



Neurologi

nr 4-2015

I SVERIGE

**Trombektomi vid
ischemisk stroke**

Kalcitoningenrelaterad
peptid och dess roll vid

MIGRÄN

Nationellt kliniskt nätverksmöte för ALS

KLINIKEN I FOKUS

Neuropediatrika kliniken vid
Astrid Lindgrens barnsjukhus

COPAXONE® (glatirameracetat)

40 mg/ml 3 gånger i veckan



NYHET!
Appen MS-kompassen



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 föfylld 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 föfyllda 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 β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ.** COPAXONE® tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg. www.teva.se. För ytterligare information och pris se fass.se.

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



Trött av vintermörkret?

Så här års när mörkret är som mörkast och solen bara skymtar till en stund mellan molnen innan den går ner, är det lätt att få för sig att man drabbats av "kroniskt trötthetssyndrom". Men, efter att ha läst referatet från ett möte om ME/CFS som hölls i oktober, är jag övertygad om att detta är något helt annat. Ett steg mot mer kunskap och en förhoppningsvis ljusare framtid för de som drabbats är den nya ME/CFS-mottagningen på Stora Sköndal, som öppnades i juni i år. Läs mer om den och vad som diskuterades på mötet.

En annan grupp som behöver allt stöd den kan få är barn med neurologiska sjukdomar. På Neuropediatrika kliniken vid Astrid Lindgrens barnsjukhus arbetar en stor andel av Sveriges barnneurologer. Vi har besökt kliniken för att ge en bild av vad de gör om dagarna. De måste bland annat ta av sig skorna och leka!

För övrigt hittar ni artiklar om trombektomi vid ischemisk stroke, djup hjärnstimulering vid epilepsi, kalcitoninrelaterad peptid och dess roll vid migrän och lite till.

Jag hoppas ni får sköna helger och 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.neurologiisverige.se

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



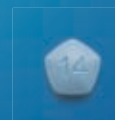
Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 000 exemplar

Bromsa MS – inte livet^{1,2}

En behandling med dokumenterad effekt och smidig administration kan bromsa sjukdomen hos patienter med skovvis förlöpande MS utan att det behöver påverka vardagen.^{1,2}

AUBAGIO (teriflunomid) har i två kliniska studier visat en signifikant effekt på skovfrekvens och funktionsnedsättning jämfört med placebo.¹ Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till nio års uppföljning.¹⁻⁴

AUBAGIO är en liten tablett som tas en gång om dagen med eller utan mat.¹



AUBAGIO 14 mg
i naturlig storlek.

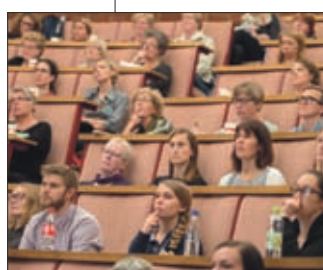
Ref: 1. Aubagio SPC. 2. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6):705-16. 3. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 4. Miller et al. Lancet Neurol 2014;13:977-86.

AUBAGIO® (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. Indikation: Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). Dosering: Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. Kontraindikation: Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. Varning och försiktighet: För information se www.fass.se. Förpackningar: Förpackningar innehållande 28 och 84 filmdragerade tabletter. Datum för senaste översynen av SPC: Juni 2015. Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. *Aubagio subventioneras endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.*


AUBAGIO®
(teriflunomid)

EN TABLETT OM DAGEN

innehåll



Stroke

Trombektomi vid ischemisk stroke – ett paradigmskifte inom akut strokebehandling 14
Erik Lundström

Makar till personer med stroke upplever långsiktigt nedsatt hälsorelaterad livskvalitet 22
Josefine Persson, Christian Blomstrand och Gunilla Forsberg-Wärleby

Migrän

Kalcitoninrelaterad peptid och dess roll vid migrän 28
Lars Edvinsson

Referat

Nationellt kliniskt nätverksmöte för ALS 34
Caroline Ingre

Kliniken i fokus

Neuropediatrika kliniken vid Astrid Lindgrens barnsjukhus Barnneurologi är ingen barnlek 44
Eyal Sharon Krafft

ME/CFS

Ny kunskap om ett eftersatt neurologiskt tillstånd 56
Sten Helmfrid

Nanoteknik

Nanoklädda elektroder som kan läsa av och stimulera nervsystemet: Är detta möjligt? 62
Cecilia Eriksson Linsmeier och Lina Gällentoft

Epilepsi

Behandling av epilepsi med djup hjärnstimulering 72
Eva Kumlien

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Vi har satsat stort på epilepsivården ...

... och ändå lyckats spara samhället mer än en kvarts miljard¹

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. Självklart 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 läkemedelskostnader¹ 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 substanserna².

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

1. Besparingen är beräknad på priser och statistik hämtade från www.tlv.se
2. IMS databas till och med december 2014

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



Upptitreringsschema

Block med schema för upp- och nedtrappning

Är du intresserad av våra hjälpmedel?

Kontakta produktspecialist Kristina Törnqvist via mail 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

Stroke – men vad händer sen?

Neuroförbundet satsar på forskning som belyser eventuella ojämlikheter i uppföljning och behandling inom strokevården. Forskning som ska beskriva prognosen vid ett år efter stroke och hur den förändras över det första året.

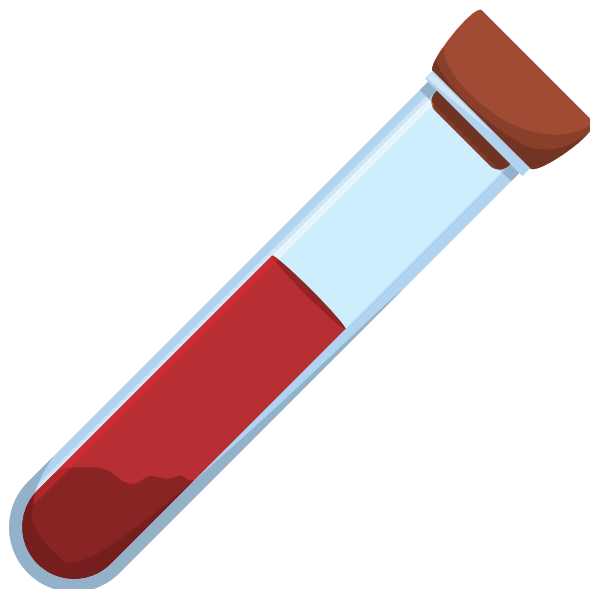
– När en person får stroke ska det vara tydligt vilken behandling och rehabilitering som passar bäst för den specifika individen. Det ska gälla oavsett var personen bor i Sverige och socioekonomisk bakgrund, säger Bengt Olsson, 1:e vice ordförande Neuroförbundet. Ytterst syftar forskningen till att stärka långsiktiga insatser efter stroke genom ett bättre strukturerat uppföljningssystem och riktade insatser. Patientnära forskning som på ett positivt sätt påverkar vardagen för personer med stroke.

Genom en populationsbaserad kohort från Riksstroke av svenskar över 18 år med strokeinsjuknande mellan 2008-2010 med korrelerande uppföljningar vid tre och 12 månader kommer forskningen kunna redovisa vilka insatser kommunen står för samt utgå från vilken uppföljning strokepatienten erbjuds inom hälso- och sjukvården. Forskningsprojektet undersöker en rad för patienten viktiga utfall efter stroke, så som funktionsnivå, uppfyllda rehabiliteringsbehov, läkaruppföljning och följsamhet till behandling med strokeförebyggande läkemedel.

– Forskningsbidraget från Neuroförbundet kommer att användas till den fjärde och avslutande delen av doktorandprojektet som är inriktat på att granska vad socioekonomiska faktorer betyder för uppföljning av strokepatienter och bygger på strokepatienter i Skåne, säger Teresa Ullberg, doktorand, Neurologiska kliniken Skånes universitetssjukhus.

Neuroförbundet satsar 300 000 kronor på Teresa Ullbergs forskningsprojekt "Stroke – vad händer sen?".

Källa: Neuroförbundet



Blodprov en ny möjlighet att upptäcka hjärnskada

Genom att undersöka cerebrospinalvätskan kan man enkelt upptäcka skador på det centrala nervsystemet. En stor begränsning har varit att det krävts en lumbalpunktion. Nu har forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, utvecklat en helt ny mycket känslig metod som innebär att det räcker med ett blodprov.

– Vi fann att det med bara ett blodprov var möjligt att upptäcka allvarlig påverkan på centrala nervsystemet vid hiv-associerad demens. Med metoden kunde vi upptäcka en skada även vid mycket diskreta symtom samt upptäcka hiv-patienter med pågående nervcellspåverkan som inte hade några symtom alls, säger Magnus Gisslén, professor vid Sahlgrenska akademien.

Neurofilament light protein (NFL) är ett protein som vid skada på nervcellerna läcker ut och kan upptäckas i cerebrospinalvätskan. NFL-nivån stiger vid olika neurologiska sjukdomar som stroke och vissa typer av demenssjukdomar.

– Vi upptäckte att nivåerna av NFL i blodet speglar nivåerna i ryggvätskan, vilket gör det möjligt att detektera neuronskada i blod, säger Magnus Gisslén.

Forskarna har tidigare visat att NFL i CSF är en mycket bra markör för att hitta påverkan på det centrala nervsystemet vid hiv. I en ny studie, som publiceras i den vetenskapliga tidskriften EBioMedicine, testas denna markör för att detektera nervcellspåverkan vid hiv genom ett blodprov.

Mängden NFL i blodet kan fastställas hos både patienter och friska, vilket är ett mått på att markören är mycket känslig. Alla, även friska personer, har låga men påvisbara nivåer av NFL och dessa nivåer stiger vid en skada.

– Fynden är viktiga för att läkare ska kunna diagnostisera nervcellspåverkan hos hivinfekterade patienter utan att behöva göra en lumbalpunktion, säger Magnus Gisslén.

Forskarna tror att den nya metoden har mycket stor potential att kunna användas för att hitta även andra sjukdomar som påverkar hjärnan och det pågår redan ytterligare studier.

Källa: Sahlgrenska akademien

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).¹⁻³ GILENYA både bromsar funktionsnedsättning och minskar den årliga skovfrekvensen.¹⁻³ GILENYA bromsar också förlusten av hjärnvolym och minskar risken för att nya lesioner bildas.¹⁻³ Det gör GILENYA till ett långsiktigt alternativ.

Fler än 125 000 patienter världen över har behandlats med GILENYA.⁴

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 utökad 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. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart,

p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. Läkemedelsförmån och **pris:** (F) www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2015-05-21, www.fass.se.

* GILENYA produktresumé, www.fass.se

Ultraljud kan identifiera patienter med risk för stroke

Ultraljud, som ofta används för att upptäcka och undersöka åderförkalkning, kan också användas för att identifiera patienter med hög risk att i framtiden drabbas av stroke och som därför kan behöva en förebyggande operation. Efter som kirurgiska ingrepp för att förhindra stroke anses hjälpa endast vissa patienter kan ultraljud också bidra till att förhindra onödiga operationer. Detta visar Fisnik Jashari i sin avhandling vid Umeå universitet.

Ateroskleros, eller åderförkalkning, är en inflammatorisk sjukdom som leder till plackbildning i artärer, vilket hindrar blodtillförseln till hjärnan, hjärtat samt andra organ och extremiteter. Vid kraftig åderförkalkning täpper plackbildningen igen blodkärlen och stoppar blodtillförseln till de vitala organen. Åderförkalkning i halsartärer, så kallad karotisstenos, kan leda till stroke och är ett allvarligt tillstånd som ofta drabbar äldre eller personer med riskfaktorer såsom högt blodtryck, rökning, diabetes, högt kolesterol och fetma.

Ateroskleros kan kontrolleras med exempelvis kolesterolsänkande mediciner medan allvarliga fall av tillslutna artärer hos symtomatiska patienter kan behandlas kirurgiskt.

– Vi vet att förebyggande kirurgisk behandling av karotisstenos endast fungerar för en liten grupp patienter och att de flesta patienterna med symtom på åderförkalkning behandlas bättre med mediciner. Med ultraljud kan vi identifiera de patienter som på grund av hög risk att drabbas av stroke skulle kunna behandlas kirurgiskt. Men att kunna förhindra onödiga operationer är i de flesta fall lika viktigt, säger Fisnik Jashari, doktorand vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin.

Källa: Umeå universitet



”Stoppceller” i hjärnstammen får oss att stanna när vi går

En grupp av ”stoppceller” i hjärnstammen hos möss är nödvändig för djurens förmåga att stanna när de går, enligt en ny studie från Karolinska Institutet. Forskningsartikeln, som publiceras i tidskriften Cell, beskriver en signalväg i hjärnstammen specifikt ägnad åt att avbryta pågående gångrörelser – och vars selektiva aktivering stoppar rörelsen medan dess inaktivering främjar rörelse. I studien identifierar forskarna därmed en tidigare okänd nedåtgående signalväg som behövs för att styra den episodiska karaktären hos rörelsebetendet.

Gångförmågan är nödvändig för både människors och djurs överlevnad. Gången har en episodisk karaktär. Vi rör oss när vi vill eller behöver göra det, likaså kan vi även avbryta pågående rörelser. Denna episodiska kontroll har i allmänhet förknippats med aktiverande signaler, så kallade excitatoriska signaler, från hjärnstammen som är i kontakt med och aktiverar nervkretsar i ryggmärgen. Men hur går det till när gångrörelsen avbryts? Beror det bara på att det saknas aktiverande signaler från hjärnstammen eller finns det en särskild stoppsignal?

I studien som nu publiceras i Cell undersökte forskarna Julien Bouvier och Vittorio Caggiano tillsammans med professor Ole Kiehn och kollegor hur hjärnstammens komplexa nervkretsar kontrollerar gångrörelser hos möss. Forskarna använde avancerade metoder som exempelvis optogenetik, som gör det möjligt att selektivt aktivera utvalda grupper av nervceller med ljus, och genetisk ”avstängning” för att selektivt inaktivera utvalda grupper av nervceller.

Något oväntat fann forskarna en grupp excitatoriska nervceller som visade sig vara nödvändiga för mössens förmåga att kunna stanna vid gång. När dessa ”stoppceller” aktiveras avbryter mössen genast sina rörelser. Omvänt leder ”avstängning” av dessa nervceller till att mössen har mycket svårt att sluta gå.

– Vi fann att stoppcellerna lamslår de nätverk av nervceller som är inblandade i att skapa rörelsens rytm, själva klockan i nätverket, och inte de motorneuroner som direkt kontraherar musklerna. Därmed gör aktiviteten i stoppcellerna det möjligt för musen att stanna smidigt utan att förlora muskelspänning, precis som för oss själva när vi frivilligt stannar exempelvis inför ett hinder, säger Ole Kiehn, som leder laboratoriet bakom studien vid Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet.

Även om studien undersöker funktionen i den normala hjärnan, kan upptäckten bidra med insikter om hur gångförmågan påverkas vid sjukdomar i hjärnan.

– Exempelvis vid Parkinsons sjukdom är ett tydligt motoriskt symtom att gången kan ”frysa”. Det är möjligt att ”stoppcellerna” har en onormalt hög aktivitet vid Parkinsons sjukdom och att detta bidrar till gångstörningarna, säger Ole Kiehn.

Källa: Karolinska Institutet



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.¹

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 IFN β -1a. Samtidigt visar kliniska data att Lemtrada stabiliserar eller till och med förbättrar funktionsförmågan hos många patienter.²

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}_{iv}

Ref. 1. Freedman M. et al. Can J Neurol Sci. 2013;40:307-323. 2. LEMTRADA SPC.

LEMTRADA® (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, L04AA34, är en humaniserad monoklonal antikropp som ges intravenöst (IV). Indikation: LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. 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. 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

genzyme
A SANOFI COMPANY

Tilläggsbehandling vid svår stroke bedöms vara kostnadseffektiv

I Sverige får ungefär 24.000 personer en akut stroke varje år och samhällskostnaderna för stroke beräknas till cirka 16 miljarder kronor årligen.

Många strokepatienter behandlas med den etablerade och effektiva behandlingsmetoden intravenös trombolys. In-tresset för alternativa behandlingar har ökat under senare år, dels på grund av att intravenös trombolys har begränsad effekt vid akut svår ischemisk stroke, dels för att en del patienter inte kan använda behandlingen.

Som tillägg till intravenös trombolys finns numera behandlingsalternativet trombektomi. Metoden används för att behandla akut svår ischemisk stroke och innebär att man för in en kateter i en artär i ljumsken och drar ut proppen.

– Vi bedömer att fördelarna är tillräckligt stora för att motivera kostnaderna och att behandlingen är kostnadseffektiv utifrån den kunskap som idag finns tillgänglig, säger enhetschef Malin Blixt.

Kunskapsunderlaget baseras bland annat på fem kliniska studier som visar på en bättre klinisk effekt och en ökad patientnytta för patienter som fått tilläggsbehandlingen trombektomi jämfört med de patienter som enbart behandlats med intravenös trombolys.

Källa: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Särskild gen kan förvarna om depression hos äldre

Genvarianten apolipoprotein E $\epsilon 4$, ofta förkortad som APOE $\epsilon 4$, hör till en av neuropsykiatrins viktigaste biomarkörer. Genvarianten har en vetenskapligt bekräftad koppling till Alzheimers sjukdom, där personer som bär på genen både har en ökad risk att bli sjuk, drabbas tidigare och får en snabbare utveckling av symtomen. Genvarianten kopplas också till åderförkalkning och andra kardiovaskulära sjukdomar.

Forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, kan nu via den longitudinella H70-studien visa att äldre personer som bär på APOE $\epsilon 4$ dessutom löper en ökad risk att utveckla depression.

Genom att följa totalt 839 svenskar i åldrarna 70-92 år under fem år kunde forskarna se ett bekräftat samband mellan förekomst av APOE $\epsilon 4$ och framtida depression. Sambandet kvarstod även när forskarna uteslöt personer som utvecklat demens.

– Depressioner är ett ofta förbisett hälsoproblem hos äldre. Genom att använda genvarianten som en markör skulle vi kunna identifiera äldre personer som löper risk att utveckla depression eller demens, och därigenom kunna förebygga och behandla på ett tidigare stadium, säger Silke Kern, forskare vid Sahlgrenska akademien.

Studien är enligt Göteborgsforskarna den första som kopplar genvarianten till depression i en longitudinell befolkningsstudie.

Källa: Sahlgrenska akademien

Du är väl medlem i ANS?

Föreningen Akut Neurologi i Sverige är en sammanslutning för dem inom sjukvården som har intresse av akut neurologi. Föreningen har funnits sedan 2011 och bedriver en omfattande fortbildningsverksamhet, med websända seminarier på akutneurologiska teman samt hittills två "In Real Life"-sammankomster.

ANS har nu som första svenska professionella sällskap blivit upptaget som "organisational member" i European Stroke Organisation (ESO). Alla medlemmar i ANS erhåller därigenom rabatt på personligt medlemskap i ESO (ordinarie årsavgift 100€, ANS-rabatterat 50€). Personligt ESO-medlemskap ger i sin tur 130€ rabatt på konferensavgiften till European Stroke Organisation Conference som hålls i Barcelona 10-12 maj 2016 - se www.esoc2016.com.

Därutöver får ANS som förening rösträtt på ESO:s årliga stämma (i samband med ESOC) och i val till förtroendeposter. Ett 30-tal nordiska och europeiska professionella sällskap är sedan tidigare medlemmar i ESO, däribland Neurologiska Föreningen i Finland, Norsk Forening for Hjernelagsykdommer och Dansk Selskab for Apoplexi.

En utförlig presentation av vad ESO är och gör finns på www.eso-stroke.org. Utöver den stora årliga internationella kongressen, anordnar ESO en sommarskola, en vinterskola (båda av yppersta klass, rekommenderas för ST-läkare som ekvivalent till SK-kurs), ett extensivt Masters-program, utarbetar europeiska strokeriktlinjer, deltar i anordnandet av ESO-Karolinska Stroke Update-konferensen i Stockholm, nästa gång i november 2016 och mycket mer.

ANS samlar idag 125 akutintresserade neurokollegor vid 26 sjukhus i Sverige och välkomnar nya medlemmar. Föreningens nästa årliga sammankomst ANS IRL 3, med spännande kliniskt och vetenskapligt program äger rum i Göteborg 4-5 februari 2016. Ansökan om medlemskap i ANS och anmälan till ANS IRL 3-mötet skickas till kassör Stefan Olsson Hau, stefan.olssonhau@skane.se respektive ordförande i organisationskommittén Mikael Jerndal, mikael.jerndal@vgregion.se. För mer information – se www.akutneurologi.org.

Källa: Akut Neurologi i Sverige





JAG ÄR CONSTANCE

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

Constance, 38, patient med spasticitet

 **XEOMIN®**
Botulinum neurotoxin type A
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx]. En injektionsflaska innehåller 50 eller 100 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (omfattas av förmånssystemet). För 100 enheter även 6 x 1 styck (omfattas ej av förmånssystemet). Senaste översyn av produktresumé 100 enheter: 2015-05-04. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2015-05-04. För ytterligare information se www.fass.se.

Trombektomi vid ischemisk stroke

– ett paradigmskifte inom akut strokebehandling

Trombektomi är en endovaskulär metod där man med kateter mekaniskt avlägsnar en propp i hjärnan. Mycket talar för att trombektomi är det viktigaste som har hänt inom stroke de senaste 20 åren, ett paradigmskifte inom akut strokebehandling. I denna översiktsartikel sammanfattar **Erik Lundström**, sektionsöverläkare vid Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, bevisläget för trombektomi vid ischemisk stroke.

För två år sedan var läget betydligt dystrare för metoden. Tre negativa studier presenterades på den internationella strokekonferensen på Hawaii.¹⁻³ Det fanns i huvudsak två anledningar till det negativa resultatet: fel metod för att välja ut patienter och äldre typer av devices för att åtgärda proppen.

Den endovaskulära världen förstod att det var allvar. Om man inte kunde visa att denna metod fungerade, skulle myndigheterna inte komma att godkänna behandlingen. Det faktum att myndigheterna i Nederländerna endast ersatte kostnaderna för trombektomi inom ramen för kliniska studier, visade sig dock vara en framgångsfaktor. Under det senaste dryga halvåret har det nu presenterats sju randomiserade kontrollerade studier som entydigt visar att trombektomi är en

effektiv metod.⁴⁻¹⁰ Jag kommer att referera till studiernas namn enligt deras akronymer (Tabell 1). Faktarutan innehåller förklaring av termer och förkortningar som används i artikeln.

SJU SLUTSATSER AV DE PUBLICERADE STUDIERNAS

1. Det gäller att välja rätt patient. Patienten måste ha en proximal ocklusion i den främre cirkulationen men de får inte ha en stor manifest infarkt.

