

Neurologi

nr 3-2016

I SVERIGE

Infektioner en av
flera riskfaktorer

FÖR CP

Neurologi- och
strokeavdelning

Kan **beta-amyloids**
aggregeringsprocess
MANIPULERAS?

SVENSKA NEUROLOGIVECKAN
2016 i Örebro

Neurolog- och rehabiliteringskliniken, Södra Älvsborgs sjukhus:

Vägen till fullvärdig vård

COPAXONE® (glatirameracetat)

40 mg/ml 3 gånger i veckan



En app för dina
patienter som
får Copaxone®



IDAG VAR EN BRA DAG



COPAXONE® (glatirameracetat) 40 mg/ml är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se SPC avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts). Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS. Rekommenderad dosering för vuxna är 40 mg Copaxone (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion tre gånger per vecka med minst 48 timmars mellanrum. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel. Förpackning: Copaxone 40 mg/ml finns tillgängligt i förpackning med 12 styck förfyllda sprutor med 1 ml injektionsvätska. Datum för senaste översyn av SPC 2015-01-22. **Rx, (F) Begränsning, vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon 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 Box 1070 | 251 10 Helsingborg

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

SW/CPX/16/0025 2016-07



Hösten knackar på dörren

Det känns nästan konstigt att plötsligt mötas av kylig, men frisk morgonluft – efter drygt fyra månader med mer eller mindre oavbruten värmebölja. Sommarens stora överraskning var att Storbritannien röstade för att träda ur EU, brittena själva verkade också ganska förvånade. Vad Brexit kommer att föra med sig i praktiken känns fortfarande oklart, men förmodligen påverkas även vi i någon mån.

Här i Sverige blossade i början av sommaren upp en debatt kring läkarnas fria förskrivningsrätt. Detta sedan bland annat Läkemedelsindustriföreningen reagerat över den ökande användningen av Mabthera (rituximab) som behandling vid MS, trots att läkemedlet inte har denna indikation. I remissversionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av MS och Parkinsons sjukdom – som beskrivs i detta nummer av Neurologi i Sverige – finns Mabthera inte med som ett behandlingsalternativ. Myndigheten har ännu inte tagit något beslut om innehållet i slutversionen, utan detta kommer att fattas först inför publiceringen i slutet av 2016.

Den andra Neurologiveckan arrangerades i år i Örebro och vi bjuder naturligtvis på ett matnyttigt referat från det rikliga föreläsningsprogrammet. Vi har även en fyllig rapport från 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders som ägde rum i juni i Berlin.

I detta nummer gör vi även ett besök på neurolog- och rehabiliteringskliniken på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås. Här arbetar man strukturerat och hängivet, för att ge strokedrabbade möjligheten till ett så fullvärdigt liv som möjligt.

Detta och mycket annat är vad som väntar dig i denna utgåva av Neurologi i Sverige.

Trevlig läsning!

Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Ska du åka på en neurologikongress framöver och tror dig ha tid att skriva en sammanfattning, får du väldigt gärna höra av dig till redaktionen. Detta gäller förstås även om du har andra idéer eller förslag.



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
Chefredaktör: 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 8 200 exemplar

NYHET!
FULL SUBVENTION

Bromsa MS

*med en tablett
en gång om dagen¹*



AUBAGIO (teriflunomid) kan nu förskrivas inom läkemedelsförmånen med full subvention till vuxna patienter med skovvis förlöpande MS enligt indikation.²

AUBAGIO 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.^{1,3-5}

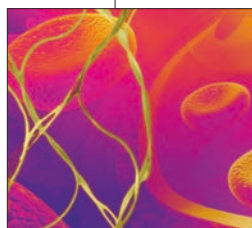
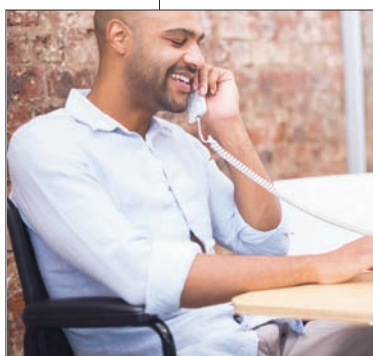
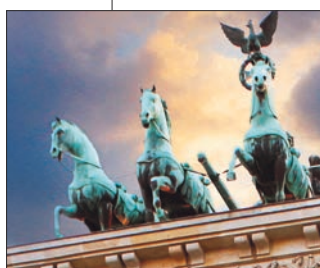
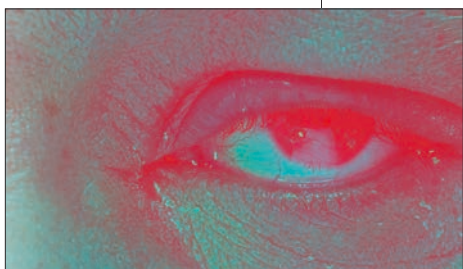
AUBAGIO är en tablett som tas en gång om dagen, med eller utan mat.¹

Läs mer på www.aubagio.se

Referenser: 1. AUBAGIO SPC. 2. www.tlv.se 2016.08.09. 3. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6):705-16. 4. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 5. 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 eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande 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. Datum för senaste översynen av SPC: Oktober 2015. ▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.** För ytterligare information om pris och förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, telefon +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com.

innehåll



Stroke

Medicinsk behandling är bättre än aktiv intervention vid icke-rupturerad arteriovenös missbildning i hjärnan 14
Erik Lundström

Kostnadseffektiviteten av trombektomibehandling vid akut ischemisk stroke 48
Mattias Aronsson, Josefine Persson, Christian Blomstrand, Per Wester och Lars-Åke Levin

Referat

Svenska Neurologiveckan 2016 i Örebro:
Rikt föreläsningsschema och givande diskussioner 18
Daniel Andersson och Kristin Eriksson

Genetiken i fokus på MDS Congress 2016 40
Örjan Skogar

CP
Infektioner en av flera riskfaktorer för CP 30
Kristina Ahlin

Hortons huvudvärk
Bra behandling finns men diagnostiken ett problem 36
Helene Wallskär

Kliniken i fokus
Neurolog- och rehabiliteringskliniken, Södra Älvsborgs sjukhus: Vägen till fullvärdig vård 54
Susanne Lj Westergren

Alzheimers

Kan beta-amyloids aggregeringsprocess manipuleras? 64
Ann-Christin Brorsson

MS/Parkinson

Nationella riktlinjer för vård av MS och Parkinsons sjukdom 68
Jan Lycke, Eva Månsson Lexell, Per Odin, Per-Henrik Zingmark och Alexandra Karlén

Möte

ANS årsmöte 39

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8



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.

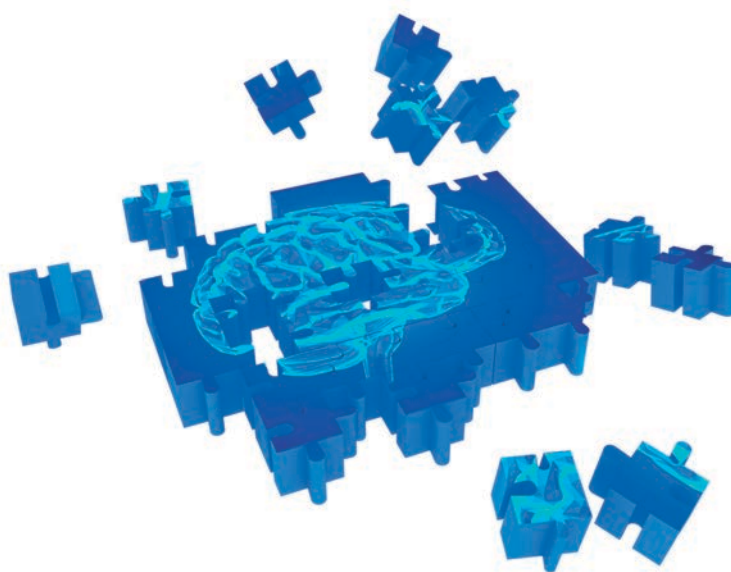
Liksom för övriga generiska preparat från Orion ämnar vi erbjuda Pregabalin Orion till konkurrenskraftiga priser.* Pregabalin Orion är indicerat vid epilepsi som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering samt för behandling av generaliserat ångestsyndrom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

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



* AUP, TLV april 2016.

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 tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2015-10-20. För priser och ytterligare information se www.fass.se



AlzeCure: Genombrott på spåren

– Vi är ett genombrott på spåren, säger Pontus Forsell, forskningschef på AlzeCure, en av de inbjudna talarna på 17th International Conference on Alzheimer's Drug Discovery i Jersey City, New Jersey. Våra data talar för att vi är på god väg att ta fram den första behandlingen som verkligen kan påverka sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom.

Med ett nytt fall var tredje sekund är demenssjukdomar vår tids snabbast växande folkhälsoproblem. Utöver ett stort personligt lidande för drabbade och anhöriga orsakar demenssjukdomar större kostnader för samhället än någon annan sjukdomsgrupp – 63 miljarder kronor enligt Socialstyrelsen (2012). De behandlingar som idag finns tillgängliga vid Alzheimers sjukdom är symtomlindrande och kan i bästa fall bromsa sjukdomsförloppet. Behovet av nya effektiva behandlingar är således enormt.

– Vi presenterar data som talar för att vårt behandlingskoncept kan ge väsentligt förbättrad kognition och livskvalitet för patienter, säger Pontus Forsell.

Konceptet bygger på AlzeCures forskning inom neurorestorativ behandling. Till grund för terapin ligger ett läkemedel, AC-1122, som redan är godkänt för behandling av helt andra tillstånd och som AlzeCure nu profilerar för att reparera skadad hjärnvävnad och neuronal dysfunktion vid Alzheimers sjukdom.

– Det faktum att vi utgår från ett läkemedel som redan är godkänt innebär att vi redan har en god uppfattning om toxicitet och säkerhet. Sammantaget gör detta att vi snart bör kunna påbörja kliniska studier.

Pontus Forsells anförande har titeln NeuroRestore—Development of Positive Allosteric Modulators of TrkA and TrkB. AlzeCures forskningsprogram NeuroRestore stöds av den internationellt ansedda Alzheimer's Drug Discovery Foundation, New York, och av Alzheimerfonden.

Källa: AlzeCure

Stort amerikanskt anslag till KI-forskare för MS-studie

Fredrik Piehl vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet har fått ett anslag på närmare 8,5 miljoner US dollar, motsvarande cirka 78 miljoner kronor, från den amerikanska forskningsfinansiären The Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI.

Tillsammans med medarbetare vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet och i samarbete med kliniska forskare runt om i Sverige och i Kalifornien i USA, ska Piehl studera långtidseffekter av olika bromsbehandlingar för multipel skleros, MS.

– Det finns ett flertal läkemedel registrerade för behandling av MS, men det saknas viktig kunskap om deras långtidsverkan och upplevd livskvalitet hos patienterna, vilket är den enskilt viktigaste faktorn för patienterna, säger Fredrik Piehl. Dessutom har vi under senare år upptäckt att en medicin som sedan tidigare är godkänd för ledgångsreumatism, rituximab, verkar vara en mycket effektiv, förhållandevis säker och mycket kostnadseffektiv behandling i jämförelse med våra nuvarande MS-behandlingar. Detta anslag ger oss möjligheter att jämföra rituximab med andra MS-behandlingar och på så sätt förstärka evidensbasen för dess användning.

Den aktuella studien beräknas omfatta 6.000 patienter varav cirka 4.000 ska följas upp årligen under en period om sex till nio år.

Källa: Karolinska Institutet

Pfizer presenterar långtidsdata för Vyndaqel

En ny analys av data från tre sekventiella kliniska studier av Vyndaqel hos patienter med transtyretinamyloidosis med polyneuropati (TTR-FAP) visar att behandling insatt i tidigt skede av sjukdomsförloppet gav minimal neurologisk försämring samt bibehållen kroppsvikt. Vyndaqel tolererades också väl och inga nya säkerhetsaspekter identifierades.

Analysen har publicerats online i Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders. Det är den längsta prospektiva utvärdering hittills av någon medicin som studerats för TTR-FAP, med data från upp till 5,5 års uppföljning.

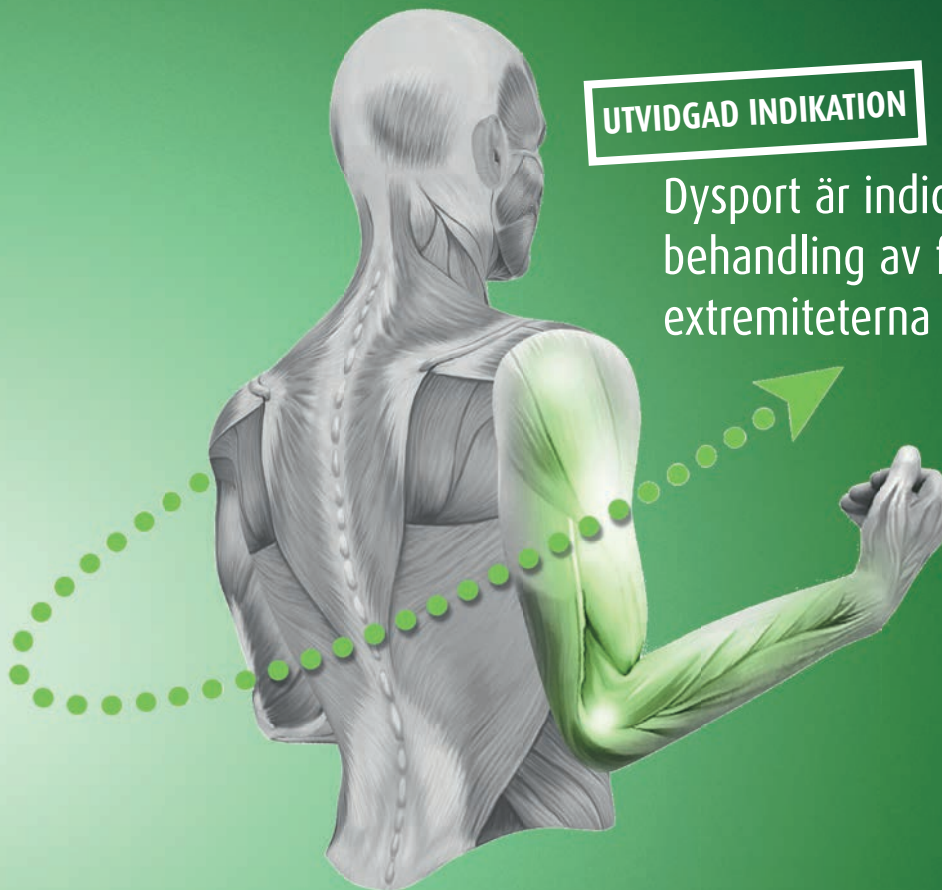
– Dessa iakttagelser understryker de långsiktiga fördelarna med tidig behandling med Vyndaqel för patienter som har symtom på TTR-FAP, säger Kaire Kiplok, medicinsk rådgivare inom området sällsynta sjukdomar, Pfizer.

TTR-FAP är en ärftlig, sällsynt, progressiv sjukdom som ger symtom från bland annat perifera nerver, hjärta, magtarmkanal och njurar. Sjukdomen förekommer över hela världen men är vanligare i Portugal, Japan och i Sverige; framför allt i de nordligare delarna varför TTR-FAP ibland kallas för Skelleftesjukan.

De första symtomen på TTR-FAP visar sig vanligen under de aktiva vuxenåren med start så tidigt som i 30-årsåldern i många länder, i Sverige vanligen i 50-årsåldern. Sjukdomen progredierar snabbt med en genomsnittlig överlevnad på cirka 10 år från insjuknandet.

Källa: Pfizer

Utvidgad indikation med längre duration¹



UTVIDGAD INDIKATION

Dysport är indicerat för symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna

Symtomatisk behandling

av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna

Spetsfot

till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder

Spastisk torticollis

hos vuxna

Blefarospasm

hos vuxna

Hemifascialispasm

hos vuxna

Primär hyperhidros

Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokal behandling

ParkWell – en app för personer med parkinson

Från idé till fungerande prototyp på två veckor. Så snabbt gick det när Sara Riggare beställde appen hon behöver i sin vardag med Parkinsons sjukdom.

Sara Riggare är forskare vid Centrum för Hälsoinformatik vid Karolinska Institutet inom "digital egenvård för Parkinson", kallar sig själv patientaktivist och rankas som en av medtech-världens mest inflytelserika personer av tidningen Medtech Magazine. Hon driver bland annat tesen att patienten har mer information om sig själv än vad sjukvården har. För att kunna visa det initierade hon ett samarbete mellan Innovationsplatsen, Karolinska Institutet och ett par mjukvaruföretag.

Sara måste ta 6 olika mediciner varje dag, vid 6 olika tillfällen. Hon ville bli påmind och få hjälp med ställa in rätt nivå på medicinen. Dessutom ville hon registrera hur bra hon mår vid olika aktiviteter och tidpunkter på dygnet. Den informationen ville hon skicka till sin läkare, tillsammans med korta videofilmer som visar hur mycket sjukdomen medger att hon kan röra sig. Läkare och patient får på så sätt ett gemensamt underlag för rehabiliteringsträning och medicinering.

Innovationsplatsen ritade en grov skiss av en systemlösning och gick sedan vidare till företag som kunde lösa problemet praktiskt. På två veckor gick man från idé till fungerande prototyp, en app som Sara nu bär med sig i telefonen och i klockan på armen. Innovationer i vården behöver inte alltid ta lång tid.

Källa: IT-Kanalen

Antikroppar mot tumörer kan förhindra hjärtinfarkt och stroke

Forskare vid Stanford University och Karolinska Institutet har upptäckt en hittills okänd process som reglerar immunförsvarets förmåga att 'äta upp' döda celler och rensa vävnaden i åderförkalkning. Resultatet av studien, som publicerats i tidskriften Nature, kan ge möjlighet att utveckla läkemedel som förhindrar hjärtinfarkt och stroke.

När åderförkalkning i hjärtats kranskärl eller halspulsådern blir instabil uppkommer blodproppar som täpper till blodkärlet och orsakar hjärtinfarkt eller stroke. Instabiliteten är en följd av inflammation, ansamling av blodfetter och döda celler där kroppens förmåga att rensa upp vävnaden sviktar.

I arbetet har forskarna, under ledning av docent Nicholas Leeper, studerat en process där molekyler på ytan av döende celler signalerar till omgivande, hungriga, immunceller att cellen vill eller inte vill bli uppäten och bortforslad. I experimentella modeller har man funnit att döende och fettinlagrade celler i åderförkalkningsplack i första hand uttrycker "ät-mig-inte" signaler genom ytproteinet CD47 vilket ger en sjuklig ansamling i placket.

Genom att behandla med blockerande antikroppar mot CD47 kunde man bland annat motverka denna signal och förbättra rensningen av sjuk kärlvävnad och minska åderförkalkningen i experimentella modeller.

Källa: Karolinska Institutet



Kalciumtillskott kan öka risken för demens hos kvinnor

Kalciumsupplement kan öka risken för demens hos äldre kvinnor som haft en stroke eller andra tecken på sjukdomar i hjärnans blodkärl. Det visar en ny studie vid Sahlgrenska akademien som publiceras i den vetenskapliga tidskriften Neurology.

– Osteoporos, benskörhet, är ett vanligt problem för äldre och eftersom kalciumbrist bidrar till osteoporos rekommenderas ett dagligt intag av 1000 till 1200 mg kalcium. Att få i sig den mängden kalcium genom den vanliga kosten är svårt och därför är det vanligt att ta kosttillskott med kalcium. På senare tid har kosttillskott och dess effekter på hälsan däremot ifrågasatts, säger Silke Kern, forskare vid Centrum för Åldrande och Hälsa (AGECAP) vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

I en ny studie följdes 700 äldre kvinnor (70–92 år) utan demens under fem år. Kvinnorna genomgick en rad tester i början och slutet av undersökningsperioden, inklusive minnestester. 447 av deltagarna undersöktes också med datortomografi av hjärnan i början av studien.

Studien visade att de kvinnor som behandlades med kalciumtillskott hade dubbelt så hög risk att utveckla demens, jämfört med kvinnor som inte tog kalciumtillskott, men när forskarna analyserade informationen upptäckte de att den förhöjda risken bara gällde kvinnor med cerebrovaskulär sjukdom.

Kvinnor som hade haft en stroke och som tog kalciumtillskott hade nästan en sju gånger så hög risk att utveckla demens, jämfört med kvinnor som hade haft en stroke men inte tog kalciumtillskott. För kvinnor med vitsubstansförändringar som tog kalciumtillskott var risken tre gånger högre jämfört med dem som inte gjorde det. Vitsubstansförändringar är en markör för cerebrovaskulär sjukdom.

För de kvinnor som inte hade haft en tidigare stroke eller tecken på vitsubstansförändringar innebar kalciumtillskott ingen förhöjd risk att utveckla demens.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet



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 IFNβ-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: 06/2016. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SE-ALE-15-08-04

SANOFI GENZYME, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. www.genzyme.se



Strålning + narkos kan störa hjärnans utveckling

När små barn strålbehandlas och undersöks med datortomografi, så kallad CT-scanning, och samtidigt får narkosmedlet ketamin, kan de få problem med minnet och med inlärningen senare i livet. Det visar en ny studie i en avhandling från Uppsala universitet.

– Vi har försökt påvisa vad som kan hända med hjärnan hos barn under två år, när den utsätts för strålning liknande den vid CT-scanning samtidigt som patienten får narkospreparatet ketamin. Vår studie visar att strålningen kan ge funktionella störningar och problem med inlärningen i vuxen ålder, säger Sonja Buratovic, institutionen för organismbiologi vid Uppsala universitet.

Varje år blir cirka 17.000 barn under 15 år CT-scannade i Sverige. Oftast handlar det om barn som kommer till sjukhusens akutmottagningar efter att de har ramlat och slagit huvudet, men det kan också vara barn som behandlas för cancer. För barn som är yngre än 3 år är det normalt att de ges lugnande medel före undersökningen och då kan läkemedlet ketamin användas.

Det här är den första studien som fokuserar på hur lågintensiv strålning påverkar hjärnan när den är under utveckling, och det tillsammans med narkosmedel.

– Det var överraskande för oss att redan väldigt små doser av strålningen gav inlärningsproblem i samband med ketamin. Det hade vi inte räknat med, säger Sonja Buratovic.

I studierna har man använt en musmodell och tittat på vad som händer med möss, som befinner sig i en kritisk period av hjärnans utveckling, när de exponerats för låga doser strålning, enbart eller i kombination med narkosmedel. Motsvarande tillväxtperiod i hjärnan har också människor, där den startar runt födseln och pågår under barnets två första levnadsår.

Resultaten från dessa studier har visat att möss som utsatts för en kombination av strålning och ett lugnande eller narkosmedel visade på störningar i kognitiv förmåga samt minnes- och inlärningssvårigheter i vuxen ålder.

Källa: Uppsala universitet

Nästan all stroke kan förebyggas

En internationell studie, nyligen publicerad i The Lancet, visar att nittio procent av alla stroke-fall beror på faktorer som går att förebygga. Men vilka faktorer som är viktigast skiljer sig åt mellan olika regioner. En del av studien har utförts i Västra Götaland.

Enligt studien står tio potentiellt påverkbara riskfaktorer för över nittio procent av alla stroke-fall i världen. Högt blodtryck är den överlägset främsta av dessa, följt av fysisk inaktivitet, felaktig kost, blodfetterbubningar, fetma, rökning, olika typer av hjärtsjukdomar, diabetes och för mycket alkohol liksom för mycket stress.

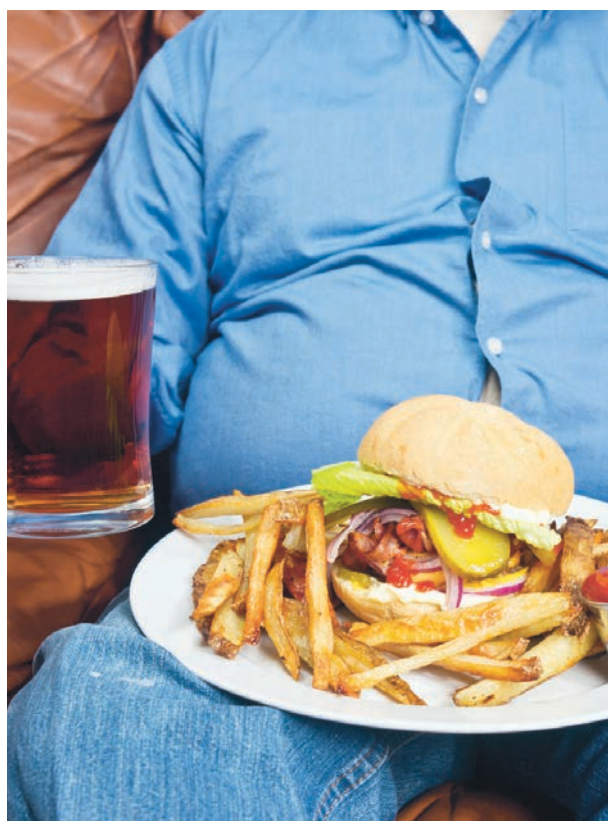
Men betydelsen av olika riskfaktorer skiljer sig åt mellan olika regioner i världen. Högt blodtryck, till exempel, visade sig i studien vara en mycket större riskfaktor för stroke i Sydostasien än i Västeuropa. Omvänt hade oregelbunden hjärtrytm större betydelse i Västeuropa, Nordamerika och Australien än i Kina eller södra Asien.

Eftersom en så hög grad av det som ligger bakom stroke är påverkbara faktorer, finns det stora möjligheter att med riktade insatser få ned antalet fall.

Nästan 27.000 personer i 32 länder har ingått i studien. Hälften av dessa vårdades på sjukhus för någon typ av stroke. Den andra hälften var kontrollpersoner utan stroke.

Av alla som ingått i studien har 324 rekryterats från Västra Götalands-regionen. För den här delen har professor Annika Rosengren varit ansvarig. Hon menar att studien kan spela en betydande roll för hur det förebyggande arbetet i Sverige utformas framöver.

Källa: Göteborgs universitet



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

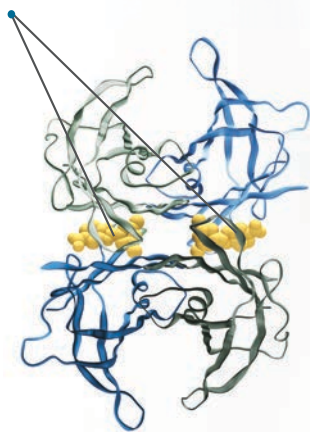


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

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



Referenser:

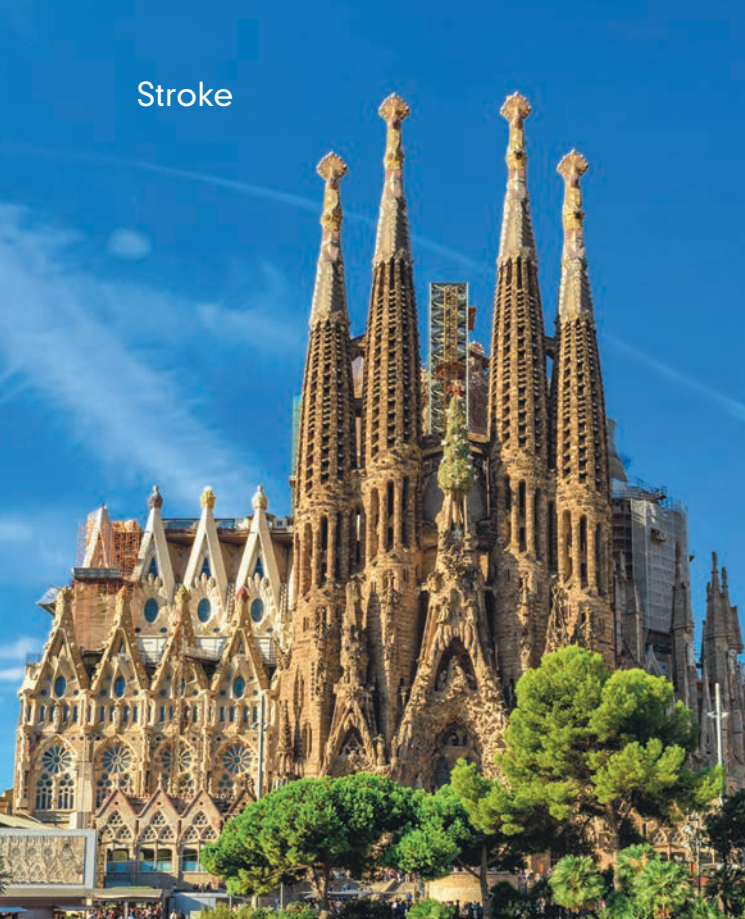
1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

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





Medicinsk behandling är bättre än aktiv intervention vid icke-rupturerad

ARTERIOVENÖS MISSBILDNING

I HJÄRNAN

I maj ägde The 2nd European Stroke Organisation Conference rum i Barcelona. I samband med konferensen presenterades 5-årsuppföljningen av ARUBA-studien, som kan komma att få stor betydelse. Det menar **Erik Lundström**, sektionsöverläkare i neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, som här ger en sammanställning av studien.

