



# Neurologi

nr 3-2015  
I SVERIGE

Genterapi vid  
**PARKINSONS**

Förstklassig  
utbildnings-  
vecka med  
**STOR  
BREDD**

NGF-producerande  
celler vid Alzheimers

MINNESMOTTAGNINGEN KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET HUDDINGE:

*Här jobbas det för att  
hindra nervcellers död*

# 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) **Begränsning, 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 | www.copaxone.se



## Går tiden fortare nuförtiden?

Jag vet inte hur det är för er, men jag upplever att min värld snurrar fortare nu jämfört med tidigare. En vecka hinner knappt börja innan det är dags att fundera på vad som står på agendan under nästa. Om det är den ständiga uppkopplingen med mobilen i fickan, paddan i knät framför tv-skärmen eller ett halvsekels påverkan på minnet som gör att det känns som det gick långsammare förr, det vet jag inte. Jag tror inte att det är dags för någon minnesutredning än, men vi har trots det besökt Minnesmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge för att ge en inblick i vad de gör om dagarna. Bland annat forskas det på ett vaccin mot Alzheimers sjukdom, som just nu verkar lovande.

För övrigt bjuder vi på referat från den första Neurologiveckan som utföll positivt, American Academy of Neurology, Internationella kongressen för Parkinsons och rörelsestörningar samt från en ryggmärgsskadekonferens som, trots att det nu är ett år sedan den hölls, hade en hel del viktigt att förmedla.

Ni hittar också artiklar om hur MS påverkar arbetsförmågan, hur det internationella arbetet med att förebygga stroke utvecklats, hur NGF-producerande celler fungerar vid Alzheimers och lite till.

Trevlig läsning!

*Patrik Gustavsson*  
chefredaktör

# redaktionsråd



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



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



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



**Martin Gunnarsson**  
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.neurologisverige.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>

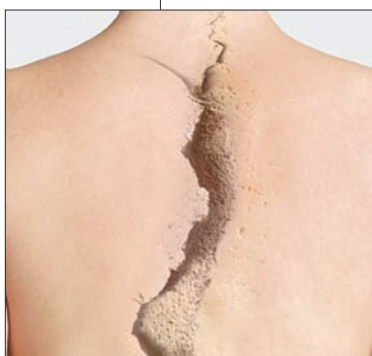
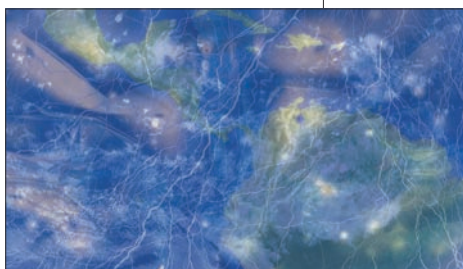
Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till 9 års uppföljning.<sup>1-4</sup>

  
**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(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**<sup>®</sup> (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: 2015-06-19. **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.**

# innehåll



## Referat

Blev första Svenska Neurologi-veckan vad vi tänkte oss att den skulle bli? 13

*Anders Svenningsson*

Förstklassig utbildningsvecka med STOR bredd 14

*Måns Berglund, Laleh Zarrinkoob och Lisa Wittinger*

ISCoS Annual Scientific Meeting 2014 22

*Mikael Waller*

19th Intern. Congress of Parkinson's Disease & Movement Disorders 64

*Örjan Skogar*

Rapport från AAN 2015 Washington DC 76

*Cecilia Lang*

## MS

De flesta med MS kan fortsätta arbeta och studera 28

*Anne Wickström*

## Parkinsons

Genterapi vid Parkinsons sjukdom 44

*Carl Rosenblad*

Ny tillväxtfaktor i klinisk prövning för Parkinsons sjukdom 58

*Gesine Paul-Visse*

## Stroke

Stroke i ett internationellt perspektiv 40

*Bo Norrving*

## Kliniken i fokus

Minnesmottagningen Karolinska universitetssjukhuset Huddinge: Här jobbas det för att hindra nervcellers död 50

*Eyal Sharon Krafft*

## Alzheimers

Innovativ terapi för Alzheimers sjukdom med inkapslade NGF-producerande celler 72

*Maria Eriksdotter, Per Almqvist, Helga Eyjolfssdottir, Göran Lind, Azadeh Karami, Taher Darreh-Shori, Bengt Linderöth, Åke Seiger och Lars Wahlberg*

**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 på flera språk, epilepsidagböcker, produktguide mm. Vår satsning på dosdispensering underlättar läkemedelshanteringen på vårdinstitutioner. Självlärligt har vi produkt-specialist 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.tv.se](http://www.tv.se)
2. IMS databas till och med december 2014

[www.actavisepilepsi.se](http://www.actavisepilepsi.se)

Läs mer om Actavis Epilepsi och beställ/ladda ner våra produkter kostnadsfritt online.



Patientinformationsbroschyrer



### 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



Produktguide Patientdagbok

| Startdatum | 24/9        | Veckodag för ändring av dos | Onsdag                   |
|------------|-------------|-----------------------------|--------------------------|
| Vecka 1    | 25 mg/100ml | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 2    | 25 mg/100ml | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 3    | 50 mg/100ml | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 4    | 50 mg/100ml | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 5    | mg/100ml    | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 6    | mg/100ml    | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 7    | mg/100ml    | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| Vecka 8    | mg/100ml    | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |

### Upptitreringsschema

Block med schema för upp- och nedtrappning

## Är du intresserad av våra hjälpmedel?

Kontakta produktspecialist Kristina Törnqvist via mail [kristina.tornqvist@actavis.com](mailto:kristina.tornqvist@actavis.com)

### Patientinformation på ett flertal språk

معلومات المريض  
Macluumaadka bukaan jiiifka  
اطلاعات بیمار



**Actavis** + **Allergan**

Strandbergsgatan 61, 112 89 Stockholm, tel. 08-13 63 70, [info@actavis.se](mailto:info@actavis.se)



### Chans till tidig Alzheimer-upptäckt ökar

En i Sverige nyligen godkänd metod för att leta efter tidiga tecken på Alzheimers sjukdom med s.k. amyloid PET-kamera fungerar lika bra som det ryggvätskeprov som används sedan tidigare. Det visar en ny studie från Lunds universitet, och nu hoppas artikelförfattarna på ett lyft för forskning och tidig behandling.

De vanligaste verktygen som används i den svenska vården för att undersöka tecken på Alzheimers sjukdom är kognitiva minnestester samt datortomografi. Sedan några år används även ryggvätskeprov vilket ökar chansen till tidig upptäckt. Än så länge är det dock bara patienter på minneskliniker som erbjuds testet.

Inom forskningsvärlden och bland kliniker har det länge funnits olika meningar om huruvida ryggvätskeprov eller PET-kamera är bäst för att identifiera Alzheimers sjukdom i ett tidigt stadium. En ny jämförande forskningsstudie, den mest ingående och omfattande hittills, visar att metoderna är lika bra.

– Både ryggvätskeprov och PET-kamera kunde i studien identifiera ungefär 90 procent av de patienter som senare fick Alzheimer-diagnos. Vår slutsats är därför att de fungerar lika bra för detta syfte. Man kan alltså välja metod utifrån kostnader, kompetens eller vad patienten föredrar, berättar Sebastian Palmqvist, doktor i medicinsk vetenskap vid Lunds universitet samt läkare på Skånes universitetssjukhus.

För sen upptäckt av Alzheimers sjukdom är inte bara ett problem för dagens sjukvård, utan även för utvecklingen av framtidens behandlingar.

– Tidigare läkemedelsprövningar som utvärderat nya behandlingar mot amyloidförekomst vid Alzheimers sjukdom har misslyckats, delvis på grund av att man påbörjat behandling för sent i sjukdomsförloppet. Med två träffsäkra verktyg för tidig diagnostik kan man identifiera lämpliga deltagare i tidig fas av sjukdomen. Därmed kommer möjligheterna att kunna påvisa en positiv effekt för nya läkemedel öka avsevärt, förklarar Oskar Hansson, docent vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus.

Källa: Lunds universitet

### Kontroll på HbA1c kan förhindra demens

En förbättrad blodsockerkontroll skulle kunna förhindra många fall av demens. En ny studie på 350.000 patienter visar att patienter med en bristande blodsockerkontroll löper 50 procent högre risk att bli inlagda på sjukhus med diagnosen demens, jämfört med de patienter som har en god kontroll på blodsockernivån.

– Våra resultat tyder på en stor möjlighet att kunna förebygga demens med en förbättrad blodsockerkontroll för patienter med diabetes typ 2, säger Aidin Rawshani, forskare vid Sahlgrenska akademien.

Omfattande kliniska data har studerats för att undersöka sambandet mellan HbA1c – ett blodprov som mäter blodsockernivån över en längre tid och som används för att kontrollera att behandlingen mot diabetes fungerar bra – och risken för demens.

Forskarna använde sig av Nationella Diabetesregistret och identifierade alla patienter med diabetes typ 2 som inte hade någon tidigare känd demenshistoria, omkring 350.000 patienter mellan 2004 och 2012. Dessa patienter följdes sedan upp tills de antingen lades in på sjukhus med demens, avled eller tills studien avslutades 31 december 2012.

Drygt 11.000 patienter (3,2 procent) lades in på sjukhus med en primär eller sekundär demensdiagnos under en genomsnittlig uppföljning på 4,6 år. Studien visade att patienter med ett HbA1c-värde på 10,5 procent eller högre löpte 50 procent högre risk att få diagnosen demens, jämfört med patienter som hade ett HbA1c på 6,5 procent eller lägre. En tidigare stroke hos dessa patienter ökade sannolikheten för att drabbas av demens med 40 procent.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

### Rökning försämrar prognosen vid MS

Det har sedan flera år varit känt att rökning fördubblar risken att insjukna i MS. Det har dock varit okänt om fortsatt rökning efter att patienten fått sin diagnos spelar någon roll för det framtida sjukdomsförloppet. I ett projekt där patienter i Svenska MS-registret inbjudits att fylla i en enkät om livsstil, bland annat rökvanor, har forskarna identifierat 728 patienter med MS som rökte vid insjuknandet. Forskarna har sedan jämfört förloppet hos dem som slutade röka i samband med diagnosen och dem som fortsatte att röka. Resultaten visar att för varje år man fortsätter att röka, ökar risken för progressiv MS med 4,7 procent. Genomsnittsåldern bland rökande MS-patienter som utvecklade progressiv MS var 48 år, medan motsvarande siffra för de som slutade röka var 56 år.

– Det är viktigt att hälso- och sjukvården från och med nu råder personer som drabbats av MS att sluta röka och att patienter vid behov också får adekvat hjälp att följa rådet, säger Jan Hillert, läkare och professor i neurologi vid institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, som lett studien.

Källa: Karolinska Institutet



# GILENYA – ett logiskt val när dina MS-patienter behöver effektivare behandling\*

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 (NEDA4).<sup>1-3</sup> GILENYA både bromsar funktionsnedsättning och minskar den årliga skovfrekvensen.<sup>1-3</sup> GILENYA bromsar också förlusten av hjärnvolum och minskar risken för att nya lesioner bildas.<sup>1-3</sup> Det gör GILENYA till ett långsiktigt alternativ.

Fler än 125 000 patienter världen över har behandlats med GILENYA.<sup>4</sup>

En  om  
dagen



Referenser: **1** 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. **2** Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. TRANSFORMS - Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England* **3** GILENYA produktresumé 2015-05-21 **4** GILENYA data on file

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på [www.fass.se](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 2015-05-21, [www.fass.se](http://www.fass.se).

\* GILENYA produktresumé, [www.fass.se](http://www.fass.se)

### Tidiga tester förutsäger spasticitet vid stroke

Ofrivilliga muskelsammandragningar och kramper i armen, med smärta och nedsatt funktion som följd, drabbar många strokepatienter. Men det går att se vilka patienter som kommer att drabbas, vilket kan ge dem rätt hjälp tidigare.

Spasticitet och relaterade komplikationer är relativt vanligt förekommande efter stroke och de strokepatienter som drabbas får minskad rörlighet, mer ont samt sämre känslighet i armen ett år efter sin stroke.

En studie vid Sahlgrenska akademien visar att det med relativt hög grad av sannolikhet går att förutsäga vilka strokepatienter som kommer att drabbas av spasticitet efter ett år, med hjälp av ett senso-motoriskt test (Fugl-Meyer Assessment) som genomförs under den första månaden.

I studien deltog 117 patienter, bosatta i Göteborgsområdet och med en medelålder på 67 år. Samtliga patienter hade fått stroke för första gången och hade en minskad funktion i armen tre dagar efter sin stroke. Under det närmsta året mättes motorisk funktion, rörlighet och spasticitet i armen vid olika tillfällen.

– Våra studier visar att man genom systematiska undersökningar av den senso-motoriska funktionen kan identifiera de patienter som löper risk att utveckla spasticitet, vilket gör att de tidigt kan få rätt behandling. På så vis öppnar sig möjligheter för att reducera de negativa följderna av spasticitet, som smärta och nedsatt funktion, säger Arve Oph-eim, forskare vid Sahlgrenska akademien.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

### Telemedicin ger kortare väntetider för parkinsonpatienter

Telemedicin, vård på distans, gör det möjligt för svårt sjuka parkinsonpatienter ute i landet att få avancerad behandling i tid. Specialisterna på Karolinska Universitetssjukhuset kan nu bedöma upp till fyra patienter på samma tid som man tidigare behövde för en patient. Tidigare har patienter fått vänta i cirka sex veckor på att få träffa en specialist för en bedömning. Nu kortas väntetiden till en vecka.

– Det nya arbetssättet innebär en stor skillnad mot det traditionella. Tidigare remitterades alla patienter som misstänkts behöva specialistvård till sjukhuset, men man har nu sett att det är 10–20 procent av patienterna som är i behov av avancerade behandlingar. Det innebär inte bara att patienten slipper vänta; att få den avancerade behandlingen i rätt tid är avgörande för resultatet, säger Anders Johansson, sektionsöverläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

– Videokonsultationerna skapar ett forum och kopplar samman oss parkinsonläkare. Trots att vi inte arbetar på samma plats kan vi nu på ett enkelt sätt ha samråd kring patienterna, menar Anders Johansson.

Källa: Karolinska Sjukhuset



### Nervskador repareras med stamceller

Stamceller från fettvävnad kan användas för att behandla nervskador och förhindra att muskler förtvinar. Det konstaterar Dominique Schaakxs, doktorand vid Institutionen för integrativ medicinsk biologi, Umeå universitet, i en avhandling där hon har genomfört experimentella studier av metoden, vilken hon anser kan bli ett alternativ till kirurgi. Varje år läggs många patienter in på sjukhus för att kirurgiskt reparera nervskador, som exempelvis har uppkommit vid arbetsrelaterade olyckor eller vid trafikolyckor. Även om stora framsteg har gjorts när det gäller kirurgiska tekniker, är nervskador fortfarande en viktig orsak till funktionshinder, vilket innebär höga kostnader för sjukvård, förlorad inkomst, och störningar när det gäller patienternas sociala aktiviteter. Dominique Schaakxs visar hur stamceller och biomaterial kan kombineras för att lösa några av dessa problem. Stamceller är så kallade prekursorceller, som har förmåga att bilda många specialiserade celltyper. Fettvävnad från vuxna innehåller ett lättillgängligt och rikligt utbud av stamceller och Dominique Schaakxs och medarbetare har visat att dessa celler kan hjälpa till att reparera skadade nerver.

I studierna har stamcellerna omvandlats till en så kallad fenotyp som liknar Schwann-celler, vilka är celler som stöder återväxt av skadade nerver. Intramuskulära injektioner av dessa celler i experimentella modeller av nervskada kan även bidra till att minska muskelatrofi, muskelförtvinning och förbättra återhämtningen efter nervskada.

– Kombinerad behandling med stamceller med ett biomaterial som kallas poly-3-hydroxybutyrat (PHB), som bland annat har använts i kliniska prövningar vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, är det enligt våra studier möjligt att reparera nervskador, vilket i framtiden kan bli ett alternativ till nervympning, säger Dominique Schaakxs.

Källa: Umeå universitet

### Förbättrad strokevård har sparat 78 miljarder

Den totala samhällskostnaden för stroke beräknas uppgå till 18,3 miljarder kronor per år. Kvalitetsförbättringar i strokevården, tack vare stora forskningsframsteg, har gett ökad hälsa, livskvalitet och arbetsförmåga till ett värde av minst 78 miljarder kronor under de senaste 30 åren. Det visar beräkningar som Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi har gjort.

– Stroke är en sjukdom som dramatiskt förändrar livet och som många gånger leder till svåra funktionsnedsättningar. Därför är det extra glädjande att fler strokedrabbade kan komma tillbaka snabbare, tack vare forskningsframstegen, säger Kristina Sparreljung, generalsekreterare för Hjärt-Lungfonden.

Källa: Hjärt-Lungfonden



# Ett avgörande vägval

**Hos personer med** aktiv skovvis förlöpande MS kan sjukdomen ha ett mycket snabbt förlopp. En effektiv behandling i tidigt skede kan skydda nervvävnaden och förhindra att skadorna blir bestående. Därmed kan man även minska risken för bestående funktionsnedsättning.<sup>1</sup>

**Lemtrada** (alemtuzumab) minskar nivån av cirkulerande B- och T-celler och den efterföljande återbildningen ger ett immunsystem med minskad autoreaktivitet mot hjärna och ryggmärg. Behandlingen minskar signifikant utvecklingen av hjärnatrofi jämfört med SC IFNB-1a. Samtidigt visar kliniska data att Lemtrada stabiliserar eller till och med förbättrar funktionsförmågan hos många patienter.<sup>2</sup>

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

Ref. 1. Freedman M. et al. Can J Neurol Sci. 2013;40:307-323. 2. 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, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. [www.genzyme.se](http://www.genzyme.se)

genzyme  
A SANOFI COMPANY

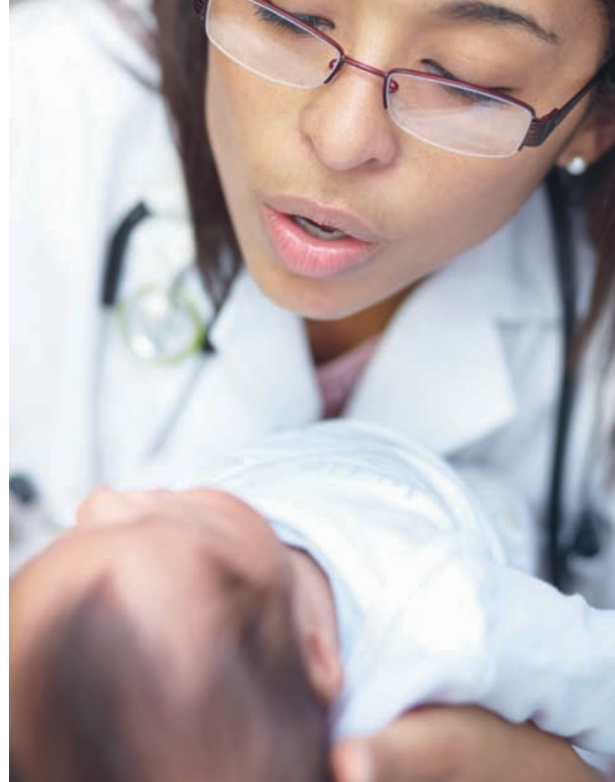
### Ny studie bekräftar Xareltos säkerhet i daglig rutinsjukvård

Resultat från den första internationella, prospektiva observationsstudien där Xarelto, ett nytt blodförtunnande läkemedel mot stroke, har följts upp avseende säkerhet och effekt visar att läkemedlet gav ett högt strokeskydd åt de 6.784 patienter med förmaksflimmer som deltog i studien, samt att risken för blödningskomplikationer var låg. 400 svenska patienter från 11 olika sjukhus har deltagit i studien.

– Studien är viktig eftersom den visar att behandlingen är säker och effektiv i den dagliga rutinsjukvården och utgör därför ett värdefullt komplement till de vetenskapliga data som tidigare har presenterats, säger Carina Blomström Lundqvist, professor inom kardiologi vid Uppsala universitet och svensk huvudprövare för studien. Standardbehandling för patientgruppen har sedan länge utgjorts av Waran, men under de senaste åren har fyra nya läkemedel, så kallade NOAK (nya orala antikoagulantia), godkänts som strokeförebyggande behandling. De nya läkemedlen behöver inte dosjusteras eller kontrolleras på samma sätt som Waran och interagerar inte heller med föda och andra läkemedel i samma utsträckning.

Studien XANTUS är den första internationella, prospektiva observationsstudien som har studerat säkerhet och effekt hos ett strokeförebyggande NOAK-läkemedel. Syftet med studien var att bekräfta säkerheten för Xarelto (rivaroxaban) i klinisk vardaglig användning, samt att styrka tidigare resultat från registreringsstudien, ROCKET, som visat att Xarelto gav signifikant färre allvarliga blödningskomplikationer jämfört med Waran, såsom intrakraniella blödningar och dödliga blödningar, varav båda räknas som de mest fruktade biverkningarna vid strokeförebyggande behandling. Den totala risken för blödningar var jämförbar mellan de båda läkemedlen, medan Xarelto hade signifikant högre andel gastrointestinala blödningar än Waran i ROCKET-studien. Incidensen för allvarliga blödningar vid Xarelto-behandling var i XANTUS-studien 2,1 per 100 patientår, jämfört med registreringstudien ROCKET, som visade 3,6 per 100 patientår.

Källa: Bayer



### Orsak till spädbarnsepilepsi upptäckt

Forskare vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset har upptäckt en ny orsak till svår, tidig barnepilepsi. Mutationer i genen som kodar för proteinet KCC2 kan ligga bakom sjukdomen, en teori som förut inte har kunnat bevisas. Resultaten publiceras i tidskriften Nature Communications. Genom storskaliga genetiska analyser vid SciLifeLab i Stockholm, av en familj med två drabbade barn, kunde mutationer påvisas i en gen som kodar för transportproteinet KCC2. I samarbete med forskare vid University College London kunde ytterligare barn i en familj med en mutation i samma gen identifieras.

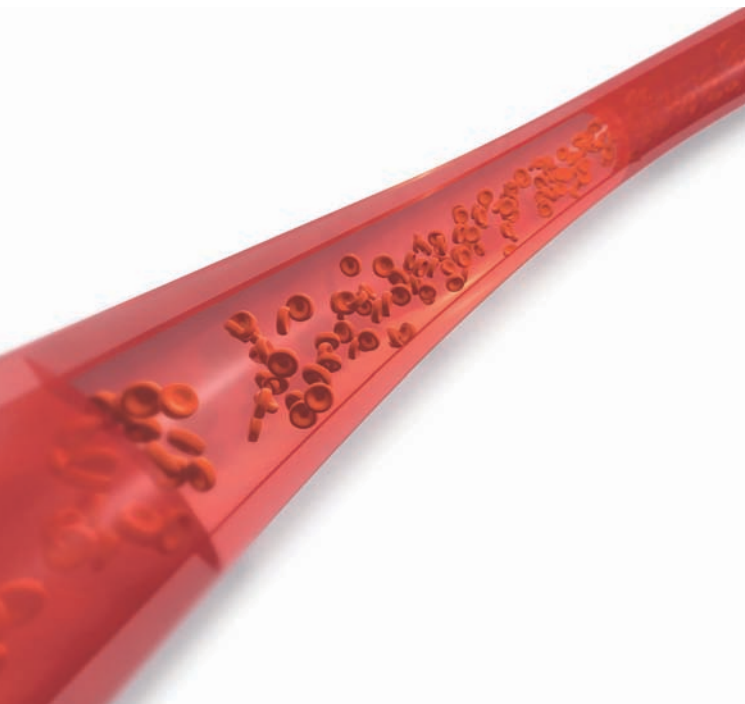
Två av barnen i varje familj uppvisade liknande kliniska symtom som kan kopplas till en svår form av spädbarnsepilepsi med MPSI (Migrating Partial Seizures of Infancy).

– Epilepsi förekommer i många olika former. Man har tidigare sett en association till KCC2, bland annat genom att proteinet nedregleras efter hjärnskador vilket ökar benägenheten för kramper, men säkra bevis för denna sjukdomsmekanism har saknats. Genom vår upptäckt har vi bevisat att defekt funktion av KCC2 kan orsaka epilepsi, och därmed att en obalans i hjärnans reglering av kloridjoner kan ligga bakom sjukdomen. Nu återstår att utreda hur vanlig denna obalans är i vanligare former av epilepsi, säger Anna Wedell, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och professor vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi vid Karolinska Institutet.

KCC2 bygger upp en kloridkanal specifikt lokaliserad i hjärnan och har tidigare visat sig spela en viktig roll för synaptisk inhibition genom att upprätthålla en låg koncentration av kloridjoner i neuronerna. Efter födseln ökar normalt sett mängden KCC2, vilket leder till att signalsubstansen GABA övergår från att vara stimulerande till att bli hämmande.

– Just nu pågår kliniska prövningar med ett läkemedel som, om det fungerar, ska kompensera för den störda regleringen och mildra sjukdomen hos små barn med epilepsi, säger Anna Wedell.

Källa: Karolinska Institutet



# Blev första Svenska Neurologiveckan vad vi tänkte oss att den skulle bli?

**Planerna kring ett större svenskt** neurologimöte diskuterades för första gången på allvar under våra strategiska diskussioner vid vårmötet i Falun 2013. Därefter har vi i Svenska Neurologiföreningen arbetat målmedvetet för att kunna förverkliga detta och vi fastslog relativt snabbt att första mötet skulle ske 2015 och att Umeå skulle stå som värdort.

En av våra största målsättningar inom SNF är att understödja en känsla av att alla som jobbar inom de olika grenarna av svensk neurologi blir starkare och, inte minst, mera kompetenta om vi arbetar tillsammans. Det skall förhoppningsvis gälla oberoende av var i Sverige vi jobbar eller hur stor enhet vi arbetar på. Komplexiteten inom neurologin är nämligen så stor idag att vi mer och mer måste jobba som ett nationellt team för att kunna klara av de utmaningar vi har framför oss och för att kunna leverera så mycket nytta som möjligt till våra patienter.

Vi tänkte att konceptet Svenska Neurologiveckan skulle kunna bli en viktig hörnsten i det arbetet och jag måste verkligen säga att allting har utfallit över förväntan, både vad gäller förarbetet och resultatet vi fick uppleva i Umeå den 4–8 maj. Att organisera mötet i samarbete med de neurologiska specialistsällskapen kändes omedelbart som ett vinnande arbetssätt. Vi möttes bara av positiva reaktioner och märkte snabbt att ambitionerna var höga vad gäller de olika programmen, som snabbt levererades till organisationskommittén. Resultaten under veckan blev i mitt tycke förstklassiga utbildningshalvdagar och att döma av enkätsvaren om veckan är jag inte ensam att tycka så. Man kan förresten se en sammanfattning av enkäten på SNF:s hemsida om man vill se hur denna föll ut.

Förutom en viktig utbildningsvecka rent kunskapsmässigt ger ett sådant här möte möjlighet till det alltmest viktiga nätverkande som vi behöver för att utvecklas, lära oss av varan-

dras erfarenheter och brainstorma om nya spännande lösningar på neurologins utmaningar. En hel veckas samvaro ger just den möjligheten på ett helt annat vis än ett kortare möte. På den här punkten tror jag att det finns en stor utvecklingspotential också, att man passar på att ha mindre möten i olika konstellationer när man ändå är på samma plats.

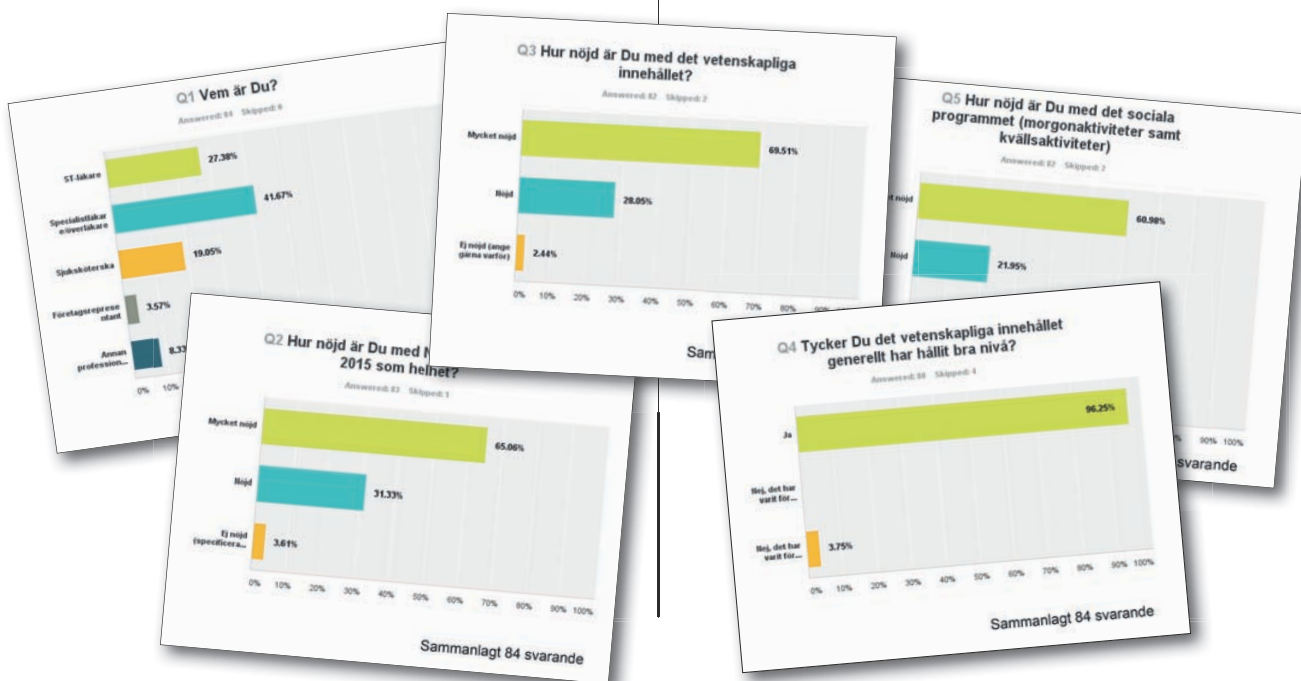
Och så skall vi inte underskatta vikten av att bara träffas och ha trevlig social samvaro. Alla vet vi ju vilken kraft det ligger i att man gör saker samtidigt som man har roligt tillsammans. Och utifrån alla glada ansikten som jag mötte i Umeå så lyckades vi väldigt bra på den punkten, kanske den viktigaste punkten av dem alla? För om vi tycker att det är roligt att åka till Svenska Neurologiveckan då kommer vi att se till att vi kommer dit nästa år igen. Jag ser i alla fall redan fram emot nästa års möte i Örebro!

Så angående frågan i rubriken så blir svaret ”ja och mer därtill”! Och det är tack vare en massa personer som lagt ner en massa jobb: specialistsällskapen, ST-utskottet, lokala arrangören och SNF:s styrelse. Vi är också glada och tacksamma för att så många sponsorer ville satsa på att närvara och därmed ge ekonomiska förutsättningar för veckan. Sen blir ju ett möte aldrig bättre än de som kommer till mötet, det var nog därför allting kändes så bra!

*Ett stort tack till er alla, hoppas på att träffa många av er och några till i Örebro om ett år!*



ANDERS SVENNINGSSON  
ordförande i Svenska Neurologiföreningen





*Referat från Svenska Neurologiveckan 2015 i Umeå*

**Förstklassig utbildnings-  
vecka med STOR BREDD**

I år arrangerades för första gången någonsin Svenska Neurologiveckan den 4–8 maj i Umeå Folkets Hus. Tidigare har Svenska Neurologiföreningens årsmöte kombinerats med 2,5 dagars fortbildning. Detta upplägg har nu förlängts till en vecka med föreläsningar i ett samarrangemang med de olika specialistföreningarna. På plats var **Måns Berglund**, ST-läkare, **Laleh Zarrinkoob**, specialistläkare, båda vid Norrlands Universitetssjukhus, Umeå och **Lisa Wittinger**, ST-läkare vid Örebro Universitetssjukhus, som här ger en sammanfattning av veckan.

#### MÅNDAG 4/5

##### TEACHING COURSE

Umeå välkomnade oss tillresta deltagare med björkar i mycket tidig knopp, inte mycket till värme men heller inte mycket regn - desto mer sol. Den första halvdagen på måndagen var vikt åt en teaching course för ST-läkare och temat var MS. *Docent Anders Svenningsson, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, höll ett inledande föredrag om sjukdomen och dess olika ansikten i form av primärprogressiv MS kontra skovvis förlöpande MS, dess kriterier och typiska kännetecken.

Näste talare var spec. läk *Katarina Fink, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge*, som talade under rubriken "Vilken uppföljning behöver min MS-patient?" där hon på ett tydligt och handfast vis förmedlade hur vi yngre kollegor på bästa sätt kan ta hand om MS-patienter. Detta innefattade vilka remissinstanser som ej bör glömmas bort, vilka frågor patienten själv kan glömma att ställa och vilka skalor och undersökningsinstrument som kan vara till hjälp vid uppföljning av MS-patienter.

Därefter kom en praktisk genomgång av EDSS-skalan som ju är ett viktigt arbetsverktyg inom MS-sjukvården. Förmiddagens sista föreläsning hölls av *professor Fredrik Piehl, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna*, som pratade om nytta kontra risk med MS-behandling. Det var en givande föreläsning med handfasta riktlinjer om när behandling är till mer skada än nytta för patienten och en presentation av gott vetenskapligt underlag för dessa slutsatser.

