

BRAINS TRAVEL ON BIKES

– EAN 2017, Amsterdam 24–27 juni



Samband mellan epilepsi och autism

Spaning i framtiden:

Svenska Neurologiveckan 2017

i Göteborg

Lovande forskning kring en ny terapi för

HUNTINGTONS SJUKDOM

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 MATERIAL

Patientinformationsbroschyr, spädningsinstruktioner, injektionsparadigm mm på **Botox.se**





Ta vara på vardagens ljusglimtar

När de här raderna skrivs råder det härlig brittsommarvärme över delar av landet. Men höstdagjämningen har ju passerat och tids nog blir det mörkt och ruggigt igen. Så det gäller att ta vara på och njuta av vardagens små ljusglimtar – till exempel ett purfärskt nummer av tidningen Neurologi i Sverige.

Den tredje upplagan av Neurologiveckan arrangerades i Göteborg och det bjöds på ett intressant vetenskapligt program och förstås goda tillfällen att byta erfarenheter med kollegor från hela landet. Som vanligt bjuder vi på ett referat, för dig som inte hade möjlighet att vara med alla dagarna eller som bara vill återuppleva denna majvecka.

I denna utgåva finns även ett par spännande referat från några internationella neurologmöten. European Academy of Neurology arrangerade sin tredje kongress i Amsterdam och huvudtemat för mötet var resultatmått. Tidigare i vår stod Wien som värd för en internationell konferens om Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Och i början av juni var det dags för årets MDS' International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders i kanadensiska Vancouver.

I detta nummer kan du även läsa om forskning som utrett sambandet mellan autism och epilepsi – något som hälso- och sjukvården kan behöva vara medveten om i omhändertagandet av personer med epilepsi. Här finns även en artikel om nya fynd som väckt förhoppningar om framtida möjligheter att behandla Huntingtons sjukdom, dock återstår mycket arbete. Men visst är det en ljusglimt som värmer i höstmörkret?

Trevlig läsning!

Ingela Andersson
Chefredaktör



redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



Eva Kumlien
Överläkare, Docent
Institutionen för neurovetenskap
Akademiska Sjukhuset,
Uppsala



Johan Lökk
Överläkare, Professor
Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet



Martin Gunnarsson
Överläkare, Med. Dr.
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
Överläkare, Adjungerad professor
Neurorehabilitering,
Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset Linköping

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Chefredaktör: Ingela Andersson
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.neurologiisverige.se

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 200 exemplar

Bromsa MS

*med en tablett
en gång om dagen¹*



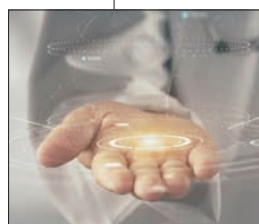
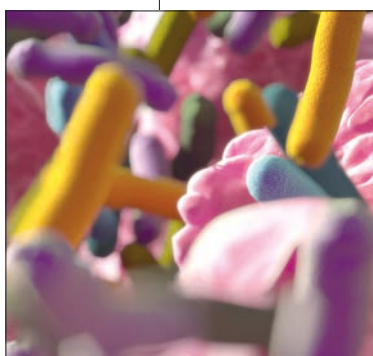
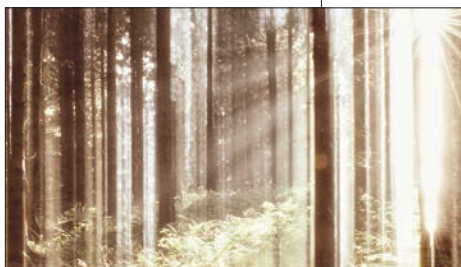
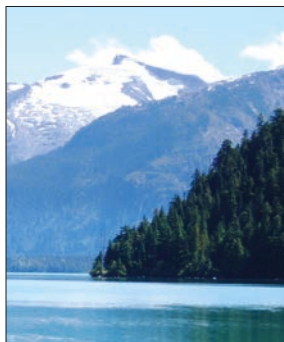
AUBAGIO (teriflunomid)
har signifikant effekt på funktionsnedsättning
jämfört med placebo i två studier.¹

Läs mer på www.aubagio.se

Referens: 1. AUBAGIO SPC.