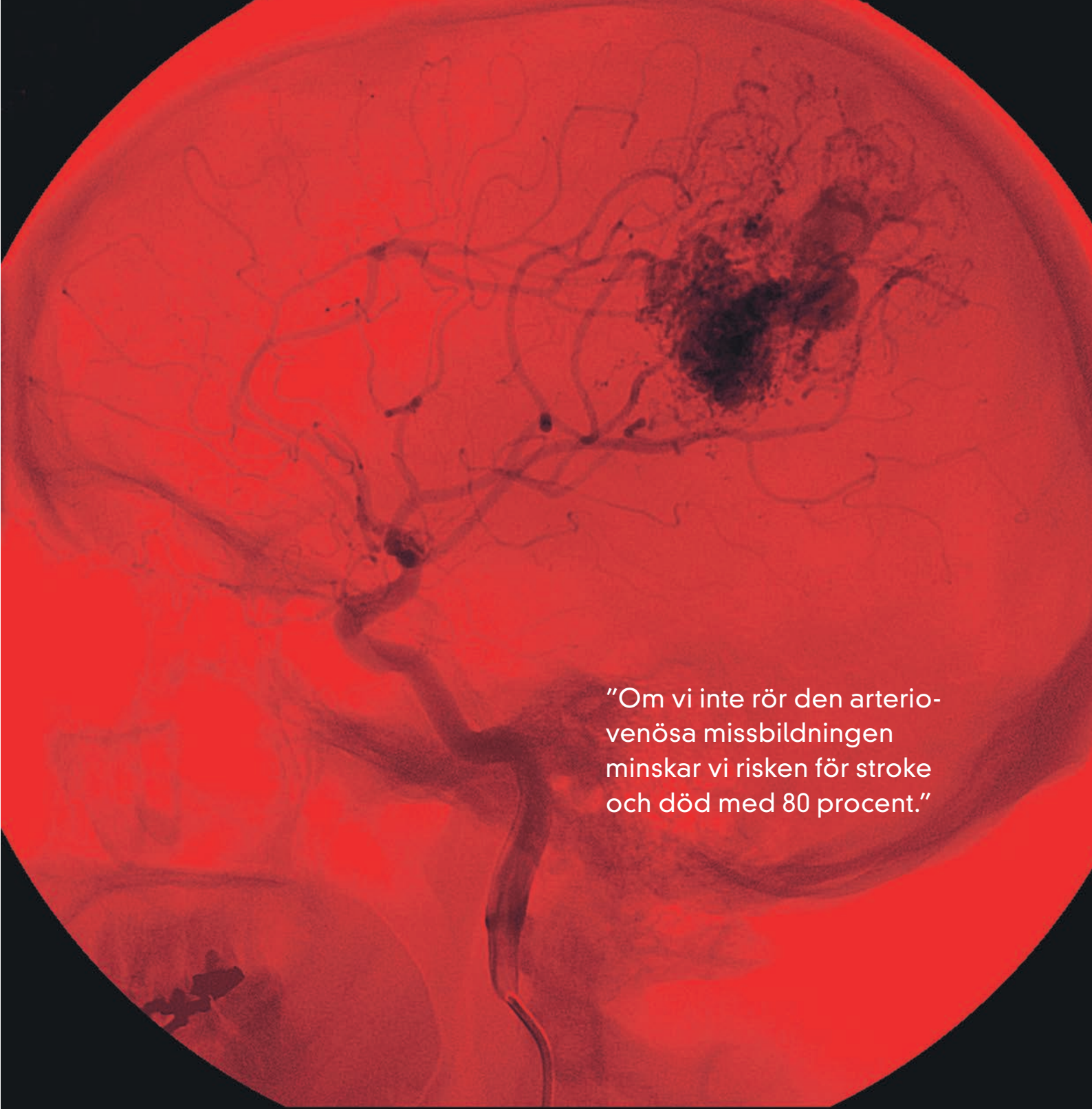
Syftet med studien *A Randomised trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations (ARUBA)*¹ var att jämföra risken för död och stroke hos patienter med icke-brusten arteriovenös missbildning (AVM) randomiserade till medicinsk behandling eller aktiv intervention. Resultat av femårsuppföljningen presenterades på den europeiska strokekonferensen ESCO i Barcelona av professor Christian Stapf, Montreals Universitet. ARUBA-studien visade att medicinsk behandling är överlägsen aktiv intervention för att förebygga död och stroke.

– ARUBA visade att för icke-rupturerade arteriovenösa missbildningar var risken för en intracerebral blödning 2,1 procent per år. Men med aktiv intervention ökar risken för blödning med en faktor på 4,5 och risken för funktionsnedsättning ökar 2,5 gånger, sade professor Stapf i sitt anförande. Dessutom minskar inte risken för epilepsi och huvudvärk vid intervention.

– Vi har funnit en av de effektivaste behandlingarna för att förebygga stroke, tillgänglig över hela världen, som inte kostar något, fortsatte han. Om vi inte rör den arteriovenösa missbildningen minskar vi risken för stroke och död med 80 procent. Number Needed to Harm för aktiv intervention är 5 (sett under en 5-årsperiod).

AKTIV INTERVENTION ELLER AVVAKTA?

Arteriovenösa missbildningar kan uppstå i hela centrala nervsystemet men är vanligast supratentoriellt, det vill säga i storhjärnan.² Missbildningen anläggs från födseln och kan öka i storlek över tid.³ Tillståndet diagnostiseras ofta runt 40-årsålder.



"Om vi inte rör den arterio-
venösa missbildningen
minskar vi risken för stroke
och död med 80 procent."

dern. Blödning var tidigare det vanligaste debutsymtomet, men i takt med att avbildning av hjärnan har ökat har också andelen accidentellt upptäckta arteriovenösa missbildningar växt.

Problemet är stort. Om man genomför 100 magnetkameraundersökningar (MRT) av hjärnan upptäcker man ett tidigare okänt aneurysm. Vid var 500:e MRT upptäcks ett asymtomatiskt cavernom och för vart 2.000:e MRT hittar man en icke-rupturerad arteriovenös missbildning.

Detta betyder att de senaste 30 åren har andelen upptäckta icke-rupturerade arteriovenösa missbildningar fördubblats.³

Frågan har då uppstått vad man ska göra åt dessa kärlmissbildningar: Aktiv intervention för att förhindra en framtida blödning – eller avvakta och satsa på medicinsk behandling?

Risken för blödning har tidigare uppskattas till cirka 1 procent per år.^{4,5} Dessutom vet vi att den första blödningen ofta ger relativt milda symtom, eftersom blödningen är koncentrerad runt den venösa delen av kärlmissbildningen.^{6,7}

Det finns flera metoder för att eliminera en arteriovenös missbildning: kirurgi, endovaskulär embolisering och stereotaktisk radioterapi, tekniker som kan användas var för sig

eller i kombination. Under de senaste decennierna har det funnits en pågående debatt huruvida man ska åtgärda icke-brustna arteriovenösa missbildningar, eller om det är bättre att satsa på medicinsk behandling. ARUBA-studien designades för att svara på den frågan. Innan ARUBA påbörjades ansåg man att aktiv intervention var att föredra och att medicinsk behandling var experimentell.

”Blödning var tidigare det vanligaste debutsymtomet, men i takt med att avbildning av hjärnan har ökat har också andelen accidentellt upptäckta arteriovenösa missbildningar växt.”

SAMMANFATTANDE BESKRIVNING AV STUDIEN

ARUBA var en prospektiv, multicenter, parallell-designad, öppen, kontrollerad studie som innefattade 39 center i 9 länder. Inklusionskriterier var ålder ≥ 18 år med en icke-rupturerad arteriovenös missbildning (AVM) diagnostiserat antingen med konventionell cerebral angiografi, MRT eller MR-angiografi, DT eller DT-angiografi (metodvalet avgjordes av den lokala ARUBA-prövaren). De viktigaste exklusionskriterierna var tecken på blödning från den arteriovenösa missbildningen, tidigare interventionsförsök och att kärlmissbildningen inte var tillgänglig för intervention. Patienter som randomiserades till intervention erhöll kirurgi, endovaskulär behandling eller radioterapi (enskilt eller i kombination bestämt av den lokale ARUBA-prövaren) där målet var komplett eradikering av den arteriovenösa missbildningen. Den medicinska behandlingen var densamma för båda grupperna, eftersom den innefattade behandling mot aktuella medicinska åkommor, till exempel epileptiska anfall, huvudvärk, diabetes och hypertoni. Uppföljningen bestod av återbesök var 6:e månad de första två åren, och med telefonsamtal var 6:e månad därefter. Vid varje återbesök och telefonsamtal efterfrågades ny stroke, neurologiska bortfallssymtom, epileptiska anfall, huvudvärk eller andra kliniska betydelsefulla symtom.

Det primära utfallsmåttet är tidpunkten för det sammanfallande effektmåttet av död (oavsett orsak) eller stroke. Stroke definierades som en klinisk händelse (nya fokala neurologiska deficit, krampanfall eller nydebuterad huvudvärk) som är associerad med bildmässiga fynd av blödning eller infarkt i hjärnan.

SVÅRIGHETER ATT INKLUDERA

Vid designen av ARUBA beräknade man ett antal på 800 individer, 400 i vardera grupp. Inkluderingen startade i april

2007. Med anledning av en långsam rekrytering efter 18 månader, reducerade man antalet till total 400 individer. Inkluderingsstakten fortsatte att vara låg. Säkerhetskommittén rekommenderade att sluta inkludera efter 223 patienter eftersom den medicinska behandlingen var överlägsen den aktiva interventionen.

Vid en känslighetsanalys, där man undersökte om det fanns någon subgrupp som möjligen kunde ha nytta av behandling, fann man ingen skillnad i utfallet avseende ålder, kön, storlek på den arteriovenösa missbildningen eller deltagande center. Alla typer av patienter hade bättre utfall med medicinsk behandling jämfört med aktiv intervention.

Det något sensationella resultatet från ARUBA-studien, kommer troligen att få stor betydelse.



ERIK LUNDSTRÖM

Sektionsöverläkare i neurologi, strokeavdelning R1, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
erik.lundstrom@ki.se

REFERENSER

1. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Salman RA-S, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJM, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383:614–621.
2. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke* 2009; 40:e694–e702.
3. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP, Collaborators for the S. Prospective, Population-Based Detection of Intracranial Vascular Malformations in Adults The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003; 34:1163–1169.
4. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, Sidney S, Young WL. Longitudinal Risk of Intracranial Hemorrhage in Patients With Arteriovenous Malformation of the Brain Within a Defined Population. *Stroke* 2004; 35:1697–1702.
5. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, Pile-Spellman J, Mohr JP. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006; 66:1350–1355.
6. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, Sacco RL, Stapf C. Clinical Outcome After First and Recurrent Hemorrhage in Patients With Untreated Brain Arteriovenous Malformation. *Stroke* 2006; 37:1243–1247.
7. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Salman RA-S. Study on behalf of the SSC and the OV. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain* 2009; 132:537–543.



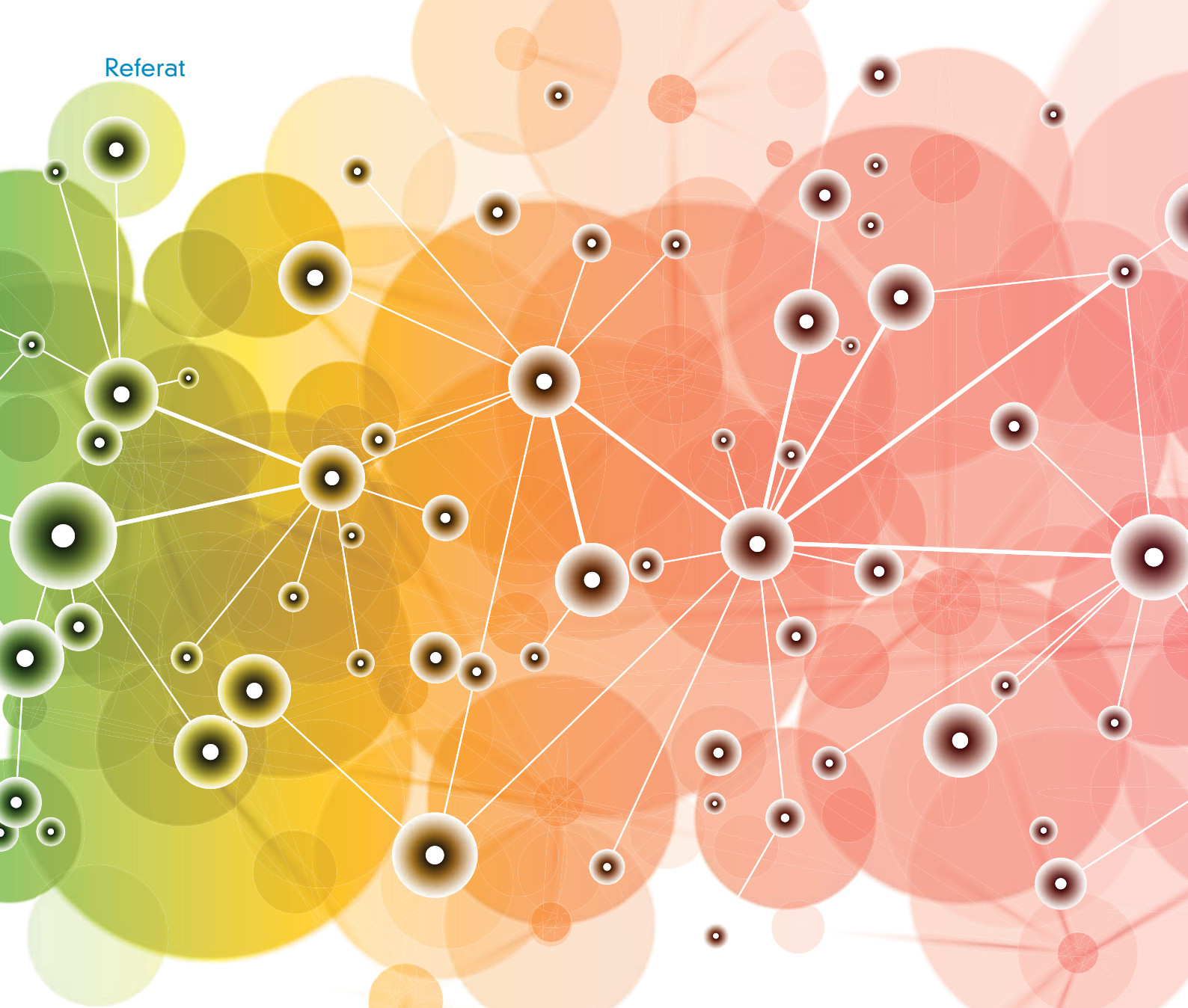
NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

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



Svenska Neurologiveckan 2016 i Örebro **Rikt föreläsningsschema**

Den 16–20 maj arrangerades Svenska Neurologiveckan för andra gången och i år var det Örebro som stod som värdort. Som senast i Umeå kombinerades Svenska Neurologiföreningens årsmöte med en veckas föreläsningar i samarrangemang med de olika specialistföreningarna. Här är en sammanfattning av **Daniel Andersson** och **Kristin Eriksson**, båda ST-läkare på Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro.

Måndag 16/5

NORMALTRYCKSHYDROCEFALUS

FÖR ST-LÄKARE

Årets Neurologivecka inleddes med en dag helt tillägnad ST-läkarna i neurologi och neurokirurgi och ämnet för dagen var idiopatisk normaltryckshydrocefalus (iNPH), ett sammantaget un-

derdiagnostiserat och underbehandlat tillstånd.

Ämnet förelästes gemensamt av Mats Tullberg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Anders Eklund, Umeå universitet, Carsten Wikkelsö, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Elna-Maria Larsson, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Jan

Malm, Norrlands universitetssjukhus och Michael Williams, University of Washington, via videolänk från Washington.

Prevalensen för iNPH ligger i olika studier kring 2 procent; endast cirka 20 procent av alla patienter diagnostiseras och man beräknar sedan att inte mer än



och givande diskussioner

omkring var femte patient shuntbehandlas. Bakgrunden till detta är sannolikt en avsaknad av kunskap i ämnet, svårigheter i diagnostiken samt en utbredd uppfattning om att det saknas evidens för shuntbehandling. Det betonas att det numera finns klass 1 evidens för shuntoperation, att de allra flesta patienterna får en förbättrad livskvalitet, att långtidsresultaten är goda med en bestående förbättring över tid samt att behandlingen är kostnadseffektiv.

Patofysiologin vid iNPH presenterades mer som en reversibel metabol störning periventrikulärt, snarare än den

tidigare bilden av en tryck-/flödesstörning. Shuntbehandling anses leda till en förbättrad "arbetsmiljö för hjärnan". Fokus lades under dagen på komorbiditet i form av cerebrovaskulär sjukdom, där tillstånden troligen går in i varandra och inte ska betraktas som två skilda entiteter. Förekomst av vaskulär komorbiditet ska inte leda till att man avstår utredning eller behandling av dessa patienter, utan det är viktigt att också behandla de vaskulära riskfaktorerna.

Vid utredning av iNPH är gängse rutin en initial skiktröntgen som vid typisk bild visar ökad ventrikelstorlek

med vida temporalhorn och utplanade sulci över konvexiteten. Därefter genomförs en kompletterande MRT som kan påvisa hyperdynamiskt flöde i akvedukten, samt utesluta andra orsaker till hydrocefalus såsom akveduktstenos och tumör.

Ett problem vid utredning av iNPH kan vara avsaknaden av typisk anamnes/symtomatologi och radiologi, varför det finns ett behov av supplementära, prediktiva tester. För närvarande används framför allt så kallade tap-test och infusionstest samt i enstaka fall externt lumbalt drän.



Björn Lindvall, Göran Solders
Christopher Lindberg



Under dagen hölls också en rad kortare föredrag av Nina Sundström, Hanna Israelsson Larsen, Kerstin Andrén och Johan Virhammar med presentation av nya avhandlingar och studieresultat.

Slutsatsen för dagen stod Michael Williams för, via videolänk från Washington. Han betonade att det vid iNPH finns bra metoder för utredning, bra behandling och att tillståndet är att betrakta som en reversibel hjärnsjukdom som skall utredas, behandlas och följas av neurologer.

Tisdag 17/5

DEN MUSKELSVAGE PATIENTEN

Tisdagen var första dagen med program för alla och lokalen byttes mot den större kongresshallen på Conventum. Förmiddagsprogrammet arrangerades av SNEMA – Svenska NEuroMuskulära Arbetsgruppen. Temat för dagen var myopater.

Hasan Balcin, Karolinska Universitetssjukhuset, inledde med en matnyttig genomgång av diagnostiska principer vid misstänkt myopati och presenterade en algoritm för utredning av den mus-

kelsvaga patienten. Anamnesen är utgångspunkten och en analys av mönstret av muskelsvaghet är viktigt då vissa typiska mönster finns. Vidare kontrolleras rutinprover, men också laktat och kreatininkinas (P-CK). Nästa steg kan utgöra muskelbiopsi, bilddiagnostik, genetisk analys och neurografi utifrån sannolikhetsdiagnoser. Genetiken blir en allt viktigare del av utredningen. MRT ger bra information om mönstret för myopati, där påverkad muskulatur leder till att denna ersätts av fett eller bindväv.

Björn Lindvall, Universitetssjukhuset Örebro, fortsatte med en genomgång av olika prevalenta hereditära myopater i Norden. Vid sammanställningar från material i Örebro och Göteborg fann man relativt likartade mönster. Dystrofia myotonika var vanligaste diagnosen som utgjorde cirka en tredjedel av samtliga grupper, följt av myastenia gravis som också utgjorde en relativt stor andel. Andra större diagnoser utgjordes av fascioskapulohumoral muskeldystrofi, limb-girdle muskeldystrofi, Duchennes muskeldystrofi, Beckers muskeldystrofi, Welanders muskeldystrofi, inklusions-



Ingela Nilsson Remahl, Maria Lantz

"MRT ger bra information om mönstret för myopati, där påverkad muskulatur leder till att denna ersätts av fett eller bindväv."

kroppsmysit, mitokondriella sjukdomar och jonkanalssjukdomar.

Efter kaffepaus berättade Göran Solanders, Karolinska Universitetssjukhuset, om behandlingsbara myopatier. Han gav en genomgång över olika metabola myopatier och de symtom som kan förväntas vid dessa tillstånd såsom ansträngningsintolerans, muskelsmärter, kramper, stela hårda muskler, myoglobinuri, rabdomyolys och muskelsvaghet. Symtom som orsakas av energibrist och/eller en ansamling av toxiska metaboliter. Fettsyreoxidaionsdefekter, glykogenoser, mitokondriella myopatier och jonkanalssjukdomar behandlades som ämnen under presentationen, där dock

specifika behandlingsmöjligheter med läkemedel fortfarande är få.

Christopher Lindberg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, avslutade SNE-MAS program med en genomgång av olika fallgröpar i diagnostiken av myopatier. Detta genom att presentera en rad olika fall med muskelsvaga patienter. Om man inte får en tydlig förklaring till svagheten vid neurofysiologisk utredning samt biopsi, skall man överväga transmissionsstörning som differentialdiagnos. Vi lärde oss också att personer som inte klarar att sätta ihop händerna som Lucia kan lida av Bethlehem myopati. Helexomsekvensering togs upp som ett hjälpmedel i diag-

nostiken, men där risken är att man hittar fynd som kan vara svåra att tolka.

HUVUDVÄRK

På eftermiddagen tog Svenska Migrän-sällskapet vid och där inledde Ingela Nilsson Remahl, Karolinska Universitetssjukhuset, med handläggning och behandling av svår huvudvärk på akuten. Bland annat redogjordes för varningsklockor vid akut insättande huvudvärk, såsom urakut debut, hög smärtintensitet, förvärring av valsavmanöver, ny typ av huvudvärk, samtidig förekomst av svimning, epilepsi, personlighetsförändring och ålder över 50 år. Hon påminde om att jourdoktorerna skall eftersträva att ställa en specifik huvudvärksdiagnos.

Maria Lantz och Anna Sundholm, Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om huvudvärksfall att lära av. En kort summering följer:

Upprepade attacker med svår global huvudvärk som visade sig vara reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCVS). Två episoder av kraftig huvudvärk, tunnelseende och svimningskän-



Anna Sundholm, Katarina Laurell

Emma Varkey



la som visats vara en kolloidcysta vid foramen monroi och kraftig hydrocefalus. Våldsamt migränpatient med basilarismigrän. Fem dagars migränanfall med aura och domningar i vänster arm, yrsel och synbortfall som orsakats av vertebraldissektion som gett cerebellära infarkter. Attackvis huvudvärk och halofenomen, gult sken i höger synfält med suddig syn och ökad tårflöde på grund av glaukom. Daglig huvudvärk i tre månader som förvärras vid uppresning, framåtlutning och liggande, var en spontan intrakraniell hypotension.

Katarina Laurell, Östersunds sjukhus, talade om trigeminusneuralgi. Nyttillkommen förändring i ICHD-klassificeringen innebär att trigeminusneuralgi även kan föreligga vid persisterande smärta. Frikostighet med MRT rekommenderas för att utesluta bakomlig-



Peter Fransson, Christina Sjöstrand

Marco Brizzi



gande patologi. Om operation övervägs, rekommenderas i första hand mikrovaskulär dekompression.

Emma Varkey, Göteborgs universitet, är fysioterapeut och talade om vikten av denna professions insatser vid huvudvärksproblematik. Stress är en vanlig utlösande faktor och det är viktigt att göra avslappningsövningar flera gånger dagligen och öka kroppsmedvetenheten. Auditoriet fick möjlighet att själva prova på detta med en övning. Migrän, cervikogen huvudvärk och spänningshuvudvärk togs upp som tillstånd som lämpligen remitteras till fysioterapeuten.

Onsdag 18/5

KOMATÖS FÖRMIDDAG

Förmiddagsprogrammet arrangerades av ANS – Akut Neurologi i Sverige.

Inledning var en djupdykning i hjärnans funktionella och strukturella nätverk i förhållande till medvetandet av Peter Fransson, Karolinska Institutet. Olika fMRI-studier har visat på att hjärnan aldrig vilar och att vissa nätverk är mer uppkopplade i vila än vid aktivitet.

Efter detta följde EEG vid akut koma, där Lars Johan Liedholm, Östersunds sjukhus, gick igenom de tre mönster som man i huvudsak brukar se, antingen normalt, excitatorisk eller en inhibitorisk bild. Den nya nomenklaturen för periodiska komplex presenterades också och deras innebörd förklarades. Nytt och möjligheter med SEP (sensory evoked potential) och EEG vid klinisk hjärndödsdiagnostik 72 timmar efter hjärtstopp diskuterades.

Marco Brizzi, Skånes universitetssjukhus, hade en genomgång av koma-



Anders Nilsson

"Ett viktigt budskap var att det ofta är en multifaktoriell genes vid koma."

omhändertagande i praktiken. ENLS – Emergency Neurology Life Support – algoritm presenterades. Ett viktigt budskap var att det ofta är en multifaktoriell genes vid koma. Att stabilisera och optimera patienten samt att säkra luftvägar och cirkulation inför radiologi. I akutskedet rekommenderades frikostighet med datortomografi, även angiografi och eventuell MRT om inte initial undersökning ger en förklaring.

Prognosbedömningar avråddes från att göras på akutmottagningen. Tillsammans med Christina Sjöstrand, Karolinska Universitetssjukhuset, hanns det också med några fallpresentationer före lunch.

ÖREBRO – FUNKTIONELLT, MUSKULÄRT OCH SÖMNIKT

Eftermiddagen vigdes åt det lokala programmet från Neurokliniken Universi-

tetssjukhuset Örebro. Anders Nilsson tillsammans med medlemmar från det funktionella teamet berättade om deras verksamhet som funnits sedan 2003. Man har ett multidisciplinärt teamomhändertagande av akuta symtom utan organisk förklaring. Avdelningspersonal, fysioterapeut, arbetsterapeut och kurator är viktiga delar av teamet. Positiv feedback med delmål på vägen samt respekt och en allians där alla jobbar mot samma mål är viktiga verktyg.

Björn Lindvall presenterade den neuromuskulära verksamheten, där Muskelcentrum funnits sedan 2004 med klinisk mottagning inklusive biopsi och muskelpatologiverksamhet. Multidisciplinärt muskelteam har regelbundna möten för att kunna hjälpa patienter på bästa sätt. Det sker även ett samarbete med flertalet andra kliniker på sjukhuset, då den muskelsjuka patienten kan behöva omhändertagande från olika specialiteter. En muskelskola erbjuds för nyinsjuknande.

Lena Leissner fick avrunda det lokala programmet med att prata om sitt favoritämne: sömnen. Sömnfysiologi, obstruktivt sömnapné syndrom och dess association med ökad stroke risk, trötthet vid Parkinsons sjukdom, Willis-Ekboms sjukdom och avslutningsvis narcolepsi gick igenom.

Onsdagen avslutades med Svenska Neurologföreningens årsmöte.

Torsdag 19/5

TEMA DYSTONI

Torsdagens program inleddes av SWE-MODIS, Swedish Movement Disorder Society, representerat av Håkan Widner, Skånes universitetssjukhus. SWE-MODIS' nya riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom presenterades och liknande riktlinjer är på gång för dystoni, tremor och atypisk parkinsonism. Likaså kommer Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom, som ska ses just som riktlinjer för omhändertagandet av dessa patienter, snarare än behandlingsriktlinjer.

