Neurologi I SVERIGE
nr 4-2016

EUROPAS STÖRSTA
MINNESCENTRUM FINNS I MALMÖ

NYA FYND om hur **ALS** sprids i **CNS**

ECTRIMS 2016:
Årets MS-kongress slog nya rekord

Nya EpilepsiAppen kan ge bättre kontroll

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

COPAXONE® (glatirameracetat)
40 mg/ml 3 gånger i veckan

3x
I VECKAN
40 mg/ml

tevacare.se
Det senaste inom CNS på ett ställe.

IDAG VAR EN BRA DAG

COPAXONE®
(glatirameracetat)

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/16/0037 2016-10

Snart vänder det …

Året börjar gå mot sitt slut och dagarna blir kortare och kortare. Som ett tröstande mantra upprepas de hoppfulla orden ”Snart vänder det …” och självklart är det så att vi snart får se mer av solen igen. Under tiden får vi tända ljus och sprida värme och vänlighet omkring oss så gott vi förmår.

I förra numret av Neurologi i Sverige publicerade vi en artikel om ARUBA, en studie kring behandling av icke-rupturerade arteriovenösa missbildningar i hjärnan. Tydligen är resultaten från denna studie omdiskuterade och därför har vi i detta nummer valt att ta med två kortare repliker där studiens eventuella svagheter debatteras. Slutsatsen man kan dra är att mer forskning behövs.

I början av sommaren invigdes Europas största minnescentrum i Malmö. Ett enda hus för vård, forskning, läkemedelsprövningar och kunskapsspridning – men inte en enda patient ligger inlagd. Hur det hänger ihop kan du läsa om i detta nummers reportage under vinjetten Kliniken i fokus. Åldrandet har fått ta en del plats i detta nummer – vad är det egentligen som händer på cellnivå och vad sker i hjärnan i takt med att vi blir äldre?

Vi bjuder även på matnyttiga kongressreferat, bland annat från två internationella kongresser som ägde rum nästan samtidigt i september: den 32:a MS-kongressen ECTRIMS i London och den 12:e European Congress of Epileptology i Prag.

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

Trevlig läsning!

Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Vi uppskattar verkligen kontakten med våra läsare och du är alltid varmt välkommen att höra av dig till redaktionen med dina idéer eller förslag på innehåll.

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

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 200 exemplar

SANOFI GENZYME

NYHET!
FULL SUBVENTION

Bromsa MS

med en tablett en gång om dagen[1]

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.

AUBAGIO® (teriflunomid)

EN TABLETT OM DAGEN

GZSE.AUBA.16.08.0126

innehåll

Referat

ECTRIMS 2016: Årets MS-kongress slog nya rekord 14
Magnhild Sandberg

SWEMODIS Parkinsonmöte: Vad göra när tabletterna inte ger tillräcklig effekt? 22
Helena Nordlund

European Congress on Epileptology, Prag 11–15 september 2016 30
Johann Bjellvi

Epilepsi

Nya EpilepsiAppen kan ge bättre kontroll 26
Mirja Neideman

Inflammation i ögonen efter epileptiska anfall 64
Christine Ekdahl Clementson, Matilda Ahl och Una Avdic

Minnesord

Henry J.M. Barnett 1922–2016 29
Elias Johansson

Kliniken i fokus

Europas största minnescentrum finns i Malmö 36
Lisa Kirsebom

Debatt

Icke-rupturerade cerebrala AVM skall behandlas även efter ARUBA 48
Daniel Nilsson och Magnus Tisell

Varje gång man är osäker huruvida man ska behandla eller inte bör man randomisera 50
Erik Lundström

ALS

Nya fynd om hur ALS sprids i CNS 52
Thomas Brännström

Grundforskning

Peroxiredoxin förlänger livet genom att guida chaperoner till skadade proteiner 56
Sarah Hanzén och Katarina Vielfort

Demens

Den åldrande hjärnan 68
Lars Nyberg och Nina Karalija

von Hippel-Lindau

von Hippel-Lindaus sjukdom – kontroll förlänger livet 74
Jimmy Sundblom

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

ORION PHARMA

MERZ

JAG ÄR MATS

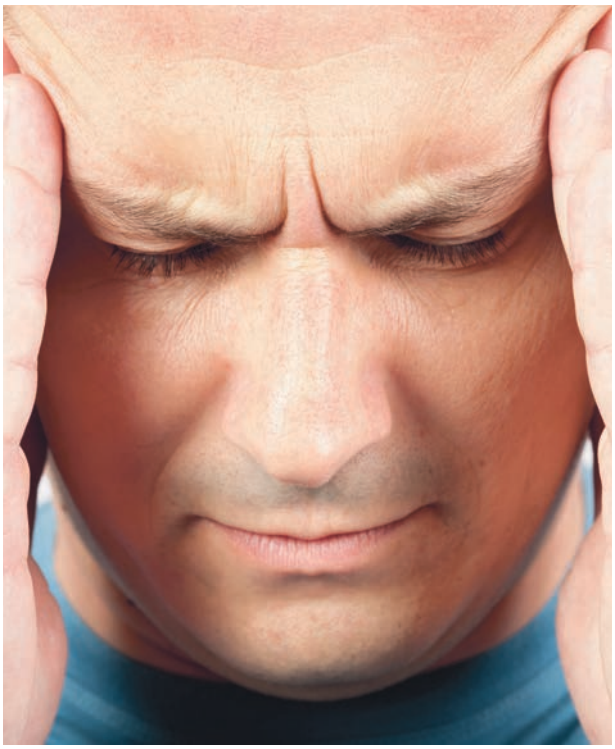
JAG HAR MÅL.
JAG HAR AMBITIONER.
HJÄLP MIG ATT NÅ DEM.

Mats, 57, patient med dystoni

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

XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se www.fass.se. Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se



Lovande Fas III data för erenumab mot migrän

Den globala FAS III-studien STRIVE har undersökt effekt och säkerhet för antikroppen erenumab för behandling av patienter med episodisk migrän (4–14 migrändagar i månaden). Studien omfattar 995 patienter som slumpvis tilldelats behandling med antingen erenumab (70 eller 140 mg) eller placebo i form av subkutana månatliga injektioner.

Patienterna hade i genomsnitt 8,3 migrändagar i månaden vid behandlingens start. Minskningen av antalet migrändagar för patienter med aktiv behandling var 3,2 respektive 3,7 medan motsvarande för placebo var 1,8. Säkerhetsprofilen för erenumab var jämförbar med placebo för båda doserna under 6-månadersutvärderingen.

Ulf Frejvall, neurolog och ansvarig läkare för de kliniska prövningarna i Sverige ser positivt på resultatet:

– Migrän är en av våra vanligaste folksjukdomar och många patienter går underbehandlade alternativt odiagnostiserade. Resultaten från studien visar på god effekt och tolerabilitet och förhoppningsvis kan detta snart komma fler till del. Effektiv förebyggande migränbehandling är efterlängtat av både sjukvården och patienterna.

Erenumab är en human monoklonal antikropp mot CGRP-receptorn och verkar förebyggande mot migrän. Utvecklingen av erenumab genomförs i samarbete mellan Novartis och Amgen.

CGRP är en peptid som binder till CGRP-receptorn och tros vara ansvarig för överföring av smärtsignaler, vilket resulterar i migrän. Hos personer med migrän ökar CGRP-nivåerna i början av migränattacken och återgår till det normala när migränsmärtan avtar. Upptäckten av CGRP och dess roll i uppkomsten av migrän är ett resultat av professor Lars Edvinssons forskning, verksam vid bland annat Lunds universitet.

Källa: Novartis

4 av 10 strokedrabbade får inte tillräcklig rehabilitering

Ett år efter insjuknandet anser 4 av 10 strokedrabbade att de inte har fått tillräckligt med rehabilitering. Det visar Riksstrokes senaste årsuppföljning som Hjärnfonden har granskat. Var sjätte person har sådana svåra funktionsnedsättningar att de är beroende av hjälp från andra personer. Men utbudet av rehabiliteringsinsatser varierar beroende på var i landet du bor.

Cirka 30 000 svenskar drabbas årligen av en stroke. Många räddas till livet tack vare stora forskningsframsteg vad gäller behandling i akutskedet. Men vägen tillbaka är tuff och tillgången till rehabilitering är därför livsavgörande. Enligt Riksstrokes uppföljning är det många som upplever att de inte har fått tillräckligt med rehabilitering. Variationen är stor i landet och mellan 30 till 47 procent av de tillfrågade uppgav att behovet av eftervård inte var helt tillgodosett.

– Efter en stroke kan du behöva lära dig att gå, tala och skriva på nytt igen. Forskning visar att rehabiliteringsinsatser är helt nödvändiga, för hjärnan är plastisk, vilket betyder att den kan repareras och lära om tidigare förvärvade förmågor. Men för att det ska ske måste man få den träning och rehabilitering man behöver, säger Anna Hemlin, generalsekreterare på Hjärnfonden.

Källa: Hjärnfonden

Vägen till Horton-vården kartläggs

Hortons huvudvärk är känd under flera namn, bland andra klusterhuvudvärk och självmordshuvudvärk. Attacker av Hortons är ett av de värsta smärttillstånd läkarvetenskapen känner till. Det vanliga är att sammanhängande perioder med ett flertal attacker per dygn.

Det finns ingen bot, men det finns vård att ta del av. Det finns akuta och förebyggande mediciner, det finns syrgas och det finns olika operationer. Men nyckeln till vård är diagnos, och kunskapen om Horton är dålig. Genomsnittstiden för att få diagnos är lång från det att man börjar söka vård, inte minst om man avviker från den typiska Hortonpatienten.

Det finns inte någon överblick av vilken vård som finns tillgänglig var, och kunskapen om Hortons är dålig bland läkare och annan vårdpersonal. Vilken vård en enskild Hortonpatient kan ta del av är därför i hög grad styrt av slumpen och många får aldrig en fungerande vård.

Hortonföreningen genomför därför ett projekt där man genom sina medlemmar och kontakter med vården kartlägger var medlemmarna fastnat i vården, respektive var de fått vård. Helt enkelt hur man får diagnos och var vården finns för Hortonpatienter i Sverige. Inom projektet görs en speciell del med fokus på barn och unga, eftersom barns vårdlandskap ser annorlunda ut än vuxnas med speciella enheter från barnneurologi.

Slutresultatet kommer bli en praktiskt guide till att nå denna vård med patienträttigheter, lagar och praktiska verktyg.

Källa: Hortonföreningen

BOTOX®
Botulinum Toxin Type A

Targeted Sensorimotor Action

KRONISK MIGRÄN

TIDEN HAR BETYDELSE

BOTOX® (botulinumtoxin typ A) är indicerad för symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel.

~2% av den globala populationen **lider av kronisk migrän**[1,2]

BOTOX® är det första och **enda godkända läkemedlet** för behandling av kronisk migrän.

Beställ vår patientinformations-broschyr om kronisk migrän genom att skicka ett e-mail till **info.sverige@allergan.com**

Allergan

Strandbergsgatan 61, 112 51 Stockholm Tlf +46 (0) 8 594 100 00

Referenser: 1. Bigal ME, et al. Neurology 2008; 71: 559-566. **2.** Natoli JL, et al. Cephalalgia 2010; 30(5): 599-609.

Datum för färdigställande: Oktober 2016
SW/0180/2016

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F), Rx., ATC: M03AX01. **Indikation:** Se ovan. **Kontraindikationer:** Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. **Varningar och försiktighet:** Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser ska inte överskridas. Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. Botox ska bara administreras av läkare med lämpliga kvalifikationer och kunskaper. Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats. För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänd produktresumé 2016-02-18.

Nya riktlinjer ska ge bättre vård vid demens

Bättre utbildad personal och mer dagverksamhet är exempel på rekommendationer som kan leda till bättre vård och omsorg för dem som drabbas av demenssjukdomar, enligt Socialstyrelsens förslag till nya nationella riktlinjer.

I Sverige har cirka 160 000 personer en demenssjukdom. Varje år insjuknar runt 24 000 personer och ungefär lika många dör. Sjukdomen kan inte botas men med olika insatser kan symtomen lindras, vardagen underlättas och livskvaliteten förbättras för de drabbade och deras anhöriga.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer ger vägledning om vilka insatser som bör sättas in vid olika sjukdomstillstånd, och grundar sig på aktuell forskning och beprövad erfarenhet.

Utgångspunkten är att alla insatser ska göras utifrån ett personcentrerat förhållningssätt. Det gäller allt från utredning och uppföljning, stödinsatser och läkemedelsbehandling. I de nya riktlinjerna rekommenderas exempelvis att den som har lätt till medelsvår demenssjukdom och bor kvar hemma bör erbjudas dagverksamhet.

I dag bor 100 000 personer med demenssjukdom kvar i sitt hem. Om fler av dem ska kunna erbjudas dagverksamhet behöver denna byggas ut – något som skulle innebära kostnader för framför allt Sveriges kommuner.

En annan rekommendation som kan innebära ökade kostnader är utökad utbildning. I dag utförs den mesta vården och omsorgen av personer med demenssjukdom av undersköterskor och vårdbiträden – personal som ofta endast har en kortare teoretisk utbildning. För att dessa och andra yrkesgrupper ska kunna arbeta med ett personcentrerat förhållningssätt bör hälso- och sjukvården och socialtjänsten erbjuda långsiktig och kontinuerlig utbildning kombinerad med praktisk träning och handledning, enligt de nya riktlinjerna.

Fram till den 31 mars 2017 kan berörda landsting, intresseorganisationer, yrkesorganisationer, privata vård- och omsorgsgivare och andra lämna synpunkter på remissversionen. En slutversion av riktlinjerna publiceras hösten 2017.

Källa: Socialstyrelsen

Stora Silvermedaljen 2016 vid Karolinska Institutet

Professorerna Agneta Nordberg och Elisabeth Olsson, som är respektive har varit verksam vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS), tilldelas Stora Silvermedaljen 2016 vid Karolinska Institutet. Medaljen delas ut till personer som har gjort särskilt goda insatser till stöd för Karolinska Institutets verksamhet.

Agneta Nordberg, professor i klinisk neurovetenskap, tilldelas Stora Silvermedaljen för sina utomordentliga insatser för patienter med demenssjukdom. Med outtröttlig energi har hon antagit de stora utmaningarna kring Alzheimerforskning och bidragit till förbättrade utrednings- och behandlingsmöjligheter för dessa patienter.

Hon är världsledande inom tidig diagnostik av demenssjukdomar och studerar bland annat processer i hjärnan med PET-undersökningar. Hon är internationellt välkänd för denna pionjärforskning och PET-avbildningstekniken är nu på väg att implementeras kliniskt.

Elisabeth Olsson, professor emerita i sjukgymnastik, tilldelas Stora Silvermedaljen för sina enastående insatser inom forskning och utbildning vid Karolinska Institutet. Hon ses som en banbrytande pionjär inom sjukgymnastiken. I åtta år var hon prefekt vid dåvarande Institutionen för sjukgymnastik vid KI och därefter sektionschef och biträdande prefekt vid dåvarande institutionen Neurotec.

Under denna tidsperiod var hon med och utvecklade ämnet sjukgymnastik och området fick en explosionsartad akademisk utveckling. En treårig utbildning på kandidatnivå och ett ettårigt magisterprogram genomfördes.

Även Anders Ekbom, Ingemar Ernberg och Bengt Norrving tilldelas Stora Silvermedaljen 2016.

Källa: Karolinska Institutet

De talar med celler på cellernas vis

Våra nerv- och muskelceller signalerar till varandra med joner och molekyler. Vissa ämnen, som neurotransmittorn GABA (gammaaminosmörsyra) är en viktig signalsubstans i hela vårt centrala nervsystem. För ett och ett halvt år sedan kunde forskarna vid Laboratoriet för organisk elektronik demonstrera en jonpump med vars hjälp forskare vid Karolinska Institutet kunde reducera förnimmelse av smärta hos fritt rörliga råttor. Jonpumpen levererade GABA till råttans ryggmärg.

Forskargruppen vid Laboratoriet för organisk elektronik har nu tagit ett stort steg vidare och utvecklat en betydligt mindre och snabbare jonpump som skickar signaler nästan lika snabbt som cellerna själva och med en pricksäkerhet och upplösning på enstaka celler.

Ännu så länge testas den nya jonpumpen i labbet. Nästa steg är att testa den med celler och i förlängningen hoppas forskarna att kunna lindra smärta, stoppa epileptiska anfall eller lindra Parkinsons sjukdom, med exakt den dos som behövs och i exakt de celler som berörs. På cellernas eget språk och med cellernas egen hastighet.

Källa: Linköpings 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 IFNß-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

SANOFI GENZYME

Forskning guidar bland bedömningsinstrument efter stroke

I rehabiliteringen efter en stroke är det viktigt att kunna följa en persons återhämtning över tid samt att utvärdera effekter av olika åtgärder mot uppsatta mål. Elisabeth Ekstrand, leg. fysioterapeut och nyligen disputerad vid Lunds universitet, har studerat bedömningsinstrument som mäter styrka, känsel och finmotorik i arm och hand efter stroke.

Resultaten ger ökad kunskap om vilka bedömningsinstrument som är lämpliga att använda och hur pålitliga mätningarna är. Nedsatt funktion i arm och hand är vanligt hos personer som insjuknat i stroke eller i en hjärnblödning. Framförallt kan förmågan att utföra tvåhandsaktiviteter påverkas och det finns risk att ett 'icke-användar-beteende' utvecklas, dvs. att armen och handen inte används i den utsträckning som de egentligen skulle kunna göra. Ett viktigt mål i rehabiliteringen efter stroke är därför att förbättra funktions- och aktivitetsförmågan i armen och handen.

Elisabeth Ekstrand har i sitt avhandlingsarbete studerat olika bedömningsinstrument som mäter styrka, känsel och finmotorik i arm och hand. Elisabeth har därutöver undersökt vilka tvåhands-aktiviteter strokedrabbade upplever som extra utmanande i vardagen samt vilka faktorer som påverkar förmågan att utföra dem.

– Det yttersta målet är att de strokedrabbade fungerar i sin vardag. Det är där vi vill göra skillnad, berättar Elisabeth Ekstrand.

Källa: Lunds universitet

66 procent har inte tillgång till neuroteam

Idag lever mer än 500 000 svenskar med neurologisk diagnos. Neuroförbundets Neurorapport visar att 66 procent av Neuroförbundets medlemmar inte har tillgång till ett neuroteam. Endast 18 procent av Sveriges 84 offentligt drivna sjukhus har en neurologienhet där ett neuroteam ingår

– Neurologisk diagnos är en livslång partner som du inte har valt, säger Neuroförbundets ordförande Lise Lidbäck. Din, anhörigas, arbetsgivarens och samhällets vardag påverkas i stor utsträckning. Därför behöver neurologin rustas upp med fler neuroteam över hela Sverige för bättre tillgodose rätt vård i rätt tid.

Neurorapporten Neuroteam innehåller även positiv statistik. Av de individer som har tillgång till neuroteam är 85 procent nöjda med sina vårdkontakter, varav 18 procent är mycket nöjda. Av dem som inte har tillgång till neuroteam är endast 66 procent nöjda och bara 6 procent mycket nöjda. Upplevelserna av delaktighet i samhällslivet, hälsa och livskvalitet pekar åt samma håll om individen har tillgång till ett neuroteam eller ej.

– Neurorapporten Neuroteam visar att många har flera neurologiska diagnoser samtidigt, fortsätter Lise Lidbäck. Något som kan samordnas i ett neuroteam. Därför är den begränsade förekomsten av neuroteam, som är dåligt uppbyggd i landet, helt oacceptabel. För såväl individ som samhället.

Källa: Neuroförbundet

Risken för återinsjuknande i stroke minskar i Sverige

I sin doktorsavhandling har Johanna Pennlert vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin studerat riskfaktorer för återinsjuknande efter stroke. Forskningen visar att återinsjuknanderisken minskat under 1995–2012. En tänkbar förklaring bakom trenden är att det under perioden skett stora förbättringar inom strokesjukvården. Dessutom har tidigare forskning visat positiva trender vad gäller generella riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom på befolkningsnivå.

– Allt fler som överlever en stroke får i dag behandling på en stroke-enhet och fler patienter får också rätt förebyggande behandling såsom blodtryckssänkande, blodfettssänkande och antitrombotisk behandling, säger Johanna Pennlert.

– Men trots denna positiva trend så återinsjuknar fortfarande en av sex strokepatienter inom en femårsperiod. Det finns därför ännu mycket kvar att göra och framförallt behövs mer riktade insatser mot identifierade högriskgrupper.

Av ungefär 30 000 strokeinsjuknanden årligen i Sverige är cirka 25 procent återinsjuknanden. På befolkningsnivå ökar diabetes och hög ålder risken för att återinsjukna. Dessutom löper patienter med lägre utbildnings- och inkomstnivå samt ensamboende ökad risk. Sambandet mellan lägre socioekonomisk status och högre återinsjuknanderisk skiljer sig inte mellan män och kvinnor och har inte heller förändrats över tid, visar avhandlingen.

Forskningen har utgått från två olika material. Dessa är det populationsbaserade MONICA-stroke incidensregistret, som täcker Västerbotten och Norrbotten, och det nationella kvalitetsregistret för strokesjukvård, Riksstroke.

Källa: Umeå universitet

GRUNENTHAL– DIN PARTNER VID PARKINSON-BEHANDLING

Vi har glädjen att meddela att Grunenthal, från den 26 november 2016, erbjuder APO-go® Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta och APO-go® PEN 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i Sverige.

APO-go® är godkänt för behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala anti-Parkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.

APO-go®
apomorphinhydrochlorid

GRÜNENTHAL

2016-11-APOGO-0004

Årets MS-kongress slog

Kan ECTRIMS fortsätta att växa och samla fler deltagare varje år? Den frågan ställs av **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med ett referat från den 32:a och senaste ECTRIMS-kongressen i London.

nya rekord

”Årets ECTRIMS-kongress samlade närmare 10.000 deltagare från världens alla hörn i ett London som välkomnade gästerna med högsommarvärme!”

Jag har vid ett tidigare tillfälle skrivit att det som kom att bli ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) tog sina första andetag under ett möte i Nijmegen i Nederländerna 1985. Där samlades ett drygt 100-tal kollegor med särskilt intresse för multipel skleros (MS) för att förmå EU att bidra ekonomiskt till europeisk MS-forskning. Detta blev också det lyckosamma resultatet. Sedan dess har ECTRIMS växt nästan exponentiellt. Årets ECTRIMS-kongress samlade närmare 10.000 deltagare från världens alla hörn i ett London som välkomnade gästerna med högsommarvärme! I år samsades man för andra gången med RIMS (Rehabilitation in MS).

Programmet följde upplägget från tidigare års utgåvor. Dagen före den egentliga kongressen gav man ”Teaching Courses”, i år sjutton till antalet; under lunchtimmen en föreläsning med European Charcot Foundation som värd och på eftermiddagen ”Young Scientific Investigators’ Session” respektive ”Nurses’ Session”.

Den egentliga kongressen inleddes på torsdagsförmiddagen med en plenarsession med Xavier Montalban (President ECTRIMS) och David Miller (Vice President ECTRIMS) som moderatorer. Under de följande två och en halv dagarna följde en lång rad muntliga presentationer samt två omfattande postersessioner med sammanlagt 1674 (!) posters enligt programmet och därtill e-posters.

Det ständigt ökande antalet presentationer och posters för onekligen med sig problem. Som exempel kan nämnas att 5–6 Teaching Courses gavs *samtidigt*, att tre ”Hot Topics” gavs samtidigt liksom tre ”Parallel Sessions” med muntliga presentationer. Man upplevde hela tiden ”konflikter” när man måste välja, särskilt som det visade sig omöjligt att gå från en session till en annan, eftersom avstånden mellan sessionssalarna var stora. Vi är många som önskar att kongressen förlängdes med åtminstone en dag eller att kongressprogrammet startade tidigare på morgonen och slutade senare på dagen för att reducera antalet ”konflikter”. Det fungerar på AAN, så varför inte på ECTRIMS?!

Från ett vetenskapligt perspektiv kändes det stora antalet ”satelliter” mycket tveksamt, framför allt eftersom företagen får generöst tilltagna tider ”på bästa sändningstid” för sina presentationer: 08.00–08.45, 13–14 samt 18–19.

Så startade då ECTRIMS på torsdagsförmiddagen med en öppningsceremoni som inleddes med The British Imperial Military Band som musicerade i röda uniformer till publikens förtjusning!

ECTRIMS LECTURE – MS diagnosis and personalised treatment

Som traditionen bjuder höll avgående presidenten, Xavier Montalban, årets ”ECTRIMS Lecture”. Xavier Montalban är chef för det stora välrenommerade MS-sjukhuset Vall d’Hebron i Barcelona, varifrån det kommer en strid ström av viktiga publikationer, ofta med kliniskt fokus. Under titeln **MS diagnosis and personalised treatment** började Xavier Montalban från en oväntat negativ position, där han beskriver svårigheterna med ”personalised medicine” inom MS-området. Han säger bland annat ”We have no genes with prognostic role, not one single prognostic gene… All studies on candidate genes are negative, or more or less negative… None of the proposed SNIPS reach genome wide significance.” Det blir därför svårt att kategorisera risk, i alla fall utifrån genetiska markörer, enligt föreläsaren. Han fortsatte emellertid i positiva tongångar. Han påminde om det uttalade syftet med McDonald-kriterierna[1-3] att 1) minimera diagnostiska misstag, 2) underlätta klinisk forskning och 3) bidra till ett gemensamt språk. Han betonade att vi ännu inte har nått vårt mål att ge våra patienter ”personalised medicine” men att vi närmar oss målet ”right drug to the right patient, at the right dose and the right time and, nowadays also at the right prize”. Han vände sig mot termerna första linjens och andra linjens behandling och talade i stället om ”most appropriate therapy” för varje patient. Bland prognostiska faktorer nämnde han att demografiska och topografiska faktorer har lågt prognostiskt värde och förekomsten av oligoklonala band har måttligt prognostiskt värde, medan antalet lesioner vid MRT av hjärnan har högt prognostiskt värde.[4]

Intresset för ”personalised medicine” och ”predicting prognosis” framgår också av att en Teaching Course (**MRI as predictor of treatment response**) och en Parallel Session (**Long term outcome after presentation with a clinically isolated syndrome**) ägnades åt detta.

DEGENERATION – PROTEKTION – REGENERATION

Degeneration – protektion – regeneration har varit aktuella områden på snart sagt alla neurologiska kongresser de senaste åren, och ECTRIMS 2016 var inget undantag. En Teaching Course och tre Parallel Sessions med muntliga presentationer vittnar om både den vetenskapliga aktiviteten i forskarsamhället och det stora intresset bland neurologerna. Man gav också en snabbt fulltecknad ”hands on” Teaching Course i två delar, **OCT in Clinical Practice**, med Dr Axel Petzold från Moorfields Eye Hospital i London som kursledare!

Neurodegeneration

Författarna till en utmärkt review sammanfattar MS som en inflammatorisk demyeliniserande sjukdom med samtidig progressiv neuroaxonal degeneration.[5] När progressionen väl har startat, har vi inte någon behandling som påverkar förloppet. Oxidativ stress, skador på mitokondrier och dysfunktion av jonkanaler leder till förlust av neuroner och axoner. Med avancerade imaging-tekniker *in vivo* har det klarlagts att neurodegenerationen startar redan i samband med sjukdomsdebuten. I en av presentationerna (Teaching Course #10) diskuterade Martin Kerschensteiner till egna lustiga – men väldigt fina – teckningar hur de med mikroskopi *in vivo* kunde avslöja de cellulära och molekylära mekanismer som initierar neuronskadan. Genom att studera mitokondriernas rörelser upptäckte de brister i den axonala transporten i majoriteten av axoner som passerade genom de inflammatoriska lesionerna, vilket ledde till axonal degeneration, tidigast i den vita substansen men senare också i den grå substansen.[6]

”Intresset för optikusneurit har nog aldrig varit så stort som nu.”

Neuroprotection in MS – Focus on acute optic neuritis

Intresset för optikusneurit har nog aldrig varit så stort som nu. När jag för i dagarna 50 (!) år sedan började på neurologiska kliniken i Lund, var intresset för optikusneurit inte överväldigande, men jag blev tidigt intresserad av denna sjukdom. Efter ett par år kunde jag tillsammans med kollegor på Rigshospitalet i Köpenhamn (Svejgaard och medarbetare) publicera i Lancet[7] det tidigaste arbetet om associationen mellan optikusneurit och samma HLA-allel som man funnit vid MS. Den kallades då HLA-Ld7a men är nu känd som HLA-DR15.