AUBAGIO® (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande 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: Juni 2017. ▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.** För ytterligare information om pris och förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, telefon +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com.

innehåll



Referat

MDS Congress 2017,
Vancouver, 4–8 juni 2017 14
Örjan Skogar

Spaning i framtiden: Svenska
Neurologiveckan 2017 22
i Göteborg
*Johan Zelano, Ulrika Lindgren,
Caroline Ingre och Anneli Ozanne*

Brains travel on bikes
– EAN 2017, Amsterdam 38
24–27 juni
Dorota Religa

KI-seminarium på Världs-
parkinsonsdagen 2017 52
Örjan Skogar

AD/PD™ 2017,
Wien 29/3–2/4: Referat,
rekapitulation och reflektion 62
Johan Lökk

Demens
Kliniska apotekare i vårdteam
kan minska läkemedels- 34
relaterade problem
Maria Gustafsson

Epilepsi
Samband mellan epilepsi 44
och autism
Heléne Sundelin

Huntingtons
Lovande forskning
kring en ny terapi för 56
Huntingtons sjukdom
Olof Gissberg och Edvard Smith

Alzheimers
Tarmfloran spelar roll vid 60
Alzheimers sjukdom
Frida Fåk Hållenius

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinumneurotoxin typ A



*Finns i styrkor:
50 E, 100 E och 200 E*

JAG ÄR ETT RENT NEUROTOXIN

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.^{1,2}

JAG ÄR VÄLBEPÖVAD

XEOMIN® har använts i 1,2 miljoner patientårs-behandlingar utan konstaterad antikroppsbildning i naiva patienter.³

JAG KAN FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.²

JAG ÄR FÖRMÅNSBERÄTTIGAD OCH UPPHANDLAD*

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



* Se respektive landstings avtal, upphandlingar kan vara pågående.

Referenser: 1. Frevert J, et al. Content of botulinum neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport/Azzalure and Xeomin/Bocouture. Drugs R&D 2010;10:67-73. 2. XEOMIN produktresumé. 3. XEO-DOF-2010-11-001 Aug 2015.

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.



Nya riktlinjer inger förhoppningar om en bättre strokevård

STROKE-Riksförbundet har i dag lämnat in sitt remissyttrande på Riktlinjerna för strokevård och pekar både på de förbättringar som de nya riktlinjerna innebär, men samtidigt lyfter man de stora utmaningar som strokevården står inför. Positivt är att rehabiliteringen har fått en framskjuten roll.

– Ett värdigt liv efter stroke är STROKE-Riksförbundets högst prioriterade fråga, vilket gör det särskilt positivt att efter vårt enträgna arbete för rehabilitering, får rehabiliteringen en framskjuten roll i förslaget till riktlinjer, säger Ove Puisto förbundsordförande för STROKE-Riksförbundet.

Riktlinjerna påvisar att det finns betydande skillnader mellan olika sjukhus och mellan olika landsting och regioner när det gäller tidsfördröjningen såväl från insjuknande till ankomst till sjukhus, som inne på sjukhus.

– Alla har rätt till den bästa strokevården. Varje fördröjd minut medför större risker för bestående funktionsnedsättningar och i värsta fall död. Fler måste få möjlighet att behandlas med trombolys eller trombektomi, fortsätter Ove Puisto.

– Vi ser fram emot att förslagen i riktlinjerna kommer att genomföras, men då kommer det krävas mer resurser till svensk strokevård. Den ojämlika fördelningen mellan kommun, landsting och stat är ett problem som kan sätta käppar i hjulet. Dessutom kommer det krävas utbildning av befintlig vårdpersonal men även ökad satsning på att utbilda viktiga nyckelgrupper inom svensk strokevård, avslutar Ove Puisto.

