuella, vestibulära och somatosensoriska) av pågående rörelser och kroppsposition. Därtill bidrar det kognitiva systemet till att rörelser och våra justeringar anpassas till utformningen av miljön, att vi simultant kan processa flera uppgifter samt hjälper oss med en ständigt uppdaterad riskbedömning över situationen.

Med hänsyn till detta komplexa samspel är det inte konstigt att balanskontrollen försämras om något av kroppens system degenereras. I Sverige är fallskadorna ett stort folkhälsoproblem som årligen medför att omkring 1.600 personer avlider och att 300.000 personer behöver akutsjukvård enligt Myndigheten för samhällsskydd och beredskap, MSB. Äldre personer med Parkinsons sjukdom är en särskild riskgrupp för fall, där den samlade forskningen har påvisat att uppemot 2 av 3 faller under en tremånadersperiod och av dessa fall leder 25% till skador.<sup>1</sup>

## **BALANSKONTROLL BEHÖVS I DET DAGLIGA LIVET**

Vid Parkinsons sjukdom påverkas balansförmågan på många olika sätt, bland annat av rigiditeten, de inskränkta rörelserna, den avvikande kroppshållningen och de nedsatta balansreaktio-

nerna. Degeneration av basala ganglierne resulterar även i svårigheter för kroppens feedback-system, vilket medför en nedsatt förmåga att integrera de olika sensoriska signalerna och därmed att kunna tolka och värdera hur kroppen rör sig. Ser man till de krav som ställs på rörelse och förflyttningar i vardagen så är anpassningsförmåga ett nyckelord. I synnerhet måste vi anpassa gångmönstret för att inte kollidera med hinder eller personer i en ofta föränderlig och oförutsebar miljö; faktum är att hälften av de steg vi tar i vardagen syftar till att förändra gångriktningen. Svårigheter att ändra riktning och vända vid gång är ett stort problem vid Parkinsons sjukdom som orsakar upphakningar av motoriken, så kallade "frysningar", och även fall.

Aktiviteter i vardagen kräver även att uppmärksamhet kan riktas mot flera uppgifter simultant (så kallad "dual-"

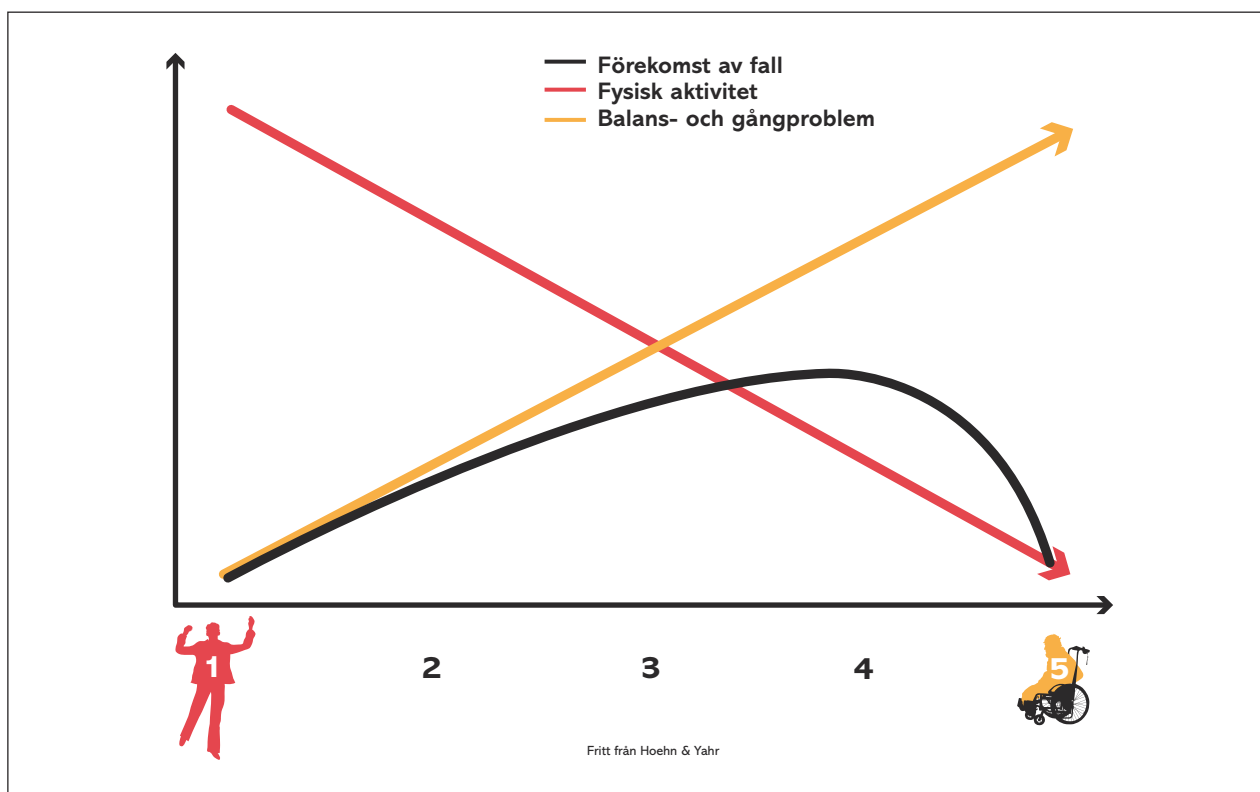


Bild 1. Fysisk aktivitet, gång- och balansproblem och förekomsten av fall i relation till sjukdomsförloppet (Hoehn & Yahr) vid Parkinsons sjukdom. Redan tidigt i sjukdomen uppdygas gång- och balansproblem och en minskning av den fysiska aktiviteten. Förekomsten av fall ökar till en början för att sedan avta senare i sjukdomsförloppet då individen blir mindre aktiv och utsätter sig för mindre riskfyllda situationer.

eller "multi-tasking"), såsom att gå runt i en livsmedelsbutik full av människor samtidigt som man försöker komma ihåg de saker man planerade att handla. Forskning har visat att personer med Parkinsons sjukdom har svårare än andra att göra flera saker samtidigt och att dessa situationer begränsar rörelsekontrollen och ökar risken för fall.<sup>2</sup> Orsaken till dessa besvär är idag inte helt kartlagda, men felprioriteringar med för lite uppmärksamhet på gång- och balansuppgiften eller att de motoriska kommandona i sig kräver för mycket uppmärksamhet är två teorier.<sup>3</sup> Oberoende av vad som orsakar dessa besvär, så kan vi i vardagen inte undvika att utsättas för situationer där uppmärksamhet måste delas upp på flera uppgifter. För personer med Parkinsons sjukdom kan dessa situationer få allvarliga konsekvenser såsom fall och skador. När vi utformar träningsprogram för balansbesvär vid Parkinsons sjukdom är det därför viktigt att beakta sjukdomens specifika symtombild i kombination med vardagens mångfasetterade kravprofil.

**"Med hänsyn till detta komplexa samspel är det inte konstigt att balanskontrollen försämras om något av kroppens system degenereras."**

#### FYSISK TRÄNING – MEN HUR?

I takt med att symtombilden vid Parkinsons sjukdom tilltar förvärras balansbesvärerna vilket medför att fall blir vanligare samt att den fysiska aktiviteten minskar (se Bild 1). I vår forskning fokuserar vi på de mellersta stadierna (mild till måttlig sjukdomsgrad, Hoehn & Yahr 2 och 3) av Parkinsons sjukdom. Detta är ett skede som beskrivits som "komplikaionsfasen" i sjukdomsförloppet, vilket kan innebära nedsatt och ojämn medicineffekt, mer påtagliga balansbesvär, ökad förekomst av fall och nedgång i fysisk aktivitet. Endast 27% av äldre med mild till måttlig Parkinson når upp till Socialstyrelsens rekommendationer om 150 minuter fysisk aktivitet

av måttlig intensitet.<sup>4</sup> Eftersom flertalet studier har visat att antiparkinsonläkemedel inte har särskilt god effekt på balansförmågan,<sup>5</sup> är det viktigt att erbjuda dessa personer kompletterande behandlingar.

Fysisk träning betraktas idag som en viktig del av behandlingen av Parkinsons sjukdom med ett starkt klinisk och vetenskapligt stöd<sup>6</sup>, samt med en potentiell neuroprotektiv effekt både inom och utanför basala ganglierna.<sup>7,8</sup> Forskningen inom detta område går fort framåt, men det kvarstår fortfarande många kunskapsluckor avseende utformningen av träningen, såsom dosering, intensitet och hur länge, samt vilken typ av träning som är bäst lämpad





# ”Forskning har visat att personer med Parkinsons sjukdom har svårare än andra att göra fler saker samtidigt och att dessa situationer begränsar rörelsekontrollen och ökar risken för fall.”

## POSITIVA EFFEKTER PÅ BALANS- OCH GÅNGFÖRMÅGA

Vi har utvärderat denna träning före och efter träningsperioden samt vid 6 och 12 månader efter avslutad träning. I dagsläget har vi analyserat korttidseffekten (se publikation nedan) som visar på att träningen förbättrar balansförmåga samt ökad gångförmåga avseende ökad hastighet genom en ökning i steglängd. Med hänsyn till att Parkinsons sjukdom medför långsam gånghastighet på grund av kort steglängd är detta ett väldigt lovande resultat. Därutöver har resultaten visat på förbättrad förmåga i träningsgruppen att göra två saker samtidigt, såsom att gå och räkna varannan bokstav i alfabetet. Vad som också är intressant är att vi inte enbart kan se effekter på det vi tränar (dvs. gång- och balansförmåga) utan även kan se positiva effekter när fysisk aktivitet (antal steg per dag) utvärderas objektivt med bärbara sensorer (accelerometrar). För denna utvärdering, sågs en positiv trend för träningsgruppen medan kontrollgruppen påvisade en negativ trend i likhet med det progressiva sjukdomsförloppet vid Parkinsons sjukdom. Vi såg även att vissa aktiviteter i det dagliga livet (ADL) förbättrades.

## ANVÄNDBARA RESULTAT I KLINISK MILJÖ

För att ytterligare förstärka resultatet av balansträningen har personerna i träningsgruppen fått Fysisk aktivitet på Recept (FaR) utskrivet efter avslutad träning. Vi fortsätter nu och följer dessa personer under drygt ett års tid för att se om effekterna håller i sig och om programmet leder till en ökad fysisk aktivitet även på längre sikt. De långsiktiga målsättningarna med detta projekt är att skapa effektiva rehabiliteringsprogram för balans- och gångförmåga samt utveckla och implementera dessa metoder i klinik. Vi ser att denna träning

skulle kunna spridas till olika rehabiliteringsaktörer och andra som bedriver träning för personer med Parkinsons sjukdom och därför är vårt nästa steg att implementera och undersöka effektiviteten av detta program i primärvården.

Vi ser att resultaten är direkt användbara i en klinisk miljö samt kan leda till ett bättre omhändertagande av personer med nedsatt gång- och balansförmåga. Vår förhoppning är att dessa resultat inte bara kommer att gynna personer med Parkinsons sjukdom utan även personer med andra neurologiska sjukdomar som resulterar i gång- och balansproblem. Förbättrad balans- och gångförmåga samt ökad fysisk aktivitet kan i långa loppet förebygga fall, minska belastningen på sjukvården samt öka livskvaliteten hos personer med neurologiska sjukdomar.

**Publikation:** ”The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly with Parkinson’s Disease: A Randomized Controlled Trial”. David Conradsson, Niklas Löfgren, Håkan Nero, Maria Hagströmer, Agneta Stähle, Johan Lökk, Erika Franzén. Journal of Neurorehabilitation and Neural Repair, online <http://nnr.sagepub.com/content/early/2015/01/20/1545968314567150.full> (artikeln kan laddas ner gratis).

Studien har finansierats av bland annat Vetenskapsrådet, Parkinsonfonden, Neurofonden, Loo och Hans Östermans stiftelse, Gun och Bertil Stohnes stiftelse och ALF-medel genom avtal mellan Karolinska Institutet och Stockholms läns landsting.

## REFERENSER:

1. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2007; 22(13):1892-1900.

2. Bloem BR, Grimbergen YA, van Dijk JG, et al. The “posture second” strategy: a review of wrong priorities in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci.* 2006; 248(1-2):196-204.

3. Pashler H. Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychol Bull.* 1994; 116(2):220-244.

4. Benka Wallen M, Franzen E, Nero H, et al. Levels and Patterns of Physical Activity and Sedentary Behavior in Elderly Individuals With Mild to Moderate Parkinson Disease. *Phys Ther.* 2015

5. Bohnen NI and Cham R. Postural control, gait, and dopamine functions in parkinsonian movement disorders. *Clin Geriatr Med.* 2006; 22(4):797-812, vi.

6. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD002817. 2013.

7. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson’s disease. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7):716-726.

8. Sehm B, Taubert M, Conde V, et al. Structural brain plasticity in Parkinson’s disease induced by balance training. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(1):232-239.

9. Conradsson D, Löfgren N, Stähle A, et al. Is highly challenging and progressive balance training feasible in older adults with Parkinson’s disease? *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(5):1000-1003.

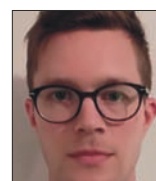
10. Conradsson D, Löfgren N, Stähle A, et al. A novel conceptual framework for balance training in Parkinson’s disease-study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Neurol.* 2012; 12:111.