##### SVENSKA MS-SÄLLSKAPET

Den första ordinarie sessionen hölls av Svenska MS-sällskapet. *Professor Jan Hillert, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*, inledde med en uppdatering kring Svenska MS-registret, som i framtiden kommer att byta namn till MS-registret kort och gott, i och med utvecklingen av paraply-

organisationen Svenska Neuroregister. En demonstration av olika översikts- och statistikfunktioner, t.ex. Visualiserings- och Analysplattform (VAP) och spindeldiagram, visade på den konkreta nytta registret kan innebära både för patient och läkare, på såväl individ- som gruppnivå, med både datauttag och beslutsstöd. Därefter berättade *spec. läk Katarina Fink och leg. psykolog Johanna Philipsson, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, om goda erfarenheter av teambaserad MS-vård i olika faser av sjukdomen – ett sätt att ge bättre vård utan ökade kostnader. En utfrågning av auditoriet gav vid handen att det finns potential att bygga MS-team på flera platser i landet. Eftermiddagen avslutades med att *professor Fredrik Piehl och docent Anders Svenningsson* redogjorde för det pågående arbetet kring Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer respektive Socialstyrelsens nationella riktlinjer för MS. Därefter följde en diskussionsstund där professor Fredrik Piehl åter lyfte vikten av att följa upp data från MS-registret och *professor Jan Fagius, Akademiska sjukhuset, Uppsala*, delgav sina tankar kring en pågående studie om eventuella ökade risker för skov vid avslutande av Tysabribehandling. Avslutningsvis informerade *professor Fredrik Piehl och ST-läkare Mattias Vågberg, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, om ett nationellt harmoniseringsprojekt för MRT-undersökningar vid MS.

Ett digert socialt program väntade deltagarna under Neurologiveckan i Umeå. Detta tjuvstartade redan på måndagskvällen med en ST-kväll i puben på Umeås nya museum Guitars där ett 30-tal av de yngre delegaterna samlades.

#### TISDAG 5/5

Åtta modiga neurologer vågade morgonen därpå utmana sig själva genom att testa självförsvarets ädla konst i arla morgonstund, då det bjöds på en introduktion i aikido.



Johan Widenfalk



Ole Suhr

Håkan Widner

### SVENSKA NEUROMUSKULÄRA ARBETSGRUPPEN – SNEMA

Tisdag förmiddag höll *överläkare Rayomand Press, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*, en genomgång av de senaste rönen kring behandling av inflammatoriska neuropatier och hur bland annat MRT och ultraljud kan användas för att skilja mellan inflammatoriska och icke-inflammatoriska typer, samt vilka faktorer som kan ha betydelse för valet av immunterapi. Bland annat menade han att behandling med pulsad intravenöst metylprednisolon ökar chansen för medellång remission vid CIDP och tolereras bättre än perorala steroider och om sjukdomen är terapirefraktär bör stamcellstransplantation eller pulsad cyklofosamidbehandling övervägas tidigt. *Docent Göran Solders, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*, gav efter det en översikt om hereditära polyneuropatier med informativa exempel på hur man kan använda arvsång, neurofysiologiska undersökningar och klinisk bild för att vägleda genetisk utredning. Denna kan exempelvis göras med analyspaneler inriktade på demyeliniserande eller axonala, autosomt dominanta varianter. Därefter gav *Johan Widenfalk, Akademiska sjukhuset, Uppsala*, en välbehövlig kunskapsuppräskning under titeln ”Neurofysiologi för icke-neurofysiologer”, där både grundläggande och avancerad diagnostik av neuropatier avhandlades och där neurografer är en viktig pusselbit – men bara en pusselbit. Förmiddagen avslutades med att professor *Ole Suhr, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, gav Neurologiveckan dess första inslag av lokal färg genom att berätta om familjär amyloid neuropati (FAP), vilken ofta kännetecknas av en svårbehandlad smärtsam polyneuropati med autonom påverkan, men där det egentligen inte finns några helt typiska fall och ska ses som en systemsjukdom med allmän påverkan. Spinalste-



nos och karpaltunnelsyndrom förekommer ibland i kombination. Tidig diagnos med hjälp av PAD är av stor vikt.

### SWEDISH MOVEMENT DISORDERS SOCIETY – SWEMODIS

*Professor Håkan Widner, Skånes universitetssjukhus, Lund*, inledde eftermiddagspasset med att presentera bland annat ar-





Andreas Puschmann

Patric Blomstedt



betet kring nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom och SWEMODIS egna riktlinjer, som med fördel kan användas som ett uppslagsverk för icke-rörelsestörningsspecialiserade neurologer. *Docent Andreas Puschmann, Skånes universitetssjukhus, Lund*, följde upp med en fenomenologisk föreläsning med bra tips för att skilja på olika typer av tremor – från dystoni



Filip Bergqvist

*”En utfrågning av auditoriet gav vid handen att det finns potential att bygga MS-team på flera platser i landet.”*

och primär ortostatisk tremor till cerebellär och rubral tremor. Därefter var det åter *professor Håkan Widners* tur att målande beskriva den vanligaste rörelsestörningen, essentiell tremor. Till sin hjälp tog han den värdigt ålderstigna Katherine Hepburn, som sin tremor till trots, var aktiv skådespelerska i över 60 år. Ett värdefullt sätt för att skilja på olika former av tremor är exempelvis att se hur den förändras i övergången mellan vila och rörelse. *Docent Filip Bergqvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*, gick igenom farmakologisk behandling av essentiell tremor och kunde enkelt konstatera att det är lika viktigt att eliminera tremorökande faktorer, t.ex. nikotin, rekreationsdroger och läkemedel, som att behandla med t.ex. propranolol eller primidon – eller i kombination vid behov. Dagens vetenskapliga program avslutades av *professor Patric Blomstedt, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, som redogjorde för DBS-behandlingen och dess potential som behandling av tremor vid olika sjukdomar, med en reduktion på upp till 90 procent, beroende på tillstånd och mål för elektrod. Resultaten illustrerades med videofilmer som skulle kunna få vem som helst att betvivla sina ögon.



Hans Lindsten

Tisdagskvällen bjöd på den officiella invigningen som hölls på nya Bildmuseet vid Umeälvens strand. Denna inleddes med traditionell klippning av det röda bandet – med såg – av *Hans Lindsten, verksamhetschef vid Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå*. Därefter blev det underhållning av Sveriges neurologiskt mest kompetenta orkester – Renhornen – som lyckades locka till dans med ett bejublat framträdande.

*”Ett värdefullt sätt för att skilja på olika former av tremor är exempelvis att se hur den förändras i övergången mellan vila och rörelse.”*



### ONSDAG 6/5

Dagen inleddes med regntunga skyar och rapporter om massivt regn och översvämningar från södra Sverige. Trots detta var vi några tappra själar som gav oss ut på springande sightseeing i den arla morgontimmen med Anders Svenningsson och Laleh Zarrinkoob i täten, under vilken vi passerade både Buketten, Parketten och Operetten!



Anna Sundholm

För dem med tålmod och fågelintresse bjöds det på fågelskådning med professionell guide. Ett drygt femtontal entusiaster slöt upp kl 06 för bussfärd till observationsplattformen vid Berga/Västerfjärden. Under resan berättade Christer Olsson om fågellivet i Umeälvens deltalandskap och om de kompensationsåtgärder som gjorts för fåglarna i samband med byggandet av Botniabanan. Styrkta av frukostpaket och kaffe äntrade deltagarna observationsplattformen och vädrets makter stod de hågade bi med växlande molnighet och måttliga vindar. Bland annat sågs dvärgmåsa, storskrake, fisktärna, gluttsnäppa, kungsfågel, rödhake, skedand, stjärtand, brus-hane, kricka, knipa, tofsvipa, rödbena, sångsvan, storspov och trana – på vägen tillbaka till bussen hördes gransångarens karaktäristiska läte.

### SVENSKA MIGRÄNSÄLLSKAPET

Föreläsningdagen inleddes med en föreläsning av *professor Lars Edvinsson, Skånes universitetssjukhus, Lund och Rigshospitalet Glostrup, Köpenhamn*. Han talade om migränsjukdomens genetiska predisposition och påminde oss om att migrän är en sjukdom med neurologiskt ursprung, ej vaskulärt. Forskning har visat att signalsubstansen CGRP (calcitonin gene-related peptide) bidrar till en aseptisk neuroinflammation via aktivering av mastceller, vilken i sin tur bidrar till migränhuvudvärken. Ytterligare forskning kring detta pågår.

Nästa talare var *professor Ingela Nilsson Remahl, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge*, som talade om botoxbehandling vid kronisk migrän och att denna har sin effekt genom att den hindrar frisättning av nociceptiva substanser som CGRP, glutamat och substans P.

Därefter hölls ett föredrag av *spec. läkare Anna Sundholm och överläkare Anna Steinberg, Karolinska Universitetssjukhu-*



Anna Steinberg

set, Solna, som talade om vilka olika typer av neuromodulation som kan användas vid migrän. De tog upp tekniken och indikationen för bl.a. occipital nervstimulering, DBS, SPGS (sphenopalatine ganglion-stimulering) samt tVNS (transkutan vagusnervstimulering).

Detta följdes av ett uppskattat föredrag av *professor Anne MacGregor, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London*. Hon talade om migränbehandling i samband med menstruation och graviditet och genom att koppla problematiken till två patientfall gjorde hon det hela mycket tydligt och kliniskt användbart.

*”Det finns ett nationellt register för epilepsikirurgi, med unik data för uppföljning av alla opererade patienter, som visar på anfallsfrihet över två år för ca 60% av de opererade patienterna.”*



Anne MacGregor

#### NEUROLOGKLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS

Efter lunchen, som även denna dag var mycket god, inleddes eftermiddagens program som hölls av värdarna från Neurokliniken i Umeå. Först ut var *ST-läkare Mattias Vågberg* som talade om sin forskning inom Syntetic Tissue Mapping, en metod där man med hjälp av matematiska metoder baserat på information från MRT-bilder kan räkna ut den exakta volymen exempelvis av MS-lesioner eller hjärnatrofi. Därefter gick ordet till *spec. läk Laleh Zarrinkoob* som föreläste om metoden för flödesmätning i hjärnans större blodkärl med hjälp av faskontrast MRT.

*Spec. läk Helena Forell* guidade oss därefter genom sin forskning gällande funktionell MRT och dess användning för att kartlägga hjärnans konnektivitet i vila.

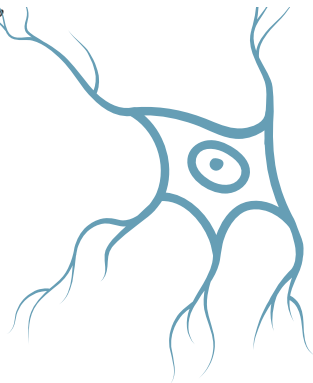
Ett kärt ämne för *docent Peter Sundström* är D-vitamin och dess betydelse för risken att insjukna i stroke, men även dess betydelse av behandling vid redan utvecklad sjukdom exempelvis vid MS. Detta då man konstaterat att T-cellsreaktionen minskade vid D-vitaminbehandling under pågående sjukdom och således lindrade sjukdomsutvecklingen. Ett annat kärt ämne för en annan person, nämligen *docent Anders Svenningsson*, är den ej registrerade behandlingen med Mabthera till MS-patienter. Under rubriken ”The Umeå Mabthera story” talade han om att de i Umeå de senaste sju åren har ökat användningen av denna off-label-behandling från 0 till 85%. Inget PML-fall har ännu rapporterats vid monoterapi med Mabthera.

Efter pausen talade *Thomas Brännström, professor i patologi* under rubriken ”Är ALS en (hereditär) prionsjukdom?”. Där konstaterade han att ALS är ett stort antal sjukdomar beroende på olika mutationer, men med gemensam symptomatisk bild. Han gick även igenom några av de hittills kända mutationerna kopplade till ALS, bl.a. C9ORF72 samt SOD.

Därefter förde *professor Jan Malm och professor i medicinsk teknik Anders Eklund*, oss på en resa till planeten Mars! Tyngdlöshet i relation till ICP, ögontryck och ideopatisk intrakraniell hypertension var resans mål, och vägen gick via venkollapsen i vena jugularis ...

Dagens sista föreläsning, innan det var dags för Svenska Migränssällskapets årsmöte, var en fördjupning av utvidgade användningsområden för DBS (deep brain stimulation). Den hölls av *överläkare Jan Linder* samt den stereotaktiske neurokirurgen *professor Patric Blomstedt*. DBS som behandling vid demens, psykiatrisk sjukdom, anorexi, depression, Tourettes syndrom och autism var delar, men inte allt, som diskuterades.

*”Det har nu visat sig klart och tydligt att trombektomi, som tillägg till trombolys inom 4,5 timme när indicerat, är att rekommendera för proximala kärlockklusioner i främre cirkulationen inom 6–8 timmar.”*



### TORSDAG 7/5

#### SVENSKA EPILEPSISÄLLSKAPET

I Sverige opereras i dag 50–70 patienter/år för epilepsi, vilket bedöms vara alldeles för få. Torsdageftermiddagen, som inleddes av *Ulla Lindbom*, ordförande i Svenska Epilepsisällskapet, handlade just om epilepsikirurgi.

*Professor Kristina Malmgren, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*, gick igenom när man ska göra epilepsikirurgiutredning och varför det är viktigt att göra detta i ett tidigt skede. En patient är aktuell för vidare utredning om personen inte uppnått en tillfredställande anfallssituation trots adekvat behandlingsförsök med två lämpliga antiepileptiska läkemedel i optimala doser. Tidig utredning är viktigt inte minst för patientens livskvalitet. Erfarenhet talar dock för att många kommer till utredning först efter långvarig refraktär epilepsi och vissa blir aldrig remitterade. En annan viktig aspekt som Kristina tog upp var patienters rädsla för epilepsikirurgi, men även i vissa fall orimliga förväntningar på behandlingseffekt, såsom förbättrat minne efter operation.

Sessionen fortsatte med *spec. läk Anna Edelvik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*, som gav en värdefull genomgång om hur det går för patienter efter epilepsikirurgi. Endast ett fåtal randomiserade kontrollerade studier finns som

jämför anfallsfrihet med läkemedelsbehandling alternativt epilepsikirurgi vid refraktär epilepsi. Det finns ett nationellt register för epilepsikirurgi, med unik data för uppföljning av alla opererade patienter, som visar på anfallsfrihet över två år för ca 60% av de opererade patienterna. Bäst effekt hade patienter med MRT-fynd i form av anfallsframkallande kärlockbildning eller tumör och patienter som opereras tidigt, en påminnelse om vikten av att tidigt remittera patienter till ett epilepsikirurgiteam.

Nästa presentation hölls av *docent Kristina Källén, Skånes universitetssjukhus, Lund*, som gick igenom hur epilepsikirurgiutredning går till och hur man identifierar rätt patient.

Efter en noggrann värdering på individnivå med nytta och risker kommer en hel del undersökningsmetoder in i bilden för att försöka lokalisera ett epileptiskt fokus. MRT ingår som standard och det är viktigt att veta att en MRT-negativ patient ändå kan vara aktuell för epilepsikirurgi, då det kan finnas en epileptogen lesion som inte syns med vanlig 3T MRT. Senare ingår även videoteletri, dels för att bekräfta att anfällen är av epileptiskt ursprung, dels för att komma närmare anfallsursprunget.

Ny utveckling av EEG-analyser hjälper oss att komma närmare den irritativa zonen. Vidare finns en rad olika kompletteringsundersökningar för att komma närmare anfallsursprunget eller påvisa områden som man kallar för "no-no-zon", som inte ska röras kirurgiskt, t.ex. talcentra. Undersökningar såsom iktal SPECT, PET och magnetencefalografi (MEG) kan påvisa ett epileptogent fokus. Funktionell MRT (fMRI) och traktografi kan kartlägga "no-no-zoner". Slutligen fick vi en mycket pedagogisk genomgång med videopresentationer och semiologi för olika epilepsityper.

*Kristina Malmgren* avslutade denna session med en genomgång av risker och nytta med epilepsikirurgi och vikten av att individualisera risker och nytta för den enskilde patienten.

På torsdagskvällen gick Neurologiveckans galamiddag av stapeln i Umeås nya kulturhus Väven, den första strålande värvkvällen. Uppklädda strömmade deltagarna till veckans stora tillställning där det bjöds på trerättersmiddag. Neurologkliniken i Umeå uppträdde med bejublad körsång, sketcher och dans. När Sven och Olof från humorgruppen Klungan anträdde scenen för att berätta om hur Västerbotten ter sig ifrån hästryggen duggade applåderna och skratten tätt. Nattens dansades in till tonerna av det kirurgiskt ytterst kompetenta bandet "The Most".

### FREDAG 8/5

#### AKUT NEUROLOGI I SVERIGE – ANS

Sista sällskapet ut för veckan var ANS som började med ett föredrag om akut oftalmologi. *Överläkare Daniel Kjellgren, Norrlands universitetssjukhus, Umeå*, gav oss en genomgång av orsaker till akut synnedsättning, allt från glaukom till ischemisk optisk neuropati och näthinneavlossning. Vidare fick vi lära oss om möjliga orsaker till ont i ögat.

Ett intressant och växande område inom neurologin är antikroppsmedierade encefaliter. *Professor Fredrik Piehl* presenterade detta ämne under rubriken "Myastenia Gravis, fast i hjärnan" ur ett akut neurologiskt perspektiv med flera patientfall som han haft under senaste åren.



Neurologiveckan avslutades med ett ämne som exploderat i aktualitet under 2015: Trombektomi. *Tiago Moreira, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna*, presenterade resultaten från de senaste trombektomistudierna. Det har nu visat sig klart och tydligt att trombektomi, som tillägg till trombolys inom 4,5 timme när indicerat, är att rekommendera för proximala kärlockklusioner i främre cirkulationen inom 6–8 timmar. Avseende trombektomi så bör inte en patient exkluderas p.g.a. enbart hög ålder. Nästa föredrag hölls av överläkare *Gunnar Andberg, Skånes universitetssjukhus, Lund*, som presenterade en HTA-analys som utförts i Skåne för trombektomiverksamheten. I dag finns en regional strokejour dygnet runt och ett gemensamt PACS-system för teleradiologi. I ambulansen görs en bedömning av patientens neurologiska symtom genom ett stroketest som kallas för ”PreHospitalt Ambulans Stroke Test” (preHAST) för att på ett strukturerat sätt sortera och prioritera strokepatienter. Slutligen fick vi höra *överläkare Joakim Hambræus, Falu Lasarett*, berätta om länsneurologens perspektiv på trombektomiverksamheten. I dag skickas patienter från Falun till Karolinska Universitetssjukhuset, Solna för trombektomi. Detta tar mycket tid och det är inte sällan så att patienterna inte kommer fram i god tid. Joakim hade flera funderingar på hur man skulle kunna förbättra trombektomiverksamheten i Sverige med tanke på att det nu är brist på interventionister och långa avstånd. Han refererade till PCI-verksamheten som finns på flera länsjukhus och hade även funderingar på om det kanske inte är lättare att flytta interventionisten i stället för patienten. Det finns många risker med att flytta en dålig patient med ambulans längre distanser. Sessionen avslutades med en paneldiskussion för hur man ska komma vidare med trombektomiverksamheten nationellt. Flera tankar och idéer framfördes, men det är klart att detta är en utmaning för oss neurologer att få till denna verksamhet så att alla patienter över landet kan få samma vård och omhändertagande.

#### STRATEGISKA FRÅGOR

En kommande punkt innan Svenska Neurologföreningens årsmöte är diskussionen kring föreningens strategiska frågor. I år leddes denna session av SNF:s vice ordförande Kristina Sjöstrand med fokus på kvalitetsregister. I mindre grupper fick mötesdeltagarna diskutera för- och nackdelar kring hur dagens register fungerar och hur man kan utveckla dessa till något som lockar fler användare. Dessa frågor är av stort intresse med tanke på vidare utveckling av Svenska Neuroregister. Alla var överens om att dessa register framför allt bör vara anpassade som verktyg för att förbättra det kliniska arbetet. Svenska Läkarförbundets ordförande Heidi Stensmyren var inbjuden till denna session och till SNF:s årsmöte. Hon informerade kring Läkarförbundets arbete för att förbättra och se över nationella kvalitetsregister och hur det är tänkt att se ut i framtiden.



**MÅNS BERGLUND**  
ST-läkare, Neurologkliniken,  
Norrlands Universitetssjukhus  
mans.berglund@vll.se



**LALEH ZARRINKOOB,**  
specialistläkare, Neurologkliniken  
Norrlands Universitetssjukhus



**LISA WITTINGER,**  
ST-läkare, Neurologkliniken  
Örebro Universitetssjukhus



# ISCoS Annual Scientific Meeting 2014

Förra hösten hölls en global ryggmärgsskadekonferens i Nederländerna. Många viktiga och kliniskt relevanta aspekter av den komplexa problematik en ryggmärgsskada medför belystes illustrativt och tankeväckande. ST-läkare **Mikael Waller**, Sunderby sjukhus, Luleå, lämnar här ett referat från konferensen.

**Efter en inflygning över** Amsterdams bräddfyllda kanaler och en drygt två timmar lång tågresa på en rak och platt järnväg kantad av bebyggelse, uppodlade fält och växthus hade jag nått resans mål: Maastricht i södra Nederländerna. Det är landets äldsta stad, grundad redan på romartiden. Dock hann jag varken se särskilt mycket av själva staden eller uppleva de historiska vinglagen. Syftet med resan var nämligen att delta vid ISCoS 53:e årliga vetenskapliga möte, som hölls på ett konferenscentrum strax utanför stadskärnan 2-4 september 2014.

The International Spinal Cord Society (ISCoS) har sitt ursprung i den verksamhet som byggdes upp vid spinalenheten vid Stoke Mandeville Hospital i England efter andra världskriget. ISCoS är en fristående organisation med syftet att studera och motverka problem relaterade till traumatiska och icke-traumatiska ryggmärgsskador och inriktar sig bl.a. på orsaker, prevention, forskning, medicinsk och kirurgisk handläggning, klinisk praxis, utbildning, rehabilitering och social reintegration.

”ISCoS årliga möte är den enskilt viktigaste globala träffpunkten för personer som arbetar med ryggmärgsskadevård och -rehabilitering.”

Konferensen innehöll parallella föredrag, workshops, muntliga presentationer och posters om aktuella forskningsprojekt inom ryggmärgsskadevård och -rehabilitering. Huvudteman var att åldras med ryggmärgsskada, fysisk kapacitet, sexualitet, ortotik och internationella perspektiv. Kvaliteten på inslagen var varierande men generellt god, några presentationer var svårbegripliga p.g.a. språklig förbistring. Totalt närva-

rade ett 1000-tal deltagare från hela världen. Största yrkesgruppen var läkare men även arbetsterapeuter, fysioterapeuter, rehabiliteringsinstruktörer, sjuksköterskor, socionomer m.fl. fanns representerade. ISCoS årliga möte är den enskilt viktigaste globala träffpunkten för personer som arbetar med ryggmärgsskadevård och -rehabilitering. Här följer en sammanfattning av delar av innehållet. Abstract book finns på [www.iscosmeetings.org/2014/scientific-programme](http://www.iscosmeetings.org/2014/scientific-programme).

#### INTERNATIONELLA PERSPEKTIV

I slutet av 2013 släpptes ”International Perspectives on SCI” (finns i sin helhet på WHO:s hemsida). Under konferensen hölls en workshop kring denna. Det är den första rapporten från WHO gällande en enskild diagnos och är framtagen i samarbete med ISCoS. Målsättningen är att samla och sammanfatta information om ryggmärgsskador: epidemiologi, interventioner, service och erfarenheter av personer med ryggmärgsskada genom livet och runtom i världen. Dessutom ges rekommendationer för evidensbaserade åtgärder syftan-

de till inklusion och delaktighet. I rapporten framkommer:

- Ryggmärgsskador är ett signifikant folkhälsoproblem med en global incidens på 40-80/miljon invånare (varav 13-53 traumatiska). Detta ger totalt 250.000-500.000 nya fall/år. De globalt sett vanligaste orsakerna är trafikolyckor, fall och våld, men andelen icke-traumatiska ryggmärgsskador ökar (t.ex. ryggmärgskompression till följd av degenerativa förändringar eller malignitet, infektion, inflammation, ischemi). Prevalensen ökar i höginkomstländer p.g.a. längre livslängd, men globalt sett är risken att dö i förtid 2-5 gånger förhöjd vid ryggmärgsskada. Dödligheten under initiala slutenvårdsperioden är tre gånger högre i låginkomstländer. I höginkomstländer är de främsta dödsorsakerna bland ryggmärgsskadade andningsproblem (pneumoni, influensa), hjärtsjukdom, suicid och neurologiska problem medan urologiska komplikationer och trycksår dominerar i låginkomstländer.

till skjutvapen/knivar. Tidig upptäckt och behandling av cancer och tuberkulos och förbättrad nutrition kan minska incidensen.

- Ryggmärgsskador kan överlevas i större utsträckning genom förbättrat prehospitalt omhändertagande med snabb och säker transport till sjukvård, akutvård med optimalt omhändertagande av ryggmärgsskadan och andra samtidiga skador. Fortlöpande kontakt med hälso- och sjukvården är av stor betydelse för att undvika och överleva komplikationer och uppnå/upprätthålla god livskvalitet.

- Ryggmärgsskada behöver inte förhindra god hälsa och social inklusion. För detta behövs relevant akut och postakut vård och rehabilitering för att maximera funktion och aktivitetsförmåga. Specialiserade centra medför lägre kostnader, färre komplikationer och återinläggningar. Viktiga områden är bl.a. blåsa, tarm, ADL, psykiskt välbefinnande, hjälpmedel, bostadsanpassning, assistans. Samhället bör stödja återgång

### ”Därför behövs livslång rehabilitering/uppföljning och adekvat stöd från samhället för att underlätta fortsatt delaktighet i vardagliga aktiviteter.”

- Att drabbas av en ryggmärgsskada har en betydande personlig och social påverkan på bl.a. familjeliv, utbildning, arbete och psykiskt välbefinnande, även om de flesta anpassar sig väl med tiden.

- Olika barriärer mot omgivningen minskar delaktighet och livskvalitet. T.ex. är bristen på hjälpmedel stor i låg- och medelinkomstländer. Andra hinder är begränsade ekonomiska förutsättningar, bristande fysisk tillgänglighet, negativa attityder och bristande kunskap.

- Ryggmärgsskador kan förebyggas genom ökad säkerhet inom trafik, arbetsplatser, idrott/fritid, begränsad tillgång

i studier/arbete genom bl.a. ökad tillgänglighet och arbetslivsinriktad rehabilitering.

I rapporten ges även följande rekommendationer:

1. Förbättra hälso- och sjukvårdens respons på ryggmärgsskador: Kapacitet, kompetens, tillgänglighet/kostnad, hjälpmedel.

2. Förstärka personer med ryggmärgsskada och deras familjer: Information/utbildning, stöd, personlig assistans, sociala nätverk, patientorganisationer. Samhällsbaserad rehabilitering förespråkas.

3. Utmana negativa attityder i samhället.

4. Säkerställa att byggnader, transportmedel och information är tillgängliga.

5. Stödja uppstart av/återgång i arbete: Arbetslivsinriktad rehabilitering, flexibelt arbete, stöd i anställning, sociala stödprogram. Sistnämnda riskerar dock att minska motivationen till arbete.

6. Främja forskning och datainsamling, bl.a. genom välfungerande ryggmärgsskaderegister.

7. Implementera rekommendationerna: Olika sektorer och aktörer i samhället behöver involveras och samarbeta.

#### ÅLD RAND E

S Charlifue från USA höll en föreläsning om åldrande efter ryggmärgsskada. Under akutfasen efter en ryggmärgsskada förbrukas mycket av kroppens reserver och för resten av livet utsätts fungerande delar av kroppen för ökad belastning och vardagliga aktiviteter tar mer energi i anspråk. Förutom ryggmärgsskaderelaterade komplikationer riskerar den skadade att drabbas av sjukdomar som hör till normalt åldrande. Det finns en risk för fördröjd diagnos och behandling av dessa, p.g.a. att symtomen kan döljas av sensorisk nedsättning och att ryggmärgsskadan kan förorsaka att andra sjukdomstillstånd uttrycks atypiskt (t.ex. ökad spasticitet vid smärttillstånd), vilket lätt kan misstolkas. Hon lyfte fram positiva aspekter såsom ökad överlevnad, förbättrat akut omhändertagande, förbättrad funktionsbedömning och rehabiliteringstekniker, hjälpmedel, assistans, ökad delaktighet och livskvalitet. Det finns många fysiska, emotionella och sociala utmaningar. Utöver den skadade behöver även familj, rehabiliteringsteam och andra aktörer i samhället involveras. Hon såg behovet av ett ökat samarbete med andra specialiteter, t.ex. geriatriker. Detta påtalades även av P Santullo från Storbritannien som redovisade att andelen nyskadade över 65 år vid Duke of Cornwall spinalenhet ökat från 17% (n=7) 1984 till 57% (n=24) 2012 och att det i den äldre populationen finns en ökad komorbiditet med bl.a. artrit, hypertoni, hjärtsjukdom, diabetes och



osteoporos som ställer särskilda krav i akut och kronisk fas.

J Middleton från Australien presenterade en studie på 40 anhörigvårdare som skattade lägre fysik, vitalitet, social funktion, emotionell och mental hälsa jämfört med friska. Han konkluderade att det därför är viktigt att inkludera anhöriga i rehabilitering och uppföljning.

## ”Incidensen av obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) är kraftigt förhöjd vid tetraplegi”

M Hopman från Nederländerna talade om fysiologiska aspekter på åldrandet såsom kardiovaskulära och pulmonella förändringar där förlust av elasticitet i vävnaderna är en gemensam nämnare. Funktionen avtar grovt sett med 1%/år efter 20-30 års ålder, d.v.s. en linjärt sjunkande ”performancekurva”. Denna parallellförskjuts åt motsatta håll av inaktivitet respektive träning, d.v.s. bättre tränade lever längre. Ju äldre vid skada desto lägre funktion/aktivitet och större risk för komplikationer: Hälsoamt åldrande är mer framgångsrikt vid skada i yngre år. M Hopmans slutsats var ”Active ageing = healthy ageing”.

S Jörgensen från Lund/Orup delgav resultat från den pågående studien ”Swedish Ageing with a SCI Study”, med 123 deltagare som i genomsnitt haft sin skada i 24 år. 38% av skadorna är icke-traumatiska, 29% orsakade av trafikolyckor. 85% av hela populationen rapporterade smärta av något slag. Neuropatisk smärta var vanligare ju högre ålder vid skadetillfället och kortare tid efter skadan. Skadenivå och grad var starkaste prediktorerna för funktion och aktivitetsnivå. Hon konkluderade därför att uppföljning och interventioner bör baseras främst på skadekaraktäristika och inte på ålder och tid sedan skadan.

U Lundström från Luleå berättade om en kvalitativ studie av åldrande tetraplegikers erfarenheter av delaktighet i vardagliga aktiviteter. Tidigt efter skadan uppnådde de en hög aktivitetsnivå

trots komplexiteten i situationen, men med åren behövde de prioritera bland aktiviteter och hitta nya strategier för att kunna upprätthålla delaktighetsnivån. Med tiden ökade smärta, fatigue, muskelsvaghet och sömnsvårigheter vilket medförde minskad delaktighetsförmåga och oro för framtiden. Därför behövs livslång rehabilitering/uppföljning och adekvat stöd från samhället för att un-

derlätta fortsatt delaktighet i vardagliga aktiviteter.

### FYSISK KAPACITET OCH TRÄNING

M Nash från USA höll ett föredrag om fysisk kapacitet och träning och relationen styrka-kraft-uthållighet och teknik. För tetraplegiker, som ofta har små marginaler styrkemässigt, är alla variabler viktiga. Hos paraplegiker är det mest betydelsefullt att konfigurera rullstolen optimalt. Bättre färdigheter gör att mindre kraft behövs. Ett problem, i alla fall i ett amerikanskt perspektiv, är för kort initial rehabiliteringsperiod och avsaknad av fortlöpande uppföljning och rehabiliteringsinsatser. Han påtalade även vikten av att underhålla rullstolen: inställningar för optimal positionering, drivringar och däcktryck. Hans korta sammanfattning var ”Be fit, stay fit, learn skills!”.

W Schmid från Schweiz presenterade en studie av viloenergiomsättning efter ryggmärgsskada. Denna var 1.600 kcal/dygn 2 veckor efter skada, och 1.400 kcal efter 6 veckor. De såg vikt-nedgång de första 10 veckorna, sedan viss uppgång och påtalade behovet av individuell anpassning av kaloriintag och att följa vikten.

I Eriks-Hoogland från Schweiz presenterade en litteraturgenomgång om skuldersmärta efter ryggmärgsskada. Omkring hälften av alla ryggmärgsskadade drabbas av detta, både i akut och kronisk fas. Ökad förekomst sågs vid tetraplegi, högre ålder och andra hälso-

problem. Rullstolskörning, avlastningsmanövrar och förflyttningar medför risk för repetitiva mikrotrauma och överbelastning. Evidens för specifika behandlingsmetoder för denna patientgrupp saknas, både gällande konservativ och kirurgisk intervention.

Funktionell elektrisk stimulering är ett växande område. E Postema från Belgien redogjorde för en litteratursökning om FES för att träna förlamad muskulatur efter ryggmärgsskada. Man har sett viss ökning i muskelmassa, ökat venöst återflöde, metabola effekter, minskad risk för trycksår men ingen signifikant skillnad i spasticitet eller bentäthet. Generellt är studierna av låg kvalitet och mer forskning behövs.

En annan teknisk produkt som fick mycket uppmärksamhet, både i det vetenskapliga programmet och bland utställarna, var exoskelett: Det finns en handfull varianter av robotliknande anordningar att spänna fast på kroppen för att kunna gå och röra sig trots ned-satt eller total avsaknad av motorisk funktion. Utvecklingen går snabbt framåt och flera forskningsprojekt pågår, bl.a. ska man titta närmare på eventuella effekter på muskelfunktion, blåsa, tarm, spasticitet och psykisk hälsa. Några entydiga resultat finns dock ännu ej att redovisa.

### SPASTICITET

I van Cooten från Nederländerna presenterade en studie på 203 patienter om förekomsten av funktionella hinder i vardagen p.g.a. spasticitet i tidigt rehabiliteringsskede och upp till ett år efter utskrivningen. 54-62% hade hindrande spasticitet (ingen signifikant skillnad över tid), 4-27% hade stora hinder (varierade mer över tid). Hindrande spasticitet var dubbelt så vanligt vid tetraplegi. Ålder, kön, skadeorsak eller motorisk kompletthet uppvisade ingen signifikant skillnad. Det diskuterades även kring behovet av ”patient-reported outcomes” (PROs), t.ex. PRISM och SCI-SET, som komplement exempelvis till den för spasticitetgradering vedertagna modifierade Asworthskalan.

