

”Det innebär sammantaget att INPH troligtvis är både gravt underdiagnostiserat och underbehandlat.”

Är vaskulär sjukdom orsaken till

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) är en behandlingsbar demenssjukdom, som troligen är både underdiagnostiserad och underbehandlad. Det har nu visat sig att vaskulära riskfaktorer är vanligare hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen. **Hanna Israelsson Larsen**, MD, PhD, Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, beskriver här sin avhandling som nyligen publicerats i *Neurology*.

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) anses vara den enda neurokirurgiskt behandlingsbara demenssjukdomen. Behandlingen är insättande av en shunt som dränerar cerebrospinalvätska från ventriklarna, oftast ner till buken. Den klassiska symtomtriaden vid INPH (gång- och balanssvårigheter, kognitiv svikt och urininkontinens) förbättras i 60–80 procent av fallen av shuntning.¹ En nylig översiktsartikel rapporterar en internationell prevalens på 1,3 procent bland äldre (över 65 år). Incidensen ligger på 0,12 procent, medan shuntkirurgi bara har en incidens på 0,002 procent.² I Sveriges äldsta befolkning (över 80 år) har prevalensen rap-

porterats vara upp till 6 procent.³ Det innebär sammantaget att INPH troligtvis är både gravt underdiagnostiserat och underbehandlat.

VÄNLIGT MED VASKULÄR KOMORBIDITET

Orsaken till INPH är okänd men troligtvis multifaktoriell.⁴ Traditionellt är INPH sedd som en sjukdom som orsakas av störningar i likvörcirkulationen, men på senare tid har det har förts fram hypoteser att den bakomliggande orsaken skulle kunna vara vaskulär sjukdom, i kombination med en störning i likvördynamiken (se figur 1).⁴⁻⁶ Cerebrovaskulär sjukdom (både stor- och små-

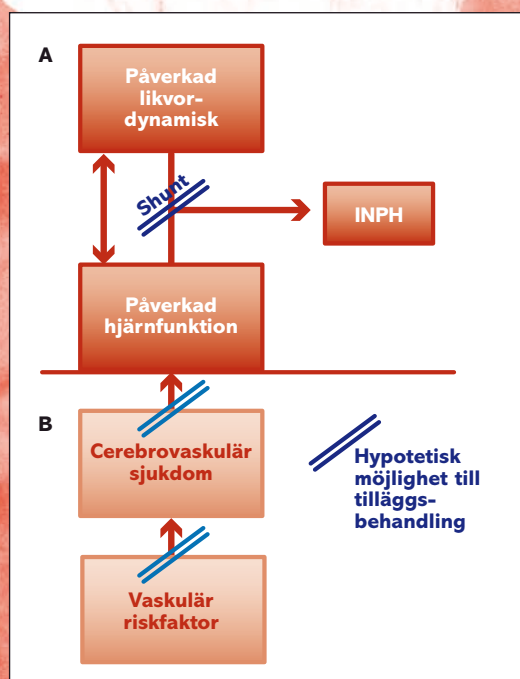
kärlsjukdom) vid INPH är mycket vanligt. Vitsubstansförändringar är några av de vanligaste radiologiska bifyndena vid en INPH-diagnos och vaskulär demens är en av de viktigaste differentialdiagnoserna.⁵ Om vaskulära processer kan bevisas vara involverade i uppkomst och progress av INPH, innebär det att det hypotetiskt sett skulle kunna vara möjligt att använda livsstilsinterventioner och farmakologisk terapi som icke-invasiv tilläggsbehandling av INPH, förutom shuntkirurgi. Det skulle dessutom kunna ge ett behandlingsalternativ till de INPH-patienter som av olika anledningar inte kan shuntas.

OKÄND VASKULÄR RISKFAKTORPROFIL

Vaskulär sjukdom föregås i regel av vaskulära riskfaktorer. INTERHEART⁷ och INTERSTROKE⁸ är två av de största epidemiologiska riskfaktorstudierna. Där visas att 90 procent av alla hjärtinfarkter och stroke beror på nio respektive tio riskfaktorer: hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, bukfetma, psykosociala riskfaktorer (framför allt stress och depression), rökning, alkohol, fysisk inaktivitet, diet samt hjärtsjuk-

idiopatisk normaltrycks- hydrocefalus?