Samtliga studier använde modern avbildningsteknik för att inkludera patienter, dvs. minst DT-angiografi och i de flesta fall även DT-perfusion eller motsvarande MR-teknik. Patienter som inkluderades i studierna hade en proximal ocklusion av ett kärl i den främre cirkulationen. En sådan propp leder vanligtvis till en stor stroke.



"Den endovaskulära världen förstod att det var allvar. Om man inte kunde visa att denna metod fungerade, skulle myndigheterna inte komma att godkänna behandlingen."

Men det fanns ett viktigt tillägg i inklusionskriterierna: Det måste finnas vävnad att rädda. De flesta studierna använde DT-perfusionsteknik för att bedöma penumbra och kollateral cirkulation.

Detta kan tyckas självklart, att man ska kunna se en propp och att det ska finnas vävnad att rädda, men i studierna från 2013¹⁻³ var det inte ett krav.

2. Stent-retriever verkar vara överlägsen vid trombektomi och ska, om möjligt, kombineras med IV trombolys

Nästan alla patienter^{4-8,10} har behandlats med stent-retriever (Bild 1). Undantaget är THERAPY⁹, där man använde en aspirations-device. I MR CLEAN⁴ var det upp till interventionisten att välja operationsmetod. De flesta, 82 procent, använde stent-retriever.

Det tycks finnas en specifik effekt av just denna metod, som skiljer den mot tidigare devices.

Akronym	Studienamn	Kommentar, sponsor, adress till registrering av studien i speciellt register
MR CLEAN⁴	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands	Presenterades på World Stroke Congress 24 oktober 2014 i Istanbul och mottogs med stående ovationer. Inkluderade 500 individer. 16 center i Nederländerna. Sponsor: Dutch Heart Foundation (Netherlands) http://www.controlled-trials.com/ISRCTN10888758
ESCAPE⁵	Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke	Stoppades i förtid den 6 november 2014 pga. överväldigande bevis för att stent-retrievers var effektivare än enbart IV trombolys. Inkluderade 316 individer av planerade 500. 22 center i hela världen. ESCAPE, EXTEND IA och SWIFT PRIME presenterades på International Stroke Conference i Nashville den 15 februari 2015 Sponsor: University of Calgary Collaborators: Medtronic – MITG; Heart and Stroke Foundation of Canada; Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01778335
EXTEND IA⁶	Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection	Stoppades den 4 november 2014 pga. överväldigande bevis för att stent-retrievers var effektivare än enbart IV trombolys. Inkluderade 70 individer av planerade 100. 10 studiecenter, Australien (9) och Nya Zeeland (1). Sponsor: Neuroscience Trials Australia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492725
SWIFT PRIME⁷	Stent retriever thrombectomy after intravenous rtPA vs rtPA alone	Stoppades den 4 februari. Inkluderade 196 individer. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. 39 center i USA och Europa. Sponsor: Medtronic - MITG https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657461
REVASCAT⁸	Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke	Inkluderade 206 individer. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. REVASCAT, THERAPY och THRACE presenterades i april 2015 på European Stroke Conference (ESO), Glasgow, Skottland. Sponsor: Fundacio Ictus Malaltia Vascular Collaborator: Medtronic - MITG https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01692379
THERAPY⁹	The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke	Penumbra aspiration system. Inkluderade 108 individer av planerade 692. Avslutades i förtid. Övertygande trend för effekt. Presenterades på ESO, Skottland Sponsor: Penumbra Inc. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429350?term=NCT01429350&rank=1
THRACE¹⁰	Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke	Inkluderade 414 individer från 26 center i Frankrike. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. Presenterades på ESO, Skottland Sponsor: Central Hospital, Nancy, Frankrike https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062698?term=NCT01062698&rank=1

Tabell 1. Akronym, studienamn och kommentar på de sju senaste positiva endovaskulära studierna.

De flesta individer behandlades med initial IV trombolys (rtPA). Trombektomi ersätter alltså inte IV trombolys, utan kompletterar denna (Tabell 2).

3. Tiden till intervention har betydelse

Samtliga studier hade en relativt kort symptom-till-behandlingstid. Fem av de sju studierna hade ≤6 timmar som inklusionskriterium.^{4,6-7,9-10} Tidigare studier har haft betydligt längre tidsintervall och detta har troligen bidragit till ett negativt utfall.

4. Behandlingseffekten av trombektomi är stor och entydig

Behandlingseffekten av trombektomi är stor och konsistent för alla mått, såväl kliniska som radiologiska. Den absoluta skillnaden i andelen oberoende (mRS 0-2) och de som inte var oberoende (mRS ≥3) varierade mellan 12–31 procent. Detta är ett dramatiskt resultat, inte minst eftersom det handlar om patienter som riskerar en stor hjärnskada. Medianvärdet i studierna var 17 poäng på NIHSS. Detta kan jämföras med medianvärdet i Riks-stroke, som är 3 poäng (Bild 2).¹¹ Orsaken till hög NIHSS var att inklusionskri-

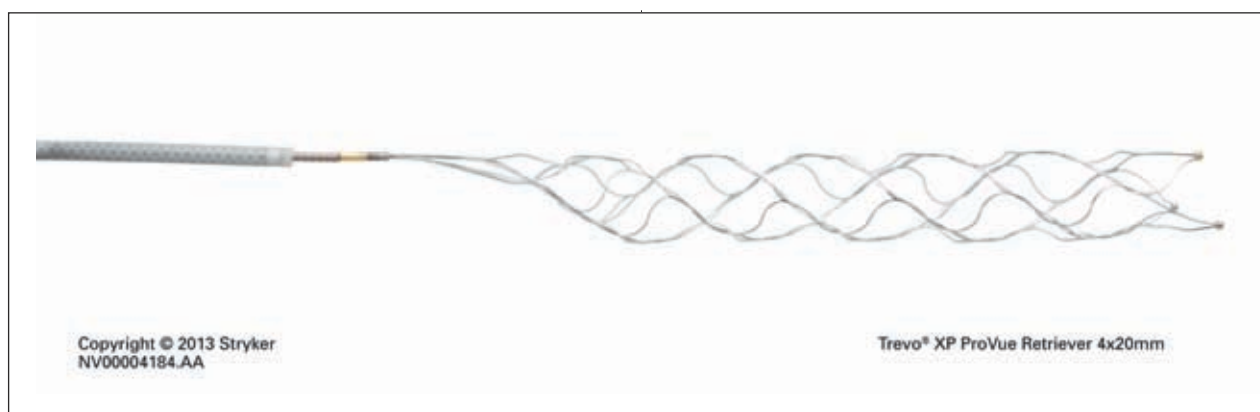


Bild 1. Stent-retriever.

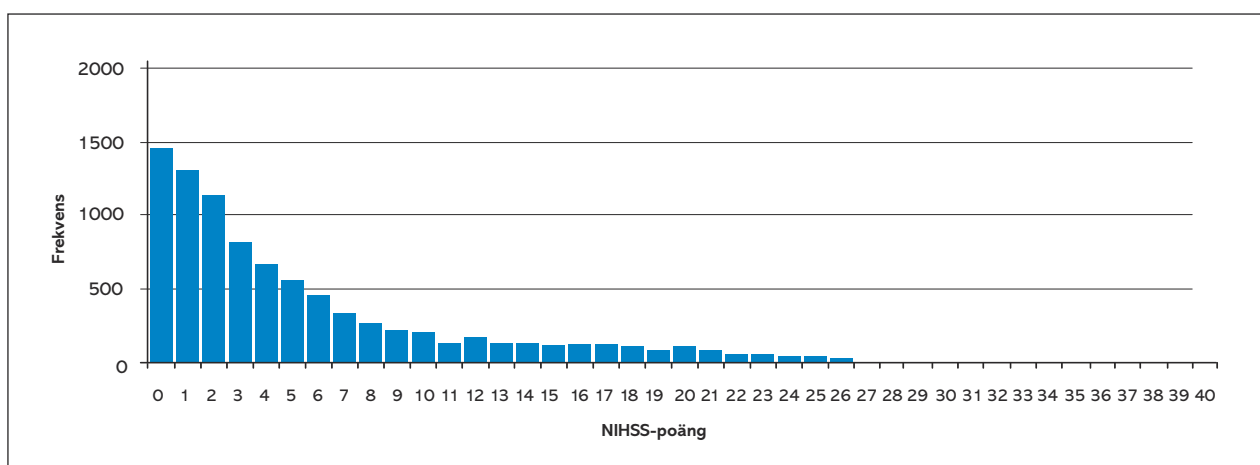


Bild 2. Fördelning av NIHSS-poäng vid ankomst till sjukhus, nationell nivå.¹¹

terierna var proximal ocklusion i den främre cirkulationen. Notera dock att flera studier hade mycket låga poäng som inklusionskriterium, MR CLEAN⁴ krävde NIHSS ≥ 2 poäng, ESCAPE⁵ ≥ 5 poäng och EXTEND IA⁶ krävde ingen poäng på NIHSS. Men trots låga NIHSS för inkludering, var medianvärdet runt 17 för alla studier (Tabell 2).

5. Trombektomi fungerar även för äldre patienter

Tre studier hade ingen övre åldersgräns^{4,6}, två inkluderade upp till 80 år^{8,9} och två hade 85 år som övre åldersgräns^{7,10}. Den äldste patienten i MR CLEAN⁴ var 96 år. Trombektomi fungerar för våra äldre medborgare.

6. Hög andel av de positiva studierna var akademikerdrivna

Flera av de positiva studierna var akademikerdrivna, dvs. hade en icke-kommersiell sponsor.

MR CLEAN⁴, EXTEND IA⁶ och THRACE¹⁰ var helt oberoende av stöd från industrin; i ESCAPE⁵ och REVASCAT⁸ var Medtronic (den firma som gör en stent-retriever) samarbetspartner;

SWIFT PRIME⁷ hade Medtronic som sponsor och THE-RAPY⁹ hade Penumbra Inc (de som gör Penumbra-devicen) som sponsor (Tabell 1). I över 70 procent (5 av 7) av studierna var det alltså forskarna som var huvudansvariga för upplägg och genomförande av studierna.

"Trombektomi ersätter alltså inte IV trombolys, utan kompletterar denna."

7. Stroke i den bakre cirkulationen ingick inte i studierna

Ingen studie inkluderade patienter med stroke i den bakre cirkulationen. Anledningen är att det skulle vara mycket svårt att inkludera dem i kontrollerade studier eftersom så många strokologer är övertygade om att trombektomi fungerar i den bakre cirkulationen. Det skulle anses oetiskt att avstå från att behandla t.ex. basilaristrombos, där vi vet att utfallet är utomordentligt dystert och där effekten av genomförd trombektomi, visserligen utanför studier, kan ge en dramatisk effekt på funktionsbortfall och död. Personligen håller jag det för osannolikt att vi kommer att få se studier som inkluderar patienter i den bakre cirkulationen.

HUR SER DET UT I SVERIGE?

Införande av trombektomi kommer att innebära två stora utmaningar: 1) Att sprida tekniken över landet, och 2) Att triagera patienterna till rätt vårdnivå. Enligt den senaste rap-

Studie	NIHSS, median (range)		Ålder, år	rtPA	Tid för inkludering	Inklusions-NIHSS	Symtom till punktion av ljumske	
	Kontroll	TE+						
MR CLEAN⁴	18 (14-21)	17 (14-22)	≥ 18	90 %	≤ 6 tim	≥ 2	260 min	
ESCAPE⁵	17 (12-20)	16 (13-20)	≥ 18	76 %	≤ 12 tim	≥ 5	200 min	
EXTEND IA⁶	13 (9-19)	17 (13-20)	≥ 18	100 %	≤ 6 tim	0-42	210 min	
SWIFT PRIME⁷	17 (13-19)	17 (13-20)	18-85	98 %	≤ 6 tim	8-29	224 min	
REVASCAT⁸	17 (12-19)	16 (14-20)	18-80	73 %	≤ 8 tim	≥ 6	269 min	
THERAPY⁹ (aspirations-retriever)	17 (12-20)	16 (13-20)	18-80	76 %	≤ 6 tim	10-25	185 min	
THRACE¹⁰	13 (9-19)	17 (13-20)	18-85	100 %	≤ 6 tim	≥ 8 eller afasi. Tromb ≥ 8 mm	252 min	

Tabell 2. Sammanfattning av de senaste endovaskulära studierna. (Modifierad efter Grotta och Hacke, Stroke 2015)¹²

TE+ = Trombektomi plus IV trombolys; rtPA = (andelen som fick behandling med) rtPA (IV trombolys); NIHSS = National Institutes of Stroke Scale; mRS = Modifierad Rankingskala; Komplikationer: Embol = Distal embolisering, Perfor = Perforering av kärl, SAH = Subaraknoidalblödning, IU = Ingen uppgift

Sjukvårdsregion	Antal	per 100 000 invånare
Norra	7	0,8
Uppsala-Örebro	21	1,0
Stockholm-Gotland	88	4,2
Sydöstra	12	1,2
Västra	76	4,0
Södra	57	3,3
Riket	261	2,7

Tabell 3. Antalet trombektomier per sjukvårdsregion i Sverige under 2014¹³

”Den begränsade faktorn är ofta tillgången till interventionist, dvs. den person som genomför ingreppet.”

porten från Riks-stroke¹³ genomfördes 261 ingrepp under 2014 (Tabell 3), samtliga vid universitetskliniker. Statistiken från Riks-stroke ger dock inte hela bilden över var ingreppet genomförs. Egen statistik (ej publicerad) från Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, visar att sjukhuset genomförde 104 interventioner under 2014, inte 88 som anges i Tabell 3. Skillnaden i dessa uppgifter beror på att ingreppet inte alltid registreras där de genomförs, utan senare i vårdkedjan, där den huvudsakliga vården har bedrivits. Under alla förutsättningar är den endovaskulära behandlingen ojämnt fördelat över landet (Tabell 3).

Den begränsade faktorn är ofta tillgången till interventionist, dvs. den person som genomför ingreppet. Samtidigt måste man ha klart för sig att endovaskulära ingrepp kräver ett omfattande teamarbete, innefattande neurointerventionist, neuroradiolog, neuroanestesiolog, strokeinriktad neurolog och neuroinriktad operationspersonal.

Ytterligare en utmaning är att triagera patienterna till rätt vårdnivå. Om vi redan i ambulansen kunde förutsäga att det rör sig om en stor propp i hjärnan, där vi i dag vet att trombektomi kan fungera, men IV trombolys sällan fungerar, så är det mer tidseffektivt att dirigera transporten till det center där det är möjligt att genomföra trombektomi. Subanalyser av de genomförda studierna har nämligen visat att handläggningen fördröjs mer än en timme, om patienter först förs till ett sjukhus där det inte är möjligt att genomföra trombektomi.

Sammanfattningsvis har vi nu fått en mycket effektiv behandling för akut stroke som behöver spridas över hela landet.

mRS 0-2 vid 90 dagar		Symtomatisk blödning		Komplikation (antal)	Mortalitet	
Kontroll	TE+	Kontroll	TE+		Kontroll	TE+
19 %	33 %	6,4 %	7,7 %	Embol (13)	22 %	21 %
29 %	53 %	2,7 %	3,6 %	Perfor (1)	19 %	10 %
40 %	71 %	6 %	0 %	Perfor (1) Embol (2)	20 %	9 %
36 %	60 %	3 %	0 %	SAH (4)	12 %	9 %
28 %	44 %	1,9 %	1,9 %	Perfor (5) Embol (5)	16 %	18 %
29 %	53 %	2,7 %	3,6 %	Perfor (1)	19 %	19 %
42 %	54 %	IU	IU	Perfor (1) Embol (2)	13 %	13 %

Potentiella bindningar till läkemedelsföretag eller företag som tillverkar devices i artikeln: inga uppgivna.

REFERENSER

1. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013; 368:893-903.

2. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368:914-923.

3. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368:904-913.

4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:11-20.

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

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
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



Term	Förklaring
Trombektomi	Trombektomi är en endovaskulär metod där man med kateter (vanligtvis från lumsken) mekaniskt avlägsnar en propp i hjärnan
IV	Intravenös
DT DT-angio DT-perfusion	Datortomografi (i denna artikel underförstått av hjärnan) DT av tillförande kärl till hjärnan samt de intrakraniella kärlen DT-undersökning av hjärnans perfusion och genomblödning
MRT	Magnetresonanstomografi ("Magnetkamera") av hjärnan
Device	Engelskt ord som i denna artikel syftar på olika typer av anordningar som avlägsnar en tromb. Kan vara en omvänd korkskruv eller slynga (äldre teknik, används numera i begränsad omfattning), sug, eller som i de flesta framgångsrika studierna - stent-retriever (Bild 2).
Främre cirkulationen	Syftar på den del av hjärnan som försörjs av karotis-artärerna
Proximal ocklusion av den främre cirkulationen	Brakar avses stopp i ett större kärl till hjärnan eller inne i hjärnan. Vanligen syftar man på följande kärl, i kombination eller separat: 1) a karotis interna 2) a cerebri medias första del (förkortas M1) 3) a cerebri anterioris första del (förkortas A1) T-ocklusion är ett stopp i a karotis internas distala del + A1 och M1. På angiografi ser det ut som ett stort T.
Penumbra	Penumbra syftar på det område, utanför infarkt-kärnan, som går att rädda från celldöd.
Kollateral cirkulation	I hjärnan finns det tre samverkande arteriella system som kan utgöra reservcirkulation - hjärnans kollaterala cirkulation: 1) Circulus arteriosus Willisii (Willis ring) 2) Extrakraniella arteriella kollateraler. 3) Leptomeningiala kollateraler. Mest är känt om Willis ring men utfallet av stroke är även beroende av den extrakraniella och de leptomeningiala kollateralerna. Den kollaterala cirkulationen varierar mycket mellan olika individer och är säkert en starkt bidragande orsak till olika utfall efter stroke. ¹⁴

Faktaruta. Förklaring av termer och förkortningar som används i artikeln.

5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:1019-1030.

6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015; 372:1009-1018.

7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent retriever thrombectomy after intravenous tPA VS tPA alone. N Engl J Med 2015; 372:2285-2295

8. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2296-2306

9. Mocco J. THERAPY. Preliminary results. Oral presentation ESOC 2015 Glasgow. 10. Bracard S. THRACE. Preliminary results. Oral presentation ESOC 2015 Glasgow

11. Riksstroke årsrapport 2014 (preliminär version). Sid 53. Nedladdat 2015-08-04. Adress: <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>

12. Grotta JC, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials. Stroke 2015; 46(6):1447-1452.

13. Riksstroke årsrapport 2014 (preliminär version). Sid 93. Nedladdat 2015-08-04. Adress: <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>

14. Liebeskind DS. Collateral circulation. Stroke 2003 Sep; 34(9):2279-2284.



ERIK LUNDSTRÖM
Sektionsöverläkare R15, medicine doktor
Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
erik.lundstrom@ki.se

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.^{1/*}

JAG ÄR VÄLBEPÖVAD

XEOMIN® har använts mer än 1,2 miljoner patientår över hela världen.²

JAG KAN FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.¹

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

*Komplexbildande proteiner kan öka risken för antikroppsbildning.³⁻⁴



Makar till personer med stroke

En avsevärd andel av makar och sambor till personer som haft stroke upplever lägre hälsorelaterad livskvalitet än makar till friska kontrollpersoner sju år efter partners insjuknande. Störst risk att påverkas har de som ger ett omfattande stöd till partnern och som saknar eget socialt stöd. Den hälsorelaterade livskvaliteten var även relaterad till strokepatientens grad av funktionshinder, kognitiva svårigheter och depression. Detta visar en ny studie, som här presenteras av **Josefine Persson, Christian Blomstrand** och **Gunilla Forsberg-Wärleby**, samtliga verksamma vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Stroke är en av våra stora folksjukdomar och är den somatiska sjukdom som kräver flest vård dygn på svenska sjukhus. Effektivare behandling innebär att fler räddas till livet och att andelen patienter med svårare motoriska restsymtom har minskat. Många med "lindrig stroke" drabbas dock av "dold" problematik i form av kognitiva funktionsnedsättningar och/eller hjärntrötthet och kan under lång tid vara i behov av stöd från sina anhöriga för att hantera vardag och sociala relationer.¹ Strokepatienters behov av stöd i vardagen underskattas ofta genom den dolda problematiken, vilket medför att anhörigas insatser ofta sker i det tysta.

I Sverige insjuknar årligen 25.000–30.000 personer i stroke. Av dem som insjuknar är 20 procent i arbetsför ålder. Man ser generellt en minskande incidens, framför allt i högre åldrar, men bland yngre ses snarare en tendens till ökning.² Av strokepatienter under 75 år bor 90 procent i eget hem, många med stöd från samhället och familjen. Av samhällets stöd dominerar den kommu-

nilket kan ha avsevärda konsekvenser i vardagen för hela familjen med inverkan på deras hälsorelaterade livskvalitet.⁵

BAKGRUND TILL STUDIEN

Begreppet hälsorelaterad livskvalitet innefattar de delar av livskvaliteten som påverkas av hälsa, sjukdom eller av en skada. Det finns instrument för att mäta personers hälsorelaterade livskvalitet, varav SF-36 är den globalt mest använda skalan för hälsostatus. SF-36 består av åtta domäner: Fysisk funktion, Rollfunktion – fysiska orsaker, Smärta, Generell hälsa, Vitalitet, Social funktion, Rollfunktion – emotionella orsaker och Mental hälsa. De fyra först nämnda är fysiska domäner och de fyra sist nämnda är mentala domäner.⁶

Tidigare studier av makars hälsorelaterade livskvalitet i ett kortare tidsperspektiv har visat att det som påverkat hälsan negativt är makens egen ålder och funktionsnedsättning hos partnern med stroke.⁵ Däremot är kunskapen om makars hälsorelaterade livskvalitet i ett

samt att identifiera faktorer hos båda makarna som kan ge upphov till nedsatt livskvalitet.

STUDIENS GENOMFÖRANDE

I studien ingår 248 makar till personer med stroke och 245 makar till friska kontrollpersoner. Studien är en del av "Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke" (SAHLSIS)⁷ vilken omfattar vuxna personer som insjuknat med ischemisk stroke före 70 års ålder. Under åren 1998 till 2003 rekryterades konsekutivt 600 patienter från fyra strokeenheter i Västsverige. Dessa ålders- och könsmatchades med 600 friska kontrollpersoner som valts ut slumpmässigt från en grupp deltagare i en populationsbaserad hälsoundersökning från samma geografiska områden.