Andreas Puschmann, Skånes universitetssjukhus, tog vid med en genomgång av klassifikation, diagnostik och genetik vid olika former av dystoni. Ett förslag på ny indelning av dystoniformerna riktar in sig på klinisk bild avse-



Lena Leissner

ende debutålder, fördelningsmönster, tidsmässigt förlopp och associerade symptom respektive etiologi i form av neuropatologi, ärftlig form, förvärvad eller idiopatisk. Andreas presenterade därefter ett fall av paroxysmal kinesigen dystoni, som är en av de genetiska formerna där den bakomliggande mutationen är känd. Tillståndet svarar ofta väl på behandling med karbamazepin och är därför viktigt att känna igen. Med tiden upptäckts också allt fler gener som är kopplade till olika former av dystonier.

Håkan Widner fortsatte sedan med en översikt av posttraumatisk dystoni, där teorier gör gällande att en underliggande mutation kan trigga igång en dystoni i samband med trauma och ett pa-

tientfall presenterades också i enlighet med detta. En annan möjlig mekanism för fenomenet är en lokal hypoxisk/ischemisk skada i det dopaminerga systemet.

Efter detta riktades föreläsningarna mer mot behandling av dystoni där Håkan Widner pratade om fokal behandling med botox vid dystonier av olika former, såsom dyston tremor, torticollis, dystoni vid parkinson och skrivkramp. Andra tillstånd där man kan överväga fokal behandling med botox är till exempel ögonlocksapraxi efter DBS, anterocollis och svåra fall av ökad salivation vid autonom störning där man behandlar mot parotis- och submandibulariskörtlar var 3–4 månad.

GE RÄTT LÄKEMEDEL TILL DIN EPILEPSIPATIENT

För eftermiddagens program stod Svenska Epilepsisällskapet och Johan Zelano, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, inledde med en kort översikt av hur man väljer och prövar antiepileptika utifrån olika aspekter, såsom behov av snabb effekt, komorbiditet, ålder, annan mediciner och eventuell graviditet som måste tas i beaktande. Generellt rekommenderas att prova två preparat i monoterapi och därefter överväga kombinationsbehandling. Upprepad reevaluering är nödvändig liksom ställningstagande till epilepsikirurgi i lämpliga fall.

Elinor Ben Menachem, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, gav sedan en strukturerad genomgång av de så kallade ”nya antiepileptika” avseende aktuella studier, biverkningsprofiler och praktiska tips kring användning. Med nya antiepileptika menas preparat som tillkommit efter 2009. Vid utprovning av behandling betonas rationell polyfarmaci, där man vid kombinationsbehandling bör välja preparat med olika verkningsmekanismer. En gammal sanning gör gällande att cirka 65 procent av patienter med epilepsi blir anfallsfria på behandling, men Elinor betonade att vi kan bättre än så. Det brukar sägas att det inte är värt att prova fler än 2–3 preparat i monoterapi, men anfallsfrihet kan sannolikt uppnås hos fler om man inte ger upp i utprovanget av läkemedel.

Torbjörn Thomson, Karolinska Universitetssjukhuset, talade därefter om behandling av epilepsi i samband med graviditet. Status epilepticus hos modern under graviditeten ökar risken för missfall, prematuritet och möjligen även minskad fostertillväxt. 4–7 procent av alla dödsfall under graviditet beror på epilepsi och sammanfattningsvis är anfall under graviditet skadligare för fostret än exponeringen för antiepileptika.

Behandlingen av gravida med antiepileptika är som känt dock inte helt oproblematiskt. Flera vanliga antiepileptika är förknippade med ökad missbildningsfrekvens och ökad risk för tillväxthämning. Två preparat som sticker ut i sammanhanget är valproat och topiram. Risken för missbildningar och tillväxthämning är dosberoende och ökar vid polyfarmaci, men en stor del av riskökningen drivs av valproat varför det



"En gammal sanning gör gällande att cirka 65 procent av patienter med epilepsi blir anfallsfria på behandling, men Elinor betonade att vi kan bättre än så."

ändå kan vara rimligt att lägga till ett annat preparat till befintlig behandling med valproat för att kunna minska valproatdosen. Till kvinnor i fertil ålder bör valproat om möjligt undvikas, men auditoriet var vid utfrågning relativt överens om att behandlingen inte skall bytas ut om en kvinna som är anfallsfri på denna behandling blir gravid. Behandling med folsyra i hög dos (5 mg/dygn) kan övervägas men det är inte säkerställt att detta leder till en riskreduktion. Kontroll av läkemedelskoncentrationer blir extra viktigt under graviditet, särskilt för lamotrigin som ofta ger en sämre anfallskontroll vilket beror på sjunkande koncentration.

Gällande amning under behandling med antiepileptika så finns varierande

grad av data för säkerhet, men överlag skall amning uppmuntras.

Ulla Lindbom, Karolinska Universitetssjukhuset, tog vid och belyste de särskilda överväganden som måste göras vid behandling av epilepsi vid utvecklingsstörning, hjärntumör och demens, ett område som är svårt då det till stor del saknas evidens och kunskapsläget är bristfälligt.

Hos patienter med utvecklingsstörning förekommer ibland specifika syndrom som Dravets syndrom, Angelmans syndrom och Retts syndrom. Dessa är viktiga att känna igen, då det i vissa fall kan bli aktuellt med särskilda preparat för att uppnå anfallskontroll. Generellt bör man vid ändrad anfallsfrekvens hos dess patienter fundera över

andra orsaker än terapisivikt. Till exempel kan pågående infektion, ändrade avföringsvanor, ändrade livsförhållanden, försämrad sömn och så vidare orsaka en försämrad anfallskontroll.

Vid demens framhålls lamotrigin och levetiracetam som förstahandsval. De ger ofta god anfallskontroll, men man bör beakta risken för psykiska biverkningar av levetiracetam. Särskild hänsyn måste också tas till lever- och njurfunktion i denna ålderskategori och värt att känna till är den ovanliga men livshotande encefalopati som kan utvecklas efter lång tids behandling med valproat.

Vid hjärntumör finns konsensus kring att profylaktisk behandling mot krampanfall ej ska ges, utan att behandling startas efter första anfall. Det finns rapporter som talar för att antiepileptika i form av valproat och levetiracetam skulle kunna förlänga överlevnaden vid glioblastom. Studier har hittills inte kunnat påvisa detta men prospektiva studier är på gång inom området.

Eva Kumlien, Akademiska sjukhuset, höll en genomgång av biverkningar

vid behandling med antiepileptika, vilket är den vanligaste orsaken till behandlingssvikt. Cirka 25 procent avslutar sin behandling på grund av detta och för att minska risken för biverkningar bör man vid val av behandling identifiera individuella riskfaktorer såsom ålder, kön, etnicitet, livsstil, komorbiditet, annan medicinering och tidigare behandling samt om möjligt undvika att kombinera läkemedel med samma verkningsmekanism.

Många biverkningar är dosberoende och de förekommer vid alla typer av antiepileptika. De är förutsägbara, reversibla och minskar över tid och genom långsam upptrappning. Exempel på detta är trötthet, yrsel och kognitiv påverkan. Utöver detta förekommer så kallade idiosynkratiska, ibland livshotande biverkningar som leverpåverkan, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Ett specialfall utgörs av karbamazepin till patienter med asiatiskt ursprung, där det föreligger en ökad risk för Steven-Johnsons syndrom om de har vävnadstypen HLA-B 1502 och testning för detta bör genomföras innan man sätter in karbamazepin till denna patientgrupp.

På sikt ökar risken för kroniska biverkningar i form av bland annat ökad vikt, osteoporos och encefalopati. Man bör ta ställning till osteoporosprofylax och regelbundna kontroller med DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) hos riskgrupper som exempelvis postmenopausala kvinnor och immobiliserade patienter.

Maria Strandberg, Skånes universitetssjukhus, gav en uppdatering på behandling av status epilepticus, ett livshotande tillstånd som kräver snabb och korrekt handläggning. Förloppet kan delas in i fyra faser. Den tidiga innefattande de första 5–30 minuterna. I denna första fas ges behandling med bensodiazepiner som diazepam, lorazepam eller midazolam. Den andra fasen innebär etablerat status epilepticus som pågått 30–60 minuter. För behandling i denna fas finns ingen evidens och oftast har fosfenytoin använts, men det blir allt vanligare med alternativ till detta såsom levetiracetam eller valproat. Vilket preparat som är att föredra är fortfarande oklart, men studier inom området är på gång. Oavsett vilket preparat som väljs

bör man initialt hålla sig till ett och ge det i adekvata doser. Fas tre innebär refraktärt status epilepticus >60 minuter eller pågående status epilepticus trots 2–3 läkemedel och här väljs vanligen propofol, midazolam eller tiopental vilket ges under intensivvård. I den fjärde fasen, den så kallade superrefraktära, med status epilepticus >24 timmar eller

recidiv, kan farmakologiska alternativ här utgöras av ketamin, isofluran, IVIG (intravenös immunoglobulin) och kortikosteroider. Även icke-farmakologiska alternativ som hypotermi, ECT (elektrokonvulsiv terapi) och transkraniell magnetstimulering kan övervägas. Behandlingen måste utöver detta inriktas mot underliggande etiologi.





Martin Gunnarsson

Fredag 20/5

SVENSK MS-SJUKVÅRD UPPVISAR MÅNGFALD

På den avslutande fredagen inledde Joachim Burman, Akademiska sjukhuset, med en lägesbeskrivning av regionala skillnader i den svenska MS-vården. Det var Svenska MS-sällskapet som arrangerade programmet.

En paneldiskussion tog vid där panelen bestod av Jan Lycke, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Anders Svenningsson, Danderyds sjukhus, och Jan Fagius, Akademiska sjukhuset. Moderator för diskussionen var Joachim Burman. Behandlingsalternativ som främst diskuterades var rituximab (Mabthera), alemtuzumab och allogen stamcells-transplantation, där de lokala erfarenheterna var varierade.

Anders Svenningsson gav en exposé över turerna kring rituximab, från det att behandlingen av MS inleddes fram till idag. Han presenterade också de data som finns från svenska studier vid byte till rituximabbehandling. Att förskriva medicin utanför indikation är omtvistat. Indikation för ett läkemedel är något som en läkemedelsproducent kan ansöka om. Detta skiljer sig från den fria förskrivningsrätt som existerar utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet. Ett exempel som togs upp där neurologer för-

skriver läkemedel utanför indikation var saroten som saknar indikation för smärta, men som är väl beprövat.

Fredrik Piehl, Karolinska Universitetssjukhuset, och Magnus Vrethem, Universitetssjukhuset i Linköping, föredrog och hade en paneldiskussion om behandling av progressiv MS där det idag inte finns några läkemedel som har denna indikation, men där studier talar för att det skulle kunna vara till nytta. Ocrelizumab har i en studie visat effekt vid primärprogressiv MS. Även rituximab eller natalizumab skulle kunna vara aktuellt, men många frågor återstår. Neurofilament kan vara en biomarkör, där höga värden kan tala för mer aktiv inflammation och möjligen också då kunna användas som en vägledare till behandling eller ej.

Frågan diskuterades om tiden är mogen för att rekommendera rituximab som en MS-behandling i rutinsjukvård? Svaret var ja, där Svenska MS-sällskapet kommer att rekommendera rituximab som ett av de läkemedel som är aktuella vid MS. Man rekommenderar också att patienterna registreras i svenska MS-registret.

Givande diskussioner under dagen som visar på mångfalden i svensk MS-sjukvård och där det fortfarande finns många frågor kvar att få svar på.

Martin Gunnarsson, Universitetssjukhuset Örebro, summerade veckan och tackade för alla deltagares medverkan och med förhoppning om återseende nästa år i Göteborg.

SOCIALT PROGRAM

Utöver ett rikt föreläsningsschema med särskilt program för ST-läkarna på måndagen och parallellt program för övrig sjukvårdspersonal under torsdagen, så erbjöd veckan också ett uppskattat socialt program. Måndagens ST-föreläsningar avslutades med ST-utskott och därefter ST-pub med utsikt mot slottet, där ett 20-tal ST-läkare deltog. Under tisdagskvällen hölls välkomstmangel för samtliga deltagare i storslagen lokal på Stora Hotellet. Örebro Studentsångare bjöd där på vacker stämsång och Martin Gunnarsson, verksamhetschef Neurokliniken Universitetssjukhuset Örebro, höll välkomsttal. Den morgonpigge kunde under onsdagen avnjuta sin frukost under solig båttur med M/S Lagerbjelke med tillhörande sightseeing ut genom Örebros grönområden. Veckan avslutades med mycket trevlig trerättersmiddag på Örebro slott. Under middagen lämnades "Vandringspokalen" över till Göteborg som kommer att stå för nästa års Neurologivecka och göteborgarna passade i samband med detta på att ge lite praktiska tips och språkliga övningar inför kommande vistelse i deras hemstad. Efter middagen intogs dansgolvet och det sägs att festen fortsatte även efter det att slottet hade stängt sina portar.



DANIEL ANDERSSON
ST-läkare, Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro
daniel.andersson@regionorebrolan.se



KRISTIN ERIKSSON
ST-läkare, Neurokliniken Universitetssjukhuset Örebro
kristin.eriksson@regionorebrolan.se



JAG ÄR MATS

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

Mats, 57, patient med dystoni

 **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 symptomatisk 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.

Infektioner en av flera riskfaktorer för CP

Tidigare trodde man att syrebrist var den främsta orsaken till CP (cerebral pares), vilket lett till ett ökat antal kejsarsnitt världen över. Trots en sexfaldig ökning av antalet kejsarsnitt, har antalet fall av CP inte minskat. Idag anses syrebrist förklara cirka tio procent av fallen. Orsakerna till CP är mångskiftande; de huvudsakliga fynden från en avhandling av **Kristina Ahlin**, doktorand vid institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet, visar att missbildningar, tillväxthämning, infektioner och hypoxi (syrebrist hos barnet) är de dominerande riskfaktorerna hos fullgångna barn.





"De hjärnskador eller avvikelser som orsakar CP kan inträffa när som helst från början av första trimestern (tredjedelen av graviditeten) fram till den tidiga barndomen."

Cerebral pares (CP) är ett samlingsnamn för en grupp av tillstånd där kroppens rörelser, balans och kroppshållning är påverkade.¹

De hjärnskador eller avvikelser som orsakar CP kan inträffa när som helst från början av första trimestern (tredjedelen av graviditeten) fram till den tidiga barndomen. CP drabbar ungefär två barn per 1.000 levande födda och är den vanligaste motoriska funktionsnedsättningen hos barn.¹ Två av tre barn med CP är födda efter minst 35 veckors graviditet. De flesta barn som är födda i fullgången tid och senare får diagnosen CP är inte neurologiskt påverkade under nyföddhetsperioden.²

Den motoriska funktionsnedsättningens svårighetsgrad varierar mycket mellan olika barn. Ungefär 60 procent har en mild funktionsnedsättning och går utan hjälpmedel, medan 25 procent har en svår funktionsnedsättning och behöver rullstol. En mellangrupp går med hjälpmedel som rullator eller kryckor.^{1,3} Cirka 50 procent av barn med CP har även andra funktionsnedsättningar såsom intellektuell funktionsnedsättning och epilepsi.³ CP klassificeras baserat på dominerande neurologiska symtom och delas in i olika subtyper; spastisk, dyskinetisk och ataxisk CP. Spastisk CP, som utgör cirka 80 procent, medför bland annat att musklerna spänns onormalt vid rörelse, spasticitet, vilket gör det svårt att kontrollera rörelserna. Spastisk CP är i sin tur indelad i spastisk hemiplegi, spastisk diplegi eller spastisk tetraplegi, beroende på vilka delar på kroppen som är påverkade. Vid dyskinetisk CP är rörelserna felaktiga och ofrivilliga. Muskulernas spänning, tonus, kan växla omotiverat och nyföddhetsreflexer kvarstå och göra det svårt att utföra ändamålsenliga rörelser. Vid ataxisk CP har barnet problem med att samordna sina rörelser. Såväl rörelsernas precision som kraft blir felaktiga. Barnet har problem med balansen och har ofta en nedsatt muskelspänning, hypotonus.³

CP OCH LIVSKVALITET

Människor kan uppleva en god livskvalitet trots betydande funktionshinder eller kronisk sjukdom. Livskvalitet (QoL) definieras av WHO som ”individens uppfattning om sin situation i tillvaron utifrån den kultur och det värdesammanhang som hon befinner sig i och i relation till personliga mål, förväntningar, normer och intressen. Det är ett vitt begrepp som påverkas av individens fysiska hälsa och psykologiska tillstånd, grad av oberoende, sociala förhållanden och relationer till betydelsefulla händelser i livsmiljön”.

En stor internationell studie som analyserade självrapporterad livskvalitet visade att de flesta barn i åldern 8–12 år med CP har en livskvalitet liknande den hos andra barn, förutom då barnet har smärta. Detta fynd bör vägleda social- och utbildningspolitik och säkerställa att barn med funktionsnedsättning deltar fullt ut i samhället. På grund av sin koppling till livskvalitet, bör smärta bedömas noggrant.⁴

CP OCH MORTALITET

De flesta personer med CP har en medellivslängd liknande den hos resten av befolkningen. Dock har de flesta forskare som studerat området rapporterat skillnader i överlevnad mellan olika subtyper av CP. Himmelman visade 2015 att

spastisk tetraplegi och dyskinetisk CP är förknippad med tidig mortalitet. Barn med svårare rörelsehinder, i synnerhet de som inte kan gå, har även de en högre risk för tidig mortalitet. Förekomsten av svår intellektuell funktionsnedsättning och epilepsi har också satts i samband med tidig mortalitet. Dessutom har skillnader i överlevnad noterats för pojkar med CP (vilken är sämre än för flickor med CP) och fullgångna barn med CP (vars överlevnad är sämre än den för tidigt födda barn). Studier av mortalitet vid CP tyder ändå på att 87 procent av alla personer med CP kommer överleva till 30 års ålder och hälften av de svåra fallen av CP kommer leva till vuxen ålder.^{5,6}

”Resultaten visar att det finns en koppling mellan infektion hos den gravida modern och den typ av CP som drabbar ena sidan av kroppen, medan den typ av CP som drabbar båda sidorna av kroppen, spastisk diplegi eller tetraplegi, är kopplad till infektioner hos barnet efter förlossningen.”

STUDIER AV RISKFAKTORER FÖR CP HOS BARN FÖDDA I FULLGÅNGEN TID

Populationsbaserade fall-kontrollstudier genomfördes i ett avhandlingsprojekt med barn födda i fullgången tid mellan år 1983–1994. Sammanlagt studerades 309 barn med CP samt 618 kontroller. Kontrollerna matchades för kön, förlossningsklinik, graviditetslängd och flerbörd. 88 variabler från varje förlossningsjournal, inkluderande moderns egenskaper, faktorer under graviditeten, faktorer under förlossningen samt under de närmaste dagarna efter förlossningen dokumenterades.⁶

Avhandlingen syftade till att ta reda på vilka riskfaktorer och hjärnabbildningsmönster som är förknippade med de olika subtyperna av CP, de olika svårighetsgraderna av CP, samt utvecklingen av CP med samtidigt förekommande epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning.⁶

Associationsmönstret visade sig skilja sig åt mellan de olika typerna och svårighetsgraderna av CP, samt för dem som har epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning i tillägg till det motoriska funktionshindret.⁶

För alla subtyper fanns riskfaktorer från alla tidsperioder (under graviditet, under förlossning och i nyföddhetsperioden) representerade, med undantag av dyskinetisk CP där endast händelser under tiden för förlossningen visade sig betydelsefulla.⁷

För barn med svår motorisk funktionsnedsättning samt för dem som förutom CP också har epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning visade sig dålig intrauterin tillväxt, missbildningar och infektioner i nyföddhetsperioden öka risken för skada.^{6,8}

INFEKTIONER OCH CP

Avhandlingen syftade också till att ta reda på om infektioner under graviditet och förlossning är associerade med en ökad risk för CP. En omfattande insamling av olika infektionsvariabler visade att det finns en koppling mellan CP hos barn och relativt vanliga infektioner såsom urinvägs- och njurbäckeninfektioner hos gravida kvinnor. Även antibiotikaanvändning under graviditeten var förknippad med en ökad risk för skada. När det gäller infektioner hos barnen handlar det om allvarliga infektioner under barnets första levnadsmånad såsom hjärnhinneinflammation eller blodförgiftning.⁹

Studierna pekar också på att svårighetsgraden av infektionen kan ha betydelse för svårighetsgraden av rörelsehindret.

Resultaten visar att det finns en koppling mellan infektion hos den gravida modern och den typ av CP som drabbar ena sidan av kroppen, medan den typ av CP som drabbar båda

sidorna av kroppen, spastisk diplegi eller tetraplegi, är kopplad till infektioner hos barnet efter förlossningen.

Urinvägsinfektion hos mamman under graviditeten ökar risken för spastisk hemiplegi fem gånger, njurbäckeninfektion ger en 15 gånger ökad risk och antibiotikaanvändning ökar risken sex gånger. Har mamman fått antibiotika fler än en gång under graviditeten syns en 16 gånger ökad risk för att barnet utvecklar spastisk hemiplegi. När det gäller infektioner hos barnet efter förlossningen visar det sig att allvarliga infektioner under barnets första levnadsmånad såsom hjärnhinneinflammation eller blodförgiftning ökar risken för spastisk diplegi eller tetraplegi så mycket som 15 gånger.

Infektion hos mamman aktiverar ett inflammatoriskt svar hos fostret kallat "fetal inflammatory response syndrome" vilket styrs och regleras av cytokiner.¹⁰ E coli, en av de vanligaste bakterierna som orsakar urinvägsinfektion, har visat sig inducera vitsubstansskada under fostertiden hos gnagare.¹¹ Periventrikulär vitsubstansskada uppstår i den senare delen av den andra trimestern eller tidigt i den tredje trimestern när dessa områden är mest känsliga.¹² Mer än en tredjedel av barnen som föds i fullgången tid med spastisk hemiplegi har sådana hjärnavbildningsmönster.^{13,14} En annan tredjedel av barnen med spastisk hemiplegi har kortikala eller subkortikala förändringar enligt bilddiagnostiken, oftast som ett resultat av perinatal (avser tiden närmast före, under och efter förlossningen) stroke. Ischemisk perinatal stroke är den vanligaste varianten av stroke hos barn födda i fullgången tid.¹⁵



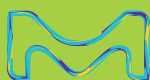
Att kunna se framåt är den största gåvan

Rebif – 20 års erfarenhet vid behandling av MS^{1, 2, 3}

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kassett 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod. Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet. Ingår i förmånssystemet. För aktuell information se fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2015. **Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Tel. 08-562 445 00**

1. PRISMS-2. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504. 2. Kappos L, Kuhle J, Mullanen J, et al. PRISMS-15. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;0:1-6. 3. Schwid SR, Panitch HS. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.

Rebif®
(interferon beta-1a)



MERCK

Tidigare studier har visat att infektion är en riskfaktor för cerebrovaskulär ischemi.^{16,17} Mekanismerna bakom kopplingen mellan infektion och cerebral ischemi är till stor del okända, men inflammatoriska mekanismer tros förstärka det naturliga protrombotiska tillstånd som föreligger under en normal graviditet och stimulera koagulation.¹⁸

Samtidigt som man har hittat den här kopplingen mellan relativt vanliga infektioner och CP är det viktigt att komma ihåg att risken för att få ett barn med CP i det stora hela är väldigt låg och att infektioner bara kan kopplas till en liten del av CP.

TIDPUNKT FÖR SKADA

För att förstå hur och när utvecklingen av CP sker är det betydelsefullt att förstå att olika delar av den omogna hjärnan är känsliga för skador vid olika perioder av hjärnans utveckling. Under den första och andra tredjedelen av graviditeten anläggs hjärnans övergripande arkitektur. En störning vid den här tidpunkten kan leda till missbildning. Från cirka 20:e graviditetsveckan, är den "övergripande arkitekturen" hos hjärnan etablerad och hjärnan växer nu och differentierar. Det är nu den vita substansen är som mest känslig, och en störning i exempelvis blodflöde eller en blödning, infektion eller inflammation kan leda till skador på de områden som omger hjärnans hålrum. Om en störning inträffar i fullgången tid påverkas i första hand i cellerna som har det högsta metaboliska behovet, vilket vid denna tidpunkt är den grå substansen, hjärnbarken, de basala ganglierna och thalamus.¹⁹

Så störningar vid olika utvecklingsstadiet leder till att olika delar av det centrala nervsystemet skadas och även till olika kliniska symtom, till olika subtyper av CP, men också till olika svårighetsgrader av rörelsehindret och kan påverka utvecklingen av epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning.¹⁹

För att bekräfta fynden av riskfaktorer samt olika tidpunkter för, hur och när skadan kan ha uppkommit gjordes också analyser av bilddiagnostik i de olika subtyperna, svårighetsgraderna och vid förekomst av epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning. Bilddiagnostiken med hjälp av magnetkameraundersökningar och skiktröntgen bekräftade fynden av riskfaktorer och de sannolika tidpunkterna för skada.⁶

FÖREBYGGANDE ÅTGÄRDER

Det ter sig som att arbetet med att förebygga CP bör vara multifaktoriellt och riktas mot förebyggande strategier under såväl graviditeten och förlossningen som under nyföddhetsperioden.

Utifrån resultaten från avhandlingen ser det ut som att minskad rökning, lägre vikt hos mamman, att tidigt upptäcka tillväxthämning, att behandla infektion både under graviditet och hos det nyfödda barnet, skulle kunna minska risken för CP.⁶



KRISTINA AHLIN

Doktorand, Institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet
kristina.ahlin@vgregion.se

1. Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology & Causal Pathways Clinics in developmental Medicine No. 151. New York: Cambridge University Press; 2000.
2. McIntyre S, Badawi N, Brown C, Blair E. Population case-control study of cerebral palsy: neonatal predictors for low-risk term singletons. *Pediatrics* 2011; 127(3):e667-e673.
3. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(12):816-824.
4. Dickinson H, Parkinson K, Ravens-Sieberer U, et al. Self-reported quality of life of 8–12-year-old children with cerebral palsy: a cross-sectional European study. *Lancet* 2007; 369: 2171–2178.
5. Himmelmann K, Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(8):762-767.
6. Ahlin K. Antecedents of Cerebral Palsy in children born at term according to subtype, motor severity and accompanying impairments. Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg Doctoral thesis. 2016.
7. Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, et al. Non-infectious risk factors for different types of cerebral palsy in term-born babies: a population-based, case-control study. *BJOG* 2013; 120(6):724-731.
8. Ahlin K, Himmelmann K, Nilsson S, et al. Antecedents of cerebral palsy according to severity of motor impairment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016 Feb 22 [Epub ahead of print].
9. Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, et al. Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1):41-49.
10. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):652-683.
11. Pang Y, Rodts-Palenik S, Cai Z, et al. Suppression of glial activation is involved in the protection of IL-10 on maternal E. coli induced neonatal white matter injury. *Brain Res Dev Brain Res* 2005; 157(2):141-149.
12. Leviton A, Allred E, Kuban K, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. *Pediatr Res* 2010; 67(1):95-101.
13. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010; 99(9):1337-1343.
14. Wu Y, Lindan C, Henning L, et al. Neuroimaging abnormalities in infants with congenital hemiparesis. *Pediatr Neurol* 2006; 35(3):191-196.
15. Raju T, Nelson K, Ferriero D, Lynch J. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120(3):609-616.
16. Lee J, Croen L, Backstrand K, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005; 293(6):723-729.
17. Ment L, Ehrenkranz R, Duncan C. Bacterial meningitis as an etiology of perinatal cerebral infarction. *Pediatr Neurol* 1986; 2(5):276-279.
18. Grau A, Buggle F, Heindl S, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26(3):373-379.
19. Krägeloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(2):144-151. Review.



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



HORTONS HUVUDVÄRK

Bra behandling finns men diagnostiken ett problem

En intensiv och skärande smärta i och bakom det ena ögat, som även kan rinna och vara rött. Ögonlocket kan hänga eller vara svullet och pupillen är ofta förminskad. På den drabbade sidan kan även näsan vara täppt eller rinna och man svettas ofta i ansiktet. Smärtan kommer i attacker 1–8 gånger per dygn och är så plågsam att man inte kan hålla sig stilla.