Källa: STROKE-Riksförbundet

Skillnader i aggressivitet hos personer med demenssjukdom

Fysisk aggressivitet hos personer med demenssjukdom är inte ovanligt. I en studie från Lunds universitet visade en tredjedel av patienter med diagnosen Alzheimers sjukdom eller frontotemporal demens fysisk aggressivitet mot hälso- och sjukvårdspersonal, andra patienter, anhöriga, djur eller för den drabbade helt okända människor. Det är något som både måste förstås och bemötas rätt.

– Siffrorna i sig är inte överraskande, men vi såg skillnad mellan de två grupperna vad gäller när i sjukdomsförloppet det aggressiva beteendet visade sig och hur grovt våldet var, säger ST-läkaren Madeleine Liljegren, doktorand vid Lunds universitet och förstaförfattare till studien.

Studien bygger på en genomgång av hjärnundersökning och patientjournaler från 281 avlidna personer som mellan åren 1967–2013 fått diagnosen Alzheimers sjukdom eller frontotemporal demens.

– Personerna med frontotemporal demens visade fysiskt aggressivt beteende tidigare i sin sjukdom än personerna med Alzheimers sjukdom. Skillnaden kan bero på att sjukdomarna uppstår i olika delar av hjärnan. Hos personer med frontotemporal demens börjar skadan i den främre delen av hjärnan där bland annat vår förmåga för empati, impulskontroll, personlighet och omdöme finns. Alzheimers sjukdom startar längre bak i hjärnan där vårt minne sitter och vår förmåga att orientera oss i tid och rum, berättar Maria Landqvist Waldö, medförfattare till studien och en av handledarna i projektet.

Källa: Lunds universitet

Skånsk strokesjukvård på export

Skånsk strokesjukvård är framstående och bland den bästa i världen. Den skånska stromodellen kommer nu att exporteras till Förenade Arabemiraten där stroke är en av de vanligaste dödsorsakerna.

Optimal vård på en strokeenhet minskar dödstalen och bidrar till bättre resultat för alla strokepatienter, även för dem som inte får trombolysbehandling. För en effektiv strokeenhet krävs ett väl organiserat team med specialister från en mängd olika områden som tillsammans jobbar fokuserat på den akuta behandlingslogistiken.

Strokesjukvården i Förenade Arabemiraten är inte fullt utvecklad i hela landet. Patienter i de nordliga delarna av landet behöver i dag transporteras till Dubai vilket innebär förseningar och ökade risker för patienterna.

Region Skåne, genom egna bolaget Skåne Care och experter från Skånes universitetssjukhus, kommer nu att bidra till etablering av en multidisciplinär strokeenhet vid det offentliga sjukhuset Sheikh Khalifa Medical City i Ajman, ett emirat norr om Dubai. I ett första skede ska expertteamet göra en högkvalitativ analys av dagsläget och sedan ge konkreta rekommendationer om åtgärder, detta arbete startar redan i höst.

Källa: Region Skåne

Tecfidera, Sveriges mest förskrivna MS-läkemedel för RRMS¹



- Skovreduktion upp till 50 %* vid skovvis förloppande MS²
- Biverkningsprofil där de vanligaste biverkningarna är hudrodnad och mag-tarmbesvär²
- Stor klinisk erfarenhet med över 215 000 behandlade patienter världen över³



EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

***DEFINE 53 %** (absolut skovreduktion Tecfidera 0,17 skov/år vs placebo 0,36 skov/år) **CONFIRM 44 %** (absolut skovreduktion Tecfidera 0,22 skov/år vs placebo 0,40 skov/år) **Ref:** 1. Reveal AB, 31 januari 2016. 2. Tecfidera produktresumé. 3. Data on file.

