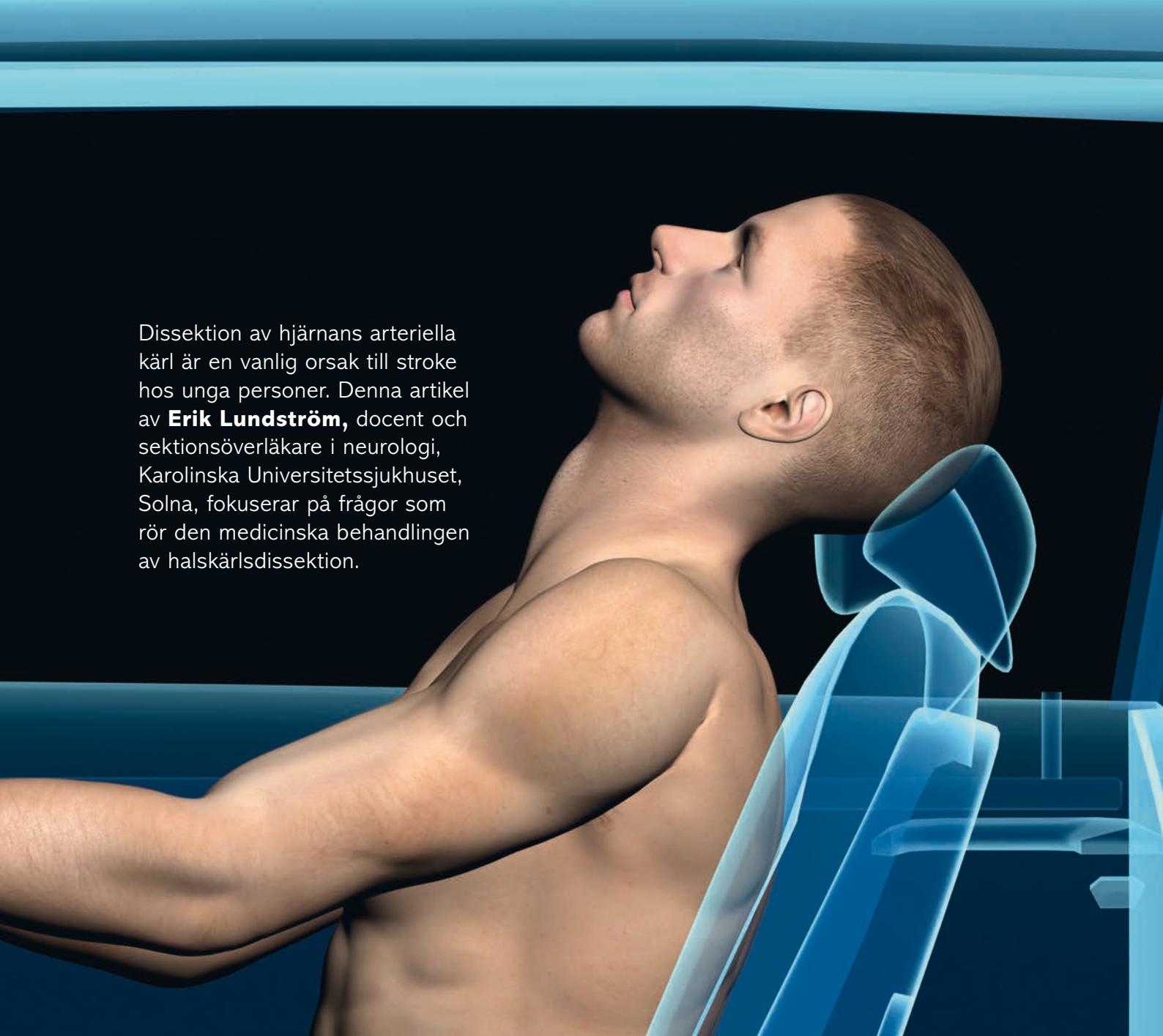


Medicinsk behandling av **CERVIKAL DISSEKTION**

Dissektion av hjärnans arteriella kärl är den vanligaste kända orsaken till stroke hos yngre individer.¹ Medelåldern är 45 år med en viss övervikt av män.² Hälften av alla individer har haft någon form av trauma mot halsen. Patienter med cervikal artärdissektion har oftare högre blodtryck men samtidigt lägre förekomst av hyperkolesterolemi än matchade friska kontroller. Migrän – särskilt med aura – och hyperhomocystemi har identifierats som riskfaktorer. Anamnes på nyligen genomgången infektion ökar risken och detta kan delvis förklara den säsongvariation som förekommer. Populationsbaserade studier uppskattar incidensen av cervikal dissektion till ungefär 3 per 100 000 individer och år varav hälften drabbas av en stroke eller TIA.³ I Sverige skulle det innebära att 300 individer varje år får cervikal dissektion och att 150 drabbas av stroke eller TIA. Dissektionen kan vara extrakraniell, dvs förekomma i arteria carotis interna eller arteria vertebralis fram till dess inträde i kraniet, eller

intrakraniell, dvs förekomma i ett kärl inne i hjärnan. Det är erkänt svårt att ställa diagnosen intrakraniell dissektion och jag har inte hittat några bra uppgifter på hur stor andel just den delen utgör av det totala antalet dissektioner.

Denna artikel fokuserar på medicinsk behandling av cervikal dissektion och tar upp några vanliga frågor som jag får som stroke-profilerad neurolog: ”Törs vi ge intravenös trombolys vid en dissektion? Ska vi ge acetylsalicylsyra eller warfarin som sekundärprofylax? Hur lång tid ska vi behandla?” Råden anknyter till de nyligen publicerade rekommendationerna från Karolinska Stroke Update, november 2016⁴ där undertecknad var sekreterare i avsnittet om halskärlsdissektion. De nationella riktlinjerna för stroke kommer att presenteras under 2017, men jag har ingen förhandsinformation om vad de kommer att ge för rekommendationer inom detta område.