Vid ett sponsrat lunchsymposium om intratekal baklofenbehandling förespråkades direkt efter pumpimplantationen 1-2 veckors rehabiliteringsperiod med

pumpjustering och inövning av nya tekniker. Det finns olika åsikter och praxis angående kateterspetsens läge. Enligt föreläsaren kan den placeras ända upp till låg cervikal nivå. De hade ej sett någon sänkning av vitalkapaciteten utan snarare en ökning. Vid osäkerhet kan man göra en sömnanalys före och efter implantationen. Vid misstänkt dysfunktion rekommenderade han först radiologisk översikt av pumpsystemet och som nästa steg kateterbyte. Han påtalade även möjligheten till flexdos, vilket kan vara gynnsamt vid t.ex. mer spasticitet nattetid, behov av spasticitet vid vissa aktiviteter (t.ex. gång) eller ökade besvär vid vissa aktiviteter (t.ex. träning). B. Skoog från Sahlgrenska presenterade data om dosförändring över tid vid intratekal baklofenbehandling av benspasticitet vid MS (19 patienter) respektive ryggmärgsskada (17 patienter). Efter 1 år var mediantosen 189 µg/dygn (30-385) (i MS-gruppen 100 µg/dygn, ryggmärgsskadegruppen 260µg/dygn). Efter 10 års behandling hade dosen i medeltal ökat 84% i MS-gruppen, men bara 17% i ryggmärgsskadegruppen. Hans slutsats var att om det finns behov av stora dosökningar på ryggmärgsskadade, misstänk då fel i pumpsystemet eller progressiv ryggmärgssjukdom.

**“Vanliga läkemedel som påverkar sexualfunktionen negativt är baklofen, antidepressiva, smärtlindrande (t.ex. opioider, pregabalin, gabapentin och amitriptylin) och blodtryckssänkande preparat.”**

**ANDNING**

I Zobina från Storbritannien talade om sömnapné syndrom efter ryggmärgsskada. Incidensen av obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) är kraftigt förhöjd vid tetraplegi (i akuteskedet 60-80%, i kroniskt skede 24-74%). Det är vanligast vid skadenivå C3-5 och ”central cord syndrome”. Patienter med AHI (apnehypopneindex) över 10/timme fick testa CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). T. Bezej från Nederländerna berättade att de screenar alla ryggmärgs-

skadade för OSAS. Tetraplegiker har p.g.a. nedsatt funktion i expiratoriska andningsmuskler svårt att tolerera CPAP med tryck >8 cm H2O. BIPAP med inspiratoriskt tryck 8 och expiratoriskt tryck 4 gav bättre resultat. Dr RM Schembri från Australien talade om kognitiv påverkan vid OSAS och ryggmärgsskada. Svårare OSAS, dvs högre AHI, gav sämre prestation gällande uppmärksamhet, informationshantering och arbetsminne.

D R Onders från USA presenterade en studie om intramuskulär diafragma-pacing (DP) som alternativ till mekanisk ventilator (MV) vid hög ryggmärgsskada med bortfall av diafragmafunktion. DP ger minskad förekomst av pneumoni, sekretproblem och tal- och sväljsvårigheter, kortare sjukhusvård och lägre kostnad jämfört med MV. Han förespråkade om möjligt tidig implantation, så fort patienten är stabil, t.ex. inom 5-10 dagar i stället för trakeotomi. Det krävs kvarvarande funktion i frenikusnerverna, vilket utreds neurofysiologiskt. 1/3 av de 111 patienterna i studien återfick spontan andningsförmåga efter DP, vilket tros bero på regress av ventilatorinducerad diafragmadysfunktion alternativt positiva neuroplastiska effekter av elstimuleringen.

**SEXUALITET**

M Alexander från USA höll ett föredrag om sexualfunktion efter ryggmärgsskada. Hon gav en del konkreta tips: Fråga först patienten om de är intresserade av att prata om sexualitet och om någon informerat om konsekvenser av ryggmärgsskadan på sexualfunktionen. Ta reda på hur det var innan skadan, problem med sexuallivet kan bero på annat än själva ryggmärgsskadan. Vid neurologisk undersökning är känseln i nivåerna T11-L2 och S2-5 viktigast. Ju bättre

re känsel mellan ”navel och byxfickor” desto större sannolikhet för psykogen erektion hos män. Viktigt att informera och utbilda patienten och eventuell partner i vad som är påverkat, ge konkreta råd i att träna det som fungerar och att följa upp. Viktigt att eliminera iatrogena faktorer om möjligt. Vanliga läkemedel som påverkar sexualfunktionen negativt är baklofen, antidepressiva, smärtlindrande (t.ex. opioider, pregabalin, gabapentin och amitriptylin) och blodtryckssänkande preparat.

F Courtis från Kanada talade om att vid skada ovan T10 kan i princip alla ryggmärgsskadade män få reflexmässig erektion, vid skada nedom L5 kan 90% få psykogen erektion. Generellt gäller att ju lägre skada desto sämre kvalitet på erektionen. Hon påtalade även att viss kvarvarande erektionsförmåga krävs för att PDE5-inhibitorer (t.ex. sildenafil) ska ha effekt. 16% av ryggmärgsskadade män kan få ejakulation på naturligt sätt, med vibrostimulering ökar denna andel till drygt 50%. I Nordamerika används midodrine (α1-receptoragonist som bl.a. används vid ortostatism) vilket kombinerat med vibrostimulering framkallar ejakulation hos 80-100%. Av kvinnor med ryggmärgsskada kan 70-80% uppnå orgasm. Även där kan vibrostimulering och midodrine vara av värde. Viktigt att prova med simulering på olika ställen, eftersom t.ex. cervix innerveras sensoriskt från nivå T11-12 och klitoris S2-4. Kvinnor med ryggmärgsskada har generellt större problem med urininkontinens i samband med sexuell aktivitet än män. Vid överaktiv blåsa framför allt läckagerisk i samband med orgasm, vid slapp blåsa risk i vissa positioner och yttre kompression som medför ökat buktryck. Viktigt att informera om och ge råd kring detta, t.ex. minska kaffe-/alkoholintag, positionering, blåstömning innan och eventuellt intag av antikolinergikum (t.ex. oxybutynin) ca 1 timme innan sexuell aktivitet vid instabil urinblåsa.

**TRYCKSÅR**

Trycksår är vanligt efter ryggmärgsskada och medför stora konsekvenser för individen och kostnader för samhället. F Van Asbeck från Nederländerna presenterade en metod för att förutsäga läkning av trycksår över sacrum och tu-

ber iischi med konservativ behandling. De hade följt 75 sår, varav 40 läkte. Sår-läkningen kan delas in i 3 faser: 1. Upprensning 1-2 veckor (såret blir ej mindre). 2. Granulation/epitelialisering (såret blir mindre). 3. Krustbildning 1-2 veckor. Metoden går ut på att med en enkel mätsticka mäta såret i tre dimensioner varje vecka. Om såret minskar >0,5 cm/vecka (i den längsta dimensionen) under de första veckorna av fas 2 är det sannolikt att såret läker på konservativ behandling (positivt prediktivt värde för läkning 76% respektive 96% om såret minskar >0,5 cm/vecka de två respektive sex första veckorna). Slutsats: Efter 2-6 veckors konservativ behandling kan sannolikheten för läkning av ett trycksår förutsägas, vilket kan påverka val av fortsatt handläggning.

#### URINVÄGAR

Ryggmärgsskadade löper ökad risk för njursvikt, bl.a. på grund av påverkan på blåstömningfunktionen. M Elmelund från Danmark presenterade en retrospektiv studie av kreatininvärde och njurfunktion på 119 ryggmärgsskadade. Signifikant stegring av kreatinivärdet sågs först vid relativt GFR under 50% av förväntat och sensitiviteten var endast 17% jämfört med GFR mätt med <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. Kreatinin är således en dålig metod för att upptäcka tidig njurfunktionsnedsättning vid ryggmärgsskada.

A Viaene från Belgien talade om att nattlig polyuri, dvs >1/3 av dygnsurinproduktionen nattetid, är vanligare efter ryggmärgsskada. Detta kan medföra ökad risk för autonom dysreflexi, UVI och hydronefros och påverkar sömn och livskvaliteten negativt. Den ökade förekomsten kan tillskrivas en kombination av inadekvat/avsaknad av cirkadisk rytm av ADH och vätskeretention i nedre extremiteter dagtid vilket ger ökad intravaskulär volym efter sänggåendet.

#### TARMFUNKTION

Neurogen tarmstörning med förstoppning och/eller läckage är vanligt efter ryggmärgsskada. A Burns från Kanada presenterade en kvalitativ studie om detta. Tarmfunktionen skattades viktigare än gångförmågan. De viktigaste konsekvenserna av nedsatt funktion var: Förlust av autonomi (gäller främst tetra-

plegiker), emotionellt, social delaktighet, tidsåtgång, förlust av spontanitet, hinder vid resor.

L Harvey från Australien presenterade en studie om ståträning och tarmfunktion på 17 personer med komplett ryggmärgsskada ovan T8. De stod 30 minuter 5 gånger/vecka i 6 veckor. Ingen statistiskt signifikant eller kliniskt betydelsefull skillnad i tid till första avföring eller total tid för tarmtömningen sågs. Hon drog därmed slutsatsen att det är viktigt att studera effekten av metoder som förespråkats och använts under lång tid. Det är otillräckligt att basera interventioner och rekommendationer på att de verkar rimliga.

#### LIVSKVALITET

M Post från Nederländerna höll en föreläsning om livskvalitet vid ryggmärgsskada. Generellt anpassar sig den drabbade till den nya förutsättningarna som en ryggmärgsskada medför. Det finns ingen signifikant skillnad i den skattade livskvaliteten mellan ryggmärgsskadade (i kroniskt skede) och normalpopulationen, förutom för personer med komplett tetraplegi som skattar 4,0 jämfört med 4,7 för normalpopulationen på skala 1-6. Han framförde att funktionsbortfall, sekundära effekter/komplikationer och annan samtidig komorbiditet avgör fysisk och mental hälsa, som i sin tur avgör social funktion och livstillfredsställelse. Psykologiska faktorer av betydelse för livstillfredsställelse är: kontroll i livet, sammanhang, hopp, mening, "self-efficacy" (tilltro till egen förmåga), "self-esteem" (känslomässig värdering av eget värde). Han presenterade även två teorier kring livskvalitet: A) Livskvaliteten reflekterar alltid aktuell situation. B) Varje individ har en "QoL set point" och avviker bara tillfälligt från denna. Livskvaliteten avgörs av en kombination av genetiska faktorer, faktiska omständigheter och hur man handlar i situationen. Regelbunden fysisk aktivitet är av godo för den upplevda livskvaliteten. De flesta med ryggmärgsskada har en god mental hälsa och livstillfredsställelse, men 25% skattar lågt. Depression är vanligare hos icke-högskoleutbildade och arbetslösa medan skadetyp eller nivå ej har betydelse. Det är viktigt att tidigt identifiera dessa individer och gå in med adekvata insatser. M Post sam-

manfattade även kärnfullt syftet med rehabilitering efter ryggmärgsskada till två punkter: 1) Minimera bördan av ryggmärgsskadan. 2) Öka styrkan att bära bördan. Detta kan uppnås genom en kombination av insatser syftande till att optimera funktion, minska komplikationer och kompensera för nedsättningar. Viktiga psykologiska mål är att uppnå kunskap om skadan, adekvata self-management skills (d.v.s. kunna hantera sin situation), kunna be om hjälp när det behövs, uppnå högsta möjliga autonomitet och kunna hantera interpersonella relationer. Rehabilitering är således förberedelse för resten av livet, inte bara inför utskrivning!

I en kvalitativ studie från Australien om återgång i arbete efter ryggmärgsskada konkluderade G Hilton att det finns outnyttjad arbetsförmåga hos ryggmärgsskadade och många barriärer som försvårar arbete. Stabil anställning, studier före/efter skada, återgång till samma/liknande arbete ökar sannolikheten för arbetsåtergång. Ryggmärgsskadade i arbete skattade sin livstillfredsställelse och optimism högre. En Schweizisk studie på 1.549 ryggmärgsskadade presenterad av M Brinkhof visade att ekonomiska svårigheter är associerade med mer sekundära komplikationer, komorbiditet, smärta och minskad delaktighet, sämre mental hälsa och livskvalitet.

Efter tre intensiva dagar vände jag inspirerad åter hemåt genom det öppna landskapet. Med mig hade jag nya intryck, fördjupade kunskaper och nyetablerade kontakter. Jag var lite trött, men mycket nöjd och tacksam över att ha fått möjlighet att åka på ISCoS 53:e årliga vetenskapliga möte.



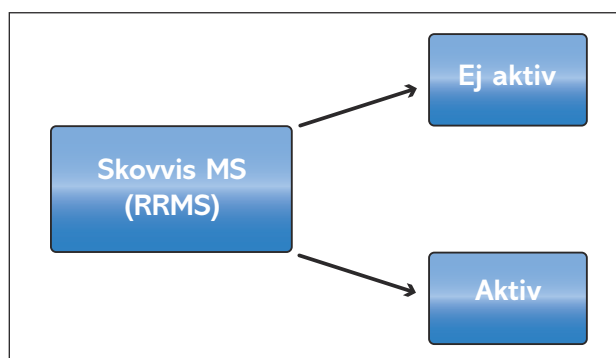
**MIKAEL WALLER**  
ST-läkare, Rehabiliteringsmedicin, Sunderby sjukhus, Luleå  
mikael.waller@nll.se

Acknowledgement: Tack till professor Richard Levi för värdefulla synpunkter på manuskriptet.

Att förstå hur MS påverkar arbetsförmågan är viktigt för att kunna hantera den instabila arbetssituation som dessa patienter ofta hamnar i. En kunnig och medveten patient, kombinerat med en aktiv bromsläkemedelsbehandling och ett aktivt kliniskt arbete med arbetslivsinriktade frågor tidigt i sjukdomsförloppet skapar goda förutsättningar att behålla studie- och arbetsförmågan. För att detta arbete ska lyckas är det också viktigt att skapa vägar till samarbete mellan patienten, vården, arbetsgivaren, försäkringskassan och arbetsförmedlingen. Här presenterar **Anne Wickström**, fysioterapeut vid neurologikliniken Universitetssjukhuset i Linköping, resultat från sin doktorsavhandling.

#### BAKGRUND

**I MS-sjukdomens natur döljer** sig många fallgröpar som riskerar att leda till arbetsförmåga. Sjukdomens karaktär och det moderna sättet att definiera MS i olika fenotyper beroende på sjukdomsaktivitet och sjukdomsprogression<sup>1</sup> påverkar arbetsförmågan på olika sätt. I den skovvisa MS-sjukdomen (RRMS) kan en okontrollerad aktiv inflammation vara fördömande för arbetsförmågan (Figur 1). Inflammationerna leder till en instabil sjukdom och på sikt resulterar de icke-reversibla demyeliniserade lesionerna i försämrad kognitiv och fysisk förmåga, liksom MS-relaterad fatigue samt

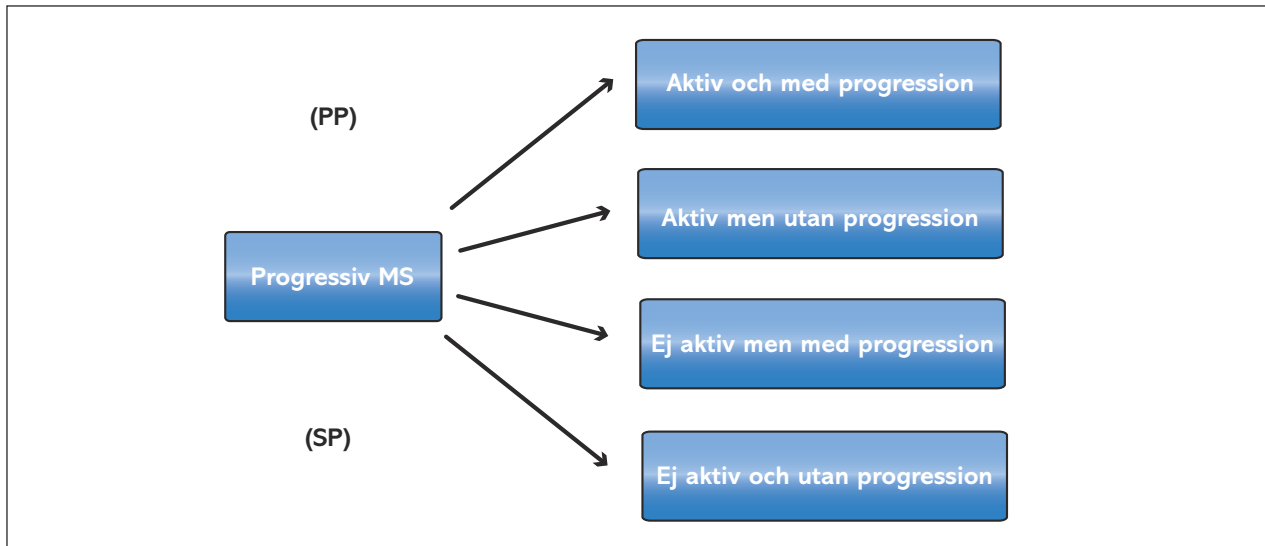


Figur 1. Illustration av skovvis MS-fenotyp (RRMS). Figuren modifierad efter Lublin FD et al. Neurology 2014; 83:281-286.

*”Huvudsyftet med avhandlingen var att undersöka hur faktorer i sjukdomen, aktiv immunologisk behandling och krav i arbetet påverkade förmågan att arbeta och studera för personer med MS.”*

*De flesta med MS  
kan fortsätta arbeta  
och studera*





Figur 2. Illustration av progressiv MS-fenotyp, primärprogressiv (PP) och sekundärprogressiv (SP). Figuren modifierad efter Lublin FD et al. *Neurology* 2014; 83:281-286.

försämrad studie- och arbetsförmåga.<sup>2</sup> Kontroll av inflammation och att förebygga axonal förlust vid aktiv MS med immunmodulerande behandling (bromsläkemedel) är av största betydelse och bör betraktas som ett terapeutiskt mål.<sup>3</sup>

I den progressiva förloppstypen (SPMS och PPMS), kan sjukdomen vara antingen aktiv eller inaktiv med eller utan progression (Figur 2).<sup>1</sup> Immunmodulerande behandling måste fortfarande övervägas om inflammation föreligger.<sup>3</sup> Vid progression inträder en degenerativ process, vilket antas bero på ökad axonal förlust. Risken för neurologiska funktionsnedsättningar ökar vilket resulterar i försämrad grad av Expanded Disability Status Scale (EDSS),<sup>3</sup> och risken för arbetsförmåga ökar påtagligt.<sup>4,5</sup> EDSS-stegen, som definieras framför allt genom poängsättning av de funktionella systemen samt bedömning av gångförmågan, har en central roll i avhandlingen (Figur 3).

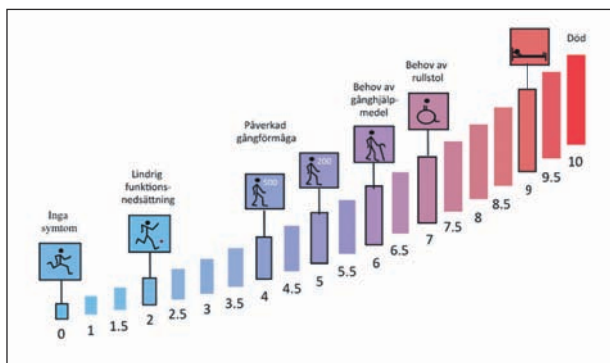
Systematiska arbetsfrämjande insatser och olika arbetslivsriktade insatser med möjligheter att anpassa arbetssituationen kan spela en viktig roll för att bevara arbetsförmågan, särskilt för dem med EDSS 3,5 eller högre.<sup>4,6</sup> I linje med detta har man sedan mitten av 90-talet drivit en omfattande rehabiliteringskurs för personer tidigt i sjukdomen vid Neu-

roRehab Sävar vid Norrlands Universitetssjukhus. Syftet med kursen har varit att öka kunskapen om sjukdomen, immunmodulerande behandlingar, faktorer som påverkar studie- och arbetslivet och identifiera dessa faktorer i sitt eget studieliv eller arbete. Ett viktigt terapeutiskt mål har varit att patienten hittar strategier att leva med sjukdomen och rusta sig inför framtiden.<sup>7,8</sup>

*”I mitten av 1990-talet startade en omfattande rehabiliteringskurs för personer med tidig MS vid den norra kliniken.”*

**Huvudsyftet** med avhandlingen var att undersöka hur faktorer i sjukdomen, aktiv immunologisk behandling och krav i arbetet påverkade förmågan att arbeta och studera för personer med MS.

Avhandlingen omfattar 5 delstudier. I alla delstudier har datainsamlingen för arbets- och studieförmåga genomförts med frågeformuläret Work Ability Questionnaire - MS (WAQ-MS) vars innehållsvalidering presenteras i studie V.



Figur 3. Expanded Disability Status Scale (EDSS). Figuren modifierad efter Kurtzke. *Neurology* 1983; 33:1444.

#### STUDIE I, II OCH III

I de tre första studierna jämfördes arbetsförmåga efter insättning av andra generationens immunmodulerande behandling, natalizumab (Tysabri). Antalet arbetstimmar per vecka i förhållande till antal anställda timmar per vecka och grad av sjukskrivning beräknades före och efter ett års behandling. (Studierna har tidigare presenterats i *Neurologi i Sverige* nr 5 2014, [http://www.neurologiisverige.se/wp-content/uploads/2014/05/neurologi-2\\_14\\_100dpi.pdf](http://www.neurologiisverige.se/wp-content/uploads/2014/05/neurologi-2_14_100dpi.pdf)).

#### Studie I

Vi började med att studera effekt av behandling med natalizumab på arbetsförmåga i en nationell retrospektiv studie som



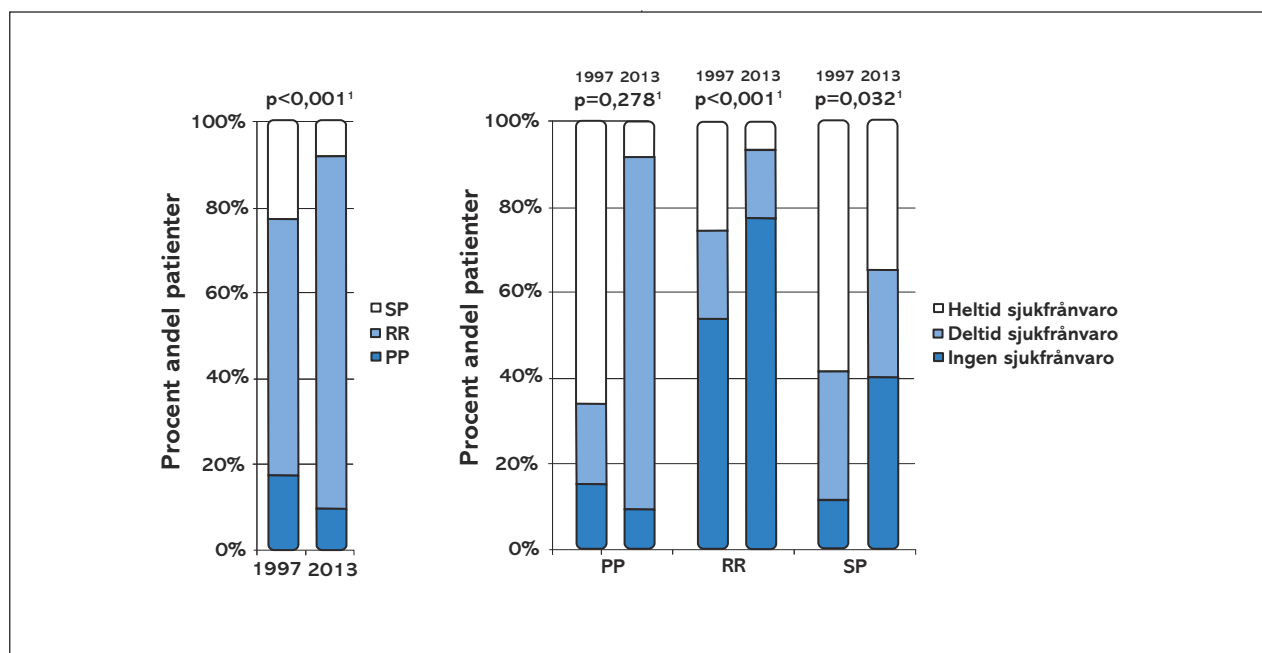
# JAG ÄR CONSTANCE

JAG HAR MÅL.  
JAG HAR AMBITIONER.  
HJÄLP MIG ATT NÅ DEM.

Constance, 38, patient med spasticitet

 **XEOMIN**<sup>®</sup>  
Botulinum neurotoxin type A  
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

**XEOMIN**<sup>®</sup> (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: 2015-05-04. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2015-05-04. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).



Figur 4. Procentuell andel MS-patienter med olika förloppstyper vid MS, sekundär progressiv (SP), skovvis (RR) och primär progressiv (PP). Andelen patienter med RRMS var signifikant större 2013 jämfört med 1997 (A). Procentuell andel av grad av sjukfrånvaro i de olika förloppstyperna. Både patienter med RRMS och SPMS hade mindre andel sjukfrånvaro på heltid 2013 jämfört med 1997 (B). 1Pearson's Chi-squared test med Yates' continuity correction. I populationen från 1997 var fyra patienter exkluderade p.g.a. ofullständigt data.

omfattade 202 personer som påbörjade sin behandling med natalizumab under perioden juli 2007 till maj 2008. Majoriteten av dem, 88%, hade tidigare behandlats med första generationens bromsläkemedel. I ett första steg gjordes en hälsoekonomisk analys omfattande samtliga 202 patienter. Studien visade att den ökade arbetsförmågan hade ett produktionsvärde på i genomsnitt ca 43 500 kronor per år och per patient.

#### Studie II

I ett nästa steg gick vi vidare med samma studiepopulation (202 patienter) och analyserade effekt på arbetsförmåga hos de 125 patienter som hade en anställning före behandlingsstart och efter ett år. De 61 patienter som var sjukskrivna på hel- eller deltid, förbättrade sin arbetsförmåga efter ett år från 31% till 60% ( $p < 0,001$ ) och minskade sin sjukpenning ( $p < 0,001$ ) i förhållande till sin totala anställningsgrad. De skattade också att deras fysiska och kognitiva arbetsförmåga hade förbättrats i förhållande till kraven i deras arbete.

#### Studie III

Vi bekräftade dessa resultat med en post hoc-analys av TYNERGY-trial, en prospektiv multicenterstudie där huvudsyftet var att utvärdera effekt av natalizumab på fatigue vid MS. Från de ursprungliga 162 patienterna i TYNERGY-trial begränsades studiepopulationen i analysen till de MS-patienter som hade någon form av anställning före behandlingsstart. Av dessa 115 patienter var det 58 som var sjukskrivna på hel- eller deltid och 57 som arbetade heltid. De patienter som hade någon form av sjukrivning minskade i genomsnitt sin sjukskrivning från 57% till 24% ( $p < 0,001$ ) efter ett års behandling med natalizumab. I studie II och III visade regressionsanalyserna att framför allt ung ålder predikerade för positiv effekt på arbetsförmågan ( $r_2$  12,3%,  $p = 0,006$ ;  $r_2$  19%,  $p = 0,001$ ).

#### Studie IV

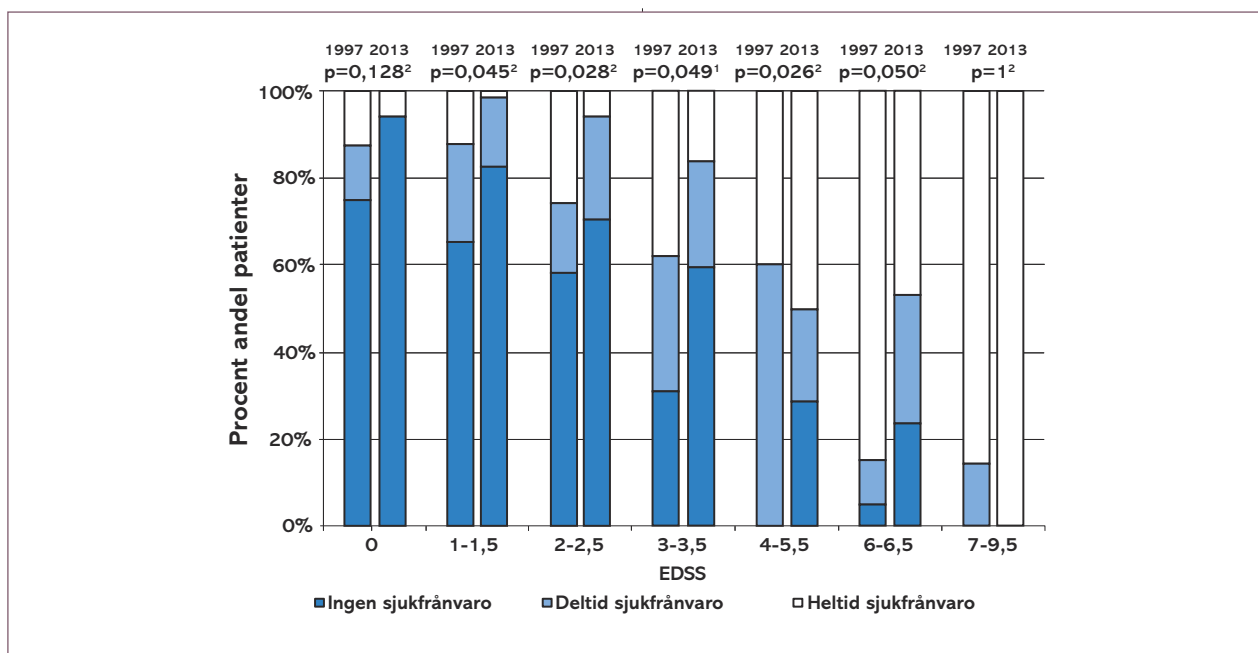
I den fjärde studien jämfördes graden av sjukfrånvaro i två MS-populationer, en historisk population som inte hade exponerats för immunmodulerande läkemedel och en population som haft tillgång till immunmodulerande läkemedel och för vilken arbetslivsinriktade insatser hade implementerats.

Resultaten visade att andelen individer utan någon form av sjukfrånvaro hade ökat från 38% år 1997 till 66% år 2013 ( $p < 0,001$ ). Dessutom hade andelen patienter med heltidssjukfrånvaro minskat från 32% till 16% ( $p < 0,001$ ).

Faktorer som förmodligen påverkade resultatet var att medianvärdet för sjukdomsgraden enligt EDSS, var lägre 2013 jämfört med 1997 års MS-population ( $p < 0,001$ ) och andelen personer med RRMS, d.v.s. den behandlingsbara förloppstypen, var större 2013 jämfört med 1997 ( $p < 0,001$ ; Figur 4A). Resultaten indikerar positiv effekt av insättning av bromsläkemedel och de behandlingsstrategier som genomförts under senaste 10 åren, med tidig insättning av andra generationens bromsläkemedel. Förutom detta hade andelen personer utan sjukfrånvaro ökat inom förloppstyperna RRMS ( $p < 0,001$ ) och SPMS ( $p = 0,032$ ; Figur 4B).

Sjukfrånvaro på "heltid" hade även minskat och på "deltid" omdistribuerats, inom EDSS-graderna 1,0-6,5 i jämförelse mellan år 2013 och år 1997 ( $p$ -värden mellan 0,026 och 0,049; Figur 5). Att personerna med samma sjukdomsgrad kunde arbeta mera vid låga EDSS kan möjligen förklaras av en stabil sjukdom med effektiv immunmodulerande behandling med låg biverkningsprofil. Vid EDSS 2-6 och högre ligger förklaringen med all sannolikhet i anpassade arbetsförhållanden som förmodligen är resultat av tidiga rehabiliteringsinterventioner som ger copingstrategier och redskap att hantera instabila arbetsituationer, samt tidigt insatta multidisciplinära arbetslivsinriktade insatser.





Figur 5. Procentuell andel MS-patienter med olika grader av sjukfrånvaro vid olika EDSS-grupper, 1997 jämfört med 2013. Graden av sjukfrånvaro, framför allt andelen heltids sjukfrånvaro, hade minskat inom EDSS-grupperna 1-6,5 2013 jämfört med 1997. 1Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction, 2Fisher's Exact Test for Count Data.

Förutom dessa effekter fanns det även en påtaglig bias i att diagnoskriterier hade förändrats. I studiepopulationen från 1997 användes Poser-kriterier, medan McDonald-kriterier användes i studiepopulationen från 2013. Detta möjliggjorde, efter sjukdomsdebuten, en tidig diagnos och låg EDSS för 2013 års MS-population.

#### STUDIE V

Den femte studien har ett mera heltäckande perspektiv på kliniska faktorer som kan påverka studie- och arbetsförmåga vid MS och beskrivs utförligare i denna artikel. Därtill beskrivs data för sjukfrånvaro ur ett svenskt perspektiv och för två välvärnsade sjukvårdsområden.

#### Kartläggningen av arbets- och studieförmågan år 2013 visade en positiv trend

I syfte att få en helhetsuppfattning över andelen personer med MS i arbetsliv och som studerande, gjordes en kartläggning av andelen personer med ingen, del- eller heltids aktivitets- eller sjukersättning, i två avgränsade områden, Västerbotten och Linköping med omnejd (NSCÖ).

#### INKLUSION AV PATIENTER OCH DATAINSAMLING

Studiepopulationen omfattade de prevalenta personer med MS som den 31 december 2013 var mellan 18-64 år, samt bosatta i Västerbotten (n=416) eller i sjukvårdsområdet Näs sjukvården i centrala länsdelen i Östergötland (NSCÖ) (n=225). Efter exklusion inkluderades i studien totalt 399 personer i Västerbotten och 211 personer i NSCÖ (Tabell 1). Patientdata angående ålder, kön och sjukdomsgrad insamlades från Svenska MS-registret (SMSreg) och data angående arbetsförmåga inhämtades med frågeformuläret Work Ability Questionnaire - MS (WAQ-MS) i form av postenkät eller

webbenkät, som vid behov kompletterades med en telefonintervju.