ERIKA FRANZÉN

Docent, universitetslektor och fysioterapeut, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms Sjukhem [erika.franzen@ki.se](mailto:erika.franzen@ki.se)

FOTO: Christin Philipson



DAVID CONRADSSON

Doktorand, MSc och fysioterapeut, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset

[david.conradsson.1@ki.se](mailto:david.conradsson.1@ki.se)

FOTO: Nilo Rahimi



# TYSABRI® (NATALIZUMAB), FÖR MS-PATIENTER SOM BEHÖVER MER EFFEKT<sup>1</sup>

Referenser:

1. TYSABRI produktresumé 10/2013

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Indikation:** I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller glatirameracetat; 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 symtom 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 understödande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se).**

VAR  
4: E VECKA



**TYSABRI**  
(natalizumab)

TYSWE-0166a | 04/2015

# NYTT

Ett nytt reviderat regionalt vårdprogram för CP hos barn och ungdom har getts ut av enheten Vårdgivarstöd inom Stockholms läns landsting med **Kristina Tedroff**, barnneurolog/habiliteringsläkare på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, som en av huvudförfattarna. I denna artikel sammanfattar hon nyheterna i vårdprogrammet.

**Cerebral pares är det vanligaste** rörelsehindret bland barn och ungdom. Cirka 2 på 1.000 föds med denna funktionsnedsättning. Det är en livslång funktionsnedsättning som kräver ett komplext omhändertagande av många olika vårdgivare.

## MÅL OCH SYFTE MED VÅRDPROGRAMMET

Det reviderade vårdprogrammet ska kunna användas av alla, inom både kommun och landsting, som möter unga med CP. Syftet är att kunna identifiera problem i god tid och sätta in behandling innan problemen blir för stora. Programmet är också tänkt att jämnar ut eventuella skillnader i omhändertagandet. Genom tidig identifikation och åtgärd av eventuella svårigheter hoppas man kunna öka hälsa och livskvalitet för dessa barn och ungdomar även i vuxen ålder.

## KÖRKORT

Körkort är viktigt för ungas självständighet. Särskilt viktigt uppfattas det för dem som har svårigheter att ta sig fram eller resa kommunalt, såsom unga med CP. Många med spastisk CP har synfältsdefekter som gör bilkörning olämplig och tidigare upptäcktes detta inte sällan i samband med körkortsprövning. Ett av programmets mål är därför att alla barn med CP och normalbegåvning i god tid, vid cirka 10 års ålder, innan körkort blir aktuellt, ska bedömas när det gäller synförmåga och synfält. På så sätt kan de barn som visar sig ha synfältsdefekter eller andra synmässiga hinder för körkort i god tid få kännedom om detta.

## UNDERVIKT

Undervikt är vanligt bland barn och ungdomar med CP. En svensk uppföljning visar att 56 % av barnen med dyskinetisk CP mellan 4 och 13 år är underviktiga, och 28 % av de med

bilateral spastisk CP. Orsaken till undervikten är bl.a. svälj-svårigheter, dysfagi. Bettavvikelse, hyper- eller hypotonus i tugg- och ansiktsmuskulaturen är också vanligt. Dessutom bidrar de ökade muskelspänningarna, spasticiteten eller dystonin, till ett ökat energibehov. Ibland måste nutritionen ske via gastrostomi eller PEG. Att få i sig tillräckligt med näring kan ta flera timmar, och ibland måste barnet även ha pump för matning i PEG nattetid.

Jämfört med friska barn besväras dessutom barn med CP oftare av så kallad gastroesofageal reflux (GER) och förstoppning. GER innebär att maginnehåll åker upp i matstrupen. Både GER och förstoppning har en rad negativa effekter. Bland annat påverkas aptiten och lusten att äta negativt, muskeltonus ökar och GER kan ge lungproblem och infektioner.

Undervikt påverkar hela barnets utveckling, både fysiskt, psykiskt och kognitivt. Fysiskt med bristsjukdomar, dålig läkningsförmåga, benskörhet och frakturer. Psykiskt med trötthet, minskad mental uthållighet och sämre livskvalitet. Kognitivt med försämrad intellektuell förmåga och lägre delaktighet i skolan. Ett ytterligare mål med programmet är därför att nutritionsstatus och tillväxt ska utvärderas kontinuerligt och att fullständiga tillväxtkurvor ska finnas i journalen.

## NYHETER

Nyheter i det reviderade vårdprogrammet finns framför allt i kapitlen som handlar om Motorik, Smärta, Sexualitet, Hörsel och Kommunikation, även om de flesta kapitel är uppdaterade i viss utsträckning.

## MOTORIK OCH SPASTICITET

Motorisk funktionsnedsättning och spasticitet är kardinalsymtom vid CP. Spasticitet har tidigare ansetts som huvud-



# VÅRDPROGRAM



*för CP hos barn  
och ungdom*

orsak till kontrakturer. En neurokirurgisk behandlingsmetod som går ut på att åstadkomma en permanent spasticitetsreducerande effekt genom att skära av afferenta excitatoriska nervfibrer där de går in i ryggmärgen via dorsalerötterna, så kallad Selektiv Dorsalrots Rizotomi (SDR), har långtidsstuderats under senare år. Studierna visar att spasticiteten efter 10 år är helt eller nästan helt borta i ben och höfter. Men behovet av "kontrakturkirurgi" minskade inte nämnvärt, vilket tyder på att spasticitet inte är enda orsaken till kontrakturer. Inte heller ledde ingreppet till långsiktig grovmotorisk förbättring.

*"Syftet är att kunna identifiera problem i god tid och sätta in behandling innan problemen blir för stora."*

#### STYRKETRÄNING

Tidigare sa man att styrketräning orsakar ökad spasticitet. Men studier som gjorts de senaste 20 åren har istället visat positiva effekter. "Single case"-rapporter visar att regelbunden styrketräning under 1-2 år successivt förbättrade funktionen. Men sannolikt måste träningen utföras regelbundet och under lång tid för att ge funktionell vinst. Styrkan ökar däremot även vid kortare träning. Därför bör styrketräning ingå i sjukgymnastiken och samplaneras med andra aktiviteter.

#### SMÄRTA

70 % av vuxna med CP uppger att de har dagliga smärtor. Det finns inte så många studier gjorda på barn, men i Seattle intervjuades 20 barn och unga och av dem uppgav 14 att de besvärats av smärta de senaste tre månaderna, framförallt i ben och fötter. Smärta är den faktor som ensamt sänker livskvaliteten mest. Steg ett är att uppmärksamma att barnet har smärta. Smärtsignalerna ser olika ut beroende på barnets eller ungdomens förmåga att kommunicera verbalt och även den kognitiva utvecklingsnivån. Ändringar i kroppsspråket, förhöjd puls, svettningar eller snabb andhämtning kan vara tecken på smärta. Den som känner barnet väl kan ofta läsa av lättare. Programmet ska peka på att det kommit fler förslag till analgetika. Om smärtan beror på spasticitet hjälper muskelavslappnande läkemedel. Baklofen sänker tonus vid spasticitet och dystoni. Alfa-2-adrenerga agonister minskar den spinala excitationen. Det är viktigt att komma ihåg att bensodiazepiner inte har någon smärtlindrande effekt, utan de är endast ångestlindrande, sederande och tonusminskande.

#### SEX

Avsnittet om sex har utökats betydligt. Frågan bör finnas med under barnets hela utveckling, men bör speciellt uppmärksammas under puberteten. Det är då identitet och själv-

ständighet ska formas för att leda till vuxenblivande. Att ha erfarenhet av romantiska relationer bidrar till ökat självförtroende och en känsla av kompetens. Sexualiteten skiljer sig inte mellan ungdomar med CP och typiskt utvecklade ungdomar. Det är viktigt att inte undvika frågan, utan ge råd och stöd. I en svensk studie som gjordes 2008 intervjuades svenska ungdomar med CP om sexualitet. Studien visade att före studien hade ingen pratat med dem om sex; de hade till och med uteslutits från skolans ordinarie sexualupplysning. Ungdomsmottagningar kan vara till stor hjälp. Just när det gäller frågor om sexualitet är det ofta bättre att prata med någon utanför familjen, då det stärker självständighetssträvandet.

Nytt i programmet är ämnet sexuellt utnyttjande. Tyvärr vet vi att funktionshindrade barn och ungdomar kan råka ut för sexuella övergrepp. Det är viktigt att stärka kunskapen om den egna kroppen och sin sexualitet hos barn och ungdomar med CP. Ett utdraget vårdbehov kan försvåra ett kroppsligt självbestämmande och barnet/ungdomen kan behöva stöd för att upprätthålla den egna kroppens gränser.

#### KOMMUNIKATION

Att kunna kommunicera med ord är en av människans kännetecken. Barn och ungdomar med CP har ofta tal-, språk- och kommunikationsproblem. Orsakerna kan vara både kognitiva och motoriska. Ny klassifikation av tal är Viking Speech Scale, och ny klassifikation av kommunikation är Communication Function Classification System, CFCS. Samband mellan kommunikationsförmåga/talförmåga, motorisk och kognitiv förmåga samt neuroradiologiska fynd har påvisats.

#### HÖRSEL

Hörselnedsättning förekommer hos cirka 7-12 % av barn med CP. Särskilt stor är risken för hörselskada efter kärnikterus, svår syrebrist vid förlossningen, mycket låg födelsevikt eller hjärnhinneinflammation i nyföddhetsperioden. Hörselskadan kan vara lokaliserad på olika ställen och vid en del så kallade centrala hörselskador kan hörtröskeln vara normal, men förmågan att tolka tal eller komplexa ljud är nedsatt.

Eftersom hörselnedsättning kan missas även på ett i övrigt friskt barn och misstanken kan uppstå först när talutvecklingen är försenad eller utebliven, påvisar detta kapitel att det är ännu svårare att tolka en försenad talutveckling hos ett barn med CP. I kapitlet finns därför praktiska tips på vad man bör fokusera på när hörselutvecklingen bedöms.

Vårdprogrammet i sin helhet kan laddas ner här: [www.vardgivarguiden.se](http://www.vardgivarguiden.se)



**KRISTINA TEDROFF**

Docent, barnneurolog/habiliteringsläkare på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset  
[kristina.tedroff@ki.se](mailto:kristina.tedroff@ki.se)



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

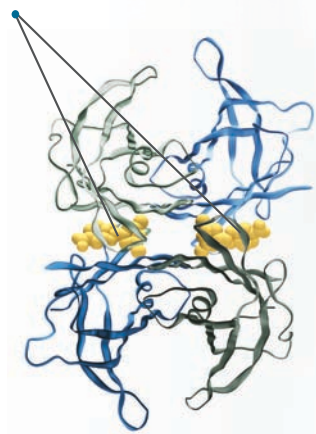


Ett genombrott vid TTR-FAP<sup>1</sup>

**Stabiliserar  
proteinet<sup>2</sup>.**

**Fördröjer neurologisk  
progression<sup>2</sup>.**

**VYNDAQEL** binder selektivt till  
transtyretinkomplexen  
och stabiliserar dem<sup>1,2</sup>.



**Referenser:**

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

**Vyndaqel®** (tafamidis meglumin) N07XX08. Rx-läkemedel utanför subventionssystemet. 20 mg mjuka kapslar. **Godkänd indikation:** Vyndaqel är indikerad för behandling av transtyretinamyloidosis (TTR-amyloidosis) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med Vyndaqel. Senaste översyn av produktresumén: 2014-09-25. För mer information se [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) eller [www.fass.se](http://www.fass.se).

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Pfizer AB  
Vetenskapsvägen 10  
191 90 Sollentuna  
Tel: 08-550 520 00  
Fax: 08-550 520 10  
[www.pfizer.se](http://www.pfizer.se)











## Läkemedel mot Alzheimers sjukdom: Var står forskningen idag?

Dagens läkemedel mot Alzheimers sjukdom kan lindra symtomen, men hejdar inte sjukdomsprocessen. Intensiv forskning pågår för att finna effektiva framtida läkemedel. Hur långt man har kommit idag sammanfattas här av **Göran Hagman, Alina Solomon, Francesca Mangialasche, Pia Andersen, Bengt Winblad, Piia Kivipelto** och **Niels Andreasen** vid Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm.

**Alzheimers sjukdom (AS)** är i sin sporadiska form den i särklass vanligaste demenssjukdomen. Den utgör ca 70% av demensfallen. Sjukdomen präglas dels av den speciella kognitiva symtomutvecklingen, dels av en komplex neurodegenerativ process. Ur neuropatologisk synvinkel är AS en proteinopati med två huvudsakliga särdrag: intracellulära inklusioner av proteinet tau och extracellulära inlagringar av proteinet  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ). De förstnämnda bildar s.k. neurofibrillära nystan, de sistnämnda amyloida (senila) plack. Dessa patologiska proteinaggregat uppträder vid skilda tidpunkter i den neurodegenerativa processen och på olika predilektionsställen i hjärnan, varifrån de sedan sprids till andra hjärnområden enligt ett systematiskt mönster. Onormalt tau ses allra först i noradrenerga neuron i hjärnstammens locus coeruleus, varefter olika komponenter i limbiska systemet drabbas. Högre associationscortex påverkas inte förrän i sena patologiska skeden och det är i regel först då som patienternas symtomgrad motsvarar gängse kriterier för demens. Notabelt är också att tauförändringar uppträder ungefär tio år före de första observerbara inlagringarna av  $A\beta$ .