Dissektion av hjärnans arteriella kärl är en vanlig orsak till stroke hos unga personer. Denna artikel av **Erik Lundström**, docent och sektionsöverläkare i neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, fokuserar på frågor som rör den medicinska behandlingen av halskärlsdissektion.

”I Sverige skulle det innebära att 300 individer varje år får cervikal dissektion och att 150 drabbas av stroke eller TIA.”

BAKGRUND

Dissektionen kännetecknas av en separation av kärlväggen, antingen mellan intima och media – vilket är vanligast, eller mellan media och adventitia [Bild 1]. I ungefär hälften av fallen föregås dissektionen av ett känt trauma mot huvud eller nacke.⁵ Traumat beskrivs ibland som lätt, närmaste trivialt, och kan då ses som en mekanisk trigger.⁶ Mekanismen

bakom strokesymtomen är vanligen tromboembolism, men ibland orsakar dissektionen hypoperfusion genom en stenosis eller totalokklusion av kärlet.⁷ Extrakraniell dissektion är vanligare än intrakraniell dissektion hos européer, medan det omvända gäller hos befolkningen i östra Asien.⁸ En intrakraniell dissektion leder till en subaraknoidalblödning i ungefär hälften av fallen,⁸ detta beror på att kärlen är annorlunda uppbyggda intrakraniellt med bland annat ett tunt lager av adventitia och avsaknad av elastiska fibrer.

DIAGNOSTIK

Diagnosen av halskärlsdissektion sker genom påvisande av en eller flera av följande kriterier:

- Förekomst av muralt hematom
- Aneurysmal dilatation
- Lång avsmalnande stenosis
- Intima-flik