#### RESULTAT

Den sammanlagda andelen personer som inte hade någon grad av aktivitets- eller sjukersättning översteg halva MS-populationen i Västerbotten (53%) och var halva MS-populationen i Linköping med omnejd (NSCÖ; 50%). Andelen som hade sjuk- eller aktivitetsersättning på heltid var 26% respektive 27%. Möjligheten att stanna kvar i studier och arbetsliv var i båda populationerna påtagligt högre jämfört med tidigare resultat från en populationsbaserad registerstudie med data från 2005 som visade att endast 38 procent av MS-patienterna inte hade någon grad av sjuk- eller aktivitetsersättning.<sup>9</sup> En mer direkt ingående jämförelse mellan Västerbotten och NSCÖ var inte möjlig, p.g.a. påtagliga demografiska skillnader enligt Arbetsförmedlingens och Försäkringskassans statistik vad gällde arbetstillfällen och ohälsotal.

#### JÄMFÖRELSE MELLAN PERSONER MED MS BOSATTA I UMEÅ KOMMUN OCH LINKÖPINGS KOMMUN

I ett nästa steg gick vi vidare med de personer med MS som var bosatta i Umeå kommun (norra populationen) och Linköpings kommun (södra populationen) för att kunna erhålla två demografiskt jämförbara populationer.

Syftet var att undersöka hur arbetskrav, flexibla arbetsvillkor och olika strategier för bromsläkemedel påverkade förmågan att studera och arbeta i dessa två MS-populationer. För den norra populationen hade aktiva arbetslivsriktade insatser varit tillgängliga och andra generationens bromsläkemedel hade använts från sjukdomsdebut under flera år.

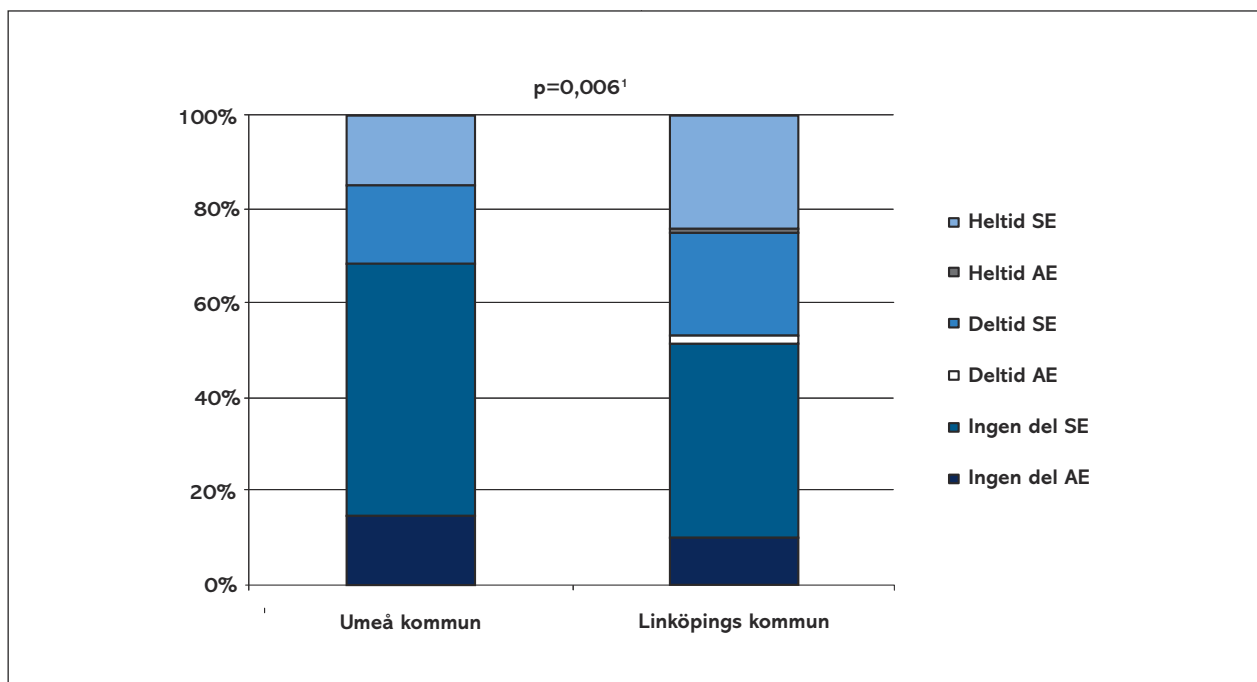
TABELL 1 DEMOGRAFISKA PARAMETRAR

|                                 | Västerbotten   | NSCÖ         | P-värde            | Umeå kommun,<br>diagnos efter<br>1995 | Linköpings kom-<br>mun, diagnos<br>efter 1995 | P-värde            |
|---------------------------------|----------------|--------------|--------------------|---------------------------------------|---|--------------------|
| Totalt antal patienter          | 416            | 225          |                    | 180                                   | 179   |                    |
| Antal svarande                  | 399            | 211          |                    | 175                                   | 168   |                    |
| Kön, kvinnor n (%)              | 276 (69)       | 152 (72)     | 0.521 <sup>1</sup> | 116 (66)                              | 120 (71)                                      | 0.362 <sup>1</sup> |
| Ålder (år)                      |                |              |                    |                                       |   |                    |
| Medel (SD)                      | 46 (11.8)      | 45 (11.0)    | 0.365 <sup>2</sup> | 42 (11.5)                             | 42 (10.9)                                     | 0.191 <sup>2</sup> |
| Median (IQR)                    | 47 (37-56)     | 46 (37-53.5) |                    | 46 (35-52)                            | 42 (34-51)                                    |                    |
| 18-29 n (%)                     | 43 (11)        | 23 (11)      |                    | 26 (15)                               | 21 (13)                                       |                    |
| 30-39 n (%)                     | 85 (21)        | 49 (23)      |                    | 50 (29)                               | 42 (25)                                       |                    |
| 40-49 n (%)                     | 103 (26)       | 58 (27)      |                    | 52 (30)                               | 46 (27)                                       |                    |
| 50-59 n (%)                     | 115 (29)       | 62 (29)      |                    | 33 (19)                               | 48 (29)                                       |                    |
| 60-64 n (%)                     | 53 (13)        | 19 (9)       |                    | 14 (8)                                | 11 (7)  |                    |
| Tid från debut (år)             |                |              |                    |                                       |   |                    |
| Medel (SD)                      | 15 (10.5)      | 14 (9.3)     | 0.277 <sup>2</sup> | 11 (7.8)                              | 13 (8.7)                                      | 0.011 <sup>2</sup> |
| Median (IQR)                    | 13 (6-22)      | 13 (7.5-19)  |                    | 10 (5-15)                             | 13 (7-19)                                     |                    |
| 0-4 n (%)                       | 67 (17)        | 40 (19)      |                    | 34 (19)                               | 30 (18)                                       |                    |
| 5-9 n (%)                       | 79 (20)        | 37 (18)      |                    | 47 (27)                               | 32 (19)                                       |                    |
| 10-14 n (%)                     | 73 (18)        | 36 (17)      |                    | 45 (26)                               | 32 (19)                                       |                    |
| 15-19 n (%)                     | 55 (14)        | 47 (22)      |                    | 27 (15)                               | 40 (23)                                       |                    |
| 20+ n (%)                       | 125 (31)       | 51 (24)      |                    | 22 (13)                               | 34 (20)                                       |                    |
| EDSS                            |                |              |                    |                                       |   |                    |
| Median (IQR)                    | 2.5 (1.0-4.75) | 2 (1.0-3.75) | 0.016 <sup>3</sup> | 2 (1.0-3.5)                           | 2 (1.0-3.5)                                   | 0.383 <sup>3</sup> |
| 0 n (%)                         | 63 (16)        | 35 (17)      |                    | 37 (21)                               | 31 (18)                                       |                    |
| 1-1.5 n (%)                     | 67 (17)        | 54 (26)      |                    | 45 (26)                               | 41 (24)                                       |                    |
| 2-2.5 n (%)                     | 75 (19)        | 47 (22)      |                    | 31 (18)                               | 37 (22)                                       |                    |
| 3-3.5 n (%)                     | 94 (24)        | 34 (16)      |                    | 25 (14)                               | 19 (11)                                       |                    |
| 4-5.5 n (%)                     | 58 (15)        | 28 (13)      |                    | 15 (9)                                | 17 (10)                                       |                    |
| 6-10 n (%)                      | 42 (11)        | 13 (6)       |                    | 22 (13)                               | 23 (14)                                       |                    |
| Sjukfrånvaro                    |                |              |                    |                                       |   |                    |
| Ingen del AE <sup>4</sup> n (%) | 41 (10)        | 19 (9)       | 0.574 <sup>3</sup> | 26 (15)                               | 17 (10)                                       | 0.006 <sup>3</sup> |
| Ingen del SE <sup>5</sup> n (%) | 172 (43)       | 87 (41)      |                    | 93 (53)                               | 69 (41)                                       |                    |
| Deltid AE <sup>4</sup> n (%)    | 1 (0)          | 3 (1)        |                    | 0 (0)                                 | 3 (2)   |                    |
| Deltid SE <sup>5</sup> n (%)    | 82 (21)        | 45 (21)      |                    | 30 (17)                               | 37 (22)                                       |                    |
| Heltid AE <sup>4</sup> n (%)    | 1 (0)          | 1 (0)        |                    | 0 (0)                                 | 1 (1)   |                    |
| Heltid SE <sup>5</sup> n (%)    | 102 (26)       | 56 (27)      |                    | 26 (15)                               | 41 (24)                                       |                    |

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction. <sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test with continuity correction,

<sup>3</sup> Fisher's Exact Test for Count Data.

<sup>4</sup> AE= Aktivitetsersättning 18-29år, <sup>5</sup> SE=Sjukersättning 30-64år.



Figur 6. Diagram som illustrerar fördelning av graden aktivitets- och sjukersättning hos personer med MS i Västerbotten och Linköping med omnejd. Storleken på de olika fälten speglar den procentuella fördelningen. 1Fisher's Exact Test for Count Data.

#### INKLUSION AV PATIENTER

I denna analys ingick MS-patienter som var bosatta i Umeå kommun (n=175) och Linköpings kommun (n=168) och som hade erhållit sin MS-diagnos efter 1995-01-01, då bromsläkemedlen infördes i sjukvården och efter att den omfattande rehabiliteringskursen implementerades (Tabell 1).

#### RESULTAT

I Umeå kommun befanns 68% av MS-patienterna vara aktiva i arbetslivet eller studera utan någon grad av aktivitets- eller sjukersättning jämfört med 51% av patienterna i Linköpings kommun. Andelen personer med aktivitetsersättning/sjukersättning på heltid var 0% respektive 15% i Umeå kommun och 1% respektive 24% i Linköpings kommun (Figur 6).

#### SUBGRUPPSANALYS FÖR PERSONER MED MS MED EN ANSTÄLLNING, BOSATTA I UMEÅ KOMMUN OCH LINKÖPINGS KOMMUN

##### *Arbetsrelaterade faktors betydelse på arbetsförmågan för dem med en anställning*

För att undersöka hur arbetskrav, flexibla arbetsvillkor och anpassade arbetsuppgifter påverkade arbetsförmågan jämfördes olika upplevda arbetsrelaterade faktorer i den norra och södra populationen för de personer med MS som hade en anställning. De självskattade arbetsrelaterade frågorna som ingick i frågeformuläret WAQ-MS analyserades. Frågorna i WAQ-MS baserades på en 5 gradig Likert-skala från "inte alls" till "helt", förutom frågor gällande krav i arbetet, där skalan var från "inte alls" till "en stor del". Varje delområde bestod av 3-5 frågor som på gruppnivå räknades ihop till WAQ-MS medelvärde.

Resultaten visade att det fanns ett samband mellan den fysiska och kognitiva förmågan att klara av arbetskrav och

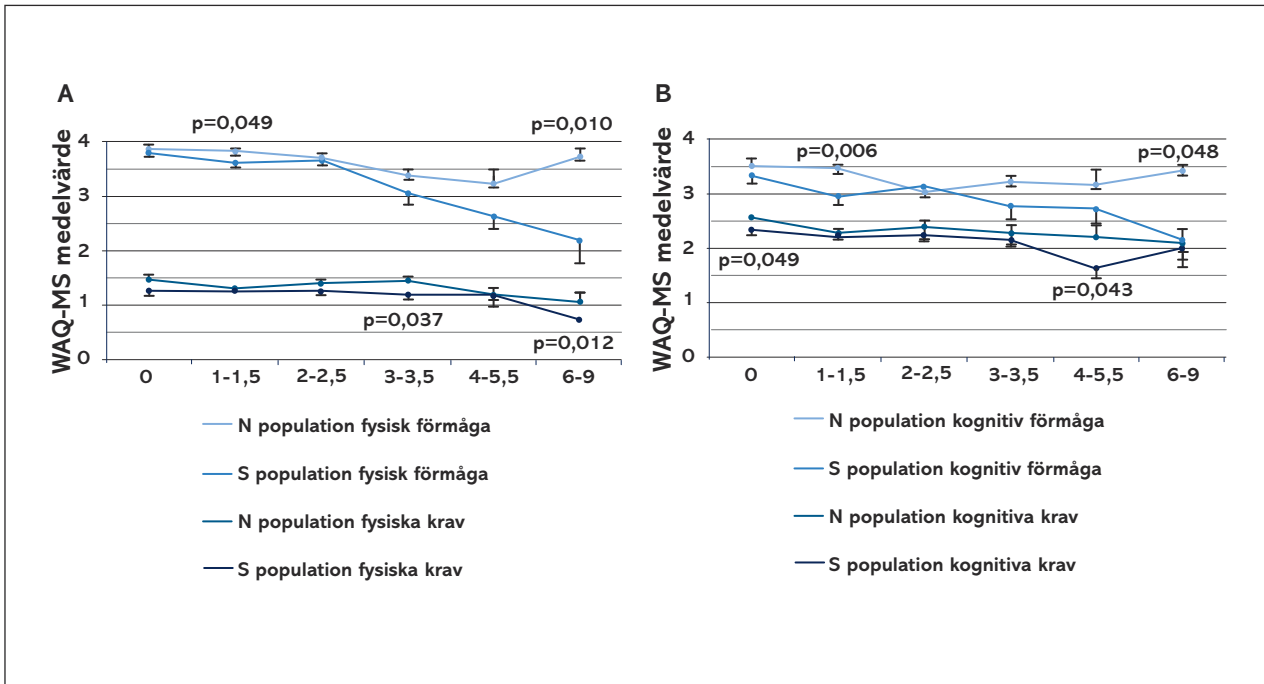
grad av krav i arbetet, och sambandet blev mer framträdande vid högre EDSS-grader. I den norra populationen var de fysiska kraven signifikant lägre i förhållande till dem i den södra populationen vid EDSS 6-9,5 ( $p=0,012$ ; Figur 7A). De lägre kraven återspeglades i en förbättrad fysisk förmåga i den norra populationen ( $p=0,01$ ; Figur 7A). De kognitiva kraven var i princip lika för den norra och södra populationen. Liksom för den fysiska förmågan, var det en signifikant skillnad vid EDSS 6-9,5, där den norra populationen uppvisade högre WAQ-MS medelvärde jämfört med den södra populationen ( $p=0,048$ ; Figur 7B).

Motorisk och kognitiv MS-fatigue under arbetsdagen var signifikant högre i södra jämfört med norra populationen vid flera EDSS-grader (Figur 8A, 8B). I båda populationerna toppade motorisk fatigue vid EDSS 4-5,5 varefter den minskade i den norra populationen och var oförändrad i den södra populationen (Figur 8A).

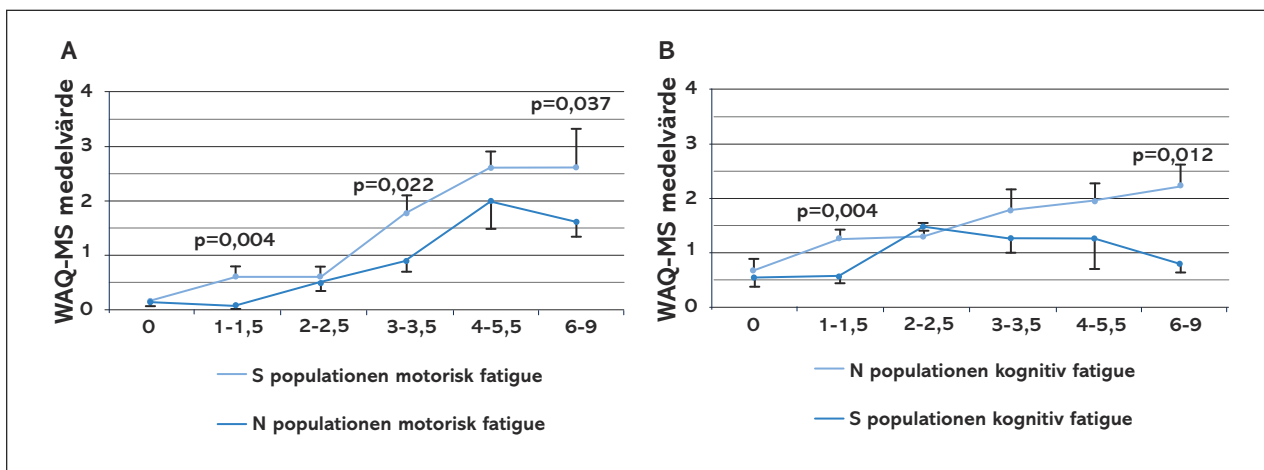
Till sist analyserades flexibilitetsmöjligheter i arbetet och grad av anpassning av arbetsuppgifter till sjukdomen. I den norra populationen var graden av både flexibilitetsmöjligheter och anpassade arbetsuppgifter betydligt högre jämfört med den södra populationen framför allt vid EDSS-grader na 4-9,5 (Figur 9).

#### DISKUSSION FÖR AVHANDLINGEN

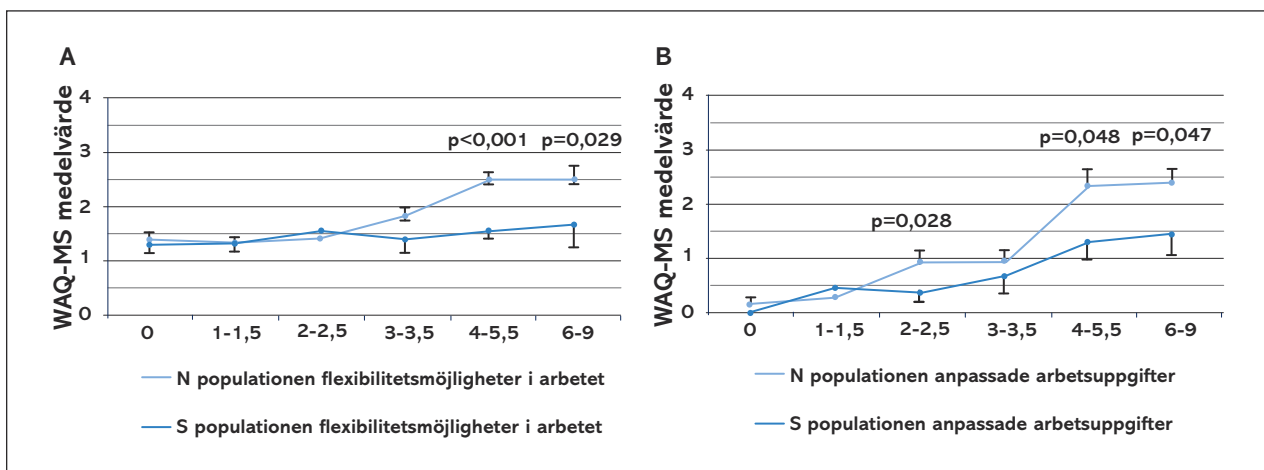
Resultaten i studie V visade att andelen personer med MS som tillhörde arbetskraften eller studerade var betydligt högre i Umeå kommun (norra populationen) jämfört med Linköpings kommun (södra populationen). De två kommuner är båda universitetsstäder med jämförbara populationer för mängden arbetstillfällen och ohälsotal. Vid klinikerna har man olika strategier för användning av bromsläkemedel och de förebyggande rehabiliteringsinsatserna samt arbetslivsriktade insatserna skiljer sig också åt.



Figur 7. Sambandet mellan fysisk och kognitiv förmåga att klara arbetskrav samt grad av krav i arbetet, i förhållande till grad av EDSS, i norra (N) respektive södra (S) populationen.



Figur 8. Motorisk och kognitiv fatigue under arbetsdagen, i förhållande till grad av EDSS, i norra (N) respektive södra (S) populationen.



Figur 9. Möjligheter till flexibilitet i arbetet samt anpassade arbetsuppgifter, i förhållande till grad av EDSS, i norra (N) respektive södra (S) populationen.

# JAG ÄR XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A



## JAG ÄR ETT RENT NEUROTOXIN

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.<sup>1/\*</sup>

## JAG ÄR VÄLBEPROVAD

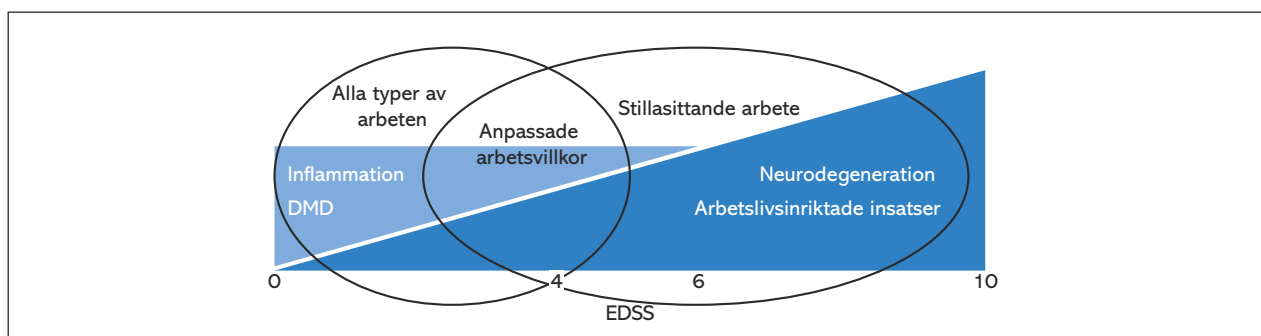
XEOMIN® har använts mer än 1,2 miljoner patientår över hela världen.<sup>2</sup>

## JAG KAN FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.<sup>1</sup>

XEOMIN® för symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke.

\*Komplexbildande proteiner kan öka risken för antikroppsbildning.<sup>3-4</sup>



Figur 10. Förslag till modell för olika strategier för att bevara arbets- och studieförmågan i olika faser av MS-sjukdomen. Våra studier betonar vikten av immunmodulerande behandlingar med låg biverkningsprofil i den inflammatoriska fasen. När icke-reversibla neurologiska funktionshinder förekommer finns det behov av anpassade arbetsvillkor även för patienter med lägre EDSS. I den degenerativa fasen med progressiv neuronal förlust och högre EDSS-grad, finns det behov av stillasittande arbeten eller arbeten där mobilitetskrävande uppgifter kan utföras med energibesparande förflyttningshjälpmedel, t.ex. rullstol eller sittande segway. Figuren inspirerad av Kuhlmann et al. *Brain* 2002; 125:2202-2212, Palillo et al., *J Neurol* 2004; 251:42-49.

I båda områdena erbjuds alla patienter med RRMS tidig immunmodulerande behandling. Men i den norra delen har man under de senaste 10 åren, arbetat systematiskt med en strategi för tidig och ökad användning av andra generationens bromsläkemedel. Enligt data från SMSreg behandlades 88% av patienterna i den norra populationen med någon av de tillgängliga monoklonala antikroppar (natalizumab, alemtuzumab, rituximab) eller fingolimod medan motsvarande siffror för den södra populationen var 43%. Denna behandlingsstrategi ger sannolikt en stabil sjukdom i kombination med en låg biverkningsprofil som är till fördel med avseende på förmågan att arbeta och studera.

Dessa behandlingsstrategier medför också att patienterna kan bibehållas i RR-fasen under en längre tid. I studie IV jämförde vi en obehandlad historisk population med en population som haft tillgång till bromsläkemedel och fann att andelen patienter med RRMS hade ökat. Andelen patienter som var aktiva i arbetslivet eller studerade var påtagligt högre vid RRMS i jämförelse med PPMS eller SPMS. Detta är i linje med en nyligen publicerad norsk studie som fann att personer med MS i RR-fasen hade större möjlighet att stanna kvar i arbetslivet.<sup>5</sup>

Särskilda rehabiliteringsåtgärder har förmodligen också påverkat resultaten i studie IV och V. I mitten av 1990-talet startade en omfattande rehabiliteringskurs för personer med tidig MS vid den norra kliniken. Kursens syfte var att hitta strategier att leva med sjukdomen och att förse patienterna med verktyg för att påverka sin egen arbets- och studiesituation.<sup>7,8</sup> Deltagande i kursen hade varit frekvent under åren med en hög deltagarfrekvens på 72% av patienterna med MS i den norra MS-populationen. I en nyligen publicerad studie, som undersökte möjligheten till återgång i arbete vid en instabil arbetssituation, lyfter man fram vikten av att MS-patienterna har en förståelse för sina egna symtom i förhållande till arbetskraven för att arbetslivsinriktad rehabilitering och anpassning av arbetssituationen ska leda till arbetsåtergång.<sup>10</sup> MS-teamet vid den norra kliniken har under de senaste 10 åren satt starkt fokus på att upptäcka tidiga tecken på arbetsrelaterad oförmåga och arbetar multidisciplinärt med arbetslivsinriktade frågor.

I studie V visade analyserna att redan vid EDSS 1-2,5 skattade patienterna i båda populationerna viss grad av MS-relaterad fatigue under arbetsdagen och påverkan på den kognitiva arbetsförmågan. Den norra populationen började tidigt, redan vid EDSS 2, anpassa arbetsuppgifterna. Vid EDSS 3-3,5 ökade andelen patienter med stillasittande arbeten och arbeten där mobilitetskrävande arbetsuppgifter kunde kompenseras med förflyttningshjälpmedel i den norra populationen och vid högre EDSS var det en signifikant skillnad jämfört med den södra populationen (resultaten visas inte i denna artikel). Dessa förändrade arbetsvillkor bidrog förmodligen till att patienterna i den norra populationen upplevde en bättre fysisk och kognitiv förmåga att hantera arbetskraven jämfört med den södra populationen. Flera studier pekar ut otillräcklig kognitiv arbetsförmåga som en begränsande faktor.<sup>2,5</sup> Intressant nog upplevde patienterna i den norra populationen en god kognitiv arbetsförmåga vid flera EDSS-grader, även vid höga EDSS-grader.

Det objektiva måttet på arbetsförmåga, antal arbetade timmar, skilde sig också åt mellan populationerna till den norra populationens fördel ( $p=0,007$ ) och skillnaden ökade med stigande EDSS-grad (resultaten visas inte i denna artikel). En förmodad effekt av att man klarade av att arbeta mera med lägre fysiska krav.

Intressant är att dessa justeringar och anpassningar av arbetsvillkoren och deras positiva effekter på både den subjektiva och objektiva arbetsförmågan är så tydliga i den norra populationen. Patienternas copingförmåga och förmåga att vara handlingskraftiga torde till viss del kunna tillskrivas den gedigna rehabiliteringskurs som gett dem verktyg att hantera den av sjukdomen orsakade instabila arbetssituationen, samt det multidisciplinära MS-teamets stöd vid arbetslivsinriktade interventioner.

#### **Slutsats, klinisk nytta och framtidsperspektiv**

Denna avhandling indikerar att majoriteten av svenska MS-patienter i åldern 18-64 år kan arbeta eller studera, men att detta kräver systematiskt arbete från hälso- och sjukvården samt arbetsgivare. Optimal immunmodulerande behandling från sjukdomsdebut samt anpassade arbetsvillkor, när arbetsförmågan inte motsvarar kraven, har en stor betydelse (Figur 10).

Systematisk årlig inventering av arbets- och studieförmågan ger goda förutsättningar att i det kliniska arbetet identifiera sviktande arbetsförmåga. Frågeformuläret WAQ-MS är utvecklat i samarbete med personer med MS, neurologer, neuropsykologer och sjukgymnaster för att erhålla ett kliniskt verktyg för identifikation av arbetssvikt, fysisk och kognitiva funktionsbedömning relaterat till krav i arbetet/studier samt att erhålla faktauppgifter om grad av sjukersättning och sjukskrivning.

I statistiken över sjukersättning är neurologiska sjukdomar en av de typer av sjukdomar som ligger högst. Bland de neurologiska sjukdomarna är MS dominerande i statistiken. Fortsatt forskning på området behövs för att undersöka effekt av behandling med bromsläkemedel och arbetslivsriktade åtgärder för den enskilda individen och framför allt om interventionerna långsiktigt kan påverka risken för framtida sjukersättning.



**ANNE WICKSTRÖM**  
Fysioterapeut, neurologkliniken Universitetssjukhuset i Linköping  
anne.wickstrom@liu.se

#### REFERENSER

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278-286.

2. Multiple Sclerosis International Federation. MSIF survey on employment and MS. Global survey: Multiple Sclerosis International Federation 2010 April. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/10/Survey-on-employment-and-MS.pdf>.

3. Trapp B, Ransohoff R, Rudrick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:295-302.

4. Gronning M, Hannisdal E, Mellgren S. Multivariate analyses of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:388-90.

5. Boe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, et al. Employment among patients with multiple sclerosis - A population study. *Plos One* 2014; 9:e103317.

6. Verdier-Taillefer M, Sazdovich V, Borgel F. Occupational environment as risk factor for unemployment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92:59-62.

7. Wickström A, Ekstedt J. *Armament for the future. Neurological Rehabilitation*, Newcastle upon Tyne, UK 1996.

8. Wickström A. *Rusta-rapporten. Tidig rehabilitering för personer med multipel skleros inom rehabiliterativ neurologi. The Department of Community Medicine and Rehabilitation, Umeå University, Umeå, 1998. (in Swedish)*

9. Tinghög P, Hillert J, Kjeldgård L, et al. Stor brist på kunskap om sjukfrånvaro bland personer med MS. *Neurologi i Sverige*, nr 4-2013, s24-27.

10. Bronwyn J, Sweetland J, Riazi, et al. Staying at work and living with MS: a qualitative study of the impact of a vocational rehabilitation intervention. *Disability and Rehabilitation* 2014; 36:1594-1599.

**Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt läkemedel på rätt sätt?**

**[www.medicininstruktioner.se](http://www.medicininstruktioner.se)**



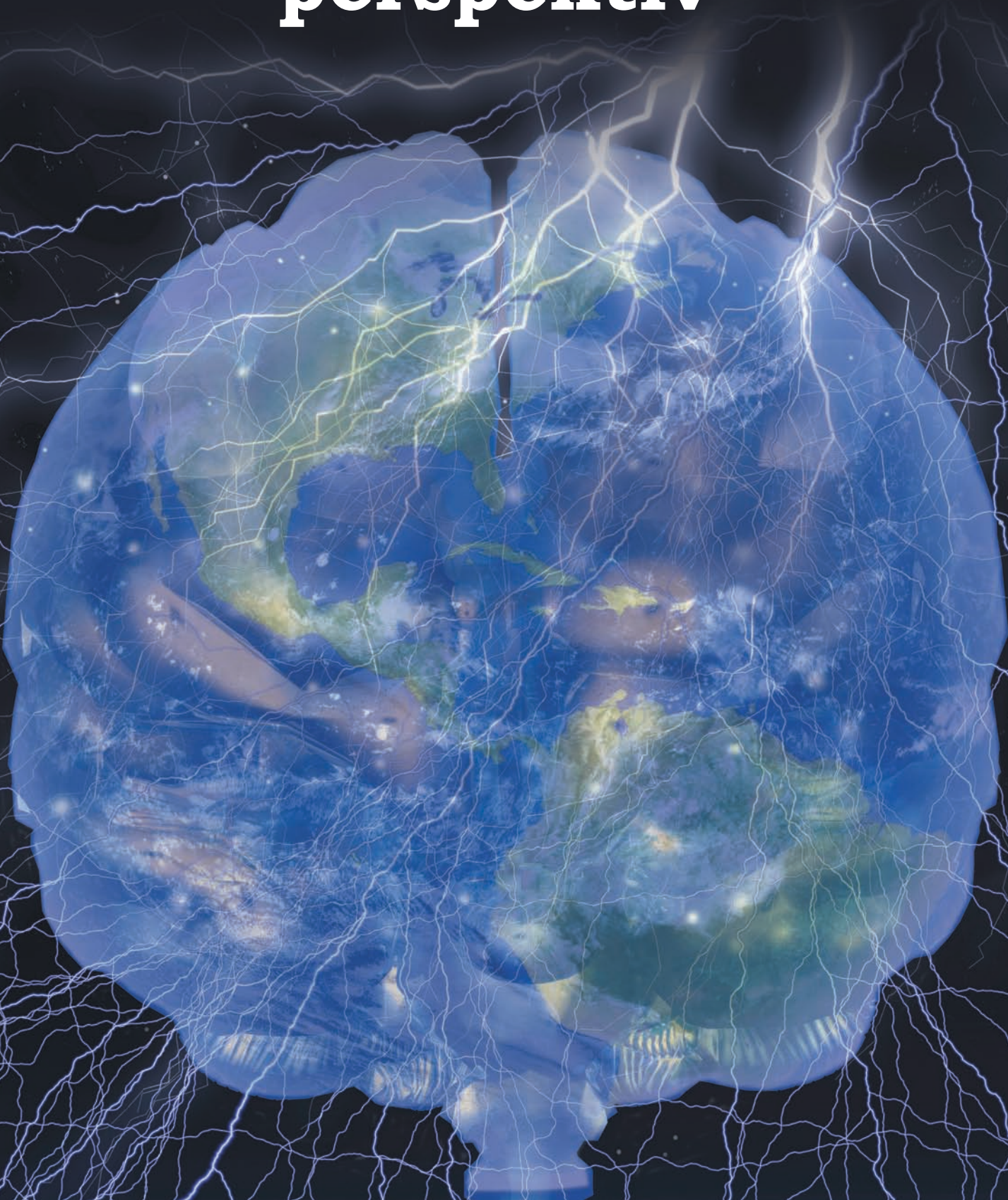
**Instruktionsfilmer inom mer än 30 terapiområden  
– tillgängliga 24 timmar om dygnet**

Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?  
Sänd ett mail till [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)  
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



Stroke

# **Stroke i ett internationellt perspektiv**





När det gäller sjukdomsförekomst och vård har vi ofta ett intresse främst för utvecklingen i egna landet, snarare än det globala perspektivet. För stroke pågår just nu en stark utveckling kring åtgärder att förhindra en global strokeepidemi och olika policyfrågor är i starkt fokus. I den här artikeln sammanfattar **Bo Norrving**, professor i neurologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, några av huvuddragen kring detta.