Intresset för optikusneurit i dag beror till stor del på att det utgör ett utmärkt testobjekt. Effekten av en behandling kan mätas med mycket känsliga icke-invasiva metoder som MRT av synnerven, optisk koherenstomografi (OCT)[8] av retina och visual evoked potentials (VEP). OCT har flera önskvärda egenskaper: det är en enkel undersökning som inte kräver dyrbar apparatur, den kan utföras ”bed-side” och den har validerats i både ”cross-sectional” och ”longitudinal datasets” enligt Peter Calabresi (Johns Hopkins, Baltimore) och Raj Kapoor (Queen Square, London), som höll de inledande presentationerna i en Parallel Session med detta tema. Den kan också övervinna eller åtminstone reducera det ”brus” som alltid finns i kliniska undersökningar.

Ett flertal medel med neuroprotektiv potential har testats, till exempel erytropoietin, inhibitorer av Na^+-jonkanaler, glutamatreceptorer och ”acid-sensing ion channels” (ASIC). I en”proof-of-concept”-studie med fenytoin startade behandlingen i medeltal 8 dagar efter symtomdebut och pågick under 3 månader.[9] Detta reducerade förlusten av det retinala nervfiberlagrets (RNFL) tjocklek med 30 procent och ”total macular volume” (TMV) med 34 procent, när mätningen gjordes efter 6 månader. Raj Kapoor påpekade att förbättringen i RNFL och TMV inte motsvarades av bättre visus, och att därför effektivare terapier och känsligare mätmetoder behövs för att mäta synskärpa.

I samma session presenterades resultatet av ett samarbete mellan Johns Hopkins, NIH och Dallas.[10] OCT hade gjorts i sammanlagt 89 MS-patienter under åren 2006 och 2007. Medelvärdet av peripapillär RNFL-tjocklek och TMV be-

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A

JAG ÄR ETT **RENT NEUROTOXIN**

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.[1/*]

JAG ÄR **VÄLBEPRÖVAD**

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

JAG KAN **FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR**

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.[1]

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

*Komplexbildande proteiner kan öka risken för antikroppsbildning.[3-4]

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

Referenser: 1. XEOMIN® produktresumé 2. XEO-DOF-2010-11-001 Aug 2015. 3. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. Biodrugs 2012;26:e1-e9. 4. Jimenez-Shahed J. A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxin A (Xeomin), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:13-25.
XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se www.fass.se. Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

räknades för varje öga hos varje patient. Vid baseline hade patienterna antingen skovvis förlöpande MS (RRMS), sekundärprogressiv MS (SPMS) eller primärprogressiv MS (PPMS). Tio år senare (2015 och 2016) undersöktes patienterna med ”formal blinded EDSS determination”. Resultatet visade att TMV-värde vid baseline predikterade EDSS efter en uppföljningstid (median) av 9,3 år: 1 mm^3 lägre TMV-värde vid baseline ledde till att EDSS efter 10 år hade förbättrats 2 steg (p = 0,012). Baseline-RNFL ledde däremot inte till några signifikanta förutsägelser. Författarna konkluderar att liksom hjärnatrofi och lesionsvolym har prediktivt värde för funktionsnedsättningen vid MS, kan OCT förutsäga neurodegeneration och sjukdomsprogress hos patienter med MS.

Det är oklart hur stort det terapeutiska fönstret är vid optikusneurit, då reparation av myelin är mest effektiv. Raj Kapoor nämnde att det kan vara så smalt som högst en vecka efter symtomdebut, vilket naturligtvis skulle försvåra rekrytering av patienter till studier.

En allmän uppfattning tycktes vara att optikusneurit kan tjäna som modell för testning av medel som kan hindra neurodegeneration i samband med akut inflammation. Det påpekades dock av Raj Kapoor att det är ovisst om denna modell för studier av neuroprotektion i synnerven också gäller för MS-skov i andra områden av CNS eller vid progressiv MS.

”Det skulle vara önskvärt att med bioinformatik analysera mönster av inducerade gener för att kunna förutse det kliniska svaret på olika behandlingar.”

Neuroregeneration – Reparation – Remyelinisering

Konventionell MRT är inte prediktiv avseende sjukdomsprogress och kan därför inte utnyttjas i studier av neuroprotektiva terapier. Positronemissionstomografi (PET) har däremot en stor fördel i att den kan kvantifiera bindningen av ett spårämne till myelin och därigenom spegla dynamiken i remyelinisering.[11] I en PET-studie jämfördes 20 patienter med RRMS med friska kontroller och man visade att bindningen av spårämnen successivt minskade från NAWM (normal-appearing white matter) utanför lesionerna till centrum av MS-lesionerna motsvarande graden av myelintäthet från NAWM till centrum av lesionen. Under de följande 24 månaderna såg man negativa och positiva förändringar i bindningen av spårämnen i lesionerna vilket man tolkade som tecken på demyelinisering och remyelinisering. PET-studierna identifierade en signifikant skillnad mellan olika patienter i linje med en patientspecifik ”remyeliniseringsprofil”, som har beskrivits tidigare i neuropatologiska studier. Man fann vidare en stark korrelation mellan den dynamiska remyeliniseringen och poäng för funktionsnedsättning.

Under ECTRIMS 2015 i Barcelona offentliggjordes resultaten av RENEW, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 2-studie i akut optikusneurit (AON).[12] Patienter randomiserades inom 28 dagar från symtomdebut till antingen anti-LINGO-1 eller placebo. LINGO-1 är en negativ regulator av oligodendrocytdifferentiering, myelinisering och remyelinisering. Anti-LINGO-1 är en monoklonal antikropp. I RENEW fick patienterna anti-LINGO-1 eller placebo var fjärde vecka från dag 1 till och med vecka 20. Vecka 24 avlästes primär endpoint – förändring i ”optic nerve conduction velocity” mätt med full field visual evoked potential (ff-VEP). Studien uppfyllde inte primär endpoint i intention-to-treat-populationen vecka 24 (p = 0,35) men visade en trend i per protocol-population (p = 0,05). Vecka 32 uppnådde man signifikant positiva resultat. Hade man missat det terapeutiska fönstret? Som framhölls av Raj Kapoor vet vi inte hur smalt det är. Hade man avbrutit behandlingen för tidigt? Man kan förmoda att remyelinisering är en långsam process.

Under ECTRIMS 2016 rapporterades resultaten av SYNERGY-studien (Abstract 192), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, dosberoende fas 2-studie i patienter med RRMS eller SPMS med sjukdomsaktivitet. Alla patienter behandlades med intramuskulär interferon-beta 1a och därtill en intravenös infusion var fjärde vecka i 72–84 veckor av antingen placebo eller anti-LINGO (som nu fått namnet opicinumab). Primär endpoint (andelen patienter som vecka 84 uppvisade en bekräftad förbättring av EDSS (≥1 steg) och/eller ≥15 procents förbättring av T25FW, 9HPT och PASAT-3 jämfört med baseline) uppnåddes inte, men enstaka komponenter förbättrades i vissa dosgrupper. Man såg ej heller någon effekt på förbestämda MRT-analyser (Poster 588). En dosberoende viktökning noterades med opicinumab (Poster 675).

Våra förhoppningar om medel som leder till remyelinisering har hittills inte infriats.

PREDICTORS OF LONG-TERM OUTCOMES

I en Teaching Course diskuterades våra möjligheter att ställa en god prognos och finna goda prediktorer för behandlingseffekt. Det skulle vara önskvärt att med bioinformatik analysera mönster av inducerade gener för att kunna förutse det kliniska svaret på olika behandlingar. Men dit har vi inte nått och kommer kanske inte heller att göra det. Till dags dato, förblir MRT av hjärnan vårt mest pålitliga redskap.

Mar Tintoré (Barcelona) har publicerat en lång rad viktiga arbeten inom detta område. Hon underströk att ”clinical judgement is crucial” när man skall besluta om terapi. Hon framhöll att vi har lämnat bakom oss tiden, då alla patienter oavsett den kliniska bilden först skulle fallera på interferon beta (IFNβ) och glatirameracetat (GA), innan vi kunde behandla med mera effektiva terapier. Hon nämnde att IFNβ eller GA kan vara det mest lämpliga på grund av deras säkerhetsprofil, till exempel om patienten är en ung kvinna som önskar bli gravid. Å andra sidan bör en patient med stor lesionsbörda, lesioner i hjärnstammen eller ryggmärgen och begynnande funktionsnedsättning erbjudas högeffektiv behandling från början.[13] Mar Tintoré framhöll också att den

ökande komplexiteten i vår behandlingsarsenal ställer stora krav på den behandlande läkaren.

Funktionsnedsättning är knappast behandlingsbar i dag och det är därför viktigt att behandla optimalt från början. En rad publikationer visar att klinisk aktivitet i form av skov och stigande EDSS under de första två åren av IFNβ-behandling påverkar prognosen negativt på sikt.[4,14,15] MRT-aktivitet under de första månaderna av behandling med IFNβ korrelerar också med sämre prognos.[16,17] Det råder däremot inte konsensus om vilken klinisk eller radiologisk aktivitet som kan accepteras respektive gör patienten till en nonresponder.

NEDA (No Evidence of Disease Activity) har blivit ett nytt mått att förhålla sig till. Det innebär ett nolltoleranskoncept, där NEDA 3 baseras på avsaknad av skov, progress samt T2- och T1- Gd^+-lesioner, medan NEDA 4 även inkluderar hjärnatrofi.[18,19]

Hittills har ingen inkluderat biomarkörer som mått på terapisvikt.

”Vi har ännu inte något läkemedel registrerat för behandling av sekundärprogressiv MS (SPMS), trots att behovet där är så stort.”

KLINISKA STUDIER I PROGRESSIV MS

Vi har ännu inte något läkemedel registrerat för behandling av sekundärprogressiv MS (SPMS), trots att behovet där är så stort. Många hade hoppats att natalizumab skulle ha effekt också på SPMS, men så blev det inte, vilket kanske berodde på att man valde en komplicerad endpoint.

MD1003 (high-dose biotin). Nyligen publicerade Tourbah et al i Multiple Sclerosis Journal resultaten av en placebokontrollerad studie med MD1003 i patienter med progressiv MS (SPMS eller PPMS).[20,21] MD1003 är en oral formulering av high-dose pharmaceutical-grade biotin (10.000 gånger det rekommenderade dagliga intaget). Totalt 154 patienter randomiserades till MD1003 (n=103) eller placebo (n=51) och studien pågick i 12 månader. Primär endpoint var andelen patienter med ”disability reversal” vid månad 9, som kunde bekräftas vid månad 12. ”Disability reversal” definierades som en minskning (förbättring) av EDSS ≥1 steg (≥0,5 steg för EDSS 6–7) eller ≥20 procent minskning i T25WT. Studien utföll positivt, då 13 patienter i MD1003-gruppen (12,6%) nådde primär endpoint jämfört med ingen enda i placebogruppen (p=0,005).

Siponimod (BAF312) är en andra generationens sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator som är selektiv för S1P1- och S1P5-receptorerna, och den skall därför ge färre kardiella biverkningar. I siponimod-studien testades patienter med SPMS mot placebo (2:1) i en stor (n=1.651) dubbelblind studie – EXPAND – där patienterna hade haft en progressiv försämring under minst 6 månader.[22] Patienterna var 48 år (medelvärde), hade EDSS 5,4 (medelvärde; dock hade 53% av patienterna EDSS 6,0–6,5), och medeltiden från start av det progressiva förloppet var 3,8 år (placebogruppen 3,5 år). En tredjedel av patienterna hade haft skov under de två senaste åren. Primär endpoint var ”time to 3-month confirmed disability progression (CDP)”. Studien utföll positivt, då patienter som behandlades med siponimod hade 21 procent lägre risk för ”3-month CDP” (p=0,013) och 26 procent lägre risk för ”6-month CDP” (p=0,006) jämfört med patienter som fått placebo. En rad sekundära endpoints utföll också positivt. Minskningen av hjärnvolymen var 23,4 procent mindre vid både 12 och 24 månader jämfört med placebo (p=0,0002).

Ocrelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot $CD20^+$ B-celler. Den har visat signifikant effekt både i patienter med skovvis förlöpande MS (OPERA I och OPERA II) och patienter med PPMS (ORATORIO).[23,24] Resultaten av dessa studier rapporterades på ECTRIMS 2015 och AAN 2016. Dessa studier, liksom föregångaren rituximab, har ökat intresset för B-celler och deras betydelse för uppkomsten och vidmakthållandet av MS. Under ECTRIMS 2016 var därför B-celler upphöjda till ett ”Hot Topic” med Reinhardt Hohlfeld och C Hemingway som moderatorer och kända B-cellsnamn som föreläsare: Amit Bar-Or från Montreal, Steve Hauser från San Francisco och Bernhard Hemmer från München.

I en ledare i New England Journal of Medicine (2008) diskuterade Henry Mc Farland B-cellens roll i etiologin av MS mot bakgrund av resultaten av en fas 2-studie med rituximab i RRMS.[25] Han noterade att reduktionen av antalet kontrastladdande lesioner var mycket snabb och tydlig redan fyra veckor efter behandlingsstart. Eftersom rituximab inte har effekt på mogna plasmaceller, är det osannolikt att en minskning av antalet patologiska antikroppar förklarar den snabba effekten. I stället kan rituximab tänkas utöva sin effekt på antigen-presentation, cytokinproduktion eller T-cellreglering. Rock och medarbetare beskrev 1984 att B-celler kan presentera antigen mycket effektivt och medverka till T-cells-priming och uppkomsten av lesioner.[26] Fortfarande är det relevanta antigenet okänt. Mc Farland noterade att få andra humana sjukdomar bereder bättre tillfälle att dissekera B-cellens roll vid autoimmunitet, men han varnar samtidigt för att biverkningar med låg frekvens kan komma att överraska.

Rituximab har som nämnts ovan studerats i en fas 2-studie i patienter med MS.[27] Rituximab är godkänt av regulatoriska myndigheter för behandling av reumatoid artrit men däremot inte för behandling av MS. Rituximab har trots detta på olika håll använts i begränsad omfattning för behandling av MS, men här i Sverige har det använts i betydande omfattning med stöd av fas 2-effektdata i patienter med MS och säkerhetsdata i reumatoid artrit. I en av sessionerna med muntliga presentationer rönte data från det svenska MS-registret avseende behandling med rituximab stor uppmärksamhet.[28,29] Man jämförde ”drug survival” för rituximab, fingolimod och natalizumab i RRMS-patienter som erhållit

dessa medel antingen som förstahandsbehandling eller efter en eller flera andra sjukdomsmodifierande medel. I båda fallen var ”drug survival” överlägset bäst för patienter som erhöll rituximab. Patienter som måste avbryta behandling med natalizumab på grund av antikroppar mot JC-virus visade också bättre ”drug survival” med rituximab än fingolimod. Oron för att biverkningar med låg frekvens skulle överraska har åtminstone hittills visat sig obefogad.

SLUTORD

En kongress av den här storleken som drar till sig framstående forskare och kliniker från i stort sett hela jordklotet innehåller naturligtvis nya data inom många skilda områden, som här inte har berörts alls, till exempel NMO (neuromyelitis optica), tarmflora, genetik, miljöfaktorer och inte minst RIMS. Till detta får någon återkomma vid ett annat tillfälle.

MAGNHILD SANDBERG
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

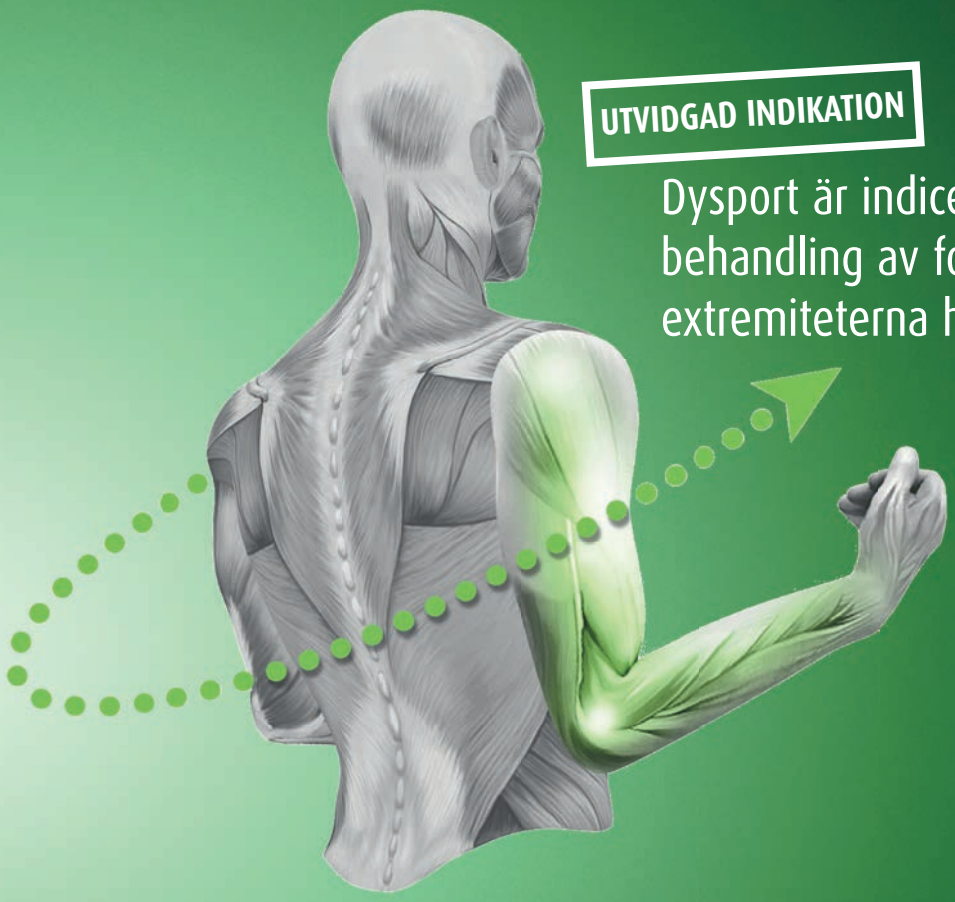
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Har erhållit konsultarvoden för föreläsningar och deltagande i expertgrupper och kommittéer från Actelion, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA. Styrelseledamot i Active Biotech.

REFERENSER

1. McDonald et al. Ann Neurol 2001; 50:121-127.
2. Polman et al. Ann Neurol 2005; 58:840-846.
3. Polman et al. Ann Neurol 2011; 69:292-302.
4. Tintoré et al. Brain 2015; 138:1863-1874.
5. Friese et al. Nat Rev Neurol 2014; 10:225-238.
6. Sorbara et al. Neuron 2014; 84:1183-1190.
7. Platz et al. Lancet 1975; i:520-521.
8. Petzold et al. Lancet Neurol 2010; 9:921-932.
9. Raftopoulos et al. Lancet Neurol 2016; 15:259-269.
10. Rothman et al. ECTRIMS 2016; Abstract 100.
11. Rissanen et al. J Nucl Med 2014; 55:939-944.
12. Cadavid et al. Neurology 2015; 85:e46.
13. Ransohoff et al. Nat Rev Neurol 2015; 11:134-142.
14. Rotstein et al. JAMA Neurol 2015; 72:152-58.
15. Jokubaitis et al. Ann Neurol 2016; 80:89-100.
16. Brex et al. New Engl J Med 2002; 346:158-164.
17. Ontaneda et al. Lancet Neurol 2015; 14:208-223.
18. Bevan & Cree JAMA Neurol 2014; 71:269-270.
19. Giovannoni et al. Mult Scler Related Disorders 2015; 4:329-333.
20. Tourbah et al. Mult Scler J 2016; 22:1719-1731.
21. Chataway J. Mult Scler J 2016; 22:1640-1641.
22. Kappos et al. ECTRIMS 2016; abstract P250.
23. Hauser et al. ECTRIMS 2015; Platform presentation 190.
24. Montalban et al. ECTRIMS 2015;Platform presentation 228.
25. Mc Farland HF. New Engl J Med 2008; 358:664-665.
26. Rock et al. J Exp Med 1984; 160:1102-1113.
27. Hauser et al. New Engl J Med 2008; 358:676-688.
28. Alping et al. ECTRIMS 2016; abstract 165.
29. Alping et al. Ann Neurol 2016; 79:950-958.

Dysport®
Botulinumtoxin Typ A

Utvidgad indikation med längre duration[1]



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 pediatriska patienter över 2 års ålder	**Spastisk torticollis** hos vuxna
Blefarospasm hos vuxna	**Hemifascialisspasm** hos vuxna	**Primär hyperhidros** Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokal behandling

IPSEN
Innovation for patient care

1. Gracies JM et al. The Lancet Neurol 2015;14(10):992-1001

Dysport® (*Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutinin komplex) 300 resp 500 enheter (E), pulver till injektionsvätska, lösning är ett perifert verkande muskelavslappnande medel (ATC-kod: M03A X01). Indikationer för insättande av Dysport är symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna, spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatriska patienter över 2 års ålder, spastisk torticollis hos vuxna, blefarospasm hos vuxna, facialishemispasm hos vuxna samt vid ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokalbehandling. De angivna enheterna för Dysport är specifika och är ej utbytbara med andra produkter av botulinumtoxin. Dysport får endast administreras av läkare som har genomgått särskild utbildning. Biverkningar som beror på att toxinets effekter har spridits till ställen som ligger långt från administreringsstället har rapporterats. Dysport ska injiceras med försiktighet till patienter med sväljnings- eller andningssvårigheter, eftersom dessa problem kan förvärras vid spridning av effekten av toxinet till de relevanta musklerna. Dysport är receptbelagd och förpackas i injektionsflaskor om 300 E resp 500 E. Dysport är subventionerad. Texten är baserad på produktresuméer daterade: 2015-11-12 resp 2015-11-19. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

Avril 2016
DYS-SE-000011

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

Vad göra när tabletterna inte ger tillräcklig effekt?

SWEMODIS PARKINSONMÖTE 13–14 OKTOBER

Den 13–14 oktober anordnades det tredje årliga utbildningsmötet under rubriken ”Behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas”, som fokuserar på möjliga åtgärder då tablettbehandling inte längre är tillräcklig. Under mötet samlades neurologer, geriatriker och parkinsonsjuksköterskor för inhämtning av ny kunskap och utbyte av erfarenheter. Här sammanfattas några av de många intressanta föredragen.

Professor Alexander Storch, psykiater och forskare vid universitetet i Dresden, Tyskland, talade om icke-motoriska symtom som fluktuerar mellan motoriska ON- och OFF-perioder. Icke-motoriska symtom som är vanligare eller svårare i OFF är bland annat ångest, trötthet, depression och smärta, medan eufori, mental hyperaktivitet och hallucinationer är vanligare i ON. Man räknar med att omkring var tredje parkinsonpatient drabbas av icke-motoriska fluktuationer.

– Allvarlighetsgraden hos de icke-motoriska symtom som uppträder i OFF varierar; ibland är symtomen svåra, ibland lätta. Det gör det svårt för den drabbade att planera sin dag, och livskvaliteten för dessa patienter är därför ofta sämre än för dem som inte lider av icke-motoriska fluktuationer, förklarade Alexander Storch.

Man har nyligen kunnat visa att icke-motoriska fluktuationer är vanligare bland kvinnor än bland män.[1]

Alexander Storch, Dresden universitet

”Icke-motoriska symtom som är vanligare eller svårare i OFF är bland annat ångest, trötthet, depression och smärta, medan eufori, mental hyperaktivitet och hallucinationer är vanligare i ON.”

De icke-motoriska fluktuationerna bedöms alltid i förhållande till de motoriska, men i en studie har professor Storchs forskargrupp undersökt om icke-motoriska fluktuationer även förekommer oberoende av motoriska dito.[2] I studien användes dagböcker som patienterna fick fylla i varje timme under fem dagar. Resultaten visade att icke-motoriskt OFF förekom under motoriskt ON vid vissa tidpunkter under dagen, och att övergången mellan motoriskt och icke-motoriskt ON respektive OFF inte alltid ägde rum samtidigt. Samtidig övergång skedde för kognitiva symtom som koncentrationsförmåga, minne och inlärning, liksom för humörförändringar, medan symtom som trötthet och yrsel verkade vara oberoende av de motoriska fluktuationerna.

I dagsläget vet man mycket lite om sambandet mellan icke-motoriska fluktuationer och fysiologiska förändringar, men åtminstone när det gäller flertalet psykiatriska symtom och humörförändringar verkar de dopaminerga och levodopaberoende mekanismerna (dvs noradrenerga och serotonerga mekanismer) vara likartade dem vid motoriska fluktuationer.

Kunskapen är också mycket begränsad när det gäller behandlingen av icke-motoriska fluktuationer. Den enda placebokontrollerade studie som har genomförts, RECOVER-studien, undersökte effekterna av dopaminagonisten rotigotin på OFF-symtom på morgonen jämfört med placebo.[3] Resultaten bekräftar att de dopaminerga mekanismerna är inblandade; rotigotin förbättrade OFF-symtomen, med bäst effekt på psykiatriska symtom.

Sven Pålhagen, Karolinska Universitetssjukhuset

NATIONELLA RIKTLINJER

Sven Pålhagen, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, berättade om det svenska Parkinsonregistret. Registret är under uppbyggnad som en del av det svenska Neuroregistret och har utvecklats tillsammans med MS-registret. Arbetet är ett regeringsuppdrag som består av flera olika delar.

En del av uppdraget är att ta fram nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom. I detta arbete har inte bara läkare deltagit utan även sjuksköterskor, sjukgymnaster, hälsoekonomer och representanter för patientföreningar. Det övergri-

pande målet med riktlinjerna är att stärka människors möjlighet att få jämlik och god vård och omsorg.

Riktlinjerna är uppbyggda kring så kallade tillstånds- och åtgärdspar, vilket innebär att man identifierar tillstånd eller problem där det finns behov av vägledning och kopplar dessa till olika åtgärder. Själva riktlinjerna består av rekommendationer som rangordnats på en skala 1–10, där 1–3 ungefärligen motsvarar sådant som ska göras, 4–7 sådant som oftast ska göras men inte är helt nödvändigt och 8–10 är av mer frivillig karaktär. De nationella riktlinjerna publicerades den 1 december i år och finns att ladda ner på Socialstyrelsens hemsida.[4]

Till de viktigaste rekommendationerna i de nya riktlinjerna hör att patienten ska erbjudas återkommande kontrollundersökningar hos läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst två gånger per år (prioritet 2), tillgång till parkinsonsjuksköterska (prioritet 2) och omhändertagande av ett multidisciplinärt team (prioritet 3).

Inför eventuellt beslut om avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av avancerad behandling (prioritet 2). De tre behandlingsalternativ som finns att tillgå är apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump, kallas även LCIG) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS).

Ett praktiskt problem för vården är att mer än 20 olika indikatorer från riktlinjerna ska läggas in i registret för varje patient, något som tar mycket tid.

– Här måste huvudmannen sätta av resurser för att det ska fungera, sa Sven Pålhagen. Över huvud taget kommer det förbättrade omhändertagandet att bli dyrare på kort sikt, men eftersom kostnaderna för den kommunala omsorgen samtidigt kommer att minska så jämnar det snart ut sig och blir kostnadsneutralt.

I Parkinsonregistret finns ännu så länge 3 217 av landets 17–18 000 patienter registrerade.

> ”Det övergripande målet med riktlinjerna är att stärka människors möjlighet att få jämlik och god vård och omsorg.”

RÄTT BEHANDLING FÖR RÄTT PATIENT

Dag Nyholm, docent i neurologi vid Uppsala universitet, beskrev vilken typ av avancerad behandling som kan passa för olika grupper av patienter. Han konstaterade att svår demens och frånvaro av fluktuationer (ON-OFF-symtom) är två egenskaper som gör att de avancerade behandlingsalternativen inte kan komma ifråga.

– Den viktigaste indikationen för de två pumpbehandlingarna och DBS är just motoriska fluktuationer med svåra

Dag Nyholm, Uppsala universitet

OFF-perioder under minst 1–2 timmar per dag trots optimerad tablettbehandling. Dessa patienter bör remitteras för bedömning hos en specialist med erfarenhet av alla tre behandlingsalternativen, konstaterade Dag Nyholm.

Till detta kommer en rad olika egenskaper och symtom som behöver beaktas inför valet av behandlingsmetod, exempelvis hur pass invasiva de olika metoderna är. Apomorfinpumpen är minst invasiv och enklast att testa, medan DBS innebär att elektroder opereras in i hjärnan och Duodopa insättning av en sond i tarmen. Vidare påverkas valet av patientens och de närståendes erfarenheter av och förväntningar på behandlingen, och detsamma gäller läkaren och parkinsonsjuksköterskan.[5] Även ekonomiska faktorer kan påverka valet,[6] liksom kön – en svensk studie visar till exempel att kvinnor DBS-opereras betydligt mer sällan än män.[7]

När behandlingen bör sättas in är en avvägningsfråga.