En neurolog känner säkert igen beskrivningen av Hortons huvudvärk ("cluster headache"). Erfarenheten visar dock att det i många fall tar lång tid innan patienter med denna ytterst svåra huvudvärk träffar en läkare som lyckas tolka den kliniska bilden och ställa rätt diagnos.

– Kunskapen inom hälso- och sjukvården om migrän – en annan primär huvudvärk – är numera god. Men Hortons huvudvärk, som är mycket ovanligare, är fortfarande rätt dåligt känd, säger docent Ingela Nilsson Remahl, överläkare vid Huvudvärkscentrum inom den neurologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Parallellt med patientarbetet ingår hon i en forskargrupp vid Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, som forskar om neurovaskulär huvudvärk, främst

om Hortons huvudvärk. Ingela Nilsson Remahl sitter även i Svenska Migränsällskapets styrelse och är en eldsjäl som vill sprida huvudvärkskunskap både bland vårdkollegor och i samhället i stort.

– När det gäller Hortons huvudvärk saknas ännu kunskap och rutiner som gör att patienterna hittas tidigt och kan erbjudas adekvat behandling. Det är otillfredsställande, inte minst eftersom det numera finns effektiv behandling som ger god hjälp för de flesta med Hortons huvudvärk, säger hon.

PLÅGSAM, RYTMISK SJUKDOM

Hortons huvudvärk hör, tillsammans med bland annat spänningshuvudvärk och migrän, till de primära huvudvärksformerna, där ingen annan bakomliggande sjukdom finns. Det

är osäkert exakt hur vanlig Hortons huvudvärk är, men siffror på 0,05–0,1 procent av befolkningen brukar anges (migrän beräknas drabba omkring 15 procent och spänningshuvudvärk upp till cirka 40 procent av befolkningen). Hortons huvudvärk är vanligare hos män än hos kvinnor, men förekomsten bland kvinnor ökar.

– Vi vet inte om det handlar om en verklig ökning bland kvinnor eller om det beror på att fler av fallen diagnostiseras idag, berättar Ingela Nilsson Remahl.

Sjukdomen debuterar vanligen mellan 20 och 40 års ålder och besvären brukar upphöra när personen kommer upp i 65-årsåldern, men andra mönster förekommer. De flesta med Hortons huvudvärk röker eller har rökt. Hur det biologiska sambandet mellan rökning och Hortons huvudvärk ser ut är ännu inte känt, men forskning pågår.

Ärftlighet tycks inte spela lika stor roll vid denna sjukdom som vid migrän, men omkring fem procent av hortonpatienterna har nära släktingar som också har sjukdomen.

Hortons huvudvärk är en mycket plågsam sjukdom som karaktäriseras av våldsamma anfall av extremt svåra smärtor i och omkring det ena ögat. Smärtan strålar även ut i andra delar av ansiktshalvan som tinningen, käken, näsan, hakan och tänderna. Även de övriga symtomen som brukar förekomma i ögat, näsan och ansiktet är strikt ensidiga. Smärtan är så kraftig att personen inte klarar att arbeta eller fungera på andra sätt. Under anfallet känner sig personen vanligen rastlös på grund av den svåra smärtan och vandrar ofta omkring. Ett anfall varar i mellan en kvart och cirka tre timmar, anfall på en–två timmar är vanligast.

Sjukdomen är vanligtvis cyklisk med perioder där attacker hopas ("cluster periods") och besvärsfria perioder emellan. En anfallsperiod kan vara i allt från några dagar till flera månader. Under en sådan period kommer huvudvärksattackerna 1–8 gånger per dygn, oftast vid samma tider varje dygn. Tidsmönstret är individuellt, men för många kommer attackerna på natten, när man har sovit några timmar.

Anfallsperioderna återkommer regelbundet, vid ungefär samma tid på året. En del har flera anfallsperioder per år, men man kan också ha så glesst mellan perioderna att de återkommer vartannat eller vart tredje år. Det finns även personer som har en kronisk form av Hortons huvudvärk.

Under de perioder då sjukdomen är aktiv, kan attacker utlösas av bland annat alkohol, kallt drag, varm luft mot ansiktet, nitrat, upphetsning, sömn och avslappning (men inte stress). Under de besvärsfria perioderna utlöser samma faktorer ingen huvudvärk.

HYPOTALAMUS HAR EN CENTRAL ROLL

Vad som orsakar Hortons huvudvärk är ännu inte fullständigt känt. Forskarna har dock konstaterat att störningar i hjärnregionen hypotalamus är en central del av sjukdomsmekanismerna. Hypotalamus finns på undersidan av mellan hjärnan och har viktiga funktioner i bland annat regleringen av kroppens biologiska tidsrytmer. Kopplingen till den biologiska klockan kan förklara varför huvudvärksattackerna kommer med så regelbunden periodicitet. Med hjälp av PET-teknik har forskarna sett att under en horton-attack ökar aktiviteten i hypotalamus på smärtsidan. Dess-

utom har hortonpatienter dygnsförskjutningar i hypotalamusstyrd hormonssystem. Även trigeminusnervens aktivitet är förändrad under en attack, vilket leder till kraftig och smärtsam blodkärlsvidgning samt övriga symtom. Det finns ett tydligt inflammatoriskt inslag i sjukdomsprocessen.

"Hortons huvudvärk hör, tillsammans med bland annat spänningshuvudvärk och migrän, till de primära huvudvärksformerna, där ingen annan bakomliggande sjukdom finns."

FINNS EFFEKTIVA BEHANDLINGAR

Förr ansågs Hortons huvudvärk svår att behandla, men numera finns behandlingar som kan minska lidandet och förbättra livskvaliteten för de flesta av patienterna.

– Ofta behövs både en effektiv attackbehandling och en förebyggande behandling som kan minska antalet attacker och göra dem mindre intensiva, säger Ingela Nilsson Remahl.

På en effektiv attackbehandling ställs speciella krav eftersom de svåra smärtanfallen slår till snabbt och kan komma flera gånger per dygn. Behandlingen måste verka snabbt och man måste kunna sätta in den tidigt för att bryta smärtan.

De akuta anfallsbehandlingar som idag är standardbehandling är

- subkutan injektion med sumatriptan som patienten själv kan ta med autoinjektor (snabbverkande)
- triptaner i andra beredningsformer, till exempel rizatriptan som nässpray (verkar medelsnabbt)
- inandning av syrgas från tub genom mask (snabbverkande)

Både injektioner med sumatriptan och syrgas ger god smärtlindrande effekt hos den stora majoriteten av patienterna. Sumatriptanbehandlingens begränsningar är att man inte bör ta fler än två doser per dygn (i undantagsfall förskrivs upp till fyra doser om dygnet) och att läkemedlet enbart rekommenderas för hjärt-kärlfriska personer. En del patienter tycker också det är obehagligt att ge sig själv injektioner.

– Syrgas är ett effektivt och förhållandevis biverkningsfritt alternativ och kan också fungera som ett komplement till läkemedelsbehandling, säger Ingela Nilsson Remahl.

– Det kan verka besvärligt att hantera syrgastuber och övrig utrustning, bland annat eftersom vissa säkerhetsföreskrifter måste följas. Men syrgas kan man ta i princip hur många

gångar som helst per dygn och dess fördelar kan därför väga upp krånglet.

Den smärtlindrande effekten av syrgas beror sannolikt på att syret verkar kärlsammmandragande. När det gäller förebyggande behandling används framför allt kalciumantagonisten verapamil, som vanligen har god effekt. Andra förebyggande behandlingar är litium och steroider.

”Förr ansågs Hortons huvudvärk svår att behandla, men numera finns behandlingar som kan minska lidandet och förbättra livskvaliteten för de flesta av patienterna.”

NY LOVANDE METOD UNDER UTVECKLING

När inga andra behandlingar hjälper, prövas i ett fåtal utvalda fall olika typer av nervstimulering för att bryta smärtekretsarna i det autonoma nervsystemet. Att operera in en så kallad djup hjärnstimulator har testats hos ett hundratal hortonpatienter i världen, varav några få i Sverige.

– Behandlingen kräver ett stort kirurgiskt ingrepp och är för del flesta inget alternativ, säger Ingela Nilsson Remahl.

En ny nervstimulerande metod som väcker större förhoppningar är att operera in en stimulator i ganglion sphenopalatinum. Denna nervknut finns på djupet i kinden bakom överkäkständerna och samordnar styrning av både blodkärl och trigeminusnerven. Operationen görs via munhålan. Patienten kan sedan slå på och stänga av stimuleringen med en fjärrkontroll och på så sätt behandla sina attacker.

Metoden har i studier testats med god effekt mot kronisk terapiresistent Hortons huvudvärk.

– Resultaten är lovande och metoden kan bli ett värdefullt tillskott för patienter där annan behandling inte hjälper.

LÅNG TID TILL DIAGNOS

Tyvärr tar det ofta flera år innan patienten får tillgång till de behandlingar som finns, eftersom det dröjer innan korrekt diagnos kan ställas. I sämsta fall kan patienten under tiden trappa upp mängden värktabletter och kan utveckla läkemedelshuvudvärk utöver hortonanfallen. I dessa fall är läkemedelsavgiftning en viktig del av behandlingen.

– Varken husläkare eller de flesta neurologer stöter på patienter med Hortons huvudvärk särskilt ofta. Många gånger kan patienten få leta rätt länge för att hitta någon som kommer att tänka på denna diagnos, säger Ingela Nilsson Remahl.

När läkaren har uteslutit andra allvarliga orsaker till den svåra huvudvärken, gäller det att kunna tolka sjukdomsbilden för att komma fram till att det handlar om Hortons huvudvärk. Patienten berättar om perioder med svåra huvudvärksanfall, men är vid läkarbesöket ofta besvärsfri, verkar fullt frisk och kommer kanske inte ihåg exakt hur symtomen brukar vara.

– Både patient och läkare kan ha svårt att skapa en adekvat bild av symtomen och ringa in sjukdomen. Ett hjälpmedel som kan underlätta mycket är en huvudvärksdagbok där patienten dokumenterar sina symtom.

När misstanken om Hortons huvudvärk dyker upp, kan husläkaren remittera till en neurolog, som i sin tur vid behov kan remittera vidare till en huvudvärksspecialist.

– I svårdiagnostiserade fall kan vi ibland lägga in patienten under en huvudvärksperiod för att få en bättre bild av symtomen, berättar Ingela Nilsson Remahl.

KVALITETSREGISTER SKA UTVECKLA VÅRDEN

Vid Huvudvärkscentrum på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge pågår nu utveckling av ett nytt kvalitetsregister – Huvudvärksregistret. Det ingår i Svenska neuroregister och omfattar för närvarande patienter med Hortons huvudvärk. Ingela Nilsson Remahl hoppas att registret på sikt ska bidra till bland annat bättre diagnostik och behandling av patienter med denna diagnos.

Registret byggs upp efter förebild av registren för stroke och MS, med patientengagemang som en viktig ingrediens. Genom att patienten själv rapporterar in olika basdata om sin sjukdom och behandling skapas en dokumentation som kan fylla flera viktiga ändamål. Registret ger möjlighet till utvärdering av olika behandlingsmetoder och annan forskning, samtidigt som det kan bli ett verktyg för att förbättra patientmötet.

– Om patienten redan har dokumenterat olika basdata skapas en bättre grund för samtalet med doktorn. Målet är att underlätta ett effektivt patientbesök som framför allt uppfyller patientens individuella behov.



HELENE WALLSKÄR
Frilansjournalist

Hortons huvudvärk har fått sitt namn av den amerikanske läkaren Bayard Taylor Horton (1895-1980). Han var främst verksam vid Mayo-kliniken och skrev om den svåra och särpräglade huvudvärksformen första gången 1939.



ANS Årsmöte 2–3 februari 2017 Skånes Universitetssjukhus, Malmö

TORS DAG 2/2

SESSION 1: INTENSIV- OCH INTERMEDIÄRVÅRD

- 9.30–10.00 REGISTRERING OCH VÄLKOMSTJÄVA
10.10–10.40 Neurologiska komplikationer vid kritisk sjukdom
10.40–11.00 Ultraljud vid diagnostik och monitorering av ICP
11.05–11.35 Hjärndödsdiagnostik och donationsfrågor
11.35–12.05 Neurologisk intensiv- och intermediärvård

SESSION 2: GRAVIDITET OCH PARTUS

- 13.00–13.30 Anestesi vid graviditet och partus
13.30–14.00 Perifera neurologiska komplikationer vid graviditet och partus
14.00–14.20 Akut strokebehandling under graviditet
15.00–15.30 Epilepsi och status epilepticus vid graviditet, med falldiskussion
15.30–16.00 Antiepileptika under graviditet, partus och amning

SESSION 3: ETIK PÅ JOURTID

- 16.10–17.00 Paneldiskussion
18.30–Sent **ÅRSMÖTE och Middag** – alla medlemmar välkomna på årsmötet!
Grand Öl & Mat

FREDAG 3/2

SESSION 1: AKUT STROKE

- 8.30–9.00 Radiologibaserad selektion vid behandling av ischemisk stroke
9.00–9.30 Wake-up stroke. Guidelines and beyond
9.30–10.00 ICH: Vad kan vi göra?
10.30–11.00 My visions for Stroke – Professor Bo Norrving

SESSION 2: TIDIG REHABILITERING

- 11.05–11.35 Tidig rehabilitering vid hjärnskada
11.35–12.05 Rehabilitering på neurologisk intermediärenhet
12.05 Avslutning

Mötesavgift: 1 500 kr. Fika, två luncher och middag (exklusive dryck) torsdagen 2/2 ingår.

Mer information och anmälan på
www.akutneurologi.org

Teamträning i *Strokalarm*

1 februari 2017

Practical Skills Center
Skånes Universitetssjukhus, Malmö

För första gången erbjuder vi i direkt anslutning till ANS årsmöte ST-läkare/yngre specialister och stroke-sjuksköterskor att på SUS Malmöns simuleringscenter gemensamt öva på akuta stroke-scenarier i en verklighetstrogen miljö. Fokus kommer att ligga på teamarbete och kommunikation.

Ansökan sker parvis, dvs 1 läkare och 1 sjuksköterska tillsammans. Platserna är begränsade, så för att främja geografisk spridning på deltagarna och ett större kunskapsutbyte kommer endast 1 par per sjukhus att ges plats.

Kursavgift 1 500 kr/deltagare inkluderar lunch, passa på att även anmäla dig till årsmötet 2-3 februari

Mer information om hela programmet och anmälan gå in på

www.akutneurologi.org

Genetiken i fokus på MDS Congress 2016

Berlin, 19-23 juni 2016

Berlin stod som värd för årets 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movements Disorders. **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinson-mottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, bidrar här med ett fylligt referat.

Jubileum kan man säga när den 20:e kongressen som fokuserar på Movement Disorders gick av stapeln. Denna gång i en modern kulturstad, Berlin, med mycket nutidshistoria inbyggd i sina raserade murar, återuppbyggda med tysk energi till en dynamisk världsmetropol.

5.500 delegater från ett drygt 50-tal länder, rekordsiffror, mötte upp till välkomstermonin med klassisk musik och videoklipp från de magiska dagarna då muren föll i november 1989. Att göra en helhetsbedömning av en kongress är nästintill omöjligt med tanke på att man måste selektera sina föreläsningar och varje rapport av detta slag blir därmed en subjektiv beskrivning. Då jag nu följt kongressen vid åtskilliga tillfällen det senaste decenniet är dock det bestående intrycket det skifte i fokus från farmakologisk dominans till snabba banbrytande rön på genetisk nivå som möjliggjorts tack vare modern digital tekno-





logi. Allt snabbare datorer klarar att allt snabbare screena delar av genom. Därigenom ställs också den traditionella diagnostiken inför nya utmaningar då det visar sig att vitt skilda fenotyper mycket väl kan ha gemensamma genotypiska särdrag eller mutationer.

Vidare ser man direkta inflöden av vår snabbt förändrade vardag vad gäller trådlös telefoni och internet. Att i resursbesparande syften utrusta patienter med nedladdningsbara "appar" av olika slag såg vi inte skymten av för ett par år sedan. Det blev en intressant upptaktseftermiddag med symposier som fokuserade på "Experimentella strategier vid Movement disorders" med föreläsare som Pedro Gonzales-Alegre från Pennsylvania University, USA.

Utvecklingen inom Huntingtons sjukdom med preklinisk, translationell och klinisk forskning pekar på att man ligger i startgroparna för klinisk human forskning efter säkerhetsstudier. I princip är uppgiften att genetiskt tysta vissa sekvenser med RNA-interferens visavi ZFP respektive SCA1. Förhoppningsvis ser man de första humanförsöken med AAV-RNAi och ZFP inom en snar framtid. Givetvis kommer vissa frågor om doser, kombinationsterapier etc först kunna besvaras vid studier på människor. Självklart stora utmaningar i gapet mellan djur- och humanforskning. De genetiska forskningsmålen för Parkinsons sjukdom riktar sig bland annat mot genmutationer i SCA3, SCA6, SCA7 och DYT1. "Gene silencing" som uttrycket är på engelska – jag tror att vår svenska vokabulär får ge vika för de mer precisa engelska uttrycken – utgör ett starkt verktyg i arbetet med att minska degenerationshastighet i neurala system.

DOPAMINE REPLACEMENT STRATEGIES – SUBSTITUTIONSSTRATEGIER.

Stephane Palfi från Mondor Hospital/Paris University, talade om "dopamine replacement strategies". En orientering över dessa bansystems normala arkitektur är av vikt för att förstå komplexiteten:

Nigrostriatala – motorisk och associativ kontroll, *mesolimbiska* – amygdala, hippocampus och prefrontala banor där motivation, minne, känslor påverkas, samt de *tuberoinfundibulära* banor visavi hypothalamus/hypofys av betydelse

"Därigenom ställs också den traditionella diagnostiken inför nya utmaningar då det visar sig att vitt skilda fenotyper mycket väl kan ha gemensamma genotypiska särdrag eller mutationer."

för hormonell reglering av sensoriska processer. Dopaminerga neuronens varierande arkitektur beroende på var i basala ganglierna dessa verkar, med olika grad av dendritiska grenverk av icke-myliniserade axoner med såväl toniska som fasiska dopaminurladdningar i de striatala neuronerna – som också gör dessa "exklusiva" neuron mer känsliga för energisviktande situationer. Mätt med "optisk densitet" kan man se hur dopaminerga neuron under de första fem åren efter parkinsondiagnos sjunker i olika delar av de dopaminerga bansystemen: primärt i delar med motorisk kontroll, senare i associativa bansystem och slutligen i de limbiska.

Strategier för dopaminersättning har ju på senare år gått mot kontinuerlig dopamintillförsel och vad gäller bioterapi med lokal administration följer man tre linjer: Expandera dopaminneuron i striatum med hjälp av trofiska faktorer, regenerera dopaminneuron med cellbaserad terapi eller återställa enzymbrist med vektorburen genterapi.

MAO-B-hämmare, retardformer av levodopa och COMT-hämmare har alla en inriktning mot kontinuerlig tillförsel. GDNF och neurturin administrerat intraventrikulärt eller intrastrialt har utvecklats sedan 1995 och framåt, men enbart visat ökad överlevnad i cellkulturer och djurförsök. Kontinuerlig intrastrialt GDNF-infusion provades under 2000-talets första decennium. Fas 2-studier med AAV2 (adenovirus) medierade neurturininfusioner på människa visade ej effekter på UPDRS efter 12 månader, men väl efter 18 månader. I fas 2b-studie med neurturininfusion visade Olanow m.fl. att denna metod för trofisk stimulering är säker och tolereras väl. Dock var effekterna bäst i tidiga stadier av parkinson, dvs inom 5 år från diagnos.

Även olika former av stamcellsterapier har visat hög säkerhet liksom genterapi. Stephane Palfis konklusion blev

att kontinuerlig och lokal dopamintterapi är bästa sättet att återskapa en dopaminerg tonus vid parkinson men förklarade också att tidigare misslyckanden i bioterapi studier visar att en noggrann bedömning av varje metods terapeutiska potential är avgörande innan man går in i randomiserade fas 2b-studier.

Självklart ägnades stort utrymme åt all vunnen kunskap om alfasynukleins roll i den nigrostriatala patogenesen vid Parkinsons sjukdom. Jeffrey Kordower påminde åhörarna om att mutationer i alfasynuklein var den först påvisade genetiska mutationen. Han fortsatte med att beskriva hur exponering av alfasynuklein på transgena möss leder till levodopakänsliga motoriska bortfallssymtom och att vektorburna injektioner av alfasynuklein (överexponering) leder till degeneration i nigrostriatala bansystem. Studier på det normala åldrandet är viktiga i dessa sammanhang då åldrande i sig är den största riskfaktorn för Parkinsons sjukdom. Det finns alltid en preklinisk förlust av dopaminerga neuron i det normala åldrandet. Man ser även ökade halter av cytoplasmiskt alfasynuklein i det normala åldrandet. Likaså vet vi att linjära samband råder mellan minskade tyroxinhydroxylas- och ökade alfasynukleinkoncentrationer. Alfasynukleinbaserade behandlingsstrategier vid parkinson inriktar sig på att stärka autofagimekanismer, arbeta med antiaggregationssubstrat, studera passiv eller aktiv immunoterapi och även arbeta med metoder för hämning av propagation av alfasynuklein intercellulärt. Ett defekt system för lysosomal autofagi kännetecknar patogenesen menade Jeffrey Kordower.

Vad gäller immunoterapier pågår för närvarande ett tiotal fas 1- och 2-, samt tre fas 3-studier i världen, de senare som passiv immunisering med antikroppar (flobogamma, gantencrumab och solenzumab).



Aktiv immunterapi innebär att för immunsystemet presentera antigen som stimulerar immunrespons. I aktuell forskning handlar det om att immunsystemet ska kunna identifiera antigen från den normalt omgivande vävnaden som i detta fall innefattar aggregerat alfasynuklein.

TFEB (transkriptionsfaktorn EB) spelar en viktig roll i basala cellulära processer såsom lysosomal biogenes och autofagi. Fosforylerat TFEB kvarstannar på lysosomernas yta medan defosforylerat TFEB kan penetrera till cellkärnan och inducera transkription av målgener. Ett signalsystem som reglerar energimetabolism i cellkärnan sker via TFEB.

Aktiv immunterapi: PD01A (AFFIRIS) har i humanförsök givits i två olika doser, 15 resp 75 mikrogram till 12 patienter i varje grupp. Alla fick fyra vaccinationer med en månads intervall. Åtta medicinskt välbehandlade patienter utgjorde kontrollgrupp. Man har kunnat påvisa vaccininducerade antikroppar mot alfasynuklein i likvor och 50 procent av de behandlade har även dessa antikroppar mätbara i serum.

Denna pilotstudie har också påvisat trender mot funktionell sjukdomsstabilisering i alla mätta parametrar. Fler studier planeras.

På området passiv immunisering har förhöjda nivåer av tyrosinhydroxylas påvisats vid immunisering med s.k. "CT alfasynuklein-antikroppar" (försök på möss).

Det inversa förhållandet mellan nivåer av alfasynuklein och tyrosinhydroxylas är genomgående i studierna.

Jeffrey Kordower fortsatte sin immunterapiföreläsning med begreppet "intrabodies" – dvs antikroppsfragment som har tillverkats för att nå sina mål intracellulärt. Dessa molekyler har visat effekter på olika cancerformer, autoimmuna sjukdomar och vid Huntingtons sjukdom. Man har nyligen visat effekter i cellkulturer på abnormiteter i aggregerat alfasynuklein. De olika intrabodies har beteckningar som NbSyn2, Nbsyn87, VH14PEST och har alla olika bindningskapacitet på olika delar av alfasynukleinkomplexet.

"Nanobody" VH14*PEST binder till "non-amyloidkomponenten" på alfasynuklein och har visat än större effek-

ter på det aggregerade alfasynuklein än intrabodies. De kliniska "outcomes" som mätts i dessa djurförsök är de traditionella "stepping test" respektive "cylindertest" och båda har visat signifikanta effekter. Även förhöjda nivåer av dopamin i striatum är påvisade (jämfört med "saline") i dessa intrabody- och nanobody-experiment.

Avslutningsvis ställdes frågan om prionteorin vid Parkinsons sjukdom är ett reellt fenomen eller "bara" ett salongstrick.

Braaks numera berömda propagationsteori av neurodegenerationen följdes av experimentella foton som visade att enbart 5 procent av transplanterade dopaminerga neuron förflyttade alfasynuklein från värden i retrograd riktning. Diskussionen lär fortsätta huruvida spridningen följer definitionen av prionsjukdom eller ej. Visat är att såväl alfasynuklein från andra djur (möss) respektive från humana dopaminerga neuron med patologiskt alfasynuklein har förmåga att inte bara inducera utan också påskynda cellundergång i värd-djur som ej varit exponerade. Patologiskt alfasynuklein propagerar längs

större centrala nervbanor och kan återfinnas på definierade platser långt från injektionsstället. Man har visat in vivo att såväl humana som syntetiska alfasynukleinfibriller kan initiera parkinsonliknande Lewy body-formationer och överföra sjukdom på tidigare friska möss. Självklart kan detta bli av stor betydelse för att förstå sjukdomens patofysiologi och vara fokus för nya terapistrategier.

Konklusionen blev att användande av small interference RNA (SiRNA) kan reducera syntes av defekt alfasynuklein men till priset av en potentiell toxicitet. Transkriptionsfaktor EB (TFEB) kan användas för att förbättra lysosomal clearance av alfasynuklein. Aktiv och passiv immunisering tycks ha bra säkerhetsdata, svårt att veta om de skador som redan är manifesterade kan reverseras, troligen ej. Prionliknande propagation är ett reellt fenomen i djurvärlden men kräver ytterligare granskning som en terapeutisk pipeline.

”Studier på det normala åldrandet är viktiga i dessa sammanhang då åldrande i sig är den största riskfaktorn för Parkinsons sjukdom.”

REHABILITERING

Terry Ellis från Boston University College of Health talade om hur vi kan optimera parkinsonspatienternas träning under hela sjukdomsförloppet när närvaro av sjukgymnaster och professioner med dessa uppgifter utgör en begränsande faktor. I en studie med ca 1.600 deltagare visades att parkinsondrabbade hade en fysisk aktivitetsnivå som låg cirka 30 procent under icke-drabbades.

I en studie i Parkinsonism and Related Disorders presenterades resultat från ”the National Parkinson Foundation QII Registry study”, som visade att bland 2.250 undersökta patienter gav re-

gelbunden fysisk träning >150 minuter per vecka positiva effekter på livskvalitet, rörlighet, fysisk funktionsförmåga och kognition och samtidigt en retardation av sjukdomsprogress efter ett år. Patienter som helt utelämnade träning hade –12 procent i antal steg per dag. Effekstorleken märktes tydligast i instrumentet PDQ-39, följt var sjätte månad i 24 månader. Svårigheter i förflyttning uttrycktes som en viktig varningsflagga för accelererande och påtagligt ökad försämring i sjukdomen. Vad påverkar då parkinsonspatienternas motivation? Framförallt låga förväntningar på ”outcome”, rädsla för att falla och upplevd tidsbrist. I flera studier har betydelsen av ”self-efficacy” betonats, ad modum Bandura’s Social Cognitive theory.

I ParkFit-studien jämfördes 299 patienter med ParkSafe-studien (287 patienter) där enbart fysisk träning och informationsbroschyr samt ett nyhetsbrev var 6:e månad. I ParkFit-studien tillkom en personlig coach och en definierad målsättning samt ambulatorisk övervakning av resultaten. Medelträningen ökade med 12 procent i ParkFit-studien mätt efter 12 månader. Med hjälp av mobil teknik och support i form av webbkamera och IT-kommunikation, så kallad mHealth PT (physiotherapy), försökte man förstärka träningsinsatserna. Pedometer för stegräkning, styrketräningsmodell kombinerat med en ”dashboard” mot vilken patienten kunde koppla upp sig, mata in sina värden och få en feedback på insatsen med modern teknologi. Man använde sig av en särskild ”wellpepper app” som laddades ner i patienternas telefoner. I utvärdering efter 12 månader såg man högre grad av önskan att fortsätta träning om man hade tillgång till mHealth än om man var aktiv kontroll (85%/75%).