**Hur många insjuknar i stroke** i världen? Hur många lever med stroke? Hur många dör till följd av stroke? Fram till för cirka 20 år sedan var kunskaperna om epidemiologi i olika delar av världen mycket ofullständiga. Endast få välgjorda epidemiologiska studier fanns att tillgå och de flesta var gjorda i höginkomstländer (Västeuropa, USA, Nya Zeeland, Australien). Intrycket var att det såg ganska lika ut i olika delar av världen och utvecklingen såg ”lugn” ut.

#### **STROKEKARTAN FÖRÄNDRAS – OROVÄCKANDE OCH I LÅNGDEN OHÅLLBARA TRENDER**

Några nyckelpublikationer från 2000 och framåt kom att ändra bilden dramatiskt; de viktigaste publikationerna var Valery Feigins systematiska översikter (Lancet Neurology 2003, 2008), en WHO-studie om dödlighet vid stroke globalt (Lancet Neurology) och rapporter från Global Burden of Disease-projektet (2010 och framåt). Först med dessa studier fick vi en tydligare bild av hur strokesituationen i världen ser ut – och det som kom fram var alarmerande.

Några av huvudfynden från dessa studier är:

- Cirka 6 miljoner dör av stroke varje år, vilket gör stroke till den näst vanligaste dödsorsaken globalt.
- Skillnader i stokedödlighet mellan olika länder varierar flerfaldigt och är starkt kopplat till ett lands ekonomiska situation.
- Cirka 15 miljoner insjuknar i stroke varje år; antalet insjuknande (åldersjusterade tal) minskar i höginkomstländer men ökar i låg- och medelinkomstländer (low and middle income countries, LMIC)
- 75-80 % av alla stroke inträffar i LMIC.
- Två tredjedelar av alla stroke i världen inträffar hos personer som är under 65 år.

- Antalet personer som lever och tidigare haft stroke (prevalenstalet) är cirka 33 miljoner globalt; nästan hälften av dessa personer finns i höginkomstländerna.

Ljusglimtar? Ja, några viktiga: Åldersjusterad stokedödlighet och insjuknanderisk har minskat i höginkomstländer, vilket ger en viktig signal att det går att påverka risken för stroke påtagligt. INTERSTROKE-studien har också visat att ett begränsat antal påverkbara riskfaktorer förklarar den stora majoriteten av insjuknanden i stroke. Utifrån dessa och andra data har det beräknats att minst hälften av alla stroke potentiellt skulle kunna vara möjliga att förebygga.

Men alarmsignalerna dominerar bilden: Absoluta antalet stroke ökar och särskilt i LMIC (i takt med ökad livslängd i områden med stor befolkning) och absoluta antalet som haft stroke ökar (vilket betyder ökat behov av samhällsstöd för funktionshinder), inte minst i höginkomstländer (bland annat beroende på en ökad överlevnad efter stroke). Den totala sjukdomsbördan av stroke (förlorade livsår från förtida död och år levda med funktionshinder) är i ökande överallt i världen. Projektioner visar att situationen kommer att ytterligare försämrats om inte snabba insatser görs. Alla delar i vårdkedjan behöver stärkas – men prioriterad insats är naturligtvis att försöka att förhindra insjuknande i stroke.

#### **STROKE – EN AV FLERA ICKE-KOMMUNIKABLA SJUKDOMAR (NCDs)**

Ofta betraktar vi strokeepidemiologi som en enskild fråga och diskuterar hur stroke skall förebyggas utan att snegla på andra sjukdomar. Men ett viktigt perspektiv är att det finns många sjukdomar som delar en liknande riskfaktorbakgrund – hit hör hjärt-kärlsjukdomar, demens, många cancerformer, diabetes och lungsjukdomar. Tillsammans kallas dessa tillstånd icke-kommunikabla sjukdomar, eller på engelska ”non-communicable diseases” (NCDs) – i motsats till ”communicable diseases” (infektionssjukdomarna). Termen NCDs används mer och mer också i Sverige, i brist på en bättre svensk



Shanthy Medis (WHO), Pekka Puska (WHF), och författaren vid lanseringen av WHO, WHF, WSO Global Atlas of Cardiovascular Diseases

förkortning. I förebyggande insatser mot NCDs ingår strokeprevention som en integrerad del. Det är också genom gemensamma åtgärder mot livsstilsfaktorer (rökning, fysisk aktivitet, alkohol, kost) och andra riskfaktorer som de största effekterna kan uppnås. I det förebyggande arbetet av NCDs gäller det alltså att samarbeta över sjukdomsgränserna för att samla resurser och få de största effekterna.

*”Först med dessa studier fick vi en tydligare bild av hur strokesituationen i världen ser ut – och det som kom fram var alarmerande.”*

#### ATT FÖREBYGGA STROKE – VEM GÖR VAD?

Vilka aktörer har huvudansvar när det gäller att förebygga stroke och andra NCDs? Sjukvården spelar naturligtvis en

viktig roll, genom att upptäcka några av de viktigaste riskfaktorerna för stroke som hypertoni och förmaksflimmer. Nästan en tredjedel av alla stroke inträffar hos personer som tidigare haft stroke och TIA – sekundärprevention är alltså en viktig del när det gäller att minska det totala insjuknandet i stroke. Sjukvården har också hand om uppföljning av personer med andra NCDs som också löper ökad risk att insjukna i stroke.

Men ett huvudansvar ligger även på myndigheterna, genom påverkan direkt och indirekt på viktiga livsstilsfaktorer som rökning, alkohol, fysisk aktivitet och kost. Beräkningar har visat att det är just myndighetsinsatser på befolkningsnivå som är klart mest kostnadseffektiva för att förebygga NCDs. Många sådana åtgärder har visats ge en mycket snabb effekt, t.ex. förändrad lagstiftning kring tobak. Myndigheterna har också ett ansvar för många andra faktorer som påverkar sjuklighet, såsom socioekonomiska faktorer, samhällsmiljö, allmänna transportmedel och klimatförhållanden. Hälsosam livsstil och hälsomedvetenhet behöver grundläggas tidigt i livet och här kommer också insatser med skolutbildning och upplysningsverksamhet mot allmänheten in. Myndigheterna har dessutom huvudansvaret för tillgång till sjuk-

vård för hela befolkningen – långt ifrån en självklarhet i stora delar av världen.

Att förebygga stroke och andra NCDs är alltså en gemensam uppgift för myndigheter och sjukvården. Det är angeläget att de av oss som verkar i sjukvården har kännedom om andra aktörers insatser och kan medverka i folkhälsoarbete som ämnesexperter.

#### STROKE OCH NCDs – INTE BARA EN MEDICINSK FRÅGA

Den hotande utvecklingen av stroke och andra NCDs började på allvar uppmärksammas av forskare och WHO under 2000-talet. En viktig utveckling var emellertid insikten att NCDs inte bara var en medicinsk fråga – ökad sjukdomsbörda av NCDs har också stora effekter på samhällsekonomi, utveckling och handel, samt att utveckling av NCDs i en viss del av världen även påverkar andra regioner. NCDs och inte minst stroke har en stark koppling till fattigdom: De med sämst ekonomi löper störst risk för stroke och i många delar av världen saknas socialförsäkring, vilket innebär att stroke hos någon i familjen kan försätta hela familjen i fattigdom.

September 2011 lyftes frågan om NCDs under ett historiskt möte i FN:s generalförsamling. Detta var den andra gången i FN:s historia som ett medicinskt ämne togs upp i generalförsamlingen (den första gången var kring HIV/AIDS cirka 10 år tidigare – och ledde till stora effekter kring kontroll av sjukdomen och tillgänglighet till läkemedel även i LMIC). Mötet 2011 utmynnade i en resolution med kraftfulla åtgärder för att förebygga NCDs och följdes av WHO:s Global Action Plan for Control and Prevention of NCDs 2013-2025. Det senare dokumentet innehåller ett övergripande mål att reducera förtida död av NCDs med 25 % till år 2025, samt mål kring reduktion av olika risk- och livsstilsfaktorer (och som alla också är tillämpliga för just stroke).

FN höll 2014 ett uppföljande möte kring progressen kring deklARATIONEN från 2011. Slutsatsen var att mycket kommit igång, men det var ojämnt fördelat; mer än hälften av alla länder hade ännu inte utvecklat konkreta handlingsplaner. I en ny resolution från detta möte skärptes tonen att under 2015-2016 fastställa nationella utvecklingsprogram med tydliga mål och intensifiera arbetet.

#### STROKE OCH NCDs – DEL OCKSÅ AV FN:S NYA HÅLLBARHETSMÅL

FN:s tio Milleniemål går ut 2015 och kommer att ersättas av 17 hållbarhets- och utvecklingsmål (sustainable development goals). Det har varit ett långt förberedelse- och förankringsarbete att ta fram och enas om de nya målen, vilka kommer att fastställas vid ett FN-möte 25-27 september i år. Målen innebär mycket nytänkande och ställer krav på kraftfulla åtgärder från medlemsländerna. Ett av de 17 områdena rör hälsa (som inte fanns med i Milleniemålen) och bland uppställda mål finns ett specifikt mål att minska förtida död av NCDs med 30 % till år 2030. Deklarationen innehåller också flera andra passager som berör stroke och neurologi – noggrann läsning av dokumentet (som finns på FN:s hemsida) rekommenderas. Ett kritiskt viktigt område är finansieringen av hållbarhetsmålen, vilket bl.a. diskuterades vid ett möte i Addis Abeba i juli.

#### WORLD STROKE ORGANIZATION (WSO)

World Stroke Organization (WSO) bildades 2006 genom sammanslagning av två tidigare globala strokeorganisationer. WSO är den enda globala organisationen specifikt inriktad på stroke och är officiellt erkänd av WHO. WSO är också en av de få medicinska organisationerna som har konsultativ status i FN:s Economic and Social Council (ECOSOC).

WSO har en bred verksamhet som bl.a. innefattar världsstrokekongresserna vartannat år (2014 Istanbul, 2016 Hyderabad), World Stroke Day 28 oktober varje år (på föreningens "födelsedag"), egen vetenskaplig tidskrift *International Journal of Stroke*, samt ett flertal kommittéer för bl.a. utbildning, strokeforskning, global policy, riktlinjer och kvalitetsutveckling. I WSO ingår såväl individuella medlemmar (f.n. cirka 2.500 personer) som medlemskap från andra professionella organisationer och patientorganisationer (f.n. cirka 70 organisationer). De regionala strokeorganisationerna (European Stroke Organization (ESO), American Heart Association/American Stroke Association, Asian-Pacific Stroke Organization, Ibero-American Stroke Organization) är alla föreningsmedlemmar i WSO. Man kan bli individuell medlem i WSO eller bli kombinationsmedlem i WSO och ESO.

Jag hade förmånen att vara president för WSO 2008 till 2012 och fortsätter som immediate past president i ytterligare en 4-årsperiod. Jag fick många lärdomar under tiden som president om hur strokevård är organiserad och praktiseras i olika delar av världen. Presidentperioden var också tiden då stroke blev en av de högprioriterade sjukdomarna inom WHO och FN, en glädjande utveckling som fortsätter. WSO har också ett huvudansvar för avsnittet om cerebrovasculära sjukdomar i ICD 11, som kommer att ges ut av WHO 2017. En nyhet i ICD 11 är att stokediagnoserna kommer att ligga under avsnittet Nervsystemets Sjukdomar och i avsnittet om cerebrovasculära sjukdomar ingår också tysta hjärninfarkter och cerebrala mikrobldningar. I ICD 11 kommer också alla diagnoskoder att ha en egen definition.

#### AVSLUTNING

Epidemiologiska data och projektioner har visat att den globala situationen för stroke är kritisk. Det finns starkt vetenskapligt stöd för att stroke är möjligt att förebygga. Snara och kraftfulla åtgärder behövs för att bromsa utvecklingen och har initierats såväl internationellt, lett av WHO och FN, som i Sverige. Det är angeläget att neurologer i vårt eget land är väl insatta i dessa frågor, har en kunskap om vilka insatser som pågår internationellt och engagerar sig i alla de olika hälsofrågor som direkt och indirekt rör stroke såväl inom som utom landet.



Henrik Rosenqvist

#### BO NORRVING

Professor i neurologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet  
bo.norrving@med.lu.se



# Genterapi

Utvecklingen av genterapi har pågått under flera decennier, men först nu kan man se positiva kliniska resultat. Som behandling av Parkinsons sjukdom är forskningsområdet på stark framfarsch och tekniken öppnar väg för förbättrad behandling. I denna artikel ger **Carl Rosenblad**, med dr och specialistläkare i neurologi vid Skånes universitetssjukhus, Lund, en översikt om dagens kunskapsläge.

“Utvecklingen har pågått under tre decennier men det är först nu som de första positiva kliniska resultaten med genterapi börjar skönjas.”

# vid Parkinsons sjukdom

**Genterapi utgör ett** samlingsbegrepp för ett flertal olika behandlingsmetoder där den gemensamma nämnaren är att introducera genetiskt material med en terapeutisk effekt i patienten. Det överförda genetiska materialet i sin tur kodar för proteiner eller RNA med olika effekter i kroppen. Det kan vara enzymer, proteiner med effekt på cellöverlevnad och regeneration (tillväxtfaktorer), transkriptionsfaktorer m.m. Vid monogenetiska sjukdomar kan det terapeutiska materialet till exempel vara en korrekt kopia av en defekt gen. Vid andra typer av sjukdomar där den genetiska bakgrunden är oklar, kan det genetiska materialet hjälpa till att motverka sjukdomsprocesser eller verka symptomlindrande. Utvecklingen har pågått under tre decennier men det är först nu som de första positiva kliniska resultaten med genterapi börjar skönjas. Till exempel har man kunnat återskapa en låg men kliniskt signifikant nivå av faktor IX vid hemofili, så att patienterna kunnat minska eller i vissa fall helt avsluta sin behandling med faktorkoncentrat.<sup>1</sup> Man har också förbättrat synen hos patienter med Lebers kongenitala amauros genom tillförsel av en icke-defekt kopia av RPE65-genen.<sup>2</sup> Genom att med genterapi modifiera T-celler så att de uttrycker en alternativ antigen-receptor har man lyckats uppnå långtidsremission hos patienter med behandlingsrefraktär akut lymfatisk leukemi.<sup>3</sup>

Också vid olika neurologiska sjukdomstillstånd sker utveckling av genterapibehandlingar. Vid Parkinsons sjukdom är forskningsområdet på stark frammarsch och till dags dato har över 200 patienter med Parkinsons sjukdom erhållit genterapibehandling inom ramen för olika kliniska studier. Vid dessa

har man tillfört gener kodande för tillväxtfaktorer<sup>4,5</sup>, olika enzymer som deltar i bildandet av dopamin (den signalsubstans som är mest sänkt vid Parkinsons sjukdom)<sup>6-8</sup> eller den inhibitoriska signalsubstansen GABA<sup>9,10</sup>.

## HUR GÅR BEHANDLINGEN VID GENTERAPI TILL?

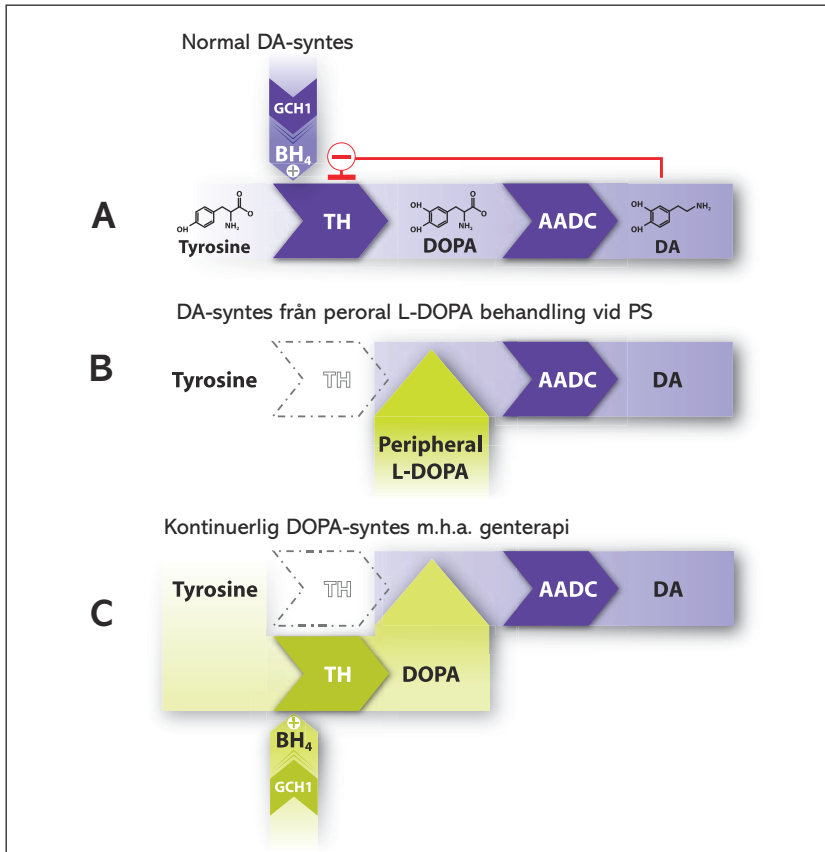
De flesta behandlingsmetoder använder sig av modifierade virus, s.k. rekombinanta virus, som bärare av de gener man vill leverera. Dessa kan sedan ges lokalt genom injektion eller systemiskt beroende på var man önskar sin effekt. Det rekombinanta viruset är förändrat i sina egenskaper så att de inte ska kunna föröka sig eller sprida sig och innehåller inte sina vanliga sjukdomsalstrande egenskaper utan har endast kvar sin förmåga att infektera en cell och där lämna "sitt" genetiska material, det vill säga de gener vars terapeutiska egenskaper man vill tillföra. Många olika typer av rekombinanta virus (s.k. vektorer) har utvecklats för experimentell användning i laboratorier, men den vektor som kommit längst när det gäller klinisk användning är rekombinant adeno-associerad virus (rAAV) som tillhör gruppen parvovirus. Man känner idag inte till några sjukdomar som den naturligt förekommande formen av denna virustyp ger upphov till hos människan. Den har visat sig ha flera goda egenskaper för användning i nervsystemet såsom förmåga att infektera nervceller och inte integrera i genomet, vilket bidrar till en god säkerhetsprofil då det minimerar risken för uppkomst av oönskade tumörer genom så kallad insertionsmutagenes. Men kanske viktigast av allt är att de har förmågan att bibehålla sitt genuttryck under lång tid. I studier på

primater där man injicerat rAAV-AADC (ett enzym som omvandlar dopa till dopamin; se Figur 1) har man sett att uttrycket av AADC varit aktivt och mätbart upp till 8 år efter injektion i putamen<sup>11</sup>, och hos patienter med Parkinsons sjukdom har man på motsvarande sätt kunnat mäta uttrycket av AADC 4 år efter injektion av rAAV-AADC<sup>12</sup>. Förmågan till långvarigt genuttryck bedöms vara kliniskt viktigt vid behandling av t.ex. neurodegenerativa tillstånd som sträcker sig över många år.

När det gäller genterapi i CNS injiceras vektorerna med sitt genetiska material lokalt i hjärnan. Injektionen görs med stereotaktisk operationsteknik, vilket är en vanlig neurokirurgisk teknik som används till exempel för att placera in elektroder vid behandling med DBS (deep brain stimulation). När vektorn deponerats i hjärnan där man önskar att de aktuella generna skall verka och utöva sin terapeutiska effekt, infekteras celler i närområdet (inom någon centimeter) från injektionsstället. Vid Parkinsons sjukdom har man använt putamen och substantia nigra som målområden då det är i dessa strukturer bristen på dopamin är som störst och som man bedömer är centrala för uppkomsten av framför allt många rörelsesymtom vid Parkinsons sjukdom.

## ENZYMER VERKSAMMA I DOPAMIN-SYNTESEN

Ett område där mycket utveckling för närvarande sker, är de behandlingar som riktar in sig på genterapi av enzymer verksamma i ett eller flera steg av dopaminsyntesen. Med dessa hoppas man kunna återställa en basal nivå av dopamin i de områden av hjärnan där detta redu-



Figur 1. Schematisk teckning av de enzymer som behövs vid bildning av dopamin (A). Tyrosin hydroxylas (TH) är första steget i omvandlingen av aminosyran tyrosin, och för sin funktion behöver TH ko-faktorn tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) vilket bildas av GTP-cyklohydrolas 1 (GCH1). Aromatisk aminosyradekarboxylas (AADC) konverterar slutligen dopa till dopamin. Från klinisk erfarenhet vet man att eftersom l-dopa fungerar som medicin på människa så finns en resterande AADC-kapacitet i hjärnan även hos patienter med långt framskriden Parkinsons sjukdom. (B) Vid Parkinsons sjukdom kan bortfallet i dopamin ersättas genom peroral L-dopa som sedan av AADC i kvarvarande monoaminerga terminaler omvandlas till dopamin. (C) Genom att med genterapi tillföra TH och GCH1 kan man skapa en kontinuerlig tillförsel av dopa lokalt i hjärnan. Reproducerad efter Carlsson et al. Restoration of the striatal dopamine synthesis for Parkinson's disease: viral vector-mediated enzyme replacement strategy. *Curr Gene Ther* 2007; 7(2):109-20.

cerats som en konsekvens av den neurodegenerativa processen. Figur 1 illustrerar de enzymer som behövs i omvandlingen av aminosyran tyrosin till dopamin och baserat på denna modell har flera olika tänkbara terapier beforskats. I en nyligen publicerad klinisk studie har franska och brittiska forskare rapporterat att man behandlat 15 patienter med en vektor som bär på alla de tre gener som behövs för dopaminproduktion (TH, GCH1 och AADC; se Figur 1). Denna vektor (ProSavin®) har man injicerat i putamen hos patienter med fluktuerande behandlingssvar på sedvanlig peroral läkemedelsbehandling och dessa har sedan följts under 12 månader.<sup>8</sup> När man mätt patienternas motoriska funktion med hjälp

av UPDRS (del III) så har denna varit signifikant förbättrad vid 6 och 12 månader efter behandlingen.

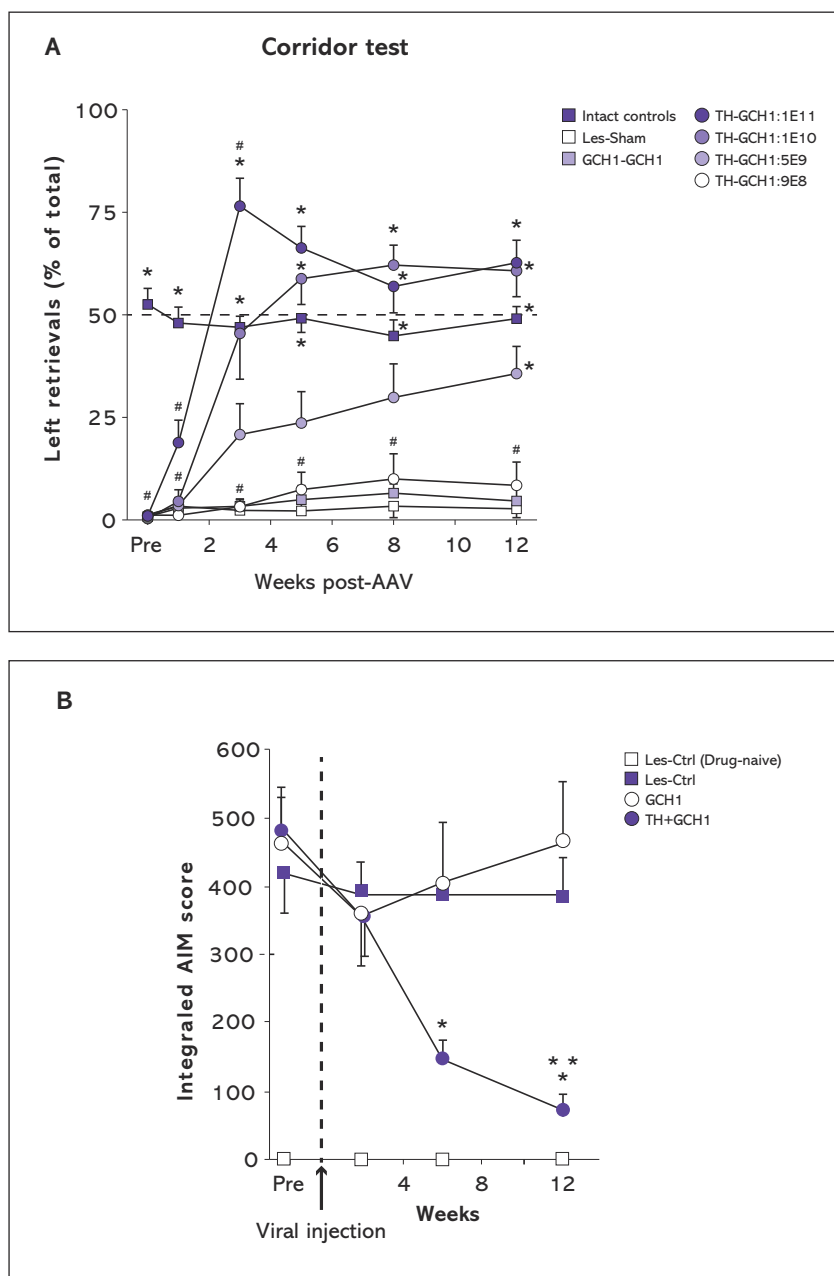
En liknande metod som till stor del forskats fram och nu är under utveckling i Lund syftar till att leverera två gener, tyrosin hydroxylas (TH) och GTP-cyklohydrolas 1 (GCH1).<sup>13</sup> Dessa två gener kodar för enzymer som är nödvändiga för bildandet av DOPA, vilket motsvarar L-dopa i den vanliga farmakologiska behandlingen av Parkinsons sjukdom (Figur 1B och 1C).

**BRISTER HOS DAGENS TABLETTBEHANDLING**

Men varför då använda en komplicerad procedur som genterapi för att skapa

dopa som vi redan idag kan få i tablettform? De många årens erfarenhet av klinisk användning av peroral L-dopa gör att det idag finns välgrundad kunskap om såväl dess effekter som dess brister och tillkortakommanden, och vilka förbättringar i behandlingen man skulle vilja uppnå. Kliniskt är det framför allt två aspekter man hoppas kunna förbättra med hjälp av genterapi och som bedöms vara viktiga för hur bra behandlingseffekten med dopa under lång tid blir. Det ena är de fluktuationer i det kliniska behandlingssvaret, s.k. on-off-fluktuationer, som många patienter upplever besvärande. Här kan genterapi ge en jämn kontinuerlig tillförsel av dopa istället för de svängande blodkoncentrationer man får vid tablettbehandling. Det andra är de ofrivilliga rörelser, s.k. dyskinesier, som ofta utvecklas efter många års behandling med peroralt L-dopa. En tredje möjlig fördel med genterapi är att behandlingen blir anatomiskt begränsad till de områden av hjärnan där dopaminbristen är mest uttalad. Därigenom undgår man att behandla övriga kroppen och hjärnan med dopa vilket kan vara fördelaktigt ur en biverkningssynpunkt, något som dock är svårt att utvärdera mer systematiskt innan man genomför kliniska prövningar.

Experimentellt har forskarna i Lund genomfört en serie experiment där man studerat dessa aspekter. Hos djur med låga dopaminnivåer i striatum (motsvarande nc. caudatus och putamen hos människa) och åtföljande parkinsonliknande symtom, kan man återskapa en dopaminsyntes i basala ganglierna genom tillförsel av TH/GCH1. Detta leder i sin tur till effektiv lindring av dopaminavhängiga symtom. Ett av dessa experiment illustreras i Figur 2A där man ser en dosberoende normalisering av den motoriska förmågan under ett antal veckor efter tillförsel av TH/GCH1.<sup>14</sup> Vidare har man på djur som utvecklat dyskinesier efter L-dopabehandling sett att om man behandlar djuren med TH/GCH1 så minskar mängden dyskinesier som uppkommer efter en ny peroral dos av L-dopa vilket illustreras i Figur 2B.<sup>15</sup> Resultatet förefaller något paradoxalt eftersom man ger dubbla behandlingar (dopa genom genterapi OCH peroralt L-dopa) men förklaringen står sannolikt att finna i



Figur 2. (A) Vid genterapi med TH och GCH1 (rAAV-TH/GCH1) har man visat att motoriska symtom orsakade av dopaminbrist i putamen/nc. caudatus kan minska eller helt normaliseras på ett dosberoende sätt under veckorna efter behandlingen. Med ökande mängd rAAV-TH/GCH1 (relativ dos 1x, 5x, 10x, 100x) sker normaliseringen av funktionen snabbare. Den streckade linjen (vid 50) representerar normalt värde och 0 utgör en total avsaknad av funktion i den "parkinsonistiska" sidan. (B) Samtidigt som symtomen lindras minskar mängden L-dopa inducerade dyskinesier, mätt som AIM score, efter genterapi med TH/GCH1. Hos försöksdjur med etablerad L-dopa-inducerad dyskinesi innan behandling med TH/GCH1 (pre) såg man en gradvis minskning av AIM score under veckorna efter behandling med TH/GCH1 (TH+GCH1), något som inte sågs i kontrolldjur (Les-ctrl resp. GCH1). Djur med dopaminbrist men utan tidigare exponering för L-dopa visade som förväntat heller ingen dyskinesi (Les-ctrl drug-naive). (\*) Signifikant skiljt från icke-behandlade kontroller.

Grafen 2A är gjord efter Cederfjäll et al. Continuous DOPA synthesis from a single AAV: dosing and efficacy in models of Parkinson's disease, *Sci Rep* 2013; 3:2157; och 2B är gjord efter Carlsson et al. Reversal of dyskinesias in an animal model of Parkinson's disease by continuous l-dopa using AAV vectors, *Brain* 2005; 128:559-569.

den kontinuerliga tillförsel man uppnår med genterapi och att detta normaliserar mängden dopaminreceptorer. I studier där man med PET-teknik undersökt inbindningen till dopaminreceptorer har man sett en normalisering av den receptorsupersensitivitet som annars uppstår vid dopaminbrist.<sup>16</sup> Den nya metoden är för närvarande under utveckling och förhoppningen är att snart framöver kunna pröva den även på patienter med Parkinsons sjukdom.

#### VILKEN PLATS KAN GENTERAPI FÖR-VÄNTAS FÅ I KLINIKEN?

Svaret på denna fråga beror givetvis, som för alla läkemedel som utvecklas, på en kombination av effektprofil och säkerhetsprofil. När det gäller säkerhetsprofilen så har det, från de drygt 200 parkinsonpatienter runt om i världen som inom ramen för olika kliniska studier erhållit genterapi, inte rapporterats några allvarliga biverkningar orsakade av vektorn (rAAV- och rEIAV-vektorer har testats). Man har heller inte sett några allvarliga oväntade biverkningar av de terapeutiska gener som man hittills testat. De biverkningar man som regel sett är relaterade till operationen och förefaller åtminstone översiktligt likartade det man ser vid DBS-operationer. Patienterna i de första studierna opererades för 7-8 år sedan, så det börjar nu också finnas långtidsinformation och fler patientår med genterapi än vad som hittills publicerats. På samma sätt som DBS, förväntas genterapi heller inte vara en första linjens behandling, åtminstone inte så

"Här kan genterapi ge en jämn kontinuerlig tillförsel av dopa istället för de svängande blodkoncentrationer man får vid tablettbehandling."

”När vektorn deponerats i hjärnan där man önskar att de aktuella generna skall verka och utöva sin terapeutiska effekt, infekteras celler i närområdet (inom någon centimeter) från injektionsstället.”

länge det är fråga om en symtomlindrande behandling på samma sätt som L-dopa och annan farmakologisk behandling idag. Skulle man framöver däremot finna gener vars genprodukter fungerar bromsande på själva sjukdomsprocessen kan det istället bli aktuellt med genterapi som första linjens behandling för att på så sätt bryta sjukdomsprocessen så tidigt som möjligt. Genterapi vid Parkinsons sjukdom är ur ett kliniskt perspektiv ännu i sin linda, men den tekniska utvecklingen för fältet öppnar för nya och förbättrade behandlingsmöjligheter. Genom en kontinuerlig och lokal tillförsel av ett terapeutiskt protein/enzym etc. finns möjligheten att påverka biologiska/pathologiska processer på ett sätt man tidigare inte kunnat. I ett vidare perspektiv bör även genterapi, som har fördelen av att kunna leverera en terapeutisk faktor till ett litet begränsat område under lång tid, erbjuda många möjligheter när man utvecklar nya skraddarsydda biologiska läkemedel för behandling av olika neurologiska tillstånd där man endast vill nå små kärnor/regioner och skiftande funktioner intrakraniellt.

## REFERENSER:

1. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365(25):2357-2365. doi: 10.1056/NEJMoa1108046.

2. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009; 374(9701):1597-1605. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61836-5.

3. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16):1507-1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.

4. Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J, Davis CS, Lozano A, Boulis N, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(12):1164-1172. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70254-4.

5. Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, et al. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(5):400-408. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70065-6.

6. Christine CW, Starr PA, Larson PS, Eberling JL, Jagust WJ, Hawkins RA, et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(20):1662-1669. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c29356.

7. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 2010; 18(9):1731-1735. doi: 10.1038/mt.2010.135.

8. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisce S, Buttery PC, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014; 383(9923):1138-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61939-X.

9. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369(9579):2097-2105. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60982-9.

10. LeWitt PA, Rezaei AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10(4):309-319. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4.

11. Hadaczek P, Eberling JL, Pivrotto P, Bringas J, Forsayeth J and Bankiewicz KS. Eight years of clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV2-hAADC. *Mol Ther* 2010; 18(8):1458-1461. doi: 10.1038/mt.2010.106.

12. Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, Baker SL, Starr P, Larson P, et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 2012; 23(4):377-381. doi: 10.1089/hum.2011.220.

13. Bjorklund A, Bjorklund T and Kirik D. Gene therapy for dopamine replacement in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2009; 1(2):2ps2. doi: 10.1126/scitranslmed.3000350.