– Man bör inte vänta alltför länge med att sätta in avancerad behandling, men man bör heller inte ha för bråttom. Rätt tid för kirurgi är då behovet och de förväntade behandlingsvinsterna överstiger riskerna, sammanfattade Dag Nyholm.

Ett effektivt sätt att mäta graden av motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom är Parkinson Kinetigraph (PKG). Med PKG registreras rörelser via en mätenhet som bärs runt handleden medan man lever sitt liv som vanligt.[8]

NAVIGATE PD – BESLUTSSTÖD FÖR AVANCERAD BEHANDLING

Avslutningsvis diskuterade professor Per Odin från Lunds universitet hur man som läkare fattar beslut om när avancerad behandling bör sättas in och hur man väljer rätt behand-

Per Odin, Lunds universitet

lingsalternativ. Han konstaterade att flera studier har visat att man inte bör vänta alltför länge. EARLYSTIM-studien visade till exempel goda resultat av DBS på patienter med en genomsnittlig ålder på 52 år som haft motoriska fluktuationer i högst tre år,[9] och en analys av GLORIA-studien visade bättre resultat av behandling med Duodopa för patienter under 60 års ålder med mindre än tio års sjukdomsduration jämfört med äldre patienter som haft sjukdomen under längre tid.[10] Däremot saknas ännu kunskap om effekterna av tidigt insatt behandling hos äldre patienter.

NAVIGATE PD är ett beslutsstöd för läkare i valet av avancerad behandling, när den bör sättas in och hur den ska hanteras.[11] Det är ett konsensusdokument där 103 experter från 13 länder deltagit i arbetet med rekommendationerna. Här konstateras att de patienter som kan komma ifråga för avancerad behandling är de som trots bästa möjliga tablettbehandling har mer än 1–2 timmars OFF-tid dagligen eller besvärande dyskinesier. Dessa patienter bör remitteras till en specialist på rörelsesjukdomar med erfarenhet av samtliga tre avancerade behandlingsalternativ.

Experterna har även enats om att information om möjligheten till avancerad behandling bör ges relativt tidigt i sjukdomsskedet, inte minst eftersom det är ett stort beslut som patienten kan behöva tid på sig för att fatta. Informationen behöver också ges i flera steg och på olika sätt, där ett av de mest effektiva och uppskattade är att få träffa andra patienter med erfarenheter av de olika behandlingsalternativen. Det är också viktigt att patienterna har realistiska förväntningar: behandlingen påverkar inte sjukdomsutvecklingen utan bara symtomen, den tar inte bort alla symtom, och inte minst pumparna kräver en del arbete.

När det gäller vilken typ av behandling som kan bli aktuell är det framför allt ålder och kognition som styr valet. Hög ålder talar till förmån för pumpbehandling och kognitiva svårigheter (t.ex. demens) talar emot DBS. Likaså innebär svårare depression att man bör vara försiktig med DBS. Till detta kommer en rad olika symtom och andra faktorer som kan påverka valet, exempelvis förekomst av hallucinationer, impulskontrollstörning och sömnproblem.

– Det finns mycket kvar att göra på det här området. Olika studier har uppskattat att avancerad behandling endast ges till 10–35 procent av de patienter som skulle kunna ha nytta av den, konstaterade Per Odin.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie, GlobalKinetics, NordicInfu Care, PharmSwed, Sensidose, UCB och Zambon Nigaard Pharma.

HELENA NORDLUND
Text och foto

1. Picillo M et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. Parkinsonism Relat Disord 2016; 27:89–92.

2. Ossig C et al. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2016; 6: 597–607.

3. Trenkwalder C et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord 2011; 26:90–99.

4. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermsochparkinsonssjukdom.

5. Nijhuis FA et al. Choosing an Advanced Therapy in Parkinson's Disease; is it an Evidence-Based Decision in Current Practice? J Parkinsons Dis 2016; 6:533–543.

6. Reddy P et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. Clin Neuropharmacol 2012; 35: 205–207.

7. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. BMC Neurol. 2014; 14:89.

8. Griffiths RI et al. Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2012; 2:47–55.

9. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013; 368: 610–622.

10. Antonini A et al. Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with less than 10 years of Parkinson's disease – Interim results from the GLORIA long-term registry. MDS Congress 2015, Poster 175.

11. Odin P et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21:1133–1144.

Nya EpilepsiAppen kan ge BÄTTRE KONTROLL

Det har tidigare saknats ett bra verktyg för att översiktligt registrera epilepsianfall, medicinering och välbefinnande. Nu finns en ny svensk mobilapplikation – EpilepsiAppen. **Mirja Neideman**, barn- och ungdomssjuksköterska på Neurologimottagningen, Sachsska barn- och ungdomssjukhus, Stockholm, beskriver bakgrunden till utvecklingsarbetet och ser gärna att sjukvården rekommenderar sina patienter att ladda ner och använda appen i sin smartphone.

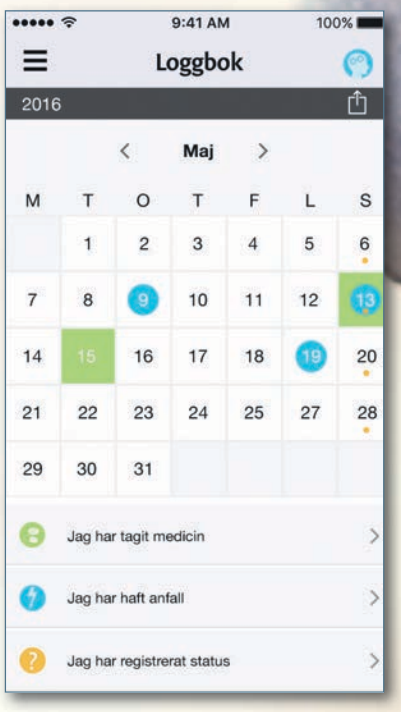
Vår vision var att via en mobilapplikation underlätta för personer med epilepsi att kunna registrera sin vardag. Förhoppningsvis kommer sjukvården att rekommendera patienterna att använda EpilepsiAppen så att man tillsammans med epilepsipatienten får en helhetsbild av hur de mår. Fokus har länge legat på att behandla epileptiska anfall. Vi har inte frågat oss hur patientens egentligen mår och hur deras vardag fungerar.

För drygt två år sedan lanserade vi **epilepsiwebben.se**. Denna webbplats kom till efter att vi, som då arbetade på neuropediatriken vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Huddinge, kände ett behov av adekvat patientinformation riktad till ungdomar som har epilepsi. Webbsidan innehåller information om epilepsi, hur det är att leva med epilepsi och unga personers livsberättelser.

TELEFONEN HAR MAN ALLTID MED SIG

Tidigare har det inte funnits ett bra verktyg för att överskådligt registrera anfall, medicinering och välbefinnande. Många som har epilepsi lider av minnessvårigheter och koncentrationsstörningar, vilket kan bero på både epilepsin och behandlingen. Detta kan göra det svårt att komma ihåg att ta sin medicin samt om man tagit den. Det finns även andra aspekter som kan vara orsaken till varför patienten inte tar sina mediciner, såsom depression, ångest och förnekelse.

För att patienterna och sjukvården ska få en bättre helhetsbild är en smartphone ett bra verktyg. Genom telefonen kan man få påminnelser och registrera data. Vi ville göra en mobilapplikation där patienten själv kan registrera anfall, få medicinpåminnelser och registrera sitt välbefinnande och sedan följa detta över tid i en loggbok.



”Många som har epilepsi lider av minnessvårigheter och koncentrationsstörningar, vilket kan bero på både epilepsin och behandlingen.”

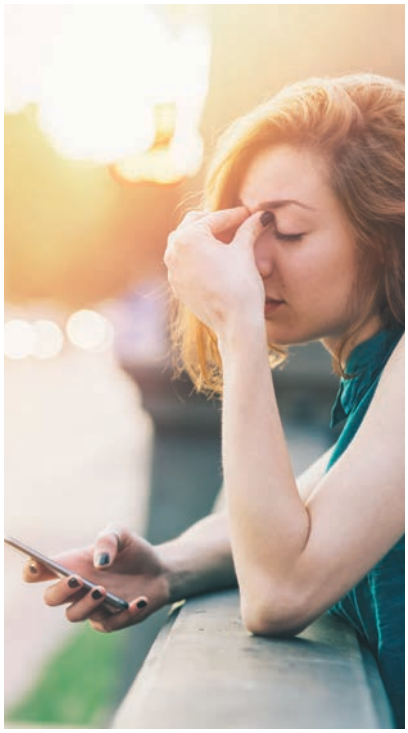
I utvecklingen av EpilepsiAppen har vi – precis som när vi gjorde webbplatsen – fokuserat på att anpassa funktionerna efter personer som har epilepsi. Appen ska vara enkel att använda och inte ge för mycket information på en gång. Har man varit inne på epilepsiwebben.se tidigare, ska man kunna känna igen sig i appen. Psykolog Tomas Adolfsson har varit delaktig i att ta fram innehållet på webbsidan och designen av appen. Han har träffat många barn och ungdomar med epilepsi både i stödsamtal och utredningar och har därmed fått god inblick i deras svårigheter och vilket stöd de behöver.

Målgruppen för appen är inte bara personer som har epilepsi; även föräldrar till barn med epilepsi och assistenter kan ha glädje av appen. I arbetet som epilepsisjuksköterska på barnneurologen tar jag emot många samtal från föräldrar som rapporterar att deras barn haft anfall. Anfallen dokumenteras i journalen, men det blir svårt att få någon riktig överblick över anfall och läkemedelsbiverkningar över tid. Hittills har det funnits olika typer anfallsdagböcker i form av små lösa lappar som kan hamna på olika ställen och det är svårt att komma ihåg att fylla i. Vissa personer skriver i sina kalendrar för att komma ihåg. Telefonen har man alltid med sig och man vet var den är, så en app är mer lättillgänglig.

VARFÖR SKA MAN REGISTRERA VÄLBEFINNANDE?

Många som har epilepsi mår dåligt psykiskt av olika anledningar. Ungdomar vill inte bli kontrollerade av sina föräldrar, man vill vara som andra och inte bli begränsad i sitt liv. Epilepsimedicinerna kan ge biverkningar, såsom trötthet, humörsvängningar, illamående. För att vi inom vården ska få ett bättre grepp om patienternas välbefinnande och ge dem rätt hjälp i samband med anfall och medicinjusteringar är det värdefullt att mäta hur patienterna mår. För patienterna själva kan det även vara ett sätt att få en överblick, för att se om det går att hitta mönster för anfallen i kombination till hur man mår psykiskt.

Vi vill att man från sjukvårdens sida ska rekommendera patienterna att använda EpilepsiAppen och vid behov hjälpa till att göra inställningarna. Om patienten endast vill registrera anfall behöver man inte göra några inställningar utan kan använda appen för att registrera anfall och få en tydlig översikt i loggboken. Om man däremot vill använda alla funktioner och få påminnelser behövs inställningar och då kan det krävas lite hjälp till en början. Jag har haft en workshop på Epilepsiföreningen i Stockholm där vi gick igenom EpilepsiAppen och inställningarna. Det var värdefullt för de som var där, och framför allt för oss som arbetar med appen, då jag fick se hur det gick att tillämpa appen och göra inställningar. Det finns hela tiden förbättringar att göra och utmaningen är att göra appen så tillgänglig som möjligt för så många som möjligt.

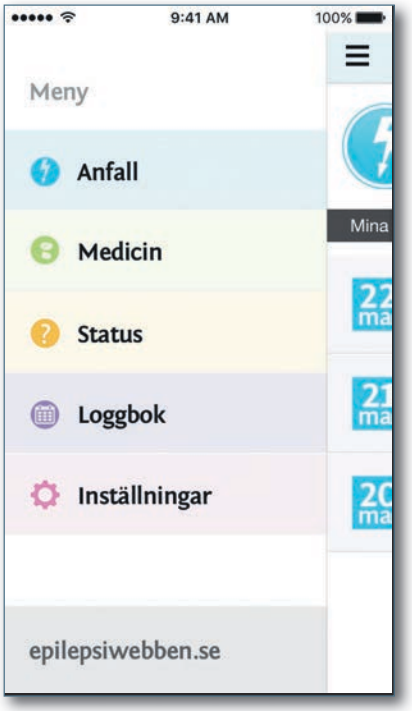


”För att vi inom vården ska få ett bättre grepp om patienternas välbefinnande och ge dem rätt hjälp i samband med anfall och medicinjusteringar är det värdefullt att mäta hur patienterna mår.”

Målet med EpilepsiAppen är att vi i vården skall får en bättre helhetssyn på patienternas situation och kunna hjälpa dem på ett mer specifikt sätt. I framtiden är tanken att man skall kunna lägga in upptrappningsscheman vid medicinbyten och att appen skall kunna kommunicera med e-hälsotjänster.

Appen är finansierad med medel från SLL Innovation och är understödd av Sachsska barn- och ungdomssjukhuset.

MIRJA NEIDEMAN
Barn- och ungdomssjuksköterska, Neurologimottagningen, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset
mirjaneideman@gmail.com



MINNESORD:

Henry J.M. Barnett 1922–2016

Neurologlegenden Henry J.M. (”Barney”) Barnett avled i Toronto, Kanada, den 20 oktober 2016, han blev 94 år.

Barnett föddes i England, tog sin läkarexamen vid University of Toronto, Kanada, och verkade största delen av sitt liv i Kanada. Barnett är nog mest välkänd i Sverige som ansvarig för karotisstenosstudien NASCET[1] som pågick under 1980- och 1990-talet – en studie som tillsammans med sin europeiska motsvarighet ligger till grund för all verksamhet kring symtomatisk karotisstenos i världen i dag. På 1970- och 1980-talet var han ansvarig för en studie som undersökte nyttan med bypass-kirurgi för karotisstenos – något som inte utförs eftersom denna studie var negativ.[2] På 1970-talet var han även ansvarig för en studie som påvisade nyttan med ASA för att förebygga stroke.[3]

Barnett var Kanadensiska strokeförbundets förste ordförande 1970 och var redaktör för tidskriften Stroke mellan 1981–1986. Barnett har mottagit flera utmärkelser genom åren, han var själv stoltast över att vara Companion of the Order of Canada, den högsta graden av Order of Canada – en grad enbart 165 levande personer får inneha samtidigt. Barnett mottog även bl.a. Karolinska Stroke Award 2008 och är hedersdoktor vid Oxford Universitet och hedersmedlem av Royal Society of Medicine i Storbritannien.

Barnetts mer subtila bidrag till strokeforskningen i form av agerande i alla små frågor har beskrivits av min nära kollega Allan Fox[4] som jobbade nära Barnett under årtionden, bl.a. behovet av intention-to-treat i randomiserade prövningar. Till Fox’ beskrivning vill jag lägga en historia Barnett vid 93 års ålder delade med mig vid ett besök i hans hem: Han återberättade ett samtal han haft med Miller Fischer, en annan av neurologins giganter. Långt innan begreppet evidensbaserad medicin var uppfunnet diskuterade dessa herrar nyttan med randomiserade prövningar. Fisher hävdade att en god kliniker kommer veta vad som är bäst för sin patient. Barnett hävdade att randomiserade prövningar behövs för att ha data på om behandlingar faktiskt fungerar. Barnetts inställning har hörsammats mer under de senaste decennierna. Det bör vi vara tacksamma för – annars skulle vi sakna mycket av det kunskapsunderlag vi har i dag. Vi tvingas nu fortsätta strävan mot att utveckla medicinkonsten i Barnetts evidensbaserade anda utan honom – en gigant vars axlar vi står på.

ELIAS JOHANSSON
Neurologiska Kliniken,
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Foto: WESTERN UNIVERSITY

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patient with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325:445–53.

2. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial/intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med 1985; 313:1191–1200.

3. The Canadian Cooperative Stroke Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. N Engl J Med 1978; 299:53–59.

4. Fox AJ. In Memoriam – Henry J.M. Barnett. http://www.ajnr-blog.org 28 Oct 2016.

European Congress

Prag 11-15 september 2016

Den europeiska epilepsikongressen ägde denna gång rum i ett högsommarhett Prag. Det innehållsrika programmet var sammansatt av en internationell kommitté med Meir Bialer, Israel, och Milan Brázdil, Tjeckien, i spetsen. På plats fanns specialistläkare **Johan Bjellvi**, Neurologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och han bidrar här med en rapport från ett urval av presentationerna.

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologisk forskning kring epilepsi var ett återkommande tema under konferensen. En session behandlade remission, det vill säga att en person med epilepsi blir fri från anfall. Man har länge vetat att mer än 60 procent av personer med epilepsi uppnår remission efter insättning av epilepsiläkemedel.[1] I litteraturen har man dock räknat på något olika sätt när det gäller uppföljningstid och om personerna står kvar på epilepsiläkemedel eller inte. Epilepsi definieras ju som en sjukdom som innebär att patienten har en bestående benägenhet (enduring predisposition) att få epileptiska anfall. Detta är ett statiskt begrepp, och Peter Wolff, Danmark, framförde att man hellre bör använda det dynamiska begreppet anfallsbenägenhet (seizure propensity), som kan förändras över tid. I epidemiologiska sammanhang kan antalet epilepsiläkemedel och blodnivåer för epilepsiläkemedel användas som markörer för anfallsbenägenhet.

Betül Baykan, Turkiet, presenterade resultat från långtidsuppföljning av juvenil myoklon epilepsi. Den traditionella uppfattningen har varit att detta är ett väldefinierat syndrom med god prognos för anfallsfrihet med behandling, men låg sannolikhet för remission utan behandling. Baykan visade att det finns en betydande variation på så sätt att många patienter uppnår anfallsfrihet och vissa även medicinfrihet, medan en grupp i stället aldrig uppnår stabil anfallsfrihet trots flera läkemedel. Det har föreslagits vissa kriterier för att avgöra vilka patienter som har bäst prognos, men resultaten är inte entydiga. Anfallsbenägenheten kan också variera över tid, liksom fördelningen mellan anfallstyper (generaliserade tonisk-kloniska anfall, absenser och myoklona anfall). Helen Cross, Storbritannien, framhöll att för en del åldersrelaterade epilepsisyndrom, däri-

on Epileptology

”Det finns alltså stor anledning att beakta risken för interaktioner när man sätter in epilepsiläkemedel till äldre.”

bland benign barnepilepsi med centrotemporala spikes (BECTS) och absensepilepsi i barndomen, kan stabil remission faktiskt uppnås.

Ett annat epidemiologiskt tema var epilepsi efter stroke, som ägnades flera presentationer och postrar. Stroke som drabbar hjärnbarken, omfattande strokesymtom, hjärnblödning och epileptiska anfall tidigt efter strokeinsjuknandet är riskfaktorer för epilepsi. Fler studier behövs för att belysa hur behandling av stroke, såsom statiner, påverkar risken för insjuknande i epilepsi[2,3] Stroke är den vanligaste orsaken till nyinsjuknande i epilepsi bland äldre. En intressant registerstudie presenterades av Tapani Keränen, Finland. Enligt denna studie är äldre enzyminducerande läkemedel som karbamazepin och fenytoin fortfarande vanliga som första behandling av epilepsi hos äldre. Det är vanligt med samsjuklighet och omfattande medicinering i denna grupp. Med hjälp av databasen SFINX kunde Keränen och kolleger påvisa kliniskt relevanta interaktioner hos hälften av dem som tog enzyminducerande läkemedel. De vanligaste interaktionerna var med kalciumblockerare, warfarin, statiner och psykosläkemedel som quetiapin och risperidon. Det finns alltså stor anledning att beakta risken för interaktioner när man sätter in epilepsiläkemedel till äldre.

FARMAKOLOGI

Det presenterades inga nya läkemedel för behandling av epilepsi. Nya epilepsiläkemedel lanseras först som tilläggsbehandling, eftersom kliniska studier hos personer med epilepsi av etiska skäl inte är lämpliga utan att det finns en påvisat effektiv behandling i bakgrunden. En mindre andel av läkemedlen av epilepsi får så småningom även indikation som ensam behandling (monoterapi). Detta förutsätter enligt gällande amerikanska och europeiska regelverk separata studier. Under konferensen presenterades positiva monoterapidata för eslikarbazepin (Zebinix), lakosamid (Vimpat) och perampanel (Fycompa), vilka i dag endast är godkända för tilläggsbehandling enligt FASS. Behovet av separata studier för monoterapi har dock blivit alltmer omdiskuterat och flera experter har hävdat att de har begränsad klinisk relevans, är resurskrävande och har vissa etiska problem.[4] Det sistnämnda gäller särskilt studier enligt det amerikanska regelverket, som förutsätter att basmedicineringen reduceras under kortare tid (6–8 veckor) än vad som anses vara säker klinisk praxis. Under konferensen diskuterades dessa principiella problem av Jacqueline French, USA, Tony Marson, Storbritannien, med flera. Diskussionen utmynnade i att regelverket bör ses över, men att monoterapistudier trots allt har ett värde för att studera läkemedlets biverkningsprofil, särskilt om studierna inbegriper informativa analyser av subgrupper.

STATUS EPILEPTICUS

Epilepsi och status epilepticus inom intensivvården ägnades en förmiddagskurs med Eugen Trinka, Österrike, Vincent Navarro, Frankrike, Felix Rosenow, Tyskland, och Andrea Rossetti, Schweiz, som föreläsare. Tidigare klassifikationer av status epilepticus utgick från anfallstyper vid epilepsi, i tanken att alla anfallstyper kan ge upphov till status epilepticus, om anfallen är ihållande eller upprepas utan återhämtning mellan anfallen. Den senaste klassifikationen bygger i stället på att status epilepticus beskrivs med utgångspunkt från symtombild (framför allt om motoriska fenomen och medvetandepåverkan förekommer), EEG-bild, bakomliggande orsak och patientens ålder.[5] Den största diagnostiska utmaningen är status epilepticus med djup medvetslöshet men utan framträdande motoriska symtom. EEG blir i denna situation avgörande för rätt diagnos, men det kan vara svårt att skilja anfallsaktivitet från EEG-mönster som beror på den bakomliggande hjärnskadan. Föreläsarna rekommenderade att man konsekvent använder sig av de så kallade Salzburgkriterierna för icke-konvulsivt status

epilepticus, vilka nyligen har validerats.[6]

Vissa av de personer som har långvarig medvetslöshet efter att ha överlevt hjärtstopp har EEG-mönster som uppfyller kriterier för status epilepticus. Det är omdiskuterat vilken betydelse denna EEG-bild har för utfallet och i vilken grad utfallet påverkas av epilepsibehandling. Tidigare har man sett postanoxiskt status epilepticus som en entydigt negativ prognostisk faktor för överlevnad med god funktion, men Andrea Rossetti framhöll att man ska använda EEG som en av flera undersökningsmodaliteter som tillsammans utgör grund för prognosbedömningen.[7]

När det gäller behandling redogjorde man för de välkända algoritmerna, bland annat den som presenterats efter en evidensgenomgång av det amerikanska epilepsisällskapet.[8] Tyvärr saknas det grund för evidensbaserade rekommendationer när det gäller behandling av så kallat superrefraktärt status epilepticus, det vill säga sådant som är svårbehandlat trots användning av anestesiläkemedel. Det pågår en klinisk prövning av en neurosteroid, allopregnanolon, som man hoppas ska underlätta utsättningen av anestesiläkemedel, men det finns inga färdiga resultat ännu.

AUTOIMMUN EPILEPSI

Ett kunskapsområde som utvecklats mycket under senare år är autoimmun epilepsi.[9,10] De mångfasetterade kliniska symtombilderna beskrevs av David Krýsl, Sverige, under ett välbesökt seminarium i detta ämne. Begreppet autoimmun epilepsi innefattar ibland både akutsymtomatiska anfall och spontana anfall som kan relateras till en autoimmun process eller sjukdom. Vi behöver bättre definitioner och biomarkörer för att kunna särskilja syndromen. Man har tagit fram ett flertal antikroppsanalyser som hjälp i diagnostiken och Christian Bien, Tyskland, gav en sammanfattning av dessa. Sarosh Irani, Storbritannien, poängterade att när det gäller behandling finns det bara retrospektiva observationsstudier; å andra sidan pekar dessa i samma riktning. Erfarenheten tyder på att det är värdefullt att behandla kraftfullt med steroider, intravenösa immunoglobuliner och/eller plasmaferes så snart man har en stark misstanke om en pågående akut inflammatorisk process och har uteslutit infektion, ansåg Irani.

EPILEPSIKIRURGI

När det gäller neurokirurgisk behandling av epilepsi diskuterades en trend mot att en ökande andel epilepsikirurgikandidater saknar tydliga lesioner på MR och därför behöver genomgå mer komplicerade utredningar. Eftersom vissa sådana utredningar kan utgöra en risk för patienten utan att balanseras av en behandlingsvinst hos ett eventuellt ingrepp, behövs mycket kunskap om risk-nyttavärdering inom epilepsikirurgi. Detta ämne diskuterades under ett seminarium med Serge Vulliemoz, Schweiz, Kristina Malmgren, Sverige, och Michael Sperling, USA, och följdes av bland annat anföranden av Margitta Seeck, Schweiz, om resultaten av epilepsikirurgi i Europa och av Eva Kumlien, Sverige, om möjliga faktorer som gör att

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 2016/05. Referensnummer: S22 2016

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, Medicon Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com
Baserad på produktresumé: 2016/05. Se www.fass.se för mer information.

Zambon

personer med svårbehandlad epilepsi inte erbjuds kirurgisk behandling.

Tim Veersema, Nederländerna, visade att undersökning med MR med fältstyrkan 7T ibland avslöjar lesioner som inte syns med 3T, som är nuvarande standard för epilepsikirurgiska utredningar. Hiroshi Shirozu, Japan, presenterade en stor fallserie av personer med hamartom i hypotalamus som behandlats med stereotaktisk termokoagulation, vilket tycks vara ett mycket lovande alternativ i detta kirurgiskt svårtillgängliga område.

François Maugière, Frankrike, Philippe Kahane, Frankrike, och Pavel Kršek, Tjeckien, gav en detaljerad översikt över insula, dess anatomi och funktion och om epileptiska anfall som utgår från detta område. Symtomen är svåra att analysera på grund av att insula har omfattande banor till flera andra delar av hjärnan, framför allt till frontalloberna men också temporal- och parietallober. Obehagskänsla i larynx, periorala parestesier och ensidiga sensoriska symtom, särskilt smärta och parestesier, kan vara en ledtråd till anfallsursprung i insula. Epilepsikirurgi i detta område innebär en förhöjd risk för komplikationer, men är en möjlighet i utvalda fall.

Detta var ett litet urval av allt som presenterades på kongressen. Väl mött på nästa europeiska epilepsikongress i Wien den 26–30 augusti 2018!

JOHAN BJELLVI
Specialistläkare, Epilepsiteamet, Neurologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.bjellvi@vgregion.se

REFERENSER

1. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1376-1381.

2. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9:424-435.

3. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. Epilepsia 2016; 57:1205-1214.

4. Mintzer S, French JA, Perucca E, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs? Lancet Neurol 2015; 14:1229-1240.

5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015.

6. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol 2016; 15:1054-1062.

7. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. Lancet Neurol 2016; 15:597-609.

8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr 2016; 16:48-61.

9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016; 15:391-404.

10. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: Clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. Seizure 2016; 41:26-41.

ANS
IRL4

Akut Neurologi Sverige

ANS Årsmöte

2–3 februari 2017

Skånes Universitetssjukhus, Malmö

TORSDAG 2/2

SESSION 1: **INTENSIV- OCH INTERMEDIÄRVÅRD**

9.30–10.00	REGISTRERING OCH VÄLKOMSTJAVA
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 *Strokelarm*

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 Malmös 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

Virtuella patientdatabasen
Vårt mål är att kunna förbättra diagnostik och behandling av demenssjukdomar.
Då krävs klinisk forskning där patienter och kontrollpersoner genomgår upprepade avancerade undersökningar.
Det krävs också ett experimentellt system baserat på patienternas biologi.
Sponsorer till "Enheten för Klinisk Minnesforskning"
•Hans Gabriel och Alice Trolle-Wachtmeisters stiftelse
•Evy och Gunnar Sandbergs stiftelse
•Europeiska Vetenskapsrådet
•Crafoordska stiftelsen
•Svenska Vetenskapsrådet
•MultiPark

Europas **största** minnescentrum finns i **Malmö**

I våras antog Region Skåne en handlingsplan för jämlik demensvård. I maj slogs Malmös och Lunds minnesenheter samman, till något unikt för Europa – ett enda hus för vård, forskning, läkemedelsprövningar och kunskapsspridning. Men inte en enda patient ligger inlagd. ”Vi har satt hjul på sjukvården,” säger psykiatriprofessor Elisabet Londos.

Karin Eklund hänger på sig ryggsäcken med block, checklistor och informationsmaterial.