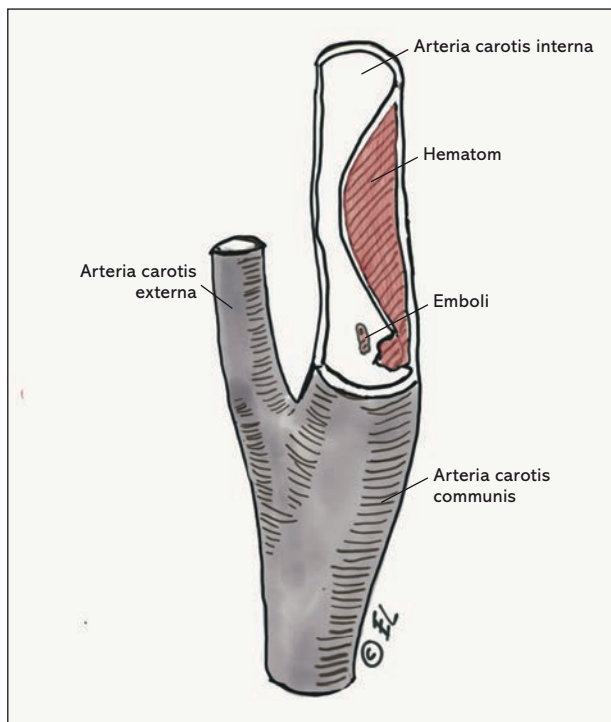


Bild 1. Bilden illustrerar en dissektion av arteria carotis interna. Dissektionen kännetecknas av en separation av kärlväggen, oftast mellan intima och media, men det kan även vara en separation mellan media och adventitia. Vanligaste orsaken är ett trauma mot halsen så att ett hematom bildas. I hälften av fallen kan denna dissektion leda till stroke. Mekanismen bakom stroke-symtomen är antingen a) tromboembolisering, från trombogen yta i sprickan vid hematomet, b) okluderat kärl, eller c) hypoperfusion p.g.a. trånga kärlförhållanden, ofta i samband med lågt blodtryck. De flesta kärl läker utan problem och prognosen är generellt god. (Illustration: Erik Lundström)

Det finns flera tekniker för att påvisa detta. Den vanligaste i Sverige är troligen DT-angio, dvs datortomografi av de extra- och intrakraniella kärlen. Men det är även möjligt att påvisa dissektion med magnetresonanstomografi och konventionell cerebral angiografi [Bild 2]. Ultraljudsundersökning är möjlig på halsen, men tekniken är mycket begränsad avseende intrakraniella kärl. Generellt är det svårare att diagnostisera en intrakraniell dissektion jämfört med en extrakraniell.

KAN MAN GE INTRAVENÖS TROMBOLYS TILL PATIENTER MED HALSKÄRLSDISSEKTION?

Det korta svaret är: Ja. I FASS listar man 26 kontraindikationer för intravenös trombolys vid stroke och cervikal dissektion finns inte bland dem. Trots detta, är det inte en ovanlig fråga. Anledningen till oron är troligen att det finns murala hematoma [Bild 1] i det dissekerade kärlet och att det finns en rädsla för att den propplösande behandlingen skulle leda till en blödning eller risk för distal embolisering. Men faktum är att inga aktuella riktlinjer i USA eller Europa avråder från intravenös trombolys vid halskärlsdissektion. Svagheten med dessa rekommendationer är att de endast bygger på observa-



Bild 2. Cerebral angiografi av kvinna i 30-årsåldern som visar en total ocklusion av höger arteria carotis interna. Vidare undersökning visade att denna orsakades av en dissektion. Hon insjuknade akut i samband med träning och sökte vård på grund av smärta i huvudet och över halsen, samt svaghet i vänster sida. NIHSS=16 poäng. Patienten behandlades med intravenös trombolys utan effekt, därefter med trombektomi (det fanns en tromb i ett av huvudkärlen i kärnan) och interventionist behandlade dissektionen med ett kvarvarande stent (ej visat på bilden). Behandlingen var mycket framgångsrik och patienten lämnade sjukhuset med minimala symtom.

”Men faktum är att inga aktuella riktlinjer i USA eller Europa avråder från intravenös trombolys vid halskärlsdissektion.”

tionsstudier, där man till exempel ser att 3-månadersutfallet inte skiljer sig mellan de som har stroke orsakad av dissektion jämfört med annan stroke.