MÖJLIG MULTIFAKTORIELL GENES TILL INPH.



Figur 1. Panel A: Orsaken till INPH är troligtvis en kombination av flera olika faktorer. Behandlingen är insättande av en shunt.

Panel B: Om vaskulära processer är involverade i patofysiologin vid INPH finns det en hypotetisk möjlighet att behandlingen skulle kunna optimeras genom behandling av vaskulära riskfaktorer och vaskulär komorbiditet.

dom (riskfaktor för stroke). Det finns inga liknande studier i modern epidemiologisk forskning som undersöker den kompletta vaskulära riskfaktorprofilen vid INPH. I äldre litteratur finns det en del tecken på att vaskulära riskfaktorer, framför allt hypertension, kan ha ett samband med INPH,⁵ men tidigare studier är gjorda på ett för litet patientmaterial och undersöker för få riskfaktorer för att kunna fastställa ett säkert samband. Dessutom är de flesta riskfaktorstudier vid INPH gjorda för över tjugo år sedan, innan det fanns internationella riktlinjer på hur INPH ska diagnostiseras och behandlas.

Syftet med den här studien, INPH-CRasH studien (Comorbidity and Risk factors associated with Hydrocephalus)⁹ var att undersöka ett brett spektrum av vaskulär komorbiditet och riskfaktorer hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen, samt att undersöka hur stor del av INPH som skulle kunna förklaras av vaskulär sjukdom.

METOD:

FALL-KONTROLL STUDIE

INPH-CRasH studien genomfördes

”I de multivariabla analyserna kvarstod hyperlipidemi, diabetes, bukfetma och psykosociala faktorer som associerade med INPH oberoende av kön, ålder och övriga riskfaktorer.”

som ett avhandlingsprojekt.⁹ Alla INPH-patienter som konsekutivt shuntats 2008–2010 på fem av dåvarande sex neurokirurgiska kliniker i Sverige (Umeå, Uppsala, Linköping, Göteborg och Lund) var potentiella studiedeltagare. Totalt 396 patienter hade shuntats under aktuell tidsperiod och 239 uppfyllde inklusionskriterierna (levande vid studiestart januari 2011, ålder 60–85 år, MMT \geq 23). Efter kontakt via brev valde 176 INPH-patienter att delta i studien. Ålders- och könsmatchade kontroller identifierades via befolkningsregistret. Vi antog att cirka 50 procent av de kontaktade kontrollerna skulle vilja delta, och eftersom en 1:2 kvot för fall:kontroller var eftersträvarsvårt för analyserna kon-

taktades fyra kontroller/patient (samma exklusionskriterier som för patienterna). Av dessa valde 368 kontroller att delta i studien, vilket gav oss den kvot fall:kontroller vi eftersträvade. Det gjordes även en retrospektiv analys av journalerna från TIA-patienter. Detta för att ta reda på i vilken utsträckning patienter med cerebrovaskulär sjukdom hade symptom och radiologiska tecken på INPH.