Både tau och  $A\beta$  är måltavlor för en intensiv läkemedelsutveckling, som i Sverige omfattar både experimentella studier och kliniska prövningar av olika substanser. Här ingår bland annat aktiva och passiva vaccinationer, gammasekretashämmare, neurotrofiner, mitokondriemodulering, statiner och omega-3-fettsyror. De AS-läkemedel som använts hittills (Figur 1) lindrar symtomen men hejdar inte sjukdomsprocessen. Förutom en mängd randomiserade kliniska prövningar pågår prekliniska studier av en rad substanser som har potential att modifiera sjukdomsprocessen (Tabell 1).

### BEFINTLIGA LÄKEMEDEL

Kolinesterashämmarna donepezil, galantamin och rivastigmin är i Sverige godkända mot lindrig och medelsvår AS. Preparaten förbättrar de kognitiva och beteendepsykiatriska

TABELL 1. LÄKEMEDELSUTVECKLING FÖR ALZHEIMERS SJUKDOM (VERKNINGSMEKANISMER)

\* GODKÄNDA LÄKEMEDEL

|                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KOLINERGA MEDEL</b>                                                                                                                                                                                           |
| Acetylkolinesterashämmare: <i>Donepezil*</i> , <i>Rivastigmin*</i> , <i>Galantamin*</i> , <i>Huperzine-A</i> , <i>Phenserine</i> , <i>Ladostigil (TV3326)</i> , <i>Memoquin</i>                                  |
| Muskarin M1-receptorstimulerare: <i>Talsaclidine</i> , <i>AF102B</i> , <i>AF267B</i>                                                                                                                             |
| Nikotinreceptorstimulerare: <i>ABT089</i> , <i>AZD3480</i> , <i>EPV6124</i> , <i>EPV5141</i>                                                                                                                     |
| <b>NMDA-RECEPTORBLOCKERARE</b>                                                                                                                                                                                   |
| <i>Memantin*</i>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>MITOKONDRIESKYDDANDE MEDEL</b>                                                                                                                                                                                |
| <i>Latrepirdin</i>                                                                                                                                                                                               |
| <b>AMYLOID-RELATERADE MEDEL</b>                                                                                                                                                                                  |
| ↓ <b>Aβ produktion</b>                                                                                                                                                                                           |
| APP mRNA translationshämmare: <i>Phenserine</i>                                                                                                                                                                  |
| BETA-SEKRETASHÄMMARE:                                                                                                                                                                                            |
| - PPAR-γ agonist (peroxisome proliferated activated receptor-γ): <i>Rosiglitazone</i> , <i>Pioglitazone</i>                                                                                                      |
| - M1 muskarinstimulerare: <i>AF102B</i> , <i>Talsaclidine</i>                                                                                                                                                    |
| - <i>CTS21166</i>                                                                                                                                                                                                |
| - Immunoterapi: anti-β-site antikroppar (BBS1), anti-BACE1 antikroppar                                                                                                                                           |
| - Normal cellulär form av prionprotein (PrPC)                                                                                                                                                                    |
| GAMMA-SEKRETASHÄMMARE:                                                                                                                                                                                           |
| - <i>Semagacestat (LY450139)</i> , <i>Begacestat (GSI-953)</i> , <i>BMS-708163</i> , <i>PF3084014</i> , <i>NIC5-15</i> , <i>MK0752</i> , <i>E2012</i>                                                            |
| GAMMA-SEKRETASMODULATORER                                                                                                                                                                                        |
| - SALAs: <i>Tarenflurbil</i>                                                                                                                                                                                     |
| - <i>CHF5074</i> , <i>E2012</i> , <i>NGX series compound</i> , <i>GSM-1</i>                                                                                                                                      |
| ALFA-SEKRETASAKTIVERARE                                                                                                                                                                                          |
| - GABAA receptormodulator: <i>Etazolate (EHT0202)</i>                                                                                                                                                            |
| - <i>Bryostatin-1</i> , <i>Exebryl-1</i>                                                                                                                                                                         |
| ↓ <b>Aβ aggregation</b>                                                                                                                                                                                          |
| - <i>Tramiprosate</i> , <i>Scyllo-inositol (AZD-103 or ELND005)</i> , <i>Epigallocatechin-3-gallate</i> , <i>Exebryl-1</i> , <i>RS-0406</i> , <i>SEN1269</i> , <i>SP-233</i>                                     |
| - Metal protein attenuating compounds: <i>Clioquinol (PBT1)</i> , <i>PBT-2</i>                                                                                                                                   |
| ↑ <b>Aβ eliminerings (immunoterapi)</b>                                                                                                                                                                          |
| Aktiv immunoterapi: <i>AN-1972 (QS-21)</i> , <i>CAD106</i> , <i>ACC-001</i> , <i>V950</i> , <i>ACI-24</i> , <i>AFFITOPES AD01 och AD02</i>                                                                       |
| Passiv immunoterapi: <i>Bapinezumab (AAB-001)</i> , <i>Solanezumab (LY2062430)</i> , <i>PF04360365</i> , <i>GSK933776</i> , <i>R1450</i> , <i>(RO4909832)</i> , <i>MABT5102A</i> , <i>Immunoglobulins (IVIg)</i> |
| <b>TAU-RELATERADE MEDEL</b>                                                                                                                                                                                      |
| GSK-3 hämmare: <i>Lithium</i> , <i>Valproate</i> , <i>NPO31112</i> , <i>NP12</i>                                                                                                                                 |
| Antiaggreganter: <i>Methylthioninium-chloride</i> , <i>Davunetide (AL-108)</i> , <i>AL-208</i> , <i>Nicotinamide</i> , <i>Minocycline</i>                                                                        |
| <b>NEUROTROFINER</b>                                                                                                                                                                                             |
| <i>Nervtillväxtfaktorer (NGF, BDNF)</i>                                                                                                                                                                          |
| <b>ANDRA STRATEGIER</b>                                                                                                                                                                                          |
| Omega-3 fleromättade fettsyror (PUFAs): <i>Docosahexaenoic acid (DHA)</i>                                                                                                                                        |
| Antioxidanter: <i>M-30</i> , <i>Vitamin E</i>                                                                                                                                                                    |
| Statiner                                                                                                                                                                                                         |
| Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) hämmare: <i>PF-04494700 (TTP488)</i>                                                                                                                          |
| Serotoninmedel: <i>SB-742457</i>                                                                                                                                                                                 |



symtomen och har även effekt på patienternas funktionella och globala kliniska status.

Acetylkolinesterashämmare blockerar enzymet som bryter ned acetylkolin (ACh), så att den typiska bristen på ACh vid AS motverkas; rivastigmin blockerar även butylkolinesteras. Kolinesterashämmarna har möjligen även nervskyddande effekter genom att minska produktionen av A $\beta$ , modulera isoformer av acetylkolinesteras och öka antalet nikotinreceptorer.

Ett fjärde tillgängligt läkemedel är NMDA-receptorantagonisten memantin. Det kan förbättra kognition, beteende och funktionellt status. Memantin är godkänt mot medelsvår och svår AS, både som monoterapi och kombinerat med kolinesterashämmare. Memantin minskar den glutamatrelaterade excitotoxiciteten och kan ha nervskyddande effekter genom: minskning av betaamyloidtoxicitet och mikrogliainducerad inflammation, modulering av taufosforylering och ökning av neurotrofiska faktorer från astrocyter.

**”Dessa patologiska proteinaggregat uppträder vid skilda tidpunkter i den neurodegenerativa processen och på olika predilektionsställen i hjärnan, varifrån de sedan sprids till andra hjärnområden enligt ett systematiskt mönster.”**

#### LÄKEMEDELSUTVECKLING

Alzheimerforskningen har länge dominerats av den s.k. amyloidhypotesen. Grundantagandet är att toxiskt A $\beta$  driver sjukdomsprocessen på samma sätt vid sporadisk AS som vid sällsynta familjebundna former med tidig symtomdebut och kända mutationer i amyloidprecursorproteinet (APP) och kofaktorer som påverkar APP-spjälkningen. Enligt en version av amyloidhypotesen orsakas neurondöden vid AS således av en intermediär, felveckad oligomer av A $\beta$  snarare än av de slutligt inlagrade A $\beta$ -fibrillerna. Strukturförändringen hos A $\beta$  leder till att proteinet blir mindre lösligt, bildar fibriller och slutligen extracellulära amyloida plack. De flesta pågående studier är därför inriktade mot A $\beta$ . Olika angreppssätt provas:

#### MINSKA A $\beta$ -PRODUKTIONEN

Måltavlan är de enzymer som klyver amyloidprecursorproteinet (APP). Beta- och gammasekretaser deltar i bildningen av A, medan alfasekretas klyver APP på ett sätt som förhin-

drar att A produceras. Både beta- och gammasekretaser påverkar dock fler proteiner än APP, vilket gör det svårt att utveckla läkemedel utan biverkningar. Gammasekretashämmare kan således ge hematologiska och gastrointestinala biverkningar, hudreaktioner eller ändringar i hårfärgen; dessa biverkningar beror på gammasekretasets effekter på Notch-proteinet. Avslutade fas III-prövningar med rosiglitazon (betasekretashämmare) eller tarenflurbil (gammasekretasmodulator) har inte visat några kliniska effekter vid AS, men andra läkemedelskandidater som alfasekretasaktivatörer testas nu i fas I eller II.

#### HÄMMA AGGREGATION AV A $\beta$

Hit hör s.k. icke-peptidiska antiaggreganter, som är kemiskt heterogena och vilkas farmakodynamik inte är helt utredd. Möjliga verkningsmekanismer är att binda A $\beta$ -monomerer, förhindra oligomerisering och tillåta eliminering; möjligen interagerar de med A $\beta$ -oligomerer, neutraliserar deras toxicitet och underlättar eliminering. Det gäller att hitta läkemedelskandidater som har hög biotillgänglighet i centrala nervsystemet men låg immunogenicitet och toxicitet. Första generationen antiaggreganter bestod inte provet: homotaurin (Alzhemed<sup>TM</sup>) var ineffektivt i Alphase-studien i USA (fas III) och en europeisk fas III-studie avbröts; kliokinol (PBTL) gav positiva resultat i fas II men tillverkningsproblem stoppade vidareutvecklingen. Flera studier pågår dock med andra generationens förbättrade antiaggreganter (Tabell 1).

#### ÖKA ELIMINERING AV A $\beta$

Metoder med aktiva och passiva immunisering syftar till att förhindra att det bildas toxiskt A och till att ta bort lösligt och aggregerat A. Det finns minst tre olika mekanismer som kan bidra till att avlägsna A: solubilisering genom antikroppsbindning till AP; mikrogliafagocyterar opsoniserat A; A extraheras från hjärnan av antikroppar i plasma ('sink hypothesis'). Det första anti-A-vaccinet som testades på människor var AN-1972. Fas II-studien stoppades dock p.g.a. aseptisk meningoencefalit hos vissa deltagare. Enligt studien kan patienter uppenbarligen svara på immunisering med A-42 och nå acceptabla koncentrationer av A-antikroppar, även om inte alla producerade höga IgG-nivåer. Meningoencefaliten orsakades av cytotoxiska T-celler eller autoimmuna reaktioner mot AN-1972. Nya vacciner kommer att undvika neuroinflammation och toxicitet genom att inte stimulera T-celler. Olika understödjande medel och mekanismer för vaccinnadministration används, t.ex. adenovirus, DNA-vaccin och enkedjeantikroppsfragment. Passiv immunoterapi bygger på monoklonala antikroppar eller polyklonala immunoglobuliner riktade mot A för att underlätta eliminering. För närvarande finns bara resultat från en del av fas I- och fas II-prövningarna, med positiva indikationer för både passiva och aktiva strategier.

Immunisering har förstås både fördelar och nackdelar. Aktiv immunoterapi kan garantera konstant höga koncentrationer av antikroppar, vilket gör att man behöver färre återbesök och minskar behandlingskostnaderna. Det är dock svårare att snabbt sänka antikropps-nivån om man behöver kontrollera biverkningarna. Med passiv immunoterapi når

man lättare specifika A $\beta$ -epitoper och kan kontrollera anti-kroppsnivån, så att biverkningarna kan förebyggas bättre. Passiv immunisering kan också vara mer effektiv hos äldre, eftersom vaccinresponser avtar i högre åldrar. En nackdel är dock att behandlingen måste ges intravenöst vid upprepade tillfällen, vilket kräver mer resurser och tid, och ökar därmed kostnaderna. Samtidigt ökar risken något för vasogent ödem och cerebral amyloidangiopati med mikrobldningar. Efter-som de pågående immuniseringsstudierna helt utgår från amyloidhypotesen, kommer resultaten också att bli avgörande för om hypotesen stärks eller förkastas. En i detta sammanhang intressant uppföljningsrapport med obduktionsresultat visade att vaccinering med AN-1972 visserligen kunde ta bort amyloida plack från hjärnan, men patienterna hade ändå utvecklat demenssymtom före döden. Detta tyder på att det inte räcker att avlägsna A $\beta$  för att återställa skadade neuron eller hejda sjukdomsförloppet. Att eliminera lösliga A $\beta$ -oligomerer, vilket bygger på en modifierad version av amyloidhypotesen, skulle dock kunna ge bättre effekter.