14. Cederfjäll E, Nilsson N, Sahin G, Chu Y, Nikitidou E, Bjorklund T, et al. Continuous DOPA synthesis from a single AAV: dosing and efficacy in models of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2013; 3:2157. doi: 10.1038/srep02157.

15. Carlsson T, Winkler C, Burger C, Muzyczka N, Mandel RJ, Cenci A, et al. Reversal of dyskinesias in an animal model of Parkinson's disease by continuous L-DOPA delivery using rAAV vectors. *Brain* 2005; 128(Pt 3):559-569. doi: 10.1093/brain/awh374.

16. Leriche L, Bjorklund T, Breyse N, Besret L, Gregoire MC, Carlsson T, et al. Positron emission tomography imaging demonstrates correlation between behavioral recovery and correction of dopamine neurotransmission after gene therapy. *J Neurosci* 2009; 29(5):1544-1553. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4491-08.2009.



**CARL ROSENBLAD**  
Med Dr och Specialistläkare i Neurologi, VO Neurologi och Rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund  
carl.rosenblad@med.lu.se



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

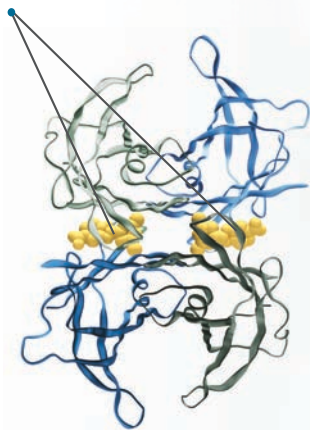


Ett genombrott vid TTR-FAP<sup>1</sup>

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).

▼ 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)



MINNESMOTTAGNINGEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET HUDDINGE:

# Här jobbas det för att hindra NERVCELLERS DÖD

Behandlingen av hittills obotlig Alzheimers sjukdom kan stå inför ett paradigmskifte, om den läkemedelsforskning som bedrivs på Karolinska Universitetssjukhuset bär frukt: Ett vaccin som ska kunna stoppa nervcellers förfall och ge patienten ett självständigt liv. Under tiden vinnlägger sig Minnesmottagningen om att ställa rätt diagnos. Vid demenssjukdomar kan diagnosen ofta medföra en betydande lindring.

**Vad är en människa** utan sitt minne? Vad är kvar av en människa när hjärnans nervtrådar av olika anledningar förtvinar och den intellektuella kapaciteten sviktar betänkligt, så att man så småningom mister förmågan att sköta sig själv?

På Minnesmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge får dessa existentiella frågor en praktisk klangbotten. Hit söker sig patienter för minnesutredningar och de kommer från 26 vårdcentraler i Stockholm eller vid svåra fall från hela länet, övervägande 40- och 50-talister. Här görs minnesutredningar på patienter som upplever att de har problem med minnet, språklig svikt och andra intellektuella nedsättningar. Här diagnostiseras och behandlas demenssjukdomar som Alzheimers sjukdom (utgör 60–70 procent av de demenssjuka), pannlobsdemens, Lewy body demens och vaskulär demens.



Göran Hagman

“Något botemedel mot demenssjukdomar finns inte, nervcellers förfall är ett sluttande plan utan återvändo.”





#### DIAGNOSEN KAN LUGNA PATIENTEN

Något botemedel mot demenssjukdomar finns inte, nervcellers förfall är ett sluttande plan utan återvändo. Ändå fyller Minnesmottagningen en viktig funktion för patienterna som inte sällan är oroliga och nedstämda när de kommer hit för att intellektet sviker.

– Patienterna blir ofta lugnare redan av att vi ställer rätt diagnos. Om de inte har demens, utan subjektiv kognitiv svikt som det heter, blir de förstås glada då man kunnat utesluta sjukdom i hjärnan. Då blir det en lättnad att få en förklaring till symtomen, som till exempel kan böttna i stressproblematik eller depression. Om man ändå får diagnosen demens innebär det att man kan få hjälp till bättre livskvalitet. En diagnos hjälper patienten att komma i gång med sitt fortsatta liv, säger överläkaren Vesna Jelic, som är medicinskt ansvarig läkare för Minnesmottagningen.

“Vid sidan om dessa prov har psykometriska tester stor betydelse för en diagnos av demenssjukdomar.”

Hon fortsätter:

– Demens är ett kluster av olika symtom, det finns inte ett universellt läkemedel som hjälper i alla lägen. Man måste ha löpande kontroll och ibland ändra förskrivningen för att se till att patienten ska ha så bra tillvaro som möjligt.

Biträdande överläkare Pia Andersen förklarar i vilka fler sammanhang Minnesmottagningen medverkar till bättre livskvalitet för patienten (och i förekommande fall för de anhöriga): Stöd av både kontaktsjuksköterska och kurator för patienten och anhöriga, kontakt med



**K** Vesna Jelic  
Överläkare  
Geriatriska kliniken  
**Läkare**

DOLCONTIN



kommunen för att få hjälp i vardagen med exempelvis hemtjänst, dagverksamhet och färdtjänst samt kontakt med Försäkringskassan för sjukskrivning, ansökan om handikappersättning, och ibland personlig assistent. Godmanskap och förvaltarskap kommer också ofta i fråga. Kontakt med arbetsterapeut kan vara viktig för minneshjälpmedel och praktiska hjälpmedel. Likaså kan kontakt behövas med en sjukgymnast för att ordna fysiska hjälpmedel och ibland även för att få hjälp med anpassning av bostaden.

Mediciner är ett kapitel för sig.

– Några botemedel finns inte, men för vissa demenssjukdomar kan det finnas så kallade bromsmediciner som lindrar symptomen under sjukdomsförloppet under en viss period. De flesta patienterna kan vi inte bota, men vi kan förbättra deras livskvalitet, säger Pia Andersen.

#### MÅNGA TESTER FÖR RÄTT DIAGNOS

När patienterna kommer till Minnesmottagningen har de redan genomgått

**“Den ena människan är inte den andra lik, inte heller de intellektuella förmågorna.”**

en basal demensutredning i primärvården, bestående av ett kortare minnestest (kognitiv screening med MMT, klocktest), diverse blodprover och en röntgen av huvudet. Här görs sedan kompletterande tester som magnetkameraundersökning, datortomografi (DT/CT), PET-kameraundersökning och EEG-elektroencefalografi. Ett av de vanligaste testerna för att kartlägga biomarkörer i likvor är lumbalpunktion/ryggvätskeprov. Det är vi med om i LP-rummet.

Patienten på britsen lutar sig framåt mot en pall medan Pia Andersen när-

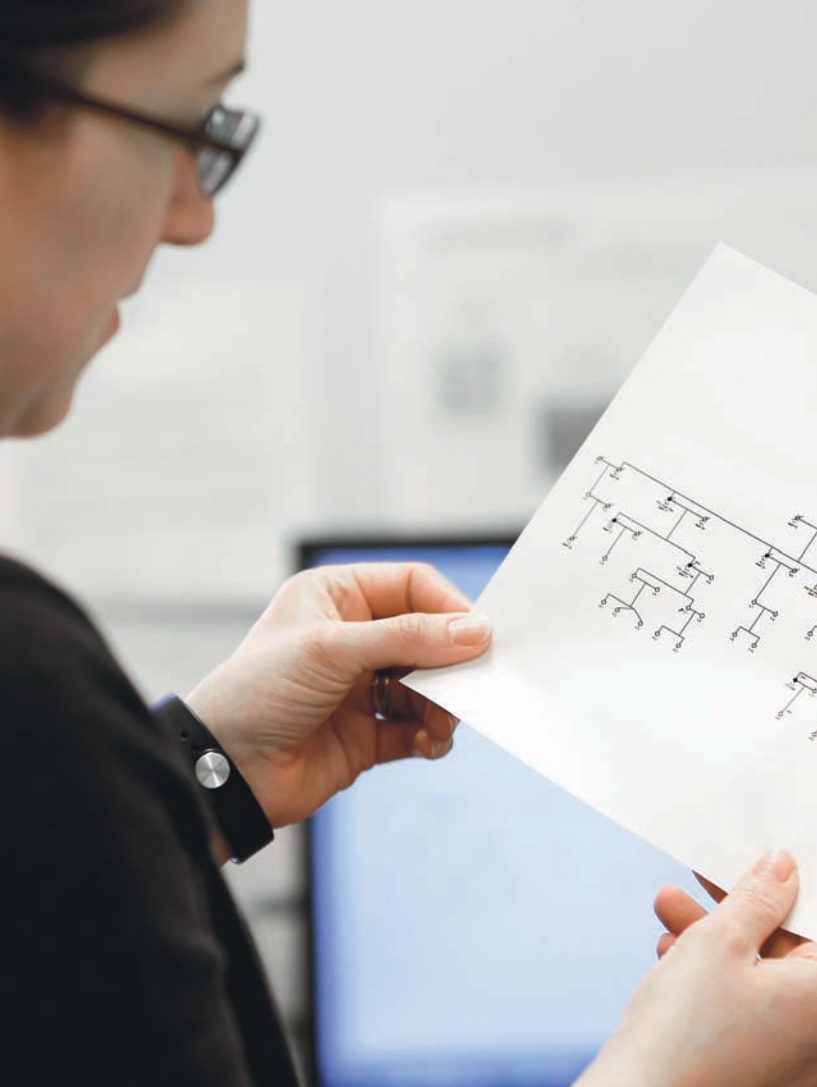
mar sig med nålen och sjuksköterskan Alexandra Nahlén följer upp bredvid.

Vid sidan om dessa prov har psykometriska tester stor betydelse för en diagnos av demenssjukdomar. Testerna som neuropsykologen Göran Hagman utför väger tungt i bedömningen av minnesförmågan. Det lilla bordet i samtalsrummet dukas upp med ett smörgåsbord av psykometriska tester: WAIS IV (Wechsler Adult Intelligence Test), WMS III (Wechsler Memory Scale) och Rault (Rey Auditory Verbal Test).

#### PATIENTEN SÄTTS I CENTRUM

Minnesutredningar brukar emellertid alltid inledas med en intervju med läkaren. Syftet är att utröna patientens utbildningsnivå, sociala bakgrund och alla andra pusselbitar som kan kasta ljus över patientens kognitiva förmåga.

– Den ena människan är inte den andra lik, inte heller de intellektuella förmågorna. Det lyser inga röda varningslampor om en person som alltid haft svårt att räkna inte behärskar matematiska beräkningar. Däremot om det gäl-



Jenny Björkström



Ulrika Akenine

ler en matematikprofessor, säger Pia Andersen.

Och Vesna Jelic håller med:

– Vår största utmaning är att ställa rätt diagnos. Det finns inte en mall som passar alla. Vår drivkraft är att se till att patienternas tillvaro blir så bra som möjligt.

Med andra ord, tätt samarbete mellan medarbetarna från olika yrkesgrupper kring patienten är ett måste och sker efter devisen ”Hierarki är oviktig – det är arbetsuppgifterna och kompetensen som styr och alla uppgifter är lika viktiga”.

– Att jobba med svåra patienter på ett universitetssjukhus är en stimulerande utmaning. Våra egna nervceller får gott om stimulans, säger Pia Andersen och ler stort.

#### PÅ JAKT EFTER ETT VACCIN

Ändå kan arbetet med demenssjuka tyckas vara tröstlöst med en förväntad försämring och slutligen patientens förtida död. Sjukdomsförloppet kan förvisso hejdas något under en begränsad tid, men ingen i dag godkänd medicin

kan stoppa nervcellers död helt, än mindre sätta i gång en nyproduktion.

Där kommer överläkaren Niels Andreasen in i bilden. Som chef för enheten för klinisk läkemedelsforskning på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge lägger han sin energi på att hitta läkemedel, gärna ett vaccin mot Alzheimers sjukdom, som ska kunna stoppa nervcellers död.

– Med ett nytt vaccin ska vi delvis eller helt kunna bromsa sjukdomen. Patienten blir inte sämre, utan behåller sitt skick och sina återstående nervceller. För den enskilda individen kan detta betyda en enorm skillnad i livskvalitén, om sjukdomen upptäcks tidigt. Bara att man kan få bo kvar hemma förhöjer livskvalitén mycket, säger han.

För sjukvården kan vaccinet innebära ett paradigmskifte. Niels Andreasen påpekar att kostnaden för Alzheimers sjukdom i dag upptar uppemot hälften av kommunernas och landstingens budget för vård och omsorg. Att frigöra kostnaden helt eller delvis öppnar givetvis för hisnande möjligheter att utveckla

sjukvården i Sverige. Men för att nå full effekt måste primärvården bli bättre på att diagnostisera Alzheimers sjukdom tidigt.

– Det kräver att vi utbildar läkarna. Det är en grannliga uppgift, säger han.

Hans intresse för Alzheimers sjukdom började så tidigt som 1986.

– Få läkare verkade intressera sig för Alzheimers sjukdom då, men jag hade flera patienter som jag utredde för försvagad minneskapacitet och jag upptäckte hur glada de var för att någon lyssnade på dem. En sådan tacksamhet har jag inte mött någon annanstans.

#### MER AVSPÄNT UTAN VIT ROCK

Fas 1 och 2 av läkemedelsforskningen som bedrivs här börjar med en omfattande hälsoundersökning av de mest intressanta patienterna. Ingen möda sparas för att säkerställa att patienternas njurar, hjärta och andra vitala organ ska orka med undersökningen. Dels tillförs man medicin, dels undersöks man frekvent.

– Man blir inte speciellt glad när man får en alzheimerdiagnos, men vi kan



mållinjen på grund av bristande signifikans. Nu sätter han sin tillit till det nya vaccinet.

– Om allting går bra har vi det nya vaccinet om 2–5 år. Min vision är att vi ska kunna diagnostisera sjukdomen tillräckligt tidigt och starta behandlingen så att vi kan bromsa sjukdomen innan den hinner förstöra så många nervceller. Ett annat projekt på Karolinska Universitetssjukhuset går ut på att manipulera celler för att trigga i gång tillväxt av nya nervceller. Oerhört spännande, men det tar nog 10–20 år tills detta kan nå den vanliga sjukvården, säger Niels Andreasen.

Även Vesna Jelic och Pia Andersen delar en rosenskimrande vision av framtiden för de demenssjuka, och inte bara för att ett nytt vaccin ska kunna bromsa eller ändra på sjukdomsförloppet.

– I framtiden kommer vi att inrikta oss på prevention av demenssjukdomar. Genom bland annat rätt kost, motion och livsstil ska man undvika sjukdomar som kan trigga i gång demenssjukdomar, säger Vesna Jelic.

#### **MINNESMOTTAGNINGEN PÅ KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET (M 51)**

**Antal medarbetare:** 3 specialistläkare, 4 sjuksköterskor, 3 psykologer, 1 logoped, 1 kurator samt 5 specialistläkare, akademiska forskare och professorer vid KI som jobbar deltid på mottagningen.

#### **ENHETEN FÖR KLINISK LÄKEMEDELSFORSKNING:**

**Antal medarbetare:** 3 läkare (2,5 tjänster), en psykolog, en administratör och 3 sjuksköterskor.

Ett inte alls orealistiskt scenario. En färsk finsk studie (FINGER) från mars i år visar för första gången att aktiv rådgivning om kost, fysisk träning, kognitiv träning samt kontroll av vaskulära riskfaktorer som högt blodtryck och blodfetter förebygger minnesstörningar. Studien är ledd av Miia Kivipelto, professor i klinisk geriatrisk epidemiologi på Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS).

Onekligen hoppgivande för Minnesmottagningens framtida patienter.



**EYAL SHARON KRAFFT**  
Frilansjournalist  
Foto: SÖREN ANDERSSON





nästan höra ett glatt "Yes!" när patienter får ingå i en läkemedelsstudie hos oss. Vi tar säkerhetsprover och undersöker patienterna på ett sätt som de aldrig kan få i den vanliga vården. Hos oss känner de att de gör allt de kan för att bli bättre och är oerhört tacksamma. Vi har kul på jobbet!

För att främja en tillitsfull stämning undviker han bland annat sjukvårdsmarkörer som vit rock eller namnbricka.

– Dessa patienter är ofta skrämda av sjukvården. Jag försöker att möta dem som en jämställd och då ger privata kläder en mer avspänd atmosfär, patienterna kan känna att de är en del av en familj. Tryggheten leder till att patienterna blir mer avslappnade och det har en stor betydelse när vi ska göra en korrekt bedömning av deras kognitiva kapacitet.

För att fånga upp eventuella problem övervakas intravenöst intagen medicin och tabletterna tas första gången på enheten och sedan hemma, berättar sjuksköterskan Ulrika Akenine.

– Patienterna är underbara och det känns att vi bidrar med något som ger dem framtidshopp. Det är toppen att jobba här, säger hon.

**"Att hitta ett vaccin mot Alzheimers sjukdom är inget 100-meterslopp, snarare ett maraton."**

#### **FORSKNING KRÄVER UTHÅLLIGHET**

Att hitta ett vaccin mot Alzheimers sjukdom är inget 100-meterslopp, snarare ett maraton. Av 130 läkemedelsstudier som Niels Andreasen har varit med om har en typ av bromsmedicin godkänts och två andra föll svindlande nära

# Ny tillväxtfaktor i klinisk prövning för Parkinsons sjukdom

**Inflammation och brist** på tillväxtfaktorer tycks bidra till cellförlust av dopaminerga celler och därmed till progressionen av Parkinsons sjukdom, vilket bildar bakgrunden till att tillförsel av tillväxtfaktorer räknas bland potentiella protektiva behandlingar. Flera trofiska och neurotrofiska faktorer har undersökts genom åren i parkinsonsdjurmodeller.<sup>1</sup> Dock har enbart två neurotrofiska faktorer (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF, och neurturin), båda medlemmar av GDNF-familjen, kommit till kliniska försök vid Parkinsons sjukdom.

## **STUDIER MED GDNF OCH NEURTURIN HAR VARIT BESVIKELSER**

GDNF och neurturin har testats i olika applikationsformer (intracerebroventrikulär, intrastratial, intranigral) i parkinsonspatienter, tyvärr dock med begränsad framgång.<sup>2,3</sup> I placebo-kontrollerade studier har varken GDNF eller neurturin kunnat visa någon signifikant klinisk effekt. Nyligen har inte heller administration av AAV-neurturin i både substantia nigra och striatum visat någon förbättring jämfört med placebobehandlade patienter.<sup>4</sup> En anledning till oförmågan hos GDNF att ge en klinisk effekt, tros vara en nedreglering av GDNF-receptorer på dopaminerga celler som orsakas av alfasynuklein, proteinen som ackumuleras vid Parkinsons sjukdom.<sup>5</sup>

Resultaten från en klinisk studie med en ny tillväxtfaktor inger dock hopp om att man på sikt kan bromsa dopaminerg celldöd och stabilisera dopaminproduktionen till naturliga nivåer. Platelet-derived growth factor (PDGF-BB) är en tillväxtfaktor som tycks ha potential att bli den första sjukdomsmodifierande behandlingen vid Parkinsons sjukdom i kliniskt bruk.

Aktuella behandlingar för Parkinsons sjukdom är sedan decennier endast symtomatiska till sin natur. Trots att sjukdomen är fortskridande, så finns det i dagsläget ingen kliniskt etablerad neuroprotektiv eller neuroregenerativ behandling för Parkinsons sjukdom. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) är en tillväxtfaktor som visat lovande resultat. Dessa presenteras här av **Gesine Paul-Visse**, biträdande överläkare, Neurologiska Kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund och docent, Translationell Neurologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet.

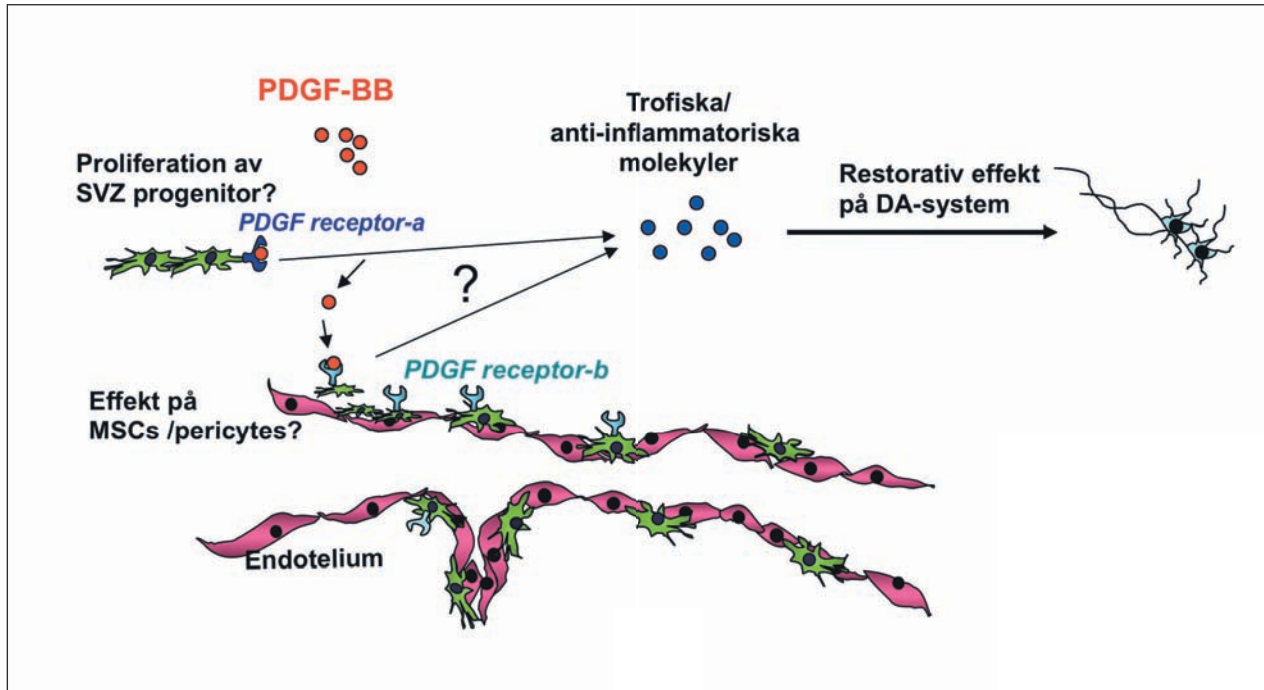
## **PDGF-BB PREKLINISKA DATA**

Prekliniska data har visat en koppling mellan Parkinsons sjukdom och PDGF: PDGF mRNA är uppreglerat efter toxiska skador i det nigrostriatala systemet<sup>6,7</sup> och PDGF har visats vara protektiv för dopaminerga fetala celler i cellkultur<sup>8-10</sup>. När man sedan testat PDGF-BB i djurmodeller av Parkinsons sjukdom har man sett mycket lovande resultat: I gnagar- och primatmodeller av Parkinsons sjukdom har intracerebroventrikulär administration av PDGF-BB lett till 1) ett ökat antal av periventriculära prolifererande celler och 2) ett ökat antal tyrosinhydroxylase (TH, ett markörenzym för dopaminerga celler)-positiva celler i substantia nigra och av TH-positiva fibrer i striatum. I alla tre djurmodeller har PDGF-BB resulterat i 3) en ökad dopamintransporter (DAT)-bindning i striatum och, viktigast, 4) en tydlig förbättring av rörelserna i beteendetester.<sup>11,12</sup> Effekten av PDGF-BB utvecklades långsamt och var ihållande.

## **DEN EXAKTA MEKANISM ÄR OKÄND**

Hur PDGF-BB exakt leder till denna förbättring är dock oklart. Mekanismen skiljer sig från GDNF som har en direkt effekt på dopaminerga celler, vilka uttrycker receptorer för GDNF.





Figur 1. PDGF-BB:s mekanism är okänd. Den tycks förmedlas via en annan celltyp som uttrycker receptorerna för PDGF-BB och sannolikt frisätter protektiva molekyler som skyddar dopaminerga celler. Cellerna uttrycker sannolikt PDGFR-alfa (progenitorceller i subventrikulärzonen, SVZ) eller PDGFR-beta (pericyter). Effekten kan blockeras med en mitosisinhibitor.

Platelet-derived growth factor-BB är en endogen tillväxtfaktor som förekommer i olika isoformer och binder med hög affinitet till PDGF-receptor (PDGFR)-beta och i något mindre utsträckning till PDGFR-alfa som finns på bl.a. pericyter och vissa gliala celler. Prekliniska data tyder på att PDGF-BB inte har någon direkt effekt på dopaminerga celler utan stimulerar delning av en annan, ännu okänd celltyp, möjligtvis omogna progenitorceller. Dessa celler i sin tur frisätter protektiva eller trofiska substanser som skyddar dopaminerga celler och fibrer. Effekten av PDGF-BB har kunnat hämmas med en mitosisinhibitor, som inhiberar celledelning av sannolikt den celltyp som förmedlar effekten av PDGF-BB.<sup>11</sup>

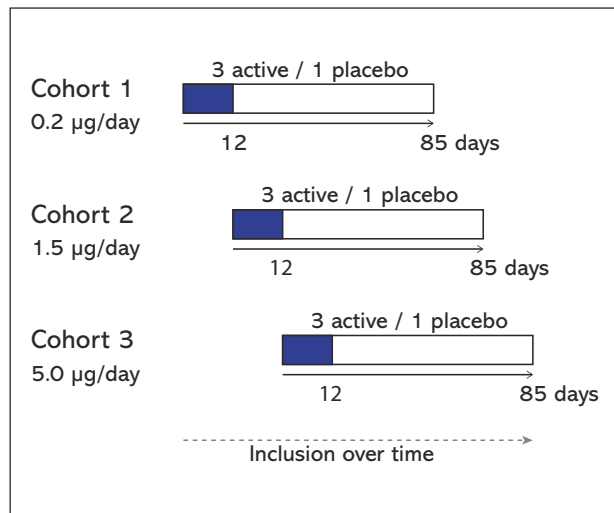
Mekanismen är således helt annorlunda från GDNF och neurturin, vilket har motiverat vidare utredning av effekten av PDGF-BB (Figur 1).<sup>11,13</sup>

**KLINISKA FÖRSÖK MED PDGF-BB**

Baserat på dessa prekliniska studier gick bioteknikföretaget Neuronova (numera Newron Sweden) vidare till kliniska försök (Clinical Trials.gov NCT00866502).


Tillväxtfaktorn PDGF-BB har nu precis testats för säkerhet och tolerabilitet i en fas I-studie vid två centra i Sverige, Skånes universitetssjukhus i Lund och Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. Resultaten har publicerats i Journal of Clinical Investigation.<sup>14</sup>

I denna första studie inkluderades 12 patienter med måttlig Parkinsons sjukdom mellan 30-75 år och en sjukdomsduration av minst 5 år. Studien följde en dubbelblind, randomiserad och placebo-kontrollerad design. Patienterna indelades i tre olika dosgrupper (0,2, 1,5 eller 5 µg rhPDGF-BB/dygn) och i varje dosgrupp blev en patient randomiserad till placebo (3:1).



Figur 2. Studiedesign (Paul G, et al. 2015). Studien var upplagd som en dos-eskalationsstudie. Patienterna delades i tre dosgrupper och randomiserades till antingen behandling med PDGF-BB eller placebo (buffertlösning utan PDGF). Det var minst två veckor mellan start av behandling för olika patienter och studiens fortgång fick godkännas efter varje dosgrupp. Patienterna monitorerades därefter i 10 veckor.<sup>14</sup>

PDGF-BB passerar ej blod-hjärn-barriären varför tillväxtfaktorn administreras intracerebroventrikulärt via en tunn kateter och en SynchroMed II-läkemedelspump (Medtronic). Kateterspetsen ligger intill Foramen Monro i höger sidoventrikeln. Alla patienter fick 12 dagars behandling med PDGF-BB eller placebo och följdes tre månader efteråt (Figur 3).



Orion Pharma har utökat sin portfölj av icke-utbytbara generiska läkemedel med ännu ett preparat:

# Pregabalin Orion

25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar.

Välj Pregabalin Orion i receptförskrivningssystemet

Välj Pregabalin Orion på receptet eftersom det inte sker ett automatiskt utbyte på apotek.

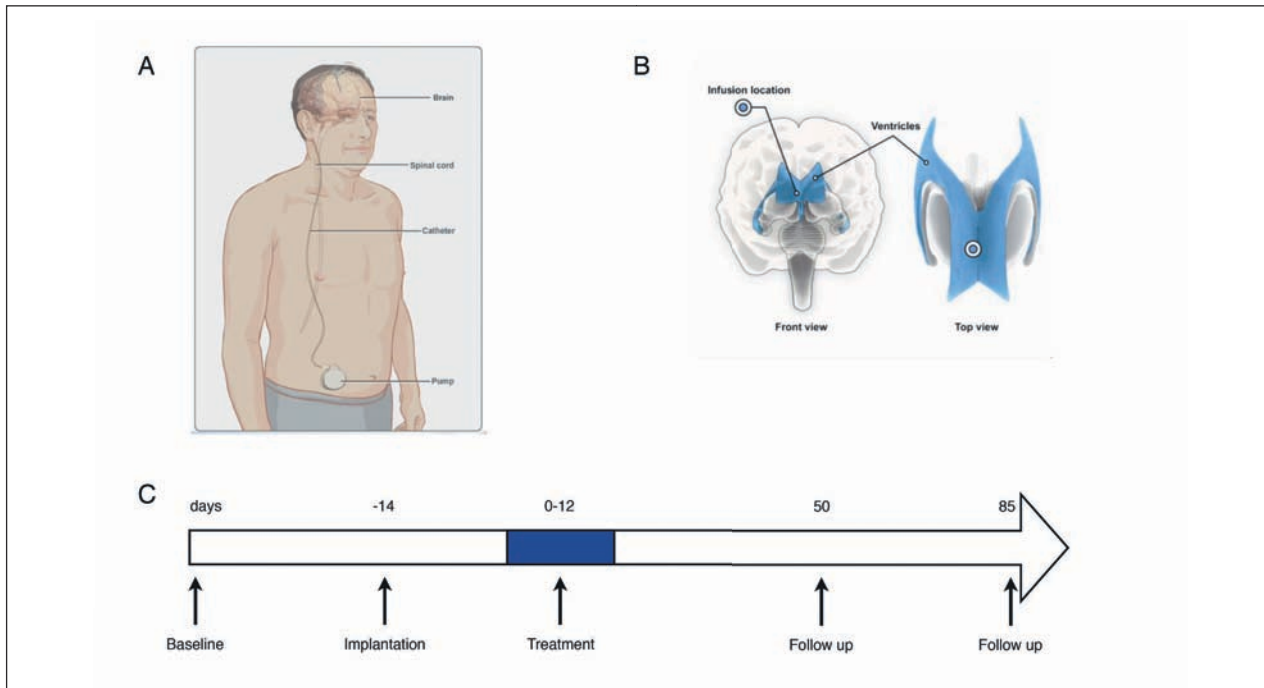
Liksom för övriga generiska preparat från Orion ämnar vi erbjuda Pregabalin Orion till konkurrenskraftiga priser.\* Pregabalin Orion är indicerat vid epilepsi som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering samt för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Hela Pregabalin Orion-sortimentet kan ordinerars vid dosdispensering.

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



\* AUP, TLV september 2015.

**Pregabalin Orion** (pregabalin) N03A [Rx]. (F). Vid epilepsi: som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2015-03-12. För priser och ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).



Figur 3. Administreringsmetod (Paul G, et al. 2015). Patienter fick en abdominal läkemedelspump implanterat (A) som var förbunden med en ICV-kateter med spetsen i höger sidoventrikel nära Foramen Monro (B). Patienterna fick 12 dagars behandling och följdes upp till dag 85 (C).<sup>14</sup>

**PDGF-BB ÄR SÄKERT**

Det noterades inga biverkningar som kunde förknippas med tillväxtfaktorn. Detta är en skillnad jämfört med intracerebroventrikulär administration av GDNF som har lett till vikt-nedgång, illamående och elektrolytstörningar.<sup>3</sup> PDGF-BB har alltså visat säkerhet och tolerabilitet i alla undersökta doser.

**EFFEKT MÄTNINGAR**

Syftet med studien var i första hand att mäta säkerhet och tolerabilitet av PDGF-BB i dessa patienter. Patienterna undersöktes dock också i andra hand med hänsyn till förändringar i kognition (Mini Mental State Examination, MMSE), depressiva besvär (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), motorisk funktion (United Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS (III) och livskvalitet (EQ-5D). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan de olika dosgrupperna av PDGF-BB och patienter som fick placebobe-handling. Alla patienter, inklusive patienterna i placebogruppen, visade förbättring i sin motorfunktion motsvarande genomsnittligen 4,5 poäng på UPDRS (del III). Placeboeffekter är välkända och är tyvärr oftast särskilt uttalade vid kirurgiska ingrepp.<sup>15</sup>

Alla patienter undersöktes före och tre månader efter behandling med PDGF-BB med striatal DAT-bindning med Positron Emission Tomography (PET) med en DAT-radio-ligand 11C-N-(3-iodoprop-2 E-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-methylphenyl) nortropane [11C]PE2I. Mycket intressant nog så sågs det en dosberoende skillnad i DAT-bindning i höger putamen, regionen som ligger närmast kateterens spets och där den största koncentrationen av tillväxtfaktorn förväntas. Patienter som fick behandling med högsta dosen PDGF-BB uppvisade en ökning i DAT-bindning, däremot

avtog signalen som förväntat hos placebobebehandlade patienter (Figur 4).