– Jag har varit sjuksköterska i 40 år, och det här är det roligaste jobb jag har haft.

Hon syftar på arbetet i de mobila teamen, Skånes alternativ till demensvård på klinik. Den sista vårdavdelningen fanns på sjukhuset i Lund och stängde för tre år sedan. Alla patienter som nu behöver hjälp, får detta där de lever: i huset, i lägenheten, på vårdboendet.

I teamen ingår sjuksköterskor, kuratorer och läkare, men alla yrkesgrupper deltar inte i varje besök. Ett läkarbesök kan till exempel göras som uppföljning, efter att en sjuksköterska varit på plats.

– När vi kommer hem till folk får vi ett helhetsintryck. Vi i teamet kan dela upp oss, så att en pratar med personal eller patient och en talar med de anhöriga. Dessutom har vi en bättre kontinuitet i kontakten med kommunerna än förr, säger Karin Eklund.

Förutom hembesöken har de mobila teamen mycket telefonkontakt med anhöriga och andra vårdgivare, och fungerar som konsulter på olika avdelningar på sjukhusen. Med det här arbetssättet får fler människor snabb hjälp,

Minnesklinikens verksamhetschef, överläkare Åsa Wallin, framför en digital skärm med en virituell patientdatabas.

Ett av klinikens mobila team är sjuksköterskan Karin Eklund och Sibylle Mayer, överläkare. Här på väg mot en av de bilar som de nyttjar när de åker ut och möter patienter.

med samma resurser. En utvärdering i samband med stängningen av den sista vårdavdelningen visade att avdelningen vårdat 120 inneliggande patienter de sista sex månaderna. Under samma tid kan de mobila teamen besöka nästan det dubbla antalet patienter – trots att de är färre än personalen var på vårdavdelningen.

Överläkare Sibylle Mayer som leder teamen berättar att högprioriterade ärenden numera kan hanteras inom en vecka.

– Så var det inte förr. ”Oj, så snabbt!” får vi ofta höra från vårdboendena när vi berättar att vi kan komma inom några dagar, säger Sibylle Mayer.

BÄTTRE EFFEKT NÄR HJÄLPEN UTFORMAS I HEMMET

Vid sina besök gör teamen till stor del samma bedömningar som skulle ha gjorts på en vanlig mottagning; de går igenom checklistor, gör minnestester. Om patienten har problem med till exempel oro eller aggressivitet försöker man gå till botten med orsakerna. Har patienten ont och kan inte kommunicera det på annat sätt? Handlar det om en depression? Eller rör det sig om livsvanor som passar dåligt ihop med rutinerna på boendet?

Om en patient ständigt går upp och vandrar runt i ottan, kanske det beror på ett långt liv som lantbrukare med tidiga vanor. Om en annan patient verkar orolig i matsalen, kanske den behöver äta på rummet, eller lyssna på lugnande musik före maten.

Mycket av detta hade varit svårt att se och förstå på kliniken, konstaterar Elisabet Londos, professor i psykiatri med inriktning på demenssjukdomar och kognition.

– Det är på plats där patienten bor som man måste kunna ta hand om problemen. Vi har helt enkelt satt hjul på sjukvården. Resultatet blir bättre, och dessutom får personal och anhöriga handledning och lär sig hur man kan tänka konstruktivt kring sådana här situationer. Då finns det en chans till spridningseffekter, säger Elisabet Londos.

VÅRDKLINIKER OMÖJLIGA NÄR ALLT FLER BLIR DEMENTA

Både Elisabet Londos och Minnesklinikens verksamhetschef, överläkare Åsa Wallin, är övertygade om att mobila team blir det enda rimliga sättet att arbeta i framtiden.

– Befolkningen blir allt äldre, vilket innebär att allt fler kommer leva med demens samtidigt som de har andra sjukdomar. Då blir det helt omöjligt att ha tillräckligt med vårdavdelningar. Vi måste ha sätt att upptäcka problemen i tid, och tänka på detta i all vård av äldre, säger Åsa Wallin.

2015 disputerade en av Minnesklinikens doktorander, Gustav Torisson, på en avhandling byggd på en studie där 200 patienter över 60 års ålder som skrevs in på Medicinkliniken i Malmö även testats för kognitiv svikt. Det innebär försämringar i minne, uppfattningsförmåga och språk som inte alltid är allvarliga nog för att klassas som demens, men

Elisabet Londos, professor i psykiatri med inriktning på demenssjukdomar och kognition.

som kan vara ett förstadium till sjukdomen. 73 procent av de undersökta visade sig ha kognitiv svikt.

Studien visade också att många av dessa patienter snart återkom, för att de blivit ännu sjukare i exempelvis sin hjärtsvikt – ofta på grund av att de inte klarade att ta sina mediciner rätt, sannolikt på grund av minnesproblemen.

100 av patienterna med konstaterad kognitiv svikt följdes upp noggrannare av forskarna. Man kontaktade och informerade primärvården och kommunens vårdplanerare, och patienterna blev uppringda en vecka efter sjukhusbesöket för en kontroll så att medicinering och planerade kontakter fungerade.

Jämfört med en kontrollgrupp på 100 personer med kognitiv svikt som inte fick samma uppföljning, minskade återinläggningarna i uppföljningsgruppen med 50 procent.

– Vi såg alltså en otrolig skillnad bara genom att göra tre enkla saker, som vården egentligen borde ha gjort ändå, säger Elisabet Londos.

MED NY STRATEGI KAN FLER FÅ RÄTT DIAGNOS

Just nu håller Socialstyrelsen på att ta fram underlag för en nationell strategi kring demens. Åsa Wallin och Elisabet Londos hoppas mycket på den strategin och konstaterar att Sverige ligger efter många andra länder i utvecklingen.

Alltför länge, menar de, har kunskapen varit för låg hos vårdpersonalen om demenssjukdomar, hur de kan lindras och i flera fall bromsas.

Danmark är ett av de länder som redan har en nationell demensplan. Där skickar primärvården alla patienter med konstaterad demens eller kognitiv sjukdom vidare till specialist för specifik diagnos. I Sverige är det i stället ofta allmänläkare utan specialkunskaper om minnessjukdomar som ställer diagnosen. Som ett resultat får över hälften av patienterna diagnosen ”demens UNS”, utan närmare specifikation. Med den sjukdomsbeteckningen kan man inte ordineras läkemedel, trots att forskning visat att bromsmediciner ger bra effekt hos exempelvis många personer med Alzheimers sjukdom.

– Demens är en allvarlig sjukdom. Då vore det ju tacknämligt om alla drabbade åtminstone utreddes, fick tillgång till den behandling vi kan ge och fick träffa en specialist vid något tillfälle under sin sjukdomstid. Men så fungerar det inte i dag, säger Åsa Wallin.

SKATTNINGSSKALA FRÅN SKÅNE SPRIDER SIG I VÄRLDEN

Region Skåne vill gärna ta ledningen i utvecklingen mot en bättre vård av minnessjukdomar. I maj 2016 klubbade regionens politiker igenom en handlingsplan för jämlik demensvård. Bland annat ska samarbetet öka mellan specialister, primärvård och kommuner, för att sprida kunskaper och höja kvaliteten.

En av enheterna vid Minneskliniken, Kunskapscentrum för demenssjukdomar, har fått i uppgift att kartlägga utbildningsbehoven vid alla regionens 150 vårdcentraler. Hittills har man kommit ungefär halvvägs. Kunskapscentrum sprider också information om BPSD-registret, ett nationellt kvalitetsregister för vården av demenssjuka. BPSD står för Beteendemässiga och psykiatriska symtom vid demens. Det bygger på en standardiserad metod för att mäta och utvärdera patienters tillstånd.

– Skattningsskalan för registret ligger på nätet och är väldigt grafiskt överskådlig. Den ger personal som arbetar med demensdrabbade ett språk för att beskriva symtomen, och gör vården mer personcentrerad, säger Åsa Wallin.

Skalan är också knuten till Socialstyrelsens riktlinjer för demensvård, så att vårdpersonalen lätt kan se om de följer rekommendationerna i varje individuellt fall.

BPSD-skalan började utvecklas i Skåne för omkring tio år sedan av Minnesklinikens professor Lennart Minthon. I dag används den över hela landet. Åsa Wallin visar en Sverigekarta i korridoren, där närmare trehundra knappnålar markerar de kommuner som anslutit sig. I år har Minneskliniken tilldelats 1,5 miljoner kronor av regeringen för att sprida registret till ännu fler. Även utomlands är intresset stort. Just den här dagen är enhetschefen för Kunskapscentrum i Japan för att sprida systemet där.

TÄTA KONTAKTER MELLAN FORSKNING OCH VÅRD

På Minneskliniken är vård och klinisk forskning nära sammanlänkade. En stor del av de patienter som remitteras hit får frågan om de kan tänka sig att delta i en forskningsstudie. Det kan handla om att ingå i ett uppföljningsprogram där kliniken tar kontakt med bestämda intervaller, något som visat sig göra både patienter och anhöriga tryggare och minska antalet akutinläggningar. Det kan också handla om att

Gävleborgs län
Dalarnas län
Gävle
Sandviken
Uppsala län
Uppsala
Västmanlands län
Västerås
Stockholms län
Stockholm
Södertälje
Södermanlands län
Eskilstuna
Örebro län
Örebro
Karlstad
Kristinehamn
Karlskoga
Vänern
Dalbosjön
Mariestad
Norrköping
Linköping
Östergötlands län
Västra Götalands län
Göteborg
Borås
Jönköping
Jönköpings län
Gotlands län
Visby
Kattegatt
Halands län
Kalmar län
Kalmar
Öland
Kronobergs län
Blekinge län
Karlskrona
Karlshamn
Skåne län
Helsingborg
Malmö
Lund
Köbenhavn
DANMARK
Teckenförklaring
Gävle
Falun
Bästad
Tätort med minst 50 000 inv
Tätort med 10 000 - 49 999 inv
Tätort med 2 000 - 9 999 inv
Tätort med 200 - 1 999 inv
Mindre ort, fjällstn, turiststn
Kraftverk
Kyrka
Slott
Fyr
Trafikflygplats; annan flygplats
Höjdbestämd punkt eller yta
Motorväg
Motortrafikled
Europaväg, riksväg, vägnr
Länsväg
Övrig väg
Bilfärja
Väg under byggnation
Fjällled
Järnväg, dubbelspår
Järnväg, enkelspår
Järnväg under byggnad
Riksgräns
Territorialgräns
Länsgräns
Gräns för nationalpark
Nationalpark < 4 km²
Polarkrets
Vattendrag; kanal
Vattenyta; sankmark
Skog, öppen mark, kalfjäll
Utländskt område
Glaciär

Erik Nilsson, ST-läkare och forskarstuderande. Emma Lindgren, forskningsadministratör.

delta i någon av de kliniska läkemedelsstudier som bedrivs vid kliniken, finansierade av läkemedelsföretag.

– En fördel med att de studierna görs här, är att vi som arbetar med vården får god kunskap om de nya läkemedlen. Om det skulle bli "bingo" är vi snabbt redo att ge patienterna de nya medicinerna. Nu är det fjorton år sedan det senaste läkemedlet mot demenssjukdom blev godkänt av läkemedelsverket, men forskarvärlden ger inte upp så lätt och många nya intressanta läkemedel provas just nu runt om i världen och även här hos oss på Minneskliniken, säger Åsa Wallin.

Några exempel är olika typer av vaccin mot proteinerna beta-amyloid och tau, där man tror att behandlingen måste sättas in tidigt i sjukdomsprocessen för att ge effekt.

På fjärde våningen sitter Minnesklinikens forskare, dörrarna i korridoren står öppna mot administratörer och doktorander vid sina datorer. Intill Axel Holmbom Larsens arbetsplats sitter en mängd konstverk. Han tecknar mycket själv, men även hans forskning handlar om konst.

– Jag har haft förmånen att få kontakt med flera utbildade konstnärer som drabbats av demenssjukdomar. Nu undersöker jag hur sjukdomen interagerar med deras konstnärskap, berättar Axel Holmbom Larsen.

Till vänster: Nålarna visar de vårdenheter som rapporterar till BPSD-registret och använder registrets bedömningsverktyg. Till höger: Ingången till avdelningen för kliniska läkemedelsprövningar.

Han delar rum med Victoria Larsson, som framför allt forskar på patienter med så kallad Lewy Body-demens. Hon har bland annat kunnat visa att något så enkelt som kolsyrad dryck minskar de allvarliga sväljproblem som många patienter drabbas av.

Forskningen på Minneskliniken spänner från det praktiskt vardagliga till framtidsvisioner om nya behandlingar och biomarkörer som ska göra det möjligt att med ett enkelt prov avgöra om en person är på väg att utveckla Alzheimers sjukdom. Det är just sådan forskning kring tidig diagnostik som är viktig för att vacciner ska kunna bli verklighet.

– Vi vet att man kan se förändringar i ryggvätskan redan tio år innan patienten får svåra problem. Just nu spelar det inte så stor roll, men när vi väl får läkemedel som är riktade mot själva sjukdomsprocessen kan ett sådant försprång bli avgörande, säger Elisabet Londos.

PREVENTION VIKTIG, I BRIST PÅ BOTANDE BEHANDLING

Om några år kommer Minneskliniken att få flytta till ett alldeles nybyggt hus i centrala Malmö, med egen trädgård på taket som ska användas i behandlingar. Flytten blir ett lyft inte minst för Minneshälsan – klinikens nyaste avdelning.

Till vänster: Forskarstuderande Axel Holmbom Larsen, med sin handledare professor Elisabet Londos.
Nedan till vänster: Miljö för utbildning och lärande.

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**

Rebif® (interferon beta-1a)

1. PRISMS-2. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** Kappos L, Kuhle J, Multanen 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.

Merck

Där ger man hjälp och stöd åt personer med lindrigare minnesbesvär. Det kan handla om kost- och motionsrådgivning, sjukgymnastik, medicinsk yoga, mindfulness-träning eller sociala aktiviteter som körsång. Minneshälsan samarbetar med Sveriges lantbruksuniversitet i Alnarp utanför Malmö, och skickar patienter till deras terapiträdgård.

– Det är viktigt att vi gör allt vi kan för att skjuta på insjuknandet och förbättra livskvaliteten för redan drabbade. När vi lärt oss mer om vad som fungerar vill vi sprida det till andra kliniker, men då måste vi ha evidens först, säger Åsa Wallin.

Hon funderar lite.

– Det finns en mängd utvecklingsmöjligheter för demensvården. Alltifrån bättre digitala verktyg, till ett tätare samarbete med primärvården som gör att fler får rätt diagnos och behandling. Men det är klart, på längre sikt så hoppas man ju på att någon ska hitta botemedel för de här patienterna.

LISA KIRSEBOM
Frilansjournalist
Foto: EMMA LARSSON

FAKTARUTA

På Minneskliniken, eller Vårdenhet minnessjukdomar vid Skånes universitetssjukhus, arbetar 130 personer varav ca 70 kliniskt. Av 29 läkare är 11 psykiatriker, 5 geriatriker, 3 neurologer, 1 rehabläkare, 3 allmänläkare och 6 ST-läkare.

2015 gjordes omkring 7.400 patientbesök på kliniken, samtidigt som de mobila teamen gjorde 1.700 besök. Dessutom genomfördes över 9.000 kvalificerade telefonsamtal av olika yrkeskategorier. Till det kommer patientbesök till forsknings- och prövningsenheterna. Ingen slutenvård bedrivs.

Avdelningens enheter:
- Specialistmottagning
- Mobila team
- MinnesHälsan (från 1 januari 2017).
- Kunskapscentrum för demenssjukdomar
- Migrationsskolan
- Enheten för Klinisk Minnesforskning
- Enheten för kliniska läkemedelsprövningar, KLP

2015 utsågs Minneskliniken till ett *Centre of Excellence in Health* av Region Skåne. Det innebär att kliniken ingår i ett utvecklingsprogram som ska stödja och främja hälso-och sjukvårdsmiljöer på internationell nivå.

Åsa Wallin, överläkare.

LUNDS UNIVERSITET
Enheten för klinisk minnesforskning

Neurologiveckan

Göteborg den 8-12 maj, 2017

”Spaning i framtiden”

Var med och fortsätt vår neurologi-tradition!

Svenska Neurologföreningen har nu fullt fokus på den kommande Svenska Neurologiveckan, som äger rum den 8-12 maj 2017 i Göteborg. Temat blir ”Spaning i framtiden”, med tanken att återspegla den starka utveckling som neurologin just nu genomgår och blicka framåt på kommande möjligheter detta innebär.

Liksom de två tidigare Neurologiveckorna i Umeå och Örebro kommer det att bli en verkligt fullmatad vecka! Vi har inte gjort några större förändringar i grundstrukturen av programmet. Veckan inleds med en ST-dag med temat CNS-tumörer, ett ämne vi hoppas ska tilltala många ur ett utbildningsperspektiv. ST-dagen är som senast endast öppen för ST-läkare. Det blir ett lokalt program med fokus bl a på handläggning av akut stroke och behandling med mekanisk trombektomi samt potentiella framtida behandlingar. Specialistsällskapen kommer som tidigare att arrangera sina mycket uppskattade halvdagar, med teman som utredning av epilepsi, motorneuronsjukdomar, atypisk parkinsonism, yrsel och TACS-sjukdomar. Vi hoppas också få ta del av en liten spaning in i framtiden från varje sällskap!

Ett parallellt omvårdnadsprogram kommer anordnas torsdag eftermiddag och fredag förmiddag med föreläsningar om kliniska modeller för sjuksköterskemottagning, patient-, närstående- och personalutbildning, omvårdnadsforskning, kognitiv påverkan, barnperspektiv mm. Det sociala programmet ser också mycket lovande ut. Det allra viktigaste är ju att vi får träffas och utbyta erfarenheter mellan olika enheter och delar av Sverige!

Lokalen blir Lindholmen Conference Centre med vattnet inpå knuten och i bästa fall kan Göteborg visa sig från sin vackraste sida även vädermässigt.

Sammantaget är detta en vecka du inte bör missa!

En nyhet för året är vår nya hemsida - www.neurologiveckan.se. Här kommer all information att finnas, såväl program som praktisk information och anmälningslänk, med uppdateringar allteftersom. Vi hoppas och tror att denna hemsida kommer vara till hjälp och nytta för alla deltagare, inklusive våra sponsorer och utställare.

Svenska Neurologföreningen och Neurologkliniken i Göteborg önskar er varmt välkomna till den traditionsenliga Svenska Neurologiveckan i Göteborg i maj 2017!

Svenska Neurologföreningen och Neurologkliniken vill med detta önska er riktigt välkomna till Göteborg och den traditionsenliga Svenska Neurologiveckan!

Christina Sjöstrand
Ordförande SNF

Karin Wirdefeldt
Ordf i organisationskommittén

Mikael Edsbagge
SC Neurologi, Göteborg

läs mer på www.neurologiveckan.se

Neurologiveckan

Göteborg den 8-12 maj, 2017

Preliminär programöversikt

Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag
	Välkomna!	Morgonaktivitet	8.00 Årsmöte	
	09.00 Start Migränsällskapet Tema: TACs (Trigeminal Autonomic Cephalalgias)	08.30 Start MS-sällskapet Tema: Vad kan jag göra själv för att förbättra min MS? - vilka råd kan vi ge om egenvård vid MS	09.00 Start Ep-sällskapet Utredning av epilepsi hos vuxna – nya kriterier och riktlinjer för diagnostik	08.30 Start SNEMA Tema: Motorneuronsjukdomar Omvårdnadsprogram Kognitiv påverkan efter stroke. Understödd hemgång vid stroke. Smärta. Barn till föräldrar med neurologisk sjukdom.
	10.30 Fika	10.00 Fika	10.30 Fika	10.00 Fika
	Migränsällskapet forts.	MS-sällskapet forts.	Ep-sällskapet forts.	SNEMA forts. Omvårdnadsprogram forts.
13.00 Start	12.30 Lunch	12.00 Lunch	12.30 Lunch	12.00 Avslutning
ST-dagen Tema: CNS-tumörer Arrangör: Anja Smits, Uppsala	Swemodis Tema: Atypisk parkinsonism	Program av Neurologkliniken Göteborg Tema: Stroke	ANS Yrsel – från akutmottagningen till strokeenhet/NIVA Omvårdnadsprogram Kliniska modeller för sjuksköterskemottagning. Patient-,närstående- och personalutbildning. Omvårdnadsforskning.	Lunchpåse att ta med
14.30 Fika	15.00 Fika	14.30 Fika	15.00 Fika	
ST-dagen forts.	Swemodis forts.	Program av Neurologkliniken Göteborg Tema: Moderna behandlingar	ANS forts. Omvårdnadsprogram forts.	
ca 18.00 ST-pub	ca 18.00 Välkomstmottagning	17.00 Strategiska frågor	19.00 Middag på Imagine	

Akut Neurologi Sverige

EPILEPSI SÄLLSKAPET

SNEMA
Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen
Swedish Neuromuscular Association

SVENSKA MIGRÄNSÄLLSKAPET
SWEDISH MIGRAINE SOCIETY

SVENSKA MS-SÄLLSKAPET
THE SWEDISH MS-ASSOCIATION

Swedish Movement Disorder Society
SWEMODIS

Information om anmälan och utställning annonseras via www.neurologiveckan.se
alt. kontakta kongressbyrån:
MEETX AB, 412 94, Göteborg, neurologiveckan@meetx.se 031-708 86 90

SWEDEN MEETX

DEBATT

Icke-rupturerade cerebrala AVM skall behandlas även efter ARUBA

– replik till referat i Neurologi i Sverige 3/2016

I nummer 3/2016 refereras den randomiserade studien ARUBA om behandling av cerebrala arteriovenösa malformationer (CAVM). Man konkluderar att behandlingsrisken (stroke eller död) vid CAVM hos patienter som ej haft en blödning är större än risken att få en spontan blödning.[1] Studien har fått stort genomslag, men hård kritik har riktats mot svagheter i studiens design.[2-5]

CAVM är en heterogen grupp, alltifrån mm-stora ytliga nystan i en funktionellt ”tyst” del av hjärnan till de som omfattar en hel hemisfär. Både indikation för och utformning av behandling skräddarsys för varje patient efter diskussion i ett multidisciplinärt team med vaskulärt inriktad neurokirurg, neurointerventionist, strålbehandlingsspecialist och strokeinriktad neurolog. Risken för spontanruptur vid icke-rupturerade CAVM har i flera studier visat sig ligga kring 2 procent per år, där cirka hälften av patienterna får ett bestående deficit.[6,7] CAVM kan dessutom ha associerade symtom som beror på retningsfenomen av omgivande hjärnvävnad och minskad genomblödning av den normala hjärnvävnaden på grund av den patologiska shuntningen. Det kan röra sig om kramper, pareser, balansstörning, huvudvärk, yrsel, synstörningar, dysfasi och kognitiv dysfunktion.

Vid bedömning av behandlingsindikation för patienter med icke-rupturerade CAVM, måste behandlingsrisken vägas mot risken för att få en blödning under återstående förväntad livslängd. För att kunna göra en analys av detta måste man ta hänsyn till fyra saker: risken för spontanruptur med permanent deficit/död, risken för permanent deficit /död med behandling, behandlingens effekt (obliterationsfrekvens) och förekomst av symtom.

Behandling av CAVM kan göras med tre olika metoder: mikrokirurgisk resektion, embolisering samt stereotaktisk strålbehandling, där metoderna kan användas separat eller kombinerat.

En vedertagen klassifikation av CAVM är Spetzler-Martin-skalan som klassar CAVM från 1–5 utifrån behandlingsrisk för kirurgi, där storlek, lokalisation och dränagemönster räknas in.[8]

Behandlingsrisken varierar beroende på behandlingsmetod. Enligt en metaanalys med totalt >13.000 patienter var komplikationsfrekvensen med permanent deficit eller död 7,4 procent för kirurgi, 5,1 procent efter strålning och 6,6 procent efter embolisering. CAVM grad 1–2 lämpar sig väl för kirurgisk behandling, med risk för permanent deficit på knappt 10 procent.[4,9]

De två viktigaste svagheterna i ARUBA är följande:

1. Behandlingen som gavs i interventionsgruppen var otillräcklig och inte förenlig med internationella rekommendationer.

Målet med behandling av CAVM är en fullständig obliteration av CAVM:et. Föreligger en rest, om än liten, kvarstår blödningsrisken. Designen av studien var sådan att valfri behandlingsmetod kunde användas i interventionsgruppen. Spetzler-Martin-grad 1–2 CAVM förekom hos majoriteten (68%) av patienterna som inkluderades i ARUBA-studien. För dessa CAVM rekommenderas vanligtvis kirurgisk extirpation med eller utan embolisering med risk för permanent deficit på knappt 10 procent[4,9] och mortalitet nära 0. Obliterationsfrekvens med kirurgi är 96 procent. Vid embolisering oblitereras bara 13 procent, och vid stereotaktisk strålbehandling 38 procent.[9] Effekten av strålbehandling är dessutom fördröjd och tar 2–4 år.

Men i ARUBA opererades bara 18 procent av patienterna. I de övriga fallen användes enbart embolisering (32%), embolisering + stereotaktisk strålbehandling (16%) eller stereotaktisk strålbehandling (33%).

Det betyder att majoriteten av de strålade patienterna i ARUBA troligen inte har uppnått behandlingsmålet med obliteration av CAVM:et. Därmed kan man förvänta sig en högre risk för stroke och död då patienterna utsattes inte bara för behandlingsrisken utan även för den underliggande blödningsrisken i fallen med otillräckligt behandlade CAVM.

Tyvärr redovisas inte obliterationsfrekvensen efter behandling av CAVM i ARUBA.

2. Studien hade en alltför kort uppföljningstid på endast 33 månader.

Vid profylaktisk interventionell behandling är det självklart med en förhöjd behandlingsrisk i det korta perspektivet. Interventionsdagen är risken för deficit högst för kirurgi och embolisering. CAVM ses i första hand hos barn och unga vuxna (<50 år). Behandlingsresul-

tatet skall då jämföras med naturalförloppet på minst 20, helst 30–40 års sikt. I en långtidsuppföljning av patienter med CAVM med och utan behandling kunde man påvisa en ökad mortalitet i den icke-behandlade gruppen, medan patienter med oblitererat CAVM hade en mortalitet jämförbar med normalpopulationen.[10] ARUBA fortsätter som en observationell studie i ytterligare några år, men med de suboptimala behandlingsval som beskrivits ovan kommer dessa resultat ha begränsat kliniskt värde.

ARUBA bekräftar att blödningsrisken vid icke-rupturerade CAVM är ca 2 procent per år och lär oss att patienter med <15 års förväntad överlevnad inte skall behandlas, om man endast behandlar med strålning eller embolisering i majoriteten av fallen.

Att med denna studies bristfälliga underlag okritiskt underlåta att behandla alla patienter med icke-rupturerade CAVM är att utsätta patienterna för en onödig risk för blödning med stroke eller död som följd.

REFERENSER

1. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. 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. Bambakidis NC, Cockroft KM, Hirsch JA, et al. The case against a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations: misinterpretation of a flawed study. Stroke 2014; 45:2808-2810.

3. Cockroft KM, Jayaraman MV, Amin-Hanjani S, et al. A perfect storm: how a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations' (ARUBA's) trial design challenges notions of external validity. Stroke 2012; 43:1979-1981.

4. Potts MB, Lau D, Abla AA, et al. Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. J Neurosurg 2015; 122:912-920.

5. Proust F, Roche PH, Meling TR.Does ARUBA study improve our knowledge as regards the management of unruptured brain arteriovenous malformations? Neuro-Chirurgie 2014; 60:2-4.

6. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. Neurosurgery 2008; 63:823-829; discussion 829-831

7. Molina CA, Selim MH. Unruptured brain arteriovenous malformations: keep calm or dance in a minefield. Stroke 2014; 45:1543-1544.

8. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986; 65:476-483

9. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. Jama 2011; 306:2011-2019

10. Laakso A, Dashti R, Seppanen J, et al. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. Neurosurgery 2008; 63:244-253; discussion 253-245

För Svensk Neurokirurgisk Förening, DANIEL NILSSON, överläkare i neurokirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset MAGNUS TISELL, Ordförande i Svensk Neurokirurgisk Förening

medicininstruktioner.se

- **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**

Finns även som APP!

Laddas ner gratis på APP Store eller Google Play

Medicininstruktioner Sverige AB
Storgatan 4 · 411 24 GÖTEBORG · 031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

Varje gång man är osäker huruvida man ska behandla eller inte bör man randomisera

– svar på replik från Svensk Neurokirurgisk Förening

Den bästa medicinska kunskapen kommer från randomiserade, kontrollerade studier (RCT). ARUBA (A Randomised trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations)[1] är den hittills enda RCT av icke-brusten arteriovenös missbildning i hjärnan (AVM). Svensk Neurokirurgisk Förening har framfört kritik mot studien och de hävdar att icke-rupturerade cerebrala AVM skall behandlas även efter ARUBA. I huvudsak anger de två argument som jag har fått möjlighet att bemöta, skriver **Erik Lundström**.