**”Både tau och A $\beta$  är måltavlor för en intensiv läkemedelsutveckling, som i Sverige omfattar både experimentella studier och kliniska prövningar av olika substanser.”**

## PÅVERKA TAU

Tau är ett protein som stabiliserar cytoskelettet. Vid AS fosforyleras tau onormalt, vilket leder till intraneuronala inlagringar av tau, s.k. neurofibrillära nystan, som är toxiska för neuronerna. Taufosforylering är ett intressant alternativ till A $\beta$ -metabolism av flera skäl: sambanden mellan tau och kognitiv funktion är mycket starkare, kopplingen mellan specifika kognitiva funktionsbortfall och lokaliseringen av neurofibrillära nystan är tydlig och den diagnostiska specificiteten är mycket högre. Läkemedelskandidater riktade mot tau har flera mekanismer: de hämmar taufosforylerande kinaser eller hämmar tau-aggregering och löser tau-aggregaten.

Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) undersökte om kronisk behandling med valproat (välkänt som psykofarmaka) kunde fördröja utvecklingen av beteenderelaterade symtom hos patienter med lindrig till medelsvår AS. Resultaten tydde på minskad incidens av rastlöshet/psykos, men man fann inga effekter på kognition eller funktionell status. Flera andra potentiella läkemedel befinner sig i kliniska prövningar i fas I eller II med hittills lovande resultat.

## DIMEBON: FRÅN ANTIHISTAMIN TILL AS-LÄKEMEDEL?

Att vidga perspektivet från proteiner till organeller är en ny strategi för Alzheimerbehandling.

Mitokondriedysfunktion uppträder tidigt vid AS, kan leda till synapsskador och apoptos och spelar troligen en viktig roll i neurodegeneration. Flera studier har visat att APP och A $\beta$  kan importeras i mitokondrier, interagera med ATP-produktionen och öka oxidativa skador.

Latrepirdin introducerades i Ryssland som Dimebon, ett icke-selektivt antihistaminpreparat. En liten studie visade positiva effekter på kognitionen hos patienter med AS. I en fas II-studie var latrepirdin säkert, vältolererat och gav förbättringar hos deltagarna. Multicenterstudier pågår nu för att bekräfta dessa resultat, antingen med enbart latrepirdin eller i kombination med donepezil och memantin.

Mekanismerna för latrepirdin är inte fullt utredda och läkemedlet studeras även experimentellt. Den viktigaste hittills kända mekanismen är mitokondrieskyddande.

## ANDRA STRATEGIER

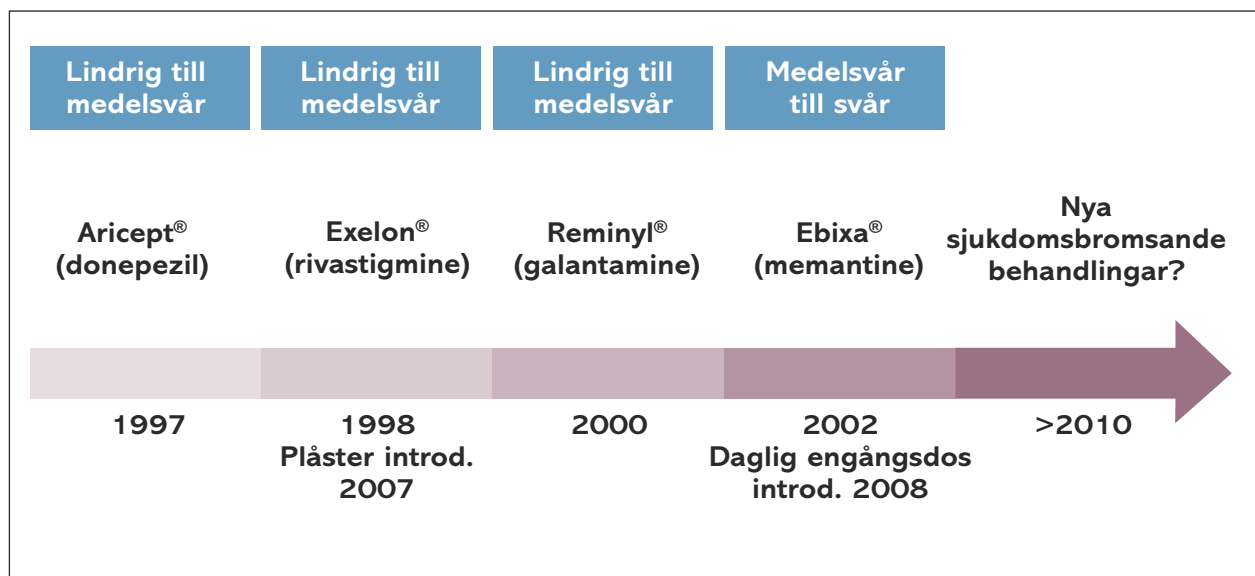
Neurogenes sker i den vuxna hjärnan, bl.a. som svar på skador. Kolinerga neuron i basala framhjärnan är beroende av nervtillväxtfaktor (NGF) för överlevnad och fiberutväxt. Studier har visat att det kan finnas en koppling mellan NGF-rubbning, aktivering av amyloidogena processer och neurodegeneration vid AS. De första studierna hos patienter med AS gjordes genom intracerebroventrikulär infusion av NGF. De positiva effekterna på kognition överskuggades av biverkningar som smärta och viktnedgång, vilket gjorde att studierna avbröts. Alternativa metoder utvecklades. I en fas I-studie testades NGF-leverans ex vivo på åtta patienter. Behandlingen baserades på intracerebral injektion av autologa fibroblaster, genetiskt modifierade för att producera humant NGF. Två patienter utvecklade dock allvarliga biverkningar i form av subkortikala blödningar, även om studien i övrigt rapporterade en minskad kognitiv försämring. Andra kliniska prövningar i fas I och II bygger på NGF-administration in vivo. I en studie som pågår i Sverige opererades kate-trar med NGF-producerande celler in i hjärnan hos sex patienter med AS. Preliminära resultat visar god säkerhet och tolerans, utan svåra biverkningar; några patienter förbättras kognitivt.

Fleromättade fettsyror (t.ex. dokosaheksaensyra, DHA) och antioxidanter (t.ex. vitamin E) har genomgått kliniska prövningar med mestadels negativa resultat. Statiner har hittills inte heller visat några tydliga effekter, men flera studier pågår fortfarande. Andra läkemedelskandidater är serotonerga läkemedel och hämmare av receptorn för glykolyserade slutprodukter (RAGE).

## SLUTSATSER

Ännu återstår mycket arbete innan vi får effektiva behandlingar mot AS. Läkemedelsutvecklingen står inför både teoretiska och metodologiska överväganden. Amyloidhypotesen tar sällsynta familjebundna amyloidsjukdomar som modell för patogenesen vid vanlig AS, och sambandet mellan A $\beta$ -inlagringar i hjärnan och kognitiv funktion är svagt. A $\beta$  och tau börjar ansamlas på olika ställen i hjärnan och med olika





“Vid AS fosforyleras tau onormalt, vilket leder till intraneuronala inlagringar av tau, s.k. neurofibrillära nystan, som är toxiska för neuronerna.”

tidsförlopp, vilket kan betyda att de för AS typiska proteinaggregationerna utgör vävnadsreaktioner utan inbördes kausalsamband i vare sig normalt åldrande eller preklinisk AS. Kliniska prövningar ställs också inför metodologiska problem. En viktig aspekt är urvalet av målgrupp. Patienter med AS är neuropatologiskt heterogena; förutom den klassiska ”rena” bilden med neurofibrillära nystan och amyloida plack kan de ha andra lesioner i hjärnan, t.ex. vaskulära förändringar eller Lewykroppar. Blandade etiologier ses i själva verket i en stor andel av demensfallen, speciellt i de högsta åldersgrupperna. För att skärpa de kliniska prövningarna har man ställt upp kriterier för mer homogena undergrupper med AS-patologi. Tidig diagnos är också viktigt därför att sjukdomsmodifierande effekter kan vara svåra att fastställa hos deltagare som redan har medelsvår AD; de neuropatologiska förändringarna är så långt framskridna att mätbara kognitiva förbättringar inte längre låter sig påvisas. För att mäta sjukdomsmodifierande effekter behövs pålitliga, multidimensionella skalor för kliniska (kognitiva och funktionella) symtom samt biomarkörer (t.ex. hjärnabbildning, ryggmärgsvätska) som är kvantitativt kopplade till sjukdomens förlopp. Stora ansträngningar görs för att lösa dessa problem. Preklinisk forskning fortsätter att upptäcka nya viktiga bitar i Alzheimerpusslet, och flera lovande kliniska prövningar är på gång.

#### GÖRAN HAGMAN

Forskarstuderande, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
goran.hagman@ki.se

#### ALINA SOLOMON

Docent, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
alina.solomon@ki.se

#### FRANCESCA MANGIALASCHE

PhD, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
francesca.mangialasche@ki.se

#### PIA ANDERSEN

Neurolog, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
pia.andersen@karolinska.se

#### BENGT WINBLAD

Professor, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
bengt.winblad@ki.se

#### MIIA KIVIPELTO

Professor, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
mii.kivipelto@ki.se

#### NIELS ANDREASEN

Överläkare, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm  
niels.andreasen@ki.se

Aktuell systematisk litteraturgenomgång och metaanalys indikerar att tungt och långvarigt muskelarbete ofta i kombination med muskeltrauma kan fördubbla risken för att insjukna i ALS. Även exponering för kemikalier (särskilt bekämpningsmedel) verkar medföra en fördubblad risk. Den tidigare diskuterade risken vid exponering för elektromagnetiska fält är sannolikt låg. Sammanvägd analys av exponeringar och resultat indikerar att andra exponeringar än EMF skulle kunna förklara sambandet, t.ex. muskeltrauma till följd av elstötar. I denna artikel ges en sammanfattning kring ALS och riskfaktorer i arbetet av docent **Lars-Gunnar Gunnarsson**, biträdande professor vid Institutionen för Läkarutbildning, Örebro Universitet.

**I västvärlden insjuknar** i genomsnitt årligen 2 personer/100 000 invånare i ALS (incidens) och prevalensen i Sverige är minst 5 per 100 000 invånare. Medianöverlevnaden har de senaste tre decennierna varit 2–3 år även om ett fåtal patienter kan leva tio år eller längre.

Samband mellan ALS och exponering för elektromagnetiska fält har undersökts i 25 epidemiologiska studier och publicerad metaanalys indikerar ett möjligt samband med relativ risk (RR) 1,26 (95% konfidensintervall 1,10–1,44).<sup>1</sup> Metaanalyser av tio andra studier visar statistiskt signifikant fördubblad risk efter exponering för pesticider.<sup>2,3</sup>

#### NYA METAANALYSER AV KVALITETSKLASSADE STUDIER

Aktuella systematiska litteraturöversikter över epidemiologiska studier saknar evidensbaserad kvalitetsklassning av de artiklar som inkluderats i översikt och metaanalys. Detta är ett problem efter-

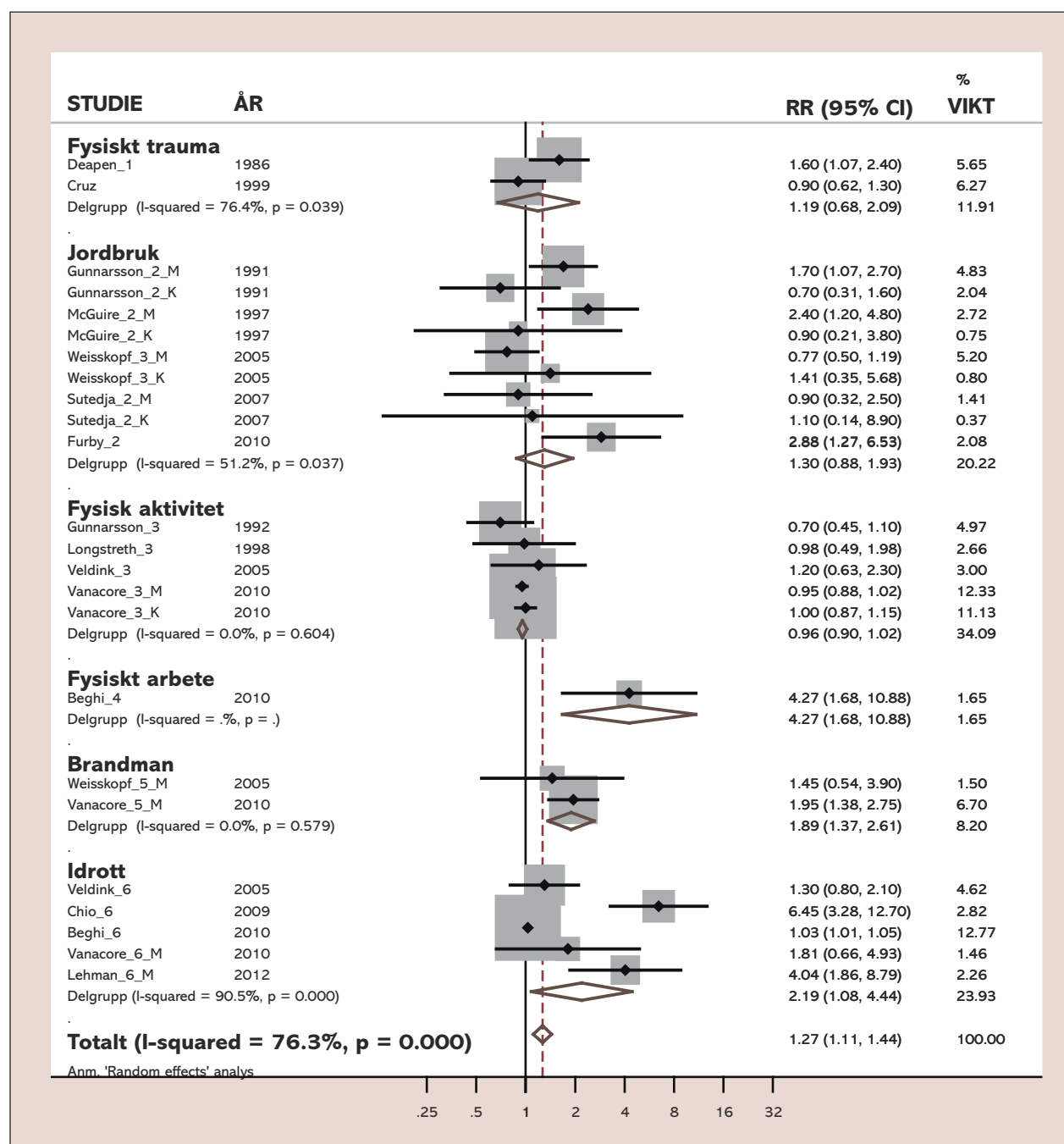
som en studies vetenskapliga värde (evidens) är helt beroende av studiedesign, om och hur man tagit hänsyn till olika typer av bias (skevhet i urval), confounding (förväxlingsfaktorer), etc.