Dessa resultat återspeglar fynd från prekliniska djurmodellstudier, där man har sett att intracerebroventrikulär administration av PDGF-BB leder till ökad DAT-bindning vid Parkinsonmodeller i gnagare och apor.<sup>11,12</sup>

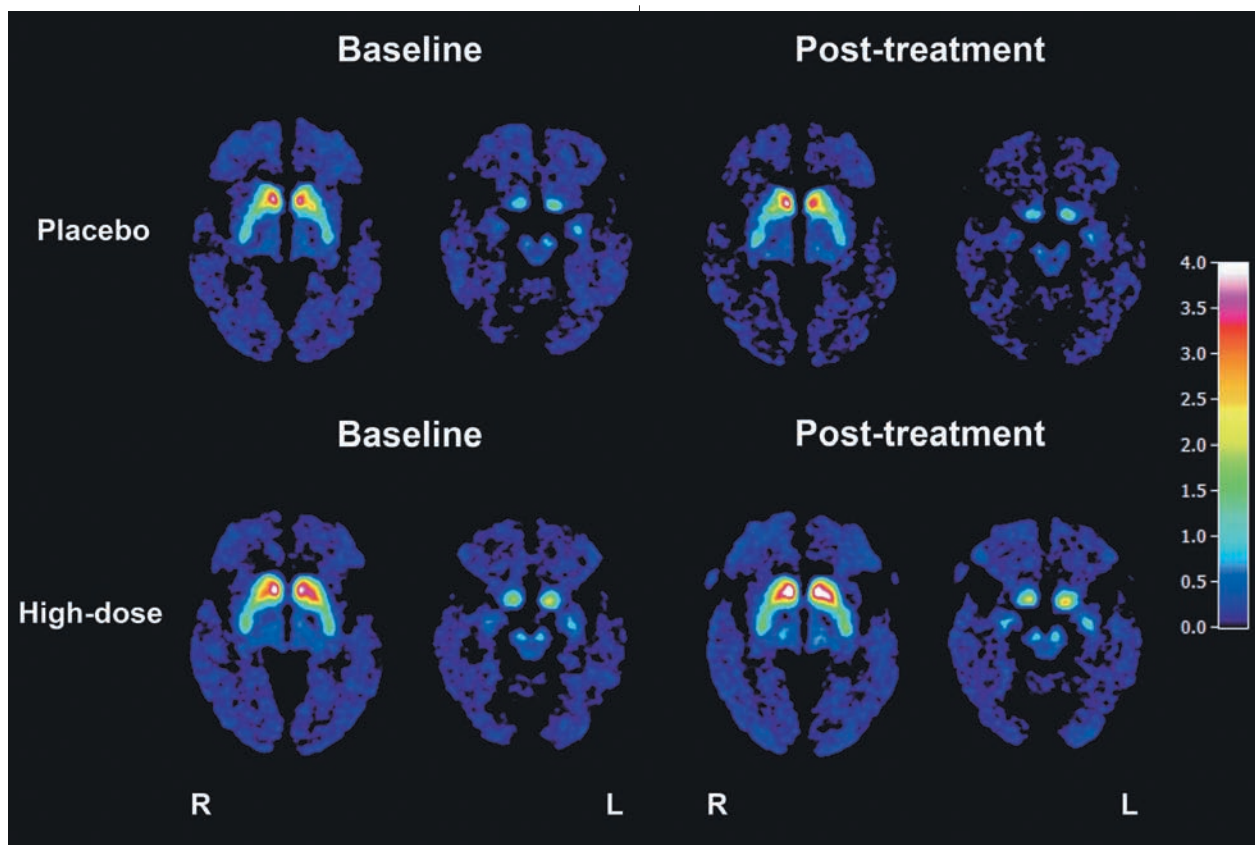
**FRAMTIDA KLINISKA FÖRSÖK**

Dessa kliniska resultat bekräftar att det kan finnas en effekt vid translation till patienter och ger anledning till att PDGF-BB kommer att undersökas vidare i kliniska studier. PDGF-BB-behandlade patienter har följts ytterligare två år och några av dessa har även fått en behandling med en ännu högre dos. Resultaten förväntas att publiceras när studien är avslutad.

Just nu pågår en EU-finansierad multicenterstudie med centra i Sverige (Lund och Stockholm), Tyskland (Bremerhaven) och Storbritannien (London, Oxford) där säkerhet och tolerabilitet av upprepade behandlingar med PDGF-BB undersöks hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom.

**KONKLUSION**

Sammanfattningsvis är de första resultaten lovande och tyder på att patienterna som fick högsta dosen av tillväxtfaktorn förlorar betydligt mindre dopamin-fibrer än patienter som fått placebo, vilket tyder på en sannolikt regenererande effekt av PDGF-BB. De data som publicerats så här långt rör ett litet antal patienter och det återstår att se om en ökning i DAT-bindning också kan översättas i en klinisk förbättring liknande den som observerats i djurmodeller. Djurmodellernas resultat ger anledning till en sådan förhoppning. Forskning återstår för att klarlägga den exakta mekanismen för PDGF-BB:s effekter vid Parkinsons sjukdom.



Figur 4. DAT-bindning (Paul G, et al. 2015). Bilderna visar genomsnittliga parametriska [11C]PE2I-bilder av bindningspotential (BPND) i placebo (n=3) och högsta dosgruppen (n=3) i striatum och i substantia nigra. Bilderna visar baseline och efter behandling med PDGF-BB.<sup>14</sup>

#### REFERENSER

- Rangasamy SB, et al. Neurotrophic factor therapy for Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 2010; 184:237-264.
- Hickey P, et al. AAV2-neurturin (CERE-120) for Parkinson's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(1):137-145.
- Nutt JG, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60(1):69-73.
- Warren Olanow C BR, Baumann TL, Factor S, Boulis N, Stacy M, Turner DA, Marks W, Larson P, Starr PA, Jankovic J, Simpson R, Watts R, Guthrie B, Poston K, Henderson JM, Stern M, Baltuch G, Goetz CG, Herzog C, Kordower JH, Alterman R, Lozano AM, Lang AE. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015; 78(2):248-257.
- Decressac M, et al. alpha-Synuclein-induced down-regulation of Nurr1 disrupts GDNF signaling in nigral dopamine neurons. *Sci Transl Med* 2012; 4(163):163ra156.
- Funa K, et al. Enhanced synthesis of platelet-derived growth factor following injury induced by 6-hydroxydopamine in rat brain. *Neuroscience* 1996; 74(3):825-833.
- Giacobini MM, et al. Differential effects of platelet-derived growth factors on fetal hippocampal and cortical grafts: evidence from intraocular transplantation in rats. *Neurosci Lett* 1992; 136(2):227-231.
- Nikkhah G, et al. Platelet-derived growth factor promotes survival of rat and human mesencephalic dopaminergic neurons in culture. *Exp Brain Res* 1993; 92(3):516-523.
- Othberg A, et al. Specific effects of platelet derived growth factor (PDGF) on fetal rat and human dopaminergic neurons in vitro. *Exp Brain Res* 1995; 105(1):111-122.
- Pietz K, et al. Protective effect of platelet-derived growth factor against 6-hydroxydopamine-induced lesion of rat dopaminergic neurons in culture. *Neurosci Lett* 1996; 204(1-2):101-104.
- Zachrisson O, et al. Restorative effects of platelet derived growth factor-BB in rodent models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1(1):49-63.
- Paul G, et al. Safety and efficacy of recombinant human platelet derived growth factor BB (rhPDGF-BB) in Parkinson's Disease. *World Neurology Congress*, 2013.
- Foltynie T. Can Parkinson's disease be cured by stimulating neurogenesis? *J Clin Invest* 2015; 125(3):978-980.
- Paul G, et al. Safety and tolerability of intracerebroventricular PDGF-BB in Parkinson's disease patients. *J Clin Invest* 2015; 125(3):1339-1346.
- Goetz CG, et al. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(5):700-707.



**GESINE PAUL-VISSE**  
 Biträdande överläkare, Neurologiska kliniken,  
 Skånes universitetssjukhus, Lund  
 Docent, Translationell Neurologi, Institutionen för  
 kliniska vetenskaper, Lunds universitet  
 gesine.paul-visse@med.lu.se

KONGRESSRAPPORT FRÅN SAN DIEGO, 14-18 JUNI 2015

# 19th International Congress of Parkinson's Disease & Movement Disorders

International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) är en professionell sammanslutning av kliniker, vetenskapsmän och andra vårdgivare med särskilt intresse för neurodegenerativa sjukdomar med rörelsestörningar som dominerande uttryck. Förutom Parkinsons sjukdom (PD) sker nätverk och fortbildning inom andra rörelsestörningar såsom ataxi, dystoni, Huntingtons sjukdom, restless legs, Tourettes syndrom etc. Prof. Stanley Fahn och C. David Marsden tog initiativ till organisationen redan 1985 och utvecklingen inom dessa områden har varit omfattande. **Örjan Skogar**, MD, PhD, Länsjukhuset Ryhov, Jönköping, var på plats vid årets kongress i San Diego och rapporterar här.





**För 19:e året samlades** så denna globala skara – ca 3.500 deltagare, ett tusental färre än i Stockholm 2014 – för att utbyta nya kunskaper. Platsen för årets möte var San Diego, många timmars jetlag från Sverige, men för den geografintresserade med ett nära pendeltågsavstånd till Tijuana på mexikanska sidan. Kongresscentret låg kustnära strax intill "Gaslamp Quarter", välkänt för turister i denna miljonstad.

25 år efter första kongressen 1990, inleddes programmet med en översikt av forskningsutvecklingen under dessa år. I en föredömligt kondenserad presenta-

tion av professor **Werner Poewe**, Department of Neurology Innsbruck Medical University beskrevs det historiska perspektivet hela vägen från "the golden standard", dvs. substitution av striatalt dopamin mot målbilden och med de icke-dopaminerga systemen "the icing of the cake" och ända till arbetet med neurofysiologisk modulering av utflödet från de basala ganglierna i form av Deep Brain Stimulation (DBS). Vi har sett utveckling inom området leverans av levodopa (orala beredningar, plåster och pumpstekniker, intrajejunalt och subkutan, och även inhalation via luft-

vägarna), samt arbete med farmakokinetik och tilläggsbehandlingar med enzymhämmare.

Redan 1984 beskrevs i Brain hur on-off-fluktuationer kunde behandlas med levodopa i intravenösa beredningar. Tidig behandlingsstart vid Parkinson sjukdom har rönt stort intresse och sammanlagt 29 kontrollerade studier med 5.247 deltagare finns i dag publicerade. Ökade kunskaper om biverkningsprofilerna med levodopa respektive dopaminagonism har tillkommit och utgjort vägval i olika behandlingssituationer. Till dessa anslag har adderats omfat-

tande forskning och kliniska försök på transplantationssidan med fetala dopaminerga neuron, vilket senare också lett till helt nya och banbrytande insikter om hur friska transplantat tycks "smittas" av sjuka värdceller. Ett område som senare har lett till en kraftigt ökad kunskap och nya hypoteser om sjukdomens propagation (jfr. Braaks teori) och tillhörande patofysiologiska mekanismer. Insikter om Parkinsons sjukdom som en multi-systemsjukdom med kanske till och med dominerande icke-dopaminerg och extrastriatal patologi, gör komplexiteten på området än intressantare. Föredraget landade i arbetet med att modifiera sjukdomens progression och sökandet efter orsaksinriktade terapier. Explorering av den genetiska basen för sjukdomsgruppen och därtill de försök till genbaserad strategi för återupprättande av den endogena dopaminproduktionen är ett av flera pågående forskningsfält.

**"Tidig behandlingsstart vid Parkinson sjukdom har rönt stort intresse och sammanlagt 29 kontrollerade studier med 5.247 deltagare finns i dag publicerade."**

#### DEEP BRAIN STIMULATION VID PARKINSONS SJUKDOM

Deep Brain Stimulation (DBS) som behandlingsform med dess möjligheter, utveckling och begränsningar hade också prioriterats. Professor **Alexander Storch** från universitet i Dresden berättade om den fantastiska utveckling som skett på denna front. Fortsatt osäkerhet råder dock om optimal tidpunkt i sjukdomsförloppet för insättning av olika

terapiformer. Allt eftersom pågående jämförande studier publiceras får vi dock ökad kunskap. Denna kongress innehöll rapporter från senare års landvinningar vad gäller att förstå "det magiska DBS" på elektrofysiologisk nivå.

En avslutande kommentar från sista dagen avseende DBS, en av de mest effektiva metoderna vid Parkinsons sjukdom och/eller nonaxial tremor, är dock på sin plats: Från Universitetsklinikum Würzburg berättade prof. J.Volkman om de senaste rönen inom området. En djupare förståelse över de bakomliggande fysiologiska mekanismerna bakom DBS-teknologi driver denna framåt. Selektivitet av bansystem, ny kunskap om temporal parametrar för neurostimulation, dvs målvolymen som aktiveras avgör effektiviteten, biverkningar beror på stimulering av kringliggande vävnader.

#### GUIDELINES

Som orientering till kliniker med parkinsonpatienter presenterades de praktiska rekommendationerna vid behandling av Parkinsons sjukdom och associerade tillstånd. Dessa EFNS/MDS-ES-guidelines är i huvudsak internationellt kongruenta (jfr. Swemodis i Sverige).

#### PATOFYSIOLOGI OCH BIOMARKÖRER

Jag vill inte trötta läsaren med för mycket detaljer, men de mest banbrytande rönen finns ändå att hämta på just detaljnivå. Låt oss börja med att sortera in huvudämnen till *genetiska* landvinningar, *proteinopatier* för att beskriva patofysiologiska mekanismer. Till detta kommer sökandet efter kompletterande *biomarkörer* till tau, betaamyloid och alfasynuklein, där PET-probes finns för djurmodeller med humanliknande defekter. Kanske vi har en färdig produkt avseende alfasynuklein och TDP-43 om ett knappt tiotal år, enligt föreläsaren **Magoto Hibuchi** från Japan. Utan lämpliga biomarkörer är det svårt att följa effekter av interventioner.

#### NYHETER PÅ LÄKEMEDELFRONTEN

Kanske ändå "Breaking news" på *forskningsområde läkemedel* trots allt intresserar de flesta läsare. *Kreatinstudier* med 1.700 deltagare avbröts p.g.a. att intensionsanalyserna inte talade för långtidseffekter på valda instrument. Kalcium-

kanalblockerare har länge intresserat parkinsonforskningen då man sett primärpreventiva effekter av *dihydropyridiner*. STEADY PD3 med isradipin är en pågående fas 3-studie som presenterades på poster. Fas 2-studierna har varit lovande. Det kända sambandet mellan högre uratnivåer och minskad risk för Parkinsons sjukdom speglas i studier av *inosin* som urathöjande substans. JAMA Neurology presenterade interimdata 2014 från denna fas 2-studie på parkinsonnaiva patienter, resultaten föreligger ännu ej. *Pioglitazon*, ett peroralt antidiabetikum har tyvärr fallerat att visa effekt, (poster samt presenterat i Lancet Neurology 2015, in press). En intressant studie görs med *exenatid* som sjukdomsmodifierande substans, med bestående positiva effekter efter 12 månader; denna studie avslutas 2016. *Nikotin*plåster studeras i en fas 2-studie där primärt utfallsmått är effekter på UPDRS i en 60 veckors studie.

Intressanta nyare läkemedel är *safinamid*, en reversibel MAO-B-hämmare med antiglutaminerga egenskaper. Borghain et al visade i en Mov Disorders-publicerad artikel 2014 en klart ökad on-tid på såväl 50 mg och ännu mer på 100 mg, jämfört med placebo (>100 veckors uppföljning).

#### HUR SER PROGRESSIONEN UT VID OLIKA FORMER AV PD?

Frågan är högintressant med tanke på implementeringsarbetet av det nationella parkinsonregistret i Sverige. I en posterpresentation på området av **Seyed-Mohammad Fereshtehnejad**, nydisputerad från KI (ref. *Fereshtehnejad SM, Romanets SR, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. JAMA Neurology. 2015 Jun 15*) beskrevs förloppen vid Parkinsons sjukdom i en grupp om ett knappt 100-tal patienter där basala dataparametrar följdes över i genomsnitt 4,5 år och denna studie knöts till tre olika typer av progression av såväl motoriska som icke-motoriska symtom: motor/slowness, intermediate och diffus/malign progression.

En internationell konsensus avseende kliniskt viktiga parametrar för att bedöma progression och sjukdomsutveck-

ling över längre tid beskrevs också nyligen i en artikel av **Andreas Puschmann**, Lund, med kollegor. Fokus i forskning runt Parkinsons sjukdom har länge vilat på att förstå etiologi snarare än hur olika former av Parkinsons sjukdom progredierar. För såväl patient, anhöriga och vårdgivare är oftast utvecklingen över tid av större intresse än orsaken till insjuknandet och mycket tyder på att delvis andra faktorer än de etiologiska i det enskilda fallet har betydelse för acceleration av förlopp. I ett konsensumöte 2014 – som kunde genomföras delvis med support av svenska Parkinsonsfonden – med internationella movement disorders-specialister från "Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease" konsortiet (GEO-PD) föreslogs att kliniker prospektivt startar insamling av data med en panel av validerade skalor som ger oss ökad kunskap om vilka omgivnings- och genetiska faktorer som har betydelse för sjukdomsutvecklingen över tid. Denna insamling bör utformas för att kunna ske i ordinarie mottagningsverksamhet och i dag finns också förutsättningar för en internationell standardisering. Syftet är att kunna ge bättre individuell prognostisk information, bättre kunna välja individuell behandlingsstrategi i en patientcentrerad vård. Det genetiska panoramat börjar delvis klarna men ingen stark koppling mellan dessa riskmarkörer och det egentliga uttrycket för sjukdomen, dess förlopp, tycks föreligga.

Diskussionerna på detta tema ledde fram till att en klinisk och genetisk studie "LONG-PD study" som omfattar alla patienter med Parkinsons sjukdom och parkinsonism (exkl. läkemedelsinducerad PD). Studien är tänkt att pågå i upp till 15 år. Patienter som utvecklar en atypisk Parkinsons sjukdom kvarstannar i studien då även detta kan ge ökade kunskaper om förlopp och svar på behandling. De instrument som föreslås utgörs bl.a. av MDS-UPDRS för motorik men också NMS (icke-motoriska symtom) och delvis depression (del I), Hoehn & Yahr för grönvård av sjukdomsstadium, MoCA för kognitiva funktioner. På depressionssidan finns flera användbara skalor, Hamilton Depression Scale, GDS (Geriatric Depression Scale), SDS (Zung Self-Rating Depression Scale). Blodtryck ligande och

**"För såväl patient, anhöriga och vårdgivare är oftast utvecklingen över tid av större intresse än orsaken till insjuknandet och mycket tyder på att delvis andra faktorer än de etiologiska i det enskilda fallet har betydelse för acceleration av förlopp."**

stående, samt UPDRS del IV kan tillfylla information om autonom dysfunktion. S&E (Schwab and England Independence Scale) är praktiskt användbar avseende livskvalitet. Det handlar om att med en realistisk insats i klinisk rutin få resultat i form av så valida långtidsdata som möjligt. Arbetet ligger väl i kongruens med arbetet i Svenska Neuroregistret.

#### **FÖRBÄTTRING AV IMPULSKONTROLL OCH DYSKINESIPROBLEMATIK**

**Pedro Barbosa, A.Lees** m.fl. presenterade ett arbete om ICD (*Impulsive Control Disorder*) vid dopaminagonistterapi med särskild hänsyn till apomorfin. Dopamin(DA)-receptorer av D1-, D2- och D3-typ stimuleras i olika omfattning av apomorfin resp. peroral DA-agonister. D3-stimulering kan teoretiskt ha starkare bindningar mot limbiska systemet. Apomorfin har lägre affinitet mot D3 och därmed kan det finnas fördelar ur detta perspektiv, dvs. minskad risk för ICD. Särskilt viktigt då tillståndet kan vara allvarligt och det saknas bra metoder för behandling. I korthet visade en retrospektiv uppföljning av 36 patienter med Parkinsons sjukdom sedan i medeltal 16,5 år vid Queen Square Hospital i London. Patienterna hade haft apomorfinpumpbehandling i knappt tre år med en dygnsdos på 55 mg. 17 patienter hade haft ICD före start av apomorfinpump, 11 förbättrades vid övergången till pump och ingen av dessa återfick sina symtom. Av sex patienter med aktiv ICD vid pumpstart förbättrades fyra. Större dubbelblinda studier behövs men resultaten verkade lovande.

Föredraget avslutades på den farmakologiska/interventionella sidan med en jämförelse av effektstorlekarna på tidig resp. sen behandling med DBS, samt apomorfinpump resp. intrajejunal duodopabehandling. Ingen effektskillnad på tidig/sen DBS-behandling (oräknat sidoeffekter) på PDQ-39 resp. PDQ-8 påvisade. Effektstorleken tycks vara densamma mellan de två farmakologiska behandlingsrutinerna (0,8 resp 0,9 på UPDRS motor score).

#### **UTVECKLINGEN INOM REHABILITERING**

**Lynn Rochester**, Professor of Human Movement Science, Institute for ageing vid University of Newcastle gjorde en sammanfattning av den kraftfulla utvecklingen på *rehabiliteringsområdet* vid Parkinsons sjukdom över 25 år. Sammanfattningen inleddes med en studie av Morris från 1996 om träningseffekter för ökad steglängd. Denna följdes av Nieuwboers "RESCUEtrial" från 2007 som gav en nivå II-evidens för cueingterapi och Ashburns studie över hemrehabilitering för att minska fallrisk bland parkinsonpatienter. Inspirerad av den traditionella medicinen har Tai Chi-träningseffekter på postural stabilitet studerats (Li et al 2012). Klart visat är de signifikant positiva effekterna av fysisk träning. Schulmans randomiserade studie med tre olika behandlingsarmar från 2012 fick symbolisera den stadigt ökande vetenskapliga dokumentationen kring fysisk rehabilitering för att motverka komplikationerna vid Parkinsons sjukdom.

Grovt kan två former av rehabilitering identifieras: "exercise" respektive "kompensatoriska strategier" med ex-

tern cueing – där auditiva stimuli i första hand är den form av nyckelretning där effekt kan påvisas. Vikten av att standardisera doser/intensiteter i interventionerna är en utmaning för att det kliniska forskningsfältet rehabilitering ska kunna utvecklas och jämföras.

I en metaanalys av 39 studier och nästan 2.000 deltagare med sex olika interventionstyper, där fysioterapi versus kontroller jämfördes, kunde kliniskt signifikanta förbättringar konstateras i domänerna gångförmåga, funktionell rörlighet och balans samt i UPDRS-skalan. Träningsdoser i de olika studierna bestod oftast av en kombination av grupp- respektive hemträning ca 1–3 gånger/vecka. Det poängterades dock att samma interventionsstorlek inte passar alla, dvs patienter med hög risk för fall och avancerad sjukdom behöver en annan behandlingsdos än de med lägre sjukdomsgrad. Just nu pågår en större studie med 600 deltagare med dessa ingångar där utfallsmåttet är risk för fall.

Förbättringar i UPDRS-skalan har även visats med de numera så populära dansterapierna, inte minst tango framhölls som en kraftfull dansform för att nå resultat! Till de tekniska attributen har man visat att en drygt tioprocentigt förbättrad compliance till träning uppnås om deltagarna utrustas med s.k. accelerometrar som tekniskt attribut.

Låg förväntan, upplevd tidsbrist och rädsla för att falla är annars deltagares största upplevda hinder mot fysisk aktivitet.

Ett intressant område som kort berördes var också den fysiska träningens möjliga effekter på kognition och stämningsläge. "Emerging but limited evidence", "more long term trials needed" var nyckeluttryck i sammanhanget. Ny teknik har gett nya förutsättningar för en resursknapp utveckling på området. "V-time" är exempel på en randomiserad kontrollerad studie där de äldre deltagarna i studien genomför en virtuell promenad via 3-D skärm, hinder finns utlagda längs stigen som deltagarna ska undvika att snubbla över. "Retraining function in people with PD using Microsoft kinetic" är ett annat exempel på ny metodologi som utövas individuellt mot en spelskärm.

I professor Rochesters vision 10 år framåt i tiden finns en kraftfullt ökad

evidensbaserad kunskap om de kompletärmedicinska insatsernas betydelse för såväl motoriska som ickemotoriska uttryck hos patienter med Parkinsons sjukdom och parkinsonliknande tillstånd. Terräng har redan vunnits vad gäller den rena fysiska träningens effekter på vissa klassiska utfallsmått, men det behövs mer långtidsdata och samstämmighet i doser och intensitet. Till detta visades en viktig länk för alla forskningsintresserade på området:

#### AKTIONSTREMOR HOS ÄLDRE

Årets Stanley Fahn lecture hölls av **Gunther Deuschl**, Kiel, kring ett viktigt ämne: "*The enigma of action tremor in the elderly*". Vi påminns om att det inte finns någon konsensus om huruvida essentiell tremor med start tidigt eller sent i livet är progressiv eller t.o.m. påverkar överlevnaden. I Lancet 1931 beskrevs det av Critchley som en av de mest traditionella stämplarna för hög ålder och den kanske vanligaste rörelserubbningen, senil tremor, utgör en förlängning av den familjära essentiella typen (ET). I Brain 1949 beskrevs det som en av tidens motsägelser, en "macrobiotic" manifestation

**"Låg förväntan, upplevd tidsbrist och rädsla för att falla är annars deltagares största upplevda hinder mot fysisk aktivitet."**

eller en "degenerative disorder". Deuschl visade fyra artiklar inom vardera ståndpunkten från 1892 till 2006. Den inkonstanta patologin, förekomst eller ej av Lewy bodies, har länge varit diskussionsunderlag. Genetiska studier har inte påvisat isolerad gen; LINGO1, SLC1A2/EAAT2 är dock riskgener. På

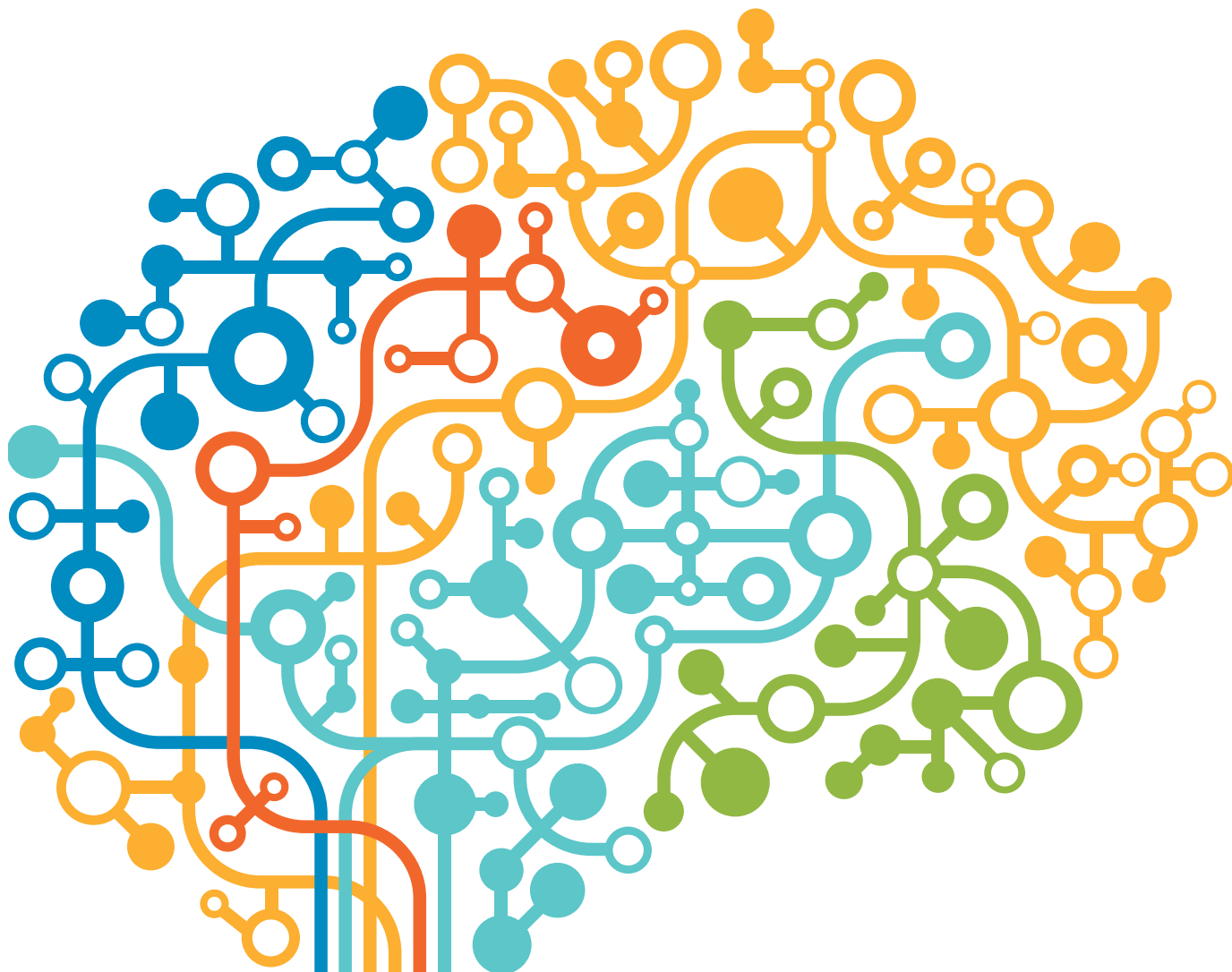
de senaste åren har studier påvisat ökad incidens av demens vid essentiell tremor med sen debut (>65 år). Med en prevalens på 2% vid 40 års ålder stiger risken brant linjärt för att vid >90 års ålder finnas hos 10%. Den danska tvillingstudien med 2.327 individer över 70 år har avslöjat intressant ny kunskap.

Tillsammans med klassiska epidemiologiskt kända parametrar på åldrande såsom handgreppsstyrka, kognitiv status och mobilitet, visar det sig att tremor är en oberoende riskfaktor för död. Även kontrollerat för de klassiska faktorerna utgör tremor en riskökning på 25% i åldrar över 70 år. Detta har ej påvisats för essentiell tremor med tidigt insjuknande, vilket ytterligare förstärker heterogeniteten i tillståndet där ålder vid debut är väsentlig. Med vackra PET-bilder visade Deuschl de topografiska kretsar som beskriver patofysiologin via cerebellum, basala ganglier, prefrontal cortex och parasagittala delar av motorcortex. Ordet senil tremor avlivades till förmån för begreppet aging tremor, där cerebellum ej tycks involverad i bansystemen.

MDS' bredd på utbildningar är imponerande. Detta är en kongressrapport och därför blir de nedtecknade intrycken mer en konsekvens av nedtecknade minnesanteckningar än en logisk läroboksindelning.

#### PSYKOTISKA SYMPTOM

Föredrag av **Daniel Weintraub**, Philadelphia, **Jaime Kulisevsky**, Barcelona och **Mateusz Zurowski**, Toronto på området *ångest, depression och psykos vid Parkinsons sjukdom*. I det senare fallet vikten av att förstå att detta ej enbart är en dopaminbristorsakad komplikation. I sammanhanget värt att nämna, är att en av de mer givande besöken bland "kaffe-stånden" i industrimässan var just en 3D-suggestion med hörlurar och 3D-glasögon till besökarna för att själva uppleva vad visuell pseudohallucinos innebär! Precis det tillstånd som vi kliniker ofta får information om att det förekommer hos parkinsonpatienter i komplikationsfas. En mycket intressant upplevelse! Paranoida vanföreställningar och illusioner av olika slag tillhör spektrat av psykiatriska komplikationer – hos 5-17% av patienter utan kognitiv svikt och hos hela 42-81% hos dem med.



**NYHETSBR  
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)

Detta utgör en stor börda även för anhöriga och är för den drabbade knutet till en ökad mortalitet. Differentialdiagnoser utgör depression, störningar i vaknhet-/sömncykel, demens och medicinbiverkningar. Redan 1999 publicerades i *N Engl J Med* positiva effekter av klozapin mot psykotiska symtom och faktum är att preparatet fortfarande, trots flera läkemedel på marknaden, står sig som golden standard. Kända nackdelen är risken för agranulocytos som drabbar 0,4% av patienter varav 95% inom de första 6 månaderna. Sedation är även för detta preparat en börda, 10-60% rapporterat i studier. Olanzapin får anses vara uträknat efter två kliniska studier med negativt utfall, risperidon och aripiprazol förvärrar de motoriska symtomen. Lovande tycks dock pimavanserin (5HT<sub>2A</sub>) vara. (Jeffrey Cummings et al, *Lancet* 2014; 383:553-40). Det relativt mycket använda quetiapin lider dock svårt av små studier med låg kvalitet på ratings med motsägelsefulla data som följd och rekommenderas inte generellt som ett antipsykotikum vid Parkinsons sjukdom enligt föredragshållarna (*Mov Disorders* vol 26, No.S3, 2011). "Number needed to harm" är också en mycket viktig faktor i behandlingen då vi känner till den ökade mortalitetsrisken vid behandling av patienter med demens (*JAMA Psychiatry* 2015; 72(5):438-445). Inte minst klozapin är behäftat med i och för sig benigna men svåra bieffekter som antikolinerga effekter, ortostatism, sedation, viktuppgång och risk för epileptiska manifestationer. Här har ziprasidon en betydligt bättre profil av de atypiska antipsykotika. Kan man då sätta ut antipsykotika? Svaret blir nej: Fem av sex patienter får återfall i sin psykos inom två veckor till två månader efter utsättningsförsök.

Fortsatt gäller en utsättningsföljd av antiparkinsonläkemedel där antikolinergika följt av selegilin, dopaminagonister, amantadin, entakapon och slutligen levodopa gäller för att reducera antipsykotiska symtom. Det finns också små studier på citalopram och venlafaxin som antipsykotikum (fem av tio patienter fick en komplett remission av psykotiska symtom i dessa studier).

Ej heller får ECT-behandling glömmas (*J of ECT*, vol 26, nr 2, June 2010) i

behandlingsarsenalerna. Sömnstörningar som triggars till psykotiska besvär är också viktiga för klinikern att uppmärksamma.

### GENETIK

Ett drygt 25-tal genetiska uttryck är i dag kända för kopplingar till Parkinsons sjukdom, dels familjära former, med singelproband eller som riskgener/misstänkta för samband. Locus ID benämns från PARK1-20, autosomt recessiva eller dominant, några är typiska vid sen sjukdomsdebut och genetiska namn som PINK-1, LRRK2, SNCA, DJ-1, DNAJC13, SYNJ1, VPS35 är förkortningar som man numera vant sig vid att känna igen. Starkaste orsakssambanden för Parkinsons sjukdom är visade för de ovan nämnda med GBA som mediumriskfaktor, GCH1, LRRK2, SNCA med flera är exempel på mycket vanligt förekommande genmutationer i befolkningen. Mönstren är i dag tydligare än för några år sedan allteftersom forskningen fortskridit. De patogenetiska uttrycken för dessa genetiska uttryck varierar mellan mitokondriell dysfunktion, lysosomal och autofagidysfunktion, proteinsyntesdefekter och proteostas. På ytterligare detaljnivå kan man studera hur olika mutationer inom t.ex. LRRK2 på olika sätt ökar eller minskar kinasaktiviteter. I vissa fall har man identifierat åldersberoende förlust av dopaminceller i djurförsök vid viss typ av LRRK2-mutation. Genen kodar för synapsendocytos, lysosomal aktivitet, cytoskelettbbyggnad och neurittillväxt. Vissa ribosomala subunits fosforyleras via LRRK2.