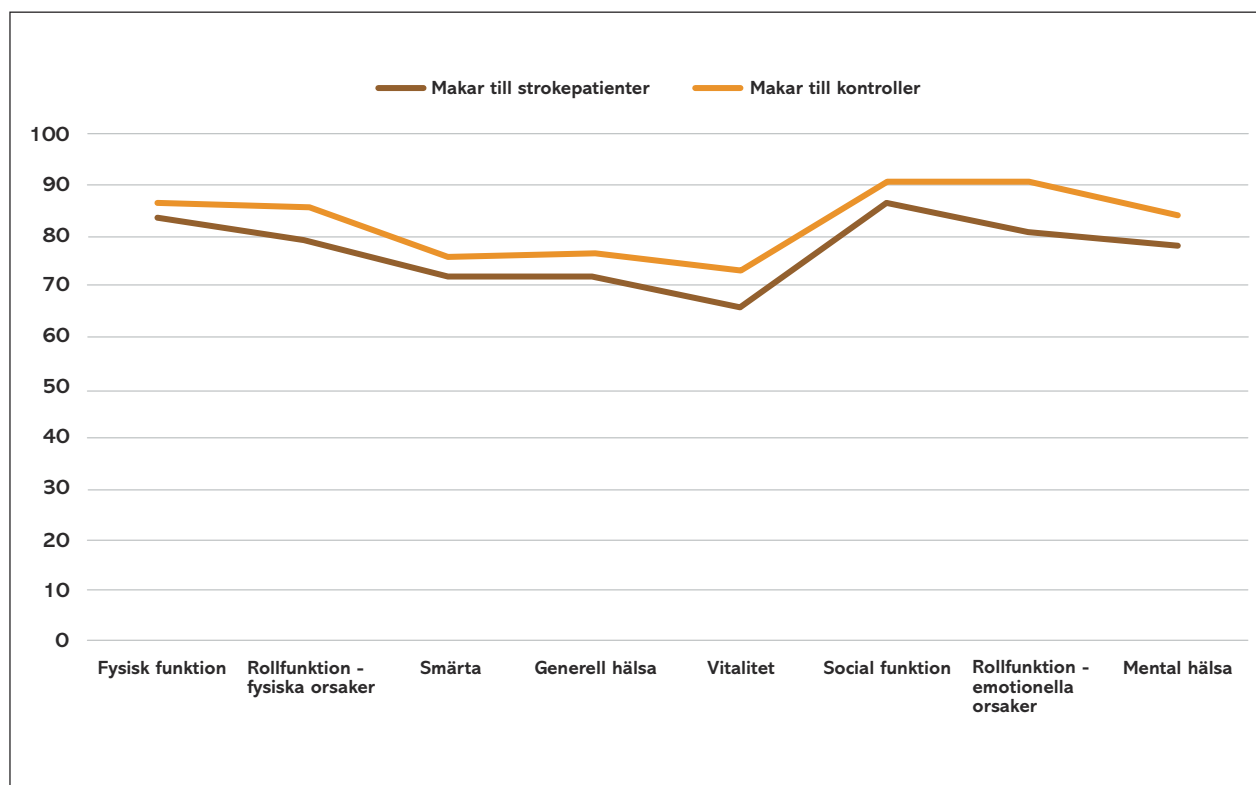
Samtliga deltagare följdes upp sju år efter insjuknandet med omfattande datainsamlingar inom samtliga ICF-domäner, där också kognitiva och emotionella aspekter inkluderades. Vid sjuårsuppföljning inkluderades även sammanboende makar eller sambor till så

upplever långsiktigt nedsatt hälsorelaterad livskvalitet

nala omsorgen men familjens insatser överstiger vida denna.³ Att stödja en närstående som insjuknat i stroke upplevs ofta som naturligt, men kan samtidigt vara omfattande och påverka övriga familjemedlemmars hälsa negativt.⁴ Strokesjukdomen medför ofta en komplex symtombild med fysiska, kognitiva och emotionella funktionsnedsättningar

längre tidsperspektiv relativt okänd. Ett flerårigt perspektiv kan påverkas av många faktorer som funktionsförmåga, anpassning till en ny situation och utveckling av båda makarnas hälsotillstånd. Studiens syfte var därför att undersöka fysisk och mental hälsa hos makar till personer som insjuknat i stroke "mitt i livet" i ett långtidsperspektiv,

väl personerna med stroke och kontroller som en tvärsnittsstudie. Data om personerna med stroke samlades in vid besök hos läkare och forskningssjuksköterska, medan data om kontroller och makars/sambors hälsorelaterade livskvalitet, mätt med SF-36, samlades in via postenkät.



Figur 1. Hälsoprofil för makar till personer som haft stroke och makar till kontroller.

	Makar till stroke-patienter Medel (SD) Median (Q ₁ -Q ₃)	Makar till kontroller Medel (SD) Median (Q ₁ -Q ₃)	P-värde
Fysisk funktion	83,8 (20,5) 90 (75-100)	87,0 (17,5) 95 (80-100)	0,177
Rollfunktion – fysiska orsaker	78,9 (35,5) 100 (75-100)	85,6 (31,6) 100 (100-100)	0,006
Smärta	72,4 (26,7) 74 (51-100)	76,0 (26,1) 84 (52-100)	0,149
Generell hälsa	71,5 (23,1) 77 (55-92)	76,5 (21,4) 82 (66-95)	0,013
Vitalitet	66,1 (24,0) 70 (55-85)	73,3 (21,8) 80 (60-90)	<0,001
Social funktion	86,7 (21,1) 100 (75-100)	90,6 (18,5) 100 (88-100)	0,045
Rollfunktion- emotionella orsaker	80,5 (34,8) 100 (67-100)	89,8 (26,9) 100 (100-100)	<0,001
Mental hälsa	78,3 (20,0) 84 (64-92)	84,2 (15,9) 88 (76-96)	<0,001

Tabell 1. Hälsorelaterad livskvalitet redovisad per SF-36-domän för makar till personer som haft stroke och makar till kontroller.

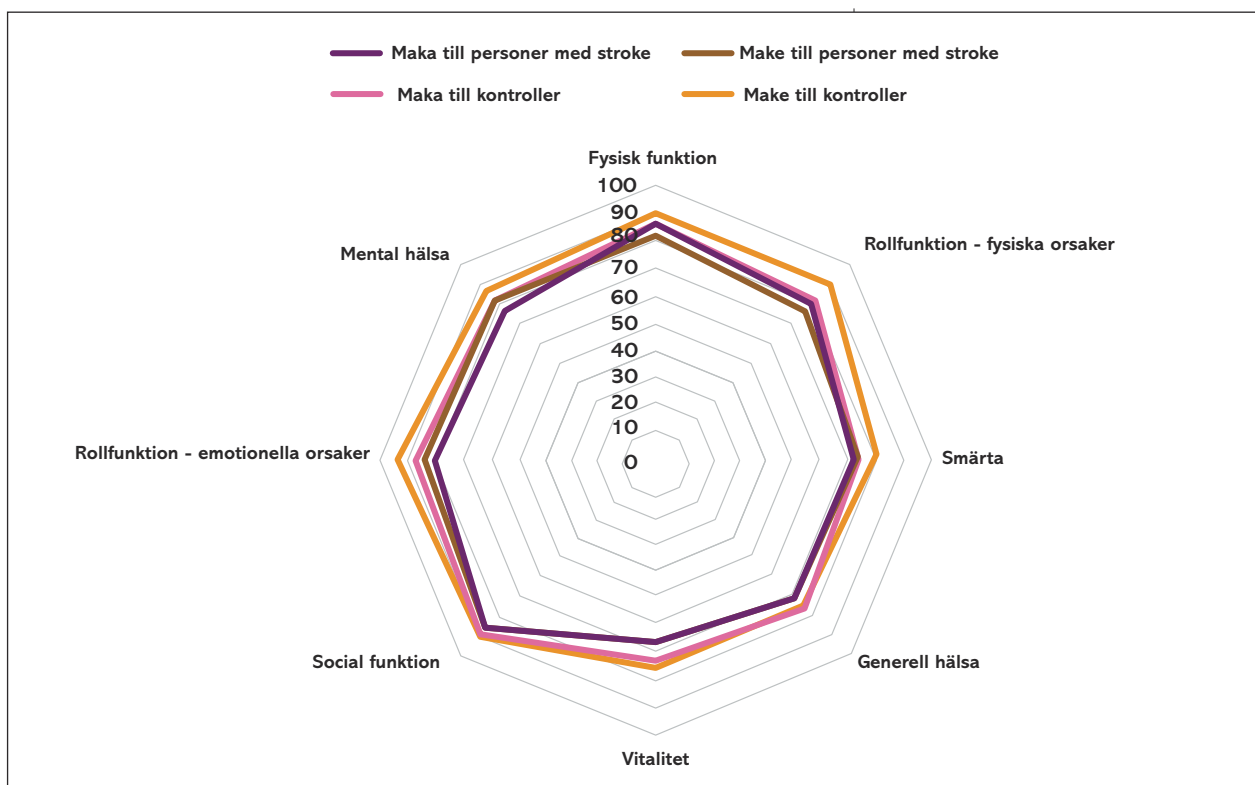
Källa: Persson J, Holmegaard L, Karlberg I, Redfors P, Jood K, Jern C, Blomstrand C, Forsberg-Wärleby G. Spouses of Stroke Survivors Report Reduced Health-Related Quality of Life Even in Long-Term Follow-up: Results From Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. Stroke. 2015;46(9):2584-90

MAKARS HÄLSORELATERADE LIVS-KVALITET

Hälsoprofilen utifrån SF-36 visar att makar till strokepatienter värderade sin hälsa lägre i alla åtta domäner, jämfört med makar till friska kontroller (Figur 1). Resultatet visar att det var statistiskt signifikanta skillnader mellan hur makar till personer med stroke och makar till kontroller skattade sin hälsa i domänerna fysisk rollfunktion, generell hälsa, vitalitet, social funktion, emotionell rollfunktion och mental hälsa (Tabell 1). Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan manliga och kvinnliga makar till strokepatienter. Däremot rapporterade kvinnliga makar till de friska kontrollerna sämre fysisk rollfunktion, mer smärta och lägre mental hälsa jämfört med manliga makar (Figur 2).

FAKTORER SOM PÅVERKAR MAKARS MENTALA OCH FYSISKA HÄLSA NEGATIVT

Makarnas fysiska hälsa påverkades negativt av egen ålder och partners grad av funktionshinder. Den mentala hälsan påverkades negativt av partners grad av funktionshinder, kognitiva svårigheter och depressiva symtom samt makarnas upplevelse av brist på socialt stöd (Tabell 2).



Figur 2. Hälsoprofil för makar till personer som haft stroke och makar till kontroller uppdelat på kön.

SF-36-domäner	Prediktor	P-värde	OR (95% CI)*
Fysisk funktion	Makars ålder	<0,001	0,91 (0,88-0,94)
Rollfunktion - fysiska orsaker	Makars ålder	0,026	0,96 (0,94-1,00)
	Funktionshinder	0,016	0,73 (0,57-0,94)
Generell hälsa	Makars ålder	<0,001	0,96 (0,93-0,98)
	Funktionshinder	0,039	0,76 (0,61-0,99)
Vitalitet	Depression†	0,006	0,89 (0,81-0,97)
Social funktion	Depression†	0,039	0,92 (0,84-1,00)
	Kognitiva svårigheter	0,006	1,21 (1,06-1,38)
Rollfunktion - emotionella orsaker	Funktionshinder	0,028	0,74 (0,57-0,97)
	Makars brist på socialt stöd	0,023	0,63 (0,43-0,94)
Mental hälsa	Depression†	0,013	0,91 (0,84-0,98)
	Funktionshinder	0,005	0,67 (0,51-0,89)
	Makars brist på socialt stöd	0,007	0,59 (0,40-0,87)

Tabell 2. Prediktorer för nedsatt hälsorelaterad livskvalitet för makar till personer som haft stroke.

* OR är associerad med en enhets ökning av prediktorerna. För depression och funktionshinder indikerar högre poäng svårare utfall. För kognitiv funktion indikerar lägre poäng svårare utfall.

† Prediktorn gäller depressiva symtom hos personer som haft stroke.

Källa: Persson J, Holmegaard L, Karlberg I, Redfors P, Jood K, Jern C, Blomstrand C, Forsberg-Wärleby G. Spouses of Stroke Survivors Report Reduced Health-Related Quality of Life Even in Long-Term Follow-up: Results From Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. Stroke. 2015;46(9);2584-90

”Strokesjukdomen medför ofta en komplex symtombild med fysiska, kognitiva och emotionella funktionsnedsättningar vilket kan ha avsevärda konsekvenser i vardagen för hela familjen med inverkan på deras hälsorelaterade livskvalitet.”

DISKUSSION

I denna långsiktiga uppföljning fann vi att makar till personer med stroke värderade sin hälsorelaterade livskvalitet lägre i jämförelse med makar till friska kontroller, sju år efter strokeinsjuknandet. I studiepopulationen med personer som insjuknat i en stroke ”mitt i livet” hade de flesta drabbats av en lindrig stroke avseende motorik och förmåga till daglig aktivitet, men sju år efter insjuknandet värderade ändå makarna sämre mental hälsa än makar till friska kontroller.

Tidigare studier har visat att stöd till en familjemedlem med stroke kan ha en negativ påverkan på makens och övriga familjemedlemmars mentala hälsa.⁸ Studierna visar även att makarnas mentala hälsa är relaterad till hur de upplever praktiska och sociala förändringar som inträffar efter ett strokeinsjuknande, samt deras egen hälsa och copingförmåga över tid. Våra resultat belyser den inverkan på makarnas mentala hälsa som kan inträffa, vilket kan vara på grund av krävande förändringar i livssituationen för alla familjemedlemmar, inte bara under de första åren efter ett strokeinsjuknande utan även på lång sikt.

Makar till strokepatienter värderade även sin generella hälsa lägre jämfört med makar till kontroller. Enligt tidigare studier finns det evidens för påverkan på den mentala hälsan hos makar, medan studier om påverkan på den fysiska hälsan visar motstridiga resultat. Tidigare studier har emellertid belyst att risken för hjärt- och kärlsjukdomar och stroke ökar hos makar,⁹ samt att det finns en ökad risk för förtidig död hos makar och övriga familjemedlemmar.¹⁰

Med detta kan man anta att en långvarig anhörigroll påverkar den generella hälsan negativt genom långvarig oro, nedstämdhet, stress och belastning.

Den ökade ohälsan kan också ha sin grund i en samsjuklighet, där maken kan ha liknande livsstil och gemensamma riskfaktorer som sin partner med stroke. Med detta i åtanke skulle samhällets stöd också kunna syfta till hälsopromotion och uppmuntra till en mer hälsosam livsstil för båda parter. Orsaken till makarnas försämrade generella hälsa måste dock undersökas djupare. Vår studie visar även att förmåga att utföra fysiska aktiviteter skattades lägre hos många makar. Detta kan ha konsekvenser för makarnas förmåga att ge stöd till sin partner med stroke, vilket hänsyn bör tas till när samhället bidrar med stöd till personen med stroke.

Våra resultat visade inga skillnader i någon av de åtta SF-36 domänerna mellan könen i gruppen makar till personer med stroke, i motsats till gruppen makar till friska kontroller. Detta kan indikera att de stödsatser och den omvårdnad som ges av makar till personer med stroke har samma inverkan på män och kvinnors hälsorelaterade livskvalitet sju år efter strokeinsjuknandet.

De främsta faktorerna som påverkade makarnas fysiska hälsa negativt var makarnas egen ålder samt graden av funktionshinder hos personen med stroke. Faktorerna som påverkade makarnas mentala hälsa negativt var depressiva symtom, kognitiva svårigheter och grad av funktionshinder hos personen med stroke samt makarnas upplevelse av brist på eget socialt stöd. Dessa resultat överensstämmer med tidigare studier som har visat att funktionell status,

depressiva symtom och neurologiska bortfall hos strokepatienten är faktorer som påverkar familjens börda under första året efter stroke. Resultaten från vår studie visar att samma faktorer även har samband med makarnas mentala och fysiska hälsa i ett långtidsperspektiv. Detta understryker vikten av att behandla depression och att genomföra rehabiliterande och stödjande insatser i ett tidigt skede efter strokeinsjuknandet. I vår studiepopulation med strokepatienter med fysiskt mild stroke är det en stor andel som däremot kan ha kognitiva svårigheter av olika slag och grad. Det är troligt att sådana svårigheter och förändringar i känslomässiga reaktioner även kan påverka graden av beroende av anhöriga, vilket kan vara betungande för familjen i ett långsiktigt perspektiv. Detta betonar vikten av att identifiera även dolda kognitiva svårigheter och för samhället att bidra med information och utbildning till familjerna och till kommunernas anhörigstödjare om dessa och hur man kan finna strategier för bättre hantering av vardagen.

KONKLUSION

Slutsatsen från studien är att många sammanboende makar eller sambor till personer med stroke upplever en försämrad generell och mental hälsa också i ett långtidsperspektiv. Detta kan påverka förmåga till delaktighet i egna aktiviteter och sociala relationer. Att erbjuda makar tidigt insatta, långsiktiga och för familjen anpassade stödsatser och hälsofrämjande insatser kan antas öka chansen till förbättrad livskvalitet och minska risken för ohälsa.

REFERENSER:

1. Carlsson G, Möller A, Blomstrand C. A qualitative study of the consequences of 'hidden dysfunctions' one year after a mild stroke in persons >75 years. *Disabil Rehabil* 2004; 26:1373-1380.
2. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke* 2013; 44:2388-2393.

3. Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients: the Göteborg 70+ stroke study. *Stroke* 2003; 31:2569-2588.

4. Forsberg-Wärleby G, Möller A, Blomstrand C. Life satisfaction in spouses of patients with stroke during the first year after stroke. *J Rehabil Med* 2004; 36:4-11.



JOSEFINE PERSSON,
MSc, hälsoekonom och doktorand,
Institutionen för neurovetenskap och
fysiologi, Sahlgrenska akademien vid
Göteborgs universitet
josefine.persson@vgregion.se

5. Saban KL, Sherwood PR, DeVon HA, Hynes DM. Measures of psychological stress and physical health in family caregivers of stroke survivors: a literature review. *J Neurosci Nurs* 2010; 42:128-138.

6. Sullivan M, Karlsson J. The Swedish SF-36 Health Survey III. Evaluation of criterion-based validity: results from normative population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1105-1113.

7. Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke* 2005; 36:1383-1387.



CHRISTIAN BLOMSTRAND
senior professor i neurologi, Institutionen
för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska
akademien vid Göteborgs universitet
christian.blomstrand@neuro.gu.se

8. Opara JA, Jaracz K. Quality of life of post-stroke patients and their caregivers. *J Med Life* 2010; 3:216-220.

9. Haley WE, Rooth DL, Howard G, Safford MM. Caregiving strain and estimated risk for stroke and coronary heart disease among spouse caregivers: differential effects by race and sex. *Stroke* 2010; 41:331-336.

10. Perkins M, Howard VJ, Wadley VG, Crowe M, Safford MM, Haley WE. Caregiving strain and all-cause mortality: evidence from the REGARDS study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013; 68:504-12.



GUNILLA FORSBERG-WÄRLEBY
med dr, leg arbetsterapeut, specialist i arbets-
terapi inom hälso- och sjukvård, Institutionen
för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska
akademien vid Göteborgs universitet
gunilla.forsberg-warleby@neuro.gu.se



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** 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** 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
Hemsida: www.pharma-industry.se

Kalcitoningenrelaterad peptid och dess roll vid **migrän**

Kalcitoningenrelaterad peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP) har visat sig ha en nyckelroll vid primära huvudvärkssjukdomar som migrän och Hortons huvudvärk. Upprepade studier visar att CGRP är den enda signalsubstansen som frisätts och kan relateras till graden av smärta. I denna artikel ger professor **Lars Edvinsson**, Lunds universitet, en bakgrund till den kliniska forskning som nu bedrivs för att utveckla migränbehandlingar riktade mot CGRP.



"Migrän är en sjukdom som har mycket stora socioekonomiska konsekvenser för samhället och som inverkar starkt på patientens livskvalitet."

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen med en prevalens på 14,7 procent och rankas som nummer 7 bland de mest invalidiserande sjukdomarna. Prevalens under 1 år i USA var 11,7 procent; 17,1 procent bland kvinnor och 5,6 procent bland män. De flesta patienter behandlar enbart akuta anfall av migrän, men uppåt fyrtio procent borde ha nytta av profylaktisk medicinering.

Migrän är en sjukdom som har mycket stora socioekonomiska konsekvenser för samhället och som inverkar starkt på patientens livskvalitet. Tillståndet karakteriseras av återkommande attacker av smärta och vissa associerade symtom, som

vanligtvis varar från 4 till 72 timmar. Sjukdomen har vissa drag gemensamma med episodiska smärtsjukdomar (självbegränsade attacker av smärta) och kan därför bäst beskrivas som en kronisk episodisk störning. Migrän delas in i fem huvudkategorier, där de två viktigaste och vanligaste är migrän utan aura och migrän med aura. Aura är det enda som skiljer dessa två subtyper, medan smärta och migränassocierade symtom är identiska. Kriterierna för migrän utan aura kan beskrivas som en kombination av vissa smärtkarakteristika och migränassocierade symtom.

KALCITONINGENRELATERAD PEPTID

Kalcitoningenenrelaterad peptid (CGRP) är en 37 aminosyror lång neuropeptid som identifierades i den intrakraniella cirkulationen för mer än två decennier sedan.¹ Man fann tidigt att kalcitoningenen oväntat kodade för två olika mRNA, antingen kalcitonin-mRNA eller α -CGRP-mRNA beroende på anatomisk lokalisering. Medan genprodukten kalcitonin dominerar i sköldkörteln är α -CGRP den dominerande produkten i nervsystemet.¹ Även en andra CGRP-gen har upptäckts. Denna gen kodar för β -CGRP och uttrycks främst i tarmsystemets sensoriska nerver. De två formerna α - och β -CGRP avviker från varandra med tre aminosyror, men har samma vasodilaterande effekt på kärlsystemet. CGRP kan utöva sina effekter genom flera olika receptorer, inklusive CGRP-receptorn, kalcitoninreceptorn samt amylin- och adrenomedullinreceptorerna. Dessa receptorer är strukturellt mycket närstående. CGRP-receptorn består av två komponenter: CLR (calcitonin receptor-like receptor) och RAMP1 (receptor activity modifying protein 1), som båda kopplar till RCP (receptor component protein).² De andra medlemmarna i familjen har liknande receptorkonstruktion: adrenomedullinreceptorn består av CLR plus RAMP2 eller RAMP3, kalcitoninreceptorn består av kalcitonin plus RAMP1, och amylinreceptorn av kalcitonin plus RAMP2 eller RAMP3.

"Den mest kända effekten av CGRP är dess påverkan på blodkärl; den utgör en av de mest potenta kärlvidgande endogena substanserna, speciellt vad gäller artärer och arterioler."