År 2000 publicerade en forskargrupp en checklista för granskning av observationsstudier inför metaanalyser.<sup>4</sup> SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) har utvecklat mallar för kvalitetsgranskning av läkemedels- och behandlingsstudier samt även för observationsstudier.<sup>5</sup> GRADE guidelines (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) erbjuder system för kvalitetsrankning av evidens vid systematiska litteraturöversikter, men även dessa har fokus på behandlingsstudier. I artikelserien belyses vikten av att granska om selektiva urval/bortfall orsakat selektionsbias då det är större sannolikhet att studier som ger signifikanta resultat publiceras än studier med noll-resultat. Både i behand-



# ALS och riskfaktorer i arbetet





Figur 1. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika former av tungt muskelarbete och muskeltrauma studerats. Analys med en 'random effects'-modell med stratifiering för form av arbete. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I<sup>2</sup>).<sup>6</sup>

lingsstudier och i epidemiologiska studier gäller att styrkan av ett identifierat samband ökar om man samtidigt finner en dos-respons-effekt. Baserat på dessa mallar och riktlinjer skapade vi granskningsmallar inför vår genomgång av epidemiologiska artiklars vetenskapliga bevisvärde (evidens) för samband mellan exponeringar i arbete och ALS.<sup>6</sup>

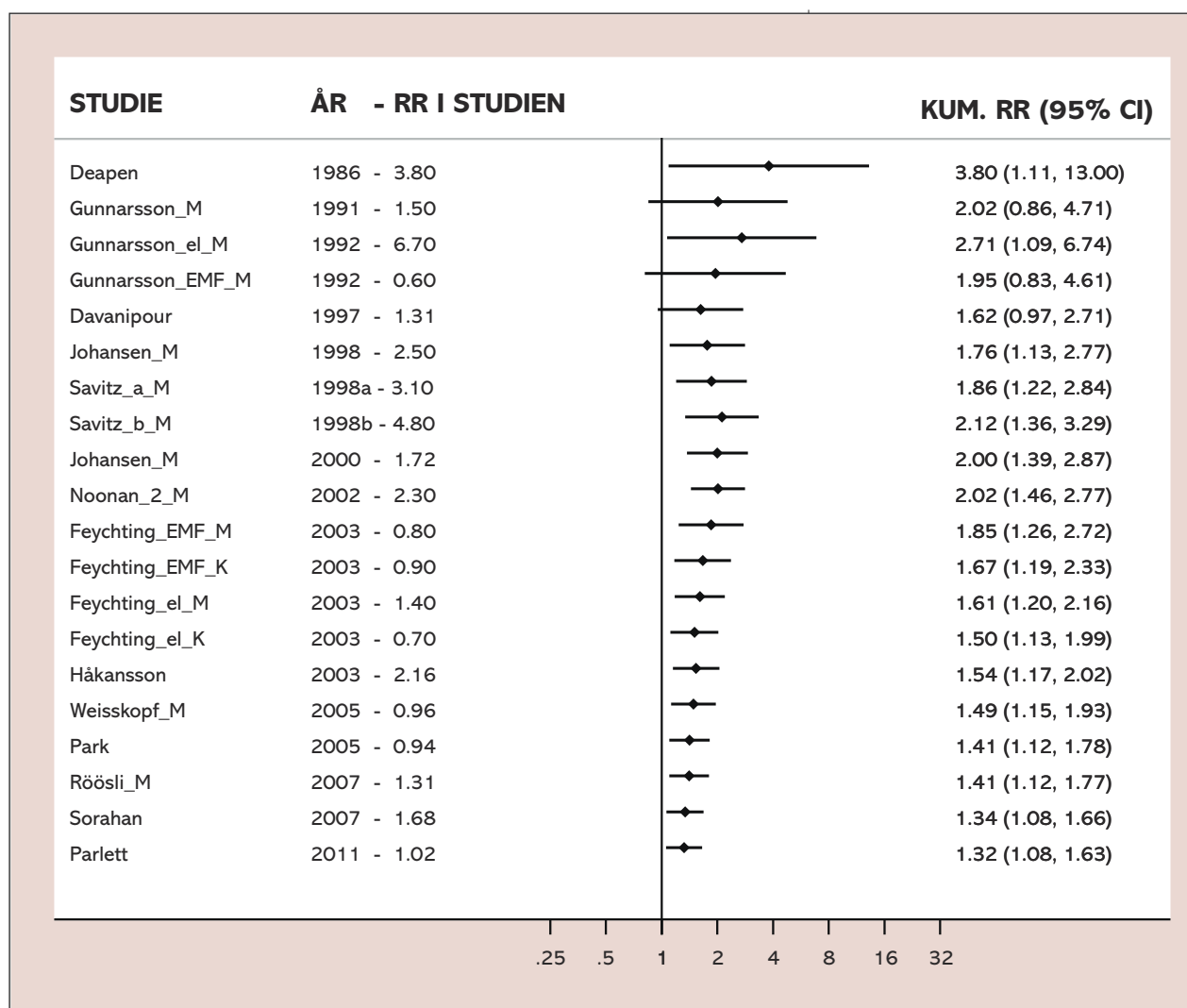
Mallarna för kvalitetsrankning av epidemiologiska studier utifrån vetenskaplig design och hänsyn tagen till bias och

*"Till skillnad från citerade publicerade metaanalyser har vi i våra metaanalyser endast inkluderat studier av god vetenskaplig kvalitet."*

confounding publicerades 2003 av Carmel Armon.<sup>7</sup> Klass I implicerar avsaknad av svagheter, vilket knappast förekommer vid epidemiologiska studier. Klass II är studier av hög klass och i den

gruppen hamnar relativt få epidemiologiska studier. Även studier av klass III har hög vetenskaplig standard med god kontroll över bias och confounding. Studier av klass IV har betydande brister





Figur 2. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för EMF/elektricitet studerats. Analysen är här presenterad kumulativt, dvs. framräknade riskskattningar (Relativ Risk) har beräknats från första studie (1985) med upprepad kumulativ beräkning av riskskattning då resultat från tillkommande studier kunnat adderas till de tidigare genomförda.<sup>6</sup>

som gör att generella slutsatser inte skall dras utifrån resultaten medan för klass V de metodologiska bristerna är så stora att inga slutsatser alls skall dras från resultaten.

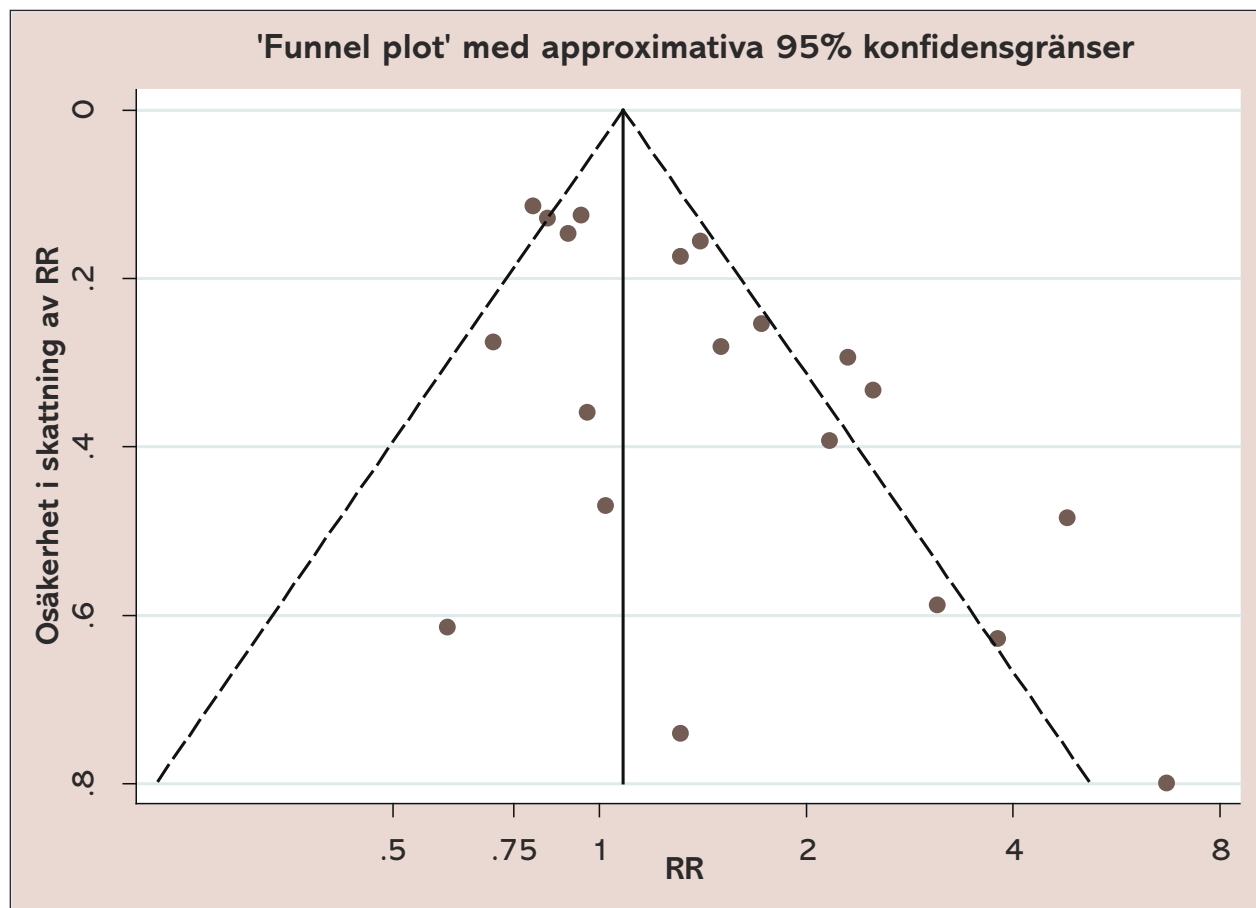
Vi har i vår granskning av artiklar kategoriserat varje artikel utifrån Armons klassning av vetenskaplig kvalitet (evidensvärde). Till skillnad från citerade publicerade metaanalyser har vi i våra metaanalyser endast inkluderat studier av god vetenskaplig kvalitet. I vår systematiska litteraturoversikt identifierade vi 61 relevanta epidemiologiska publikationer med originaldata över samband mellan ALS och exponeringar i arbetslivet och 34 av dessa studier uppfyllde kriterierna för god vetenskaplig kvalitet, dvs Armon klass II-III.<sup>6</sup>

#### FYNDEN I KORTHET<sup>6</sup>

Fysisk aktivitet och muskeltrauma har funnits med bland de riskfaktorer som sedan 1960-talet undersökts i olika studier. I aktuell metaanalys har vi inkluderat publikationer där fysisk aktivitet och muskeltrauma studerats i olika grupperingar, se figur 1. Arbete i jordbruk, fysiskt trauma eller fysisk aktivitet ökade inte risken för att drabbas av ALS. Publikationer med fokus på hög och långvarig fysisk aktivitet i arbetet ofta i kombination med muskeltrauma indikerar däremot en fördubblad statistiskt signifikant sammanvägd risk. De högsta riskmåten kommer från studier av professionella fotbollsspelare i Italien respektive USA, den senare från 'American football league', vilket innebär be-

tydligt hårdare kroppskontakter. Där kombineras hårt fysiskt arbete med muskeltrauma. Risken att drabbas av ALS ökar däremot inte av normal fysisk aktivitet i arbetet och på fritiden. Sambanden i vår metaanalys förklaras inte av 'publication bias'.

*Elektromagnetiska fält (EMF) och elektriskt arbete* har granskats i många studier. Metaanalys av de 15 publikationer som uppfyllde Armon klass II-III redovisas i figur 2 där resultaten för åren 1990–2011 kumuleras i beräkningen av risk (RR). Över tiden reduceras riskmålet successivt från 3,80 till 1,32, dvs. de högre skattningarna från periodens början minskar betydligt när de studier som fullgjorts vid periodens slut får inverka på det sammanfattande resultatet.