Men innan jag svarar på detta är det viktigt att rekapitulera vad ARUBA handlar om. Syftet med ARUBA var att jämföra medicinsk behandling med intervention (kirurgi, endovaskulär intervention, strålbehandling eller en kombination av behandlingar) i de fall det förelåg klinisk jämvikt (clinical equipoise). Begreppet klinisk jämvikt myntades 1987 av Benjamin Freedman[2] och innebär att det föreligger klinisk jämvikt när man inte vet vilken behandling som är bäst för en patient. I ARUBA:s fall innebar det att varje team endast randomiserade när man var osäker på vilken behandling som gynnade patienten. Studien handlar inte om graden av obliteration av ett AVM. I de fall teamet var säkert på att behandlingen skulle genomföras, då randomiserade man inte; detta gjordes bara i fall när man var osäker.

• Behandlingen som gavs i interventionsgruppen var otillräcklig och inte förenlig med internationella rekommendationer.

Svensk Neurokirurgisk Förening skriver att syftet med behandlingen ska vara en fullständig obliteration av AVM:et eftersom detta minskar risken för blödning. Detta förefaller logiskt, men i själva verket är graden av obliteration ett surrogatmått.

För patienten med AVM är det funktionsnedsättning, stroke och död som är betydelsefullt, inte graden av tätning av en kärlmissbildning.

ARUBA var en pragmatisk studie,[3] dvs en studie som vill svara på hur en behandling fungerar i klinisk verklighet. Inom neurokirurgin varierar behandlingstraditionerna kraftigt, inte bara mellan länder, utan mellan olika center i ett litet land som Sverige. Detta var anledningen till varför man tillät varje center att avgöra behandlingen: Kirurgi, endovaskulär intervention, strålbehandling eller en kombination av behandlingar. För att spegla verkligheten. Bedömningen av klinisk jämvikt (clinical equipoise) varierar över världen och eftersom 39 center i 9 länder var aktiva i ARUBA är det sannolikt att flera olika traditioner finns representerade.

ARUBA har mött mycket aktivt motstånd från flera neurokirurger och det har säkert bidragit till att andelen som genomgick operation var låg. Gruppen där kirurgi ingick, med eller utan annan behandling, bestod av 22 patienter och antalet som enbart behandlades med kirurgi var låg, endast 7 individer.[4] Jag tycker att det är orättvist att anklaga ARUBA-prövarna för en låg andel kirurgi när de i själva verket välkomnade alla i studien och att prövarna från många håll möttes av motstånd. Det hade varit mycket mer konstruktivt att inkludera individer i studien.

• Studien hade en alltför kort uppföljningstid på endast 33 månader.

Resultaten vid 5-årsuppföljningen har presenteras i USA i februari[4] och i Europa i maj, men författarna till studien har ännu inte sänt in något manuskript[5]. Det som finns i litteraturen är artikeln från 2014 och jag delar Svensk Neurokirurgisk Förenings åsikt om att uppföljning på 33 månader är kort. Tyvärr saknar vi längre uppföljningar från flertalet randomiserade kontrollerade studier (RCT). Faktum är 33 månader längre än de flesta andra RCT inom neurosfären. Inom strokeområdet finns det bara en studie som följer patienter längre än 18 månader. De flesta avslutar efter 3 månader. Det samma gäller för studier av multipel skleros, där man ger potenta läkemedel som påverkar immunsys-

temet. Gruppen som leder ARUBA har ansökt men inte lyckas att få medel för att följa kohorten in i framtiden.

Vid läkemedelsstudier krävs det normalt två randomiserade, kontrollerade studier som pekar i samma riktning för att få en behandling godkänd. ARUBA visade att intervention ökade risken för skada; Numbers Needed to Harm (NNH) var 5.[4] ARUBA var så entydigt positiv och jag skulle välkomna ytterligare en studie inom området, speciellt för patienter med Spetzler-Martin 1 och 2. Om en sådan skulle vara aktuell hoppas jag att svenska läkare kunde bidra med utformning och inkludering i denna studie. Varje gång man är osäker huruvida man ska behandla eller inte bör man randomisera.

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 Freedman, B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987: 317(3):141–145.

3. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. N Engl J Med 2016 Aug 4; 375(5):454-63.

4. Staph C et al. A Randomized trial of Unruptured Brain AVMs 5-year outcomes by treatment modalities. Presentation at American Heart Association (AHA) 18 Feb 2016. http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_481657.pdf

5. Staph C. Personligt meddelat via e-post.

ERIK LUNDSTRÖM
Sektionsöverläkare i neurologi, strokeavdelning R15
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
erik.lundstrom@ki.se

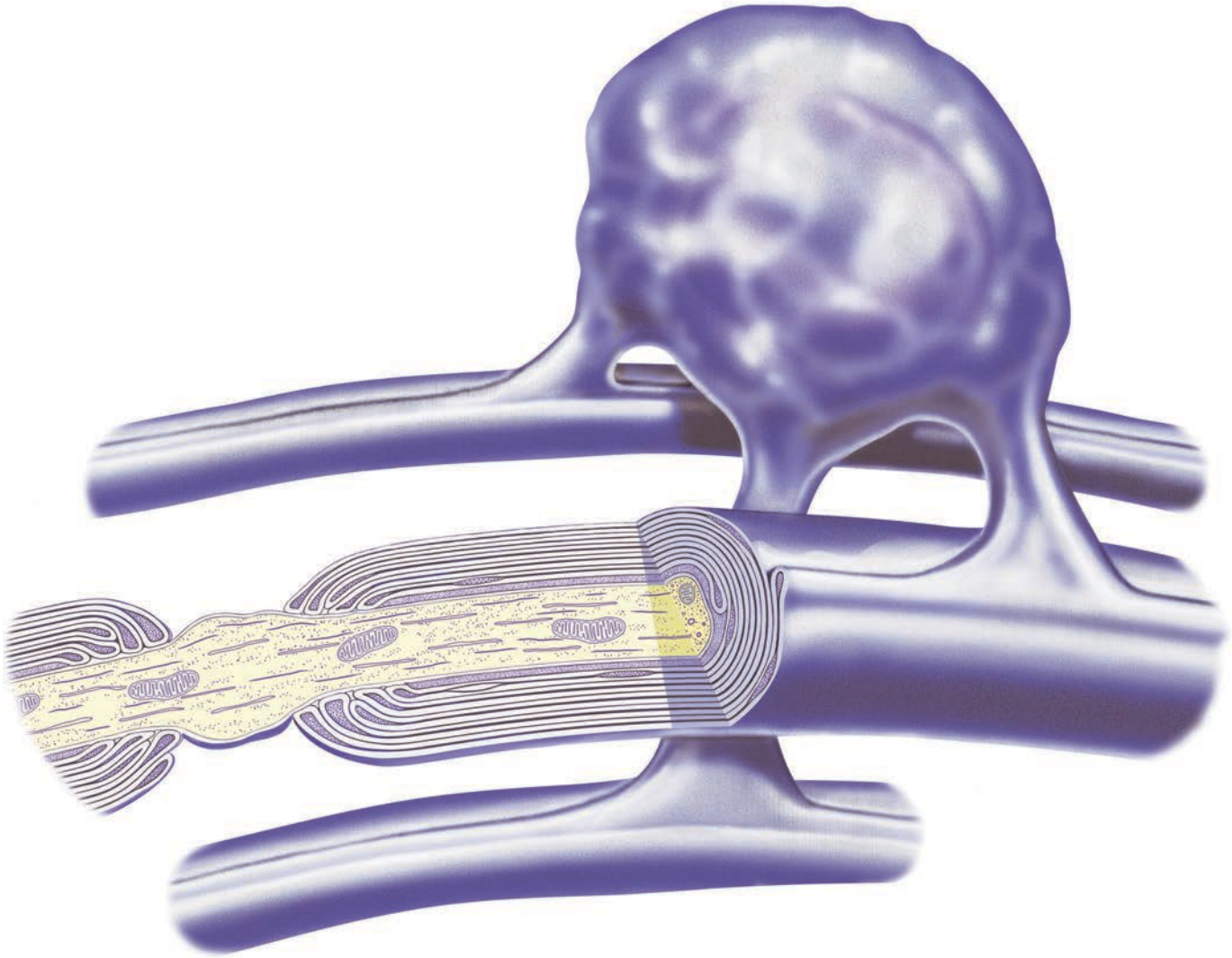
Använd våra nya läkarutlåtanden!

- Assistansersättning
- Bilstöd
- Handikappersättning
- Sjukersättning
- Vårdbidrag

Du gör det tryggare och enklare för patienten.

www.fk.se/lakarutlatande

Försäkringskassan



Nya fynd om hur ALS sprids i CNS

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en neurodegenerativ sklerotisk nervsjukdom som leder till att motoriska nervceller i hjärna och ryggmärg gradvis förtvinar. I Sverige är det drygt 200 personer som får diagnosen varje år. Nya fynd indikerar att sjukdomen sprids från cell till cell, vilket beskrivs i denna artikel av professor **Thomas Brännström**, Institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå universitet.

Likt många medicinska syndrom med ärftligt inslag har amyotrofisk lateralskleros kunnat knytas till mutationer i allt fler gener under senare år (tabell 1). Först upptäckta var mutationer i genen för enzymet koppar-zink superoxiddismutas (SOD1) där kopplingen till ALS upptäcktes 1993. Många av de i tabellen uppräknade muterade generna påverkar proteinnedbrytning eller RNA-hantering. SOD1 är inte bara det först upptäckta proteinet där mutationer ger upphov till ALS, utan upptar även en särställning då det finns nästan 200 kända olika mutationer i genen som med olika styrka kan kopplas till sjukdomen. Det är osäkert om det finns proteinvarianter av SOD1 som ej kan kopplas till ALS. Dessa

mutationer i SOD1 kan ge sjukdomsförlopp med stor skillnad i normalförlopp. En variant, mutationen D90A, ger i flertalet patienter i Norden upphov till sjukdom med recessivt nedärvningsmönster och långsamt förlopp. Nästan alla andra uppvisar ett dominant nedärvningsmönster och ofta snabba sjukdomsförlopp, ett exempel på detta är den i Danmark förekommande G127X-mutationen. Båda dessa nämnda mutationer är upptäckta vid Umeå universitet av en forskargrupp med Peter Andersen (Nat Genet 1995;10:61-6). Sammantaget inger dessa observationer anledning att anta att sjukdomens utveckling vid SOD1-mutationer beror på proteinets struktur. Förutom gener som är kopplade till att sjukdomen utvecklas, har hittills fyra gener som minskar risken att sjukdomen uppkommer identifierats vid undersökningar.

”SOD1 är inte bara det först upptäckta proteinet där mutationer ger upphov till ALS, utan upptar även en särställning då det finns nästan 200 kända olika mutationer i genen som med olika styrka kan kopplas till sjukdomen.”

ETT PUSSEL AV GENFÖRÄNDRINGAR

Studier av flera av de i tabellen uppräknade proteinerna har visat att de är förändrade inte bara hos patienter med mutationer i motsvarande gen, men även hos många andra patienter utan kända mutationer eller ärftlighet. Särskilt proteinerna SOD1 och TARDBP har av flera forskargrupper visats förändrade hos en stor andel av ALS-patienterna. Inklusioner av dessa proteiner ses vid mikroskopisk undersökning av motoriska nervceller i centrala nervsystemet (PLoS One 2010;5(7):e11552). Detta sammantaget med nyare forskning där metoder att söka mutationer i många eller på sistone alla gener hos en patient har använts och visat att det hos en och samma individ förekommer fler muterade gener än vad som kan förklaras av den generella frekvensen av mutationer i dessa gener, talar för att flera genförändringar kan samverka för att ge upphov till sjukdomen. Kartläggningen av genförändringar vid ALS ger således ett pussel som när det läggs ger upphov till en kartbild över sjukdomens patogenes.

HYPOTES OM FELVECKADE PROTEINER

Mutationer i flera av de gener som kan orsaka ALS kan även ge upphov till frontallobsdemens, exempelvis FUS, TARDBP och C9orf72. Även vid frontallobsdemens kan inklusioner av motsvarande proteiner ses. Vid frontallobsdemens ses dock inklusioner i andra grupper av nervceller än vid ALS.

Sedan andra halvan av 1800-talet är det känt att symtomen vid ALS-sjukdomen i de flesta fall sprider sig på ett karakteristiskt sätt. Anledningen till denna spridning har varit okänd och många hypoteser har lagts fram, bland annat har

Upptäckt	Gen	Frekvens
1993	SOD1	2-7%
1995	Neurofilament-H	ovanlig
2001	Alsin	ovanlig
2004	Dynactin	ovanlig
2004	Senataxin	ovanlig
2004	Peripherin	ovanlig
2004	VAPB	ovanlig
2006	Angiogenin	ovanlig
2006	TARDBP	1-2%
2006	CHMP2B	ovanlig
2009	FUS	1-2%
2010	Optineurin	ovanlig
2010	VCP	ovanlig
2010	Spatacsin	ovanlig
2011	Ubiquilin-2	ovanlig
2011	C9orf72	5-15%
2011	Sequestome1	ovanlig
2011	SIGMAR1	ovanlig
2012	Profilin1	ovanlig
2014	CHCHD10	ovanlig
2014	Matrin3	ovanlig
2015	TBK1	?
2016	NEK1	?

Tabell 1. Proteiner som kunnat knytas till uppkomsten av ALS.

selektiv utsatthet hos vissa grupper av nervceller eller möjligheten av spridning av något smittämne diskuterats.

Vid Parkinsons sjukdom har det av en svensk forskargrupp under ledning av Patrik Brundin visats att aggregat av alfasynuklein, så kallade lewy-kroppar, kan spridas till celler i implantat av embryologisk vävnad från patienternas egna nervceller (Nat Med 2008;14:501-3). Ett fynd som starkt talar för spridning av proteiner som en sjukdomsmekanism vid neurodegenerativa sjukdomar. Många experimentella studier vid både Parkinsons sjukdom och Alzheimers sjukdom från de senaste åren stödjer denna hypotes. Den aggregering som föregår sjukdomsspridningen beror på att proteinerna antar en onaturlig konformation och/eller att cellerna misslyckas hantera felaktigt bildade proteiner (felveckning). En forskargrupp under Stefan Marklund vid Umeå Universitet har visat att även mycket små mängder felveckat SOD1 kan orsaka sjukdomen (Brain. 2004;127:73-88). Hur dessa små mängder kan orsaka så stor skada var länge ett svårförklarat fenomen.

HUR SPRIDS ALS I CNS?

Forskning under de senaste åren har kastat nytt ljus över hur

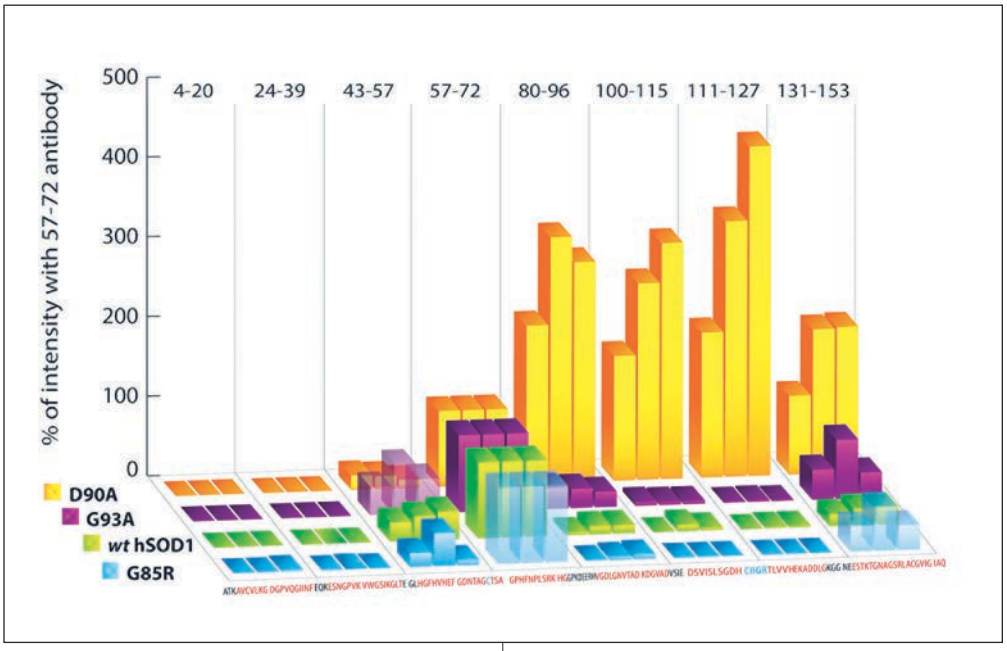


Bild 1. I bilden visas mätningar av 8 olika antikroppars reaktioner med aggregat av SOD1 hos 4 olika transgena musstammar (D90A-, G93A- och G85R-mutationerna i SOD1 samt överuttryck i möss av den normala humana allelen – wthSOD1). De olika antikropparna är framtagna genom immunisering med polypeptider från SOD1:s aminosyrasekvens (angiven längs ned). Den översta raden anger vilka aminosyresekvenspositioner som använts. Varje stapel indikerar mätningar från en individ (för varje stam har tre djur använts). Mätvärdena har normaliserats mot värdet för antikroppen mot aminosyrorna 57-72. De gulfärgade staplarna representerar aggregat av typ B, medan övriga staplar representerar aggregat av typ A.

ALS kan sprida sig i centrala nervsystemet. Ett viktigt fynd gjordes 2011 när en forskargrupp vid Universitet i Cambridge under ledning av Anne Bertolotti visade att aggregat av proteinet SOD1 kunde spridas mellan nervceller i cellkulturer (Proc Natl Acad Sci U S A; 108:3548-53). Nästa steg togs 2014 av en forskargrupp vid Floridauniversitet i Gainesville under ledning av David Borchelt, som visade att injektioner av homogeniserad hjärnvävnad från möss som uttrycker muterat humant SOD1-protein kopplat till ett markörprotein, hos nyfödda möss av samma typ gav upphov till ALS mycket tidigare än vad som skulle förväntas (Acta Neuropathol 2014;128:791-803).

En avgörande svårighet vid humanstudier av neurodegenerativa sjukdomar är att centrala nervsystemets finare morfologi och biokemi nästan uteslutande kan studeras på postmortal vävnad. Sjukdomens tidiga stadier kan inte närmare undersökas annat än på djurmodeller. De tillgängliga djurmodellerna för både Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom uppvisar enbart begränsade likheter med den humana bilden.

Omgående efter upptäckten av D90A- och G127X-mutationerna under 1990-talet påbörjades ett arbete för att utveckla transgena djurmodeller (möss) av dessa sjukdomar. Här har den humana genen satts in i mössen. Båda dessa modeller har visat sig i detalj återspegla många delar av humana sjukdomsfynd. De transgena D90A-mössen uppvisar problem med kontroll av urinblåsans funktion i likhet med ALS-patienter med motsvarande mutation (J Neuropathol Exp Neurol 2006;65:1126-36). Den mikroskopiska bilden av motoriska nervceller vid G127X-mutationen är förutom cellstorleken identisk. En stor fördel med SOD1-proteinet är att den humana formen inte interagerar med den murina formen hos möss.

Sammantaget tyder fynden på en generell förekomst av aggregerat SOD1 i nervceller vid ALS och att dessa aggregat kan spridas mellan celler, på att de kan ha en central betydelse vid uppkomsten av sjukdomen. För att studera dessa aggregat i detalj tog Stefan Marklund och hans forskargrupp fram antikroppar riktade mot olika delar (epitoper) av SOD1-proteinet. Då SOD1-aggregat (i likhet med aggregat vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom) bildar tunna fibriller (långa trådar) gjorde han antagandet att vissa delar av SOD1-molekylen skulle bilda kärnan i dessa fibriller och andra delar exponeras mot fibrillernas yta. Om aggregaten studerades i nära normaltillstånd skulle således enbart vissa av antikropparna kunna reagera med aggregaten (bild 1). På detta vis kan en epitop-profil för aggregatens struktur skapas. När sedan aggregat från de olika djurmodellerna undersöktes framkom att det förekom aggregat med en epitop-profil kallad A, men hos D90A-mössen kunde även aggregat med en annan epitop-profil, kallad B, ses. När man sedan jämförde D90A-mössen med mycket typ A-aggregat fann man att dessa levde längre än D90A-mössen med mycket typ B-aggregat. Således tydde fynden på att aggregatens typ styrde symtomutvecklingen (Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112:4489-94). Den troligaste förklaringen för ett sådant resultat var att de iakttagna aggregaten uppvisar en prion-liknande spridningsmekanism.

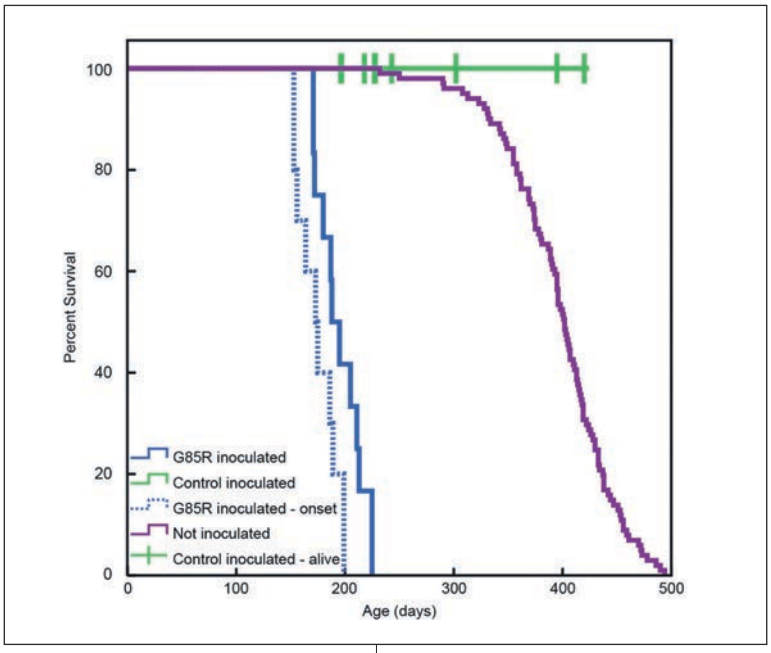


Bild 2. Bilden visar överlevnaden hos dels möss uttryckande den humana G85R-mutationen i SOD1 (violett linje) samt överlevnaden hos G85R-möss som vid 100 dagars ålder blivit injicerade med preparationer från terminal ryggmärg hos dessa G85R-möss (blå linjer, den streckade linjen anger när första sjukdomssymtom observerats). Injektioner tidigarelägger mössens sjukdom med cirka 200 dagar. Möss som blivit injicerade med preparationer från normala möss utan muterat humant SOD1 (grön linje).

INJEKTIONER AV AGGREGAT PÅSKYNDAR SJUKDOMEN

För att testa detta ytterligare har Thomas Brännströms forskargrupp använt preparationer med de olika typerna av aggregat (A och B) och injicerat dem i ryggmärgen hos möss. Här användes en djurmodell som uttrycker den humana G85R-mutationen i SOD1-genen. Den är särskilt lämplig, för hos denna uppträder aggregat av SOD-proteinet först i sjukdomens slutstadium. Om hypotesen att sjukdomen sprids via en prionliknande mekanism är korrekt skulle injektionerna inducera en ansamling av mycket större mängder aggregat än vad som injicerades. Denna ansamling skulle även vara aggregattypiskt; injektion av typ A skulle leda till ansamling av typ A-aggregat och injektion av typ B-aggregat skulle leda till ansamling av typ B-aggregat. G85R-modellen har aldrig påvisats bilda typ B-aggregat. Dessutom förutsade hypotesen att dessa aggregat skulle ha förmåga att sprida sig i nervsystemet. Den injicerade mängden aggregat valdes så att den motsvarar den mängd som återfinns i ryggmärgen vid sjukdomens slutstadium i mössen.

Vid försöken (bild 2) kunde det visas att injektionerna ledde till en sjukdomsutveckling som kom nästan 200 dagar tidigare än normalt hos möss. Denna sjukdomsutveckling startade alltid i bakbenen, trots att den normalt hos G85R-modellen startar i frambenen hos omkring ca 40 procent av mössen. Dessa fynd tyder således på att injektionerna orsakade symtomen. En kontrollgrupp som injicerades med preparationer gjorda på möss utan human SOD1-gen insatt, utvecklade ej sjukdomssymtom, pekande på att det kirurgiska traumat inte hade någon effekt i sig (J Clin Invest. 2016;126:2249-53).

När sedan det centrala nervsystemet i mössen undersöktes sågs att aggregat ansamlades i allt högre utsträckning allt längre ifrån injektionsplatsen ju längre tid som förflutit efter injektionerna. Den totala mängden aggregat i det centrala nervsystemet var månghundrafalt större än den injicerade mängden och aggregaten var epitop-specifik gentemot den injicerade typen. Allt detta visar att de små injicerade mängderna orsakar en prionlikande spridning av aggregerat SOD1 och sjukdomens symtom.

Fyndet att en prionliknande aggregering driver sjukdomsutvecklingen vid ALS sätter fokus på behandlingsstrategier som kan hindra denna aggregering. Flera olika strategier är här tänkbara. Då fynden indikerar att sjukdomen sprids från cell till cell är en möjlig strategi att med antikroppar fånga upp och destruera aggregat på deras väg mellan cell till cell. Vilka epitoper som sådan terapi sannolikt bör riktas emot kan förutsägas av de försök som genomförts av Stefan Marklunds forskargrupp. En annan strategi är att redan tidigare i utvecklingen söka påverka aggregering direkt med molekyler som kan tillföras och verka intracellulärt och som förhindrar SOD1-molekylerna att aggregera i första skedet. För att upptäcka denna typ, krävs enkla testmetoder som kan genomföras i stor skala och utveckling av sådana metoder pågår.

THOMAS BRÄNNSTRÖM
Professor, Institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå universitet
thomas.brannstrom@umu.se

PEROXIREDOXIN

förlänger livet genom att guida chaperoner till skadade proteiner

Ny forskning från Göteborgs universitet har ökat kunskapen om hur celler åldras. Studierna kan få betydelse för förståelsen för uppkomsten av sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Denna spännande cellforskning beskrivs här av **Sarah Hanzén**, doktorand, Institutionen för kemi och molekylärbiologi och **Katarina Vielfort**, PhD och forskare, Institutionen för biomedicin, båda vid Göteborgs universitet.

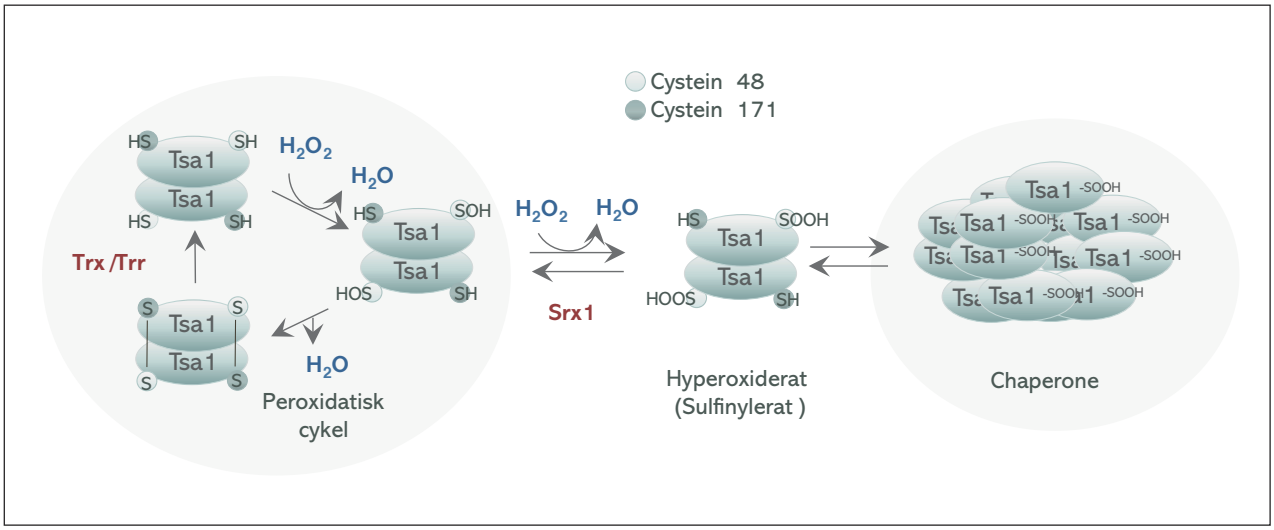
”Att kroppen åldras hänger bland annat samman med att effektiviteten hos cellens reparationssystem minskar med tiden, vilket leder till en ansamling av skador som slutligen gör att cellen förlorar sin funktion och dör.”