LOKALISATION AV CGRP I STRUKTURER RELATERADE TILL MIGRÄN

CGRP uttrycks allmänt i både centrala och perifera nervsystemet. Celler som innehåller CGRP har hittats i ett antal områden i CNS: hypotalamus, hippocampus, ventromediala kärnan i talamus, periventriculära grå substansen och mitthjärnan (mesencefalon). Man har konstaterat att peptiderga fibrer som innehåller CGRP innerverar främre hypofysen, men även lillhjärnan och främre olivkomplexet, vilket antyder att de kan ha en viktig neuromodulatorisk roll.³

Den mest kända effekten av CGRP är dess påverkan på blodkärl; den utgör en av de mest potenta kärlvidgande endogena substanserna, speciellt vad gäller artärer och arterioler. De intrakraniella blodkärlen innerveras av sensoriska fibrer som innehåller CGRP i myeliniserade C-fibrer, medan tunt myeliniserade A δ -fibrer innehåller CGRP-receptorelement som CLR och RAMP1; dessa har båda sitt ursprung i trigeminusgangliet. Centralt projicerar de sig till trigeminuskärnan (TNC) och till motsvarande områden i C1–3-nivåerna. Injektion av biotinylerat dextranamin (BDA) i ventrolateral dorsalthornet (C1–2, lamina I–II) har visat att dessa

fibrer projicerar sig till flera kärnor i pons och i mitthjärnan, inklusive den periakveduktala grå substansen PAG, och till talamus.

En serie studier på människa där vi analyserade neuropeptidinhållet i jugularisvenen i samband med akuta anfall av migrän visade att endast CGRP-frisättningen ökade.⁴ Den ökade frisättningen korrelerade med intensiteten i huvudvärken och normaliserades av behandling med triptaner.^{4,5} Dessa fynd har bekräftats av andra och resulterat i att flera läkemedelsbolag (oberoende av varandra) skapat en serie av små CGRP-receptorblockerare i syfte att bryta det akuta migränanfallet. Farmakologiska studier har visat att dessa har en kompetitiv antagonistisk effekt och fäster på CLR/RAMP1-komplexet. Då det finns vissa skillnader i strukturen av RAMP1 mellan primater och övriga species, visade det sig att dessa antagonister var mycket mera potenta på humana CGRP-receptorer.

CGRP-RECEPTORANTAGONISTER I KLINIKEN

Ett flertal CGRP-receptorantagonister (gepanter) har studerats och har visat klinisk effekt vid akut migränbehandling. Den första av dessa var olcegepant som är en mycket potent CGRP-receptorantagonist och som i en fas 2-studie vid intravenös administration har visat sig vara effektiv,⁶ men som är en dipeptid och därmed ej lämplig för oral beredning.

Telcagepant är en CGRP-receptorantagonist som kan tas peroralt och som i en lång serie studier av akut migrän visat sig bryta migränsmärtan, minska illamående samt ljud- och ljuskänslighet. Liksom olcegepant är telcagepant en mycket selektiv CGRP-receptorantagonist och har visat sig vara effektiv i doserna 150 och 300 mg.⁷ Andra gepanter som studerats visade också positiva resultat vid klinisk prövning, men har det gemensamma problemet att de associerats med ökad nivå av leverenzym i blodet, varför man nu avbrutit den fortsatta utvecklingen av dessa.

Då CGRP och CGRP-receptorn finns såväl i periferin som i CNS har man länge diskuterat var antagonister som gepanter och även agonister som triptaner har sin huvudsakliga verkan. Tidiga mätningar av sumatriptan har visat på låga nivåer efter en akut administration i CSF; uppskattningsvis 2–3 procent. Telcagepant är ett substrat för PGP (ett enzym-system som finns i hjärnans blodkärl och som förhindrar passage av vissa molekyler), vilket gör att dess möjlighet att passera blod-hjärnbarriären begränsas till ungefär 1,3 till 1,6 procent. Därmed skulle en klinisk koncentration efter oral administration av 150 mg och 300 mg kunna översättas till en koncentration i cirkulationen som är långt över telcagepantens K_i för att blockera CGRP-receptorer. Detta baseras på experiment som utförts på apa. Den potentiella koncentrationen i cerebrospinalvätskan (CSF) för telcagepant uppskattas vid klinisk dosering till mellan ≈ 36 nmol/l och 75 nmol/l, vilket ligger över K_i (0,77 nmol/l) och koncentrationen för 50 procents hämning av effekten (IC_{50}) (2,2 nmol/l) för telcagepant. Dessa data visar således att telcagepant kan behöva passera blod-hjärnbarriären till CNS för att nå sitt mål och uppnå akut effekt vid migrän. Uppgifterna måste dock tolkas med försiktighet, eftersom CSF-nivåer inte kan likställas med koncentrationen på receptorn. Resultaten tyder på att

engagemang av centrala CGRP-receptorer kan krävas för att uppnå maximal antimigrän effekt. Emellertid har studier med PET (positronemissionstomografi) visat att telcagepant i klinisk dos har mycket låg receptorbindning i CNS och att en 10 gånger högre dos av antagonisten visserligen kan blockera centrala CGRP-receptorer, men detta påverkar ej den kliniska effekten.⁸

"Samtliga dessa substanser har visat god klinisk effekt, vilket tyder på att CGRP har en nyckelroll i patofysiologin vid migrän."

ANTIKROPPAR MOT CGRP OCH CGRP-RECEPTORN

Huvudvärksforskningen kring CGRP har nu skiftat fokus från små molekyler vid akut migränanfall till utveckling av monoklonala antikroppar som profylaxbehandling av frekvent episodisk migrän (<15 huvudvärksdagar per månad) och kronisk migrän (>15 huvudvärksdagar per månad med minst 8 dagar med migrän). Denna senare grupp omfattar 1-3 procent av den vuxna befolkningen och är den diagnos som specialiserade huvudvärkskliniker ser mest. OnabotulinumtoxinA, som är ett medel som är godkänt av Läkemedelsverket i Sverige, ska enligt riktlinjer injiceras på 31 perikraniella ställen var tredje månad hos de patienter där man finner klinisk effekt. I en framtid kan CGRP-antikroppar komma att bli ett alternativ. Man har nu publicerat fas II-studier av tre olika antikroppar mot CGRP: ALD430,⁹ LY2951742¹⁰ och TEV-48125¹¹ vilka alla hade en signifikant effekt mot frekvent episodisk migrän. Vidare har en studie publicerats där man fann en god respons hos individer med kronisk migrän av TEV-48125.¹² Antikropparna gav en signifikant reduktion i antal migrändagar jämfört med placebo. Man såg inte några biverkningar i dessa tidiga studier, vilket var betryggande, men vi får avvakta det fortsatta utvecklingsprogrammet.

Amgen (USA) har utvecklat en antikropp riktad mot CGRP-receptorn, dvs den har ett distinkt annat mål. Data presenterades vid International Headache Society's världskongress i Valencia nyligen. Man rapporterade i stort liknande fynd som ovan, med positivt utfall vad gäller reduktion i antal migrändagar och inte några tydliga biverkningar. Det finala manuskriptet är under tryckning.

Sammanfattningsvis tycks kraniell smärta involvera CGRP. Genom att CGRP-nivåerna ökar i samband med migränanfall uppfattas denna neuropeptid som en molekyl av centralt intresse för migränbehandlingen. Detta stöds av de kliniska försök som gjorts med såväl de små molekylerna gepanterna (CGRP-receptorantagonisterna) som de molekylärt stora antikropparna. Samtliga dessa substanser har visat god kli-

nisk effekt, vilket tyder på att CGRP har en nyckelroll i patofysiologin vid migrän. Den kvarvarande frågan om var de verkar, kan eventuellt ha fått sitt svar då antikropparna är så stora att de inte kan passera blod-hjärnbarriären, utan får antas verka på andra delar av det trigeminala systemet som t.ex. trigeminusgangliet.



LARS EDVINSSON

Professor, överläkare, avdelningen för medicin,
Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds
universitet
lars.edvinsson@med.lu.se

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. Cephalalgia. 2004;24:611-22.
2. Hay DL, Poyner DR, Quirion R. International Union of Pharmacology. LXIX. Status of the calcitonin gene-related peptide subtype 2 receptor. Pharmacol Rev. 2008;60:143-5.
3. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol. 2010;6:573-82.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28:183-7.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. 1993;33:48-56.
6. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004;350:1104-10.
7. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. Neurotherapeutics. 2010;7:164-75.
8. Hostettler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohorquez S, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. J Pharmacol Exp Ther. 2013;347:478-86.
9. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol. 2014;13:1100-07.
10. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2014;13:885-92.
11. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14:1081-90.
12. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14:1091-100.

Neurologiveckan

Örebro den 16-20 maj, 2016



*Var med
och skapa
neurologi-
tradition!*

Svenska Neurologiföreningen förbereder sig nu för fullt för den andra Svenska Neurologiveckan som äger rum i Örebro den 16 – 20 maj. Det kan låta förmått att prata om tradition när något inträffar för andra gången men i det här fallet känner vi oss inte oroliga för att kunna göra det. Den första Svenska Neurologiveckan var nämligen inget som passerade obemärkt förbi utan har uppmärksammats både inom och utanför neurologikretsarna i Sverige. Till exempel står redan flera mötesarenor på kö för att få vara värd för mötet. Som tidigare beslutat kommer mötet 2016 att äga rum i Örebro och värd för mötet blir således Sveriges yngsta universitetsklinik i Neurologi, vilket vi tror borgar för ett möte präglad av framsynhet och vitalitet.

I utvärderingsarbetet av Svenska Neurologiveckan i Umeå har vi försökt fånga upp de förslag till förbättringar som kom fram i enkäterna som skickades ut till mötesdeltagarna efter mötet men grundstrukturen behåller vi intakt. Den övergripande återkopplingen var nämligen att vi på det hela taget träffat rätt med mötet varför vi jobbar på att successivt förfina strukturen och undviker stora förändringar år från år. Vi tror att mötet har en mycket stor utvecklingspotential där man kan tänka sig att olika aktiviteter kan kopplas på allt eftersom men att grundstrukturen med en gedigen genomgång av de stora neurologiska områdena levererat av de neurologiska specialistsällskapen utgör en stabil stomme av neurologisk fortbildning som vi alla behöver, oavsett var och med vad inom neurologin vi jobbar med.

Som ni ser i detta nummer av Neurologi i Sverige så planeras det för ett mycket spännande program till mötet i Örebro.

Det finns några förändringar och nyheter till Svenska Neurologiveckan i Örebro som är värda att nämnas:

ST-halvdagen flyttas till måndag eftermiddag och kommer nu enbart att vara öppen att gå på för ST-läkare i neurologi. Detta gör vi för att säkra ett kravlöst utbildningsklimat där även oerfarna ST-läkare skall känna sig bekväma att delta fullt ut i diskussionerna.

ST-halvdagen ändras nu så att denna i första hand skall avhandla ämnen som har dålig täckning bland SK-kurser. Den kommer därför inte att ha ett av sällskapen som arrangerar utan styrs av ämnet som ST-utskottet väljer för varje möte. Det allmänna utbildningsprogrammet börjar därför inte förän på tisdag morgon och medger en något kortare bortavaro från era hemmakliniker än vid mötet i Umeå.

Som ni ser pågår utvecklingen av Svenska Neurologiveckan för fullt men det allra viktigaste som vi ser det är just momentet att vi får träffas och utbyta erfarenheter från alla hörn i neurologisverige. Vi arbetar i väldigt olika miljöer och har därför mycket att lära av varandras erfarenheter.

Svenska Neurologiföreningen och Neurokliniken på Örebro Universitetssjukhus vill med detta önska er riktigt välkomna till Örebro och den traditionsenliga Svenska Neurologiveckan!

Anders Svenningsson
Ordf i SNF

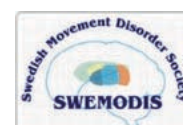
Karin Wirdefeldt
Ordf i organisationskommittén

Martin Gunnarsson
Vch Neurokliniken, Örebro

Preliminär programöversikt

Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag
	Välkomna!	Båttur med MS Lagerbjelke	Morgonaktivitet Beachvolleyboll	
	08.30 Start SNEMA Tema: Myopati	08.30 Start ANS: Varför vaknar inte patienten? Patofysiologi, epidemiologi, diagnostik, behandling och outcome vid koma	09.00 Start SWEMODIS Tema: Dystoni	08.30 Start SMSS: Behandlingskartan för MS: Mycket bättre, men svårare att navigera rätt?
	10.00 Fika SNEMA forts.	10.00 Fika ANS forts.	10.00 Fika SWEMODIS forts.	10.00 Fika SMSS forts.
13.00 Start	12.00 Lunch	12.00 Lunch	12.00 Lunch	Avslutning
ST-utbildning Normaltrycks hydrocefalus	Migränsällskapet Tema: Akut huvudvärk	Program av Neurokliniken i Örebro	Epilepsisällskapet Tema: Rätt läkemedel till din patient med epilepsi	Lunchpåse att ta med
14.30 Fika	14.30 Fika	14.30 Fika	14.30 Fika	
ST-utbildning forts.	Migränsällskapet forts.	Program av Neurokliniken i Örebro forts.	Epilepsisällskapet forts.	
17.00 Möte för ST-läkarna med ST-utskottet ST-pub	17.30 Välkomstmottagning på Elite Stora Hotellet	17.00 Årsmöte	19.00 Middag på Örebro Slott	

Akut Neurologi i Sverige



NATIONELLT KLINISKT NÄTVERKSMÖTE FÖR ALS, STOCKHOLM 1-2 OKTOBER

Värdefulla diskussioner och

Det första nationella kliniska nätverksmötet för ALS hölls i Göteborg i september 2014. Det var ca 70 personer där och mötet var både fantastiskt och gav mersmak. ALS-teamen på Karolinska Universitetssjukhusen i Huddinge och Solna ville göra detta igen, mer och större, och det var därför naturligt att de tog över stafettpinnen. Här refererar **Caroline Ingre**, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, från årets nätverksmöte där hon även bidrog som föreläsare.



Magnus Andersson

Redan för ett år sedan, strax efter sommaren 2014 träffades vi som skulle bli planeringsgruppen för första gången. Vi hade noga tänkt på att många yrkeskategorier skulle vara representerade och gruppen bestod därför av en läkare, en sjuksköterska, en arbetsterapeut, en sjukgymnast, en kurator och en andningssjukgymnast. Anmälningarna till nätverksmötet strömmade in och vi var snart uppe i 200 personer. Till slut fick vi börja tacka nej! Tänk vilket behov det finns att träffa likasinnad ALS-intresserad vårdpersonal spridda över hela Sverige. Delegaterna kom från Umeå, Gävle, Stockholm, Uppsala, Göteborg, Lund, Örebro, Linköping, Karlstad, Eskilstuna, Katrineholm, Västerås, Nyköping, Trollhättan, Borås, Halmstad, Växjö, Motala och Helsingborg. Det var läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, dietister, logopeder, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, andningssjukgymnaster, kuratorer, präster, diakoner och forskningssjuksköterskor.

Morgonen började med ett välkomsttal av *Magnus Andersson*, neurologernas verksamhetschef vid Karolinska Universitetssjukhusen Huddinge och Solna. Han betonade glädjen över att se så många samlade med ett gemensamt int-

möten med kollegor





Ovan t. v. Caroline Ingre
Nedan Louise Britse



resse för ALS, så många olika yrkeskategorier, hur viktigt det är att knyta nätverk över landet och skapa tvärprofessionella team. Magnus blickade även in i framtiden och påpekade att det vi diskuterar på mötet kan ligga till grund för nationell forskning. Sedan var det dags för moderator Lars-Olof Ronnevi att presentera de två dagarnas program med olika teman.

DAG 1 FÖRMIDDAG: VIKT OCH NUTRITION

Första talaren *Caroline Ingre*, neurolog från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, föreläste om "Vikten av vikten". Tanken bakom föreläsningen var att, då det inte finns så många behand-



lingsalternativ för ALS-patienterna är det viktigt att fokusera på det som finns tillgängligt, för att förbättra värden och öka överlevnadstiden för patienterna. Föreläsaren hade läst litteratur i ämnet, som indikerade att ALS-patienter var betjänta av att hålla vikten. Flera studier pekade på att patienterna levde kortare tid och att deras kroppsliga funktion försämrades snabbare, om de vägde mindre ($BMI < 23$) eller hastigt minskade i vikt ($> 10\%$ av den ursprungliga vikten). Studierna mätte tiden från första symtom till död och kroppsfunktionen genom ett funktionalitetsformulär; ALSFRS (ALS Functional Rating Scale). I slutet av föreläsningen ställdes frågorna: Vad kan vi på kliniken göra för att bättre förebygga viktnedgång? Arbeta tidigare och mer

frekvent med dietisterna; vara noga med att väga patienterna, åtminstone vid varje återbesök; vara frikostig med närings-tillägg och arbeta för en tidigare PEG-nedläggning blev svaren efter diskussioner med delegaterna.

Nästa talare var *Peter Elbe*, gastrolog från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, som föreläste om "PEG för nutrition – indikationer och komplikationer att beakta". Han gick först igenom indikationerna för PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi): svalgdysfunktion av olika slag, behov av närings-tillskott, neurologiska sjukdomar, tumörer, trauma. Han fortsatte sedan att prata om komplikationer och vad man som vårdgivare ska tänka på. Infektioner är vanligt förekommande, även ändrat läge

efter byte, reflux och aspiration, smärta, men framför allt läckage. Han gav även en översikt om hur det går till när man lägger ner PEG:en (pull-, push- eller introducer-tekniken).

Nästa talare *Louise Britse*, dietist från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, föreläste om "Nutrition vid ALS". Hon beskrev först hur själva vårdkedjan ser ut och hur hon gör en nutitionsbedömning. Hon berättade om portionsguider, som är viktiga att använda då patient och anhöriga ofta har annan uppfattning om portioners storlek och den exakta mängd mat som patienten faktiskt får i sig. Hon påminde också om att PEG är ett alternativ när patienten får i sig dåligt med vätska! Louise belyste också det värdefulla av

ätandet som symbolvärde, det sociala kring måltiden, att få vara med. Tidpunkten för PEG ska baseras på en samlad bild: måltidens längd, bulbära symtom, andningsfunktion, malnutrition, allmäntillstånd. Hon upplyste också om svårigheten att exakt räkna ut energiomsättning vid användning av respirator och efterfrågade mer kunskap om detta. I framtiden önskar hon att dietisterna får träffa patienten oftare än idag och angav frekvensen en gång per månad som optimalt. Det bästa, enligt Louise, är om dietisten kan kopplas in tidigt, även vid misstanke om ALS, innan definitiv diagnos. Det är viktigt att ligga steget före för att undvika onödig viktnedgång.

Sedan var det *Anna-Karin Rikardsson*s tur. Anna-Karin arbetar som ALS-forskningssjuksköterska vid Umeå universitet/Norrlands universitetssjukhus och talade om "Nationell hemsida för ALS". Uppdraget att skapa denna hemsida fick Anna-Karin tillsammans med Birgitta Jakobsson Larsson, sjuksköterska vid ALS-teamet på Akademiska sjukhuset i Uppsala, och Anneli Ozanne, med dr, sjuksköterska vid ALS-teamet på Sahlgrenska Universitetssjukhus, för ett år sedan av Ulla-Carin Lindquist stiftelse. Bakgrunden till hemsidan är att det har efterfrågats ett forum där ALS-team kan byta erfarenheter med varandra. Men även för att ge patienter och närstående tillgång till information kring ALS-sjukdomen. Två olika inloggningar finns för att särskilja vårdpersonal och allmänhet. Den gemensamma sidan innehåller introducerande information om sjukdomen, kontaktuppgifter till ALS-teamen runt om i landet och information om och länkar till aktuella hemsidor, patientföreningar och Youtube-klipp. Sidan som riktar sig till personal/ALS-team innehåller dokument som vårdprogram, nationella och internationella mötestider samt rekommenderade forskningsrapporter. Anna-Karin berättade att denna hemsida är ett levande dokument som med fördel kan justeras utifrån önskemål och behov. Hon kopplade sedan upp sig på hemsidan, klickade runt och visade informationen live. Man når hemsidan på: www.als-team.se. Har man information som ska läggas upp kan man maila: anna-karin.rikardsson@umu.se.



Peter M Andersen

"Det var läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, dietister, logopedter, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, andningssjukgymnaster, kuratorer, präster, diakoner och forskningssjuksköterskor."

Sista föreläsningen innan lunch hölls av professor och neurolog *Peter M Andersen* från Umeå universitet/Norrlands universitetssjukhus. Han talade om "ALS-genetik". Peter berättade att mutationer i C9ORF72-genen (chromosom 9 open reading frame 72) finns hos 6-14% av ALS-patienterna och mutationer i SOD1-genen (superoxide dismutase 1) finns hos 5-6%. Sedan 1993 har 32 sjukdomsgener för ALS och ALS-frontallobdemens identifierats, flertalet av dem är ovanliga. Mutationerna kan

ha olika egenskaper och ge ALS-patienten olika nedärvningsmönster, men också olika symtom hos ALS-sjukdomen (såsom smärta, skakningar, demens, progressionshastighet, överlevnadstid). Det finns 4 olika typer av nedärvningsmönster: dominant med fullständig penetrans (alla som bär anlaget insjuknar), dominant med ofullständig penetrans (alla som bär anlaget insjuknar inte), recessiv nedärvning (det krävs anlag från båda föräldrarna för att insjukna) och de novo-mutationer (nya mutationer



Lars-Olof Ronnevi

som finns hos individen från födseln). Peter berättade om en känd svensk ALS-familj, Mörtzell, där ett tjugotal familjemedlemmar har insjuknat under 6 generationer, sedan 1800-talet. Vidare berättade han om den nyaste ALS-genen, TBK-1, som upptäcktes 2014 och var ett samarbetsprojekt mellan Sverige-Danmark-Tyskland-Frankrike. Han pratade om att det är viktigt att skilja mellan att screena för mutationer i kliniken och i forskningen, samt åskådliggjorde etiska svårigheter genom att presentera olika patientfall.

DAG 1 EFTERMIDDAG: YRKESPECI- FIKA MÖTEN OCH DISKUSSIONER

På eftermiddagen samlades alla i sina respektive yrkesvisa grupper och hade givande diskussioner under flera timmar. Alla grupper rapporterade om den oerhörda vikten av uppdaterad information om andra klinikers tillvägagångssätt, nyttan av att bilda nätverk och

tryggheten i att knyta nya kontakter med kollegor!