Figur 3. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de 20 publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 2.<sup>6</sup>

'Publication bias' kan visualiseras med hjälp av ett 'funnel plot'-diagram, se figur 3. Figuren uppvisar en viss asymmetri med flest artiklar belägna på den högra delen av spridningsdiagrammet, och speciellt fem artiklar utanför den högra diagonala linjen. Både resultat av Egger's test ( $p=0,002$ ) och Begg's test ( $p=0,016$ ) ger stöd för antagande om 'publication bias'. Sammantaget finner vi därför att en 'publication bias' är sannolikt, främst beroende på de resultat som studierna före år 2001 redovisar, vilket också tydligt framgår av över tiden kumulerat riskmått 'metacum' i figur 2.

Vi utförde också metaanalyser med stratifiering efter typ av exponering för elektricitet, dvs arbete med elektricitet, EMF baserat på professionell 'Job Exposure Matris' respektive skattning av EMF utifrån yrkestillhörighet. Den skattade risken (RR) var statistiskt signifikant förhöjd och ungefärligen lika stor när EMF skattats av yrkeshygieni-

*"Sannolikt samverkar många olika mekanismer till uppkomsten av neurodegeneration vid ALS, med stor variation mellan olika patienter och släkter."*

ker eller motsvarande (med 'Job Exposure Matris') som när exponeringen bara har baserats på erhållen information från t.ex. enkäter om arbete med elektricitet (kraftverk, el-installationer etc.). Då information om EMF baserats på mer ospecifika yrkeskategorier erhållna från enkäter eller register erhöles ingen förhöjd riskskattning för de två studier som ingick i denna grupp.

*Bekämpningsmedel och andra kemikalier* har i sju studier värderats med hjälp av frågeformulär/intervjuer. Våra metaanalyser visade att riskskattningarna var något högre för fall-kontrollstudier än för kohortstudier (1,82 respektive 1,47) och sammantaget blev riskmättet 1,67

(95% konfidensintervall 1,14-2,44). Höga och statistiskt signifikant ökade risker rapporteras i de tre studier som fokuserade på jordbruksarbete; riskmått 2,4-4,7. Separata analyser för åren före och efter 2001 visade att riskskattningarna var något högre för de senare årens studier och att de inte väsentligt skiljde sig mellan Armon klass II och klass III studier. Offentligt finansierade studier hade klart lägre sammanvägd riskskattning (1,27) än studier finansierade av patientförening (4,70) eller industri (3,04), men med få studier är det svårt att dra någon säker slutsats kring detta. 'Funnel plot' och anslutande tester visade inga nämnvärda indikationer på



*"Cellstörande faktorer kan vara felveckade proteiner, kemikalier, påverkan från skadade muskler och höga metaboliska krav på nervcellen."*

'publication bias'. Sammantaget uppvisar dessa relativt få studier att de typer av kemisk exponering som studerats kan ge en förhöjd risk, och vi kan inte direkt hänvisa resultatet till någon form av 'publication bias'.

#### KAN PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER FÖRKLARA SAMBANDEN?

Vid ALS drabbas i första hand övre och nedre motorneuron med förlust av nervceller. Pyramidbanan tillhör nervsystemets största nervceller och p.g.a. neuronens höga metabola aktivitet är de beroende av väl fungerande cellulära funktioner, detoxifierande system och hög kapacitet hos 'free radical scavengers' för att inte skadas. Många mutationer orsakar strukturförändringar av den stora molekylen superoxiddismutas-1 (SOD1). Detta kan leda till att molekylen blir felveckad ('misfolded'), vilket ofta sätter igång en process som leder till neurodegeneration. Dock leder inte alla SOD1-mutationer till utveckling av ALS och felveckning av SOD1-molekylen hittar man också hos patienter med sporadisk ALS där man inte kunnat identifiera mutationer. För att skydda cellen mot defekta/felveckade proteiner klumpas defekta proteiner ihop till oligomerer, neurofibriller och hamnar slutligen som intracellulära inklusioner i nervceller och gliaceller.

Sannolikt samverkar många olika mekanismer till uppkomsten av neurodegeneration vid ALS, med stor variation mellan olika patienter och släkter. I boten finns skyddssystem för nervcellernas olika strukturer, men skyddet kan försvagas av både genetiska defekter och stigande ålder. Cellernas funktion och skyddssystemens stabilitet kan också påverkas av exogena faktorer (neurotoxiska substanser).

Longitudinella epidemiologiska studier indikerar att ALS huvudsakligen drabbar personer som har en ökad sårbarhet (en genetisk disposition) för att sjukdomsprocessen skall starta. I kom-

bination med olika exponeringar blir nervcellens sjukdomsbörda för stor så att sjukdomsprocessen startar. Cellstörande faktorer kan vara felveckade proteiner, kemikalier, påverkan från skadade muskler och höga metaboliska krav på nervcellen. En intressant studie baseras på de 2,5 miljoner amerikanska soldater/tjänstemän som deltog minst en månad i Gulf-kriget 1991.<sup>8</sup> Under det efterföljande decenniet debuterade ALS hos 124 personer, vilket innebär fördubblad risk. Annars är risken för ALS bland amerikanska soldater signifikant lägre än i befolkningen i övrigt. Antalet nyinsjuknade fall av ALS var högst de första fem åren och minskade sedan successivt. Kanske kombinationen av tungt muskelarbete i kombination med exponering för diverse kemikalier var utlösande faktor hos genetiskt disponerade personer? Skador i muskler med tillhörande motoriska nerver i perifera motorneuron skulle kunna störa jämvikten i nervceller, så att det blir fler felveckade proteiner och en snabb ökning och spridning av sjukdomsaktiviteten.

Det är viktigt att beakta att genetisk disposition kan påverka vilka personer som drabbas av ALS. Man kan se interaktion mellan arv och miljö som så, att man ärver ett lås (en disposition för ALS) vilket under livet kan aktiveras av en uppsättning med olika nycklar som bättre eller sämre passar i låset, och sedan startar den sjukdomsprocess som leder till ALS.



**LARS-GUNNAR GUNNARSSON**  
Docent, biträdande professor vid Institutionen för Läkarutbildning, Örebro Universitet  
lars-gunnar.gunnarsson@oru.se

#### REFERENSER

1. Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS & Mezei G. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med* 2013;55:135-146.
2. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Schmidt S & Sandler DP. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2012;33:457-462.
3. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A & Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res* 2012;117:112-119.
4. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA & Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
5. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU 2013.
6. Gunnarsson LG och Bodin L. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS) och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete o Hälsa* 2014;48:1-65. [www.amm.se/aoh](http://www.amm.se/aoh)
7. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003;22:217-228.
8. Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, Lindquist JH, Oddone EZ, Allen KD & Karsarskis EJ. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology* 2008;31:28-32.

# FÅR MAN LJUGA FÖR PATIENTER?

"Man skall göra gott och man skall inte skada." Två grundläggande teser inom all sjukvård. Men vilken bör vara vägledande om en sanning riskerar att skada en patient? Och talar man verkligen sanning om man undanhåller de svar patienten inte frågar efter?

**Åke Andrén-Sandberg**, överläkare, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, utvecklar resonemanget i frågan.

**Som små barn lärde vi oss alla att** man inte får ljuga; både mamma och pappa, deras föräldrar och våra lärare var lika eniga: Man måste tala sanning! Ur samhällssynpunkt är denna synpunkt lika glasklar som nödvändig – betänkt det omvända: om folk går omkring och ljuger om ditt och datt har man ju ingen nytta av vad de säger. Det stämmer också med vad vi har lärt oss av livet själv; de människor som vi träffat på som ljugit ofta är ganska "värdelösa" för oss, och om man kommit på någon med att någon gång ljuga så tar det mycket lång tid innan förtroendet är återupprättat igen. Grundregeln är alltså glasklar.

*Man skall tala sanning*

Nåja, detta resonemang är inte kontroversiellt eller svårt att acceptera – men livet är sällan så enkelt och så glasklart. Det finns nämligen andra principer som bör ställas mot sanningsprincipen, exempelvis den grundtes inom medicinsk etik som brukar uttryckas som: "Man skall göra gott." Hippokrates vände på det och framhävde att den kanske viktigaste grundprincipen för all sjukvård är att "Man skall inte skada." Både tesen om att göra gott och den om att man inte skall skada är så självklara att de är svåra att problematisera – exempelvis

vore det orimligt att säga det omvända: "Man skall inte göra gott och man får gärna skada." Oavsett andra grundtänkesätt är sannolikt alla människor därför beredda att acceptera dessa teser.

*Man skall göra gott och man skall inte skada*

Problemen kommer i de fall när sanningsprincipen och göra-gott-principen inte kan tillämpas samtidigt – ett dilemma – och vilken princip som då är mer värdefull än den andra. Det finns således många situationer inom sjukvård då sanningen kan vara direkt skadande, ibland bara på kort sikt och ibland bara på lång sikt, men ibland både på kort sikt och utan att patienten har någon nytta alls av det. I de flesta fall löser vi inom sjukvården också detta problem ganska bra genom att fortsätta att svara sanningsenligt på de frågor patienten och de anhöriga ställer, samtidigt som vi försöker göra svaren så mjuka som möjligt eller lägger till något ofrågat men som ändå kan uppväga en del av det negativa som sagts. Flertalet av oss lär sig genom att träffa många patienter och uppleva deras reaktioner på våra svåra besked. Vi kan därigenom fortsätta att hålla fast vid vår grundprincip: "Tala sanning."







Det svåra är emellertid när man som medicinskt sakkunnig sitter inne med en viktig – för patienten i grunden negativ – kunskap, men som patienten inte frågar efter eller inte ens vet att han eller hon borde fråga efter. Det kan tolkas som acceptabelt av den som sitter inne med kunskapen (inte skada), men om informationen framkommer senare kan det upplevas som ett svek av patienten, eller som att någon undanhållit sanningen. När den obehagliga sanningen så småningom uppkommer ligger det dessutom nära till hands att patienten lägger skulden för det på den som inte sa hur det var redan från början, vilket gör det framtida samarbetet besvärligt – och då i en situation då samarbete och förtroende verkligen hade behövts. Väsentlig information som inte givits kan senare upplevas som att sanningen inte kommit fram.

**Väsentlig information som inte givits kan senare upplevas som att sanningen inte kommit fram**

Huruvida man således skall ge all väsentlig information till patienterna också om det kan skada patienten är därför inte en enkelt besvarad fråga. Till detta kan läggas att också de medicinskt utbildade har olika kunskap, empatisk förmåga och förmåga att samtala med patienten, vilket gör att det den ene kan förmedla på ett bra sätt kan den andre göra så att det leder till en katastrof. En grundprincip här kan det också vara att sätta sin egen grundprincip i bakgrunden och istället

se till patientens situation och försöka sätta sig in i hur han eller hon skall hantera det sagda (en princip kan ju vara hur bra som helst i nästan alla fall, men vara dålig i en viss situation – och att då hålla fast vid den verkar orimligt: principen får inte vara viktigare än det den vill förmedla). Dessutom, den information som en akademiskt skolad, logisk person kan använda på ett positivt sätt kan för den utbildade känslomänniskan kanske leda till att en redan stor olycka förvärras och göras omöjligt att bearbeta vidare. För mycket och för svårförståeliga ”sanningar” kan således skada patienten hur sanna de än är och hur välmenande informationsgivandet än varit. Ge bara den information som patienten kan förväntas kunna hantera. Observera dock att det här är läkarens egen förväntan som avses här och läkaren kan ju underskatta patientens förmåga att hantera information (eller överskatta).

**Ge den information som patienten kan hantera**

Det måste också understrykas att det inte i sig är orätt att ge negativ information. Oftast är det naturligtvis otrevligt för både informatör och informationsmottagare att ge svåra besked, men det kan vanligen uppvägas av att det ger ett bättre liv – eller mindre dåligt liv – längre fram. Det finns också en växande mängd evidens för att patienter uppskattar klarspråk även om svåra besked. I den moderna, mångfacetterade medicinen har vi lärt oss att arbeta i team för att nå det bästa re-

sultatet, och i teamet ingår faktiskt alltid patienten själv. Den gång när svåra beslut skall tas kan ofta en välinformerad patient – informerad både om möjligheter och risker, och om det positiva och negativa – på ett väsentligt sätt bidra till att man kommer framåt. Det innebär inte att man kan eller bör lägga alltför svåra beslut på patienten (eller de närmast anhöriga) men att man ser till att patienten är med i beslutsprocessen. Det finns emellertid en kontradiktion i detta, eftersom det rimligen är särskilt viktigt att patienter får vara med och fatta just de svåra (och inte bara de triviala) besluten, åtminstone om man med svåra menar de som har stor betydelse för patientens eget liv (och kanske dödande). Om patienten bara inbjuds att delta i enkla beslut har autonomiprincipen undergrävt. En grundprincip är också att en välinformerad patient kan bli en viktig medarbetare och inte motsatsen.

### En välinformerad patient blir en medarbetare

Det är alltså viktigt att värdera både den information man kan ge och den mottagare som skall få informationen – i botten en tillämpning av principen att inte skada. Det är då viktigt att utnyttja sin empatiska förmåga (det vill säga sin möjlighet att sätta sig in i patientens situation och förstå hur den reagerar både känslomässigt och logiskt samt vilka ramar den har att agera inom). När man väl gjort det kan man då ge den ”rätt” avvägda informationen. Notera emellertid att man då är i gränslandet till eller gått över gränsen till paternalism, det vill säga att man beslutar i patientens ställe på ett sätt som man anser är bäst för denne. Varje gång man tar ett paternalistiskt, välmenande beslut avspeglar det emellertid också avsändarens person, kunskap och erfarenhet. Förhoppningsvis leder detta till bra information, men det finns hela tiden en överhängande risk för slenterianmässigt beslutande. Att ta beslut utan att höra andra är oftast snabbast och enklast – vilket emellertid inte innebär att det är det bästa sättet. Empati kan leda till oönskad paternalism.