TECFIDERA®, Rx (F), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC 05/2017.

Indikation: Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Biverkningar:** Vanliga biverkningar under inledningsskedet av behandlingen är mag-, och tarmbiverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit vid behandling med Tecfidera. Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel.

Beslutsunderlag: Före start av behandling med Tecfidera måste en differentialräkning (inklusive lymfocyter) utföras samt följas var 3:e månad under behandlingstiden. En nyligen genomförd undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) måste finnas tillgänglig som referens. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se www.fass.se.

Ny hemsida om ryggmärghsskador ska minska oron

Varje år drabbas 200–300 personer i Sverige av en ryggmärghsskada. För många av dem och deras närstående innebär det mycket oro. En ny hemsida vill dämpa deras oro.

Det är stiftelsen Spinalis som startat sajten ryggmärghsskada.se. Nora Sandholdt är en av dem som varit med om att bygga upp hemsidan som dök upp på nätet i början av sommaren.

– Där finns medicinsk information inom de viktigaste områdena kring ryggmärghsskador och material riktat till anhöriga. För vi ser ju att anhöriga väldigt tidigt efter en skada börjar söka information på nätet, berättar hon.

– Som anhörig vill man veta att det kommer att gå bra. Att det blir ett annorlunda liv, men att det kan bli ett bra liv. Och som ryggmärghsskadad vill man veta vad man ska göra för att optimera den egna tillvaron, få så lite långsiktiga komplikationer som möjligt.

Ett problem med vården för de ryggmärghsskadade i Sverige är att vården är decentraliserad och väldigt olika.

– Får man en ryggmärghsskada kan man i dag vårdas på 22 olika sjukhus. Och det blir väldigt stor skillnad om man hamnar på en rehabiliteringsklinik som är van att ha ryggmärghsskadade på kliniken och där man möter andra med samma typ av skada eller om man hamnar på en klinik där det främst vårdas strokepatienter och äldre.

Källa: Sveriges Radio P4 Malmöhus

Funktionell neurokirurgi och translationell forskning ger Ingvarpris

Professor Bengt Linderöth är årets mottagare av Svenska Läkaresällskapets Ingvarpris, instiftat till minne av professor David H Ingvar. Han får priset för sin funktionella neurokirurgiska/neurovetenskapliga forskning.

– Jag blev mycket överraskad och glad när jag fick beskedet, säger Bengt Linderöth. Det är särskilt roligt att uppmärksammas på hemmaplan för något man varit så engagerad i under många år.

Bengt Linderöth har under mer än 30 år studerat mekanismer för effekten av ryggmärgsstimulering på neuropatisk och ischemisk smärta både djurexperimentellt och i kliniska studier i samarbete med kollegor nationellt och internationellt. Han har varit kliniskt aktiv inom funktionell neurokirurgi på heltid och vid sidan av detta drivit preklinisk forskning i tre laboratorier med hjälp av läkarkollegor, forskningsstuderande, postdocs och gästforskare. Att ha kunskap både om klinik och basalforskning har varit en stor tillgång.

Professor Linderöth får Ingvarpriset för mångårigt vetenskapligt och kliniskt arbete med ryggmärgsstimulering som bidragit till stor nytta för många patienter med "behandlingsrefraktär smärta" som i många fall kan behandlas effektivt med så kallad neuromodulation, framför allt elektrisk stimulering.

Källa: Svenska Läkaresällskapet

Svår stress bakom självupplevda minnesproblem

Stress, utmattning och en känsla av att minnet sviker. Det är symtom hos en växande patientgrupp som studerats i en avhandling vid Sahlgrenska akademien. Resultat: De kan behöva hjälp, men har sällan begynnande demens.

– Det blir allt vanligare hos oss med hjälpsökande personer som har enbart självupplevda kognitiva problem, och där vi inte hittar några objektiva tecken på sjukdom trots att vi gör en omfattande utredning, säger Marie Eckerström, disputerad vid institutionen för neurovetenskap och fysiologi och legitimerad psykolog på Sahlgrenska Universitetssjukhusets minnesmottagning.