PROSPEKTIV DATAINSAMLING

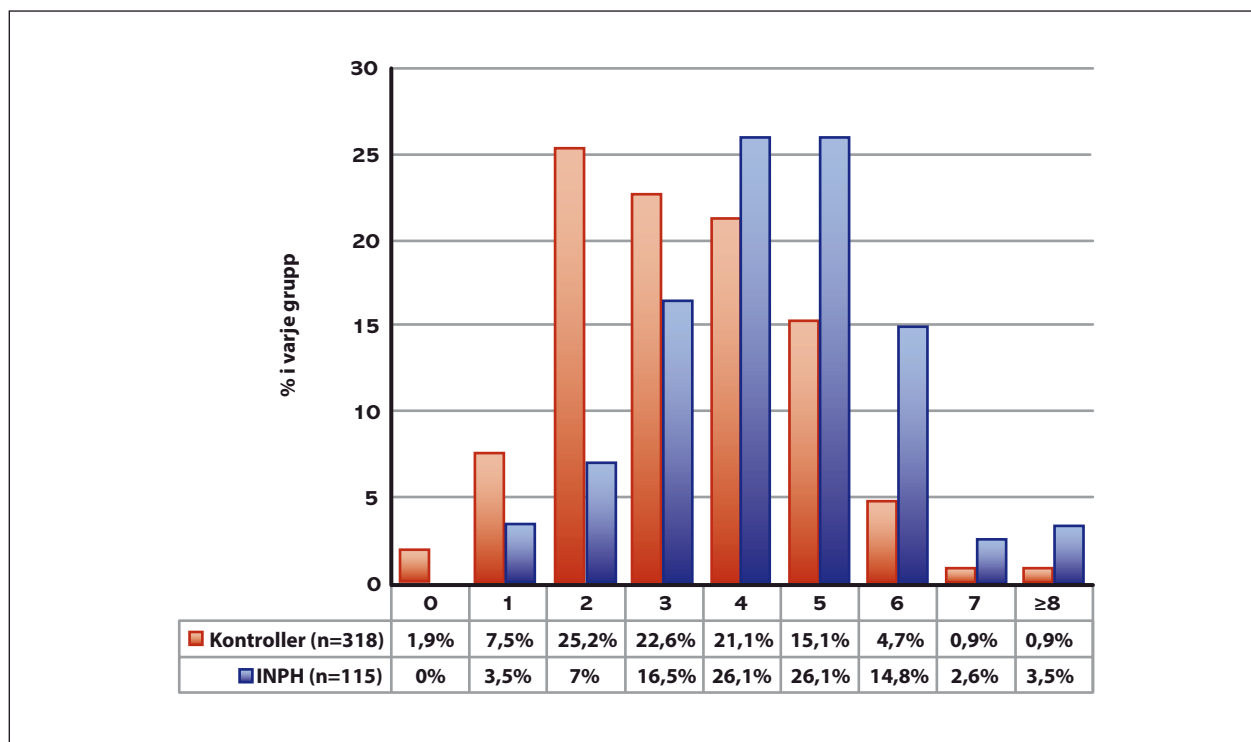
Först svarade varje studiedeltagare på ett frågeformulär med demografiska frågor, symtomskattningsskalor, livskvalitet, sjukdomar, medicinering samt livsstil. Patienterna fick även svara på om, och i sådana fall hur, någonting hade föränd-

rats efter kirurgin. Därefter följde ett standardiserat besök på närmaste vårdcentral/sjukhus där blodtryck, längd, vikt och waist-to-hip-kvoten mättes. EKG och ett blodprov togs. Blod analyserades för: glukos, apolipoproteiner (ApoA1, ApoB samt kvoten ApoA1/ApoB) samt kreatinin. Förutom ovan nämnda tio vaskulära riskfaktorer undersöktes även kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar, perifer vaskulär sjukdom och livskvalitet. I tillägg till den studiespecifika prospektiva datainsamlingen användes fyra olika register för vidare uppgifter. Personuppgifter på INPH-patienterna samt symptom före och efter kirurgi samlades in från det nationella shuntregistret där alla patienter som shuntas på grund av INPH registreras. Uppgifter angående diagnoser och medicinering samlades in via socialstyrelsens öppen- och slutenvårdsregister samt läkemedelsregistret.

RESULTAT: VASKULÄR SJUKDOM ÖVERREPRESENTERAT

Definitioner och detaljerade resultat från INPH-CRasH studien finns publicerade i *Neurology*¹⁰ och *Neurosurgery*¹¹.

FÖRDELNINGEN AV VASKULÄRA RISKFAKTORER HOS INPH OCH KONTROLLER.



Figur 2. 73 procent av patienterna hade fyra eller fler vaskulära riskfaktorer, jämfört med 43 procent av kontrollerna ($p < 0,001$).

INPH-patienterna hade i genomsnitt fler vaskulära riskfaktorer än kontrollerna (se figur 2). Sex av tio vaskulära riskfaktorer var överrepresenterade hos INPH-patienterna jämfört med normalpopulationen: hyperlipidemi (37% mot 19%, $p < 0,001$), diabetes (27% mot 13%, $p < 0,001$), bukfetma (91% mot 73%, $p < 0,001$), psykosociala faktorer (48% mot 16% procent, $p < 0,001$), hypertension (83% mot 75%, $p = 0,04$), samt fysisk inaktivitet (24% mot 10%, $p < 0,001$). Sammanlagd PAR% (från engelskans: population attributable risk %) för de här sex riskfaktorerna var 24 procent, vilket innebär att nästan en fjärdedel av INPH i befolkningen kan förklaras av vaskulära riskfaktorer. I de multivariabla analyserna kvarstod hyperlipidemi, diabetes, bukfetma och psykosociala faktorer som associerade med INPH oberoende av kön, ålder och övriga riskfaktorer. Stroke och perifer vaskulär sjukdom var också överrepresenterat bland IN-