Måttet tillfredsställelse mellan 0 och 10 blev likaså något högre med Mhealth (8,7/8,5). Fölsamheten till träningsprogrammen gick från 75 procent första kvartalet till 50 procent fjärde kvartalet. Stegräknaren visade en ökning med antal steg per vecka till 5.500 i mHealth-gruppen mot en ökning på drygt hälften av detta i den aktiva kontrollgruppen.

Terry Ellis förordade starkt ett paradigmskifte visavi de traditioner som

idag bjuder att vi först sent i förloppet remitterar till fysioterapi och istället att detta bör ske redan vid diagnostillfälle och sedan med regelbundet återkommande träningsperioder för ”remediation” och prevention.

Elke Kalbe från Köln och Janis Miyasaki från Canada var två föreläsare på ämnena kognitiv träning och beteendeterapi respektive palliativ vård vid Parkinsons sjukdom.

Det föreligger som bekant hög prevalens av kognitiv svikt vid parkinson, upp till 20 procent uppvisar detta vid tidpunkt för diagnos och minst 30 procents prevalens av demens föreligger i Aarsland/ Kurz översikt från 2010. Kumulativ prevalens på upp till 80 procent. Tillstånden har stor negativ påverkan på livskvalitet för såväl drabbad som anhöriga.

Att strukturerad kognitiv träning visat bättre resultat än osystematisk ”hjärngympa” överraskar väl ingen, framför allt visat på områden som arbetsminne och verbalt korttidsminne. En singel-studie visades som uttryckte vinster på olika kognitiva domäner vid en ”multikomponent träningsmodell”. Kognitiv beteendeterapi är ju mest aktuell vid depression/ångest/apati respektive impulskontrollstörningar.

Läkemedelsbehandlingar är begränsade vad gäller visad evidens och berör i första hand rivastigmin. Den kognitiva träningen vid parkinsondemens visar begränsad evidens vid genomgång av sju studier med totalt ej mer än ca 270 patienter i Hoehn and Yahr stadier 1-3. Större randomiserade kontrollerade studier efterlyses! Exekutiva funktioner och kognitiv snabbhet är de domäner som entydigt favoriserar kognitiv träning.

Janis Miyasaki redogjorde förutom med några mycket tankeväckande patientfall också bland annat för WHO:s principer för palliativ vård. Att alltid erbjuda smärtlindring, att vara sig påskynda eller förlänga döendefas, att ge support till anhöriga att finna balans. Många av dessa principer gäller för övrigt under större delar av sjukdomsförloppen. Ett holistiskt förhållningssätt och med patientens behov i absolut fokus men också att lära sig kommunikativa förmågor och svåra samtal är en högst naturlig del av neurologens och geriatri-

”Såväl parkinsonism, ataxi och olika dystoniformer representeras av sjukdomar med multipa gendefekter och multipla delade bansystem.”

kerns arbete i palliativt skede. Att så länge som möjligt erbjuda specifik anti-parkinsonterapi är naturligt. Läkaren har att lära att ej i så stor utsträckning ha fokus på demens och psykos utan på patienten. Att kommunicera med människan i livets slutskede, mål, delaktighet, anhörigas inflytande är utmaningar som alla i vårdprofessionen måste kunna. I Alberta där Janis Miyasaki har sitt lärosäte spenderas 65 procent av alla sjukvårdskostnader på 5 procent av befolkningen och av dessa 5 procent utgör 15 procent människor i livets slutskede. Undersökningar som kanske också kan översättas med svenska förhållanden visar att 70 procent föredrar att få avsluta sina liv i egna hemmet, att lika stor andel de facto inte gör det, utan på sjukvårdsinrättningar. Samma procentuella andel uppgavs också sakna egen beslutskapacitet i livets slutskede (USA). Besluten som tas i palliativt skede uppfattas olika, anhöriga var i undersökningar ej säkert reflekterande över patientens egna tidigare önskningar, många önskade ett delat ansvar mellan vårdgivaren och anhörig beträffande formerna i livets slutskede. Rekommendationen för parkinsondrabbade var att man i god tid (1 år) före förväntad palliativt skede har ”an Advance Directive and Power of Attorney”, sannolikt bäst översatt med begreppet brytpunktssamtal. Avslutningsorden är väl värda att referera, ”Remove there is nothing more I can do” från vokabulären.

TIDIG PARKINSONS SJUKDOM

Att utveckla preventiv terapi vid Parkinsons sjukdom har kommit alltmer i fokus. Då följer naturligtvis fokusforskning på tidiga markörer för sjukdomen som ger god säkerhet vid intervention.

En av de välbesökta sessionerna berörde detta nya och oerhört viktiga ämne för att inte bara modulera förlopp utan förhoppningsvis i framtiden helt bryta progress av parkinson.

Vi närmar oss det väl gömda området *preklinisk parkinson* – utan symtom – som följs av prodromal parkinson, vi talar tidsrymd om cirka ett decennium. Detta följs av den *kliniska sjukdomen* med sina klassiska motoriska och icke-motoriska symtom.

Plasticiteten i hjärnan som kompenserar potentiella bortfall samt att man helt enkelt inte upplever tillståndet som drabbad i dessa tidiga stadier blir den mer filosofiska förklaringen på det första stadiet. Den kliniska sjukdomen följer, numera alltmer oomtvistat Braaks teori; stadium I med påverkan på olfactorius, II resp III där den sistnämnda utgör den klassiska synukleinopatisjukdomen Parkinsons sjukdom.

Vilka markörer ska vi använda för att finna prodromal parkinson? Man måste definiera hur god evidensen är för vald markör, specificiteten respektive sensitiviteten.

Hyposmi/anosmi – sju olika studier har visat dess prospektiva värde, riskkvot ca 4–5. Observera dock att även demensutveckling har hyposmi/anosmi som tidigt symtom. Detta gäller flera av de tidiga markörer man studerar.

Obstipation som kliniskt symtom – sex prospektiva studier, riskkvot ca 2,5 så det prediktiva värdet är lågt. Mycket långa ledtider, i vissa studier hela 20 år.

Att vid kliniska undersökningar ha stigande UPDRS ger en riskkvot på upp till 16 vid ökning med fyra poäng (UPDRS I–IV) i en kohort av patienter med REM Sleep Behaviour Disorder (RBD).

Förlust av normal REM-sömn har visat sig vara den klart enskilt största riskfaktorn för utveckling av parkinson i senare skeden. Tre långtidsstudier har påvisat en konversion till parkinson på >80 procent. Även här kan dock såväl multipel systematrofi (MSA) som Levy body demens bli alternativa kliniska tillstånd. Ledtiderna är också långa, ofta över 10 år och sensitiviteten är låg då endast 1/3 av parkinsonspatienter har

REM-sömnstörning som prodromal-symtom.

Där REM-sömnstörning påvisats har efter tre år 25 procent en parkinsonsdiagnos och efter fem år hela 41 procent. 15 år senare har nästan 100 procent sjukdomen.

En fördubblad risk ses hos patienter som har behov av korta sömnperioder dagtid.

Depression har relativt låg förutsägbarhet för parkinson, 1,5–2,5 gånger ökad risk. Denna riskökning ses också hos personer med ortostatisk hypotension respektive autonom blåsrubbning.

Tyvärr har inte blod- och likvormarkörer visat tillräcklig sensitivitet eller specificitet för att få bredare acceptans som kliniska markörer för parkinson.

Dopaminerga PET-/SPECT-undersökningar har visat att det föreligger 35–65 procent minskat upptag vid tidpunkten för diagnos. Detta gör det mycket troligt att mer begränsade förluster i tidiga stadier skulle kunna vara en användbar markör för ett senare insjuknande.

Hyperekogenicitet vid ultraljud av SNpc har visat på en 20-faldig riskökning.

Vävnadsprovtagning för att påvisa synukleinopater (Lewy bodies) har varit lovande. Då fynden är vanligast i rostral riktning har biopsier av glandula submandibularis visat lovande resultat, däremot mer blandade resultat vid studier på vävnad från kolon. Efterundersökningar av biopsier gjorda genom åren från Danish National Pathology Registry har dock visat att kolonbiopsier har prediktivitet för parkinson.

Alfasynuklein i likvor har undersökts extensivt och man känner till att koncentrationen är sänkt vid parkinson. Inom en parkinsonsgrupp är högre alfasynuklein förenat med snabbare motorisk och kognitiv försämring.

Direkt mätning av SNpc-förlust med DATSCAN, PET osv har riskkvot på ca 20.

Förekomst av ortostatisk hypotension är en annan viktig markör för framtida sjukdom.

”Swallow tail sign” i basala ganglier finns hos >90 procent av parkinsonspatienter och kan ses vid screening med MRI.

Med så kallad Resting State MRI visar man med 96 procents sensitivitet ett

"I kommande generationer kommer exomsekvenser att bli rutin vid utredningar vid många neurologiska tillstånd."

abnormt nätverk i basala ganglier vid parkinson.

ÄRFTLIGHET VID MOVEMENT DISORDERS – PÅ VÄG MOT ATT FÖRENA GENOTYP OCH FENOTYP

Hyder Jinnah, Emory University, Atlanta, USA inledde.

I de basala modellerna tänker man mutation i en gen som leder till en sjukdom. Lesch-Nyhan disease är exempel på en sjukdom där denna modell brukar användas. Dock redan här ser man att mutation i HPRT-genen ger upphov till flera mutationer av heterogena subtyper med olika lokalisering. De facto är över 600 mutationer beskrivna i denna gen. Fenotypen karaktäriseras av hyperurikemi, gikt, njursten, dystoni, kognitiv svikt, självskadebeteende, impuls-kontrollstörningar m.m. Alla som varianter på fenotypnivå. Den defekta HPRT-genen kodar HGprt och i nästa led återfinns flera sites där denna kodning kan bli defekt. Exempel på molekylnivå är låg katalytisk nivå, låg substrataffinitet, instabilitet i proteinstrukturen, interaktioner mellan subunits i molekylen är försvagade eller att proteinet helt enkelt inte kan produceras. Dessa defekter i HGprt-proteinet leder i sin tur till kliniskt väldigt olika uttryck, dystoni, självskadebeteendet osv som beskrivs ovan. Man söker nu fler intermediära steg i dessa processer – klart är ändå att denna förfinade detaljkunskap mellan genotyp och fenotyp snart kommer att leda till en form av "precisionsmedicin" som vi inte har kunna ana oss till tidigare.

Pleiotropi och fenotyp illustrerades med gendefekt i CACNA1A-genen som kan leda till familjär hereditär migrän (FHM), episodisk ataxi (EA-2) och spinocerebellär atrofi (SCA-6)

Dessa tre entiteter överlappar varandra i flera avseenden och mellanformer finns.

I dessa fall har man identifierat kalciumkanal CaV2.1 som kodas av CACNA1A.

Dessa kanaler kan skadas på flera olika sites som i sin tur leder till mycket olika fenotyper.

Olikheter i kalciuminflöde, försämrad interaktion med andra proteiner, försämrad interaktion med andra subunits är exempel på defekter i denna felkodning.

Antalet repetitiva moment av en defekt gen, exempelvis CAG-repetitioner i SCA3-mutationer (vid ataxi, Fragile X, Friedericks ataxi, Machado Joseph disease) har som bekant också betydelse för penetrans av sjukdom, 12–40 repetitioner är normalt, 40–50 är intermediärt och blir det 50–80 repetitiva bitar är det sjukdomsframkallande.

När vi identifierar fenotyper vid exempelvis ataxi – en sökning på PubMed ger över 1.000 beskrivningar – är det viktigt att dokumentera familjehistoria, insjuknandeålder, progressionshastighet, ögonpåverkan, biokemiska eller MRI-fynd. Kunskapen om exempelvis insjuknandeålder var enklare förr, recessiva former sades starta före 20 års ålder och dominant former efter 30. Sammanställningar med ökad genetisk kunskap har visat en betydligt större överlappning mellan dessa former åldersmässigt.

Finns det då ändå delade biologiska vägar som medierar de olika genetiska varianterna med de olika fenotyper som finns vid denna sjukdom? Kortikospinala banor med sin längd på över 100 cm är vulnerabla per se, varje gen har också funktioner via andra bansystem och dessa andra bansystem leder till andra "outcomes". Såväl parkinsonism, ataxi och olika dystoniformer representeras av sjukdomar med multipa gendefekter och multipla delade bansystem. En del generella principer kan identifieras: enkla genetiska sjukdomar är inte enkla, olika mutationer leder till olika konsekvenser, klassiska fenotyper har ofta "varianter" och olika fenotyptryck kan ha olika mekanismer. Korrelationerna en-till-en, pleiotropi och heterogenitet måste identifieras bättre i framtiden. Till detta kommer epigene-

tiska varianter och omgivningsfaktorernas påverkan.

Praktiska råd till kliniker blev: Att testa för singel-gen är ett gott val om fenotypen är uppenbar, är den inte det bör man använda multi-gen-paneler. I framtiden kommer vi alltmer att använda exom/-genomsekvenser. Genetisk rådgivning till anhöriga kan komma att bli mer i fokus. Insikten om att flera av dessa sjukdomstillstånd har specifik behandling och de nyvunna kunskaperna kommer att användas redan i uppstarten av ny terapeutisk forskning.

EXOMSEKVENSERING

I kommande generationer kommer exomsekvenser att bli rutin vid utredningar vid många neurologiska tillstånd. Nästa generations DNA-sekvensering kommer att kunna avläsa flera tusen DNA-sekvenser momentant mot dagens singel-bas-analyser på 100-talet samtidigt. Vad innebär DNA-sekvensering och "genom" kontra "exom"? Genomet består av $3,3 \times 10^9$ baspar, 21.000 gener. Exomet består av 3×10^7 baspar, 21.000 gener men utgör bara 1,2 procent av genomet – dock är det säte för de flesta sjukdomsalstrande mutationerna. En screening av varje gen simultant innebär en helt förutsättningslös genetisk testning.

Henry Paulson, University of Michigan Medical Center klargjorde att "exome sequencing" kommer att förändra ataxidiagnostiken radikalt, att fynden kan leda till nyheter och oväntade möjligheter samt att de gemensamma nämnarna från genotyp till fenotyp kan leda till ny sjukdomsmodifierande behandling.

Inom samma område "genotyp möter fenotyp" gjorde Carolyn Sue från Australien en genomgång av olika former av dystonier. Videoversioner av olika dystoniformer illustrerade föredraget som summerades i samma anda; genetiska studier ändrar vårt sätt att tänka om ärftliga sjukdomar och möjliggör en fördjupad analys av olika fenotyper.

MDSGENE

Med en kongress som i så stor utsträckning fokuserar på genetiska aspekter av diagnostik och framtida terapier är det på sin plats att beskriva något av de hjälpmedel som nu håller på att byggas

upp. MDS har blivit en ledande organisation globalt, deras tidskrift Movement Disorders har nu en impact faktor på över sex och utbildningsmöjligheterna är stora med de olika initiativ som tas av organisationens olika delar, i Europa, Asien och Amerika.

MDSGene.org är en för alla nu öppen och sökbar site där man börjar få sannolikhetstips över den bakomliggande genetiska mutationen/defekten/defekterna genom att helt enkelt mata in sin patients olika symtom. För närvarande har den data på knappt 440 olika mutationer från drygt 2.200 patienter. Allt extraherat från knappt 340 publikationer som berör mutationsscreening och ärfthighetsbeskrivningar.

Databasen är i expansionsfas och kommer snart att täcka alla större movement disorders-diagnoser.

"MDSGene.org är en för alla nu öppen och sökbar site där man börjar få sannolikhetstips över den bakomliggande genetiska mutationen/defekten/defekterna genom att helt enkelt mata in sin patients olika symtom."

FLUGOR MED PARKINSONS SJUKDOM...

Ja, visst lyfter man på ögonbrynen när Patrik Verstreken från Leuven Institute for degenerative disorders, Belgien, berättar om mitokondriestudier på små flygfän.

Dopaminneuron finns även i fruktflugor, de är känsliga för MTPT, rotenon och andra toxiner. Dessutom kan man göra elektrofysiologiska tester. Stegen mellan fluga, möss och människa kan ändå tyckas vara oöverstigliga, men många biologiska fenomen är likartade. Studier med Pink1 och parkingener som reglerar omsättningen av mitokondrier har genomförts. Mutationer av Pink1 ger upphov till mitokondriedefekter, sämre flygförmåga, lägre ATP-nivåer och lägre aktivitet av Complex I. Defekterna kan reverseras med humant Pink1 men ej av andra patogena mutationer.

LÄKEMEDEL

Levodopa i subkutan infusion

Mest intressant inom läkemedelsterapier är utvecklingen på området kontinuer-

lig tillförsel av levodopa. Med en ny formulering av levodopa/carbidopa för subkutan administrering ligger nu företaget Neuroderm i startgroparna för ytterligare en fas 3-studie. Redan 2013 visades i Sydney resultatet av en liten klinisk studie på 8 patienter där man med subkutan administration av i medeltal 400 mg levodopa som tillägg till peroral terapi kunde visa god stabilitet, jämna plasmakoncentrationer. Bieffekter var, liksom med apomorfin, subkutana noduli, transienta, reversibla. En klart minskad fluktuation i parkinsonsymtomatologi kunde visas.

På denna kongress visades resultaten av en dosefinding study, ND0612 (levodopa/carbidopa). En fas 2b-studie, 16 patienter, två grupper, hög dos med 640 mikroliter per timme under 8 timmar respektive lågdosgrupp med 240 mikro-

liter per timme. Man nådde stabila, terapeutiska levodopaplasmakoncentrationer och de peak-nivåer som sågs vid enbart peroral levodopabehandling kunde signifikant reduceras med den subkutana administrationen. Patienterna var i Hoehn and Yahr 2–3, medelålder 62 år och med en sjukdomsduration på ca 8–11 år.

Intressant att följa utvecklingen på denna front med subkutan kontinuerlig administrering av levodopa och snart inleds en fas 3-studie i Sverige.

Safinamide

Äntligen på banan, kanske en del är benägna att tänka, när vi nu sedan några månader har möjlighet att förskriva detta preparat i Sverige. Produkten jämförs i vissa sammanhang med den irreversibla MAO-B-hämmaren rasagilin. Dock är detta en reversibel MAO-B-hämmare och kanske än viktigare en helt ny komposition med såväl dopaminerga som glutamaterga effekter vid Parkinsons sjukdom. Vad detta kommer att innebära i praktiken återstår att se. Klart

är i alla fall att produkten har en mycket hög selektivitet för MAO-B, betydligt högre än såväl selegilin och rasagilin.

Det är en Na⁺/Ca²⁺-blockare vilket har en glutamaterg blockerande effekt. I doser mellan 3 och 30 mg/kg har safinamide visat antidyskinetiska effekter vilket i synnerhet skiljer denna produkt från sina konkurrenter. De facto jämförbar med amantadin givet i doser mellan 5 och 20 mg/kg. En studie som har föregått lanseringen, the MOTION study – en fas 3 studie med 50 resp. 100 mg safinamide, 679 patienter, 24 veckor lång, gav en förbättring i UPDRS III på i medeltal 2,1 när safinamide gavs i kombination med en singeldos dopaminagonist jämfört med dopaminagonist + placebo. EQ-5D och PDQ-39 talade i riktning mot förbättring. Studie 016 fokuserade på tilläggsbehandling vid avancerad parkinson visade en ökad on-tid på ca en timme utan ökade dyskinesier och en motsvarande minskad off-tid. SETTLE-studien som följde på denna visade i stort samma sak. Här hade man en initial 4 veckorsperiod med stabilisering av levodopaterapin hos parkinsonspatienter i fluktuationsfas.

Halveringstiden för preparatet uppges till 22 timmar, European Medicine Agencies gav sitt godkännande i februari 2015. Biverkningssidan är ganska konventionell i sammanhanget och svenska högkostnadsskyddet omfattar patienter i fluktuationsfas trots optimal levodopabehandling, som tilläggsterapi.

SLUTORD

Detta referat har på intet sätt intentionen att i sin helhet redogöra för hela konferensen. Intrycken kvarstår dock, fokus på tidiga markörer, såväl kliniska som laborativa, för att med tillräcklig säkerhet kunna förutsäga klinisk sjukdom för att med patientspecifik intervention kunna hitta gemensamma angreppsnivåer, genetiska eller med hjälp av gemensamma "pathways" från genotyp till fenotyp ligger i framkant i arbetet med att bryta förloppen vid neurodegenerativ sjukdom.



ÖRJAN SKOGAR
Överläkare, Parkinsonsmottagningen, Länsjukhuset Ryhov
orjan.skogar@rjl.se

Kostnadseffektiviteten

Flera randomiserade studier har visat på mycket goda kortsiktiga medicinska effekter av trombektomibehandling som tillägg till standardbehandling. Frågan återstår dock om den långsiktiga nyttan kan rättfärdiga de höga kostnaderna för denna behandling. **Mattias Aronsson, Josefine Persson, Christian Blomstrand, Per Wester** och **Lars-Åke Levin** beskriver här resultaten från sin hälsoekonomiska studie, som publicerades i tidskriften *Neurology* tidigare i år.

av trombektomibehandling vid akut ischemisk stroke

Stroke är en av de vanligaste orsakerna till allvarlig och långvarig funktionsnedsättning i hela världen. Stroke medför försämrad livskvalitet och högre dödlighet för den drabbade samt ökad belastning för samhället och anhöriga. I Sverige har de årliga samhällskostnaderna för strokesjukdomen beräknats till 16 miljarder kronor. De funktionella konsekvenserna hos personen som haft stroke är dominerande orsak till kostnader inom sjukvården, kommunala om-

sorgen och för anhörigas insatser. Det är därför viktigt med förbättrad akutvård för att minska funktionsnedsättningen inte bara ur ett medicinskt perspektiv utan också från en ekonomisk synvinkel. Fem randomiserade studier som publicerades under 2015¹⁻⁵ visade på mycket goda medicinska effekter av trombektomi som tillägg till standardbehandling vid akut stroke med proximal kärlocklusion. Dessa studier presenterade kortsiktiga resultat (3 månaders uppföljning),



medan de långsiktiga effekterna av behandlingen ännu inte är visade.

Syftet med vår analys⁶ var därför att estimerade de långsiktiga effekterna och kostnaderna med ett tillägg av trombektomibehandling till standardbehandling hos patienter med akut ischemisk stroke. Detta för att avgöra om tilläggsbehandlingen är kostnadseffektiv.

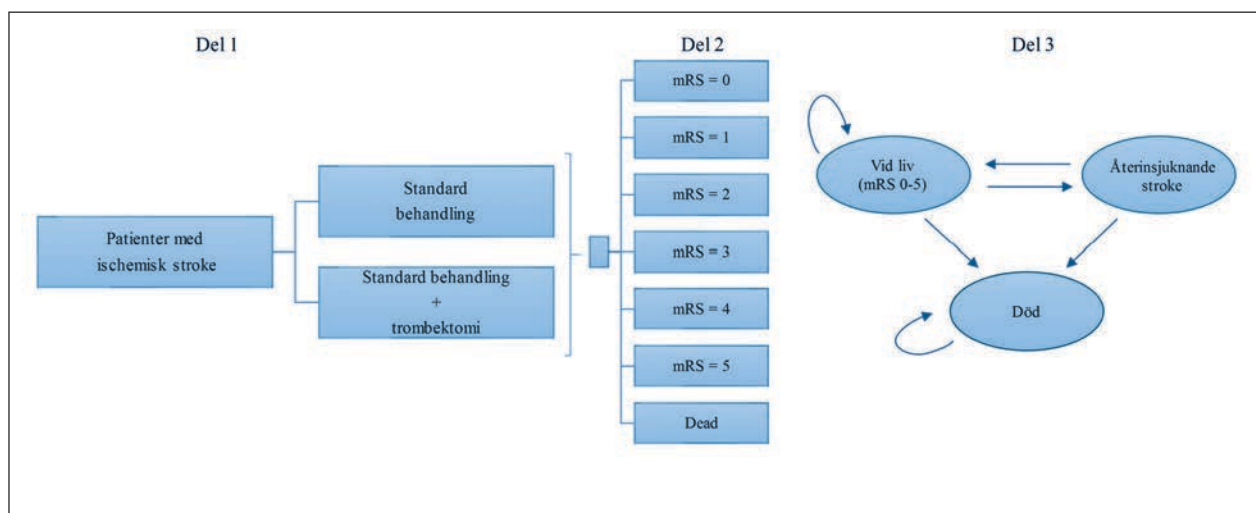
METOD OCH DATA

Simuleringsmodell

Då inga studier med lång uppföljning finns tillgängliga har beräkningarna i vår analys av kostnadseffektiviteten baserats på en simuleringsmodell. I modellen simulerades det återstående livet hos hypotetiska individer som matchade vårt sjukdomstillstånd. Modellen gjorde det möjligt för oss att kombinera data från de nyligen publicerade studierna med kort

”Modellen gjorde det möjligt för oss att kombinera data från de nyligen publicerade studierna med kort tidsperspektiv, med observationsstudier med lång uppföljningstid.”

tidsperspektiv, med observationsstudier med lång uppföljningstid. På detta sätt kunde vi genomföra livslånga extrapoleringar av studieresultaten. Det primära effektmåttet i modellen var kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Analysen baserades på ett hälso- och sjukvårdsperspektiv där vi estimerade livslånga kostnader för sjukvård



Figur 1. Schematisk bild av simuleringsmodellen. I del 1 återfinns beslutsproblemet; om patienten ska behandlas med trombektomi eller ej. Standardbehandling innebär intravenös trombolysbehandling och/eller övrig behandling. Del 2 visar hur andelen patienter fördelar sig mellan mRS-skallsteg beroende på vilken behandling de ges. Del 3 ger en grov bild av extrapoleringen som görs i modellen.

och kommunal omsorg. Vi eftersträvade att endast använda publicerade data i modellen, främst från svenska förhållanden för att göra analysen så konsekvent som möjligt. Figur 1 visar en schematisk bild över hur patienterna primärt förväntades röra sig i simuleringsmodellen.

Hälsotillståndet efter stroke

De första 90 dagarna i analysen baserades på sammanslagna data från de kortsiktiga studierna ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN, REVASCAT och SWIFT PRIME (Figur 2). Utfallsdata som användes från dessa studier var i huvudsak poängen enligt modified Rankin Scale (mRS) efter 90 dagar. mRS är ett vanligt förekommande instrument för att mäta graden av beroende efter stroke (0 innebär ingen funktionsnedsättning, 6 indikerar död). Vilken mRS-poäng en individ har är starkt kopplat till resursförbrukning och livskvalitet, vilket gjorde instrumentet idealiskt för vår analys.

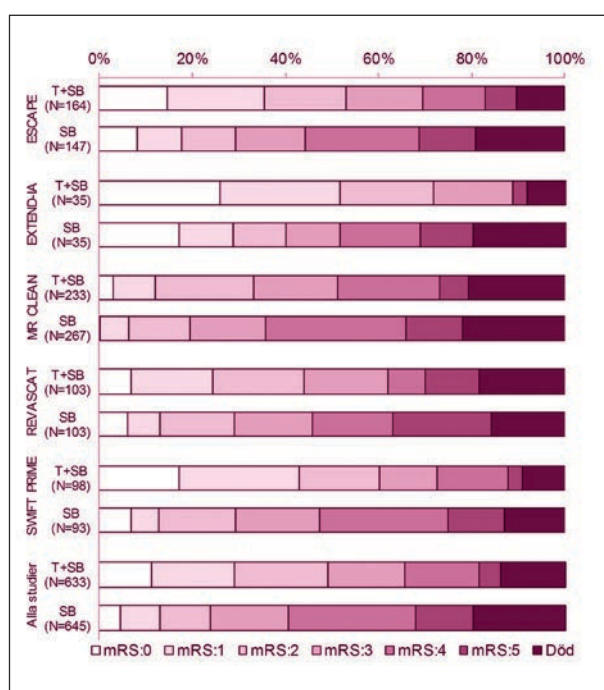
Det kortsiktiga resultatet efter de första 90 dagarna extrapolerades till en livslång tidshorisont baserat på risk för återinsjuknande i stroke eller mortalitet hos de simulerade individerna. mRS-poängen hos de simulerade individerna förväntades bibehållas tills de antingen hade återinsjuknat i stroke eller avlidit.

Livskvalitet efter stroke

För att beräkna QALYs justerades antalet levnadsår hos patienterna med deras livskvalitet (skattad mellan 1=perfekt hälsa och 0=död). Livskvaliteten förväntades påverkas utifrån vilken mRS de simulerade individerna hade efter stroke eller återinsjuknande i stroke. Vidare användes åldersberoende livskvalitetsvikter för att hantera nedgången i hälsorelaterad livskvalitet genom andra faktorer än stroke.