Åldrande karaktäriseras av en gradvis försämring av kroppens funktioner som yttrar sig i allt ifrån rynkor och grått hår till nedsatt effektivitet hos olika organsystem och minskad förmåga att motstå sjukdomar. I kroppens celler uppstår det konstant skador av olika slag, vilka kontinuerligt måste repareras. Att kroppen åldras hänger bland annat samman med att effektiviteten hos cellens reparationssystem minskar med tiden, vilket leder till en ansamling av skador som slutligen gör att cellen förlorar sin funktion och dör. Studier på senare år framhåller ett antal faktorer som parallellt påverkar cellulärt åldrande; detta inkluderar nedsatt funktion hos organeller såsom mitokondrier och vakuoler/lysosomer, toxiska DNA-strukturer och skadade/aggregerade proteiner.[1]

ICKE-FUNKTIONELLA PROTEINER KAN AGGREGERA

Ett protein består av en kedja med aminosyror som har veckats ihop i en tredimensionell struktur. Denna struktur, det vill säga proteinets nativa form, är helt avgörande för proteinets funktion. Proteiner som förlorat sin nativa form är ofunktionella och tenderar att klumpa ihop sig och bilda så kallade proteinaggregat. Proteinaggregat kan interagera med olika komponenter i cellen och på så sätt störa olika cellulära processer, vilket kan vara förödande för cellen. Proteinaggregat ackumuleras med ålder i flertalet modellorganismer och har kopplats till flera sjukdomar som påverkar nervsystemet, till exempel Alzheimers, Parkinsons sjukdom och Huntingtons sjukdom.[2]

Det finns olika typer av faktorer som kan ge upphov till proteinskador, exempelvis värme, pH-ändringar och reaktiva oxidanter. Väteperoxid (H_2O_2), som är en biprodukt från cellens syreomsättningsprocesser, är en instabil molekyl som oxiderar olika makromolekyler i cellen såsom DNA och proteiner.[3] I vissa fall är proteinoxidering nödvändigt för proteinets struktur och funktion, men oftast förstör oxideringen proteinets struktur och bidrar till dess aggregering. Både väteperoxid och oxidativt modifierade proteiner har setts öka med ålder.[3,4]



Figur 1. Katalytisk cykel för peroxiredoxin Tsa1. Till vänster: Tsa1 reducerar H_2O_2 till H2O och katalytiska cysteinet 48 oxideras till en sulfensyra (-SOH). Cystein 171 reducerar cystein 48 genom att bilda en disulfidbrygga som sedan kan reduceras av Thioredoxin/Threonin (Trx/Trr) -systemet. Till höger: En liten del Tsa1-molekyler oxideras ytterligare på cystein 48 som bildar en sulfinsyra (-SOOH), i detta hyperoxiderade tillstånd sker strukturella förändringar hos Tsa1 som då bildar högmolekylära komplex som har chaperonaktivitet. Sulfinsyran reduceras specifikt av sulfiredoxin 1 (Srx1). Vid ökade nivåer av H_2O_2 skiftar balansen åt höger och mer Tsa1 återfinns i den högmolekylära chaperonformen.

Ett avancerat nätverk av försvarsmekanismer har utvecklats för att skydda cellens proteiner och begränsa toxiciteten av skadade proteiner. Detta kallas för proteinkvalitetskontroll och inkluderar bland annat protein som förebygger uppkomsten av skador, men också proteiner som tar hand om skadade proteiner i cellen.[2] En stor del av detta system utgörs av så kallade chaperoner, som är proteiner med en mängd olika funktioner. Många chaperoner ökar i produktion vid värmestress och kallas därför ”heat shock proteins” (Hsps) och familjer har namngetts efter storlek. Hsp70 kan till exempel vecka proteiner till nativa former och Hsp104, från Hsp100-familjen, kan lösa upp proteinaggregat (disaggregera). Ibland kan ett skadat protein inte återgå till sin nativa form och då kan det i stället behöva brytas ner. Cellen har flera sätt att bryta ner proteiner på och ett av dessa sker med hjälp av proteasomen – ett stort proteinkomplex som bryter bindningar mellan aminosyror.

PEROXIREDOXINER SKYDDAR CELLEN

Peroxiredoxiner är enzymer som medverkar i cellens försvar mot skador, exempelvis fungerar de som antioxidanter som bryter ner skadliga peroxider. De är dessutom viktiga för att motverka DNA-skador.[5] På senare år har de även visats skydda proteiner mot aggregering.[6] Jäst har fem peroxiredoxiner och människor sex. Det primära peroxiredoxinet Tsa1 i jästceller är en ortholog till cytosoliska Peroxiredoxin 1 i människa.[5] Tsa1 är ett peroxiredoxin som specifikt reducerar väteperoxid, och precis som andra eukaryota peroxiredoxiner har Tsa1 förmågan att växla mellan antioxidant och chaperon beroende på cellulära nivåer av väteperoxid (figur 1).[6,7] Vid låga nivåer fungerar enzymet främst som ett peroxidas (antioxidant), som reducerar väteperoxid till vatten i en process som innebär att ett av enzymets katalytiskt aktiva cystein

> ”Nu har vi ytterligare påvisat vikten av peroxiredoxiner i åldrandeprocessen, då vi har sett att det går att förlänga medellivslängden hos jäst genom att endast öka mängden av Tsa1.”

(cystein 48) oxideras till sulfensyra (-SOH) (figur 1). Små strukturella förändringar i peroxiredoxinet gör att cystein 48 kan bilda en sulfidbindning med ett annat cystein (cystein 171). Ett reducerande system bryter sedan denna bindning, ser till att peroxiredoxinet återfår sin ursprungliga form och därmed slutförs enzymets peroxidatiska cykel. Vid högre nivåer av väteperoxid blir cystein 48 ytterligare oxiderat (sulfinylerat) till en sulfinsyra (-SOOH), detta medför strukturella förändringar och bildandet av ett högmolekylärt komplex, vilket kan fungera som ett chaperon (figur 1). Denna hyperoxidering, eller sulfinylering, är en reversibel process där peroxiredoxinets katalytiska aktivitet kan återställas genom reducering via Sulfiredoxin 1 (Srx1). På så sätt växlar peroxiredoxinet mellan de olika funktionella formerna.

ÖKAD LIVSLÄNGD HOS JÄSTCELLER

Vi har tidigare studerat Tsa1 och visat betydelsen av detta enzym för att förlänga livet med kalorirestriktion. Kalorirestriktion är ett fenomen där man minskar intaget av sock-

Vid MS har varje koppling betydelse

Betydande sjukdomsaktivitet kan förekomma tidigt och fortgå även vid sjukdomsmodifierande behandling.[1–4]

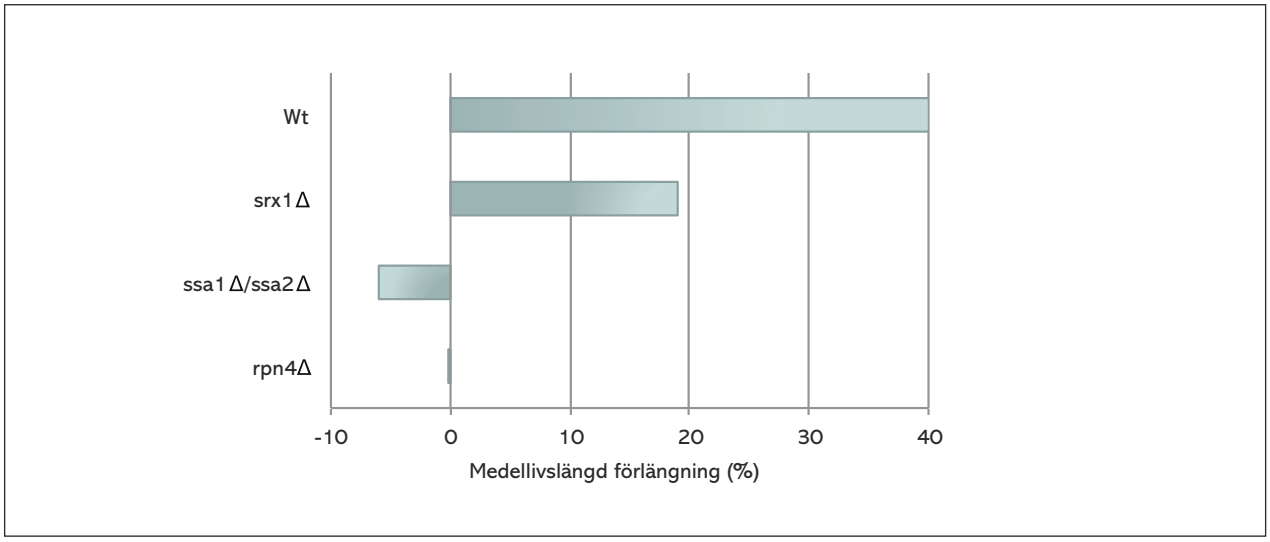
Såväl klinisk som subklinisk sjukdomsaktivitet kan påverka framtida funktionsnedsättning och kan leda till bestående skador.[1,5–6]

Referenser: 1. Prosperini L et al. Eur J Neurol 2009;16(11):1202–9. 2. Lucchinetti CF et al. N Engl J Med 2011;365(23):2188–97. 3. Calabrese M et al. Arch Neurol 2009;66(9):1144–50. 4. Calabrese M et al. Arch Neurol 2007;64(10):1416–22. 5. Tremlett H et al. Neurology 2009;73(20):1616–23. 6. Deloire M et al. Mult Scler 2010;16(5):581–7.

SE/NEUR/1116/0014

Roche AB · Box 47327 · 100 74 Stockholm · 08-726 12 00 · www.roche.se

Roche



Figur 2. Medellivslängdspåverkan i stammar med en extra kopia av *Tsa1*. Grafen visar förändringen av medellivslängden (uttryckt i procent) i en jäststam med en extra kopia av *Tsa1*, jämfört med samma stam utan en extra kopia. En extra kopia *Tsa1* ökar medellivslängden i vildtyp-celler (Wt) med 40%. Denna livsförlängande funktion är kopplad till att sulfinylerad Tsa1 effektivt kan reduceras, vilket kan ses då medellivslängden inte kan förlängas till samma grad i en stam som saknar Sulfiredoxin 1 (*srx1*Δ). Tsa1:s förmåga att öka medellivslängden är helt beroende på proteinkvalitetskontroll, då en extra kopia av *Tsa1* inte ökar medellivslängden i en stam som saknar två Hsp70-proteiner (*ssa1*Δ/*ssa2*Δ) eller i en stam som har nedsatt nedbrytningsfunktion (*rpn4*Δ) då den saknar transkriptionsfaktorn Rpn4, vilken stimulerar proteasomgener.

er och proteiner och på så sätt kan få medellivslängden att öka i allt från jäst och flugor till råttor och apor.[8] Vår tidigare studie visade att både Tsa1 och det reducerande Srx1 behövs för att kalorirestriktion skall fungera effektivt.[9]

I en ny studie har nya rön framkommit som understryker vikten av peroxiredoxiner i åldrandeprocessen; en extra kopia av *Tsa1* gör att jästcellerna lever 30–40 procent längre (figur 2), vilket tyder på en betydande roll för Tsa1 i jästens åldrandeprocess.

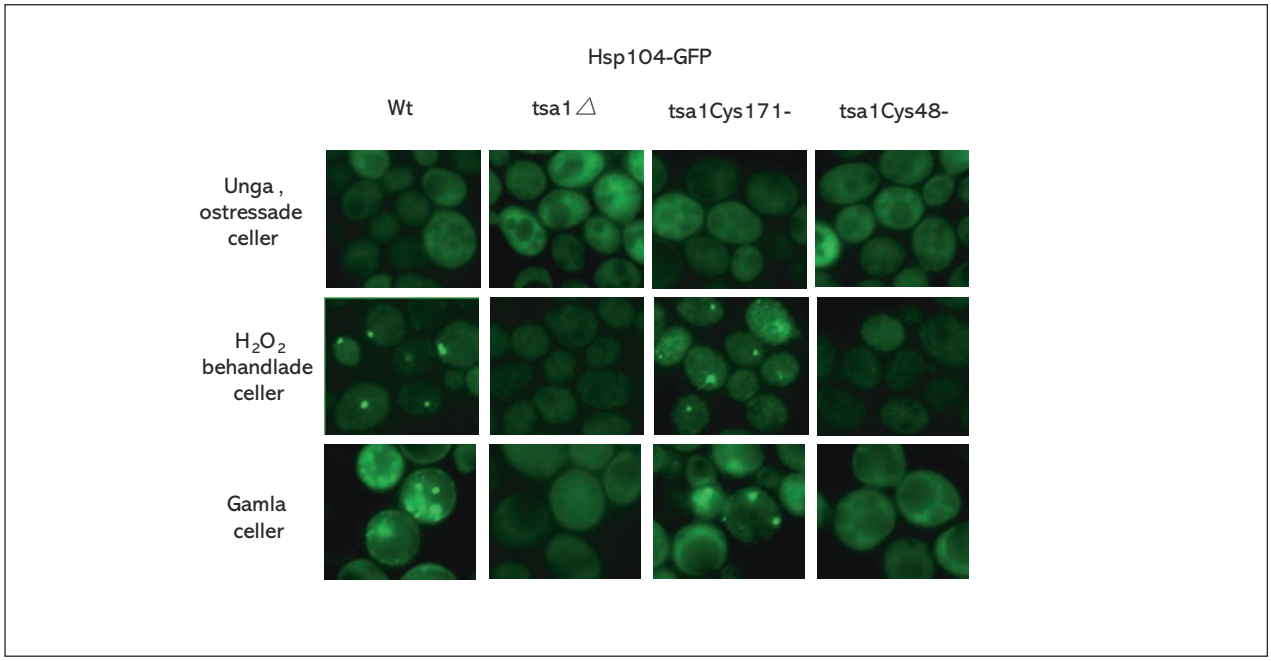
Med tanke på de många olika funktionerna som peroxiredoxiner har, så ville vi identifiera vilken av dem som är avgörande för den livslängdsreglerande förmågan hos Tsa1. Vi fann att en extra kopia av *Tsa1* varken sänker mutationshastigheten eller mängden DNA-skador i gamla celler. Inte heller resulterar det i effektivare nedbrytning av väteperoxid. I stället för dessa mer etablerade funktioner hos Tsa1, visade det sig att den essentiella uppgiften, med avseende på åldrande, snarare ligger i proteinkvalitetskontroll.

Tidigare studier har definierat faktorer som behövs för att lösa upp aggregat orsakade av värme, och man har sett att Hsp40, Hsp70 och Hsp104 samarbetar för att dessa aggregat skall lösas upp på ett effektivt sätt.[10] Hsp40 binder till skadade proteiner och assisterar Hsp70 och Hsp104 som då kan lösa upp aggregatet och antingen återge proteinet sin nativa form eller skicka dem till nedbrytning. Vår studie visade att Tsa1 medverkar i en liknande process för att lösa upp aggregat som orsakats av oxidativ stress. Vi fann att även proteinaggregat som orsakats av väteperoxid behöver Hsp70 och Hsp104 för att lösas upp, men i motsats till värmeinducerade aggregat krävs Tsa1 för att Hsp70 och Hsp104 effektivt skall känna igen de väteperoxidinducerade aggregaten (figur 3).

”Om peroxiredoxiners funktion i hantering av skadade proteiner är av relevans också hos människor, finns förhoppningar om att med hjälp av stimulering av dessa enzym och därmed cellens försvar mot ansamling av skadade proteiner kunna motverka, eller åtminstone senarelägga, uppkomsten av till exempel Alzheimers och Parkinsons sjukdom.”

REKRYTERING AV CHAPERONER

Genom att sammanlänka Hsp104 till ett grönt fluorescerande protein (GFP) kan vi under ett fluorescensmikroskop följa dess lokalisering i cellen (figur 3). Under normala förhållanden finns Hsp104-GFP utspritt i hela cellen, men under stress koncentreras Hsp104 till proteinaggregat vilket kan ses som starkt gröna punkter under mikroskopet. Under väteperoxidstress bildas oftast en eller två punkter i cellen, vilket



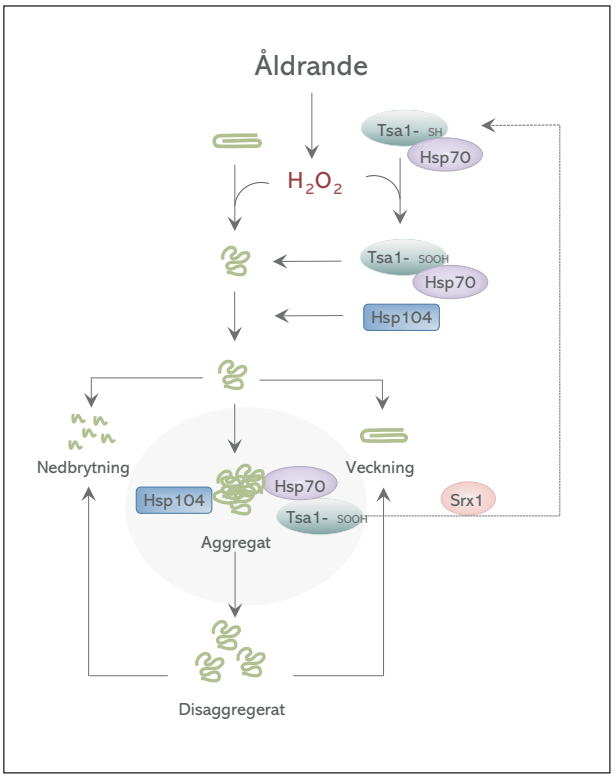
Figur 3. Fluorescensmikroskopi av stammar med Hsp104-GFP. Representativa bilder från fluorescensmikroskopi av jäststammar med Tsa1 (wt), utan Tsa1 (tsa1Δ), Tsa1 med ett inaktivt cystein 171 (tsa1Cys171-) och Tsa1 med ett inaktivt cystein 48 (tsa1Cys48-). Överst: Unga, ostressade celler (kontroller). Alla stammar har Hsp104-GFP jämt fördelat i cellerna. Mitten: H_2O_2-behandlade celler för att inducera proteinaggregering. I wt-celler lokaliserar Hsp104-GFP till proteinaggregat, vilket ses som en eller två väldefinierade punkter. I celler utan Tsa1 hittar Hsp104-GFP inte till aggregat, och därmed saknar dessa celler punkter. Med ett inaktivt cystein 171 kan Tsa1 sulfinyleras och bilda chaperon, vilket då kan rekrytera Hsp104-GFP till aggregat och dessa celler har därför Hsp104-GFP punkter. Ett inaktivt cystein 48 blockerar sulfinylering och chaperonbildning och Tsa1 kan inte längre rekrytera Hsp104-GFP till aggregat, vilket leder till celler utan punkter. Underst: Gamla celler. I wt-celler lokaliserar Hsp104-GFP till proteinaggregat, vilket ses som väldefinierade punkter, vanligen mer än två. Precis som i H_2O_2-behandlade celler lokaliserar Hsp104-GFP till proteinaggregat på ett Tsa1Cys48-beroende sätt.

betyder att Hsp104 lokaliserats till platsen. I celler som saknar Tsa1 (*tsa1*Δ), kan Hsp104 och Hsp70 inte hitta till proteinaggregat på ett effektivt sätt och därför saknas Hsp104-GFP-punkter i dessa celler (figur 3). När vi tittar på andra GFP-taggade proteiner som aggregerar av väteperoxid i cellen kan vi se att proteinaggregat finns och dessutom har svårare att lösas upp i celler utan Tsa1. Att Hsp104/Hsp70 saknas vid dessa aggregat tyder på att Tsa1 behövs för att rekrytera dessa chaperoner till aggregat under väteperoxidstress. Resultaten visade även att Tsa1:s förmåga att rekrytera chaperoner är beroende av dess aktiva cystein 48. Vid inaktivering av cystein 48 (*tsa1Cys48-*) och därmed blockering av dess förmåga att sulfinyleras och forma chaperon, förlorar Tsa1 sin förmåga att guida Hsp104 (figur 3) och Hsp70 till aggregat. Med ett inaktiverat cystein 171 (*tsa1Cys171-*) kan Tsa1 däremot fortfarande forma chaperon, då detta cystein endast behövs för den peroxidatiska cykeln, och därmed kan Tsa1 agera guide åt Hsp104 (figur 3). Vidare visade sig Srx1 vara viktig för att aggregaten skall kunna lösas upp på ett effektivt sätt, vilket betyder att båda processerna är kopplat till Tsa1:s sulfinyleringsstatus. Rekrytering av chaperoner är beroende av sulfinylering av cystein 48 och upplösning av aggregat effektiviseras genom desulfinylering via Srx1.

Slutligen såg vi att Tsa1 är viktig för hanteringen av proteinaggregat som bildas under åldrande; precis som under väteperoxid rekryteras Hsp104 av Tsa1 på ett cystein 48-beroende sätt till åldersrelaterade aggregat (figur 3), och avsaknaden av Tsa1 leder till ackumulering av fler aggregat i gamla celler. Ökad produktion av Tsa1 leder tvärtom till färre proteinaggregat och förlängd livslängd (figur 2). I avsaknad av Srx1, vilken effektiviserar disaggregeringen av väteperoxidinducerade aggregat, förlänger inte en extra kopia av *Tsa1* medellivslängden lika markant (figur 2). Dessutom kunde vi visa att Tsa1:s livsförlängande funktion är helt beroende av att enzymer såsom Hsp70 och transkriptionsfaktorn Rpn4, vilken stimulerar uttrycket av proteasomgener, finns närvarande vilket visar på att Tsa1:s roll i proteinkvalitetskontroll är kopplad till dess förmåga att förlänga livet (figur 2).

SLUTSATS

Vi föreslår att Tsa1 är viktig för hanteringen av proteinaggregat under åldrande på följande sätt (figur 4): 1) Tsa1 rekryterar Hsp70 till proteiner som missveckats av väteperoxid, Hsp70 kan i sin tur vecka proteinet till sin nativa form eller dirigera dem till nedbrytning i proteasomen och på så sätt förhindra aggregatbildning. 2) Rekrytering av Hsp104 gör att proteinaggregat kan lösas upp och därefter återveckas av Hsp70 eller brytas ner i proteasomen. Tsa1-funktion regleras av redoxstatusen hos det aktiva cysteinet 48; sulfinylering och medföljande omvandling till chaperon gör att Tsa1 kan rekrytera Hsp70/Hsp104 till aggregat inducerade av väteperoxid, och desulfinylering (via Srx1) leder till en effektiviserad upplösning av dessa aggregat.



Figur 4. Schematisk representation för hantering av proteinaggregat inducerat av H_2O_2. Ökade H_2O_2-nivåer i gamla celler leder dels till ökad mängd missveckade proteiner och dels ökad mängd sulfinylerat Tsa1 med chaperonaktivitet. Tsa1 kan då rekrytera Hsp70/Hsp104 till missveckade proteiner och Hsp70 kan återvecka eller dirigera proteinet till nedbrytning. Om aggregat bildats kan Hsp104 tillsammans med Hsp70 lösa upp aggregatet, en process som underlättas av att Tsa1-SOOH desulfinyleras av Srx1, därefter kan Hsp70 återigen vecka proteinet till dess nativa form eller assistera i nedbrytning.

Om peroxiredoxiners funktion i hantering av skadade proteiner är av relevans också hos människor, finns förhoppningar om att med hjälp av stimulering av dessa enzym och därmed cellens försvar mot ansamling av skadade proteiner kunna motverka, eller åtminstone senarelägga, uppkomsten av till exempel Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Nedsatt funktion av peroxiredoxiner är dessutom associerat till flertalet genetiska defekter och cancer, vilket innebär att denna nya kunskap kring peroxiredoxiners funktion kan komma att bli betydelsefull även för att motverka uppkomsten av cancer.

Länk till originalartikel:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264606

REFERENSER

1. Dillin A, Gottschling DE, Nyström T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. Curr Opin Cell Biol 2014 Feb; 26:107–12.

2. Hipp MS, Park S-H, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. Trends Cell Biol 2014 Sep; 24(9):506–14.

3. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Free Radic Res 2006 Dec; 40(12):1250–8.

4. Sohal RS, Orr WC. Relationship between antioxidants, prooxidants, and the aging process. Ann N Y Acad Sci 1992 Nov 21; 663:74–84.

5. Iraqui I, Faye G, Ragu S, Masurel-Heneman A, Kolodner RD, Huang M-E. Human peroxiredoxin Prxl is an orthologue of yeast Tsa1, capable of suppressing genome instability in Saccharomyces cerevisiae. Cancer Res 2008 Feb 15; 68(4):1055–63.

6. Jang HH, Lee KO, Chi YH, Jung BG, Park SK, Park JH, et al. Two enzymes in one; two yeast peroxiredoxins display oxidative stress-dependent switching from a peroxidase to a molecular chaperone function. Cell 2004 May 28; 117(5):625–35.

7. Rhee SG, Woo HA. Multiple functions of peroxiredoxins: peroxidases, sensors and regulators of the intracellular messenger H O , and protein chaperones. Antioxid Redox Signal 2011 Aug 1; 15(3):781–94.

8. Kenyon CJ. The genetics of ageing. Nature 2010 Mar 25; 464(7288):504–12.

9. Molin M, Yang J, Hanzén S, Toledano MB, Labarre J, Nyström T. Life span extension and H(2)O(2) resistance elicited by caloric restriction require the peroxiredoxin Tsa1 in Saccharomyces cerevisiae. Molecular Cell 2011 Sep 2; 43(5):823–33.

10. Mogk A, Kummer E, Bukau B. Cooperation of Hsp70 and Hsp100 chaperone machines in protein disaggregation. Front Mol Biosci 2015; 2:22.

SARAH HANZÉN
Doktorand, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Göteborgs universitet
sarah.hanzen@gu.se

KATARINA VIELFORT
PhD, Forskare, Avd för mikrobiologi och immunologi vid Institutionen för biomedicin, Göteborgs Universitet.
katarina.vielfort@gu.se

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

Vyndaqel®
(tafamidis)

Ett genombrott vid TTR-FAP[1]

Stabiliserar proteinet[2].

Fördröjer neurologisk progression[2].

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.

VYN20150108PSE12

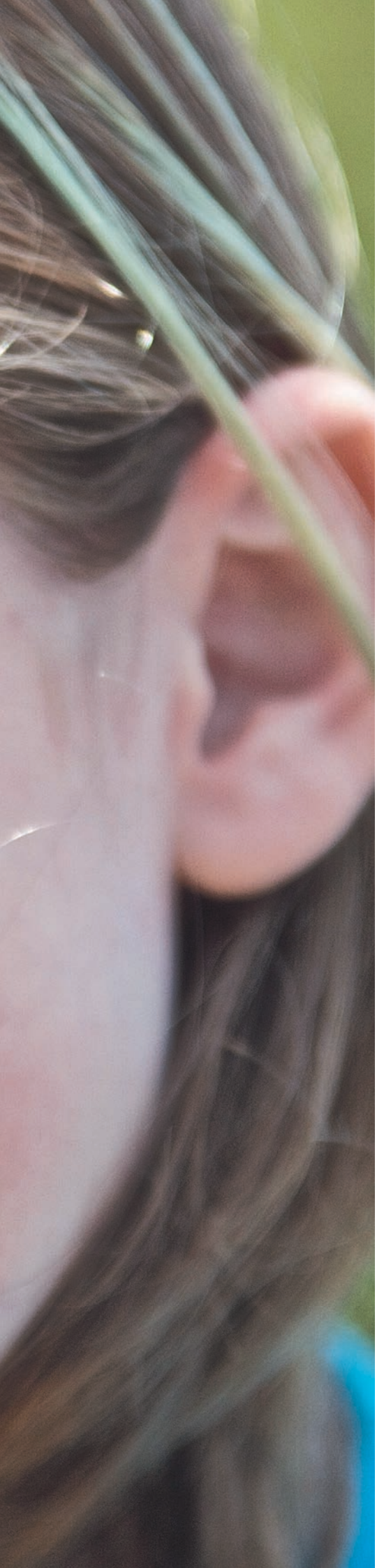
Vyndaqel® (tafamidis meglumin) N07XX08. Rx-läkemedel utanför subventionssystemet. 20 mg mjuka kapslar. **Godkänd indikation:** Vyndaqel är indikerad för behandling av transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring. **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

Pfizer

”När gliaceller aktiveras i större omfattning kan detta beskrivas som en inflammation i hjärnan.”