PH-patienterna. I patientpopulationen med cerebrovaskulär sjukdom (TIA) hade så många som 4 procent kliniska och radiologiska tecken på INPH.¹²

DEPRESSION VANLIG KOMORBIDITET

Vid närmare analys av de psykosociala vaskulära riskfaktorerna, hade INPH-patienter symtom på pågående depression i mycket högre utsträckning än normalbefolkningen.¹¹ Nästan hälften av INPH-patienterna (46%) hade depression (definierat som Geriatric Depression Scale (GDS)-15 ≥ 5 poäng), jämfört med 13 procent av normalpopulationen ($p < 0,001$). 7 procent av patienterna hade allvarlig depression (definierat som GDS-15 ≥ 12 poäng), jämfört med 1 procent av normalpopulationen ($p < 0,001$). Dessutom hade INPH-patienterna lägre livskvalitet än normalpopulationen, och den viktigaste prediktorn för låg livskvalitet var depression ($p < 0,001$).

DISKUSSION: MÖJLIG VASKULÄR DEMENS
INPH-CRasH studien är den största fall-kontroll studie som gjorts på INPH-patienter angående de tio viktigaste kända vaskulära riskfaktorerna. Resultaten visar att vaskulära riskfaktorer är överrepresenterade hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen. Vaskulär sjukdom var också överrepresenterat, vilket korrelerar väl med tidigare studier.⁵ Sammantaget tyder det här på att vaskulär komorbiditet kan vara involverad i den patofysiologiska mekanismen vid INPH. Dessutom är radiologiska och kliniska tecken på INPH tre gånger vanligare bland patienter med cerebrovaskulär sjukdom än vad som rapporterats i normalbefolkningen av äldre (4% mot 1,3%).^{2,12} Cerebrovaskulär sjukdom och INPH bör alltså inte betraktas som helt skilda entiteter, utan tillstånden går troligtvis in i varandra. INPH skulle kunna vara en undergrupp till vaskulär demens. Däremot beror sjukdomen tro-

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt – instruktionsfilm är bästa bruksanvisningen

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se

ligtvis inte enbart på vaskulär sjukdom, utan är snarare en komplex process av normalt åldrande, en likvordynamisk störning i kombination med vaskulär sjukdom och vaskulära riskfaktorer (se figur 1).

VIKTIGT ATT BEHANDLA VASKULÄR KOMORBIDITET

INPH är en sjukdom som drabbar sköra äldre med en redan hög andel komorbiditet,⁵ och den totala komorbiditetsbördan är en viktig prediktor för hur väl patienterna svarar på shuntning, både på lång och kort sikt. Därför är det viktigt att behandla och optimera de sjukdomar som går att behandla, förutom behandlingen med en shunt. Alla de riskfaktorer som här har visats vara associerade med INPH är redan kända riskfaktorer för andra typer av demens, som till exempel Alzheimers sjukdom. För några år sedan fastslog American Heart Association och American Stroke Association att både primär och sekundär prevention av vaskulära riskfaktorer är en av de viktigaste åtgärderna för att förebygga kognitiv svikt och demens i den äldre populationen.¹³ I en nyligen publicerad översiktsartikel pekades hyperlipidemi, diabetes, fetma, psykosociala faktorer, hypertension, fysisk inaktivitet samt rökning ut som de sju riskfaktorer som var de viktigaste att behandla för att förebygga demens hos äldre.¹⁴ Förutom rökning, är det exakt de riskfaktorer som var överrepresenterade hos INPH-patienter i INPH-CRasH studien. I dag görs det ingen riskfaktoranalys på INPH-patienter innan shuntning och existerande riskfaktorer behandlas inte specifikt. I framtida vård av INPH-patienter bör man troligtvis göra en fullständig riskfaktoranalys och optimera riskfaktornprofilen, på liknande sätt som i dag görs vid hjärtinfarkt och stroke, men mer forskning behövs för att utvärdera om det har någon positiv effekt.