TROMBOCYTHÄMMARE ELLER ANTIKOAGULANTIA

– DEN STÄNDIGA FRÅGAN

Vissa observationsdata tyder på en hög risk av stroke efter cervikal dissektion, i storleksordningen 10 till 15 procent.^{8,9} Men senare data talar för en betydligt lägre risk, runt 1 procent.^{10,11} Detta har lett till att kliniker rutinmässigt behandlar med antitrombotisk behandling, antingen trombocythämmare eller antikoagulantia, trots att det saknas placebokont-

rollerade studier. Det är alltså fullt möjligt att den bästa behandlingen är att inte göra något allt. I varje fall är det inte vetenskapligt prövat i randomiserade kontrollerade studier. I dagsläget är det i praktiken inte möjligt att expektera (avstå från behandling) och de valmöjligheter man ställs inför är trombocythämmande medel (acetylsalicylsyra, ASA, eller klopidogrel) eller antikoagulantia (warfarin; jag känner inte till att man testat de nya antikoagulantia, NOAK, i någon studie).

BEHANDLINGARNA HAR JÄMFÖRTS I CADISS

Det finns bara en randomiserad studie – CADISS – som har jämfört trombocythämmare och antikoagulantia.¹² I CADISS randomiserade man mellan trombocythämmare (ASA, dipyridamol eller klopidogrel, ensamt eller i kombination, valet var prövarens) och antikoagulantia (heparin följt av warfarin med en PK-INR-värde på mellan 2–3). Det primära utfallet var ipsilateral stroke eller död. Det var ingen statistiska skillnad mellan de båda grupperna (intention-to-treat: oddskvot 0,335 [95% konfidensintervall; 0,006–4,233], $p=0,63$). Det förekom en allvarlig blödning i studien, vilken inträffade i warfarin-gruppen. Förutom att studien inte visade på någon skillnad mellan behandlingsregimerna framkom det några intressanta fakta:

- Av de 250 individerna som diagnostiserats med dissektion, kunde den centrala granskningen endast verifiera diagnosen hos 79 procent (197/250). Resultatet förändrades dock inte om man analyserade enligt per-protokoll.
- Den låga andelen av händelser. Endast 2 procent hade en ipsilateral stroke.
- Författarna beräknar att det skulle krävas en studie med 4 876 individer i varje grupp, totalt alltså nästan 10 000 individer, för att kunna visa på skillnader mellan trombocythämmare och warfarin.

PÅGÅENDE RANDOMISERAD STUDIE

Det finns en pågående studie som heter ”Biomarkers and Antithrombotic Treatment in CAD” - TREAT-CAD.⁹ TREAT-CAD planerar att inkludera 169 individer och undersöker om det är någon skillnad mellan ASA och ett antikoagulantia. Studien beräknas vara klar om drygt ett år. TREAT-CAD använder ett sammansatt primärt utfallsmått som inkluderar både klinik samt ischemiska lesioner på diffusionsviktade magnetkamerabilder. Preliminära data har visat att så mycket som upp till en fjärdedel av patienterna har förändringar som är synliga med hjälp av magnetkamera.

OBSERVATIONSDATA

Eftersom det endast finns en randomiserad kontrollerad studie har man använt sig av data från observationsstudier. De metaanalyser som är gjorda av observationsdata ger delvis motstridiga resultat, vilket delvis kan förklaras av att de använt olika statistiska metoder.^{10–14} Kennedy och medarbetare fann ingen skillnad när det gäller förekomst av stroke eller dödsfall.¹² En icke-signifikant trend till förmån för antikoagulantia rapporterades i en Cochrane-översikt med avseende på dödsfall eller invaliditet (oddskvot 1,77 [95% konfidensintervall, 0,98–3,22], $p=0,06$).¹¹ Men i denna analys förekom

större blödningar (symtomatisk intrakraniell blödning (5/627; 0,8 procent) och större extrakraniell blödning (7/425; 1,6 procent) endast i antikoagulantigruppen. Sarikaya och medarbetare visade å andra sidan¹³ en gynnsam effekt av antiaggregantia med avseende på ett sammansatt mått av ischemisk stroke, intrakraniell blödning eller dödsfall (relativ riskreduktion 0,32 [95% konfidensintervall, 0,12–0,64]).