### Empati kan leda till paternalism

Det finns också ett annat viktigt hänsynstagande av rent existentialistisk art som man bör komma ihåg när man ger svår och negativ information till en patient: man kan inte leva vidare om man inte har en förhoppning om framtiden. Hoppet i början av en sjukdom är nästan alltid att bli botad (det ses nästan som en rättighet), men tonas ner alltmer allteftersom sjukdomen framskrider. Ett tag kan det vara att få göra en resa, träffa sina nära och så vidare, och till slut kanske det bara är ett hopp om att få dö värdigt eller att inte ha ont. Varje människa har sina förhoppningar, och även om de kan te sig orealistiska eller fåniga för en vårdgivare kan det vara högst reella och logiska hopp för den sjuke. Detta måste man inse och respektera. Här kan det finnas fall då sanningssägandet måste tonas ned för att inte ta bort de hopp en män-

niska har – den största svårigheten uppkommer då när en patient har helt orealistiska hopp och försöker bygga upp sin värld kring det. Det kan krävas mycket erfarenhet för att hantera sådana situationer. Det är oetiskt att ta hoppet från en medmänniska men det kan vara ännu mer oetiskt att ge upphov till falska förhoppningar (vilket det ju handlar om när förhoppningarna är orealistiska) – besvikelsen och frustrationen blir desto större när förhoppningarna kommer på skam. Grundregeln måste således vara sanningssägande (med de kvalifikationer som nämnts: hur man säger sanningen är oftast avgörande och det finns situationer när skadan kan bli för stor vilket skall balanseras mot att man ofta skadar genom att skarva eller undanhålla information också).

### Det är oetiskt att ta hoppet från en medmänniska

Slutresultatet av resonemanget om ”sanning” gentemot ”inte skada” (vilket kan vara ett dilemma, men som inte alltid är det) blir således att det knappast är rimligt att hävda att den ena principen är viktigare än den andra – svaret på en sådan fråga blir nästan alltid situationsberoende. Det innebär framför allt att man måste förstå sin patients förmågor, kunskap och sätt att uttrycka sig (och ha förståelse för sina egna styrkor och tillkortakommanden) för att kunna ge rätt information och information på rätt sätt. Kontinuiteten mellan exempelvis läkare och patient blir därmed ovärderlig och grunden för ett ömsesidigt förtroende. Omvänt är löpande-band-principer där patienten möter olika vårdgivare vid varje ny kontakt med sjukvården ett grundskott mot all läkekunskap förutom den rent tekniska.

Ett svar på frågan om man får ljuga för sin patient, blir således ”nej”, men med reservationen att man alltid måste anpassa det man säger till patientens förmåga att hantera det man säger. Betänk att alla patienter alltid har ett underläge gentemot vårdgivaren vad gäller kunskap, erfarenhet, resurser och möjlighet att utnyttja resurserna. En sista truism: vi är till för patienten, inte tvärt om. Ett förtroendefullt samspel mellan medicinskt sakkunnig och patient ger lösningen och då är sanning bättre än osanning.

### Ett förtroendefullt samspel mellan medicinskt sakkunnig och patient ger lösningen



ÅKE ANDRÉN-SANDBERG  
överläkare, Gastrocentrum kirurgi,  
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge,  
ake.andren-sandberg@karolinska.se

*"Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovaskulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition."*

Den 18-22 mars var det dags för AD/PD 2015, den 12:e internationella konferensen kring Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom. På plats i Nice var **Johan Lökk**, professor och överläkare vid Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, som bidrar med följande krönika.

**Det var stor spänning och förväntan** på hur deltagarantalet i denna konferens skulle vara, med tanke på att möjligheten för läkemedelsindustrin att sponsra deltagande försvunnit sedan årsskiftet 2014-15. Trots det fanns 146 svenskar anmälda bland de drygt 3.500 delegaterna, vilket inte är någon större förändring mot vad det brukar vara. Dock var ju det stora flertalet delegater prekliniker, medan klinikerna lyste mycket med sin frånvaro. Å andra sidan lyste även de flesta studier, postrar och symposier med klinisk frånvaro. Inga läkemedelsbolag med orala preparat i portföljen var på plats, vare sig på demens- eller parkinsonsidan. Bioteknikbolag, små som stora, fanns dock väl representerade. Totalt fanns över 2.000 presentationer, mestadels postrar, på agendan.

### VASKULÄR DEMENS

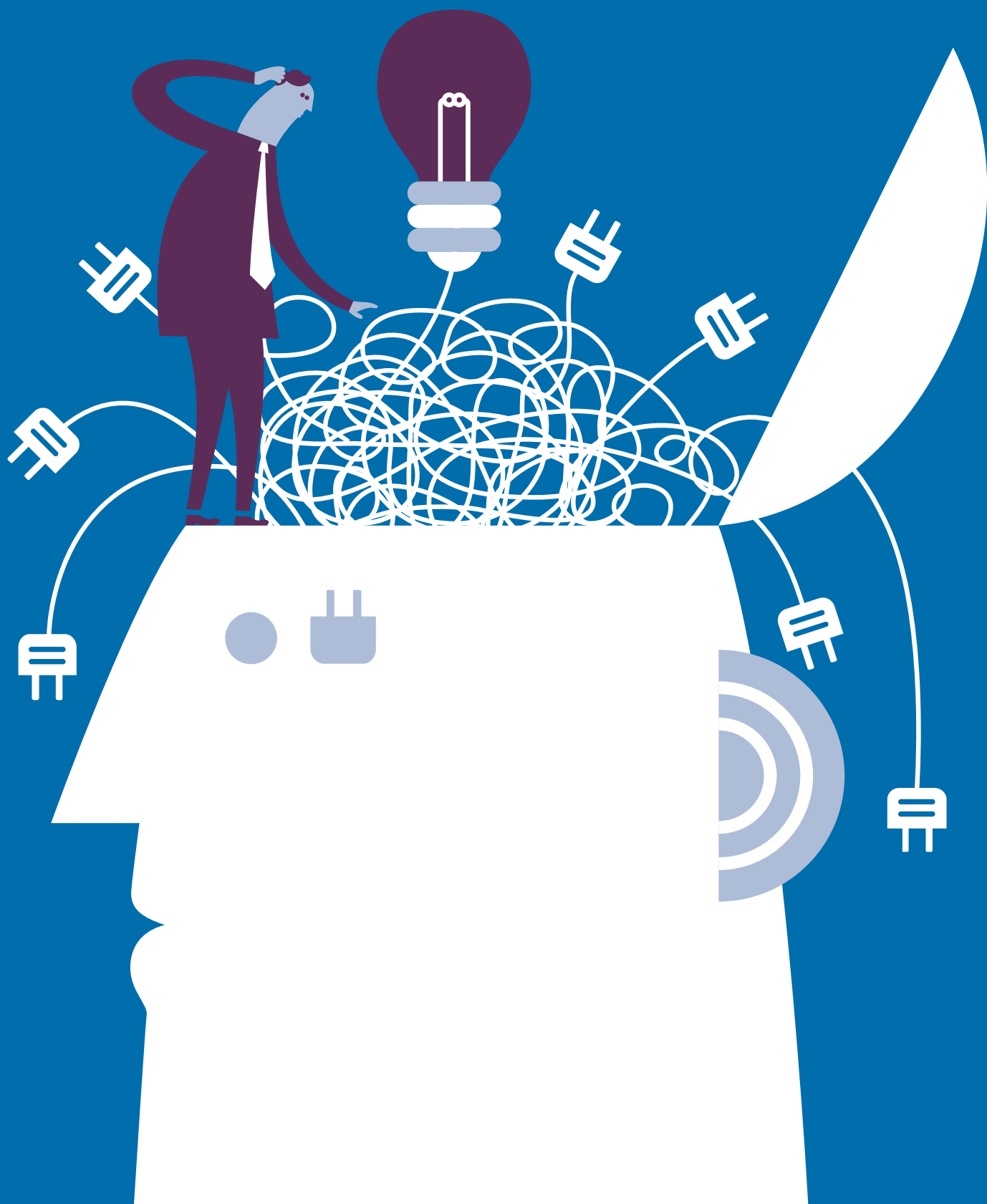
Trots den stora volymen av kliniska patienter med vaskulär demens fanns relativt få presentationer om tillståndet och enbart ett symposium om vaskulär demens. Professor Schmidt (Australien) var en av dessa få och han angav att, trots att många patienter har vaskulär demens eller mixed dementia, finns det i nuläget ingen etablerad terapi för vaskulär demens. Prevalensen i befolkningen är enligt föreläsaren dr Gold (Schweiz) 5,6% hos 60+ och siffran fördubblas var 5,3:e år. Prevalenssiffran för vaskulär demens vid Alzheimers sjukdom, som ju också oftast har vaskulära inslag, varierar stort mellan 4,1–78,5%. Han skilde på:





*Krönika från AD/PD 2015 i Nice*

# **Julafton för prekliniker men fastetid för kliniker**



## KLINISK BILD

Subjektiva besvär

Objektiva besvär

## SUBKORTIKALA FÖRÄNDRINGAR

fokala neurologiska tecken

uttalad ischemi på MRI

Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovaskulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition. Dessa förändringar är vanliga och syns inte på MRI, varför många fall med ren neurodegenerativ demens i själva verket också har en väsentlig odiagnostiserad vaskulär komponent. Det medför viktiga terapeutiska mål för att förebygga demensutveckling.

Dr Bittner (Tyskland) visade i en retrospektiv studie på 120 patienter att olika cerebrovaskulära riskfaktorer uppvisar olika effekt på vaskulär encefalopati och neurodegenerativa markörer. 28 kontroller, 22 med mild cognitive impairment, 29 med Alzheimers sjukdom, 26 med mixed dementia och 15 med vaskulär demens inkluderades och undersöktes avseende association med vaskulära riskfaktorer såsom hypertoni, diabetes, hyperkolesterolemi samt markörer för vaskulär patologi (WML=white matter lesions, intima media-tjocklek av carotisartären) och neurodegeneration (tau, p-tau, beta-amyloid i CSF och hippocampusatrofi). Diabetiker hade mindre hippocampusatrofi, reducerad beta-amyloid och förhöjt tau men ingen association med WML. Hypertoni var enbart relaterad till WML-hyperintensitet och hyperkolesterolemi samt till mindre hippocampusatrofi.

Patienter som haft en manifest stroke har ofta kognitiv påverkan med nedsättning av frontala funktioner, verbal fluency och uppmärksamhet, vilket visades i en kontrollerad, randomiserad interventionsstudie på 95 patienter (38-82 år) av Dr Pustokhanova (Ryssland). Dessa patienter erhölet nootropikum – Phenotropil – eller placebo under 2 av 3 må-

nader efter stroke, vilket gav en förbättring av vissa neuropsykologiska funktioner. I Sverige finns inte detta preparat, men däremot finns sedan lång tid piracetam, ett annat nootropikum som marknadsförs under namnet Nootropil.

## ALZHEIMERS SJUKDOM

Professor Winblad ledde ett symposium om Alzheimers sjukdom och vad som hänt och vad som kan hända framöver inom forskning och klinik. År 2010 var den beräknade globala prevalensen för Alzheimers sjukdom 36 miljoner med en beräknad ökning till 115 miljoner år 2050. Påfrestningen för samhället och anhöriga, men framför allt för patienterna själva, av denna tsunamivåg av dementa patienter framstår i skenet av dessa siffror som nästan oöverskådlig.

Många läkemedel har prövats på Alzheimers sjukdom under de senaste 10 åren men misslyckats, efter det senaste tillskottet på marknaden år 2002 med en kolinesterashämmare. Orsakerna till dessa misslyckanden är flerfaldiga: fel molekyl, fel djurmodell, heterogena patienter, för avancerad sjukdom, icke-relevanta effektmått, för kort observationstid, stor variabilitet mellan olika center vid multicenterstudier är några tänkbara förklaringar. Men det kommer nog aldrig att vara en sjukdom – ett läkemedel när det gäller Alzheimers sjukdom. Man måste tänka i banor av multimodalitet, i likhet med onkologisk eller hypertoni-behandling, där man spelar på flera strängar samtidigt och med olika strategier vid olika tidpunkter av sjukdomens fas. Flera ingångar till sjukdomsmekanismer och tänkbara terapier finns.