DAG 2 FÖRMIDDAG: VENTILATION

Dag två började med det svåra ämnet invasiv ventilation och hur vi ska förhålla oss till patienternas önskemål. *Lars-Olof Ronnevi*, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna, talade om "Invasiv ventilation vid ALS, riktlinjer i Stockholm". Han berättade om en arbetsgrupp som tillsatts i Stockholm för att diskutera riktlinjer vid invasiv ventilation i Stockholm. Arbetsgrupp inom Stockholms Medicinska Råd (AMR) består av läkare och sjuksköterskor verksamma vid Karolinska Universitetssjukhusen, Danderyds Sjukhus, NRC (nationellt respirationscentrum) och HSF (hälso- och sjukvårdsförvaltningen-Sll). Vidare berättade Lars-Olof om ALS-patienterna, som egentligen är en liten grupp av Stockholms kroniskt invasivt ventilerade patienter (10%). Bakgrun-

den till dagens situation, genom förbättrat allmänt omhändertagande, ökad acceptans för svåra handikapp i samhället, utökad information, patientmakt och involveringen av patienten i de svåra besluten. Sedan om introduktionen av noninvasiva andningshjälpmedel och Socialstyrelsens ställningstagande i frågan om hur vi avslutar pågående ventilationsbehandling. Han talade också om det stora inflytande Internet har, information från andra länder och patienternas ökade tro på och förväntningar om den tekniska framtiden. Han diskuterade vidare den viktiga frågan: När och med vilka patienter ska invasiv andningshjälp tas upp? Även om vetenskaplig evidens saknas är det sannolikt fördelaktigt om information, samtal och beslut kring frågan kan äga rum relativt tidigt i patientens sjukdomsutveckling, fast självfallet efter det att patient och familj haft tid att känslomässigt hantera diagnosen, menade Lars-Olof. Att man ska beakta kognitiv påverkan och att information och slutligen beslut gärna ska ske tillsammans med anhöriga. Då patienten vill och kan ta emot information bör följande punkter belysas: Teknisk information (om ingreppet, eftervård, apparatur m.m.), sjukdomsutvecklingens oberoende av ventilationshjälp, vilken infrastruktur som krävs i bostaden (t.ex. nödvändig personalinsats) och påverkan på patientens och anhörigas dagliga liv. Betydelsen av att anhöriga till fullo involveras i beslutet, hur och i vilken sjukdomsfas behandlingen kan avbrytas, kända prediktorer för bättre respektive sämre livskvalitet och betydelsen av att beslut fattas i förväg snarare än ad hoc. Lars-Olof avslutade med den viktiga frågan: Finns det skäl för en nationell policy?

Nästa talare var *Carina Fälling*, psykosocial sjuksköterska och samtalsterapeut som talade om "Hur utvecklar vi vårt arbetssätt för ALS-patienter och deras närstående". Hon pratade om ALS-patienten, en patient i palliativ skede. Om skillnader och likheter mellan sjukhuskultur och palliativ kultur. Det fina med att finnas till hands, att ge tid, att vara närvarande i mötet. Vikten av att kommunikation inte bara är information utan ska vara en dialog! Carina belyste också hur viktigt det är med närståendestöd. Hur svår de anhörigas



situation är med assistenter i det egna hemmet dygnet runt. Carina pratade också om symtomkontroll. Att det finns olika typer av smärta: fysisk smärta, psykologisk smärta, social smärta (Vem är jag nu?), andlig/existentiell smärta (Varför blev jag sjuk? Hur har jag levt mitt liv?). Hon beskrev hur man kan lindra den psykologiska smärtan, genom att göra det begripligt, genom det existentiella samtalet, att visa ödmjukhet, att vinna förtroende, att få komma nära patienterna. Carina vill i framtiden komma in tidigare i processen och hon eftersökte ett samarbetsprojekt kring överlämnandet från neurologin till ASIH (avancerad sjukvård i hemmet). Hur, och vilken information som förmedlas? Vilken är ASIH:s roll?!

Efter dessa viktiga föreläsningar samlades experterna Anna Wide, andnings-sjukgymnast, Lars-Olof Ronnevi, överläkare, Jan Weinberg, överläkare och Carina Fälling, psykosocial sjuksköterska, till en paneldiskussion om andning. Diskussionen var oerhört betydelsefull, engagerade alla mötesdeltagare och frågorna ville aldrig ta slut. Generellt önskemål om nationella riktlinjer, avseende

”Flera studier pekade på att patienterna levde kortare tid och att deras kroppsliga funktion försämrades snabbare, om de vägde mindre (BMI<23) eller hastigt minskade i vikt (>10% av den ursprungliga vikten).”

handläggningsprinciper, i förhållande till patientgruppen och/eller i förhållande till sjukvårdshuvudmännen?

DAG 2 EFTERMIDDAG: PÅGÅENDE FORSKNING

Eftermiddagen inleddes av *Petter Sandstedt*, sjukgymnast och doktorand. Han berättade om sin studie ”Att leva med ALS, ett pågående doktorandprojekt”. Petter berättade att han sammanställt information hämtad från intervjuer med ALS-patienter vid Karolinska Universitetssjukhuset. Insamlingen startade hösten/vintern 2012. Vid studie-

start intervjuades 60 patienter och gruppen följdes sedan upp var sjätte månad. Hösten/vintern 2015 planeras den sista intervjuomgången, med 11 patienter kvar i studien. Petter berättade bl.a. att 31 av 51 patienter upplevde svår fatigue undersökt med mätinstrumentet Checklist Individual Strength (CIS).

Sedan var det åter *Peter M Andersens* tur att tala. Han talade nu ”Om orsaken till ALS: Är ALS en prionsjukdom”. Peter berättade om studier på avlidna patienter FALS (familjära ALS), SALS (sporadiska ALS) och FTD-patienter (frontallobsdementa). Hur de i nervcellerna i ryggmärgen och i hjärnan

PRADAXA® (dabigatranetexilat) – den enda NOAK som har en specifik antidot

NYHET:

PRAXBIND® (idarucizumab) – omedelbar, fullständig och ihållande reversering av PRADAXA®¹

Pradaxa®
dabigatranetexilat

Praxbind®
idarucizumab

Referens: 1. Pollack CV et al. N Engl J Med 2015;373(6):511–20.

Pradaxa® (dabigatranetexilat), antikoagulantium, Rx, F. **Indikationer:** Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥ 75 år; hjärtsvikt (NYHA klass $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertension. Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled. **Styrkor och förpackningar:** 60 x 1 samt multiförpackning 3 x 60 x 1, blister. Kapslar 110 mg resp 150 mg. **Varningar och försiktighet:** Njurfunktionen bör bedömas innan behandling påbörjas. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min). Pågående kliniskt signifikant blödning. Organskador med risk för blödning. Spontan eller farmakologisk nedsättning av hemostasen. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden. Samtidig systemisk behandling med keto-konazol, ciklosporin, itraconazol och dronedaron. Mekanisk hjärklaffprotes. För senaste prisuppgift samt övrig information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 10/2015.

Praxbind® (idarucizumab), Rx, EF, ATC-kod V03AB. **Indikation:** För vuxna patienter behandlade med Pradaxa® (dabigatranetexilat) när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs: Inför akut kirurgi/brådskande procedurer; Vid livshotande eller okontrollerad blödning. **Styrkor och förpackningar:** 2 injektionsflaskor à 2,5 g/50 ml injektions-/infusionsvätska, lösning. **Varningar och försiktighet:** Känd överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion) mot idarucizumab eller något av hjälpämnena eller ärftlig fruktosintolerans är tillstånd som noga måste vägas mot den potentiella fördelen med behandlingen. Genom att reversera dabigatranbehandlingen utsätts patienterna för den risk för trombos som är knuten till deras underliggande sjukdom. För att minska denna risk skall återinsättning av behandling med blodförtunnande medel övervägas så snart det är medicinskt lämpligt. För fullständig förskrivarinformation se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 11/2015.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



har SOD1-innehållande inklusioner som kännetecken, och att inklusionerna kan innehålla både muterade och icke-muterade SOD1-protein. Peter berättade vidare om prionhypotesen: SOD1-proteinet utvecklas och felveckas först i en nervcell. Det felveckade SOD1-proteinet kopierar sig i miljontal inne i nervcellen (som sedan slutar fungera). Felveckad SOD1 får då prionegenskaper och sprider sig till närliggande nervceller. Inne i de friska nervcellerna börjar det felveckade SOD1 att kopiera sig, förstör cellen, och sprider sig vidare till fler nervcellerna. På detta sätt kan felveckat SOD1 sprida sig genom nervsystemet. Peter berättade också om skraddarsydda experimentella behandlingar för patienter med SOD1-mutationer. Förhoppningsvis kan dessa komma till Sverige under 2016 eller 2017. Vid frågor till Peter maila till peter.andersen@umu.se.

Mötets sista talare var *Caroline Ingre*, som berättade om det nya ALS-kvalitetsregistret. Caroline berättade att registret öppnat för registreringar av ALS, PLS (primär lateral skleros), PSMA (progressiv spinal muskelatrofi) och MND (oklar motorneuronsjukdom) se-

dan 1 februari 2015. Det är nu 120 patienter registrerade. Registret är uppbyggt av flertalet variabler, bl.a. tid från symtom till diagnos, spridningsmönster, plats för första symtom, vikt, BMI, funktionalitet (ALSFRS), ventilation, ångest/depression osv. Registret har ett "fönster" där patienten och läkaren gemensamt kan se hur patienten mår. Alla formulär som fylls i räknas om till en totalpoäng som hamnar som en prick i fönstret. Prickarna knyts sedan samman från möte till möte och bildar efter en tid en graf. Denna åskådliggör enkelt vad patienten har mest bekymmer med, och minskar risken att missa stora besvär för patienterna. Egen registrering (PER-patient egen registrering) är också igång. Patienterna får då en personlig kod och kan gå in och fylla i formulär själv. Dessa inkorporeras sedan i registret när läkaren öppnar inför återbesöket. På så sätt är patienten involverad i sin egen vård och läkaren sparar tid, men får mycket information. Alla yrkeskategorier är välkomna att registrera i registret, men man måste ha behörighet. För frågor som rör behörighet maila: eva-carin.jacobsson@karolinska.se. Vid

frågor avseende registrets innehåll maila: caroline.ingre@karolinska.se.

Alla föredragshållare fick fina presenter anordnade av Gunilla Cröde-Widsell, arbetsterapeut vid Karolinska Universitetssjukhuset och medlem i planeringsgruppen. Presenterna bestod av lokala produkter: honung egenproducerad av en kollega och choklad och te från Stockholm (Stockholmsblandning). Vi riktar en stort tack till Ulla-Carin Lindquist Stiftelse som möjliggjorde denna viktiga nätverksträff!



CAROLINE INGRE
Neurolog, Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge
caroline.ingre@karolinska.se

Foto: NICLAS AHLBERG



En möjlighet för dina MS-patienter



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

 **Tecfidera**
(dimetylfumarat)

EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

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

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

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

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



NEUROPEDIATRISKA KLINIKEN VID ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS

BARNNEUROLOGI är ingen barnlek

Att arbeta som barnneurolog är bland det svåraste och mest tillfredsställande man kan göra. För att lyckas måste man vinna barnets förtroende. På Neuropediatrika kliniken på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna har personalen spetskompetens både inom epilepsi och lek.

Stolsryggar med Karlsson på taket och Pippi Långstrump. En nallebjörn här och ett lejon där. Ett antal lekfulla inslag på Neuropediatrika mottagningen på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna tyder på att de 12 000 årliga

patienterna är barn. Att inse det kan ha en avgörande betydelse, menar *Ronny Wickström*. Han är överläkare, sektionschef på Neuropediatrika kliniken och docent på Karolinska Institutet.

I ett konferensrum lite längre bort, i samma korridor som kramdjuren, förklarar han varför. Rummet är avskalat, så när som på en papperslapp med tre värdeord på en anslags-tavla: "Medmänsklighet", "Ansvar" och "Helhetssyn".

– Barnhjärnan skiljer sig mycket från vuxenhjärnan, skillnaden är oerhört mycket större än exempelvis den mellan en vuxenlever och en barnlever. Det måste man ta hänsyn till både i bedömningen och behandlingen. Läkemedel som är bra mot epilepsi kan vara dåliga för barnets nervceller. Nervsystemet är inte färdigutvecklat förrän man är 25 år, säger Ronny Wickström.



"Barnhjärnan skiljer sig mycket från vuxenhjärnan, skillnaden är oerhört mycket större än exempelvis den mellan en vuxenlever och en barnlever."

NYA METODER FÖRENKLAR DIAGNOS

Samtidigt är diagnostiken av barnneurologiska sjukdomar komplex. Bakom barnneurologiska symtom – till exempel ett barn som inte ger ögonkontakt – kan neurometabola sjukdomar dölja sig. Många av dessa barn når inte vuxenålder och dör innan de blir tio år gamla.

– Trenden är att fler barn överlever längre, vilket kommer att förändra panoramat och påverka även vuxenneurologin. Nu ser vi också en fullständig revolution, där vi med nya metoder som DNA-sekvenstekniken Whole Exome Sequencing (WES) kan se var det genetiska felet sitter och ställa en diagnos.

Däriigenom slipper barn och föräldrar utdragna utredningar. Barnet skonas från tung och onödig mediciner, och föräldrarna får besked om barnets förväntade livslängd och funktionsnedsättningar.

– Ibland kan föräldrarna få beskedet att sjukdomen kommer att gå över av sig själv. Ett exempel är neonatala anfall som bara drabbar den omogna hjärnan och där vissa former är ofarliga och går över när hjärnan mognar.

Ronny Wikström



Neuropediatriisk mott





Återigen en påminnelse om skillnaderna mellan vuxen- och barnneurologi – och ett prov på den breda kompetensen vid Neuropediatrika kliniken. De vanligaste sjukdomarna är epilepsi och CP-syndrom. Men på kliniken behandlas även barnneurokirurgiska sjukdomar och muskelsjukdomar såsom plexusskador, dysmeli, artrogrypos och sällsynta, svåra sjukdomar som ADEM (akut disseminerad encefalomyelit).

50 BARNNEUROLOGER I STOCKHOLM

Frågan är hur de lyckas upprätthålla en sådan exceptionell kompetens.

– Totalt har vi på Karolinska Solna/Huddinge över 40 barnneurologer. Det är unikt många och betyder att vi varje vecka kan ha ronder och diskutera om de svåraste knäckfallen. Det ger oss en extrem styrka. Tillsammans med Sachska barn- och ungdomssjukhuset (SÖS) har vi uppemot 50 barnneurologer i Stockholm – en tredjedel av Sveriges barnneurologer.

Knäckfrågorna som kräver högspecialiserad spetskompetens uppgår till runt 25 procent, medan det stora flödet av patienter fordrar barnneurologisk kompetens på basnivå. Lösningen som Neuropediatrika kliniken tillämpar med stor framgång är en organisation med 14 högspecialiserade och multikompetenta team. Teamen besitter spetskompetens inom varsin sjukdom (epilepsi-team, CP-team och så vidare), många bedriver även forskning inom sitt specialområde. Samtidigt är de multidisciplinära för att kunna ta hand om alla delar av patientens behov. Utöver de högspecialiserade teamen handhar man olika barnneurologiska sjukdomar på basnivå. Värdefullt inte minst för att många av patienterna är multisjuka.

MEST TACKSAMMA PLATSEN ATT JOBBA PÅ

Vi åker upp till Slutenvård, avdelning Q82. Här behandlas de svåraste fallen som kräver spetskompetens. På en av de 15 platserna ligger en flicka. Hon tittar inte på Pippi Långstrump-filmen som visas i tv:n, utan har huvudet bortvänt.





Ovan till höger, Maria Drottheden
Nedan vänster, Riitta Rosberg Mercurio
Nedan höger, Gunilla Tullsson

Föräldrarna står bredvid. Vanligen klarar de att hantera hennes svåra epilepsi hemmavid. Men nu har epilepsin skenat i väg, bortom kontroll.

– Här får hon mediciner intravenöst för att bryta tillståndet med anfallen. Det sker under kontrollerade former och övervakad andning. Efter två dagar kan hon antagligen komma till "basläget" och åka hem.

Orden "åka hem" får flickan att reagera och vända sig om mot mamman.

– Snart får vi åka hem, men inte nu, säger mamma Anneli Cede.

På frågan hur nöjd hon är med omsorgen på avdelningen svarar hon:

– Jag är oerhört nöjd! Det är bra här på Q82.

Hennes ögon glittrar av djup tacksamhet.

Ett handskrivet papper i korridoren uttrycker ett liknande budskap:

"Tak för att Ni har jort mej frisk nu".

Själv reflekterar Ronny Wickström över hur hårt ansatta föräldrarna med livslångt svårt sjuka barn är, vilket påminner om värdeordet "Mänsklighet" från anslagstavlan.

– De behöver allt stöd de kan få. Innan jag valde inriktning såg jag de här barnen, som är så oerhört svårt sjuka; jag såg föräldrarna som gör allt de kan för sina barn och är så slutkörda att de knappt har näsan ovanför vattenytan. Då tänkte jag "jåklar vilken möjlighet, här kan du göra en stor

insats för osynliga barn och föräldrar!". Det var en av de sakerna som gjorde att jag valde barnneurologi. Här är den mest tacksamma, bästa platsen i hela världen att jobba på.

Han fortsätter:

– Neurologiskt sjuka barn och deras föräldrar är de svagaste i vårt samhälle och de har enorma behov. Den gruppen ska man komma ihåg och inte ta resurser ifrån!

Några steg bort i korridoren hejdas han av ST-barnläkaren *Ida Aghamn*, som behöver diskutera ett akut problem med honom på en gång. En åttaårig flicka har plötsligt fått inflammation i båda synnerverna. Ronny Wickström misstänker begynnande multipel skleros (MS), vilket är ytterst ovanligt hos barn. Han beordrar att som tillägg till behandling med steroider och immunglobuliner inleda en plasmabytesbehandling, plasmaferes, i fem dygn.

TRÄNING AV FORMBARA BARNHJÄRNOR

Vi lämnar Slutenvård och går vidare till Dagvård, som har kapacitet för 16 barn per dygn och tar emot patienter från hela landet, berättar *Riitta Rosberg Mercurio*, som är neurospecialiserad barnsjuksköterska. Många av patienterna är barn som är födda med livslånga och svåra funktionsnedsättningar. Här får de habilitering, det vill säga hjälp att lära sig utveckla viktiga funktionaliteter, som grov- och finmotorik samt tal, för att klara vardagen så självständigt som möjligt, inte minst skolgången. Till patienternas förfogande står ett





brett spektrum av experter: specialiserade sjukgymnaster, arbetsterapeuter, logopeder och spelpedagoger. Neuropsykologer bistår bland annat med kognitiv konsekvensanalys.

Här kan exempelvis en patient med en mild CP på höger hand få göra "vanteövningen", som följer neurala darwinistiska grundregler. Vanten träs på den friska vänsterarmen och tvingar därigenom den sjuka handen att arbeta med hjälp av synnerverna.

Återigen en påminnelse om hur formbar barnhjärnan är.

Utöver habilitering kan även rehabilitering förekomma på Dagvården, inte minst av barn i "moppeåldern" med traumatiska hjärnskador. I somras kom en sådan tonåring in efter en olycka i vatten.

"Här får de habilitering, det vill säga hjälp att lära sig utveckla viktiga funktionaliteter, som grov- och finmotorik samt tal, för att klara vardagen så självständigt som möjligt, inte minst skolgången."



Felina Parmstad

– Han var medvetlös och rejält nedkyld, 14 grader Celsius. Han låg i ECMO (extracorporeal membran oxygenation – en modifierad hjärtlungmaskin som syresätter blodet utanför kroppen via ett membran) i flera dagar och löpte stor risk för omfattande hjärnskador. Vi trodde inte att han skulle överleva. Men efter en räddningsaktion av våra specialiserade ortopedier och neurologer och en rehabilitering här på Dagvården kunde pojken bokstavligen talat gå hem, säger Ronny Wickström.

ATT LEKA ÄR NÖDVÄNDIGT

I hissen ner talar Ronny Wickström om andra komponenter som kan vara livsavgörande för tillfrisknandet. Att barn efter kirurgiska ingrepp inte ska behöva dela avdelning med skri-

kande äldre, att de ska få möta en lugn och vänlig miljö, att de trots gravallvarliga sjukdomar ska få vara barn och få en skrattstund med en clown, besöka ett bibliotek, gå i en skola som samarbetar med deras vanliga skola och kunna ge sig hän och leka på sjukhuset!

– Mycket handlar om att överleva. Det är omöjligt att vistas på sjukhuset i flera veckor utan att få byta miljö.

Väl i lekrummet, mellan en leksaksambulans i megaformat och en ”sjukhusreception”, får han direktkontakt med en liten krabat med gyllene lockar i en vit sjukhusrock. Pojken är kopplad till en rullande droppmaskin.

– Ska vi leka doktor, undrar Ronny Wickström.

– Ja! svarar pojken förtjust.



Mats Eriksson

Ovan till höger, Ronny Wikström
Nedan till höger, Anna Arhelm

Där tar leken vid, en lika rolig som ångestdämpande lek.
– Det går inte att undersöka barn om de inte vill, allra minst neurologiskt sjuka barn. Om barn är rädda fungerar ingenting. Man måste vinna deras förtroende. Det bästa sättet är att ta av sig skorna och aktivt leka med dem. Då kan man också se om de förmår använda fingrarna och titta rakt i ögonen. Det är det som är så grymt med vårt jobb, vi måste leka! Men man måste skärpa sig och lägga all vardagsstress åt sidan. Barn märker om man inte är helt närvarande.

Även tonåringar kan få leka av sig – vid biljardbordet, med hockey- eller datorspel och i skaparverkstan. Ett barn i tidiga tonåren med keps är helt försjunken i ett monopolspel med sin pappa.

Vi går in i det taktila rummet. Här kan främst barn med utvecklingsstörning samt blinda barn få aktiv sensorisk stimulans.

– Vår uppgift är att se och uppmuntra det friska i barnet. Vi vill lyfta fram det friska, säger lekterapeuten *Ann Jacobsson*, som ingår i lekteamet tillsammans med förskollärare, specialpedagoger och musikterapeuter.

ALLA BARN MÅR BÄTTRE HEMMA

Vi lämnar lekrummet och går tillbaka till Neuropediatrika mottagningen. En mamma med ett spädbarn i famnen och

*”Man måste vinna deras förtroende.
Det bästa sättet är att ta av sig skorna
och aktivt leka med dem.”*

sin man bredvid lämnar just mottagningen. Det råder inga tvivel om på vems sida Ronny Wickström står.

– Neurologiskt sjuka barn är en grupp som inte kommer fram i samhället. De får inte den hjälp de behöver, säger han.

Han efterlyser fler ställen för rehabilitering av barn med hjärnskador; i dag ligger landets enda ställe här. Han önskar även fler vårdplatser och utveckling av nya vårdformer som kan möjliggöra att barn i större utsträckning kan vårdas hemma och slipper belastningen som en sjukhusvistelse innebär.