Sent debuterande Parkinsons sjukdom (>70 års ålder) har t.ex. i flera USA-familjer visat koppling till en gen e1F4G1. Fortfarande är det oklart hur proteintranslationen som dessa mutanta gener kodar för exakt leder till dopamincellöd. Ändrad expression av dessa proteiner? Och i så fall vilka? Mycket forskning pågår inom området med visionen att nå en slutgiltig lösning och behandling mot Parkinsons sjukdom.

Defekt alfasynuklein som viktig patogenetisk faktor kan ha bäring på flera av de kända neurodegenerativa sjukdomarna och således vara ett viktigt terapeutiskt mål inte bara för Parkinsons sjukdom utan kanske också för Alzhei-

mers sjukdom, multipel systematrofi, Lewy body-demens och frontallobsdemens. Synukleinopatier påverkar hela 10 miljoner personer i världen enligt föreläsaren **Ted Dawson** Baltimore, USA. På intracellulär nivå antas en ackumulering av oligomerer som i sin tur bildar s.k. protofibriller propagera och leda till axonala skador med Lewy bodies-inlagring och celledöd som slutpunkt. Terapeutiska mål kan vara att förhindra aggregation, öka clearance eller andra hypotetiska angreppssätt som visades i olika modeller. Specifika antikroppar riktade mot dessa processer kan mycket väl visa sig vara en framkomlig väg i strävan efter bot mot dessa sjukdomar. Det finns sådant som talar både för och emot *ett immunterapeutiskt* angreppssätt på alfasynukleinopatier. Det kan finnas risk för aktivering av inflammation; autoimmuna reaktioner nämndes som möjliga nackdelar. I en artikel av Mandler et al i *Acta Neurolpath* 2014 visades effekter man sett av immunterapi med PD AFFITOPE®. I djurförsök har visats förbättrat spatialt minne och inlärning, minskad motorisk dysfunktion utan påvisad neuroinflammation. Koncentrationerna av cerebralt alfasynuklein reducerades i dessa försök.

I föreläsningen presenterades flera andra modeller för immunterapi mot synukleinopatier som provas i laboratorier, främst i USA. Nästa steg i utvecklingen är att utveckla specifik immunterapi mot relevanta undergrupper av synuklein som har betydelse vid olika neurodegenerativa sjukdomar, och utveckla s.k. single chain-antikroppar som biomarkörer i blod och CSF för att monitorera immunterapierespons. Såväl fas 1- (passiv immunisering) som fas 2- (aktiv immunisering) prövningar pågår med antikroppar mot alfasynuklein.

Ett annat angreppssätt beskrevs av David Sulzer, Columbia University, San Diego, nämligen terapier som påverkar neuronens autofagi av synukleinprodukter vid Parkinsons sjukdom och liknade tillstånd. Neuronal autofagi är kunskap som inhämtats bara under de senaste 15 åren, dessförinnan kände man inte till förekomsten av detta. Blockad av någon eller flera av neuronens sätt att bedriva autofagi (lysosomer, macroutofagi, CMA) kan också bli en framkomlig väg i behandlingsstrategierna framöver.



#### PRIONOPATI

Är då Parkinsons en *prionorsakad* sjukdom? C. Warren Olanow, prof. emeritus Mount Sinai School of Medicine, New York, välkänd för alla besökare på dessa möten lyfte fram frågan. Prioner består enbart av felveckade proteiner och saknar cellkärna, kan spridas intercellulärt och även mellan djur och människor. De formerar amyloida aggregat av toxiskt verkande oligomerer. Så långt stämmer allt med synukleinopatipatogenesen som är så het just nu i jakten på den definitiva terapin. Redan 1997 publicerades de första artiklarna på området så kunskapen är ej ny (Science 1997; 276:245-47). Som tidigare nämnts sker en patologisk konformerings av synuklein från oligomera former via protofibriller till amyloida plack. Detta kan ske via duplikationer eller triplikationer av alfasy nuklein.

Redan 2013 kunde man visa att Lewy bodies från obducerade MSA-patienters hjärnor som inokulerats på friska möss ledde till en spridning i värdhjärnan, dock utan att spontan sjukdom hann utvecklas under deras livstid. Så är alfasy nuklein ett prion? Ja, definitionsmässigt talar mycket för detta.

#### BEHÖVS NYA KLASSIFIKATIONER?

Dr David Williams från Monash University i Melbourne följde upp med en rejäl omstuvning av begreppen i den

traditionella *diagnostiska nomenklaturen* på området "movement disorders". Han föreslog att, för såväl patient som läkare, otydliga och diffusa begrepp som Parkinsons sjukdom, MSA, PSP, vaskulär parkinsonism osv, helt borde reformeras och i stället bygga på proteinbaserad klinisk klassifikation av samtliga parkinsonistiska tillstånd. En lite oppositionell dialog om detta med åhörarna var ett inte oväntat resultat efter dragningen. Det är svårt att rucka på etablerade namn ...

Men de flesta instämde nog i att områdena runt dessa sjukdomar nått nya kunskapsdjup och blivit mer sofistikerade. På sikt kanske ändå gamla begrepp måste ersättas med nya. Inte minst kopplingen mellan de nya rönen och möjliga terapier för undergrupper av traditionella parkinsonvarianter, leder osökt tanken till att det är mycket prioriterat att följa den normala accelerationen av dessa olika tillstånd från debut till sena stadier, jämför diskussionen ovan om nationella kvalitetsregister!


Slutligen – en kongressrapport kan tyckas bli lång, omfattande och lite spretig – ändå är detta just inget annat än en mycket kort briefing av forskning och kunskap som förmedlades på ett välarangerat möte med föreläsare från många länder med spjutspetsforskning. Vi får som fåtal svenska trogna besökare vid MDS ödmjukt inse att Sverige

har en del att bidra med framöver. Varför inte satsa på just de områden där svensk sjukvård med ganska små investeringar kan bidra med mycket ny kunskap via systematisk registrering av naturalförlopp för att i senare skeden kanske kunna bidra till val av rätt behandling för rätt patientgrupp? Det var sparsamt med postrar med svenskt ursprung, men kan till en del förklaras av att Stockholm så sent som förra året var värdstad för MDS.

Sammanfattningsvis var det ett möte fyllt av intressant information från såväl klinisk praxis och reella patientfall undersökta på plats av några namnkunniga föreläsare samt hela vägen till genetik och basal cellbiologi. En mycket värdefull uppdatering så som brukligt är på MDS!



ÖRJAN SKOGAR  
MD, PhD, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping  
orjan.skogar@rjl.se



*”Denna teknik ger möjlighet att leverera terapeutiska substanser till ett begränsat område i hjärnan under lång tid, och har också fördelen att de inkapslade cellerna lätt kan tas bort vid behov.”*

## Innovativ terapi för Alzheimers sjukdom med inkapslade NGF-producerande celler

Alzheimers sjukdom är en progressiv dödlig neurodegenerativ sjukdom, för vilken botande terapi ännu saknas. Här presenterar **Maria Eriksson, Per Almqvist, Helga Eyjolfsson, Göran Lind, Azadeh Karami, Taher Darreh-Shori, Bengt Linderoth, Åke Seiger** och **Lars Wahlberg** vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset lovande resultat från en ny behandlingsstudie för Alzheimers sjukdom där de använt en innovativ teknik med inkapslade celler som frisätter nervtillväxtfaktor (NGF) i hjärnan för att stoppa celldöd.



**I hela världen lider cirka** 44 miljoner människor av en demenssjukdom och denna siffra kommer att nästan fördubblats fram till 2030.<sup>1</sup> Alzheimers sjukdom är en folksjukdom och den vanligaste orsaken till demenssjukdom hos äldre då den utgör ca 60–70% av samtliga demensfall. Sjukdomen börjar subtilt med närminnesstörning och leder till en långsam kognitiv och funktionell nedgång med dödlig utgång efter flera år.

#### KOLINERGA NERVCELLER BRYTS NER

Patienter med Alzheimers sjukdom drabbas av en selektiv och tidig nedbrytning av de kolinerga nervcellerna i den basala framhjärnan.<sup>2</sup> Dessa nervceller har axonala utskott till hela hjärnbarken och till hippocampus, och är viktiga för bevarande av minnesfunktioner och uppmärksamhetsförmåga. Det finns ett tydligt samband mellan kolinerg dysfunktion och kognitiv försämring vilket har lett till utvecklingen av de nuvarande läkemedlen för Alzheimers sjukdom, de s.k. kolinesterashämmarna. Dessa hämmar nedbrytningen av acetylcholin i synapser och bibehåller på så sätt nervcellens signaleringsförmåga under en viss tid. Kolinesterashämmarna ger symptomatisk lindring under ca sex månader till ett år, men uppvisar inte tydliga sjukdomsmodifierande effekter. Dock har flera studier nyligen visat att patienter som behandlas med kolinesterashämmare lever längre än patienter utan behandling.<sup>3,4</sup> Patologin i alzheimershjärnan karaktäriseras också av ackumulering av proteinerna  $\beta$ -amyloid och tau, vilka bildar de välkända senila plack och neurofibrillära nystanen. Trots att stora forskningsresurser har satsats på att med läkemedel påverka bildningen respektive nedbrytningen av amyloida plack har resultaten hittills varit magra, även om vissa positiva resultat från vaccinationsstudier mot amyloid har rapporterats. Även kliniska vaccinationsstudier mot tau-proteinet har startat. Det är således av största vikt att nya metoder och innovativa tekniker testas så att sjukdomsmodifierande och helst botande behandlingar utvecklas mot folksjukdomen Alzheimers sjukdom.

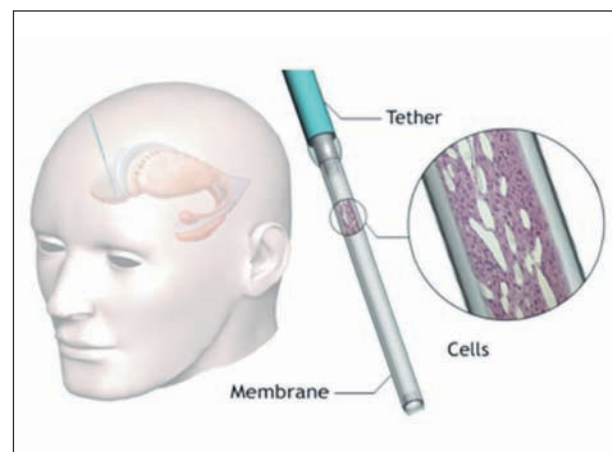
#### NERVCELLERNA BEHÖVER NGF

Syftet med vår forskning är att utveckla nya sätt att behandla patienter med Alzheimers sjukdom. Den basala framhjärnans kolinerga neuroner är särskilt utsatta för den tidiga patologin vid Alzheimers sjukdom och vissa studier tyder även på att den kolinerga dysfunktionen kan utgöra en orsak till sjukdomen.<sup>5,6</sup> Dessa nervceller behöver tillväxtfaktorn ”nerve growth factor” (NGF) för sin överlevnad och funktion.<sup>7</sup> Fors-

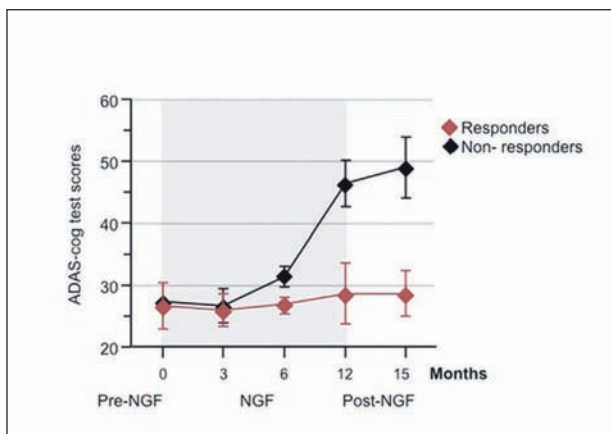
karna Rita Levi-Montalcini och Stanley Cohen fick nobelpriset 1986 för upptäckten av denna tillväxtfaktor. Vid Alzheimers sjukdom råder det brist på NGF i den basala framhjärnan vilket leder till att de kolinerga nervcellerna dör.<sup>8</sup> Sålunda har lokal tillförsel av NGF till de kolinerga nervcellerna föreslagits som en potentiell sjukdomsmodifierande behandling för Alzheimers sjukdom.

#### INNOVATIV TEKNIK MED INKAPSLADE CELLER

En försvårande omständighet är att NGF inte passerar blodhjärnbarriären utan måste tillföras lokalt i hjärnvävnaden. Vi har därför valt att arbeta med en ny metod, ”Encapsulated Cell Biodelivery, EC BioDelivery”, som har utvecklats av Lars Wahlberg MD, PhD och kollegor vid bioteknikföretaget NsGene Inc, ([www.nsgene.com](http://www.nsgene.com)). EC BioDelivery består av inkapslade celler som frisätter humant NGF till omgivande hjärnvävnad, i detta fall de kolinerga nervcellerna i den basala framhjärnan, med avsikt att stoppa nedbrytningen av dessa nervceller (Figur 1). Denna teknik ger möjlighet att leverera terapeutiska substanser till ett begränsat område i



Figur 1. Schematisk bild av EC BioDelivery-tekniken. Med stereotaktisk neurokirurgi fästs den tunna plastkateterns ena ände i skallbenet och spetsen med de inkapslade NGF-producerande cellerna placeras i basala framhjärnan. Den aktiva delen är kopplad till den tunna plastkatetern (tether). En förstoring av den aktiva delen i bildens högra del visar de NGF-producerande cellerna innanför den halvgenomsläppliga membranväggen, som möjliggör inflöde av näringsämnen och syre samt utflöde av NGF (modifierad från Wahlberg et al 2012).



Figur 2. En grupp av de behandlade patienterna visade oförändrade poäng på minnestestet ADAS-Cog under NGF-behandlingen (0–12 månader), s.k. "Responders, röda fyrkanter", medan en grupp försämrades kognitivt under behandlingen (dvs ADAS-Cog poängen ökade), s.k. "Non-responders, svarta fyrkanter". Försämringen utgör en del i sjukdomsförloppet och är förväntad.

hjärnan under lång tid, och har också fördelen att de inkapslade cellerna lätt kan tas bort vid behov. Likaledes kan de inkapslade cellerna ersättas efter ett antal månader i de fall man behöver ändra dosen tillförd substans.

*"Alzheimers sjukdom är en folksjukdom och den vanligaste orsaken till demenssjukdom hos äldre då den utgör ca 60–70% av samtliga demensfall."*

#### KLINISKA RESULTAT

Vi har använt EC BioDelivery-tekniken på tio patienter med mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Kapslar med NGF-frisättande celler placerades i den basala framhjärnan med stereotaktisk neurokirurgisk teknik hos 6 patienter under 12 månader,<sup>9,10</sup> samt hos efterföljande 4 patienter under 6 månader. Patienterna följdes upp noggrant under 12 respektive 6 månader och därefter togs kapslarna med NGF-frisättande celler ut för analys. Hela proceduren med det neurokirurgiska ingreppet liksom den långa behandlingen på 6–12 månader, samt det kirurgiska avlägsnandet av kapslarna visade sig vara säker och tolererades väl av samtliga patienter.<sup>9,10</sup> Hälften av patienterna svarade på NGF-behandling med förbättrad/stabiliserad kognition mätt med minnestesterna MMSE och ADAS-Cog (Figur 2). Hos de patienter som uppvisade en stabiliserad kognition (s.k. responders) sågs också en positiv korrelation mellan förändring i minnesfunktion och ökning av den kolinerga aktiviteten i hjärnan mätt med PET samt aktiviteten av det kolinerga enzymet kolina-cetyltransferas (ChAT) mätt med en ny metod i cerebrospinalvätskan.<sup>11</sup> Vidare sågs även en positiv korrelation mellan

förbättrad kognition och ökad glukosmetabolism i storhjärnebarken enligt PET-analys<sup>11</sup> och mindre cerebral atrofi<sup>12</sup>.

Vi är mycket glada över de resultat som vi har fått hittills, både med avseende på effekten av NGF hos några av patienterna, och med avseende på användbarheten av metodiken som grund för frisättning av NGF i hjärnan. Våra fynd måste förstås bekräftas i en större kontrollerad studie med flera patienter. Vi hoppas också att våra studier kommer att leda till ett ökat intresse för att studera NGF-tillförsel till basala framhjärnan som en möjlig behandlingsstrategi vid Alzheimers sjukdom.



#### MARIA ERIKSDOTTER

Professor, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
maria.eriksdotter@ki.se

#### PER ALMQVIST

Docent, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
per.almqvist@ki.se

#### HELGA EYJOLFSDOTTIR

Doktorand, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Danderydsgeriatriken, Stockholm  
helga.eyjolfsdottir@ki.se

#### GÖRAN LIND

Med dr, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
mailadress

#### AZADEH KARAMI

Doktorand, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
azadeh.karami@ki.se

#### TAHER DARREH-SHORI

Docent, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
taher.darreh-shori@ki.se

#### BENGT LINDEROTH

Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
bengt.linderoth@ki.se

#### ÅKE SEIGER

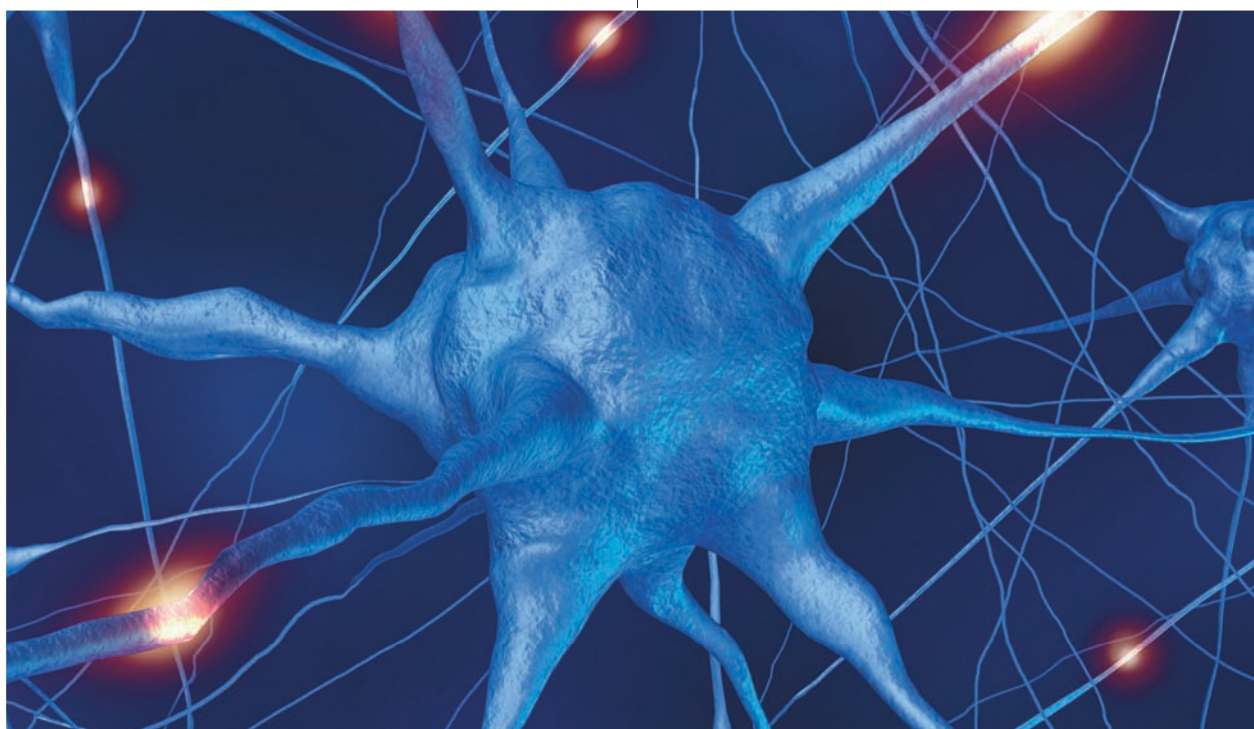
Professor, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
FoUU-chef, Stockholms sjukhem, Stockholm  
ake.seiger@ki.se

#### LARS WAHLBERG

Med dr, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
VD, NsGene Inc, Providence, USA  
lars.wahlberg@ki.se

#### REFERENCES:

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014.
2. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000; 163:495-529.
3. Nordström P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2585-2591.
4. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014; 14:173-183.
5. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1477-1483.
6. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale. Results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013; 30:103-112.
7. Hefti F, Mash DC. Localization of nerve growth factor receptors in the normal human brain and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10:75-87.
8. Mufson EJ, Counts S, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:1703-1718.
9. Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B, Lind G, Aladellie L, Almqvist O, Andreasen N, Blennow K, Bogdanovic N, Jelic V, Kadir A, Nordberg A, Sundström E, Wahlund LO, Wall A, Wiberg M, Winblad B, Seiger Å, Almqvist P, Wahlberg L. Encapsulated cell biodelivery of nerve growth factor to the basal forebrain in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33:18-28.
10. Wahlberg LU, Lind G, Almqvist PM, Kusk P, Tornøe J, Juliusson B, Söderman M, Selldén E, Seiger Å, Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B. Targeted delivery of nerve growth factor via encapsulated cell biodelivery in Alzheimer disease: a technology platform for restorative neurosurgery. *J Neurosurg* 2012; 117:340-347.
11. Karami A, Eyjolfssdóttir H, Vijayaraghavan S, Lind G, Almqvist P, Kadir A, Linderöth B, Andreasen N, Blennow K, Nordberg A, Wall A, Ferreira D, Kristoffersen Wiberg M, Wahlund LO, Seiger Å, Wahlberg L, Darreh-Shori T, Eriksdotter M. Changes in CSF cholinergic biomarkers in response to cell therapy with NGF in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, in press, 2015.
12. Ferreira D, Westman E, Eyjolfssdóttir H, Almqvist P, Lind G, Linderöth B, Seiger Å, Blennow K, Karami A, Darreh-Shori T, Wiberg M, Simmons A, Wahlund L-O, Wahlberg L, Eriksdotter M, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3):1059-1072.



## RAPPORT FRÅN AAN 2015

# Washington DC 18-25 april

The American Academy of Neurology AAN höll sitt 67:e årliga möte i Washington DC den 18-25 april 2015. Här följer en personlig rapport av **Cecilia Lang**, länsneurolog, Motala Lasarets Neurologmottagning.

**Vad är väl en stor konferens** på andra sidan det stora havet? suckade länsneurologen och försökte acceptera innebörden i de nya LIF-reglerna.

Alldeles underbart! sade hon sig och påbörjade anmälan alldeles själv, van att behöva hantera större administrativa problem på egen hand ...

Frågan om vår professions behov av och rätt till utbildning är kanske mer aktuell än någonsin. Huruvida deltagande i stora kongresser, som tenderar att växa sig allt större, är lämplig metod för att bli uppdaterad om nya forskningsrön och pågående utvecklingsfronter, är också värt att fundera över. Sett med svenska ögon är jag rätt säker på att detta AAN bjöd på en del nyheter, även för den som haft förmånen till tidigare besök. För mig som förstagsångsbesökare på AAN, med ca 13.000 delegater, var det tydligt att reglerna för industrins samverkan med professionen påverkar så mycket. Den gång var endast en handfull svenska neurologer där, knappt någon medveten om den andre. Inte var där många andra skandinaver heller. Tillfälle att nätverka och jämföra intryck föll tyvärr bort genom att gruppresa omöjliggjorts.

Min kollega från närmsta universitetssjukhus var lika förvånad som jag, då vi plötsligt fick syn på varandra i rulltrappan. Ovetande om varandra hade vi samtidigt slitit med omständliga förberedelser istället för att kunna koordinera. Övernattning på varsitt håll i en metropol underlättar knappast ens ytterst arbetsrelaterade diskussioner.

### KOLLEGIALT UTBYTE

AAN tillhändhöll flera sätt att stimulera det kollegiala utbytet. Jag provade både "Eat to Meet", "International Corner" och "italk", tyvärr dock med klent resultat. Pratsamma som amerikanare är kunde det dock bli intressanta samtal vid lunchbordens sandwichlådor. Tydligt bekymrar sig amerikanska kollegor mest över att bli stämnda och hur man ska klara sig själv i konkurrensen.

De allra flesta kongressdeltagarna verkade gå på de stora numren. "Hot Topics" innehöll en hel del information som gjorde att det sprakade till åtminstone i min hjärnbark, men



som flera sade så var det väldigt detaljerat från laboratorierättornas värld och långt från att kunna användas till våra patienter. Alltmer pekar forskningsfronter inom olika specialiteter mot varandra och ger oss en bild av ett överlappande spektrum; undersökningsteknik av kognitiv nedsättning och neurodegeneration och eftersökande av behandlingsalternativ vid nedärvd sjukdom har alla med ApoE4, natriumkanaler, diffusions-MRI, tarmflora, antioxidanter, oligodendrocyter och remyelinisering att göra. Ny genetisk teknik kallad ASO, antisenseoligonukleotider, tycks vara framtidens melodi. Här viskades det inte ens om dollar, men jag förmodar att slaget om "Big Bucks" redan är avgjort. Desto mer pikant att en begåvad rättdoktor (Kasper) gjorde en sak av att inte göra en sak av det han åstadkommit; han stod längst fram med en läderkeps och hästsvans till skillnad från övriga kostymer. Budskap: "You are what you eat". Kanske är det svenskt att bli imponerad då?

#### EMOTIONELLA DUELLER

Mest livat var det faktiskt då "Controversies in Neurology" gav prov på hur man även i ett stort auditorium kan stimulera till eftertanke; handuppräknung efter emotionella snarare än intellektuella, absolut inte enbart vetenskapliga, dueller mellan företrädare "Pro" respektive "Contra" exempelvis opioider vid smärta. Jag hade i min enfald hoppats få en mer nyanserad syn på THC (tetrahydrocannabinol) i cannabis som behandling, men det var regelrätt pajkastning: "You're unprofessional who kill your patients" och som svar "You've never seen a patient after diagnosis, you're not worthy to be called a doctor at all". Ja, det kanske kunde vara en programidé efter SVT:s Arga doktorn?

"Clinical Contemporary Issues" var de grå elefanternas parad. De Kosky briljerade kring "Gray Zones in the Gray Generation" och betonade betydelsen av den kognitiva reserven. Han avslutade med att uppmana oss alla att investera i den genom orden: "Don't work too hard. Have fun and play games!"

*"Huruvida deltagande i stora kongresser, som tenderar att växa sig allt större, är lämplig metod för att bli uppdaterad om nya forskningsrön och pågående utvecklingsfronter, är också värt att fundera över."*

#### PROJEKT GER NYA ARBETSREDSKAP

Flera programpunkter handlade om utbildning, mentorskap och ledarskap, delvis med e-hälsa-perspektiv. Det satsades på särskilda möten för kvinnliga kollegor. De flesta verkade dock ha redan existerande nätverk som inträdeskrav. Industrisponsrade föredrag med samtidigt kaloriintag är tydligen i USA enbart tillåtet kvällstid, och då helst i galamundering. Man såg då även eliten mingla på reunions från de mer namnkunniga utbildarna. Dagtid i utställningshallen kunde kaffe fås mot scanning av kongress-id, förbehållet vissa delstater. Många utställare representerade små innovativa före-



tag inom medicinteknik, ofta avknoppningar från doktorandprojekt, vilket vi i Europa sällan ser bland läkemedelsjättarna. Jag beklagade flera gånger att jag saknade mandat för upphandling av ny EEG-övervakning, genetiskt labb m.m. Noterbart var också en del smarta hjälpmedel mot trötta, stela och värkande ben. Ett antal digitala varianter av kognitiva test fanns med olika betalningsupplägg. Mest imponerande var Mayo-klinikens King-Devick-Test (”KD”, möjligt framgent RNN, rapid number naming?) framtaget för bedömning av hjärnskakning i samband med idrott, där ögonsackaders hastighet snabbt ger ett objektiva mått på exekutiv förmåga, dorsolaterala prefrontala cortex PLPFC.

Detta belyser att årets AAN var samlyst med årsmötet för neurooftalmologi. Här framfördes att neurologer borde oftalmoskopera mer och fortsätta ta blodtryck, samt att andra än neurologer behöver förstå mer om när stroke är stroke. Matnyttigt om undersökningsteknik av ögonmotorik – det är svårt, begränsa det till vestibulo-okulära reflexen (VOR). Tvärtemot min förväntan inte mycket stöd för att använda optisk koherenstomografi (OCT) mer utvidgat.

*”De Kosky briljerade kring ”Gray Zones in the Gray Generation” och betonade betydelsen av den kognitiva reserven.”*

### DEMOGRAFISKA VILLKOR AVGÖR VÄRDET AV DIGITALISERING?

Möjligheterna att få positiva effekter av sociala medier som verktyg i samverkan mellan sponsorer, patientföreningar och reklambransch blir förstås enorma i ett stort land med stor befolkning. Hos oss med glest mellan patienter/orter/vårdgivarkompetens även för mer vanliga tillstånd kan hopslagningseffekter te sig både mer praktiskt och relevant, jämfört med en högelekerad exempelvis mottagning för spastisk dysfoni.

Patientföreningar fanns närvarande både på en hälso-marknad öppen för allmänheten och i kongresshallen, men det var väldigt ojämnt både företrätt och besökt. Det tyckte jag var både synd och förvånande, inte minst med tanke på amerikanarnas effektiva kampanjande. På ”Brain Health Fair” fanns neurologer på plats för att visa vanligt folk vad vi gör, inklusive en patologi med riktiga hjärnor i formalin, och massvis av cykelhjälmor som pris på tipsrunda. Strålände idé.

### NEUROLOGIS FRAMTID

Det fanns en del på temat ”Neurology BurnOut” och ”The Value of a Neurologist”, som jag trodde mig känna igen från vår svenska vårddebatt. Det visade sig dock huvudsakligen handla om hur man som enskild företagare/vårdgivare skulle maximera ersättning relaterat till ny diagnoskodning och IT-system för att stödja marknadsföring snarare än administration. Man diskuterar behov av att som neurolog vara mer aktiv på sjukhusen, helst redan på akuten. Även om samma diskussion finns här hemma är argumentationen i USA helt olik vår. Ersättningssystemen skulle vänja sig vid att medicinska frågeställningar kan hanteras utan neurologs medverkan, vilket således genom bristande ersättning skulle vara negativt för neurologkåren. Vårt framtidsproblem, bristen på neurologer och därav påtvingat förändrad syn på neurologers arbetsuppgift i vården, verkar vara något som endast Sveriges neurologer bekymras över. AAN har dock tillsatt en egen utredning, ”VON” Value of Neurology, som fokuserade på betydelsen av ”care” (vård, omvårdnad). Kaufman, Cheng och Ney diskuterade utfallet av vårdkvalitet beroende på mätvariabler. Patienter brukar värdera tillgänglighet högt, och här menade man att neurologer måste tänka nytt kring hur vi organiserar vår tillgänglighet. Att få tid till neurolog för en kroppslig undersökning är många gånger inte längre vare sig modernt, ändamålsenligt eller möjligt. Kanske kan telemedicin vara en framgångsrik metod. Jämförelser gjordes med infektionsmedicin och reumatologi. Ett sätt att mäta vårdkvalitet indirekt utan relation till utfall, är genom försäkringsdata, dvs då man låter patienten själv definiera låg kvalitet när ersättning begärs. Om man däremot fokuserar på vad vår profession bidrar med kan man se det ur ett annat ljus, även om man inte stirrar sig blind på vad som är rätt eller fel rent medicinskt. Analys av vårdperioder relaterat till neurologs medverkan visade att det blev dyrare och mer omfattande utredning gjord just när neurolog närvarade, vilket vi väl alla känner igen oss i, men att det i längden faktiskt ledde till färre vårdtillfällen och därmed minskad kostnad.

Vad det betytt för individen/patienten/kunden framgick ej, men kanske är det helt enkelt dags att skipa livskvalitetsbegreppet när vi blir tvungna att diskutera hälsoekonomi? Man framhöll dock att neurolog behövs både tidigt och sent i en patients vårdförlopp, vilket väl tangerar det vi i Sverige brukar förstå som livskvalitet, när vi egentligen menar avslutande av vård för en värdig död. Dags att prioritera upprättande av vårdplan och samverkan med andra vårdgivare som viktiga arbetsuppgifter? Dr Narayanaswami definierar (i Neurology 2015;84:209-210) neurologens roll som den som ”går med patienten och familjen genom livet med sjukdom, ger stöd och lindring även när bot inte är möjligt”.

CECILIA LANG  
Länsneurolog, Neurologmottagningen,  
Motala Lasarett  
cecilia.lang@regionosterland.se

PLEGRIDY® ingår  
nu i läkemedels-  
förmånen.

# Var annan vecka

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

Plegridy (peginterferon beta-1a) 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. EMA/339024/2014 European Public Assessment Report.

PLEGRIDY® Rx (F) (peginterferon beta-1a) L03AB13 SPC 09/2014

▼ 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. Biverkningar: De vanligaste biverkningar är reaktioner vid injektionsstället och influensaliknande symtom. 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 och pris vänligen se [www.fass.se](http://www.fass.se)

 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®  
(peginterferon beta-1a)

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

Under 9 år har över 138 000 patienter  
världen över behandlats med TYSABRI<sup>1,2</sup>.

Referenser:

1. TYSABRI produktresumé 05/2015
2. Biogen, data on file, mars 2015, uppskattning baserad på tillgängliga data från användning och försäljning

**TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 05/2015**

▼ 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 symptom eller statusfynd som skulle kunna tyda på PML. **Beslutsunderlag:** Status för anti-JCV-antikroppar identifierar olika risknivåer för PML hos TYSABRI-behandlade patienter. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. För riskstratifiering före eller under behandling med TYSABRI kan testning av anti-JCV-antikroppar ge ytterligare understödjande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se).**

VAR  
4: E VECKA

**TYSABRI®**  
(natalizumab)

TYSABRI 016601 | 08-2015