## MEKANISM

Inflammation

Nukleär receptormodulering

Neurogenes

Kannabinoidsystemet

Kolinerga systemet

GABA-erga systemet

Glutamaterga systemet

Histaminerga systemet

Serotonerga systemet

## TÄNKBAR TERAPI

COX-2-hämmare (NSAID), talidomid, anti-cytokiner

Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-agonister

NGF-överföring

Kannabinoider

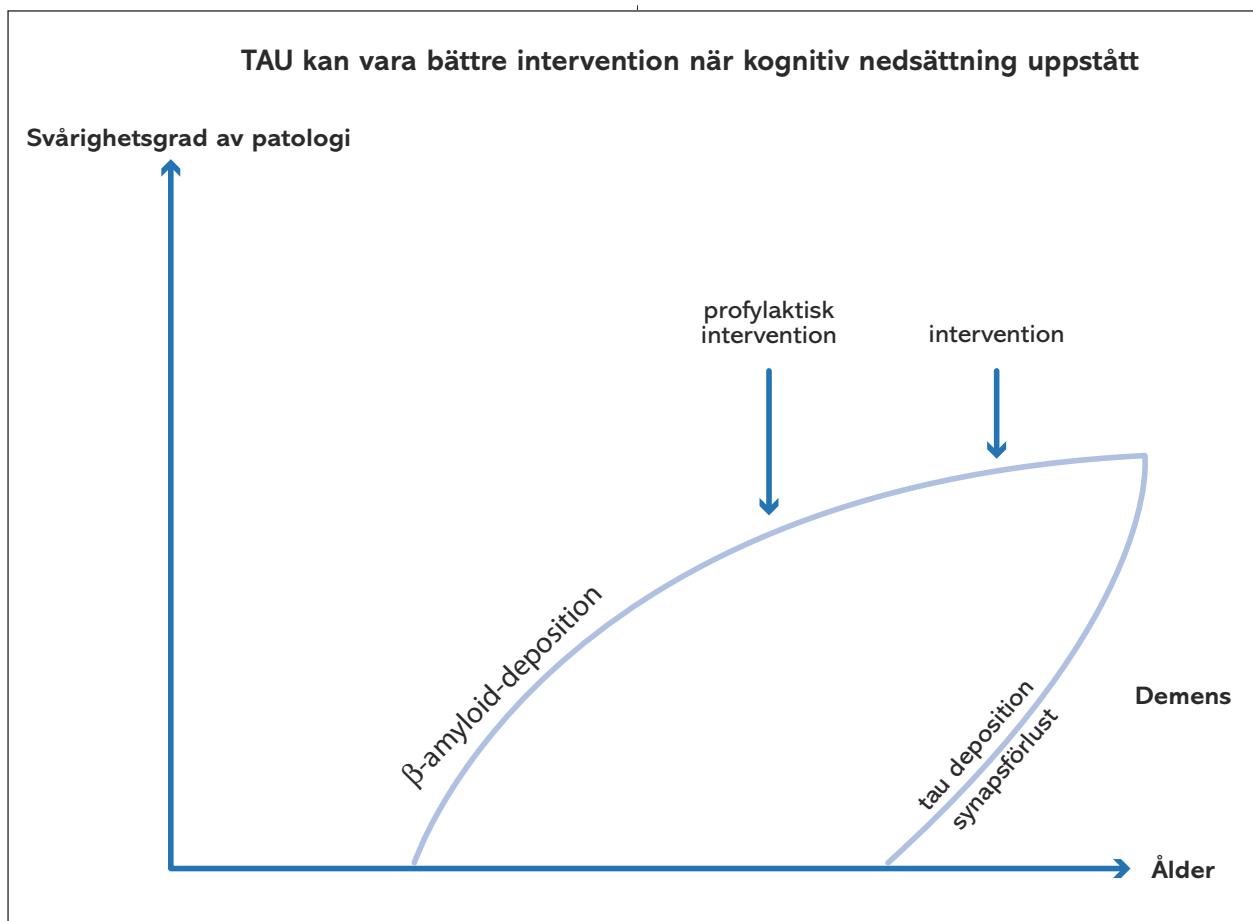
2:a generationens AChEI-modulatorer, nikotinreceptorantagonister

GABA-antagonister

GluR5-modulatorer

H1-antagonister

5HT-modulatorer



Spännande var interimresultaten från en Fas Ib-studie (PRIME) av företaget Biogens läkemedelskandidat (aducanumab) bestående av antikroppar mot amyloid från kognitivt friska äldre personer. Aducanumab användes under ett år på 166 patienter med prodromal eller mild Alzheimers sjukdom med preliminärt goda resultat såväl radiologiskt som kliniskt. Med PET-teknik sågs en reduktion av amyloidplaquen och kliniskt signifikant skillnad i MMT (Mini Mental Test) och CDR (Clinical Dementia Rating scale) jämfört med placebo. Aducanumab är en rekombinant, monoklonal antikropp som påverkar aggregerade former av amyloid, lösliga oligomerer och olösliga fibriller i hjärnans amyloidplaque.

En annan störning vid Alzheimers sjukdom är ackumuleringen av abnormt hyperfosforylerat tau (p-tau), som bildar neurofibrillära tangles. Till skillnad från normalt tau, som interagerar med tubulin och bidrar till dess sammansättning i mikrotubuli, så sequestrerar p-tau normalt tau och förstör mikrotubuli. Professorerna Sigurdsson, Yanamandra och Iqbal (samtliga från USA) hade ett välbesökt symposium om immunoterapi mot tau. Det tycks i flera försök vara en lovande strategi, framför allt därför att tau-patologin korrelerar bättre med demensgraden än amyloidpatologin. Att målsöka tau med antikroppar kan då vara mer effektivt än att rensa ut amyloid när väl kognitiv nedsättning inträffat.

Att särskilja Lewy body demens (DLB) från Alzheimers sjukdom eller Parkinsons sjukdom i tidiga stadier kan stundtals vara utmanande. Patienter med prodromala kognitiva

symtom diagnostiseras ofta som subjective cognitive impairment (SCI) eller MCI. Om REM sleep disorder (RBD), fluktuationer, dagtrötthet och mild parkinsonism också föreligger vid baseline konverterar 2/3 av dessa till DLB inom 7 år. Professor McKeith (Storbritannien) visade att vid prodromalt stadium av DLB uppvisar dessa patienter normala liquor-markörer till skillnad från Alzheimers sjukdom, men patologin uppträder senare i förloppet med isolerad minskning av beta-amyloid.

*"Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovaskulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition."*

#### PARKINSONS SJUKDOM

Fatigue och depression är vanligt vid Parkinsons sjukdom, där fatigue definieras som extrem trötthet skild från depression och svaghet med både centrala, basala ganglie- och pe-



rifera, neuromuskulära orsaker. I en kontrollerad studie på 40 parkinsonpatienter av dr Nascimento (Brasilien) visades en association mellan depression och fatigue hos 90% av patienterna men ingen association mellan kognition och fatigue. Experimentellt visade dr Aguiar (Brasilien) att levodopa till viss del reverserade fatigue samtidigt med parkinsonismen hos parkinsonmöss. Dock står den kliniskt etablerade terapin mot fatigue fortfarande och stampar, men mycket kan vara värt att pröva och utöver levodopa kanske antidepressiva och/eller roborantia har en plats.

Dr Paumier (USA) visade på sjukdomsmodifierande effekt av det tricykliska preparatet nortriptylin i en djurmodell där alfasynukleinackumuleringen minskade på ett dos-respons-sätt. Tidigare har man i kliniska humanstudier också visat att amitriptylin, ett annat välkänt tricyklikum, senare lägger behovet av dopaminerg terapi vid Parkinsons sjukdom – ett tecken på tänkbar neuromodulerande effekt. Och nu således även nortriptylin, med såväl antidepressiv som antiackumulation av alfasynuklein.

Från speciella parkinsonrättor kan man kanske själv extrapolera resultaten av dr Ciobica (Rumänien), som funnit att när dessa rättor utsattes för fysisk träning reducerades oro, depression och minnesstörningar. Alla dessa symtom är ju vanligt förekommande hos patienter med Parkinsons sjukdom och den kliniska implikationen är att uppmana parkinsonpatienter till att vara så aktiva i förhållande till sin egen kapacitet som möjligt för att minimera dessa symtom.

Det finns ju en korrelation mellan kognition och motorisk funktion vid Parkinsons sjukdom. Men om dopaminerg terapi kan ha en positiv kognitiv effekt är osäkert. Därför undersökte professor Murakami (Japan) 16 drognaiva parkinsonpatienter med avseende på kognitiv förändring med dopaminerg terapi. Patienterna fick en successiv titrering av L-dopa, dopaminagonist och MAOB-I till optimal motorfunktion och följdes motoriskt och kognitivt där förbättringar sågs på UPDRS (16/16) och MoCA (12/16). Mer specifikt gav den dopaminerga terapin olika effekt på olika kognitiva domäner; förbättring av gång gav en förbättring av attention, medan en förbättring av bradykinesi gav en förbättring av visuospacial funktion.

Dementa parkinsonpatienter (PDD) är ju ofta neuropsykologiskt känsliga för farmakologisk terapi. Professor Ohta (Japan) gav en handfull PDD-patienter med otillfredsställande motorisk funktion dopaminagonisten rotigotin (Neupro) i upptitrerande dos (4-8 mg) under 4 veckor. En förbättring av motoriken erhöles utan ackompanjerande dagtrötthet, illamående, synkope eller hallucinationer – symtom som annars lätt kan uppstå hos PDD vid medicininsättning/-justering.

Professor Manning (USA) visade i en poster med 58 patienter med Parkinsons sjukdom och dess anhöriga, att patienterna själva hade bättre insikt i sina kognitiva och beteendemässiga begränsningar än anhöriga. Patientens självskattning av sin exekutiva dysfunktion predicerade objektiv neuropsykologisk funktion.

Synpåverkan vid Parkinsons sjukdom är ett inte alltid så omtalat fält. En kinesisk forskare med det förpliktigande namnet Mao visade på de ofta förekommande visuella stör-

ningarna vid Parkinsons sjukdom. Han hade undersökt 58 patienter med en medelålder av 61 år och 15 års sjukdomsduration. Störningarna förekommer även vid tidig Parkinsons sjukdom och det tycks som om duration och svårighetsgrad korrelerar med synfältsstörning. Makulär tjocklek och volym korrelerar negativt med svårighetsgraden av Parkinsons sjukdom.

Värt att alltid komma ihåg när det gäller studier och deras resultat, är att placebo är en kraftfull medicin, vilket visat sig i många studier och är också en orsak till att man i studier använder sig av en randomiserad kontrollerad design. Dr Trad (Frankrike) från Quintiles hade gjort en genomgång av 20 randomiserade kontrollerade studier på Parkinsons sjukdom med aktiv substans med detta fokus. 60% av studierna befanns ha positiva resultat, men även med 25% höga placebo-responser. Det är i samklang med siffrorna i litteraturen där upp till 50% uppvisar placeboförbättringar.

*”År 2010 var den beräknade globala prevalensen för Alzheimers sjukdom 36 miljoner med en beräknad ökning till 115 miljoner år 2050.”*

## EPILOG

Man pratar kliniskt numera om individualiserad medicin, personalized medicine, och på senare tid även om precisionsmedicin, där man vill identifiera de underliggande mekanismerna hos enskilda patienter för att på så sätt kunna få möjlighet till att utveckla sjukdomsmodifierande terapier. Genomgående inom det kognitiva forskningsfältet är att stort fokus inom terapiforskningen ligger på ännu ej kliniskt sjuka personer, utan på personer med biomarkörer på sjukdom. Denna konferens visade med all önskvärd tydlighet på det enorma forskningsfältet inom neurodegeneration och den globala aktivitet som förekommer. I förlängningen medför det sannolikt att vi inom några år rätat ut fler frågetecken än vad vi själva skapat under resans gång.



**JOHAN LÖKK**

Professor, överläkare vid Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
johan.lokk@karolinska.se



NYHETSBREV  
BLÄDDERBAR PDF

## Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **[www.neurologiisverige.se](http://www.neurologiisverige.se)** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **[redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB  
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
telefon +46 8 570 10 520  
e-mail: [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)  
Hemsida: [www.pharma-industry.se](http://www.pharma-industry.se)

# Var annan vecka

Ett nytt, utvecklat interferon som din MS-patient endast behöver ta varannan vecka.

Plegridy är ett pegylerat interferon för behandling av skovvis förlöpande MS. Plegridy ger 36 % skovreduktion (absolut minskning 0,141 skov/år) och har en liknande biverkningsprofil som andra interferoner.<sup>1,2</sup> Pegyleringen ger interferonet mycket låg immunogenicitet och längre halveringstid, vilket innebär att Plegridy enbart tas varannan vecka. Plegridy ges subkutant via en enkel injektionspenna och kan förvaras i rumstemperatur i upp till 30 dagar. Plegridy passar både den naiva MS-patienten och den som redan står på ett interferon, men som vill ha färre injektionstillfällen.

Referenser: 1. Calabresi et al, ADVANCE. Lancet Neurol 2014 1-9. 2. [www.fass.se](http://www.fass.se) (2015-03-17).

PLEGRIDY® Rx (EF) (peginterferon beta-1a) L03Ab13 SPC 07/2014

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: För vuxna patienter för behandling av skovvis förlöpande MS. Dosering: Den rekommenderade dosen för behandling är 125 µg (0,5 ml lösning) injicerat subkutant varannan vecka. Kontraindikation: Behandling skall inte inledas under graviditet eller hos patienter med depression och självmordstankar. Förpackningar: Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna och förfylld spruta (PFS). Startpack (63 µg / 94 µg) och underhållsdos 125 µg. För mer information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se)

**Plegridy ingår ej i förmånssystemet.**

 **Biogen**

Biogen Sweden AB, Kanalvägen 10a, 194 61 Upplands Väsby  
Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69. [www.biogen.se](http://www.biogen.se) | [www.multipelskleros.nu](http://www.multipelskleros.nu)

 **plegridy**<sup>®</sup>  
(peginterferon beta-1a)