– Alla barn mår bättre hemma, i synnerhet barn med neurologiska sjukdomar.

Slutligen längtar han efter den dagen då neurologiskt sjuka barn får träffa en barnneurolog på akuten, i stället för som i dag en barnläkare.

RECEPTION





Ann Jacobsson

– Det blir en sämre vård. Barnneurologisk kompetens behövs dygnet runt. Vi som är vuxna skulle aldrig acceptera att inte få träffa en neurolog när vi exempelvis får en stroke, säger Ronny Wickström och hastar tillbaka till sina patienter.



EYAL SHARON KRAFFT
Frilansjournalist

Foto: SÖREN ANDERSSON

NEUROPEDIATRISKA KLINIKEN VID ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS

Antal barnneurologer: 50 tillsammans med Huddinge sjukhus och Sachsska sjukhuset (SÖS).

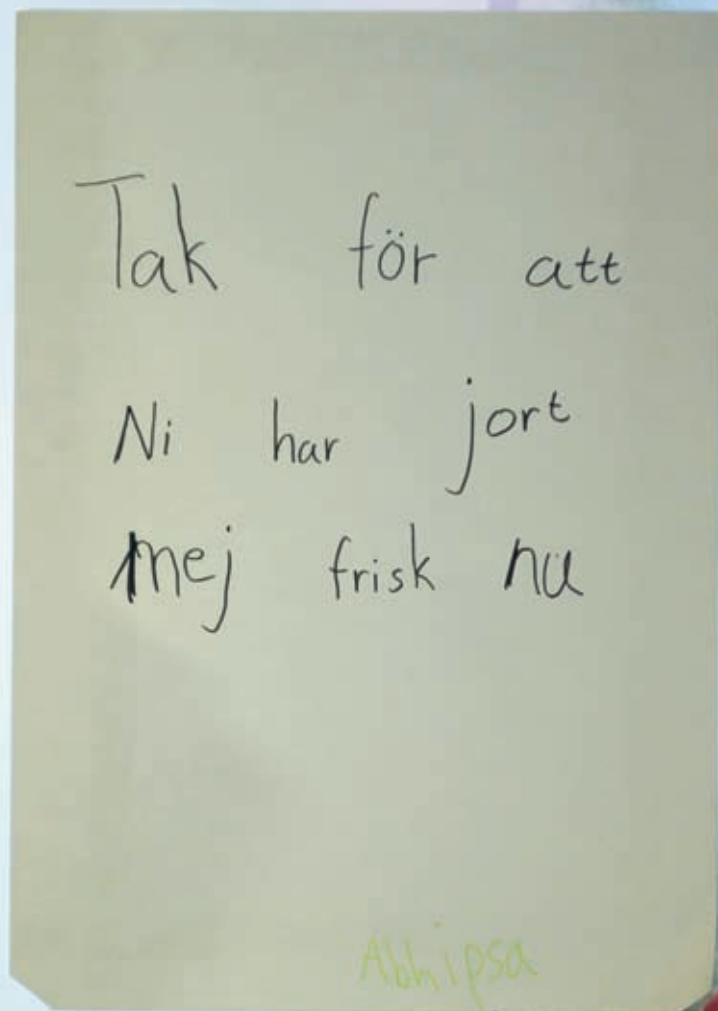
Av dessa finns 33 specialister och 7 ST-läkare i barnneurologi med rehabilitering vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus Solna.

Neuropediatrika kliniken vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus omsätter cirka 250 miljoner kronor per år.

Slutenvården Q82 har 15 vårdplatser neurologi/neurokirurgi och omkring 1 100 vårdtillfällen per år.

Öppenvården i Solna har 16 vårdplatser och har totalt drygt 17 000 besök per år (enbart läkare och sjuksköterskor cirka 12 500 besök).

Öppenvården i Huddinge har cirka 5 600 besök per år (enbart läkare och sjuksköterskor cirka 3 500 besök).



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.^{1, 2} 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



Biogen Sweden AB, Kanalvägen 10a, 194 61 Upplands Väsby
Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69. www.biogen.se | www.multipelskleros.nu





ME/CFS-KONFERENS, STOCKHOLM 19 OKTOBER 2015

Ny kunskap om ett eftersatt

ME/CFS (Myalgisk Encefalomyelit/Chronic Fatigue Syndrome) eller kroniskt trötthetssyndrom klassificerades som en neurologisk sjukdom 1969. För att öka kunskapen arrangerade Riksföreningen för ME-patienter (RME) en konferens om svårt sjuka ME/CFS-patienter på Fazers restaurang & konferens i Stockholm den 19 oktober. Här följer ett referat av **Sten Helmfrid**, RME.

Tre internationellt kända profiler höll föreläsning: Dr Dan Peterson från Simmaron Research, USA; Professor Mady Hornig från Columbia University Medical Center, USA, och Professor Leonard Jason från DePaul University, USA. Programmet avslutades med att

Lena Nilsson, områdeschef för Neurologiska rehabiliteringskliniken, presenterade den nya ME/CFS-enheten i Stora Sköndal.

ME/CFS eller kroniskt trötthetssyndrom klassificeras sedan 1969 som en neurologisk sjukdom av Världshälsoor-

ganisationen. Patienterna har en komplex uppsättning neurologiska, immunologiska och endokrina symtom, som uppträder i ett fluktuerande mönster med perioder av återfall och relativ förbättring. Etiologi och patogenes är okända. Sjukdomen är primärt ende-



”Cirka 25 procent av ME/CFS-patienterna är så svårt drabbade att de antingen är bundna till hemmet eller sängliggande.”

neurologiskt tillstånd

misk, men den uppträder också i epidemisk form.

PREVALENSEN FÖR ME/CFS CIRKA 0,4 PROCENT

Den förste föredragshållaren, Dr Dan Peterson, var en av två läkare som närvarade vid epidemin i Lake Tahoe, Nevada, sensommaren 1984. Epidemin väckte medial uppmärksamhet och Centres for Disease Control and Prevention (CDC) skickade in en expertgrupp

för att leda utredningsarbetet. Detta ledde till ett förnyat intresse för sjukdomen och till att kriterier fastställdes. Dan Peterson har arbetat med ME/CFS sedan dess och har en stor klinisk erfarenhet av patientgruppen.

Peterson började med en kort historisk tillbakablick och sammanfattade symtombilden. Sjukdomen uppmärksammades först i sin epidemiska form. Forskningen under 1980- och 1990-talet fokuserade på symtomet trötthet, men

forskarna har sedan mitten av 1990-talet intresserat sig mer för neurologiska, immunologiska och endokrina avvikelser hos patienterna och för ansträngningsutlöst försämring, som är ett kardinalsymtom för sjukdomen. Prevalensen är cirka 0,4 procent.

Cirka 25 procent av ME/CFS-patienterna är så svårt drabbade att de antingen är bundna till hemmet eller sängliggande. Om en svårt sjuk patient inte förbättras inom fem år efter insjuknan-

det, är prognosen dålig. Studier visar att patienterna löper ökad risk för andra svåra sjukdomar som till exempel cancer.

Det är utmanande både att definiera och att utvärdera vad som är svår ME/CFS. Många patienter ligger så långt ner i skalan på hälsoenkäter att det är svårt att mäta förändringar. Maxtester av syreupptaget som upprepas med 24 timmars mellanrum visar på kraftigt försämrade parametrar dag två och ger en mer objektiv utvärdering än enkäter. Svårt sjuka patienter klarar tyvärr inte av dessa tester.

BEGRÄNSADE MÖJLIGHETER TILL BEHANDLING

De svårt sjuka patienterna har dålig tillgång till vård och möjligheterna till behandling är begränsade. Patienterna har ofta problem att äta, så det är viktigt att säkerställa intag av vätska och näring. Vid undernäring kan näringslösning tillföras. Patienterna bör lära sig att konservera energi till exempel genom "pacing". Stretching kan minska komplikationer av långvarigt sängläge. Injektion av fysiologisk saltlösning kan minska problem med ortostatisk intolerans. Det är också viktigt att reducera yttre stimuli för patienterna, till exempel stänga av TV och hemelektronik, använda solglasögon och dylikt.

Det enda läkemedel som gett positiva resultat för svårt sjuka ME/CFS-patienter i en studie godkänd av det amerikanska läkemedelsverket FDA är Ampligen (rintatolimod). Detta läkemedel godkändes av det europeiska läkemedelsverket i april i år och borde därför vara tillgängligt för svenska patienter. Ampligen aktiverar immunförsvaret och har också antiviral verkan. Medicinen är dyr, men har få biverkningar.

Peterson fortsatte diskutera flera andra läkemedel som just nu genomgår tester. En studie av anakinra, en cytokinblockerare, kommer att starta i Nederländerna. Det pågår en dubbelblind studie av den monoklonala antikroppen rituximab i Norge, som väckt stort medialt intresse. Försök har också inletts med Cytoxan (cyklofosfamid), som är ett cellgift.

ME/CFS har identifierats som ett viktigt forskningsområde i USA och Peterson avslutade med en överblick av

de processer som pågick. Man har identifierat en lång rad hinder för att komma vidare och bland annat pekat på behovet av enhetliga kriterier för sjukdomen, bättre verktyg för att identifiera subgrupper och mer pengar till forskning.

"Patienterna har en komplex uppsättning neurologiska, immunologiska och endokrina symtom, som uppträder i ett fluktuerande mönster med perioder av återfall och relativ förbättring."

CYTOKINER KAN AVSLÖJA SJUKDOMEN

Nästa föredragshållare var Mady Hornig. Hon var huvudförfattare till en uppmärksamstudie i våras om avvikande cytokinprofiler hos ME/CFS-patienter. Hornig började berätta om deras strategi för att studera sambandet mellan patogener och responsen på patogener hos ME/CFS-patienter. Det är känt att cirka 75–80 procent av patienterna insjuknar i samband med en infektion. Hornigs grupp planerar att använda en ny teknik som gör det möjligt att snabbt, billigt och med god noggrannhet identifiera alla virus som finns hos ryggradsdjur. Tekniken kan känna igen cirka 1,7 miljoner virus. De kommer också leta efter bakterier och svampar. De patogener som hittas matchas sedan med responsen hos patienterna. Man kommer att studera genuttryck, markörer för immunstörningar och oxidativ stress, antikroppar mot patogener, autoantikroppar, proteiner och metaboliter.

Hornig redogjorde sedan för bakgrunden till studien av cytokiner i blodet hos ME/CFS-patienter. De valde ut en palett med 51 cytokiner som verkade intressanta med hänsyn till den symtombild som patienterna uppvisar. Vid studien var man särskilt intresserad av avvikelser under ett tidigt skede av sjukdomen, eftersom diagnosen ofta är svår

och tar lång tid. Det man upptäckte var att många cytokiner har förhöjda värden i ett tidigt skede av sjukdomen. Gränsen för "tidig" sattes vid tre år efter diagnos. Så småningom inträder en utmattning i immunförsvaret. Hos patienter med lång sjukdomstid är värdena lägre än

hos friska kontroller. Oddskvoten för INF γ vid logistisk regression med kort och lång sjukdomstid var anmärkningsvärt stor, 105. Det är alltså en bra indikator på sjukdomstid. Studien var transversell och det pågår för närvarande en uppföljande longitudinell studie.

Hornigs grupp gjorde också en studie av cytokiner i cerebrospinalvätskan med samma palett som tidigare. Patienturvalet var här mer begränsat och de flesta hade varit sjuka längre tid än tre år. Man jämförde värdena med MS-patienter och friska kontroller. Värdena var som väntat sänkta vid ME/CFS. Avvikelserna pekade åt samma håll som vid MS och var större än vid MS för flera cytokiner.

PROBLEM MED OLIKA DIAGNOSKRITERIER

Den sista föredragshållaren var Leonard Jason, som forskat länge om ME/CFS och bland annat publicerat den största epidemiologiska undersökningen av sjukdomen. Huvuddelen av presentationen handlade om problemen med olika kriterier för ME/CFS. Den största felkällan vid jämförande studier är just skillnader i de använda kriterierna, snarare än i diagnostiken.

Jason gick igenom några av de mest använda sjukdomskriterierna. De så



NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

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

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** 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** 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
Hemsida: www.pharma-industry.se



Stora Sköndal

kallade Fukudakriterierna från 1994 utarbetades av CDC. Patienterna ska uppvisa en långvarig trötthet och dessutom fyra av ytterligare åtta symtom. Problemet är att man kan få diagnos utan att uppvisa något av de tre kardinalsymtomen: ansträngningsutlöst försämring, sömnstörningar och kognitiv funktionsnedsättning. De kanadensiska konsensuskriterierna från 2003 kräver sju symtom och de internationella konsensuskriterierna från 2011 åtta symtom. De är båda striktare än Fukuda. Problemet är att fler somatiska symtom leder till högre psykiatrisk samsjuklighet. I våras presenterade amerikanska Institute of Medicine (IOM) ännu en kriterieuppsättning och föreslog också ett nytt namn på sjukdomen, Systemic Exercise Intolerance Disease (SEID). Tidigare kriterier uteslöt en rad psykiatriska diagnoser, men IOM tillät samsjuklighet. Det innebär att den nya kriterieuppsättningen omfattar en större patientgrupp.

Jasons grupp har gjort två studier för att analysera konsekvenserna av IOM:s nya kriterier. I den första undersöktes ett urval patienter som fick fylla i hälsoenkäter. Av dem uppfyllde 88 procent IOM:s kriterier och 92 procent Fukudakriterierna, vilket betyder att kriterierna täcker ungefär lika stora grupper. I den andra undersöktes uteslutningsdiagno-

ser. 47 procent av alla patienter med melankolisk depression och 48 procent av alla patienter med medicinskt förklarad trötthet, uppfyller de nya kriterierna. Jason identifierade ett antal viktiga punkter för att hantera kriterieproblematiken. Kriterierna måste operationaliseras och det måste göras fler jämförande studier. Man bör också skilja på forskningskriterier, som skall vara mer strikta, och kliniska kriterier, som kan vara lite mer relaxerade.

Jason gick sedan över till att kort tala om svårt sjuka patienter som är bundna till hemmet. Deras undersökningar visar att svårt sjuka patienter har starkare symtom i alla symtomkategorier. Det är däremot ingen skillnad i psykiatriska problem till följd av sjukdomen mellan svårt och mindre svårt sjuka patienter.

ME/CFS-MOTTAGNINGEN PÅ STORA SKÖNDAL

Konferensen avslutades med att Lena Nilsson presenterade den nya ME/CFS-mottagningen på Stora Sköndal, som öppnades i juni i år. Stora Sköndal är en stiftelse och bedriver verksamhet inom en rad områden, bland annat neurologisk rehabilitering av patienter med stroke, hjärntumör, hjärnskada, Parkinsons sjukdom, MS, epilepsi, med mera. Den nya mottagningen skall ge öppen-

vård till ME/CFS-patienter i alla åldrar. Enligt avtalet skall man utgå från de kanadensiska konsensuskriterierna från 2003. Rehabiliteringen kommer att vara multidisciplinär. Stora Sköndal avser också att delta i olika forskningsprojekt och man planerar samarbete både med Karolinska Institutet och med Uppsala universitet. Dan Peterson var synbart imponerad av upplägget, vilket bådargott för framtiden.

ME/CFS har länge varit ett eftersatt område. Det har publicerats 55 000 artiklar om MS, men bara 5 400 om ME/CFS, trots att sjukdomarna har liknande prevalens och svårighetsgrad. De processer som inletts i USA och i Stockholms läns landsting visar att intresset för sjukdomen håller på att öka, och att beslutsfattare har börjat inse vilken menlig inverkan sjukdomen har på folkhälsan och hur mycket den kostar samhället.



STEN HELMFRID
Riksföreningen för ME-patienter (RME)
sten.helmfrid@bredband.net



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.

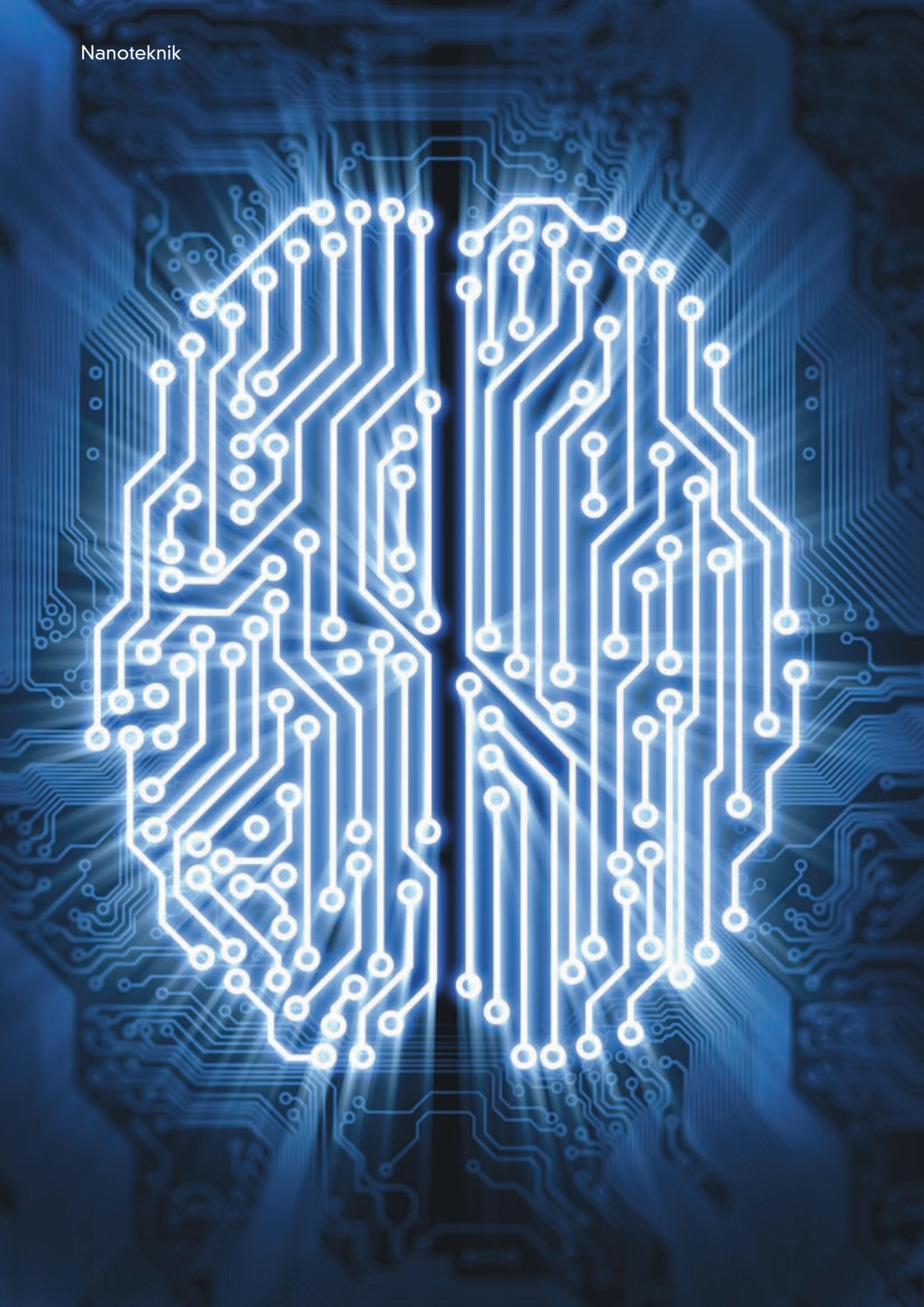
Liksom för övriga generiska preparat från Orion ämnar vi erbjuda Pregabalin Orion till konkurrenskraftiga priser.* Pregabalin Orion är indicerat vid epilepsi som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering samt för behandling av generaliserat ångestsyndrom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

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



* AUP, TLV november 2015.

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika [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 tillrättas 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



Nanoklädda elektroder som kan läsa av och stimulera nervsystemet: ÄR DETTA MÖJLIGT?

I dag används ett fåtal olika elektrodkonstruktioner för exempelvis behandling av symtom hos Parkinsonpatienter. Framtidens vidareutveckling av sådana elektroder går mot en ultratunn elektrod i mikrostorlek, tänkt att användas för långtidsimplantation i hjärna och ryggmärg. Dessa "state-of-the-art"-elektroder kan komma att hjälpa patienter med svåra funktionshinder, kronisk smärta, depression, epilepsi och neurodegenerativa sjukdomar. Elektrodernas uppgift är att skicka och ta emot elektriska signaler i det centrala nervsystemet. Tekniken, som kallas för Brain Machine Interface (BMI), väntas även revolutionera studier av fundamentala neurofysiologiska funktioner som minne och inlärning, då detta kommer att kunna studeras på vakna djur. Därmed öppnas helt nya möjligheter att förstå hur hjärnan fungerar, samt att utveckla nya terapeutiska metoder, menar **Cecilia Eriksson Linsmeier** och **Lina Gällentoft**, Neuronano Research Center, Lunds universitet. Kanske kommer blinda att kunna se, döva att höra och rörelsehindrade att gå?