Kostnader

Kostnadsposter som inkluderades i vår analys var bland annat trombektomi, trombolys, DT-angiografi samt vård och omsorg för strokeinsjuknade. Kostnaderna för stroke erhöles

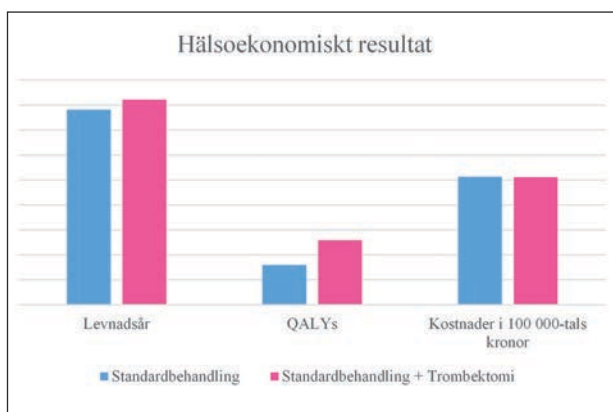


Figur 2. Andelen av patienterna i varje skalsteg enligt mRS i respektive studie samt poolade data från de fem studierna.

från en svensk studie som inkluderade kostnaderna för akutbesök, rehabilitering och uppföljning, läkemedel, hemhjälp och särskilt boende.⁷ Kostnaderna är beräknade på en mer allmän stroke-population, men användes då andra publicerade uppgifter saknades. Dessa kostnader fördelades på individerna utifrån deras mRS, där kostnaderna ökade med högre mRS-poäng.

Känslighetsanalys

Simuleringsmodeller är i sin natur osäkra, därför är det viktigt att testa om de resultat som erhålls är känsliga för vilka



Figur 3. Hälsoekonomiska resultat av tillägg av trombektomi-behandling per patient.

antaganden och data som används. I vår analys genomfördes statistiska analyser och tvåvägsanalyser för att studera betydelsen av osäkra parametrar och antaganden.

RESULTAT

Baserat på de fem studierna som använts i denna analys var den genomsnittliga hälsorelaterade livskvaliteten högre för den grupp av simulerade patienter som gavs trombektomibehandling.

Den livslånga modellen visade vidare att trombektomi som tillägg till standardvård resulterade i en vinst av levnadsår och QALYs. Detta gjordes dessutom till något lägre kostnader i ett livslångt perspektiv (Figur 3).

Betydelsen av vilka datakällor och antaganden som använts i vår analys studerades som tvåvägsanalyser. Dessa visade att resultaten inte var känsliga för förändringar i den långsiktiga kostnaden för vård och omsorg vid strokeinsjuknande, kostnaden för trombektomi, tidshorisont, ålder, diskonteringsränta eller användning av andra livskvalitetsvikter. Att lägga till trombektomibehandling till standardbehandling var fortsatt kostnadsbesparande eller resulterade i en låg kostnad per vunnen QALY.⁶

"Hälsoekonomiska utvärderingar som denna används bland annat som stöd för beslutsfattare vid upphandling och beslut om att införa nya metoder."

Nu även som APP

Nu finns medicininstruktioner.se även som APP!

- Du som arbetar inom sjukvården får tillgång till samtliga instruktionsfilmer och du får pushnotiser när nya filmer publiceras.

Laddas ner gratis på App Store eller Google Play



”Utifrån ett kostnadseffektivitetsperspektiv, är det viktigt att etablera nya logistiska rutiner vid akut strokevård för att den nya tekniken ska kunna utföras med hög prioritet och kvalitet.”

DISKUSSION OCH SLUTSATS

Denna studie visade att trombektomi som tillägg till standardbehandling är dominant jämfört med standardbehandling. Detta innebär att interventionen som studerats i ESCAPE-, EXTEND-IA-, MR CLEAN-, REVASCAT- och SWIFT PRIME-studierna inte bara innebär kliniska fördelar utan också minskade kostnader om ett livslångt tidsperspektiv används.

Simuleringsmodeller, som den som användes i denna analys, har begränsningar vid beräkning av kostnadseffektiviteten, ofta på grund av behovet av data kring livslånga kostnader och effekter. I vår studie har data från flera källor kombinerats för att beräkna de långsiktiga resultaten, i stället för att grunda analysen på en enda stor randomiserad kontrollerad studie eller metaanalys med lång uppföljningstid. Detta var nödvändigt eftersom inga randomiserade kontrollerade studier med tillräckligt lång uppföljning ännu finns tillgängliga för att fånga alla relevanta effekter. Konsekvensen av att det saknas långsiktiga randomiserade och kontrollerade data är att det finns osäkerheter i modellen kring de långsiktiga effekterna av trombektomi på dödligheten, mRS och kostnader. En annan begränsning är att alla parameterdata som användes i denna analys inte är helt generaliserbara till befolkningen där trombektomi för närvarande tillämpas. Detta innebär troligen att effekterna av behandling- en undervärderas.

Hälsoekonomiska utvärderingar som denna används bland annat som stöd för beslutsfattare vid upphandling och beslut om att införa nya metoder. För att beslutsfattarna ska ha störst nytta av utvärderingen bör den utföras i ett tidigt skede. Dock finns sällan randomiserade kontrollerade studier med tillräckligt lång uppföljning tillgängliga när de hälsoekonomiska utvärderingarna bör utföras. Att vänta på data från en långtidsuppföljning från sådana studier innan beslut fattas om implementering, skulle innebära en oacceptabel fördröjning för en lovande teknik som kan öka livslängden och livskvaliteten till en besparing av kostnader. När policybeslut ska fattas av beslutsfattare är väl underbyggda modeller baserade på tillgänglig kunskap om området användbara. Osäkerheterna och robustheten i det simulerade resultatet bör däremot testas rigoröst med känslighetsanalyser. Så snart det finns tillgänglig data från långtidsuppföljningar bör modellanalysen uppdateras.

Att genomföra en medicinsk åtgärd som minskar funktionsnedsättning och beroende efter ett insjuknande i stroke kan också minska bördan för anhöriga. Detta innebär inte

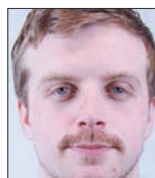
bara vunna QALYs utan även ekonomiska vinster för samhället i form av färre timmar för att ge stöd och vård till personen som haft stroke och därmed mer tid till annan sysselsättning som arbete och fritid.

Trombektomibehandling i hela Sverige

Utifrån ett kostnadseffektivitetsperspektiv, är det viktigt att etablera nya logistiska rutiner vid akut strokevård för att den nya tekniken ska kunna utföras med hög prioritet och kvalitet. Detta kommer att kräva snabba insatser från olika parter för att identifiera och stärka centrala enheter som kan leverera avancerad interventionell behandling. Vidare måste effektiva vårdkedjor upprättas mellan regionala neurovaskulära centra, ambulanspersonal, strokeenheter och övriga samhället. Brådskanie krav kommer att omfatta hantering av den kortsiktiga bristen på interventionister som kan utföra trombektomier. Ett annat problem gäller vilken dimensionering en potentiell expansion ska ha. Att vissa svenska högspecialiserade kliniker utfört ett relativt stort antal trombektomier efter publiceringen av trombektomistudierna med gynnsamt resultat, har varit en första förutsättning för en effektiv implementering. Ett ordnat införande av trombektomi för att möjliggöra denna behandling i hela Sverige innebär dock en stor utmaning, inte minst i glesbefolkade områden, såsom Norrlands inland. Höga krav kommer ställas på effektiva pre-hospitala, in-hospitala och inter-hospitala vårdkedjor med tillräckliga resurser (exempelvis luftburna ambulanser) och kompetens för adekvat triagering till trombektomicenter av aktuella patienter. Det råder idag en allvarlig brist på neurointerventionister vid vissa universitetssjukhus. Tidigare goda svenska erfarenheter vid införande av intravenös trombolysbehandling vid ischemisk stroke och perkutan koronarintervention vid akuta koronara syndrom, bådardock för att Sverige även ska kunna gå i bräsch vid införande av trombektomibehandling. Såväl Socialstyrelsen, TLV, SKL:s nationella programråd för stroke och regionala strokeråd arbetar intensivt med att utarbeta riktlinjer och stöd för styrning för att möjliggöra snabb och effektiv implementering av trombektomier.

Vår studie visade att trombektomibehandling, inklusive up-to-date stentretreivers, snabbare dörr-till-ljumskepunktering och neuroradiologiska kriterier, som tillägg till standardbehandling resulterade i stora kliniska fördelar till låga kostnader. Utifrån detta verkar trombektomibehandling för akut ischemisk stroke vara kostnadseffektivt.

För mer information kring resultat och metod se den publicerade artikeln: Aronsson M, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. Neurology 2016; 86(11):1053-1059.



MATTIAS ARONSSON

MSc, hälsoekonom och doktorand, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet
mattias.aronsson@liu.se



Rehabhjälpmedel på långtidsparkering.

Livet efter en stroke blir alltid annorlunda, att påstå något annat vore direkt oärligt och i många fall grymt. Men att livet ska få bli så fullvärdigt som möjligt för den som drabbats, är något man arbetar strukturerat och hängivet för på neurolog- och rehabiliteringskliniken på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås.

Det diskuteras mycket inom professionen, i media och även under politikerveckan i Almedalen i år om den ojämlika neurologiska vården i Sverige.

Svenska Neurologföreningen har nyligen, som ett led i deras strategiska arbete, påbörjat en kartläggning av svenska neurologenheter utifrån fyra kvali-

tetskriterier. Den så kallade Neurologkartan visar mycket riktigt på en ojäm och därmed ojämlik fördelning av resurser. Men bor man i upptagningsom-

Vägen till fullvärdig vård



rådet för Södra Älvsborgs sjukhus och dess neurologiklinik är man lyckligt lotad eftersom den uppfyller alla fyra kriterierna med råge.

STOR MEN VÄLFUNGERANDE KLINIK

Borås lasarett grundades 1782, med sex vårdplatser. Sjukhuset har sedan successivt byggts ut och 1998 bildade Borås lasarett tillsammans med Skene lasarett

SÄS NEURO- OCH REHABILITERINGSKLINIK INOM KLINIKEN INGÅR:

- Arbetsterapi rehab
- Central arbetsterapi, fysioterapienhet samt hjälpmedelssamordnare
- Avdelning för dietister och kuratorer
- Avdelning för psykologer och logoped
- Ortopedteknik
- Fysioterapi rehab
- Närsjukvårdsteam
- Rehabiliteringsmedicinsk avdelning, dagvård och mottagning
- Geriatrisk avdelning
- Neurolog- och strokeavdelning
- Osteoporosmottagning
- Neurologmottagning
- Reumatologmottagning
- Vårdenhet 2 Skene

Södra Älvsborgs sjukhus (SÄS). Sjukhuset består av en mängd huskomplex, och eftersom Borås stad är så mån om sin kultur har sjukhusets konstutsmyckning blivit något utöver det vanliga, ja den är faktiskt riktigt häftig bitvis.

Neurolog- och rehabiliteringskliniken är stor och innefattar 10 avdelningar och 2 större mottagningar med cirka 420 anställda (ej tjänstegrader). De flesta enheter ligger i ett och samma 7-våningshus, en bit från centralkomplexet, men sammanlänkat via ett kulvertsystem. Upptagningsområdet för enbart neurologin är 270.000 invånare och upptag för strokevård cirka 180.000.

– Med en så stor klinik och stort patientunderlag är det nödvändigt med en välfungerande struktur på alla plan. Vi jobbar därför med processer och flödesmöten både på klinisknivå och kliniköverskridande nivåer. Här processas alltifrån det vi kallar ”Dagliga styrningen”, till olika teambildningar och mer långsiktiga mål, berättar Gunnar Helgesson, som är verksamhetschef för hela kliniken.

– Att neuro- och rehabiliteringskliniken är en gemensam enhet ger många positiva effekter, menar neurologen och chefsläkaren Zoltan Fekete. Det uppstår ständigt nya möjligheter och synergieffekter mellan avdelningarna och mottagningarna.

TEAMBILDNINGAR OCH GRÄNSÖVERSKRIDANDE PATIENTPROCESSER

Sjukhuset jobbar med övergripande patientprocesser som syftar till att optimera vården av en definierad patientgrupp och som ska ge ett direkt mervärde ur patienternas perspektiv. Huvudregeln är att patientprocesser definieras och avgränsas med ICD-10-koder. Vid behov kan de även definieras utifrån symtom eller patientgrupper.

– Processerna skär genom klinikgränserna och det ges mandat att genomdriva medicinskt förändringsarbete över klinikgränserna, vilket är en stor fördel. Till exempel finns ett strokeprocessteam som jobbar med strokefrågor och har mandat att besluta i enskilda frågor, säger Zoltan Fekete, som är chef för detta team.

Just nu håller man på att bilda ett klinikbaserat ALS-team och har också påbörjat ett arbete kring hur man ska möta och uppfylla de kommande natio-



Gunnar Helgesson

nella riktlinjerna för vård vid MS och Parkinsons sjukdom.

– Vår rehabmedicinska enhet jobbar med rehabilitering av personer, främst i arbetsför ålder, som drabbats av stroke, traumatiska eller andra typer av hjärnskador, ryggmärgsskador och andra neurologiska- och ortopediska sjukdomar, samt långdragen icke malign smärta, fortsätter Gunnar Helgesson.

Utvecklingsarbete pågår för att fånga upp även mer akuta smärttillstånd för att förebygga att de blir permanenta, eftersom detta inte fångas upp i tillräckligt hög grad av sjukvårdssystemet.

EN FULLVÄRDIG SAMLAD STROKEKEDJA

Eftersom kliniken är så stor bestämde vi oss för att dyka lite djupare i en av verksamheterna, nämligen strokeenheten ledd av Zoltan Fekete. Där vårdas idag ca 600 stroke- och 300 TIA-patienter om året.

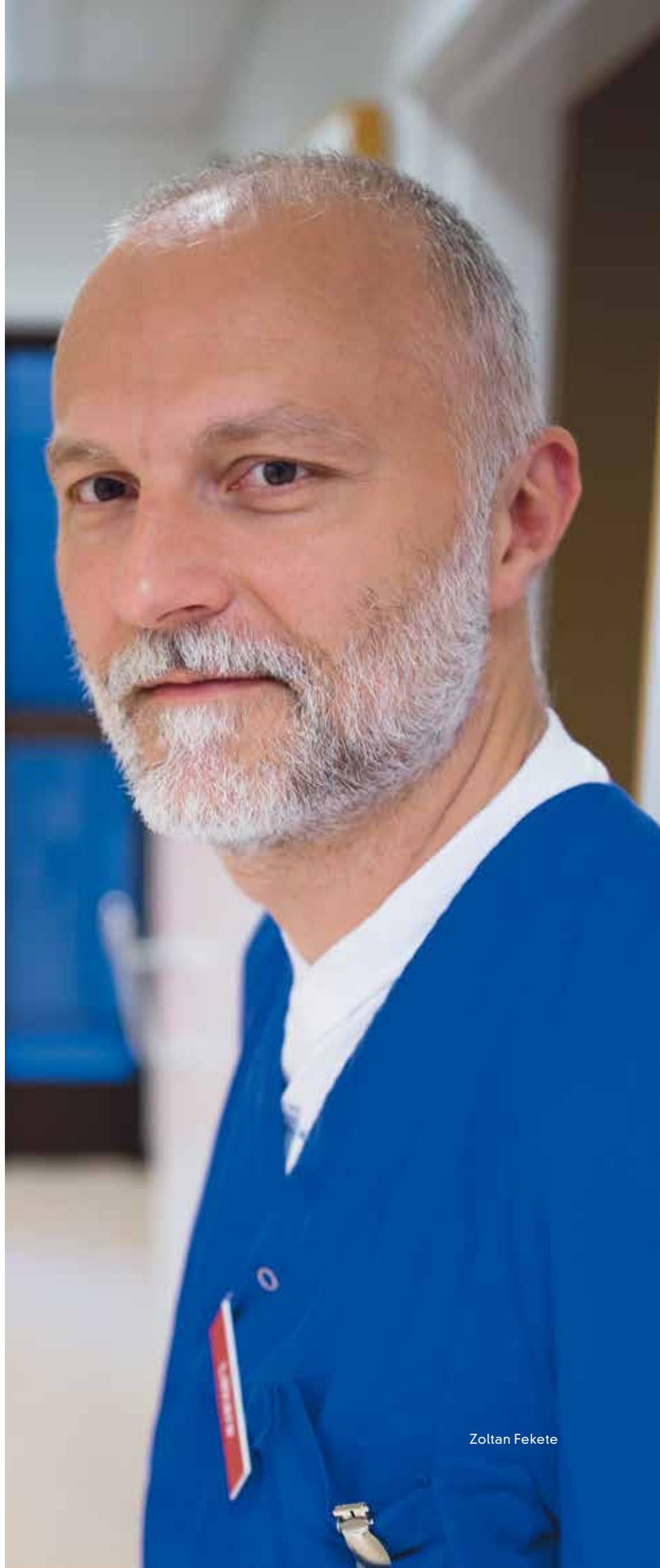
Det pågår ett större arbete för att ändra strukturen på hela sjukhuset.

– Det planeras omflyttning även för oss, och vi jobbar stenhårt med att få ett samlat strokeflöde så att patienterna hamnar på en och samma avdelning, både vad gäller akut- och rehabiliteringsfasen. De ska inte ens behöva byta rum innan de är klara för fortsatt vård utanför sjukhuset. Den genomsnittliga vårdtiden för hela strokekedjan ligger idag hos oss på ca 9 dagar, berättar Zoltan Fekete.

Det blir en ”ren” strokeavdelning och ytterligare en avdelning med ca 10–12 vårdplatser för övriga neurologiska tillstånd. Flytten till nya mer centrala delar av sjukhuskomplexet minskar sträckor som personalen behöver springa vid larm och strokepatienterna kommer närmare sjukhusets diagnostiska centra med bland annat röntgen. Kliniken har förbättrat vårdkvaliteten och därmed vårdresultatet avsevärt de senaste åren, att nu få en samlad strokekedja är en av de sista större pusselbitarna för en fullvärdigare vård.

AKUTBEHANDLINGSTEAM PÅ HJUL

I väntan på den stora flytten har man under åren utvecklat ett akutteam på hjul. Utifrån det triageschema som används redan i ambulansen kan Zoltan och hans kolleger se till att deras akutteam snabbt är på plats för att möta patienten, anting-



Zoltan Fekete



Neurologisjuksköterskan Sara Ahlvin

Ovan nästa sida: Förbättringshjulet används både centralt och lokalt på kliniken.

”Teamet är specialutrustat med en fulladdad medicinryggsäck, och består av en neurologisjuksköterska och en neurolog på varsin cykel.”

en på akutmottagningen eller direkt på röntgen. Teamet är specialutrustat med en fulladdad medicinryggsäck, och består av en neurologisjuksköterska och en neurolog på varsin cykel.

– Vi kan ge propplösande behandling direkt på röntgen och även fortsätta behandla medan vi kör patienten till undersökningar eller vårdavdelning. Vi försöker hela tiden korta tiden mellan det att patienten kommer in tills trombolysbehandlingen startar, just nu ligger vi som bäst på ca 15 minuter, säger Zoltan Fekete, och ler omisskännligt stolt. Idag behandlas drygt 15 procent av stro-

kepatienterna med trombolys och antalet oberoende patienter tre månader efter stroke ligger på cirka 90 procent.

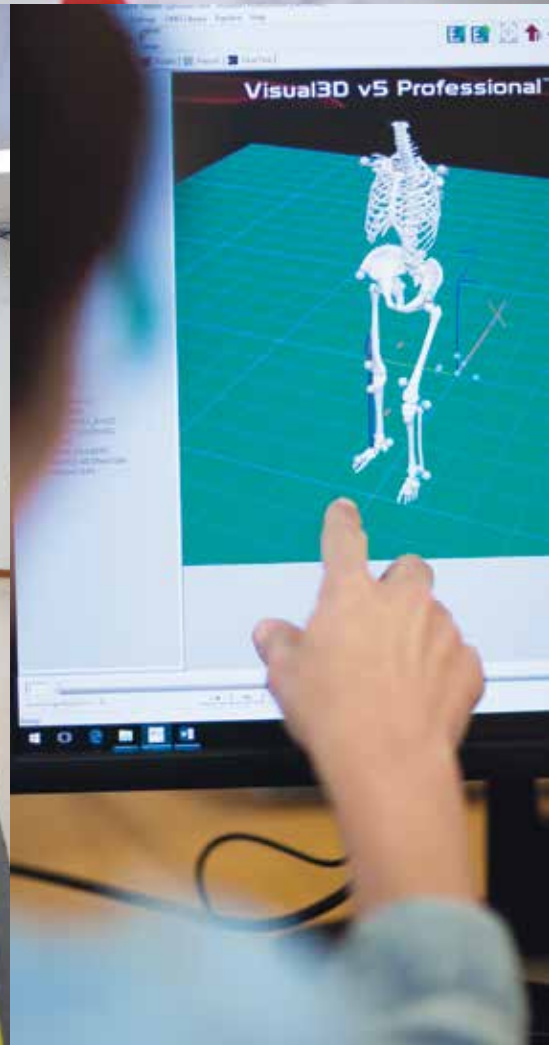
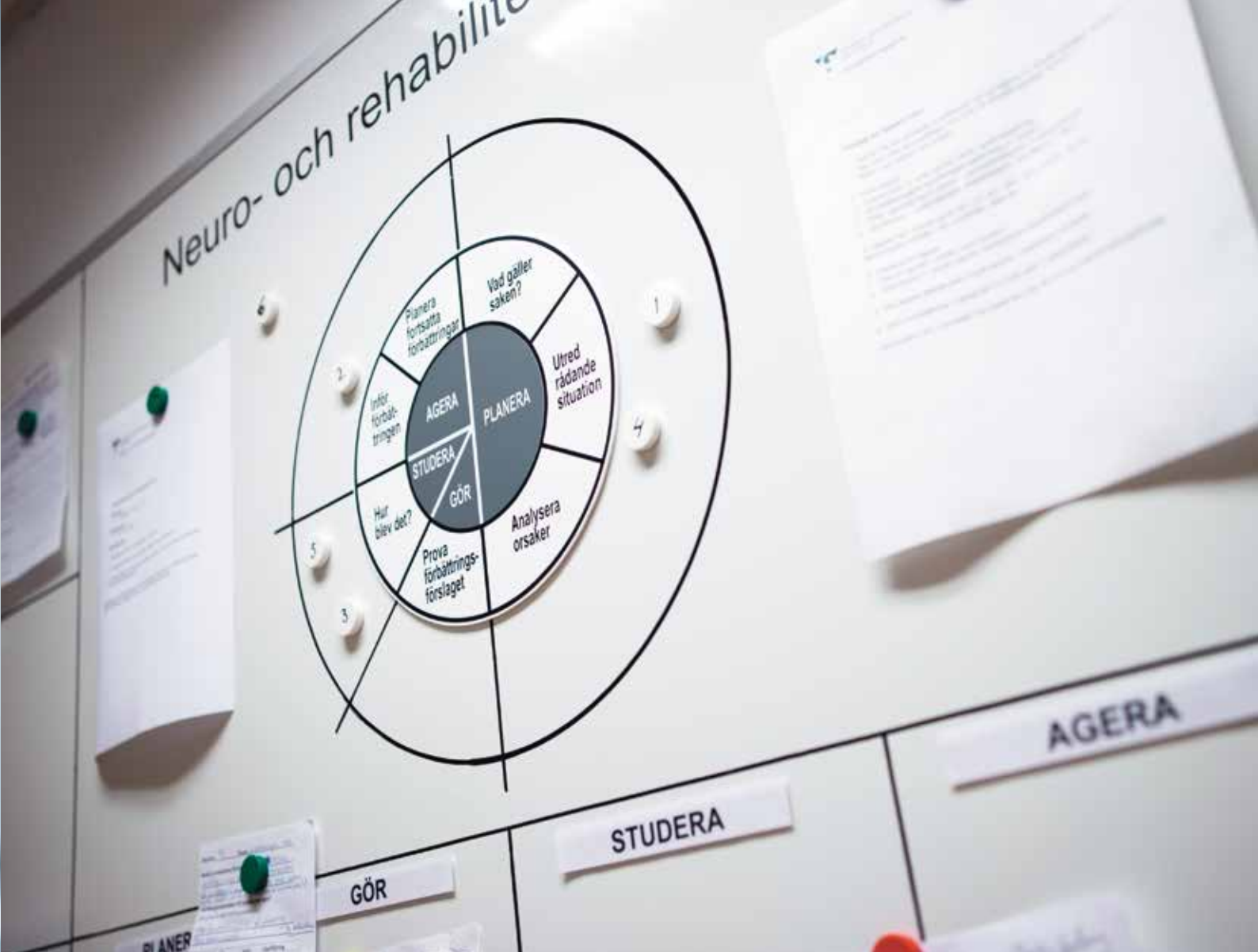
DAGLIG STYRNING MED HJÄLP AV FÖRBÄTTRINGSHJULET

För att få hela organisationen att öka sin vårdkvalitet och funktionalitet så jobbar man idag med ”Förbättringshjulet”, på svenska förkortat PGSA (planera, göra, studera, agera). Här handlar det om orden; behov, krav och mål, som sedan processas genom hela Förbättringshjulet. Centralt på kliniken finns en stor whiteboardtavla som samlar de övergri-

pande processerna på kliniken. Tårtbiten **Planera** fyller halva cirkeln och delas in i *Vad gäller saken*, *Utred rådande situation* och *Analysera orsaker*. De två orden **Gör** - *Prova förbättringsförslaget* och **Studera** - *Hur blev det* delar på en fjärde del. Sista tårtbiten **Agera** inrymmer *Inför förbättringen* och *Planera fortsatta förbättringar*.

På strokeavdelningen behövdes en påtagligare struktur för förbättringsarbetet. Något som var lättöverskådligt, med mätbar dokumentation som tålde jämförelse. Man införde även ”Daglig styrning” som ger nya standarder och använde även här förbättringshjulet som hjälp. I personalrummet finns idag två whiteboardtavlor, en för Strokeprocessen och en för mer övergripande aktuella aktiviteter för avdelningen.

– Till exempel vill vi dagligen mäta alla nya strokepatienters sväljförmåga genom ett enkelt sväljtest. Men hur väl vi än informerade om detta lyckades vi



Med hjälp av 12 kameror filmas, registreras och mäts rörelse och rörelsekraften när patienten går på löpbanan.

inte få personalen att göra och dokumentera att uppgiften utförts. Att förändra beteenden är svårt. Då införde vi "Daglig styrning" som hjälper oss att "tvinga" folk att välja det rätta, berättar Zoltan Fekete.

I detta fall innebär det att en namngiven person varje dag ansvarar för att sväljtesterna är gjorda. Genom en enkel pinnstatistik blir det sedan lätt att överblicka och följa. Nu är utförda sväljtest oftast uppe i 100 procent och om ett tag har arbetsuppgiften blivit den nya standarden och man kan släppa kontrollen och ta itu med ett nytt problem eller uppgift som behöver förbättras.

– Det räcker med max 2–3 aktiviteter att mäta åt gången. Sedan är det viktigt med positiv feedback när målet uppnås, säger Zoltan Fekete.

MÅNGFALDENS SYNERGIEFFEKTER

På en så stor klinik kan de resurser som finns växa sig stora och starka och serva flera enheter samtidigt. Vi fick under vår intervju besöka flera välanvända funktioner vad gäller rehabilitering. En viktig del av behandlingen är att patienten ska återfå så mycket som möjligt av sin rörelseförmåga. På sjukhusets gång- och rörelselaboratorium har man möjlighet att göra avancerade analyser av patienternas rörelsemönster med hjälp av datoranimationer i 3D.

– Patienten har enbart underkläder på sig och förses med 20 reflexförsedda elektroder på aktuella platser på kroppen. Vi kan även lägga till trådlösa EMG-elektroder, för att mäta aktiviteten i muskelcellerna. Med hjälp av 12 kameror filmas, registreras och mäts rörelse och rörelsekraften när patienten går på löpbanan, berättar Inma Alonso Rydlinge.