Inflammation i ögonen *efter epileptiska anfall*

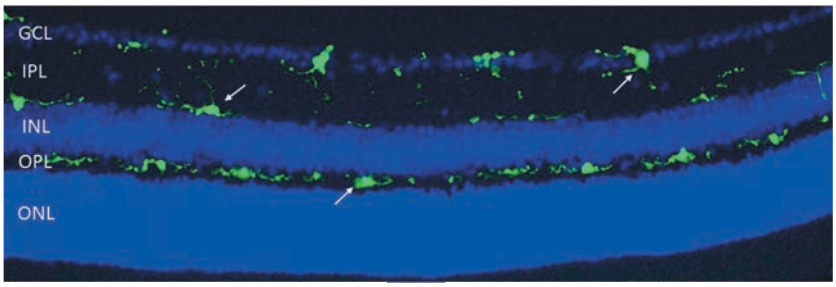
En svensk forskargrupp har nyligen i djurstudier visat att epileptiska anfall hos råttor leder till inflammation med gliacellsaktivering i näthinnan. Inflammationen kan minskas med hjälp av antikroppsbehandling intratekalt mot ett protein som verkar på mikrogliaceller. Det är än så länge okänt om gliacellsaktivering förkommer hos patienter med epilepsi och om det i så fall påverkar synen. **Christine Ekdahl Clementson**, docent och ST-läkare, **Matilda Ahl**, doktorand, och **Una Avdic**, doktorand, presenterar sina fynd i denna artikel.

Flera experimentella studier på djur har visat att epileptiska anfall kan ge en inflammation i hjärnan. Det finns med andra ord anledning att misstänka att epileptiska anfall kan ge en inflammation i hjärnan även hos människor. Denna teori stöds till exempel av de fynd som ofta observeras i bortopererad hjärnvävnad från patienter med epilepsi. Där kan man inte så sällan se en inflammatorisk reaktion med aktiverade gliaceller.[1]

Gliaceller är nervcellernas stödjeceller och det är också gliaceller som kontinuerligt lyssnar av och ska upptäcka främmande ämnen eller skador i hjärnan. När gliaceller aktiveras i större omfattning kan detta beskrivas som en inflammation i hjärnan. Vilken del av inflammationen som är skadlig och vilken del som är viktig för läkning och homeostasen i hjärnan är däremot inte självklart. Det pågår just nu mycket forskning kring just dessa mekanismer vid ett flertal neurologiska sjukdomar.

KOPPLINGEN MELLAN HJÄRNAN OCH ÖGONEN

Vår forskargrupp har börjat studera områden i hjärnan som ligger utanför epileptiska fokus för att se om även dessa områden kan uppvisa inflammation och



Immunohistokemibild av en näthinna med infärgade mikrogliaceller från mus med temporallobsepilepsi. Näthinnan är uppdelad i flera välavgränsade lager av celler (blått i bilden). Högst upp i bilden ligger ett tunnare ganglioncellager (GCL). Detta är det första cellagret som ljuset träffar när det kommer in i ögat. Under GCL återfinns ett inre plexiformt lager (IPL) vilket, precis som det djupare belägna yttre plexiforma lagret (OPL), innehåller synapser, omkopplingar, mellan nervceller. Aktiverade mikrogliaceller (gröna i bilden) ses framför allt i det synapstäta IPL och OPL (pilar). Däremellan finns ett inre och yttre nukleärt lager (INL och ONL), som innehåller nervcellernas cellkroppar. Det är möjligt att mikrogliacellerna lyssnar av nervcellers kommunikation vid synapserna och att det är därför de aktiveras just i dessa områden.

gliacellsaktivering. Ett av våra projekt har nu visat att råttor som har epileptiska anfall i temporalloben utvecklar en typ av inflammation i näthinnan i ögonen. Näthinnan har ingen direkt koppling till temporalloben, utifrån vad man hittills känner till, utan signalerna behöver kopplas om via synapser mellan nervceller i ett par steg innan de når ut till näthinnan. Anledningen till denna gliacellsaktivering i näthinnan är än så länge okänd.

”En teori bygger på att gliacellsaktivering kan spridas via synnerven från hjärnan ut till näthinnan.”

EXPERIMENTELLA FYND VISAR INFLAMMATION I ÖGONEN

Vår studie[2] av näthinnan var upplagd på följande vis: Råttor utvecklade temporallobsepilepsi efter att de fått en elektrod inopererad i temporalloben från vilken de erhöll en strömstöt som utlöste ett längre epileptiskt anfall. Därefter började de flesta råttorna successivt att uppvisa spontana temporallobsanfall under flera veckors tid. Inom den första veckan efter det första inducerade anfallet sågs ingen inflammation i näthinnan. När vi däremot tittade sju veckor senare fanns det en tydlig gliacellsaktivering i näthinnan, framför allt i de lager där näthinnans nervceller synapsar med varandra. Gliacellerna som aktiverats bestod både av så kallade mikroglia och makroglia (astrocyter och Müllerceller). Vi såg däremot ingen ökning av antalet lymfocyter eller leukocyter från blodet eller pericyter längs näthinnans blodkärl. Vi kunde inte heller påvisa någon pågående celldöd i näthinnan. Däremot hittade vi en mindre förändring i ett centralt synapsprotein som reglerar excitationen mellan nervceller. Vilka andra synaptiska förändringar som uppstår och därmed eventuell förändrad nervcellsfunktion i näthinnan är något vi nu fortsätter att studera.

Anledningen till att där uppstår en inflammation i ögat har vi inte svar på i dagsläget. En teori bygger på att gliacellsaktivering kan spridas via synnerven från hjärnan ut till näthinnan. När det sker en gliacellsaktivering i hjärnan efter epileptiska anfall skulle detta kunna fortledas ut via nerven till ögonen. En annan teori är att epileptiska anfall ger en systemisk påverkan på immunceller i blodet, vilket kan sprida sig till ögonen. En tredje teori är att epileptiska anfall skulle kunna ändra tryckförhållandena i ögonen och därmed leda till en retning av de gliaceller som känner av och reglerar homeostasen i näthinnan.

INFLAMMATIONEN KAN MINSKAS MED BEHANDLING

I vår djurstudie kunde vi minska gliacellsaktiveringen i både hjärnan och i näthinnan genom att behandla råttorna med en antikropp mot chemokinreceptorn CX3CR1. Antikroppen tillfördes via hjärnans ventrikelsystem under flera veckors tid med start direkt efter det första långa epilepsianfallet. CX3CR1 uttrycks kontinuerligt av mikroglia och är involverad i bland annat aktiveringen av mikroglia vid en inflammation. Vi har tidigare visat att antikroppsbehandling mot CX3CR1 även kan minska celldöd i det epileptiska fokus som uppstår i temporalloben i vår djurmodell för temporallobsepilepsi.[3]

PÅVERKAN PÅ ÖGATS FUNKTION

Hur ögats funktion eventuellt påverkas av den gliacellsaktivering som sker vid epilepsi är en frågeställning vi nu försöker besvara i pågående djurstudier. Vi startar också upp en patientstudie där vi kommer genomföra omfattande synundersökningar av patienter med temporallobsepilepsi. Den kliniska relevansen av en eventuell epilepsirelaterad inflammation i ögat hos patienter är i dag för tidigt att uttala sig om. Fynden som vi hittills har fått fram på djur kan komma att bli användbara i diagnostiskt, prognostiskt eller terapeutiskt syfte.

Christine Ekdahl Clementson är docent och ST-läkare i klinisk neurofysiologi. Hon är forskningsledare för Inflamma-

tion and Stem Cell Therapy Group och handledare för doktoranderna Matilda Ahl och Una Avdic, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Lunds Epilepsicentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet. Projektet är ett samarbete med docent Ulrika Englund Johansson, vid avdelningen för oftalmologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet.

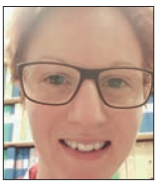
REFERENSER

1. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation.Trends Neurosci 2013 Mar;36(3):174-84. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008. Review.

2. Ahl M, Avdic U, Skoug C, Ali I, Chugh D, Johansson UE, Ekdahl CT. Immune response in the eye following epileptic seizures. J Neuroinflammation 2016 Jun 27;13(1):155. doi: 10.1186/s12974-016-0618-3.

3. Ali I, Chugh D, Ekdahl CT. Role of fractalkine-CX3CR1 pathway in seizure-induced microglial activation, neurodegeneration, and neuroblast production in the adult rat brain. Neurobiol Dis 2015 Feb;74:194-203. doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.009.

CHRISTINE EKDAHL CLEMENTSON
Docent och ST-läkare i klinisk neurofysiologi, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
christine.ekdahl_clementson@med.lu.se



MATILDA AHL
Doktorand, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
matilda.ahl@med.lu.se

UNA AVDIC
Doktorand, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
una.avdic@med.lu.se

Att behandla Hortons kan ge vem som helst huvud VÄRK

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

EUROPEAN HEADACHE FEDERATION EHF eHeadache School

MED-1394 SV 2016-03

Den åldrande hjärnan

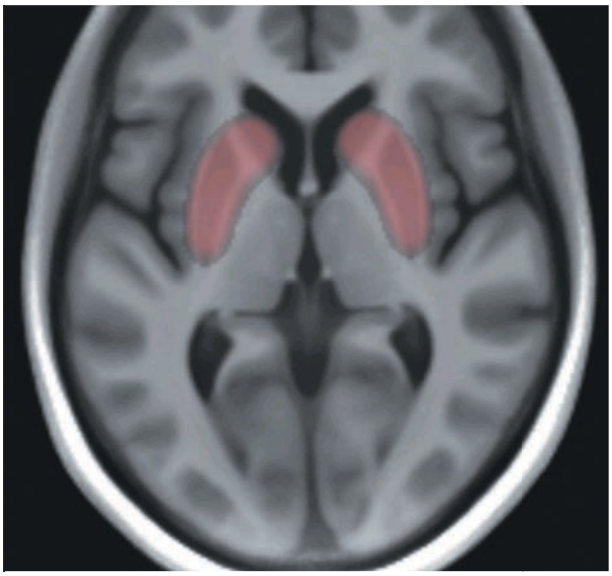
När vi åldras försämras minnet för de allra flesta, men hur mycket varierar kraftigt mellan olika individer. Med hjälp av hjärnavbildning och minnestester kan förloppet studeras och ge viktig kunskap. Läs mer i denna artikel av **Nina Karalija**, postdoktor, och **Lars Nyberg**, professor, båda vid Institutionen för strålningsvetenskaper vid Umeå universitet.

Det är väl känt att minnet försämras när vi åldras. Detta drabbar de flesta, men försämringsgraden varierar betydligt mellan individer. Ytterligheterna i denna skala framträder tydligt då man jämför individer vid hög ålder, där vissa uppvisar kraftig försämring medan andra i princip oförändrad minnesprestation. Ansträngningar och resurser har riktats mot att identifiera faktorer och hjärnmekanismer som styr dessa förlopp. Sådan kunskap är eftersträvansvärd då den möjliggör utformning av interventioner som syftar till att mildra minnesförsämring. Forskare har beskrivit ålderinducerad minnesförsämring som en av vår tids svåraste utmaningar, då vår befolkning blir allt äldre. Konsekvenser av kognitiv försämring inkluderar försämrad livskvalitet och minskad självständighet, samt höga samhällsekonomiska kostnader.

Vid Umeå center for Functional Brain Imaging (UFBI) bedrivs två stora åldrandestudier, Betula och COBRA (Cognition, Brain, and Aging), där kohorterna genomgår regelbunden hjärnavbildning och minnesprestationsutvärdering under stora delar av livsspannet. COBRA-studien har dopaminsystemets ålderskänslighet i fokus och är en gemensam insats av forskare vid Umeå universitet, Karolinska Institutet samt Max Planck-institutet i Berlin.

HJÄRNAVBILDNINGSTEKNIK MÖJLIGGÖR STUDIER AV DEN ÅLDRANDE HJÄRNAN

Hjärnavbildningsteknik är ett centralt verktyg i kartläggning av ålderinducerade hjärnförändringar. Med hjälp av teknik som magnetisk resonanstomografi (MR) och positronemissionstomografi (PET) kan man undersöka förändringar i volym av grå och vit substans, skador i hjärnan, hjärnaktivering vid vila och minnesuppgift, hjärnans blodgenomströmning, diffusion av vätska i vit substans, samt hjärnans neurokemi och me-



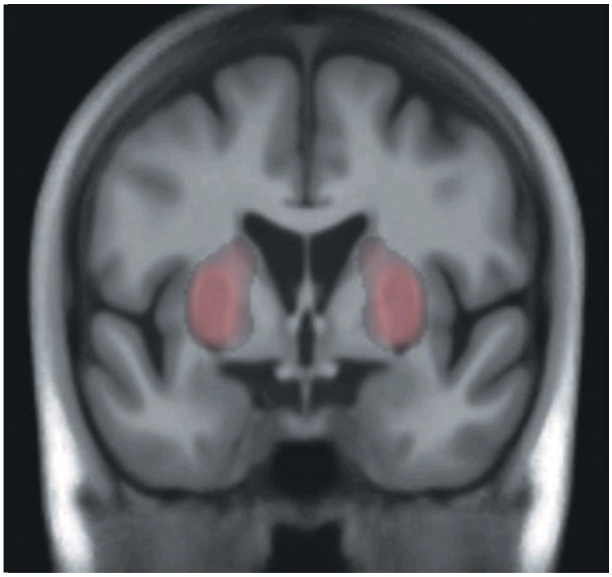


Bild 1 och 2. PET och MR-bilder som koregistrerats (lagts ovanpå varandra). I bilderna visualiseras bindning av liganden ^{11}C-raclopride till dopamin D2-receptorer i striatum (rött; axial respektive coronal vy).

”Resultat från hjärnavbildning kan relateras till resultat från minnestest, vilket möjliggör hjärnkaraktärisering av kognitiva hög- respektive lågpresterare.”

tabolism. Resultat från hjärnavbildning kan relateras till resultat från minnestest, vilket möjliggör hjärnkaraktärisering av kognitiva hög- respektive lågpresterare.

Åldrandestudier har i hög utsträckning bedrivits med tvärsnittsdesign, där man jämför minnesprestation hos yngre respektive äldre personer. För att kunna uttala sig om ålderinducerade hjärnförändringar som ger upphov till försämrad minnesprestation krävs emellertid en longitudinell design, där man följer förändringar inom individer över tid. Detta möjliggör kontroll av individuella prestationsnivåer och effekter av ålderinducerade förändringar, vilket är av yttersta vikt. Vi som individer är heterogena vad gäller hjärnans beskaffenhet och kognitiv prestation, vilket beror på genetik, livsstilsvanor och erfarenheter. Exempelvis predicerar hög utbildningsnivå bättre minnesprestation, men det förklarar inte interindividuella förändringar över tid. Således har longitudinella och tvärsnittsstudier visat motstridiga resultat. Detta innebär att mycket av vår nuvarande kunskap gällande den åldrande hjärnan kan till dels vara felaktig.

I syfte att öka förståelsen av den åldrande hjärnan och mekanismerna som ger upphov till minnesnedsättning startades åldrandestudierna Betula[1] (1988) och senare COBRA[2] (2012) vid Umeå universitet. I dessa genomgår kohorterna regelbundna hjärn- och minnesundersökningar över långa tidsperioder. Vissa personer i Betula har genomgått tester under 6 konsekutiva testomgångar över 30 års tid, och totalt har över 4.500 individer deltagit i denna studie. Den unika aspekten av COBRA består i longitudinell utvärdering av hjärnans dopaminsystem med positronemissionstomografi (PET) och dopamin D2-receptorliganden ^{11}C-raclopride. Detta är den största humana dopaminstudien i nutid (181 personer) och genomförs med syfte att karaktärisera dopaminsystemets ålderskänslighet samt dess centrala roll för kognitiva funktioner.[3]

DET ÅLDRANDE MINNET

Olika minnesformer uppvisar varierande grad av åldersförändring. Semantiskt minne (världslig kunskap) och procedurminne (exempelvis att cykla eller dansa) är ofta välbevarade funktioner, medan episodiskt långtidsminne, samt även arbetsminne, är exempel på ålderskänsliga minnesfunktioner. Arbetsminne ligger till grund för förmågan att lagra och uppdatera information över en kort tid. Ett exempel ur vardagen kan vara att memorera ett telefonnummer en kort stund innan man har möjlighet att skriva upp det. Episodiskt långtidsminne är, som namnet antyder, minnet av episoder som har inträffat under livets lopp och beskriver förmågan att sammanlänka en viss händelse till tid och plats. Denna minnesfunktion uppvisar störst ålderskänslighet och har enligt tvärsnittsstudier indikerats vara en fortlöpande process genom hela det vuxna livet. I Betulastudien har upprepad utvärdering av minnesprestation inom individer över tid uppvisat ett annorlunda mönster, där stabilitet i episodisk minnesprestation ses upp till cirka 60 års ålder för många individer, varefter försämring påbörjas.[4] Försämring av arbets- och episodminne har kopplats samman med strukturella, funktionella och neurokemiska hjärnförändringar.

ÅLDERINDUCERADE HJÄRNFÖRÄNDRINGAR BÖR STUDERAS LONGITUDINELLT

Ett av de mest väldokumenterad fynden kring den åldrande hjärnan är minskad volym av både grå och vit substans. Väv-

nadsförlusten är särskilt framträdande i hippocampus, nucleus caudatus och i främre hjärnbarken. Vissa individer uppvisar lägre grad av årlig vävnadsförlust, vilket kan vara ett tecken på fördelaktigt åldrande. Hjärnans vaskulära system genomgår tydliga ålderinducerade förändringar, där ökat blodtryck och kalcifiering av hjärnans blodkärl tillför en stresskomponent. En konsekvens kan bestå i minskad blodgenomströmning, vilket i sin tur kan ge upphov till skador i vit substans och därmed påverka hjärnans signalering och aktivering.

Vid hjärnaktivering krävs en ökad mängd syre och glukos till det aktiverade området, vilket kan mätas med funktionell MR via observationer av andelen oxygenerat och deoxygenerat blod i det aktiva området. Hjärnaktivering kan mätas både i vila och då deltagare utför en minnesuppgift och ger en inblick i hur hjärnans områden samvarierar, vilka områden som rekryteras vid en viss uppgift, samt dess aktiveringsgrad. Åldrande förknippas med förändrade hjärnaktiveringsmönster, med såväl minskad som ökad hjärnaktivering hos äldre jämfört med yngre. Det senare har tolkats som kompensatoriska mekanismer till ålderinducerade hjärnförändringar, men kan också avspegla kohorteffekter och inklusion av selekterade äldre högpresterare. Nyberg och kollegor demonstrerade uppreglering av frontal hjärnaktivering hos äldre individer då data utvärderades tvärsnittligt, medan longitudinell intraindividuell granskning vittnade om en minskning av aktivering över tid.[5] Sådana diskrepanser pekar på vikten av longitudinella studier för tillförlitliga slutsatser rörande åldersrelaterade hjärn- och minnesförändringar.

”Episodiskt långtidsminne är, som namnet antyder, minnet av episoder som har inträffat under livets lopp och beskriver förmågan att sammanlänka en viss händelse till tid och plats.”

Andra åldersrelaterade förändringar innefattar förekomst av proteininklusioner, samt minskad koncentration av neurotransmittorer och dess receptorer. Hjärnans dopaminerga system har beskrivits som ett av hjärnans mest ålderskänsliga nätverk och dessutom en viktig komponent för kognitiva processer.[3] Förlust av dopaminerga neuron och dess receptorer har i tvärsnittsstudier uppskattats till 5–10 procent per årtionde. Longitudinella observationer saknas vad gäller dopaminsystemets ålderskänslighet.

DOPAMINSYSTEMET ÄR EN CENTRAL AKTÖR FÖR EPISODMINNESPRESTATION

Tidigare har farmakologiska interventioner påvisat att blockad och stimulering av dopaminreceptorer resulterar i försäm-

Pregabalin Teva (Pregabalin) hårda kapslar 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg. Rx (F). ATC-kod: N03AX16. Terapeutiska indikationer: 1) Epilepsi; Pregabalin Teva är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. 2) Generaliserat ångestsyndrom; Pregabalin Teva är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna. Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iakttas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Senaste översyn av produktresumén 2015-06-25. För aktuellt pris, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet samt övrig information se www.fass.se. Teva, Kungstorget 8, 251 10 Helsingborg, 042-121100, info@teva.se.

PRE-1030 NOV 2016

rad respektive förbättrad arbetsminnesprestation. Neurologiska sjukdomar som drabbar dopaminsystemet utmärks ofta av kognitiv dysfunktion. I syfte att bidra med kunskap om dopaminsystemets ålderskänslighet över tid och huruvida det förklarar förändringar i bland andra, episod- och arbetsminnesprestation, startades COBRA-studien. I denna kartläggs deltagarnas dopamin D2-receptorstatus i hjärnan via PET-undersökningar och liganden ^{11}C-raclopride, samt minnesprestation under tre olika tidpunkter över ett decennium. Efter avslutandet av den första testsessionen (2012–2014) kunde vi demonstrera stor variation i dopamin D2-receptortillgänglighet mellan individer som alla var cirka 65 år,[2] vilket tidigare även visats för yngre kohorter. Vidare fann vi att de med hög dopamin D2-receptortillgänglighet i nucleus caudatus och hippocampus, två viktiga områden för kognition, presterade bättre i tester av episodiskt minne.[6] Dessa personer hade också en större hippocampusvolym. Våra fynd kompletterar tidigare observationer av hippocampus roll i episodminnesprestation och kan sammanfattas med att förutom minskad volym och aktivering av hippocampus hos lågpresterare, verkar individuella skillnader i dopaminsystemet bidra till nedsatt funktion.

GENETISKA OCH LIVSSTILSMÄSSIGA FAKTORER PÅVERKAR ÅLDRANDET AV HJÄRNAN OCH MINNET

Bevarandet av minnesfunktioner vid åldrandet beror sannolikt på både de resurser man har vid yngre ålder, samt graden av ålderinducerade hjärnförändringar. Ärftliga faktorer förklarar mycket av individuella skillnader i kognitiv prestation vid hög ålder, men även livsstilsvanor och synergistiska effekter dessa emellan. I Betula och COBRA utvärderas effekter av genetisk variation och livsstilsvanor mot ålderinducerade hjärn- och minnesprestationsförändringar. Tidigare har socialt och intellektuellt stimulerande aktiviteter associerats till förändringar i både grå och vit substans hos yngre såväl som äldre personer, vilket tyder på hjärnans livslånga plasticitet. Betulafynd har demonstrerat att högre grad av fysiskt aktivitet skyddar mot ålderinducerade hjärnförändringar, såsom förlust av grå substans och minskad blodgenomströmning. Dessutom verkar personer som lever i samboskap vara skyddade från kognitiv nedsättning till högre grad än ensamlevande. Andra fynd vittnar om att de som lever i områden med höga halter av avgaser löper större risk för demens. Sammanfattningsvis bidrar dessa resultat till insikt om att sociala, intellektuella och fysiska livsstilsval modulerar åldrandet av hjärnan och minnet, vilket antyder att det finns möjligheter till att förebygga ett negativt förlopp.

FRAMTIDA STRATEGIER

Det sker ständig progress i forskning av den åldrande hjärnan och minnet, tack vare tekniska framsteg och satsning på stora, samfinansierade studier. Det råder enighet om att förutsättningen för förståelse för de processer som ger upphov till heterogenitet i minnets ålderskänslighet inkluderar multimodala, longitudinella observationer av dessa händelseförlopp i stora populationer. Som ett led i detta, väljer vissa studier att tillgängliggöra sina databanker för andra forskare, vilket erbjuder möjlighet att testa hypoteser och reliabiliteten i sina fynd i flera kohorter. Andra storskaliga satsningar innefattar multisite-studier. Betula ingick i ett sådant samarbete, där helgenomanalyser utfördes i drygt 32.000 individer i syfte att identifiera gener som predicerar hjärnans åldrande och kognitiv prestation.[7] Vad gäller teknisk utveckling, finns ett stort värde att kombinera imagingmodaliteter. I Umeå har det nyligen installerats en PET/MR-hybridkamera, där hjärnans struktur, funktion och kemi kan studeras parallellt. Detta möjliggör för karaktärisering av temporala samband mellan hjärnans processer, exempelvis hur tillgänglighet av signalsubstanser, som dopamin, eller dess receptorer påverkar hjärnaktivering.

Foto: MIKAEL STIERNSTED

NINA KARALIJA
Postdoktor, Institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet
nina.karalija@umu.se

Foto: MATTIAS PETTERSSON

LARS NYBERG
Professor, Institutionen för strålningsvetenskaper och Institutionen för integrativ medicinsk biologi, Umeå universitet
lars.nyberg@umu.se

REFERENSER

1. Nilsson L-G, Bäckman L, Erngrund K, Nyberg L, Adolfsson R, Bucht G, Karlsson S, Widing M, Winblad B. The betula prospective cohort study: Memory, health, and aging. Aging, Neuropsychology, and Cognition 1997; 4:1-32.

2. Nevalainen N, Riklund K, Andersson M, Axelsson J, Ogren M, Lovden M, Lindenberger U, Backman L, Nyberg L. COBRA: A prospective multimodal imaging study of dopamine, brain structure and function, and cognition. Brain Res 2015; 1612:83-103.

3. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30:791-807.

4. Nyberg L, Lövden M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. Trends Cogn Sci 2012; 16:292-305.

5. Nyberg L, Salami A, Andersson M, Eriksson J, Kalpouzos G, Kauppi K, Lind J, Pudas S, Persson J, Nilsson L-G.Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:22682-22686.

6. Nyberg L, Karalija N, Salami A, Andersson M, Wåhlin A, Kaboovand N, Kohncke Y, Axelsson J, Rieckmann A, Papenberg G, Garrett DD, Riklund K, Lovden M, Lindenberger U, Bäckman L. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113:7918-7923.

7. Adams HH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Renteria ME, Trompet S, Arias-Vasquez A, Seshadri S, Desrivieres S, Beecham AH, Jahanshad N, Wittfeld K, Van der Lee SJ, Abramovic L, et al. Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. Nat Neurosci 2016. doi: 10.1038/nn.4398. [Epub ahead of print].

APO-GO PEN 10 MG/ML INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING 10 MG/ML INJEKTIONSVÄTSKA (APOMORPHINHYDROCHLORID) FÖR SUBKUTAN ANVÄNDNING OCH MED INTERMITTENT BOLUS INJEKTION. 3 ML PENNA INNEHÅLLER 30 MG APOMORFINHYDROKLORID. ATC-KOD N04BC07.