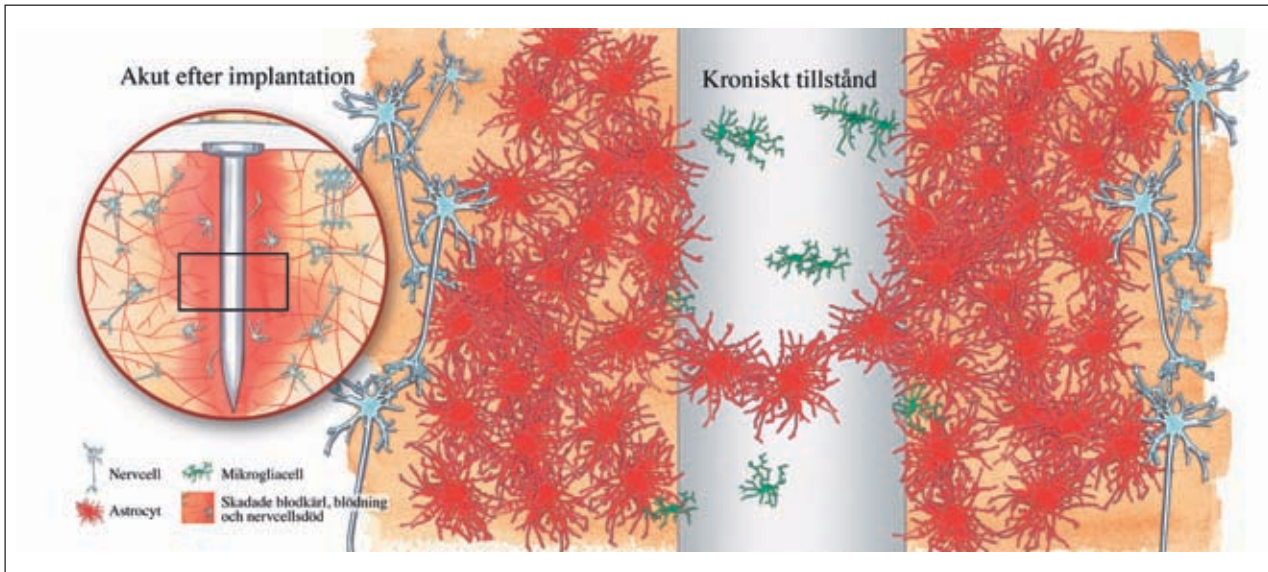
Dagens implanterbara BMI-elektroder, tänkta för forskning eller klinisk användning, fungerar tyvärr inte helt optimalt.^{1,2} Ofta försämras funktionen över tid, då kontakten med individuella nervceller försvinner. Kontakten med enskilda nervceller är en förutsättning för att dessa elektroder ska fungera. Den försämrade funktionen beror förmodligen till största del på att elektroderna isoleras av reaktiva celler och inflammatorisk ärrvävnad som kapslar in elektroderna (Figur 1). Detta inflammatoriska förlopp leder till att nervcellerna antingen skjuts bort från elektroderna eller att de dör då de reaktiva cel-

lerna som utgör ärrvävnaden frisätter olika inflammatoriska faktorer. Att hjärnans vävnad reagerar på detta sätt och bildar ärrvävnad bestående av reaktiva inflammatoriska gliaceller beror förmodligen inte på att elektroderna tillverkas av ett icke-biokompatibelt material, utan snarare på dimension och design av dagens BMI-elektroder. Elektroderna som används i dag är nämligen relativt stora, stela och tunga och därmed inte helt skräddarsydda för ändamålet. Hjärnan utsätts för konstant rörelse (hjärtslag, andning, accelerationskrafter o.s.v.) och mycket tyder på att det är de rörelser och mikrokrafter

som uppstår mellan den implanterade, oflexibla elektroden och hjärnan som starkt påverkar det kroniska inflammatoriska svaret och därmed elektrodens funktion.

FORSKNING MED FOKUS PÅ NY ELEKTRODDDESIGN

Neuronano Research Center (NRC) är ett tvärvetenskapligt forskningscentrum vid Lunds universitet som arbetar med att utveckla ny revolutionerande elektrod-design och teknik för framtidens implanterbara och biokompatibla BMI-elektroder. NRCs vision är att förbättra livskvaliteten för personer med funk-



Figur 1. Illustration av det inflammatoriska svaret i hjärnan efter implantation av dagens BMI-elektrod. Direkt efter implantation av elektrod i hjärnan sker en akut massiv blödning i implantationsområdet då blodkärl trasas sönder p.g.a. det direkta implantationstraumat (se "Akut efter implantation"). Det sker även en lokal celldöd, dels på grund av det faktiska traumat då elektroden implanteras, men även efter frisättning av toxiska substanser från blod och skadade celler. Detta leder till att mikroglia-celler i hjärnvävnaden aktiveras. De aktiverade mikroglia-cellerna fagocyterar ("äter upp") cellrester samt frisätter inflammatoriska mediatorer, som i sin tur aktiverar astrocyter. De reaktiva astrocyterna kapslar in elektroden för att skydda hjärnvävnaden från vidare skada och infektion. Över tid minskar de aktiverade mikroglia-cellerna i antal, medan gliakapseln stabiliseras och kvarstår i vävnaden över lång tid (se "Kroniskt tillstånd"). Gliakapseln skjuter bort omkringliggande vävnad från elektroden, tillsammans med att en ganska stor andel av närliggande nervceller dör. Sammantaget leder detta till att elektrodens funktion försämras över tid då kontakten med individuella nervceller försämras eller försvinner. En nära kontakt mellan elektrod och nervcell (ca 50 µm) är en förutsättning för att dessa elektroder ska kunna stimulera eller registrera från nervcellerna. Då elektroderna som används i dag är relativt stora, stela och tunga och därmed inte helt skräddarsydda för ändamålet resulterar detta i ett reaktivt gliaärr som är ca 100 µm i diameter runt elektroden lång tid efter implantation i hjärnvävnaden.

Bild: Jerker Eriksson och Linda Carlsson.

"Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga och kan genom sin flexibilitet följa med hjärnans rörelser, t.ex. vid rotation, acceleration och vid andning och skadar då hjärnan minimalt."

tionshinder och patienter med neurodegenerativa sjukdomar, genom att lyssna till, förstå och tala med nervsystemet med hjälp av BMI-elektroder. NRC startade 2006 med anslag från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse och Vetenskapsrådet (VR, Linnaeus anslag) och koordineras av professor Jens Schouenborg. NRC är ett starkt forsknings- och innovationscentrum som innefattar ett unikt samarbete mellan fakulteterna för medicin, teknik, naturvetenskap samt humaniora och teologi vid Lunds uni-

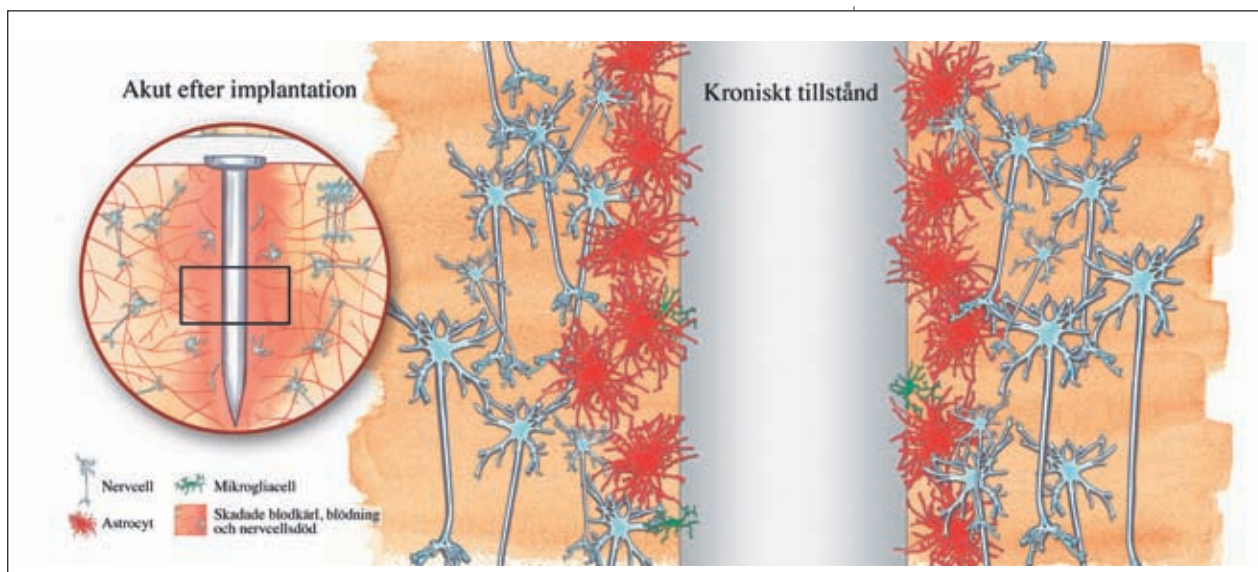
versitet. NRC är även partner i Nanometer Structure Consortium (nmC) vid Lunds universitet.

NRC har i tidigare studier visat att om man designar och tillverkar BMI-elektroder efter vissa specifika kriterier, kan man minimera det inflammatoriska svaret och få ett ökat antal nervceller extremt nära elektroden och därmed en förbättrad elektrod-funktion över både kort och lång tid (Figur 2).³⁻⁵ Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga och kan ge-

nom sin flexibilitet följa med hjärnans rörelser, t.ex. vid rotation, acceleration och vid andning och skadar då hjärnan minimalt. Om dessa elektroder även kan placeras stabilt i förhållande till de nervceller man lyssnar och interagerar med, kan optimala BMI-elektroder skapas. Ett problem har dock varit att implantera dessa tunna och flexibla elektroder i den mjuka hjärnvävnaden. Detta har NRC löst genom att bädda in elektroderna i ett relativt hårt vävnadsvänligt material som upplöses efter implantation och med tid bryts ner inne i hjärnvävnaden.^{6, PI-P4}

NANOKLÄDDA ELEKTRODER

För att kunna kommunicera med mycket små nervceller eller till och med grenar av nervceller, krävs det att man kommer extremt nära målområdet. Då kan BMI-elektroder klädda med skogar av flexibla nanopinnar vara rätt väg att gå. De flexibla nanopinnarna skulle dels kunna ge en hög mekanisk följsamhet samt en ökad vävnadsvänlighet, då hjär-



Figur 2. Illustration av det inflammatoriska svaret i hjärnan efter implantation av NRCs optimerade elektrod. Forskning inom NRC har i tidigare studier visat att om man designar och tillverkar elektroderna efter vissa specifika kriterier, kan man minimera det inflammatoriska svaret och få ett ökat antal nervceller väldigt nära elektroden och därmed en förbättrad elektrodfunktion över både kort tid (se "Akut efter implantation") och lång tid (se "Kroniskt tillstånd"). Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga vilket i ett akut skede resulterar i ett minimalt initialt trauma och därmed skadas färre blodkärl vid implantation, färre mikroglia-celler aktiveras vilket sammantaget med den optimerade elektroddesignen leder till en minskad total inflammation i implantationsområdet. P1-4

Bild: Jerker Eriksson och Linda Carlsson.

nan föredrar strukturerade ytor framför plana ytor. Nyligen publicerade NRC resultat från s.k. akutförsök där vi visar att BMI-elektroder klädda med nanopinnar och implanterade i hjärnbarken på försöksdjur kan ta upp signaler från nervceller. Detta innebär att NRC kunde presentera det första beviset på att det faktiskt går att registrera nervsignaler från en elektrod i nanometerstorlek.⁷ För att dessa elektroder ska fungera kroniskt är det dock centralt att nanomaterialet, i detta fall nanopinnarna man klär elektroderna med sitter fast på elektroden och att nanomaterialet inte bryts ned över tid.

För några år sedan fanns det extremt få biokompatibilitetsstudier med information om hur hjärnvävnaden svarar på nanopinnar som på något sätt implanterats i hjärnan. Tilläggas bör att dessa nanopinnar morfologiskt sett liknar asbestfibrer. Asbestfibrers egenskaper är sedan tidigare kända och det är väl dokumenterat att dessa fibrer ger höga inflammatoriska svar i exponerade vävnader, ofta med cancer som följd.⁸ Detta var bakgrunden till att NRC, tillsammans med nmC i Lund, startade arbetet med att studera ett s.k. "worst-case"-scenario på vuxna försöksdjur, d.v.s. vad

händer i vävnaden om nanopinnar skulle lossna från en nanowire-elektrod, vilket skulle leda till "fria" nanopinnar i hjärnan. Innan fler försök med nanowire-elektroder kunde utföras var det därför av största vikt att dessa säkerhetsstudier utfördes. Det var angeläget att studera om tillverkningsmaterial, täckmaterial, längd på nanopinnarna och tid i vävnaden spelade roll för vävnadssvaret efter implantation av fria nanopinnar.

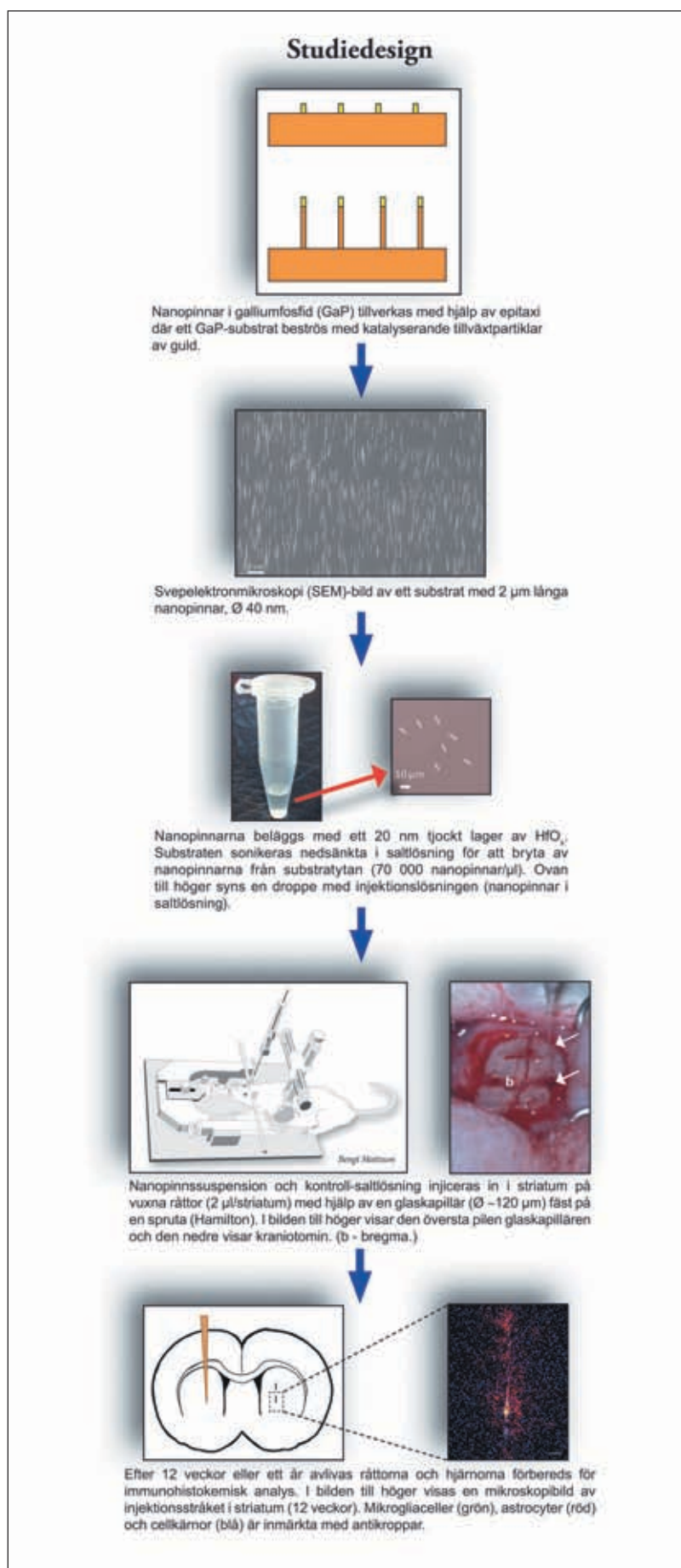
DEN FÖRSTA BOKOMPATIBILITETS-STUDIEN AV NANOPINNAR I HJÄRNAN

NRC publicerade år 2009 den första artikeln någonsin där detta "worst-case"-scenario studerades.⁹ I denna studie implanterade man galliumfosfid (GaP) nanopinnar (2 µm långa, 80 nm i diameter) täckta med biokompatibelt kiseldioxid (SiO₂, totaldiameter ~120 nm, för information om tillverkning av nanopinnar se Figur 3). Nanopinnarna var friflytande i saltlösning (70.000 nanopinnar/µl) och injicerades i ett specifikt område i hjärnan (striatum) på vuxna råttor. Som kontroll injicerades endast saltlösning. Överlevnadstiden på försöksdjuren var 1, 6 och 12 veckor. Nanopinnarna kunde visualiseras i injektionsområdet med hjälp av konfokal-

mikroskopi. Det inflammatoriska svaret undersöktes med immunohistokemi där markörer för mikroglia-celler (ED1), reaktiva astrocyter (GFAP) samt nervceller (NeuN) användes. Även det totala antalet cellkärnor i injektionsområdet analyserades (DAPI).

RESULTAT FRÅN DEN FÖRSTA STUDIEN

Resultaten visade att trots att antalet inflammatoriska celler (mikroglia-celler och astrocyter) var förhöjda efter en vecka, gick denna inflammatoriska reaktion ned med tiden (Figur 4). Vi fann ingen statistisk skillnad i nervcellsantal mellan försök och kontroll vid någon av de tidpunkter som undersöktes. Dock fanns det en ökning av totalantalet cellkärnor jämfört med kontroll efter 12 veckor, vilket skulle kunna bero på en ökning av andra inflammatoriska celler i injektionsområdet. Vidare fann vi att ED1-positiva mikroglia-celler kunde fagocytera ("äta upp") nanopinnarna, något som förstärktes över tid. Det fanns även resultat som tydde på att nanopinnarna kunde ta sig över blodhjärnbarriären och lämna hjärnan. Oroväckande var dock de resultat som visade att nanopinnarna degraderades över tid, vilket innebar att täckmaterialet, SiO₂,



Figur 3. Studiedesignen för studie 1 och 2.⁹⁻¹⁰

inte var biostabilt efter implantation i hjärnan. Sammanfattningsvis visade studien dock inga tecken på subakut eller kronisk neurotoxicitet. Vår slutsats blev då att det var viktigt att utföra en ny studie, innehållande fler parametrar, men framförallt med nanopinnar belagda med ett biostabilt täckmaterial samt en längre överlevnadstid för att studera det kroniska svaret.

”De flexibla nanopinnarna skulle dels kunna ge en hög mekanisk följsamhet samt en ökad vävnadsvänlighet, då hjärnan föredrar strukturerade ytor framför plana ytor.”

SPELAR LÄNGDEN PÅ NANOPINNAR NÅGON ROLL?

Följaktligen påbörjades en ny studie 2011 med syfte att studera de kroniska vävnadssvaren samt att klargöra riskerna efter implantation av nanopinnar av olika längd.¹⁰ Återigen injicerades friflytande nanopinnar till ett specifikt område i hjärnan (striatum) på vuxna försöksdjur (råttor). Nanopinnarna tillverkades av GaP och täcktes med det biostabila täckmaterialet hafniumoxid (HfO₂) (Figur 3). Den slutliga diametern på nanopinnarna var 80 ± 5 nm och de tillverkades i tre olika längder; 2, 5 eller 10 µm. De friflytande nanopinnarna (70.000 nanopinnar/µl saltlösning) injicerades i striatum (2 µl/striatum). Överlevnadstiden var 12 veckor eller ett år. Det är noterbart att ett års överlevnad innebär ungefär halva livstiden för råttor, vilket betyder att vi studerade den verkligt kroniska effekten av nanopinnar i hjärnvävnad. Som tidigare an-

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

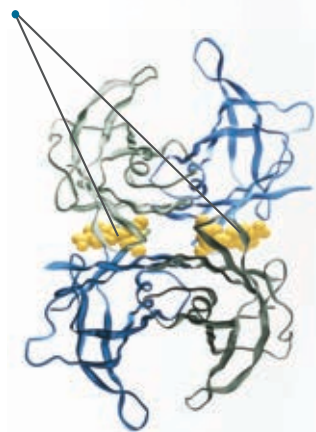


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

VYNDAQEL binder selektivt till
transtyretinkomplexen
och stabiliserar dem^{1,2}.



Referenser:

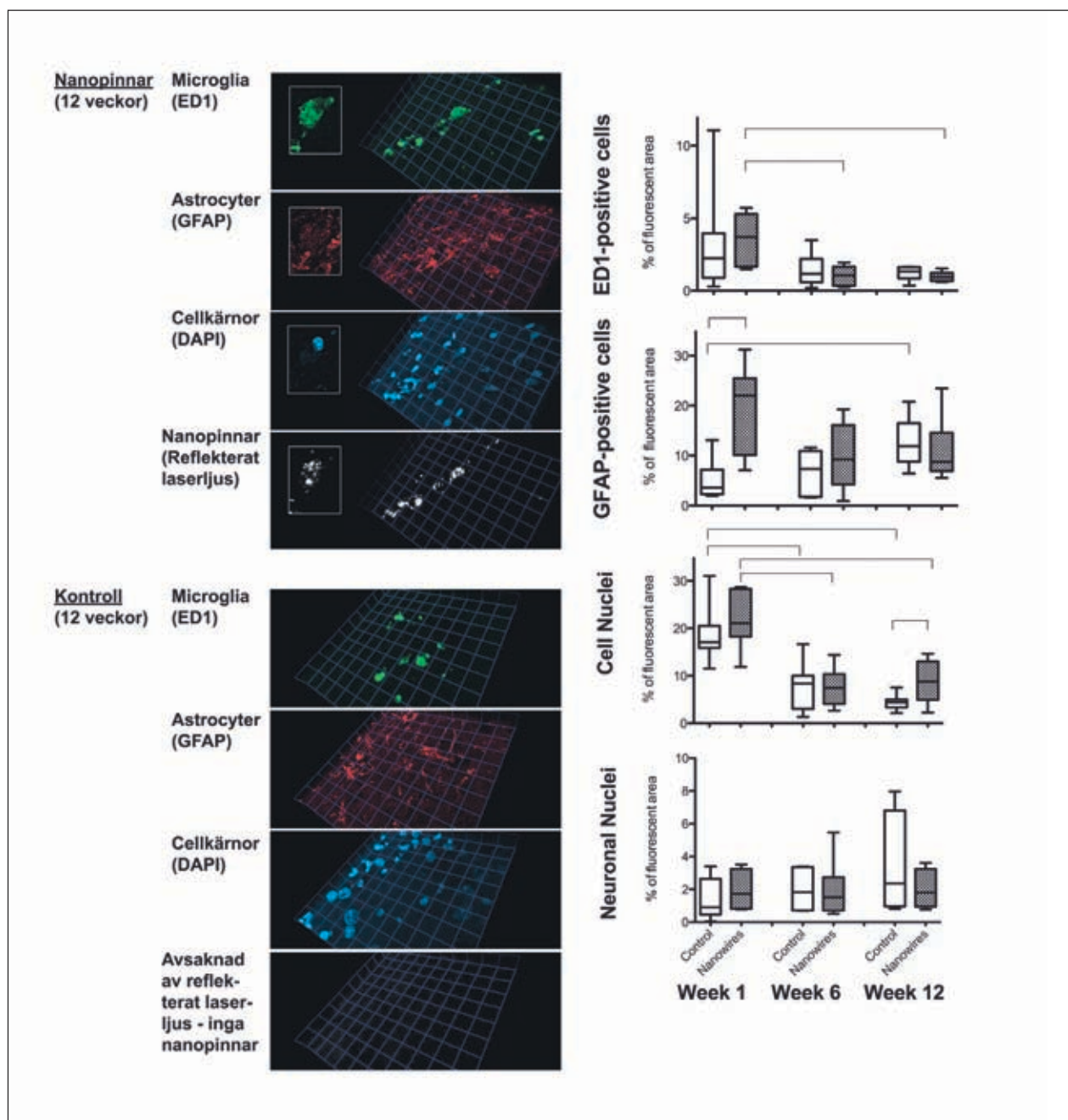
1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

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





Figur 4. Studie 1. Till vänster: Konfokalbilder av hjärnvävnad 12 veckor efter implantation av 2 μm långa SiO_x -klädda nanopinnar samt saltlösning som kontroll. Bilderna visar hur mikroglia (ED1, grön) ses överlappa med nanopinnar (reflekterande laserljus, vitt), vilket indikerar att mikroglia cellerna har fagocyterat ("ätit upp") nanopinnarna. Aktiverade astrocyter ses i rött (GFAP), samt alla cellkärnor i blått (DAPI). Till höger: Kvantifiering av mikroglia, astrocyter, cellkärnor och nervceller vid vecka 1, 6 och 12. Boxploten visar percentilerna (25, 50 och 75) med whiskers som visar max- och min-värdena. De horisontella linjerna indikerar signifikanta skillnader mellan grupperna. Graferna visar hur mikroglia cellerna minskar över tid. En minskning ses även för totalantalet cellkärnor för både kontroll och försöksgrupp. Dock ses en ökning av totalantalet cellkärnor i försöksgruppen jämfört med kontroll efter 12 veckor. Bilder och grafer tidigare publicerade i Nano Letters.⁹

vände vi oss av väl beprövad teknik för att analysera det inflammatoriska svaret, d.v.s. med hjälp av immunohistokemi och antikroppar mot mikroglia celler (ED1), reaktiva astrocyter (GFAP), nervceller (NeuN) och det totala antalet cellkärnorna (DAPI) (Figur 5).