Hon är fysioterapeut och specialutbildad för att sköta undersökningarna och göra analyserna. Laboratoriet är mycket avancerat och hon tror att det bara finns ett 10-tal liknande labb igång i klinisk miljö i Sverige, övriga används inom forskningen. Vanliga patienter på gång- och rörelselabbet är stroke- och MS-patienter och barn med CP.

– Resultaten används för att avgöra vilken typ av behandling patienten behöver. Vi kan också snabbare utvärdera effekter av mediciner och behandlingar, säger Zoltan Fekete.



I rehab-trädgården finns möjlighet för mental återhämtning.



Rehab-
trädgård



Sedan får vi en rundtur på Rehab-centrum tillsammans med Inma Alonso Rydlinge. Vi passerar syslöjdsverkstan, snickeriet och ut i rehabiliteringsträdgården. Där utförs specifik träning i utomhusmiljö och det finns en trivsamt liten bod med trädgårdsredskap. Men trädgården är även tillgänglig för ett parti boule, en promenad eller en stunds avkoppling i rogivande miljö.

FRÅN STROKENÅLEN TILL UNIVERSITETSUTBILDNING

Det är alltid intressant att höra vilka kringaktiviteter en klinik har, detta säger ofta mycket om engagemang och framtidstro. Kliniken i Borås är med jämna mellanrum ute och föreläser för patientföreningar med flera. Kliniken deltar gärna i proaktiva events som den nationella strokekampanjen 2014, då man var ute i stan och informerade om vikten av tidigt upptäckt. Sedan 2008 har man även startat en intern utbildning "Strokenålen" kring stroke och strokevård. Utbildningen erbjuds både till sjukhuspersonal och omsorgspersonal i kommunen och ger kunskap som kan förebygga sjukdom samt ge bättre eftervård. Även en del av läkarutbildningens neurologikurs vid Sahlgrenska akademien är förlagd till kliniken i Borås. På så sätt etablerar man kontakt med läkarstudenter som förhoppningsvis kan komma att söka både praktikplatser och jobb på kliniken i framtiden.

FORSKNINGSPROJEKT OCH FRAMTIDSPLANER

Kliniken har varit med i kliniska studier, bland annat i Strokefinder-studier i samarbete med Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Chalmers och Sahlgrenska akademien. "Strokefindern" är en mikrovågshjälm vars syfte är att snabbt kunna skilja på stroke orsakad av propp eller blödning. Apparaturen är liten och mobil vilket innebär att den skulle kunna användas direkt i ambulansen. Resultaten är ännu inte publicerade. Nu närmast väntar en MS-studie.

– Vi har flera disputerade läkare och även en disputerad logoped som postdoc-forskar på Oxford universitet. Hon är en stor resurs för oss i strokeprocessteamet. Vi har även en arbetsterapeut som håller på att doktorera, säger Zoltan Fekete.

Inom ramen för regionala strokerådet har man jobbat med att ta fram regionala riktlinjer kring ett behandlingsalternativ med propplösande medel i kombination med trombektomi. I flera stora studier har man sett en minskning av funktionsnedsättningen med ytterligare 50 procent vid denna typ av kombinationsbehandling.

– Vi har också haft ett regionalt förbättringsprogram som heter "Jämlig strokevård" där vi fått pengar från regionen i syfte att förbättra den senare delen av strokekedjan. Vi har nu hittat bättre former för att lämna över den av oss påbörjade individuella vårdplanen till kommunen och primärvården.

UTVÄRDERING MED KRITISKA MÅL OCH MÅTETAL

Men allt jobb är ogjort om man inte utvärderar sina insatser. På kliniken har man kontinuerlig uppföljning för alla enheter i en mall kallade "Kritiska mål och måttal", även detta uppsatt på en överskådlig whiteboard. Här utvärderas bland annat variabler som Väntetid första besöket hos läkare, Trycksår uppkomna på avdelning, Infektioner, Patient- och medarbetarenkäter, Sjukfrånvaro, Överbeläggningar och Ekonomiska resultat.

I STÄNDIG UTVECKLING

– Ett förbättringsområde för hela kliniken just nu är öppenvården där vi inte möter vårdgarantin på alla plan. Detta är något vi kommer att växla upp under hösten, avslutar Gunnar Helgesson.

Eftersom man utvecklat bra processverktyg att jobba utifrån, känner man stark tilltro till att även detta kommer falla väl på plats i en snar framtid. Kliniken är med andra ord i ständig utveckling och är ett exempel på hur en välorganiserad organisation ledd av eldsjälarna kan entusiasmera och lyfta en hel verksamhet till "En fullvärdigare vård".



SUSANNE LJ WESTERGREN
Frilansande medicin-journalist

Foto: ANDERS DEROS





JOSEFINE PERSSON

MSc, hälsoekonom och doktorand, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
josefine.persson.2@gu.se



CHRISTIAN BLOMSTRAND

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



PER WESTER

Professor och överläkare vid Umeå universitet och Karolinska Institutet
per.wester@umu.se



LARS-ÅKE LEVIN

Professor i hälsoekonomi, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet
lars-ake.levin@liu.se

1. Saver JL, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015; 372(24):2285-2295.

2. Jovin TG, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372(24):2296-2306.

3. Goyal M, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372(11):1019-1030.

4. Campbell BC, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015; 372(11):1009-1018.

5. Berkhemer OA, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372(1):11-20.

6. Aronsson M, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. Neurology 2016; 86(11):1053-1059.

7. Ghatnekar O. The burden of stroke in Sweden: studies on costs and quality of life based on Riks-Stroke, the Swedish stroke register, in Department of public health and clinical medicine. 2013, Umeå University.

Att behandla Hortons kan ge vem som helst huvudVÄRK

Tycker du det kan vara svårt att särskilja Hortons huvudvärk (klusterhuvudvärk) från migrän och veta hur du ska behandla? European Headache Federation har tagit fram en interaktiv och CME-ackrediterad utbildningsmodul som ger dig snabb och praktisk genomgång av Hortons huvudvärk och behandlingsalternativ. Modulen, som tar ca. en timme att gå igenom, är utvecklad av de främsta experterna i Europa och erbjuder såväl patientfall som handfast steg-för-steg-vägledning.

Registrera dig på **ehf-org.org**
så är du igång direkt!

This e-learning module is supported with an educational grant from Linde Healthcare

AGA gas AB, Linde Healthcare Tel 08-731 18 00 healthcare@se.aga.com





Kan beta-amyloids aggregeringsprocess manipuleras?

Alzheimers sjukdom karaktäriseras av nervcellsdöd i hjärnan och förekomsten av extracellulära amyloida plack som till största delen utgörs av aggregerade amyloid β -peptider ($A\beta$). I en ny studie har man funnit att molekylen p-FTAA kan förhindra formation av cytotoxiska $A\beta$ -former. Studien presenteras här av **Ann-Christin Brorsson**, docent i molekylär bioteknik, Linköpings universitet.

Det första symtomet i sjukdomsbilden vid Alzheimers sjukdom är problem med närminnet, men allteftersom sjukdomen fortskrider förlorar personen sin förmåga att utföra även de enklaste vardagssysslor, som att sköta sin hygien, laga mat med mera. En allmän hypotes är att de mindre lösliga aggregaten av $A\beta$, så kallade oligomerer, är giftiga och orsakar nervcellsdegenerering och att större och olösliga amyloida plack, som bildas i slutet av $A\beta$ s aggregeringsprocess, inte har någon giftverkan.^{1,2} Därför skulle en minskad nivå av $A\beta$ -oligomerer, med hjälp av molekyler som kan störa aggregeringsprocessen, kunna vara ett sätt att förhindra $A\beta$ s giftverkan på nervceller.

Flera forskningsresultat på en särskild grupp av självlysande konjugerade molekyler, så kallade luminescent conjugated oligothiophenes (LCOs), har vi-

sat att dessa molekyler kan binda till proteinaggregat och ge spektrala egenskaper som skiljer sig mellan olika morfologier på aggregaten.^{3,4} Av alla LCOs är p-FTAA (penta-formylthiophene acetic acid) den mest karaktäriserade molekylen, som även visat sig ha en förmåga att binda till de mindre oligomera aggregaten av $A\beta$.⁵ Denna egenskap hos p-FTAA väckte vårt intresse att undersöka om molekylen kunde förändra $A\beta$ s toxicitet. I en studie fann vi att p-FTAA motverkar ackumulering av toxiska $A\beta$ -oligomerer till förmån för bildandet av större och ogiftiga amyloida former, vilket visar att p-FTAA har egenskaper som skulle kunna användas för terapeutiska ändamål.

P-FTAA MINSKAR TOXICITETEN AV $A\beta$

För att undersöka om p-FTAA kunde påverka $A\beta$ s giftverkan exponerades

celler för olika aggregerade former av $A\beta$ med och utan tillsats av p-FTAA. Försöket visade att de $A\beta$ -aggregat som bildas tidigt i aggregeringsprocessen har störst giftverkan på cellerna och att gifteffekten avtar för de aggregat som bildas senare i aggregeringsprocessen. I närvaro av p-FTAA ökade överlevnadsgraden för cellerna markant och utseendet på cellerna återgick från att vara kraftigt deformerade till det normala, vilket visade att p-FTAA kan förhindra $A\beta$ -toxicitet.

P-FTAA PÅSKYNDAR FORMATION AV OLÖSLIGA $A\beta$ -AGGREGAT

Cellförsöken gav oss information om att små $A\beta$ -oligomerer har störst giftverkan och att p-FTAA har en räddande effekt, men på vilket sätt kunde p-FTAA skydda cellerna mot giftiga $A\beta$ -aggregat? För att nysta i frågan gjorde



”Därför skulle en minskad nivå av A β -oligomerer, med hjälp av molekyler som kan störa aggregeringsprocessen, kunna vara ett sätt att förhindra A β s giftverkan på nervceller.”

vi ett försök där vi analyserade halten lösliga och olösliga A β -aggregat vid olika tidpunkter under aggregeringsprocessen av A β med och utan p-FTAA. Resultatet visade att p-FTAA förskjuter jämvikten mellan lösliga och olösliga A β -aggregat, till förmån för formation av olösliga A β -former. Försöket visade därmed att p-FTAA reducerar A β s giftverkan genom att minska populationen av lösliga A β -former som är toxiska och främja formation av olösliga A β -former som inte har någon giftverkan.

P-FTAA UNDERLÄTTAR FORMATION AV AMYLOIDA A β -FORMER

För att ytterligare undersöka effekten av p-FTAA på A β s aggregeringsprocess använde vi en antikropp som specifikt kan detektera amyloida proteinaggregat. I detta försök kunde vi se att när A β aggregerade tillsammans med p-FTAA

bildades amyloida aggregat betydligt tidigare i aggregeringsprocessen jämfört med då A β aggregerade utan p-FTAA. För att kontrollera aggregatens amyloida egenskaper analyserades dessa ytterligare med en spektroskopisk metod, så kallad cirkulär dikroism, vilket bekräftade att aggregaten hade en amyloid karaktär.

P-FTAA ÖKAR STABILITETEN OCH REDUCERAR HYDROFOBICITETEN HOS A β -AGGREGAT

Vår studie hade nu visat att p-FTAA påskyndar formation av olösliga A β -aggregat som inte är giftiga för cellen och som har en amyloid karaktär. I vårt nästa försök ville vi undersöka om specifika egenskaper kunde skilja sig mellan amyloida A β -aggregat som bildats med eller utan p-FTAA. Vi fann att amyloida aggregat som bildats i närvaro

av p-FTAA både hade en högre stabilitet och var mindre hydrofoba jämfört med amyloida A β -aggregat som bildats i frånvaro av p-FTAA. Detta resultat visade att p-FTAA kan förhindra att A β -oligomerer, med en potentiell giftverkan, lossnar från större amyloida aggregat samt att p-FTAA minskar exponeringen av hydrofoba ytor på aggregerade A β -strukturer, vilket skulle kunna reducera deras giftverkan då dessa aggregat blir mindre benägna att binda till hydrofoba cellytor. Vi testade även kapaciteten hos amyloida aggregat, med och utan p-FTAA, att fungera som ett startmaterial till bildning av nya A β -aggregat och fann att p-FTAA kan reducera denna egenskap hos A β -aggregat, vilket därmed indikerar att p-FTAA även skulle kunna motverka spridning av A β i hjärnan.

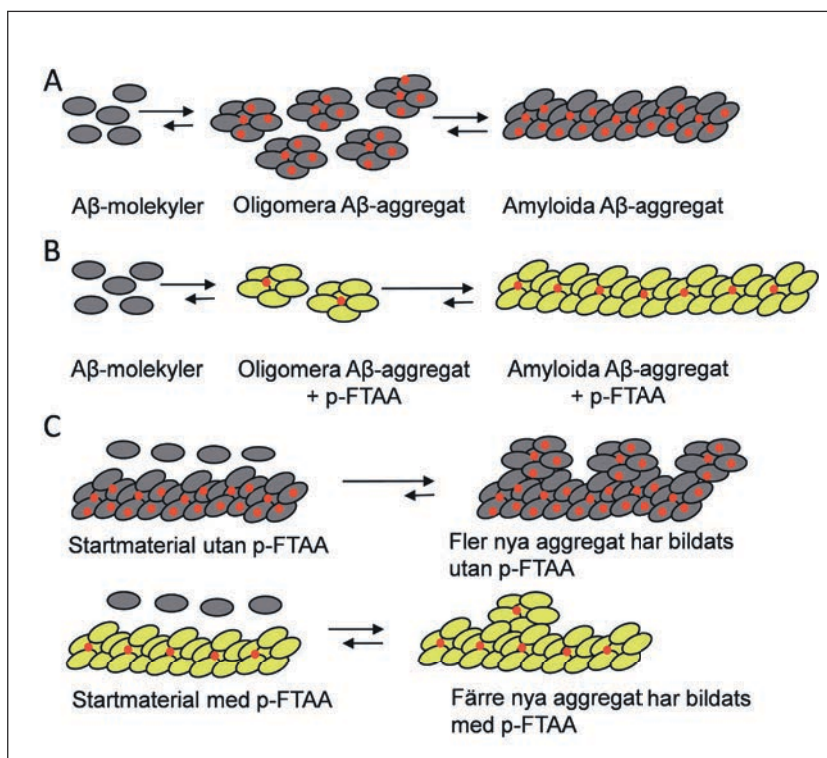


Bild 1. A) Aggregeringsprocessen av Aβ initieras av att enskilda Aβ molekyler klibbar fast vid varandra och bildar oligomera Aβ-aggregat med cytotoxiska egenskaper som minskar i takt med att större Aβ-aggregat bildas. I slutet på aggregeringsprocessen bildas inerta amyloida aggregat. B) p-FTAA binder till de oligomera Aβ-aggregaten (visualiserat i gult) och påskyndar formation av amyloida aggregat vilket leder till att populationen av giftiga Aβ-oligomera reduceras till förmån för bildning av större inerta Aβ-aggregat. p-FTAA både ökar stabiliteten och reducerar exponeringsgraden av hydrofoba ytor på aggregerade Aβ-strukturer (visualiserat i rött). C) p-FTAA reducerar kapaciteten hos amyloida Aβ-aggregat att fungera som startmaterial för formation av nya Aβ-aggregat.

“Cellförsöken gav oss information om att små Aβ-oligomera har störst giftverkan och att p-FTAA har en räddande effekt, men på vilket sätt kunde p-FTAA skydda cellerna mot giftiga Aβ-aggregat?”

HUR KAN VÅRA RESULTAT ANVÄNDAS I JAKTEN PÅ ETT LÄKEMEDEL MOT ALZHEIMERS SJUKDOM?

I bild 1 illustreras en sammanfattning av resultaten från vår studie som visar att p-FTAA kan påverka Aβs aggregeringsprocess och förhindra cytotoxicitet genom att minska halten av oligomera Aβ-former till förmån för bildning av amyloida Aβ-aggregat. Dessa aggregat har en högre stabilitet och en lägre exponeringsgrad av hydrofoba ytor samt

en försämrad förmåga att generera nya Aβ-aggregat jämfört med Aβ-aggregat som bildas utan p-FTAA. Användningen av terapeutiska medel för Alzheimers sjukdom som främjar Aβ-aggregering mot en olöslig amyloid struktur är kontroversiell eftersom utsträckningen, i vilken Aβ-plackbelastning påverkar nervcellsdegenerering och synaptisk förlust i hjärnan, inte har fastställts. Det har föreslagits att perifert lokaliserat Aβ-plack är ansvarigt för axondystrofi

och synaptisk degenerering⁶ och att det perifera området av plack står i jämvikt med lösliga oligomera Aβ-former som skulle kunna vara involverade i sjukdomsförloppet². Dessutom kan oligomera Aβ-former bildas via sekundär nukleering vilket kräver en yta av amyloida aggregat.⁷ Däremot kan friska individer med en tung belastning av plack fortfarande ha normala kognitiva funktioner, vilket visar att plack också kan vara helt inert med avseende på nervcellsdegenerering och synaptisk förlust.⁸ En molekyl som accelererar Aβs aggregeringsprocess kan vara av terapeutisk nytta eftersom den kan binda in lösliga toxiska Aβ-oligomera till inerta aggregat och främja formationen av amyloida plack. Detta skulle medföra att populationen av giftiga Aβ-former reduceras till förmån för formation av större inerta aggregat. Vår studie visar att p-FTAA inducerar en stabilitet i konformationen hos amyloida Aβ-aggregat, vilket hypotetiskt skulle kunna påverka balansen mellan olika Aβ-former mot amyloida plack och därmed motverka att hjärnans nervceller utsätts för giftiga Aβ-former. Aβs aggregeringsprocess skulle även kunna manipuleras så att aggregeringsvägen helt blockeras för att undvika formation av giftiga Aβ-aggregat. Vi har funnit att proteinet lysozym innehar denna egenskap och våra studier på detta system visar att lysozym kan binda till enskilda Aβ-molekyler och helt stoppa fortsatt aggregering till förmån för bildning av giftfria komplex mellan lysozym och Aβ. Lysozym kan förhindra giftverkan hos Aβ både i cellsystem och i bananflugor.^{9,10} Forskningen kring Alzheimers sjukdom är en ständig kamp mot tiden för att hitta det ultimata botemedlet som kan förhindra att fler människor drabbas och det återstår att se vad som blir lösningen på denna utmaning.



ANN-CHRISTIN BRORSSON
Docent i molekyllär bioteknik,
Linköpings universitet
anki@ifm.liu.se

REFERENSER

1. Tomic JL, Pensalfini A, Head E and Glabe CG. Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction. *Neurobiol Dis* 2009; 35:352-358.
2. Cheng IH, Searce-Levie K, Legleiter J, Palop JJ, Gerstein H, Bien-Ly N, Puolivali J, Lesne S, Ashe KH, Muchowski PJ and Mucke L. Accelerating amyloid-beta fibrilization reduces oligomer levels and functional deficits in Alzheimer disease mouse models. *J Biol Chem* 2007; 282:23818-23828.
3. Klingstedt T, Aslund A, Simon RA, Johansson LB, Mason JJ, Nystrom S, Hammarstrom P and Nilsson KP. Synthesis of a library of oligothiophenes and their utilization as fluorescent ligands for spectral assignment of protein aggregates. *Org Biomol Chem* 2011; 9:8356-8370.
4. Klingstedt T and Nilsson KP. Conjugated polymers for enhanced bioimaging. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810:286-296.
5. Hammarstrom P, Simon R, Nystrom S, Konradsson P, Aslund A and Nilsson KP. A fluorescent pentameric thiophene derivative detects in vitro-formed prefibrillar protein aggregates. *Biochemistry* 2010; 49:6838-6845.
6. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, Adams KW, Mielke ML, Garcia-Alloza M, Micheva KD, Smith SJ, Kim ML, Lee VM, Hyman BT and Spires-Jones TL. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:4012-4017.
7. Cohen SI, Linse S, Luheshi LM, Hellstrand E, White DA, Rajah L, Otzen DE, Vendruscolo M, Dobson CM and Knowles TP. Proliferation of amyloid-beta42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:9758-9763.
8. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolkowski SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM and Klunk WE. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; 65:1509-1517.
9. Helmfors L, Boman A, Civitelli L, Nath S, Sandin L, Janefjord C, McCann H, Zetterberg H, Blennow K, Halliday G, Brorsson AC and Kågedal K. Protective properties of lysozyme on β -amyloid pathology: implications for Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 2016; 83:122-133.
10. Sandin L, Bergkvist L, Nath S, Kielkopf C, Janefjord C, Helmfors L, Zetterberg H, Blennow K, Li H, Nilsberth C, Garner B, Brorsson AC and Kågedal K. Beneficial effects of increased lysozyme levels in Alzheimer's disease modelled in *Drosophila melanogaster*. *FEBS Journal* 2016, in press.

XADAGO
(safinamid)

Ny tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år

Referens: Xadago SPC 2016/01.

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F) Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan till sent stadium med symtomfluktuationer. Varning & försiktighet: Vänligen läs produktresumén innan förskrivning. Samtidig användning med SSRI och MAO-hämmare, nedsatt leverfunktion, näthinneförtvining, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Kontakt: Nigaard Pharma AS, Medicin Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com Baserad på produktresumé: 2016/05. Se www.fass.se för mer information.

Zambon

A man with a shaved head and a light beard is sitting in a black wheelchair. He is wearing a light blue button-down shirt and khaki pants. He is smiling and holding a white corded telephone receiver to his ear with his right hand. The background is a textured, reddish-brown wall. The text "Nationella riktlinjer för vård av MS och Parkinsons sjukdom" is overlaid on the left side of the image.

Nationella riktlinjer för vård av MS och Parkinsons sjukdom



Socialstyrelsen har med start hösten 2014 tagit fram de första nationella riktlinjerna för vård av MS och Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna har nu varit ute på remiss för inhämtning av synpunkter och kritik och kommer att ta sin slutgiltiga form i slutet av 2016. Under våren hölls regionala seminarier för information, diskussion och analys av vilka konsekvenser de föreslagna riktlinjerna kan få för hälso- och sjukvården i Sverige. Riktlinjerna utgör rekommendationer som ska fungera som stöd för styrning och fördelning av resurser vid vård av MS och Parkinsons sjukdom, samt som underlag för öppna och systematiska prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Riktlinjerna riktar sig i första hand till politiker, tjänstemän, verksamhetschefer och andra ledare inom sjukvården, men även till yrkesverksamma inom vård och omsorg.

Processen för rekommendationerna har omfattat att identifiera tillstånd som är väsentliga för MS och Parkinsons sjukdom och para ihop dessa med relevanta åtgärder. Ett vetenskapligt kunskapsunderlag har tagits fram för värdering av varje tillstånds- och åtgärdspar och utifrån detta har en gradering av det vetenskapliga underlaget gjorts enligt GRADE (starkt, måttligt starkt, begränsat, otillräckligt). Därefter har en prioritering gjorts utifrån tillståndens svårighetsgrad, åtgärdernas effekt samt kostnadseffektivitet. I de fall där vetenskapligt underlag saknats har värdering av åtgärdens effekt gjorts utifrån beprövad erfarenhet med hjälp av ett systematiskt konsensusförfarande.

RIKTLINJER FÖR MS

En prevalensmätning för 31 december 2008 visade att ca 17.500 individer hade MS i Sverige med en könsfördelning på 2,35 gånger fler kvinnor än män (Ahl-

gren et al, 2010). Idag skattas antalet personer med MS i Sverige till ca 20.000 med ca 900–1.000 nya fall årligen (Ahlgren et al, 2014). De flesta insjuknar mellan 20 och 45 år, men prevalensen är högst mellan 45 och 70 års ålder, då 1 av 200 kvinnor har MS. Utan behandling leder MS ofta till funktionsnedsättningar som ger konsekvenser psykiskt, socialt och medicinskt med stora hälsoekonomiska effekter för samhället. Med ökad grad av funktionsnedsättning minskar livskvalitet och arbetsförmåga, och kostnaderna för MS ökar dramatiskt vid svårare funktionsnedsättningar (Kobelt et al, 2005). Sjukdomens svårighetsgrad understryks av en förkortad livslängd på 7–14 år (Scalfari et al, 2013). Sedan drygt 20 år tillbaka kan den bakomliggande sjukdomsdrivande MS-inflammationen hämmas med immunmodulerande behandling. Därmed kan sjukdomsförloppet ändras och risken för funktionsnedsättningar minska. Tidig diagnos och tidigt påbörjad immunmodulerande behandling har sannolikt stor betydelse för en förbättrad prognos. Riktlinjerna tar upp diagnostik, immunmodulerande och symtomatiska behandlingar. Multidisciplinära MS-team, tillgång till MS-sjuksköterska och sammanhängande teamrehabilitering har lyfts fram i riktlinjerna som viktiga komponenter i MS-vården. Ett allsidigt omhändertagande av personer med MS eftersträvas. För att säkerställa säker behandling och kontinuerlig utvärdering föreslås att resurser ska avsättas för klinisk och radiologisk monitorering av sjukdomen.

CENTRALA REKOMMENDATIONER FÖR MS

De rekommendationer som bedöms få störst konsekvenser för organisation och ledning av MS-vården har Socialstyrelsen lyft fram i de så kallade centrala rekommendationerna. Dessa kan innebära att ytterligare resurser behöver tillföras för att kunna tillgodose lokala och regionala behov. Det gäller diagnostik, behandling och rehabilitering av MS. Prioriteringen görs med gradering 1–10, *FoU* (behandling inom ramen för kliniska studier) och *icke-göra*. Åtgärder med prioritering 1–4 bör göras, 5–7 *kan göras* och 8–10 *kan i undantagsfall göras*.

Diagnostik av MS

Socialstyrelsen rekommenderar att neurologisk expertbedömning görs vid radiologiskt isolerat syndrom (RIS). Misstanke om RIS föreligger hos en person som saknar symtom på MS, men som genomgått en magnetkameraundersökning av annan anledning, och där fynden inger misstanke om MS. Syftet är att identifiera personer med hög risk för MS för att möjliggöra tidig behandling (prio 2).

Undersökning av cerebrospinalvätska vid misstanke om MS är en diagnostisk åtgärd som prioriterats högt (prio 2), men som inte tagits upp som en central rekommendation i remissversionen.

Sjukdomsmodifierande behandling av MS

Sjukdomsaktiviteten med skov och bildning av nya MS-lesioner är högst under sjukdomens tidiga skede. Den bakomliggande orsaken är inflammationen i CNS, vilken också förefaller vara huvudorsaken till den tidiga degenerationen med ökad atrofiutveckling av hjärna och ryggmärg. En neuroaxonal förlust i både vit och grå substans leder till ökande funktionsförlust. Sedan mitten av 1990-talet kan dessa processer hämmas med sjukdomsmodifierande behandling och sjukdomsförloppet kan därmed förbättras. Under åren har allt fler sjukdomsmodifierande behandlingar blivit godkända och tillgängliga för inflammatoriskt aktiv MS. Tidigt insatt behandling förbättrar prognosen. Samtliga behandlingar inriktas på att modulera eller hämma immunsystemet. Vanligtvis startas den sjukdomsmodifierande MS-behandlingen med något av första linjens läkemedel (interferon beta, glatirameracetat, teriflunomid, dimetylfumarat) som anses ha moderat effekt och vara säkra. Vid sjukdomsgenombrott under behandling eskaleras behandlingen till andra linjens behandling (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab) som är effektivare men innebär större risker. I mycket svåra fall med hög sjukdomsaktivitet trots sjukdomsmodifierande behandling kan autolog hematopoetisk stamcellstransplantation utgöra ett behandlingsalternativ. Degeneration med ökad atrofi av hjärna och ryggmärg är åtminstone inledningsvis beroende av den inflammatoriska akti-

viteten. Även dessa degenerativa processer påverkas av behandlingen.

I remissversionen är behandling av kliniskt isolerat syndrom (CIS) och första MS-skovet en central rekommendation. CIS innebär att det föreligger hög misstanke om MS, men att kriterierna för diagnosen ännu inte uppfyllts. Flera studier med behandling av olika godkända MS-läkemedel vid CIS har visat att effekten på sjukdomsaktivitet är högre vid tidigt inledd behandling. MS-läkemedelsbehandling med interferon beta, glatirameracetat, teriflunomid och dimetylfumarat har i remissversionen fått prioritet 2–4. Immunoglobuliner i hög dos har fått prioritet 6. D-vitaminbehandling har bedömts kräva ytterligare vetenskapligt underlag innan det kan bli en generell rekommendation (FoU).