Indikation: Behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonmedel inte ger fullgod kontroll. **Dosering*:** Patienter som behandlas med APO-go skall kunna känna igen när "off"-symptomen startar och kunna injicera läkemedlet själva eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Det är viktigt att patienten behandlas med domperidon, under minst två dagar före behandlingsstart, vanligtvis 20 mg tre gånger dagligen. Apomorfin bör initieras i kontrollerad miljö av en specialistklinik. Behandlingen bör övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom. Patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, bör optimeras innan behandling med APO-go sätts igång. Vuxna: APO-go Pen 10 mg/ml injektionsvätska, lösning ska injiceras subkutant genom intermittent bolusinjektion. Apomorfin får inte användas intravenöst. Får ej användas om lösningen blivit grön. Använd endast klar, färglös lösning, som är fri från partiklar. Inställning av tröskeldosen: Rätt dos för den enskilda patienten ställs in genom dostitrering. Följande dostitrering föreslås: 1 mg apomorfinhydroklorid (0,1 ml), dvs ca 15-20 mikrogram/kg, injiceras subkutant under en hypokinetisk episod, s k "off"-period, och patientens motoriska respons observeras i 30 minuter. Om responsen uteblir eller är otillräcklig, injiceras en andra dos på 2 mg apomorfinhydroklorid (0,2 ml) subkutant och patienten observeras under ytterligare 30 minuter. Dosen kan därefter stegvis ökas, med minst 40 minuters intervall mellan injektionerna, till dess att tillfredsställande motorisk respons erhålls. Inställning av behandlingen: När rätt dos har ställts in, ges en subkutan injektion i nedre delen av buken eller på yttersidan av låret vid de första tecknen på en "off"-period. Det bör observeras att absorptionen av apomorfinhydroklorid kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilde patienten. Patienten ska sedan observeras under den närmaste timmen och bedömas med avseende på behandlingsresponsens kvalitet. Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av apomorfinhydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos, förblir den relativt konstant hos den individuelle patient. Försiktighet under pågående behandling: Den totala dygnsdosen av APO-go Pen varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt på 3 - 30 mg fördelade på 1 - 10 injektioner, i vissa fall upp till 12 injektioner per dag. Den totala dygnsdosen apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg och man bör inte ge mer än 10 mg per injektion. I kliniska studier har man vanligen kunnat minska dosen L-dopa något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd. Barn och ungdomar: APO-go Pumpfill är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. Äldre: Behandlingen med APO-go har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension. Nedsatt njurfunktion: Doseringsschema liknande det som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. K**ontraindikationer*:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Behandling med apomorfinhydroklorid skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. APO-go skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet. APO-go skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet*:** Apomorfinhydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Eftersom apomorfin kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotension. Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden med knutor och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin. Försiktighet bör iakttagas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Neuropsykiatriska störningar kan förvärras hos vissa patienter, särskild försiktighet bör iakttas när dessa patienter behandlas med apomorfin. Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker och andra dopaminagonister associeras med plötsligt insättande sömnattacker, därför måste patienter informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva övervägas. Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas. Lösningen i den förfyllda sprutan innehåller natriummetabisulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner*:** Patienter som ordineras behandling med apomorfinhydroklorid bör i början av behandlingen övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt. Potentiell interaktion mellan klozapin och apomorfin föreligger, klozapin kan emellertid också användas för att reducera symtomen av neuropsykiatriska komplikationer. Vid samtidig användning av neuroleptika med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfindos övervägas. Det är inte studerat huruvida apomorfin kan påverka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Försiktighet rekommenderas därför vid kombination av apomorfin och andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning*:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. APO-go bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida behandlingen med APO-go Pumpfill ska fortsätta/avbrytas vid amning ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för modern. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner*: Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter. **Biverkningar*:** Mycket vanliga: Reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning, i form av subkutana knutor, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Andra lokala reaktioner såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta. Vanliga: Neuropsykiatriska symptom är vanliga hos patienter med Parkinsons sjukdom. APO-go bör användas med särskild försiktighet till dessa patienter. Neuropsykiatriska störningar inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer. Transient övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos vid initiering, detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Sömnighet. yrsel / svindel, gäspande och illamående och kräkningar (särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte används). Mindre vanliga: hemolytisk anemi och trombocytopeni, dyskinesi under "on"-perioder, andningssvårigheter, plötsliga sömnattacker, postural hypotension, lokala eller allmänna hudutslag, nekros och ulceration på injektionsstället, positivt Coombs test. Sällsynta: Eosinofili, allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm). Ingen känd frekvens: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande samt perifera ödem. **Överdosering*:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotension t ex höjd fotända på sängen, bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Ltd, UK

För fullständig information och priser se: www.FASS.se
Ingen subvention

*** Avsnittet har skrivits om och / eller förkortas i förhållande till det svebska läkemedelsverket godkänd produktöversikt den 2015-11-02. SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60.**
Datum för den senaste godkända produktresumén: 2015-11-02.

APO-GO PUMPFILL 5 MG/ML INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING I FÖRFYLLD SPRUTA
Infusionsvätska fylld spruta; 0,5 mg / ml innehållande apomorfinhydroklorid. Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 50 mg apomorfinhydroklorid. ATC-kod N04BC07.

Indikation: BBehandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off" perioder) där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod effekt. **Dosering*:** Patienter som behandlas med APO-go skall kunna känna igen när "off"-symptomen startar och kunna injicera läkemedlet själva eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Det är viktigt att patienten behandlas med domperidon, under minst två dagar före behandlingsstart, vanligtvis 20 mg tre gånger dagligen. Apomorfin bör initieras i kontrollerad miljö av en specialistklinik. Behandlingen bör övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom. Patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, bör optimeras innan behandling med APO-go sätts igång. Vuxna: APO-go Pumpfill 5 mg / ml infusionsvätska i förfylld spruta för användning utan spädning som en kontinuerlig subkutan infusion med minipump och / eller sprutpump. Den är inte avsedd för intermittenta injektioner. Apomorfin får inte användas intravenöst. Får ej användas om lösningen blivit grön. Använd endast klar, färglös lösning, som är fri från partiklar. Kontinuerlig infusion: Patienter som visat god "on" period respons under den inledande fasen av apomorfin behandlingen men där den totala kontrollen förblir otillfredsställande med intermittent injektionsbehandling, eller patienter som behöver många och frekventa injektioner (fler än 10 per dag) kan inleda eller övergå till kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprut pump enligt nedan: Val av minipump och/eller sprut-pump samt doseringsinställning beslutas av läkaren i enlighet med patientens individuella behov. Bestämning av tröskeldosen: Kontinuerlig infusion påbörjas med en hastighet av 1 mg apomorfinhydroklorid (0,2 ml) per timme. Därefter kan dosen ökas utifrån patientens respons under den enskilda dagen. Ökning av infusionshastigheten bör ej överskrida 0,5 mg i intervaller om minst 4 timmar. Infusionshastighet per timme kan variera mellan 1 mg och 4 mg (0,2 ml och 0,8 ml), motsvarande 0,014 – 0,06 mg/kg/timme. Infusioner ska endast ges under de timmar då patienten är vaken. 24-timmarsinfusion rekommenderas inte, om inte patienten har allvarliga problem under natten. Toleransutveckling verkar inte förekomma så länge en behandlingsfri nattperiod på minst 4 timmar föreligger. Infusionsstället bör bytas var 12:e timme. Vid behov och enligt läkarens föreskrift kan den kontinuerliga infusionen behöva kompletteras med intermittenta bolusdoser. En dosreduktion av andra dopaminagonister kan övervägas under behandling med kontinuerlig infusion. Inställning av behandlingen: Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av apomorfinhydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos förblir den relativt konstant hos den individuelle patient. Försiktighet under pågående behandling: Den totala dygnsdosen av APO-go varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger vanligtvis i intervallet 3 - 30 mg. Den totala dygnsdosen apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg. I kliniska studier har man vanligen kunnat minska levodopadosen något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Endast hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotension som följd. Barn och ungdomar: APO-go Pumpfill är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. Äldre: Behandlingen med APO-go har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension. Nedsatt njurfunktion: Doseringsschema liknande det som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. **Kontraindikationer*:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Behandling med apomorfinhydroklorid skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. APO-go skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet. APO-go skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet*:** Apomorfinhydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Eftersom apomorfin kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotension. Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden med knutor och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin. Försiktighet bör iakttagas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Neuropsykiatriska störningar kan förvärras hos vissa patienter, särskild försiktighet bör iakttas när dessa patienter behandlas med apomorfin. Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker och andra dopaminagonister associeras med plötsligt insättande sömnattacker, därför måste patienter informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva övervägas. Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas. Lösningen i den förfyllda sprutan innehåller natriummetabisulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner*:** Patienter som ordineras behandling med apomorfinhydroklorid bör i början av behandlingen övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt. Potentiell interaktion mellan klozapin och apomorfin föreligger, klozapin kan emellertid också användas för att reducera symtomen av neuropsykiatriska komplikationer. Vid samtidig användnig av neuroleptika med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfindos övervägas. Det är inte studerat huruvida apomorfin kan påverka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Försiktighet rekommenderas därför vid kombination av apomorfin och andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning*:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. APO-go bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida behandlingen med APO-go Pumpfill ska fortsätta/avbrytas vid amning ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner*:** Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter. **Biverkningar*:** Mycket vanliga: Reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning, i form av subkutana knutor, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Andra lokala reaktioner såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta. Vanliga: Neuropsykiatriska symptom är vanliga hos patienter med Parkinsons sjukdom. APO-go bör användas med särskild försiktighet till dessa patienter. Neuropsykiatriska störningar inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer. Transient övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos vid initiering, detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Sömnighet. yrsel / svindel, gäspande och illamående och kräkningar (särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte används). Mindre vanliga: hemolytisk anemi och trombocytopeni, dyskinesi under "on"-perioder, andningssvårigheter, plötsliga sömnattacker, postural hypotension, lokala eller allmänna hudutslag, nekros och ulceration på injektionsstället, positivt Coombs test. Sällsynta: Eosinofili, allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm). Ingen känd frekvens: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande samt perifera ödem. **Överdosering*:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotension t ex höjd fotända på sängen, bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Ltd, UK

För fullständig information och priser se: www.FASS.se
Ingen subvention

*** Avsnittet har skrivits om och/eller förkortas i förhållande till det svenska läkemedelsverket godkänd produktöversikt den 2015-11-02. SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60.**
Datum för den senaste godkända produktresumén: 2015-11-02.

APO go®
apomorphinhydrochlorid

GRÜNENTHAL

Grunenthal Sweden AB
Frösundaviks allé 15
169 70 Solna

2016-11-APOGO-0004

von Hippel-Lindau

VON HIPPEL-LINDAUS SJUKDOM

– kontroll förlänger livet

von Hippel-Lindaus sjukdom är en ärftlig sjukdom som orsakar kärlrika tumörer i nervsystemet och ögonbotten. Även njurcancer och endokrina tumörer förekommer i hög frekvens. Den genetiska bakgrunden är brokig och flera undergrupper finns. Behandlingen består i de flesta fall av kirurgisk behandling av uppkomna tumörer, men medicinska behandlingar används allt mer som ett led i en sammanhållen behandlingsstrategi. Grunden för framgångsrik behandling är ett effektivt screeningprogram som reducerar morbiditet och mortalitet, skriver **Jimmy Sundblom**, ST-läkare i neurokirurgi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

1904 beskrev den tyske ögonläkaren Eugen von Hippel en ärftlig form av retinal angiomatos (angiomatosis retinae). 1926 kunde Arvid Lindau, sedermera professor i patologi vid Lunds universitet koppla tillståndet till tumörer i viscerala organ samt cerebellära hemangioblastom.

Incidensen av von Hippel-Lindaus sjukdom (vHL) beräknas till cirka

1:36.000 personer, vilket skulle innebära att cirka 150–200 personer i Sverige är drabbade av sjukdomen. Nedärvningsmönstret är autosomalt dominant, vilket innebär att om en person bär på anlaget för sjukdomen kommer statistiskt sett hälften av dennes barn att ärva detsamma, oavsett kön. Penetransen, alltså risken för att anlaget kommer att leda till symtom hos personen som bär det, är hög – vid 65 års åldern har över 90 procent av alla med sjukdomsanlaget något eller flera symtom av detta.

> ”Nedärvningsmönstret är autosomalt dominant, vilket innebär att om en person bär på anlaget för sjukdomen kommer statistiskt sett hälften av dennes barn att ärva detsamma, oavsett kön.”

MOLEKYLÄRBIOLOGI OCH GENETIK

Den sjukdomsorsakande mutationen ligger i en tumörsuppressorgen, naturligt nog kallad ”VHL tumor suppressor”. Genen ligger på kromosom 3:s korta arm och kodar för VHL-proteinet som uttrycks i två isoformer: pVHL19 och pVHL30. Proteinet deltar i flera viktiga cellulära signalvägar, bland annat genom minskning av aktivitet i HIF (hypoxia-inducible factor) samt hämning av aktiviteten hos signalämnen som NF-kB och cyclin A. Man har kunnat visa att VHL-tumörer har aktiverad angiogenes (kärlnybildning) samt aktivering av HIF-signalvägen vilket leder till frisättning av även andra tillväxtfaktorer.

I tumörer hos individer med von Hippel-Lindaus sjukdom har man kunnat se att även den friska VHL-allelen har försvunnit, vilket stämmer väl med en ”two-hit”-modell, där alla celler i kroppen bär på en muterad allel, följt av en somatisk inaktivering av den andra allelen i en enstaka cell vilken då ger upphov till en tumör.

von Hippel-Lindaus sjukdom delas in i två huvudtyper, von Hippel-Lindaus sjukdom typ 1 och von Hippel-Lindaus sjukdom typ 2 (vilken i sig indelas i undergrupperna A, B och C). Indelningen är främst baserad på vilka tumörtyper som visar sig hos patienterna, med mindre risk för feokromocytom hos patienter med typ 1, men även den genetiska bakgrunden skiljer sig mellan dessa olika typer. Över 900 olika mutationer av VHL-genen har beskrivits, och von Hippel-Lindaus sjukdom typ 1 orsakas oftare av större deletioner eller frameshift-mutationer jämfört med typ 2, vilka oftare har mindre missense-mutationer i proteinbindande områden. Det är värt att minnas att VHL-proteinets funktion kan vara störd även av mutationer i närliggande områden som kan påverka proteinuttrycket. Likaså kan den så kallade ”second hit” bero på genetiska förändringar som på annat sätt påverkar till exempel HIF-signalvägen.

I och med att VHL-genen är väl kartlagd har genetisk testning vid von Hippel-Lindaus sjukdom både hög specificitet och sensitivitet. Testning görs i första hand på sjukdomsdrabbade individer för att säkerställa typen av mutation i den aktuella familjen, varefter presymtomatisk testning kan erbjudas övriga familjemedlemmar som löper risk att ha ärvt anlaget. Presymtomatisk testning är möjlig även om det inte är möjligt att testa probanden (eller denne motsätter sig provtagning). För genomförande av dylik krävs givetvis särskilda överväganden avseende innebörden av testet för den som genomför detta och personen i fråga bör genomgå grundlig genetisk rådgivning.

Det finns flertalet olika rekommendationer för genetisk screening av von Hippel-Lindaus sjukdom, däribland vid förekomst av mutationer i familjen eller vid förekomst av kliniska tumörer hos flera familjemedlemmar. Enstaka fall av von Hippel-Lindaus sjukdom-associerade tumörer hos personer under 50 år, eller njurcancer hos personer under 30 år, kan också vara indikation för genetisk testning.

KLINISK DIAGNOSTIK

Kliniskt identifieras von Hippel-Lindaus sjukdom med följande vedertagna diagnoskriterier – om något av dessa uppfylls hos en och samma patient anses diagnosen säkerställd oavsett om en sjukdomsorsakande mutation påvisats eller ej:

- Två eller flera hemangioblastom i lillhjärna, hjärnstam eller ryggmärg alternativt multipla retinala hemangioblastom.

- Hemangioblastom i CNS eller retinala hemangioblastom tillsammans med sjukdomsyttringar från andra organ.

- Hemangioblastom eller andra sjukdomsyttringar typiska för sjukdomen och en förstagradssläkting med fastställd diagnos.

Varför så viktigt med klinisk identifiering och/eller genetisk testning vid von Hippel-Lindaus sjukdom? Vi har i nuläget ingen säker sjukdomsmodifierande behandling, men det är väl klarlagt att screening av patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom räddar liv. Den bakomliggande tanken är enkel nog: Genom tidig upptäckt av von Hippel-Lindaus sjukdom-associerade tumörer kan kirurgi genomföras tidigare och säkrare, än om man reagerar först på symtom, vilka kan vara såväl handikappande som livshotande när de väl uppträder.

OFTALMOLOGI

Retinala hemangioblastom är den vanligaste sjukdomsmanifestationen vid von Hippel-Lindaus sjukdom. Över hälften av patienterna med von Hippel-Lindaus sjukdom har en eller flera dylika tumörer och omvänt så kommer cirka 30 procent av alla patienter med isolerade retinala hemangioblastom att visa sig ha von Hippel-Lindaus sjukdom.

Retinala hemangioblastom kan påvisas vid fundoskopi, genom vilken man kan se den rödaktiga runda, kärlrika tumören och dess försörjande kärl. Vanligtvis är de lokaliserade perifert i retina. Blödningar i anslutning till retinala hemangioblastom är sällsynta. Dessa tumörer ska övervakas och patienter med

von Hippel-Lindaus sjukdom screenas som minst årligen hos oftalmolog. Risken är hög för synpåverkan och blindhet och behandling av retinala hemangioblastom syftar till att stoppa tillväxten av dessa. Olika behandlingsmetoder kan förekomma, men vanligast är laserkoagulation. Kryobehandling väljs företrädesvis vid större tumörer.

CNS-TUMÖRER

Hemangioblastom i centrala nervsystemet leder till debutsymtom hos omkring 40 procent av patienterna med von Hippel-Lindaus sjukdom. Över 60 procent av patienterna drabbas av ett eller flera CNS-hemangioblastom. Dessa är i de allra flesta fall lokaliserade infratentoriellt, det vill säga i cerebellum, hjärnstammen eller ryggmärgen. CNS-hemangioblastom är kärlrika tumörer som ofta har en cystisk komponent vilken kan utgöra den absolut största delen av tumörens volym.

Dessa tumörer behandlas när de är symtomgivande, eller tidigare om de hotar leda till exempelvis obstruktion av likvorflödet. Behandlingen är operation, där det är viktigt att hela tumören avlägsnas, endast dränage av cystiska komponenter leder oftast till återfall. Ett flertal olika läkemedel med anti-angiogen effekt har prövats i syfte att bromsa tillväxten av CNS-hemangioblastom, men inget har prövats i randomiserade studier av acceptabel storlek, även om lovande tendenser kunnat ses exempelvis vid alfa-interferonbehandling.

Knappt tio procent av patienterna drabbas också av tumörer i endolymfatiska säcken (ELST), mellan yttre hörselgången och sinus cavernosus. Dessa är papillära epiteltumörer som kan orsaka ensidig sensorineural hörselnedsättning, yrsel och ataxi. Symtomen kan utvecklas långsamt, men till exempel hörselnedsättning kan debutera plötsligt vid tumörassocierad blödning. Även dessa behandlas kirurgiskt med makroskopiskt radikal excision, vilket anses botande men inte alltid möjligt att uppnå, framför allt av hörselbevarande skäl. Bilaterala tumörer kan förekomma vid von Hippel-Lindaus sjukdom.

ENDOKRINA TUMÖRER

Feokromocytom förekommer hos 10–20 procent av patienterna med von Hippel-Lindaus sjukdom, och är av stor vikt att upptäcka i sig, men också av avgörande betydelse att känna till inför kirurgi av andra sjukdomsyttringar. Dessa tumörer uppstår i katekolaminproducerande kromaffina celler i binjurebarken och frisätter noradrenalin och adrenalin. Även andra vasoaktiva substanser som neuropeptid Y och ANP (atrial natriuretic peptide) kan frisättas. Dessa kan i samband med stress orsaka så kallad adrenerg storm, med livshotande högt blodtryck, takykardi och vätskeförluster. Katekolaminproducerande tumörer kan också uppkomma längs sympatiska gränsströngen och benämns då paragangliom.

Feokromocytomets yttringar kan behandlas medicinskt med alfa-adrenoreceptorblockad, men i likhet med de flesta andra sjukdomsyttringarna vid von Hippel-Lindaus sjukdom är definitiv behandling kirurgisk.

Även andra endokrina tumörer kan manifesteras vid von Hippel-Lindaus sjukdom – näst vanligast efter feokromocytom är endokrina pankreastumörer, som dock sällan är hormonproducerande. Malign omvandling av dessa förekommer. Godartade cystor i bukspottkörteln är vanligt förekommande och är sällan operationskrävande om de inte till exempel ockluderar utförsgångar.

NJURTUMÖRER

Njurcancer är den vanligaste maligna tumören vid von Hippel-Lindaus sjukdom, och omkring 70 procent av patienterna drabbas. Vanligtvis drabbas patienterna i vuxen ålder, även om screeningupptäckta tumörer kan förekomma även hos yngre patienter. Tumörer i njuren ger sällan symtom i tidigt skede och därför är screening av stor vikt för att upptäcka tumörer i tid. Dessa måste också differentieras från benigna njurcystor som är vanligt förekommande hos patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom.

Små tumörer har ofta en långsam tillväxttakt och kan initialt övervakas, men när de når en diameter på cirka 3 cm är konsensus att de bör behandlas, antingen genom partiell nefrektomi eller radioablation.

Av molekylärgenetiskt intresse är också att VHL-genen är inaktiverad i de flesta sporadiska fallen av njurcancer. Denna kunskap har lett till flera terapeutiska angreppsvinklar som bland annat riktar in sig på HIF-signalvägar med mera.

ÖVRIGA ORGAN

Kärltumörer kan också uppträda i andra organ, exempelvis lever och lungor, men ger ytterst sällan symtom. Även godartade tumörer i bitestiklarna hos män samt i ligamenta flava hos kvinnor förekommer.

MEDICINSKA BEHANDLINGS-STRATEGIER

Någon bevisat effektiv medicinsk behandling av von Hippel-Lindaus sjukdom finns inte i nuläget. Ett flertal olika medel med angiogeneshämmande effekter, som exempelvis interferon-alfa-2a, bevacizumab och talidomid har testats i mindre fallserier på retinala och/eller CNS-hemangioblastom (oftast med endast historiska kontroller).

Viss effekt på tillväxttakten av hemangioblastom har kunnat visas, i enstaka fall också med symtomförbättrande effekt, och kliniskt har vi också kunnat se diskret regress av enstaka CNS-hemangioblastom vid alfa-interferonbehandling. Än så länge har medicinsk behandling sannolikt sin plats främst som försöksbehandling för att eventuellt kunna skjuta upp kirurgisk behandling, men förhoppningsvis kommer detta att förändras i takt med att fler studier genomförs och fler och mer målinriktade behandlingar utvecklas.

ScREENING

Screeningprogram för patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom innefattar multipla undersökningar och provtagningar för den enskilda, varför ett fungerande teamarbete är mycket tidsbesparande och värdeskapande för patienten.

Årliga oftalmologiska kontroller är obligat för att behandla retinala hemangioblastom i tid och minska risken för synnedsättning och blindhet. Resurser för detta finns inte sällan på lokal nivå, vilket kan underlätta livet drastiskt för den drabbade.

Läkarundersökning med status och anamnes innefattande noggrann neurologisk undersökning ska också genomföras årligen. Oavsett fynd ska MRT av CNS (hjärna + ryggmärg) genomföras

varje år. Även njurar och bukspottkörtel ska undersökas årligen, med ultraljud/DT/MRT. Patienter med kända tumörer nära gränsen för kirurgiska åtgärder bör undersökas oftare än så.

Provtagning med dygnssamling av urin för analys av noradrenalin, adrenalin och nedbrytningsprodukter – eller analys av metanefriner i plasma. Feokromocytom kan lokaliseras med MRT, men kan man trots biokemiska tecken på sjukdomen inte påvisa någon tumör utförs skintigrafi för att lokalisera eventuella paragangliom.

Audiometri utförs vid misstanke om ELST, och vid påverkan genomförs riktad MRT-undersökning av innerörat.

Detta screeningprogram erbjuds också anhöriga med risk att ha ärvt anlaget, oavsett om de genomgått presymtomatisk genetisk testning eller inte.

von Hippel-Lindaus sjukdom är en allvarlig sjukdom som medför ökad risk för tidig död och annan morbiditet som synpåverkan och neurologiska symtom. Förväntad livslängd för patienter som inte screenas är i historiska material mellan 41 och 49 år, men dessa siffror är med moderna screeningprogram inaktuella. Det är väl klarlagt att screeningprogrammet förbättrar utfallet för individuella symtom, men av etiska skäl saknas blindade fall-kontrollstudier av screening.

Trots att den bakomliggande orsaken till von Hippel-Lindaus sjukdom är känd och relativt väl kartlagd, leder mutationen som synes till en bred och mångfacetterad problematik. Med basen i ett fungerande screeningprogram kan de flesta patienter leva ett långt och förhållandevis symtomfritt liv om rätt behandlingar genomförs i rätt tid. För detta krävs givetvis ett välfungerande multidisciplinärt omhändertagande där en förståelse för de speciella förutsättningar som gäller för dessa patienter finns.

MULTIDISCIPLINÄR MOTTAGNING – TIDSBESPARANDE OCH LIVSKVALITETSHÖJANDE

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala finns expertis kring von Hippel-Lindaus sjukdom samlad i en multidisciplinär mottagning vid Endokrinologisk onkologi sedan 2015.

Screeningprogrammet (se ovan) innefattar flertalet olika undersökningar och ofta är många specialister inblandade i omhändertagandet av patienten. Detta kan givetvis leda till mängder av sjukhusbesök och upptar mycket tid för den enskilde patienten, samtidigt som kommunikationen specialister sinsemellan kan bli lidande. I vissa fall har patienterna även lagts in inom slutenvård just för att undersökningar och kliniska bedömningar skulle samordnas.

Genom att samla kompetensen, främst inom endokrinologisk onkologi, neurologi och neurokirurgi, men också oftalmologi, urologi och klinisk genetik försöker man undvika dessa problem. Patienterna, ofta inremitterade från övriga landet, kan därmed utföra radiologiska undersökningar på hemorten vilka sedan granskas av berörda specialister på mottagningsdagens morgon. Behandlingsstrategier diskuteras och sedan träffar patienten läkare efter behov, med fördel samtidigt. Beslutsvägarna blir snabba och patienten kan oftast få besked om fortsatt strategi avseende kontroller, medicinsk behandling eller kirurgi samma dag.

ARVID LINDAU (1892-1958)

Arvid Lindau föddes i Malmö, och studerade medicin vid Lunds universitet där han sedermera kom att tillbringa sitt yrkesliv som professor i patologi och bakteriologi.

Han var den förste som noterade förekomsten av viscerala tumörer i samband med hemangioblastom i centrala nervsystemet och gjorde också kopplingen mellan dessa tillstånd och angiomatosis retinae. Detta samband misstänkte han initialt i samband med sitt arbete som patolog, och tack vare ett resestipendium kunde han studera ytterligare fall av angiomatosis retinae runtom i Skandinavien och Tyskland. Åter i Sverige kunde han avsluta sin avhandling "Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosae retinae". Avhandlingen uppmärksammades bland annat av dr Harvey Cushing, en av pionjärerna inom neurokirurgi, då verksam vid Harvard Medical school och Peter Bent vid Brigham hospital i Boston. Lindau fick sedermera ett Rockefellerstipendium för att fortsätta sina undersökningar av (bland annat) hemangioblastom tillsammans med Cushing och ett fruktbart samarbete och en god vänskap fortgick fram till Cushings död 1939.

Åter i Sverige fick Arvid Lindau sin professur vid Lunds universitet. Hans fokus blev sedermera klinisk bakteriologi och immunologi, och han publicerade originalstudier om bland annat syfilis och Tay-Sachs sjukdom. 1929 tilldelades han Lennmalmpriset av Svenska läkarsällskapet för sin upptäckt av sjukdomen som sedermera kom att bära hans namn. Cushing föreslog initialt att sjukdomen skulle bära endast Lindaus namn, men sedermera tillfogades Eugen von Hippels namn till nomenklaturen baserat på hans beskrivning av angiomatosis retinae.

Arvid Lindau var en engagerad samhällsmedborgare och en stor idrottsentusiast som bland annat arbetade för förbättrade idrottsfaciliteter för studenterna. Speciellt orientering låg honom varmt om hjärtat. Han avled 1958 på grund av en postoperativ lungemboli.

REFERENSER

Poulsen M et al. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). Clin Genet 2010; 77:49-59.

Haddad NM. Von Hippel-Lindau Disease: A Genetic and Clinical Review. Sem Opthalm 2013; 28(5-6):377-386.

Capitanio JF. Mechanisms, indications and results of salvage systemic therapy for sporadic an von Hippel-Lindau related hemangioblastomas of the central nervous system. Crit Rev Onc/Hem 2013; 86:69-84.

Maher E. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011; 19(6):617-623.

JIMMY SUNDBLOM
ST-läkare i neurokirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
jimmy.sundblom@neuro.uu.se

STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA[1]

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 huvudstudien[2]

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen[3]

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, ℞ (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 nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar. Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), förutom vid byte av behandling till eller från rivaroxaban eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive 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 september 2016. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.5E.MKT.02.2016.2056

Bryt mönstret

& utforska en ny

verkningsmekanism inom MS

Zinbryta (daclizumab) är ett nytt läkemedel med en ny verkningsmekanism, för patienter med skovvis förlöpande former av MS.[1]

Zinbryta® Rx (EF) (daclizumab) ATC-kod: L04AC01 Baserad på SPC 08/2016
Indikation: Till patienter för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Zinbryta är 150 mg injiceras subkutant en gång i månaden. **Varning och försiktighet: Lever:** Förhöjda nivåer av serumtransaminaser och svår leverskada har uppkommit hos patienter som behandlas med Zinbryta. Nivåerna av serumtransaminaser och bilirubin ska mätas innan behandling inleds och sedan övervakas månadsvis under behandlingen och i upp till 4 månader efter sista dosen. **Hud:** Hudbiverkningar, vissa svåra hudbiverkningar har rapporterats. **Depression:** Zinbryta bör administreras med försiktighet till patienter som har eller har haft depressiva sjukdomar. **Infektioner:** Infektioner, vissa av dem svåra har rapporterats. **Kontraindikationer:** Zinbryta är kontraindicerat till patienter med tidigare överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi eller anafylaktoida reaktioner) mot daclizumab eller mot något hjälpämne. **För information om kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, dosering, pris och förpackningar se www.fass.se.** Zinbryta ingår ej i förmånssystemet.

Referenser 1. Zinbryta SPC 08/2016

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Zinbryta® (daclizumab)

EU godkänd 1 juli 2016

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

DA-SWE-0012 oktober 2016