DEPRESSION UNDERDIAGNOSTISERAD KOMORBIDITET

Förutom en vanlig riskfaktor för vaskulär sjukdom och demens, är depression en av de vanligaste och mest underdiagnostiserade sjukdomarna bland äldre.¹⁵ Prevalensen av depression hos shuntade INPH-patienter har tidigare varit

okänd. I den här studien har GDS-15 använts för att screena för depression. GDS-15 är en screeningskala, inte en diagnostisk skala, men att nästan hälften av de shuntade INPH-patienterna hade symtom på en pågående depression var oväntat, liksom att 7 procent hade symtom på en allvarlig pågående depression. Att en pågående depression var den viktigaste prediktorn för låg livskvalitet hos INPH-patienterna, till och med viktigare än resultatet av shuntkirurgi, var ännu mer förvånande.

De kognitiva symtomen vid INPH påminner om symtomen vid depression, vilket troligtvis innebär att en pågående depression hos en del INPH-patienter förblir odiagnostiserad och obehandlad. Om en INPH-patient samtidigt lider av en obehandlad depression, är det logiskt att det påverkar kognitiv status, samt troligtvis även kognitiv prognos efter kirurgi. Sammantaget innebär de här allvarliga resultaten att man bör screena för depression i vården av INPH-patienter. Om depression förekommer tillsammans med INPH bör man överväga behandling, och sedan utvärdera behandlingseffekten.

”De kognitiva symtomen vid INPH påminner om symtomen vid depression, vilket troligtvis innebär att en pågående depression hos en del INPH-patienter förblir odiagnostiserad och obehandlad.”

SLUTSATSER/FÖRSLAG FÖR FRAMTIDEN

- Vaskulära riskfaktorer, vaskulär sjukdom och depression är överrepresenterade hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen.
- En fullständig riskfaktoranalys bör ingå i såväl den preoperativa kliniska utvärderingen, som i forskning på INPH-patienter.
- Screening för depression bör utföras såväl pre- och postoperativt i vård, som i forskning på INPH-patienter.

- Effekten av riktade insatser mot såväl vaskulära riskfaktorer som depression vid INPH bör utvärderas i framtida forskning.



HANNA ISRAELSSON LARSEN
MD, PhD, Institutinen
för farmakologi och
klinisk neurovetenskap, Umeå universitet
hanna.israelsson@umu.se

REFERENSER:

1. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22(2 Dementia):579-99.
2. Martin-Laez R, Caballero-Arzapalo H, Lopez-Menendez LA, Arango-Lasprilla JC, Vazquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg* 2015; 84(6):2002-9.
3. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014; 82(16):1449-54.
4. Malm J, Eklund A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Practical Neurology* 2006; 6:14-27.
5. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 2013; 10(1):22.

6. Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Eds-bagge M, Hogfeldt M, Wikkelsö C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011; 114(5):1432-8.

7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.

8. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.

9. Israelsson H. Comorbidity and vascular risk factors associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH CRasH study: Umeå University; 2016.

10. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, Eklund A, Malm J. Vascular risk factors in INPH: a prospective case-control study (the INPH-CRasH Study). *Neurology*. 2017 Feb 7;88(6):577-585.

11. Israelsson H, Allard P, Eklund A, Malm J. Symptoms of Depression are Common in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The INPH-CRasH Study. *Neurosurgery* 2016; 78(2):161-8.

12. Israelsson H, Birgander R, Ambarki K, Eklund A, Malm J. Ventriculomegaly and balance disturbances in patients with TIA. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012; 125(3):163-70.

13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011; 42(9):2672-713.

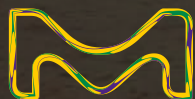
14. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Munoz Sanchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(3):234-46.

15. Charney DS, Reynolds CF, 3rd, Lewis L, Lebowitz BD, Sunderland T, Alexopoulos GS, et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):664-72.

REBIF® - 20 ÅRS ERFARENHET VID BEHANDLING AV MS^{1,2,3}

Att kunna se framåt är den största gåvan

1. PRISMS-2. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
2. PRISMS-15. Kappos L, et al. *JNNP*. 2015;0:1-6.
3. Schwid SR, et al. *ClinTher*. 2007;29(9):2031-2048.



EXPERIENCE MATTERS

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

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, www.merck.se

SE/REB/0117/0003