Tillströmningen av just den här gruppen patienter, som i dag utgör en tredjedel av dem som kommer till mottagningen, har ökat behovet av kunskaper om vilka de är. I sitt arbete har Marie Eckerström följt ett par hundra av dem, kvinnor och män, under i genomsnitt fyra år.

De är ofta högt utbildade, yrkesverksamma och i sammanhanget relativt unga, 50–60 år. När de testas på sjukhuset är minnesfunktionerna intakta, men i vardagsmiljön med dess krav på att ständigt lära nytt tycker de ändå inte att de fungerar.

Sambandet mellan självupplevda minnesbesvär och stress visade sig vara starkt. Sju av tio i gruppen hade upplevelser av allvarig stress, utmattningssyndrom eller depression.

Upplevda minnesbesvär är vanligt och kan vara ett tidigt tecken på kommande demensutveckling. För dem i den undersökta gruppen som också hade avvikande biomarkörer i ryggvätska (beta-amyloid, total-tau och fosfo-tau) var risken att försämrats och utveckla demens mer än fördubblad. För majoriteten fanns dock inga tecken alls på försämring efter fyra år.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet





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.

Stor BMI-ökning under puberteten ny riskfaktor för stroke

Pojkar vars kroppsmasseindex (BMI) stiger mycket under puberteten löper ökad risk för stroke senare i livet. Det framgår av forskning vid Sahlgrenska akademien på över 37.000 individer.

– Vår studie visar att BMI-förändring under puberteten utgör en oberoende riskfaktor för stroke. BMI vid åtta års ålder är däremot inte kopplat till någon riskökning, säger Jenny Kindblom, docent vid institutionen för medicin och specialistläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Stigande BMI hör puberteten till. I genomsnitt ökade pojkarnas BMI med knappt sex enheter från åtta till tjugo års ålder. Att startpunkten för pubertet sattes relativt tidigt och slutpunkten först tolv år senare, var ett sätt att ringa in pubertetsåren hos alla i studien.

Risken för stroke visade sig öka med faktor 1,21 för varje ytterligare två BMI-enheter som adderades under puberteten. En person vars BMI ökade åtta enheter hade alltså 21 procents högre risk för att senare drabbas av stroke än en individ som ökade enligt snittet, med sex enheter.

Källa: Sahlgrenska akademien

29 miljoner till MS-forskning vid Linköpings universitet

Går det att ta fram en matematisk modell för att förutspå sjukdomsförloppet hos multipel skleros? Det hoppas Mika Gustafsson, universitetslektor vid Institutionen för fysik, kemi och biologi, som fått 29 miljoner kronor av Stiftelsen för strategisk forskning för ett 5 år långt forskningsprojekt.

Anslaget är avsett för projektet "Multi-resolution dynamical modelling of multiple sclerosis" som Mika Gustafsson arbetar med tillsammans med Claudio Altafini, professor på Institutionen för systemteknik och Maria Jenmalm och Jan Ernerudh, båda professorer på Institutionen för klinisk och experimentell medicin.

Projektet fokuserar på att ta fram en matematisk modell för att kunna studera det gradvisa sjukdomsförloppet vid multipel skleros. För att kunna göra detta kommer gruppen använda sig av tidigare forskning gjord av Jan Ernerudh – som forskat kring hur graviditet påverkar kroniska inflammatoriska sjukdomar som MS.

– Graviditet har tidigare visat sig förbättra MS-tillståndet markant, lika bra som de bästa mediciner, berättar Mika Gustafsson. Den blivande mammans immunsystem anpassas under graviditeten och den immunologiska toleransen som uppstår har en positiv påverkan på sjukdomsförloppet. Efter att barnet fötts kan man se en tillfällig försämring av sjukdomsförloppet.