BEHANDLINGSREKOMMENDATION FÖR EXTRAKRANIELL DISSEKTION

I de europeiska riktlinjerna⁴ är rådet att man ska behandla extrakraniell dissektion med antitrombotisk behandling. Man konstaterar att det inte finns någon skillnad mellan trombocythämmare eller antikoagulantia (heparin följt av warfarin). Det finns ingen rekommendation om att ge statiner eller att sänka blodtrycket. Personligen avstår jag från att ge statiner eftersom genesen till stroke är en dissektion och jag ger sällan blodtryckssänkande läkemedel.

BEHANDLINGSLÄNGD

Hur lång tid behandlingen ska pågå har inte blivit studerat och är därför oklart. De flesta stroke inträffar inom två veckor. I CADISS var behandlingen minst 3 månader. European Stroke Organisation (ESO) rekommenderar behandling i 6–12 månader.⁴ Värdet av en längre behandling torde vara begränsat då de allra flesta stroke inträffar de första två veckorna.

Eftersom den exakta förekomsten av intrakraniell dissektion inte är känd och det saknas randomiserade kontrollerade studier om man ska behandla med acetylsalicylsyra eller antikoagulantia är det omöjligt att ge något säkert råd. Dessutom är det kontroversiellt att behandla intrakraniell dissektion med antikoagulantia eftersom vi vet att en intrakraniell dissektion ökar risken för subaraknoidalblödning. Det finns en singelcenter, retrospektiv observationsstudie som visar att om man inte kan hitta något aneurysm, så är det säkert att behandla med antikoagulantia.¹⁵ Andra studier¹⁶ visar att risken för subaraknoidalblödning är större hos patienter med intrakraniell dissektion jämfört med extrakraniell dissektion. ESO rekommenderar att man ger antiaggregantia och avstår från antikoagulantia vid intrakraniell dissektion.⁴

UPPFÖLJNING

Uppföljning rekommenderas inom 3 till 6 månader. I Sverige är det vanligaste troligen en DT-angio (med frågeställning pseudo-aneurysm eller stenosis) samt en klinisk undersökning. Risken för ytterligare dissektion är låg, mellan 0 till 8 procent. Data avseende långtidsuppföljning saknas.⁵ Väldigt lite är känt avseende risken för återfall efter en intrakraniell dissektion. I en studie rapporterade man 9 procent återfall (mediantid 3,5 år).³

Även om cirka 75 procent av individerna med cervikal dissektion har ett bra utfall^{5,8} anger en inte obetydlig andel problem med trötthet (fatigue), ångest och nedsatt livskvalitet.¹⁷

GENETISK TESTNING FÖR OVANLIGA SJUKDOMAR

I textböckerna finns det långa listor över sjukdomar som orsakar cervikal dissektion. I verkligheten är det mindre än 1

FÖRKLARINGAR

- Dissektion av hjärnans kärl syftar i denna artikel på dissektion av de extrakraniella och intrakraniella arteriella kärlen.
- Extrakraniell dissektion är en dissektion av de kärl som leder blod till hjärnan, fram till inträdet i kraniet. Avser både dissektion av arteria carotis interna (engelska carotid dissection) och dissektion av arteria vertebralis
- Intrakraniell dissektion, är en dissektion av de intrakraniella kärlen.

procent som har en underliggande genetisk orsak i bindväven.¹⁸ För de allra flesta, som saknar anamnes och kliniska tecken på underliggande genetisk sjukdom, är det meningslöst att göra genetiskt testning. ESO avråder från rutinmässig genetisk testning.¹



ERIK LUNDSTRÖM

Docent och sektionsöverläkare i neurologi, strokeavdelning R15, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
erik.lundstrom@ki.se

REFERENSER:

1. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013 Nov; 20(11):1431–9.
2. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Mar 12]; 2(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604565/>
3. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006 Nov 28; 67(10):1809–12.
4. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *European Stroke Journal*. 2017 Mar 15; 23(9):873–17699144.
5. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009 Jul; 8(7):668–78.
6. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology*. 2013 May 21; 80(21):1950–7.
7. Morel A, Naggara O, Touzé E, Raymond J, Mas J-L, Meder J-F, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke*. 2012 May; 43(5):1354–61.