RESULTAT FRÅN ANDRA STUDIEN

Resultatet från denna studie visade att längden på nanopinnar har stor betydelse för det inflammatoriska svaret samt för nervcellsöverlevnaden i hjärnvävnaden. Implanterade nanopinnar som var längre än 5 μm visade sig resul-

tera i ihållande inflammation (dock ej ökande över tid). Vid en längd på 10 μm , efter ett års överlevnad, fann vi även en signifikant minskning av antalet nervceller i injektionsstråket (Figur 5).

Oberoende av längd, var nanopinnarna fortfarande intakta efter ett år i väv-



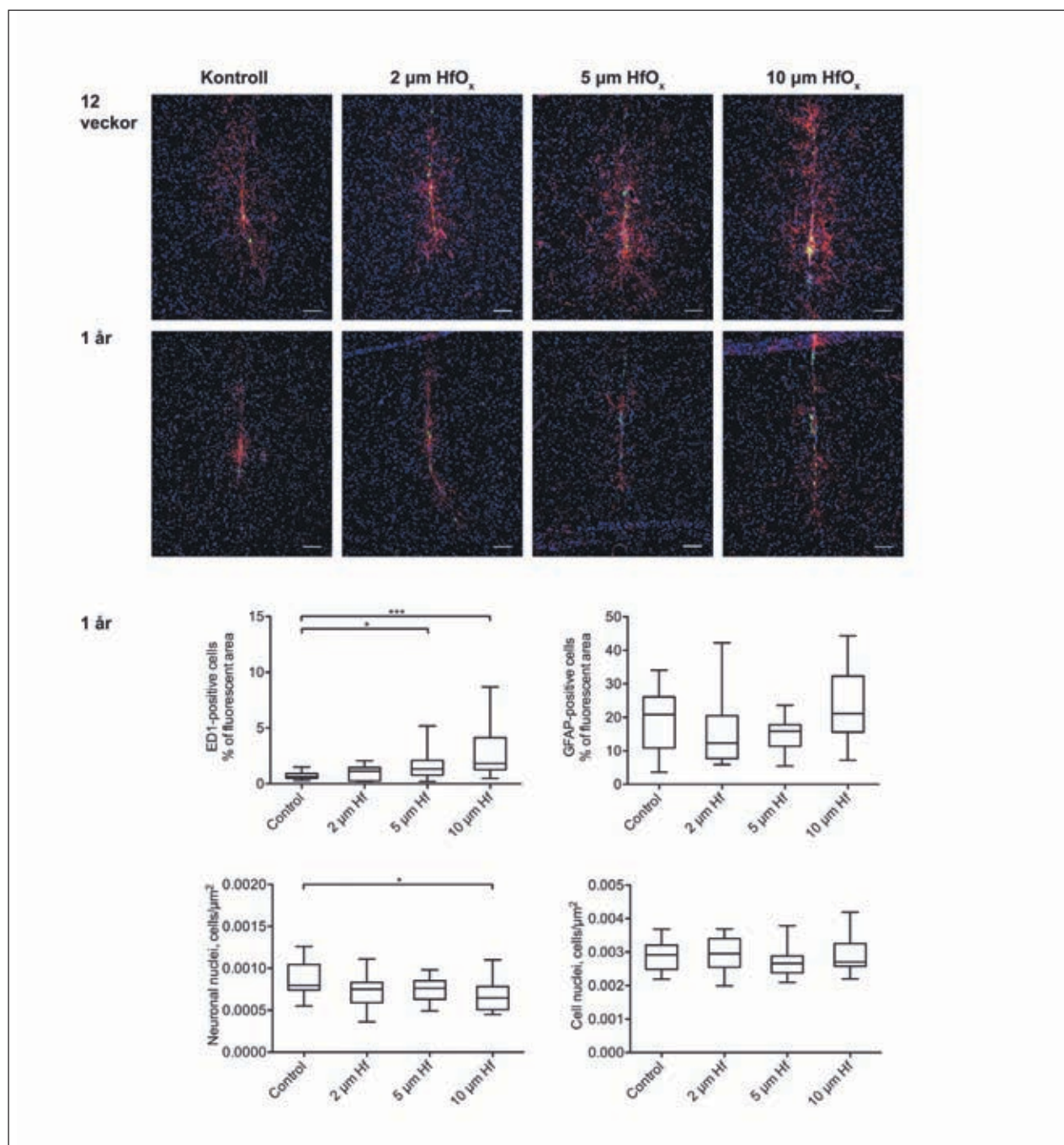
NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

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

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** 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** 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
Hemsida: www.pharma-industry.se



Figur 5. Studie 2. Fluorescensmikroskopibilder av vävnaden 12 veckor och ett år efter implantation av 2, 5 och 10 μm långa HfO_x-klädda nanopinnar och kontroll. Vi ser märkbart fler mikroglia (ED1, grönt) i bilderna som visar vävnaden efter injektion av de långa nanopinnarna (10 μm), både efter 12 veckor och efter ett år. Rött = aktiverade astrocyter (GFAP), blått = cellkärnor (DAPI). Skala: 100 μm .

Graferna visar kvantifiering av mikroglia, astrocyter, cellkärnor och nervceller ett år efter implantation av 2, 5 och 10 μm långa HfO_x-klädda nanopinnar samt kontroll. Boxploten visar percentilerna (25, 50 och 75) med whiskers som visar max- och min-värdena. Asterisk och horisontella linjer indikerar signifikanta skillnader mellan grupperna (* p=0,05). Efter ett år ser vi en signifikant ökning av ED1-positiva mikroglia både efter implantation av 5 och 10 μm långa nanopinnar. Vi ser även en minskning av antalet nervceller i injektionsområdet efter implantation av de längsta nanopinnarna (10 μm).

Bilder och grafer tidigare publicerade i Biomaterials.¹⁰

naden, vilket innebär att det nya täckmaterialet (HfO_x) verkligen var stabilt över tid. När vi studerade de kortaste nanopinnarna (2 μm) hade de till stor del fagocyterats av mikroglia. Dock fann vi att de längre nanopinnarna (5

och 10 μm) inte hade fagocyterats av mikroglia i samma utsträckning. Detta kan bero på att de var för stora för cellerna att fagocytera då mikroglia ungefär är 10 μm i diameter, d.v.s. i samma storleksordning som de längsta na-

nopinnarna. Vi kunde även detektera flera mikroglia innehållande fagocyterade, korta nanopinnar, i gränsen mellan hjärnvävnad och blodkärl. Enstaka fria, ej fagocyterade, nanopinnar syntes också ligga uppradade längs blod-

kärl. Var nanopinnarna på väg att lämna hjärnan? För att försöka svara på den frågan undersökte vi även annan vävnad (lymfkörtar, lever, hjärta och kärl), men fann inga nanopinnar i någon annan vävnad än hjärnan, vilket tyder på att om nanopinnarna kan ta sig över blod-hjärnbarriären så ackumuleras de inte i dessa vävnader. Åtminstone inte i någon noterbar utsträckning.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis visar våra resultat att de korta nanopinnarna (2 µm) inte påverkade hjärnans vävnad mer än den rena saltlösningen. De längre nanopinnarna (5 och 10 µm) orsakade inflammation i den omgivande hjärnvävnaden. Vidare, ett år efter implantation av de längsta nanopinnarna fann vi färre nervceller i injektionsområdet. Detta tyder på att dessa nanopinnar med tiden kan ha haft en negativ effekt på nervcellerna. Sammantaget styr dessa resultat oss mot en elektrod-design med skogar av korta nanopinnar (kortare än 5 µm), med potential att ge en mer vävnadsvänlig yta, samt en bättre långvarig registrering av nervcellernas signaler.

FRAMTIDEN

Idag används redan "deep brain stimulation" (DBS)-elektroder, en typ av BMI-elektroder för kronisk stimulering av subkortikala strukturer hos bl.a. Parkinson-patienter. Dessa elektroder används med god framgång, men med förfinad design skulle de kunna få en bättre funktion med färre biverkningar, samt ett ökat användningsområde. Det kan konstateras att det är av största vikt att noga kartlägga och förstå hjärnvävnadens normala biologi för att få fullgoda resultat efter implantation av, som i detta fall, BMI-elektroder. Det är nödvändigt att analysera varje specifik celltyp som är inblandad i det inflammatoriska svaret, då ärrbildningen som uppstår isolerar elektroden från nervcellerna och påverkar funktionen av elektroden negativt. Det är tydligt att det inte endast är materialvalet som påverkar hur vävnadsvänligt och därmed funktionsdugligt ett hjärnimplantat är, utan snarare implantationsteknik, elektrod-design, storlek, flexibilitet o.s.v. som är helt avgörande för hur väl och hur länge BMI-elektroden kan fungera i hjärnvävnaden.

Vidare har NRCs fynd inte bara betydelse för framtida BMI-elektroder och därmed nanoelektroder, utan även i andra sammanhang t.ex. vad det gäller utveckling av implanterbara nanopartiklar som fungerar som bärare av läkemedel. Även inom detta forskningsområde är det centralt att partiklarna tillverkas i en dimension och design som påverkar immunförsvaret på ett sätt som gör att partiklarna och läkemedlet får en optimal funktion.

Det är spännande att inse att detta forskningsfält kan öppna upp för helt nya möjligheter att förstå hur basala funktioner i hjärnan sker, något man aldrig tidigare kunnat studera på vakna djur, vilket i sin tur kan leda till en helt ny utveckling av terapeutiska metoder. I framtiden kanske blinda verkligen kommer att kunna se, döva att höra och rörelsehindrade att gå!



CECILIA ERIKSSON LINSMEIER
Docent, PhD, MSc, NRC - Neuronano Research Center, Lunds universitet
cecilia.eriksson_linsmeier@med.lu.se



LINA GÄLLENTOFT,
MSc, Doktorand, NRC - Neuronano Research Center, Lunds universitet
lina.gallentoft@med.lu.se

REFERENSER:

1. Biran R, Martin DC and Tresco PA. Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Exp Neurol* 2005; 195(1):115-126.
2. Szarowski DH, Andersen MD, Retterer S, Spence AJ, Isaacson M, Craighead HG, Turner JN and Shain W. Brain responses to micro-machined silicon devices. *Brain Res* 2003; 983(1-2):23-35.
3. Lind G, Eriksson Linsmeier C and Schouenborg J. The density difference between tissue and neural probes is a key factor for glial scarring. *Sci Rep* 2013; 3:2942.

4. Köhler P, Wolff A, Ejserholm F, Wallman L, Schouenborg J and Eriksson Linsmeier C. Influence of Probe Flexibility and Gelatin Embedding on Neuronal Density and Glial Responses to Brain Implants. *Plos One* 2015; 10(3):e0119340.

5. Linsmeier CE, Thelin J and Danielsen N. Can histology solve the riddle of the non-functioning electrode; factors influencing the biocompatibility of brain machine interfaces. In *Brain Machine Interfaces – Implications for science, clinical practice and society*. Progress in Brain Research 2011; 194:181-189.

6. Lind G, Linsmeier CE, Thelin J and Schouenborg J. Gelatine-embedded electrodes - a novel biocompatible vehicle allowing implantation of highly flexible microelectrodes. *J Neural Eng* 2010; 7(4):046005.

7. Suyatin DB, Wallman L, Thelin J, Prinz C, Jörntell H, Samuelsson L, Montelius L and Schouenborg J. Nanowire-Based Electrode for Acute In Vivo Neural Recordings in the Brain. *Plos One* 2013; 8(2):e56673.

8. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, and Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67(5):965-975.

9. Linsmeier CE, Prinz CN, Pettersson LME, Caroff P, Samuelson L, Schouenborg J, Montelius L and Danielsen N. Nanowire biocompatibility in the brain - Looking for a needle in a 3D stack. *Nano Letters* 2009; 9(12):4184-4190.

10. Gällentoft L, Pettersson LME, Danielsen N, Schouenborg J, Prinz CN and Linsmeier CE. Size-dependent long-term tissue response to biostable nanowires in the brain. *Biomaterials* 2015; 42:172-183.

Patent:

P1. Schouenborg J. Dissociating multi-channel electrode. US8306632 (B2) – 2012.

P2. Schouenborg J. Medical electrode, electrode bundle and electrode bundle array. US8386006 (B2) – 2013.

P3. Schouenborg J, Lind G, Hirst C, Clementz LA. Displacement resistant micro-electrode, microelectrode bundle and microelectrode array. US8751014 (B2) - 2014.

P4. Danielsen N, Ek F, Eriksson Linsmeier C, Pettersson P, Schouenborg J. Microelectrode and multiple microelectrodes comprising means for releasing drugs into the tissue. US8954142 (B2) – 2015.

Behandling av epilepsi med

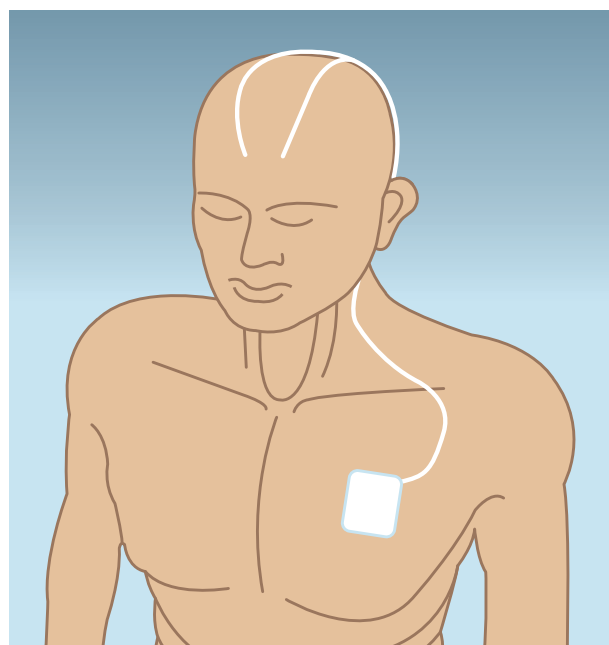


djup hjärnstimulering

Djup hjärnstimulering eller DBS (deep brain stimulation) har funnits i många år för behandling av olika neurologiska sjukdomar med motoriska symtom såsom Parkinsons sjukdom, dystoni och essentiell tremor. Behandlingen har visat sig vara effektiv och säker och nya indikationer inom neurologi och psykiatri har tillkommit. En sådan är epilepsi. **Eva Kumlien**, överläkare och docent, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska Sjukhuset i Uppsala, ger här en bakgrund till metoden.

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna och drabbar 0,5–1 procent av befolkningen. De flesta personer med epilepsi svarar bra på behandling med läkemedel, men cirka en fjärdedel är så kallat medicinskt refraktära dvs. inga läkemedel leder till anfallsfrihet.¹ För dessa personer kan annan behandling komma i fråga. Framför allt kirurgisk behandling med resektion av det område i hjärnan som genererar epileptiska anfall. Majoriteten av dessa ingrepp utgörs av tinninglobsresektioner som leder till långsiktig anfallsfrihet i mer än hälften av fallen.² Den pre-operativa utredningen är omfattande och syftar till att identifiera anfallsgenererande område, samt att förvissa sig om att detta kan avlägsnas utan att det uppstår andra neurologiska skador. Ibland är detta inte möjligt, dvs. det går inte att identifiera något område; det kan finnas flera epileptogena områden eller risk föreligger för att man ska skada viktiga funktioner. Det är i dessa situationer som djup hjärnstimulering (DBS) kan övervägas.³

Den vanligaste typen av epileptiska anfall som är medicinskt refraktära är fokala anfall med medvetandepåverkan. Dessa kan ha väldigt olika anfallssymtom och starta från flera olika ställen i hjärnan. Gemensamt är att de ofta sprider sig via väldefinierade nätverk såsom kortikostriatal-talamis-



"En annan möjlighet är att stimulera direkt i samband med anfallsaktivitet, så kallad responsiv neurostimulering."

ka banor och det limbiska systemet.⁴ Genom elektrisk stimulering av noder i dessa system kan man modulera impulsflödet inklusive spridning av anfallsaktivitet.

PAPEZ KRETS OCH TEMPORALLOBSANFALL

Ett av de mest studerade nätverk i det limbiska systemet är Papez krets. Från början karakteriserat för sin betydelse för emotioner och minneslagring, men så småningom även för spridning av temporallobsanfall. Papez krets utgår från me-

diala temporalloben, närmare bestämt hippocampus och subiculum och projicerar till den främre talamuskärnan (ANT, anterior nucleus of the thalamus). Projiceringen är reciprok vilket betyder att signalerna indirekt, via bland annat gyrus cinguli i frontalloben, går tillbaka till mediala temporalloben. I olika djurstudier har man undersökt hur man med elektrisk stimulering och direkta lesioner kan påverka olika nätverk för att uppnå en neuromodulatorisk effekt. Ett sådant ställe är den främre talamuskärnan, ANT.⁵



”De flesta personer med epilepsi svarar bra på behandling med läkemedel, men cirka en fjärdedel är så kallat medicinskt refraktära, dvs. inga läkemedel leder till anfallsfrihet.”

MINSKAD ANFALLSFREKVENS – ÖKAD LIVSKVALITET

I början av 2000-talet utfördes flera små, okontrollerade studier med djup hjärnstimulering. Resultaten var lovande med en betydande anfallsreduktion hos patienter med svår epilepsi. Detta ledde till att man i Nordamerika startade en randomiserad, dubbel-blind studie med bilateral stimulering av ANT där fler än 100 patienter med medicinskt refraktär fokal epilepsi inkluderades.⁶ Vid utvärdering efter 3 månader hade patienter som lottats till aktiv behandling fått en signifikant minskning av anfallsfrekvens och svårighetsgrad. Patienter som svarat och haft kvar sin ANT-DBS-behandling har följts upp efter 5 år och man ser att reduktion av anfallsfrekvens förbättrats över tid.⁷ För personer som har epilepsi kanske det inte alltid är det exakta antalet anfall som är avgörande för behandlingsresultatet. Det är brukligt att studera variabler som mäter livskvalitet och i denna studie ser man att denna ökar. Vanligaste allvarliga biverkan av DBS-

behandling är infektioner på implantationsplatsen. Problem med depression och minnessvårigheter har rapporterats av några patienter. I länder där ANT-DBS används i klinisk rutin följs patienterna noggrant avseende dessa biverkningar. Själva behandlingen är reversibel och stimuleringen kan stängas av och tas bort.

FLER STUDIER PÅGÅR

Det pågår flera epilepsistudier av hjärnstimulering med andra anatomiska målpunkter, inklusive cerebellum, nucleus caudatus och direkt i det anfallsgenererande området. Stimulering sker vanligtvis intermittent enligt förutbestämda stimuleringsparadigm. En annan möjlighet är att stimulera direkt i samband med anfallsaktivitet, så kallad responsiv neurostimulering.⁸ Resultaten från dessa studier har än så länge inte nått in i kliniken.

REFERENSER

1. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: Try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 2009; 50:57-62.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311-318.
3. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17:S73-S74.
4. Guye M, Régis J, Tamura M, et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2006; 129:1917-1928.
5. Fischer R & SANTE study group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:899-908.
6. Salanova V & SANTE study group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84:1017-1025.
7. Fischer R & Velasco AI. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Rev Neurology* 2014; 10:261-270.
8. Morell MJ & RNS System Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77:1295-1304.



EVA KUMLIEN
Överläkare, Docent, Institutionen för neurovetenskap,
Akademiska Sjukhuset, Uppsala
eva.kumlien@neuro.uu.se

LATE BREAKING NEWS PÅ ESC

Xantus¹ är en internationell, prospektiv studie med Xarelto hos patienter med förmaksflimmer^a. **Säkerhet och effektivitet** med Xarelto i **klinisk rutinsjukvård** har studerats hos **6 784 patienter** som följts upp under ett år. Totalt deltog **11 centra från Sverige** i studien Xantus.

Resultaten konfirmerar såväl säkerhet som effektivitet från registreringsstudien ROCKET AF^{2,3}.

- a. Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

Referenser: 1. Camm A.J., Amarencio P., Haas S. et al; European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehv466
2. Produktresumé Xarelto. 3. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al; N Engl J Med. 2011;365(10):883–891.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Xarelto[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 15 mg, 20 mg. **Indikationer:** 15 mg och 20 mg: Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (F). Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (F). **Dosering:** Förebyggande av stroke och systemisk embolism: rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE. **Särskilda patientpopulationer:** För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer: Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Vid behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen. En sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Patienter med förmaksflimmer som genomgår konvertering: Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6. Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada

eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar. Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), förutom vid byte av behandling till eller från rivaroxaban eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrhotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Hos flera undergrupper av patienter föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas nogga för tecken på blödningskomplikationer efter att behandlingen inletts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se www.fass.se. **Förpackningar och förmån:** 15 mg: 28 tabl. (F), 42 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). 20 mg: 28 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). För ytterligare information och prisuppgift var god se www.fass.se. Datum för senaste översynen av produktresumén juli 2015. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

TYSABRI® (NATALIZUMAB), FÖR MS-PATIENTER SOM BEHÖVER MER EFFEKT¹

Under 9 år har över 142 000 patienter
världen över behandlats med TYSABRI^{1,2}

Referenser:

1. TYSABRI produktresumé 09/2015
2. Biogen, data on file, juni 2015, uppskattning baserad på tillgängliga data från användning och försäljning

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 09/2015

▼ 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 ge-nomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) fin-nas 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 understödande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**

VAR
4: E VECKA
TYSABRI[®]
(natalizumab)

TYSABRI 79(1) | 11 2015