Behandling vid aktiv skovvis MS. Detta tillstånd omfattar dels obehandlad MS där sjukdomsaktiviteten bedöms vara så hög att effektivare MS-läkemedel bör användas, dels MS där kvarstående klinisk eller radiologisk aktivitet föreligger trots insatt immunmodulerande behandling. Natalizumab-behandling bör användas för personer med MS som saknar antikroppar för JC-virus (prio 1). I Sverige är cirka hälften av befolkningen bärare av en JC-virusinfektion. Denna ger vanligtvis inga symtom. Men vid nedsatt immunförsvar, till exempel under behandling med vissa MS-läkemedel (störst risk med natalizumab), kan behandlingen ge upphov till en mycket allvarlig encefalit, kallad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Vid antikroppspositivitet för JC-virus är risken för PML mycket låg första behandlingsåret med natalizumab, varefter den ökar, för att efter 2 år närma sig en årlig risk på 1 procent. Natalizumab-behandling mer än 12 månader av personer med MS och positiv JC-virusantikroppsstatus har därför givits prioritet 8. Behandling med fingolimod, alemtuzumab och hematopoetisk stamcellstransplantation har alla fått prioritet 3 i remissversionen. Pulsbehandling med metylprednisolon som tillägg till interferon beta har fått låg prioritet (prio 10) och bedöms inte utgöra behandlingsterapi som monoterapi (icke göra).

Sjukdomsmodifierande behandling vid obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet. Begreppet progressiv MS har utgått från det kliniska förloppet. I cirka 10 procent av fallen med nydebuterad MS startar sjukdomen med en gradvis ökande funktionsförlust, primärprogressiv MS (PPMS). De som insjuknat med skovvist förlöpande MS kommer efter 15–20 år (medelvärde) övergå till sekundärprogressiv MS (SPMS). Under båda dessa förlopp kan inflammatorisk aktivitet förekomma med skov eller som nya MS-lesioner vid uppföljning med magnetkamera. Behandling med sjukdomsmodifierande behandling bör erbjudas vid obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet (prio 3).

Sjukdomsmodifierande behandling vid obehandlad progressiv MS utan inflammatorisk aktivitet. Eftersom samtliga sjukdomsmodifierande behandlingar har immunmodulerande eller immun-suppressiv effekt så bör progressiv MS utan symtom eller fynd som talar för inflammatorisk aktivitet i CNS inte behandlas (icke göra).

Utöver de sjukdomsmodifierande behandlingarna som tagits upp i de centrala rekommendationerna bör behandling med metylprednisolon (prio 3) liksom plasmaferesbehandling (prio 3) erbjudas personer med akuta respektive svåra akuta skov. Det vetenskapliga underlaget för behandling av RIS med inflammatorisk aktivitet på magnetkameraundersökning är ännu svagt varför behandling föreslås vara indicerat endast i undantagsfall (prio 8). Efter insättning av interferon beta kan neutraliserande antikroppar (NAB) utvecklas vilka hämmar eller blockerar behandlingseffekten. Risken för NAB skiljer sig påtagligt mellan de olika interferon beta-preparaten. NAB kontrolleras efter 12 respektive 24 månaders behandling och därefter vid behov. Vid positivt NAB-test bör behandling med interferon beta bytas mot annan sjukdomsmodifierande behandling (prio 1). Vid behandling med natalizumab är risken för blockerande antikroppar betydligt lägre. Neutraliserande antikroppar mot natalizumab utvecklas som regel inom 6 månader och vid positivt test bör behandlingen med natalizumab ersättas

av annan sjukdomsmodifierande behandling (prio 1).

Symtomatisk behandling av MS

Symtomatologin är mycket varierande vid MS och mängden symtom och deras svårighetsgrad ökar framför allt under det progressiva förloppet då funktionsnedsättningen gradvis ökar. Socialstyrelsen har i riktlinjerna huvudsakligen inriktat sig på symtom och funktionshinder med tillhörande åtgärder som särskiljer MS från andra tillstånd. Detta innebär att de mest använda behandlingarna av till exempel depression, neuropatisk smärta och förstoppning inte tagits upp eftersom åtgärderna och effekterna av behandlingarna vanligtvis inte skiljer sig från de allmänt vedertagna.

Behandling av MS-relaterad trötthet. MS-relaterad trötthet eller fatigue är mycket vanligt, uppträder ofta tidigt i sjukdomsförloppet och är inte relaterad till graden av övrig funktionsnedsättning. Inte sällan utgör MS-relaterad trötthet en betydande orsak till nedsatt arbetsförmåga. I remissversionen rekommenderas att MS-relaterad trötthet *kan* behandlas med kurser för hantering av MS-relaterad trötthet, styrketräning och konditionsträning (prio 6). Effekten av läkemedelsbehandling har begränsat vetenskapligt stöd. Behandling med amantadin eller modafinil bör enbart i undantagsfall erbjudas vid MS-relaterad trötthet (prio 10).

Läkemedelsbehandling av svår spasticitet. Svår spasticitet förekommer huvudsakligen vid progressiv MS då ofta para-, tetra- eller hemipareser gradvis utvecklas. Vid fokal eller regional spasticitet bör intramuskulär botulinumtoxinbehandling erbjudas och när spasticiteten är mer utbredd rekommenderas kontinuerlig intratekal baklofenbehandling via pump (prio 4).

Behandling av svår blåsdysfunktion. Överaktiv blåsa med trängningar och ibland inkontinens är den vanligaste blåsdysfunktionen vid MS och behandlas oftast med perorala antikolinerga läkemedel. Svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter och förhöjd resturin bör behandlas med ren intermittent kateterisering (RIK) (prio 2) och

om peroral behandling inte ger fullständig effekt bör intravesikala botulinumtoxininjektioner prövas (prio 2).

Tillstånd och åtgärder som inte tas upp som centrala rekommendationer i remissversionen är svår dysfagi som behandlas med gastrostomi (prio 3), fampridinbehandling av gångsvårigheter (prio 7), baklofenbehandling av lättmättlig spasticitet (prio 6), behandling med munspray innehållande cannabinoider (prio 10), peroral behandling av blåsdysfunktion med antikolinergika (prio 4) eller desmopressin (prio 4).

Kontinuerlig uppföljning vid MS

Att göra en värdering av sjukdomsaktivitet, symtomatologi och funktionsförlust är en förutsättning för att kunna ge adekvat sjukdomsmodifierande behandling, rätt symtomatisk behandling och vidta rehabiliterande åtgärder. Återkommande kontrollundersökningar vid MS, CIS och RIS med minst ett årligt läkarbesök och en cerebral magnetkameraundersökning har fått hög prioritet (prio 2).

RIKTLINJER FÖR PARKINSONS SJUKDOM

Parkinsons sjukdom (PD) är en kroniskt progressiv neurodegenerativ sjukdom som förekommer i alla delar av världen. I Sverige räknar vi med en prevalens på 1,5–2 per 1.000 invånare och därmed 15.000–20.000 personer med Parkinsons sjukdom i landet. Den årliga incidensen skattas till 1 per 10.000 invånare och den kumulativa incidensen, det vill säga livstidsrisken att få Parkinsons sjukdom är cirka 3 procent. Den vanligaste insjuknandeåldern är 60–70 år, men en del individer får sjukdomen betydligt tidigare än så; cirka 15 procent av personerna är under 50 år när de motoriska symtomen ger sig tillkänna.

Omkring 5–10 procent av personerna med Parkinsons sjukdom har en rent genetiskt orsakad sjukdom. Hos övriga 90–95 procenten anses genetiska riskfaktorer spela en roll, men vad som utlöser sjukdomsprocessen hos dessa individer är oklart. Under senare år har det blivit alltmer tydligt att sjukdomen sprids från cell till cell på ett prionliknande sätt. En aktuell hypotes är att sjukdomsprocessen börjar i magtarmkanalen och/eller nässlemhinnan och

sedan sprids till och inom centrala nervsystemet, CNS, för att i framskridna stadier av sjukdomen omfatta stora delar av CNS. Sjukdomsprocessen börjar sannolikt många år, kanske 10–20 år, före de motoriska symtomen uppträder. Motoriska symtom uppstår när substantia nigra och det dopaminerga nervsystemet drabbas. Detta kan emellertid föregås av en pre-motorisk fas av sjukdomen, där symtom som luktstörningar (hyposmi), förstoppning, depression och en speciell typ av sömnstörning, REM-sömnstörning, kan vara tidiga tecken på sjukdomen.

Att diagnostisera Parkinsons sjukdom är ofta inte helt lätt. En rad tillstånd kan ge parkinsonliknande symtom. Förutom den så kallade idiopatiska Parkinsons sjukdomen (PD) förekommer läkemedelsinducerad parkinsonism, vaskulär parkinsonism, essentiell tremor och andra neurodegenerativa sjukdomar såsom multisystematrofi (MSA), progressiv supranukleär pares (PSP) och corticobasal degeneration (CBD). Eftersom prognosen för dessa sjukdomar är mycket olika, så anses det av vikt att på ett så tidigt stadium som möjligt ställa rätt diagnos. Den diagnostiska säkerheten hos en movement disorder-expert ligger kring 99 procent, hos en allmänneurolog kring 80–90 procent och hos en allmänläkare sannolikt betydligt lägre. Till hjälp för differentialdiagnostiken finns flera imaging-förfaranden liksom laboratorieundersökningar.

Behandlingen av Parkinsons sjukdom är symtomatisk. Det finns ingen behandling som har bevisade sjukdomsmodifierande effekter. L-dopa är det preparat som har starkast anti-parkinsonseffekt. L-dopa behandlingen leder emellertid hos flertalet personer med tiden till komplikationer med fluktuerande verkan av preparatet och även faser med över-effekt, så kallade dyskinesier (den här fasen i sjukdomsutvecklingen kallas komplikationsfas). Man räknar med att 50 procent av de äldre och 90 procent av de yngre patienterna har sådana problem efter 5 års L-dopabehandling. För att optimera effekt och prognos kompletteras L-dopabehandlingen med behandling med MAO-B-hämmare, COMT-hämmare och dopaminagonister. Dessutom finns för de

svårare sjukdomsstadierna så kallade avancerade parkinsonterapi; dessa innefattar subkutan infusion av dopaminagonisten apomorfin med bärbar pump, intrainestinal infusion av L-dopa-carbidopa gel med bärbar pump samt djupelektrostimulering i hjärnan. Dessa förfaranden syftar till att ge en bättre och mer kontinuerlig anti-parkinsonseffekt. Förutom de motoriska symtomen, följer med sjukdomen en hel rad icke-motoriska symtom (exempelvis urologiska och gastrointestinala problem, demens, depression, psykos, ångest, fatigue, sömnstörningar och smärta), vilka kräver uppmärksamhet och behandling. Riktlinjerna tar upp diagnostik och symtomatisk behandling. Men även vårdorganisationen diskuteras, speciellt värdet av parkinsonsjuksköterskor, multidisciplinära parkinsonsteam och samlad rehabilitering, samt lämplig återbesöksfrekvens.

CENTRALA REKOMMENDATIONER FÖR PARKINSONS SJUKDOM

De rekommendationer som förväntas få störst konsekvenser för organisation och ledning av parkinsonvården har av Socialstyrelsen lyfts fram i de centrala rekommendationerna.

Diagnostik av Parkinsons sjukdom

Avseende diagnostiska hjälpmedel vid Parkinsons sjukdom framhåller riktlinjerna värdet av så kallad DAT-Scan-SPECT (prio 2). DAT-liganden binder presynaptiskt till dopaminneuronen och signalen speglar hur många dopaminneuron som ännu finns kvar; signalen är reducerad vid Parkinsons sjukdom. DAT-Scan-SPECT anses av värde vid diagnostiska svårigheter, framför allt i differentialdiagnostiken gentemot essentiell tremor och vaskulär parkinsonism.

För differentialdiagnostik versus andra neurodegenerativa tillstånd framhåller riktlinjerna att 18F-FDG-PET kan vara av värde (prio 3). 18F-FDG-PET speglar ämnesomsättningen i olika delar av hjärnan och man får olika mönster vid olika typer av parkinsonism. Riktlinjerna framhåller även att magnetresonanstomografi kan vara av värde för att särskilja olika orsaker till parkinsonism (prio 4). Av de ”våta” biomarkörerna bör man enligt riktlinjerna

erbjuda undersökning av koncentrationen neurofilament i ryggmärgsvätskan (prio 4). Neurofilamentkoncentrationen är högre vid så kallad atypisk parkinsonism (MSA, PSP) jämfört med Parkinsons sjukdom.

Vad gäller diagnostik framhålles också ett ”icke-göra”, nämligen L-dopa och apomorfintester vid första symtomen som talar för Parkinsons sjukdom. Dessa tester används vid många movement disorder-centra, som hjälpmedel för diagnostik, men även för att kunna förutse effekt av kommande medicinändringar. Att testerna inte allmänt kan rekommenderas beror på att de inte så sällan kan vara falskt negativa – det vill säga testet är negativt men trots detta får en insatt parkinsonsbehandling effekt.

Behandling av tidig Parkinsons sjukdom

Avseende läkemedelsbehandling vid tidig Parkinsons sjukdom ger riktlinjerna L-dopabehandling hög prioritet (prio 1). L-dopa är det preparat som har störst effekt på motoriska parkinsonsymtom och L-dopa får betraktas som en grundbehandling vid Parkinsons sjukdom. För att minska risken för motoriska fluktuationer och dyskinesier bör dosen L-dopa hållas så låg som möjligt. Lägsta effektiva dos föreslås.

Under ett antal år har det varit vanligt att man, särskilt hos yngre patienter, börjar parkinsonbehandlingen med dopaminagonister och/eller MAO-B-hämmare istället för L-dopa. Dessa preparat har en svagare anti-parkinsonseffekt än L-dopa, men så länge man inte lägger till L-dopa är risken för fluktuationer och dyskinesier låg. Riktlinjerna rekommenderar att detta är ett alternativ som bör erbjudas (prio 3). Huruvida man på lång sikt, när senare L-dopa lagts till, har en bättre prognos avseende fluktuationer och dyskinesier om man börjat behandlingen med dopaminagonister och/eller MAO-B-hämmare, är fortfarande oklart.

Att kombinera tidig L-dopabehandling med MAO-B-hämmare är enligt riktlinjerna något som kan erbjudas (prio 5). Den extra effekt som åtgärden ger är relativt liten och det är oklart om kombinationen ger några vinster avseende risk för fluktuationer och dyskinesier.

Behandling av Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer

När motoriska fluktuationer och dyskinesier uppstått rekommenderas att L-dopabehandlingen kompletteras med MAO-B-hämmare, COMT-hämmare och/eller dopaminagonister (prio 2). Ofta kan L-dopadoserna då reduceras. Den huvudsakliga effekten av en sådan kombinationsbehandling är att tiden i "off" (med parkinsonsymtom) kan reduceras. Ofta fraktionerar man också L-dopaterapin, det vill säga delar upp den på fler och mindre doser.

En ytterligare möjlighet i komplikationsfas är att lägga till amantadin (prio 5). Amantadin tycks ha en antidyskinetisk effekt; evidensen för detta är måttligt stark. Amantadin är inte längre registrerat i Sverige och förskrivningen får ske med licensförfarande.

Avseende depot-formuleringar av L-dopa rekommenderar riktlinjerna att detta är ett alternativ som kan erbjudas i undantagsfall (prio 10). Erfarenheterna med att använda depot-preparat under dagen är inte särskilt goda och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om depot-beredningar kan ha några fördelar avseende tid i "off" eller symtomatologi i övrigt. Den kliniska erfarenheten talar för att man kan ha en viss nytta av att använda depot-preparat till natten.

Hos patienter som trots optimerad peroral/transdermal terapi (MAO-B-hämmare, COMT-hämmare och dopaminagonister, liksom fragmentering av L-dopabehandlingen har provats) har betydande problem med motoriska fluktuationer och/eller dyskinesier, kan behandling med avancerad parkinsonsterapi (apomorfinpump, L-dopapump eller djupelektrostimulering) ge betydande förbättringar. Att avgöra om avancerad parkinsonsterapi ska användas, respektive vilken av de avancerade terapierna som passar bäst för den enskilda patienten är inte alltid lätt. Indikationer, kontraindikationer, och även en rad andra faktorer spelar här en roll. Riktlinjerna rekommenderar att dessa beslut bör tas vid en behandlingskonferens med personer som har specialistkunskap om rörelsesjukdomar och erfarenhet av alla de tre avancerade behandlingarna (prio 2).

Avseende de enskilda avancerade terapierna anger riktlinjerna att alla tre bör erbjudas. Djupelektrostimulering (Deep Brain Stimulation, DBS) står på en stabil evidensbas avseende effekt och är relativt de övriga avancerade terapierna mer kostnadseffektiv varför denna behandling har fått prioritet 1. Pump-tillförsel av L-dopa-carbidopa gel har också den en god evidensbas, men behandlingen har sämre kostnadseffektivitet, varför prioriteringsgraden blir 3. Det vetenskapliga underlaget för apomorfinfusion är svagare, varför prioriteringen för detta behandlingsalternativ blivit något lägre, 4. Eftersom alla avancerade terapierna inte passar för alla patienter, är det en fördel att alla tre alternativ finns tillgängliga.

Symtomatisk terapi; icke-motoriska symtom

Under de senaste två decennierna har det blivit tilltagande klart att Parkinsons sjukdom också medför att stort antal icke-motoriska symtom och att dessa är mycket väsentliga för patienternas livskvalitet. Tyvärr är evidensläget avseende behandling av icke-motoriska symtom generellt otillfredsställande. Det finns emellertid ett par undantag.

Flertalet parkinsonpatienter drabbas under sjukdomens gång av demenssymtom. Riktlinjerna anger att personer med demens vid Parkinsons sjukdom bör erbjudas behandling med acetylcholinesterashämmare (prio 4). Det finns god evidens för att de kognitiva symtomen kan förbättras med dessa preparat. Avseende det antidementiva preparatet memantin är resultaten i olika studier delvis motsägelsefulla och denna behandling får prioritet 9.

Kliniskt relevanta depressiva symtom anges förekomma hos cirka 35 procent av alla personer med Parkinsons sjukdom. Depression är ett av de parkinsonsymtom som starkast korrelerar med livskvalitet och depression bör behandlas. Fortfarande är evidensläget när det gäller val av preparatgrupp inte alldeles klart. Riktlinjerna rekommenderar att SNRI-preparat bör användas (prio 3) samt att även tricykliska antidepressiva (TCA) och kognitiv beteendeterapi (KBT) bör tillhandahållas (prio 4). I praktiken brukar man undvika TCA på grund av biverkningsrisken, särskilt

hos äldre patienter. SSRI-preparat används ofta i klinisk rutin vid depression hos parkinsonpatienter, men evidensläget för effekt är svagt varför denna preparatgrupp får prioritet 8.

Organisation av parkinsonsvården

Kapaciteten inom svensk parkinsonsjukvård är begränsad och många patienter får långt mellan återbesöken. En del får troligen sällan eller aldrig träffa en parkinsonkunnig läkare. Det finns endast ett mycket begränsat vetenskapligt underlag för att avgöra den optimala återbesöksfrekvensen vid Parkinsons sjukdom, rekommendationen vilar på beprövad erfarenhet. Rekommendationen är att hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande kontrollundersökningar, minst två gånger per år, hos en läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom (prio 2). Läkarkontakten kan i vissa situationer ersättas av kontakt med parkinsonsjuksköterska eller annan profession i parkinsonteamet.

Den kliniska erfarenheten av behandling i multidisciplinära parkinsonsteam är god. Rekommendationen om att ett omhändertagande av ett multidisciplinärt team bör erbjudas (prio 3) vilar på beprövad erfarenhet. Teamet ska möjliggöra att rätt åtgärder identifieras och genomförs i rätt tid genom en samverkan mellan olika professioner. Hur teamet ska vara sammansatt bör utgå från patientens behov. En annan viktig faktor för god parkinsonsvård är tillgången till parkinsonsjuksköterskor och riktlinjerna rekommenderar därför att tillgång till parkinsonsjuksköterska bör erbjudas (prio 2).

Övriga rekommendationer

Symtom och behandling som inte tagits upp i de centrala rekommendationerna utgörs av behandling med antikolinergika vid parkinsontremor (prio 8), icke-dopaminerg behandling av parkinsontremor (prio 9), behandling med apomorfinpenna vid "off"-fluktuationer (prio 4), behandling av psykotiska symtom med klozapin (prio 3), quetiapin (prio 7) eller olanzapin (prio icke-göra), behandling av svår sialorré med botulinumtoxin (prio 4), behandling av anhedoni (FoU), behandling av fatigue (FoU), behandling av trötthet under da-

gen (FoU), behandling av överaktiv blåsa med perifert verkande antikolinergika (prio 6), behandling av överaktiv blåsa med botulinumtoxin i blåsvägg (prio 7), behandling av ortostatism med droxidopa (prio 8), behandling av ortostatism med midodrin (prio 3), behandling av ortostatism med fludrocortison (prio 5), behandling av ortostatism med etilefrin (prio 3), behandling av ortostatism med noradrenalininfusion (FoU), behandling av impulskontrollstörning som kvarstår trots optimerad dopaminerg behandling med KBT (prio 8), behandling av impulskontrollstörning som kvarstår trots optimerad dopaminerg behandling med naltrexon (prio 9) samt behandling av svår dysfagi med gastrostomi (prio 3).

REHABILITERING

Redan i ett tidigt skede kan både MS och Parkinsons sjukdom leda till en nedsatt funktionsförmåga, det vill säga ge olika funktionsnedsättningar som i sin tur kan påverka en persons förmåga att utföra och vara delaktig i olika aktiviteter. Olika typer av rehabiliteringsinsatser kan då vara avgörande för om en person kan bibehålla eller förbättra sin funktionsförmåga. Även om rehabiliteringsinsatser sker under en avgränsad period är det viktigt att det är behovet hos den enskilda personen som styr. Därför kan det vara aktuellt med återkommande perioder av olika rehabiliteringsinsatser.

Rehabilitering är en central del av vården av personer med MS eller Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna ger rekommendationer på flera nivåer av rehabiliteringsinsatser som bör finnas och omfattar både organisationen av rehabiliteringsinsatser som enskilda rehabiliteringsinsatser. Dessa kan ses som en rehabiliteringstrappa där det multidisciplinära teamet är första steget och den sammanhängande rehabiliteringen är det andra. De enskilda rehabiliteringsinsatserna kan ges på olika nivåer i vårdkedjan.

Rekommendationen om ett multidisciplinärt omhändertagande (prio 2) innebär att olika professioner kan engageras utifrån patientens behov. Det möjliggör att olika typer av funktionshinder som uppstått kan identifieras och åtgärdas, men också att preventiva insatser

kan planeras och genomföras i ett tidigt skede, där den profession som är bäst lämpad kan arbeta i samverkan med patienten.

Vissa personer behöver en mer omfattande rehabilitering och då rekommenderar riktlinjerna en period av sammanhängande teamrehabilitering. Denna kan genomföras antingen inneliggande eller i öppenvård. Riktlinjerna ger hög prioritet (prio 4) till sammanhängande teamrehabilitering. Den sammanhängande teamrehabiliteringen har två syften: dels att optimera personens funktionsförmåga (reducera funktionsnedsättningar, aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskränkningar), dels att lära den enskilda personen att hantera och leva med sin sjukdom. I en sammanhängande teamrehabilitering har man ett interdisciplinärt arbetssätt. Det innebär att flera professioner arbetar mot samma målsättning, utifrån en tydlig rehabiliteringsplan, men där de utför olika åtgärder beroende på sin professionella expertis. Åtgärderna omfattar därför såväl medicinska insatser, omvårdnad och träning, som kompensatoriska insatser. Målen utgår från den enskilda patientens behov och både patienten och dennes anhöriga medverkar aktivt när det gäller att bedöma, planera och genomföra rehabiliteringen. En sammanhängande teamrehabilitering pågår under en avgränsad period – ett par veckor eller ett par månader – och baseras på mängden åtgärder som är angivna i varje enskild persons rehabiliteringsplan.

Förutom former för omhändertagande ges rekommendationer om flera specifika rehabiliteringsinsatser som kan genomföras inom alla delar av vårdkedjan. Konditionsträning och styrketräning vid MS eller Parkinsons sjukdom med nedsatt gångförmåga har fått hög prioritet (prio 4) dessutom ges cueing (strategier för att hantera specifika gångproblem) vid Parkinsons sjukdom också hög prioritet. Riktlinjerna rekommenderar styrketräning och konditionsträning för att minska den MS-relaterade tröttheten men också kurser som lär ut olika strategier för att hantera vardagliga aktiviteter, trots att tröttheten finns kvar. Vid MS-relaterad trötthet ger riktlinjerna högre prioritet för styrketräning, konditionsträning och olika

typer av kurser för att hantera sin trötthet än för läkemedelsbehandling.

UTVECKLING AV VÅRDEN

Till slutversionen av riktlinjerna som kommer att publiceras i december 2016 kommer också indikatorer för uppföljning av vården samt målnivåer som anger den eftersträvarvärda nivån för ett antal av indikatorerna att presenteras. Dessutom kommer en utvärdering av vården att publiceras. Sammantaget kommer dessa rapporter att ge en nulägesbild av vården av personer med MS och Parkinsons sjukdom, men också kunskapsunderlag för att utveckla den. Om alla vårdgivare implementerar riktlinjerna kommer det att leda till en mer jämlik MS- och parkinsonsvård i Sverige.



JAN LYCKE
Professor i neurologi och
faktaordförande för MS
jan.lycke@neuro.gu.se



**EVA MÅNSSON
LEXELL**
Doktor i medicinsk
vetenskap och ansvarig för
området rehabilitering
eva.mansson_lexell@med.
lu.se



PER ODIN
Professor i neurologi
och faktaordförande för
Parkinsons sjukdom
per.odin@med.lu.se



**PER-HENRIK
ZINGMARK**
Projektledare för Social-
styrelsens riktlinjearbete
per-henrik.zingmark@
socialstyrelsen.se



ALEXANDRA KARLÉN
Delprojektledare för Social-
styrelsens riktlinjearbete
alexandra.karlen@social-
styrelsen.se



STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA¹

52 % av patienterna i registreringsstudien hade tidigare haft stroke/TIA

Skydd mot stroke och systemisk embolism respektive säkerhetsprofil i populationen var likvärdiga med resultaten för huvudstudien²

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen³

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. et al. *Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet Neurol 2012; 11: 315–322. 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. *ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. 3. Produktresumé Xarelto.

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. **Indikation:** 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). **Dosering:** 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. **Särskilda patientpopulationer:** För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. 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 nyligen ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyligen 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 cirrotiska 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 noga för tecken på blödningskomplikationer efter att behandlingen inletts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se www.fass.se. **Förpackningar och förmån:** 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.

DAGS ATT VRIDA UPP EFFEKTEN?

**TYSABRI
(natalizumab)**
för MS-patienter som
behöver mer effekt¹



Referenser

1. Tysabri SPC 06/2016

TYSABRI® Rx (F) (natalizumab)

ATC kod: L04AA23 Baserad på SPC 06/2016

Indikation: I monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper: Patienter med mycket hög sjukdomsaktivitet trots fullständig och adekvat behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling; eller patienter med snabb utveckling av svår RRMS, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år eller en eller flera Gd+ lesioner vid MRT eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med nyligen utförd MRT. Förpackning, dosering: 300 mg koncentrat till infusionsvätska. Administreras som intravenös infusion en gång var 4:e vecka. Kontraindikationer: PML. Patienter med förhöjd risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar. Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar. Aktiva maligniteter undantaget basalcancerskancer i huden. Varning och försiktighet: Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) som orsakas av JC-virus. Följande riskfaktorer är förknippade med en ökad risk för PML: förekomst av anti-JCV-antikroppar; Behandling efter 2 år; användning av immunosuppressiva medel före behandling med TYSABRI. Nyttan och riskerna med TYSABRI-behandling ska utvärderas regelbundet. Patienten bör upplysas om tidiga tecken och symtom på PML. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (vanligen inom ca tre månader) undersökning med MRT finnas tillgänglig som en referens och upprepas minst årligen. Mer frekventa MRT-undersökningar ska övervägas för patienter som löper en högre risk att drabbas av PML. För information om kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, dosering, pris och förpackning se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



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

TYSABRI®
(natalizumab)