SYMPTOM OCH TECKEN SOM GÖR ATT MAN BÖR MISSTÄNKA CERVIKAL DISSEKTION

- Patient under 50 år.
- Våld mot halsen (även trivialt våld) inklusive nackmanipulation hos naprapat, yoga-övningar, skador i samband med sport. Men finns även beskrivet vid efter hostning och nysning.
- Värk från hals, nacke och huvud. Smärtan debuterar vanligen innan stroke-symtomen och är lokaliserad till halsen. Varierande smärtbeskrivningar och temporalt förlopp, från plötslig debut till mer konstant smärta. Karaktären anges som bultande eller skarp, men även klusterliknande smärtor runt ögat finns beskrivet.
- Påverkan på synen. Olika typer:
 - a) Övergående blindhet (amaurosis fugax) ipsilateralt till dissektionen.
 - b) Migränliknande fenomen kan beskrivas (zick-zackliknande ögonmönster). Observera att migrän med aura även anges som riskfaktor för cervikal dissektion.
 - c) Svårigheter att fokusera.
- Partiell Horners syndrom, dvs mios och ptos. Förekommer vid dissektion av arteria carotis interna på grund av skada på de sympatiska trådar som går i nära anslutning till kärlet. Symtomen kan vara subtila.
- Ungefär en fjärdedel av patienterna med en dissektion av arteria carotis interna anger pulssynkron tinnitus.
- Svullnad runt halsen.
- Strokesymtom, överstämmande med adekvat kärlterritorium.

8. DeBette S, Compter A, Labeyrie M-A, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol*. 2015 Jun; 14(6):640–54.
9. Engelter, Stefan. Biomarkers and Antithrombotic Treatment in Cervical Artery Dissection - TREAT-CAD [Internet]. [cited 2017 Mars 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046460?term=Biomarkers+and+Antithrombotic+Treatment+in+Cervical+Artery+Dissection&rank=1>
10. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct 1; 79(10):1122–7.
11. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000255.pub2/abstract>
12. Kennedy F, Lanfranco S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012 Aug 14; 79(7):686–9.
13. Sarikaya H, Costa BR da, Baumgartner RW, Duclos K, Touzé E, Bray JM de, et al. Antiplatelets versus Anticoagulants for the Treatment of Cervical Artery Dissection: Bayesian Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 Sep; 8(9):e72697.
14. Chowdhury MM, Sabbagh CN, Jackson D, Coughlin PA, Ghosh J. Antithrombotic Treatment for Acute Extracranial Carotid Artery Dissections: A Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015 Aug 1; 50(2):148–56.
15. Baumgartner RW. Management of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Acta Neurochir Suppl*. 2010; 107:57–61.
16. Ono H, Nakatomi H, Tsutsumi K, Inoue T, Teraoka A, Yoshimoto Y, et al. Symptomatic Recurrence of Intracranial Arterial Dissections. *Stroke*. 2013 Jan 1; 44(1):126–31.
17. Fischer U, Ledermann I, Nedeltchev K, Meier N, Gralla J, Sturzenegger M, et al. Quality of life in survivors after cervical artery dissection. *J Neurol*. 2009 Mar; 256(3):443–9.
18. DeBette S, Goeggel Simonetti B, Schilling S, Martin JJ, Kloss M, Sarikaya H, et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology*. 2014 Nov 25; 83(22):2023–31.

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
- Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

XADAGO
(safinamid)

Referens: Xadago SPC 2017/02.

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. 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. Baserad på produktresumé: 2017/02. Se www.fass.se för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Nigaard Pharma AS, Medicion Village, 223 81 Lund, contact@zambogroup.com

Zambon