– Som modell är graviditet en naturlig tillfriskningsprocess och ger oss en möjlighet att få dynamiska data som kan vägas samman med detaljerade experimentella studier av vad som händer när asymtomatiska patienters celler stimuleras på ett sjukdomslikt sätt.

Källa: Linköpings universitet



Oväntad mekanism bakom kronisk nervsmärta

Man har tidigare antagit att kronisk nervsmärta orsakas av att de nervceller som förmedlar smärta blir överkänsliga. Nu visar forskare vid Karolinska Institutet att nervsmärta kan orsakas av att en annan typ av nervceller, som normalt gör att vi känner behaglig beröring, till följd av nervskada i stället börjar signalera smärta. Resultaten, som presenteras i tidskriften Science, kan i förlängningen leda till effektivare smärtbehandlingar.

Uppskattningsvis lider minst 100.000 personer i Sverige av långvarig nervsmärta som är så svår att den behöver behandlas, men de läkemedel som finns har i bästa fall måttlig effekt. Eftersom mekanismerna bakom nervsmärta till stora delar är okända har läkemedelsindustrin mött stora motgångar i utvecklingen av nya läkemedel.

Det har tidigare antagits att vissa så kallade sensoriska nerver endast förmedlar känslan av behaglig beröring medan andra specialiserade smärtnerver förmedlar smärta. Vid kronisk nervsmärta kan normal beröring leda till smärta, men hur det går till har inte varit känt. Forskare vid Karolinska Institutet har nu upptäckt att en liten RNA-molekyl, ett så kallat mikroRNA, i sensoriska nervceller reglerar hur beröringen uppfattas. Vid nervskada sjunker nivåerna av denna molekyl i de sensoriska nervcellerna, vilket resulterar i ökade nivåer av en specifik jonkanal som gör nervcellerna smärtkänsliga.

– Vår studie visar att de beröringskänsliga nerverna byter funktion och börjar producera smärta, vilket kan förklara hur överkänsligheten uppstår. MikroRNA-reglering skulle också kunna förklara varför människor har så olika smärtröskel, säger Patrik Ernfors, professor vid institutionen för medicinsk biokemi och biofysik på Karolinska Institutet.

Källa: Karolinska Institutet

Dysport®

– Tänk längre än 12 veckors responsduration^{1, 2, 3, 4}



UTVIDGAD INDIKATION

Symtomatisk behandling
av fokal spasticitet i övre
extremiteterna hos vuxna

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

Spastisk torticollis
hos vuxna

Symtomatisk behandling
av fokal spasticitet i nedre
extremiteterna hos vuxna med
spetsfot

Hemifascialispasm
hos vuxna

Blefarospasm
hos vuxna

Primär hyperhidros
Ständiga besvär av svår primär
hyperhidros i axillerna, som för-
svårar dagliga aktiviteter och
som är resistent mot lokal
behandling

1. Dysport Produktresumé www.fass.se, uppdaterad 2017-01-23. **2.** Durson N et al. Time to retreatment after abobotulinum toxin A (Dysport®) injections in children with dynamic equinus foot deformity. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **3.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with upper limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **4.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with lower limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid



MDS Congress 2017 **Vancouver,**

Kanadensiska Vancouver stod som värd för årets 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, bidrar här med en fyllig kongressrapport.

Vancouver, British Columbia, Canada. "Far away", men väl värt att besöka. Så kan man sammanfatta den gastkramande utsikten som mötte kongressdeltagarna på terrassen till Vancouver Convention Centre. Betagande vyer över snöklädda toppar på andra sidan "Waterfront". Med sina 15 grader i medeltemperatur behöver däremot ingen skandinav ha något att överraskas av.

Med nedladdningsbar up-to-date-app för MDS 2017 med schedule och personlig schedule samt utvärderingar, hade man inget att frukta vad gäller missade insatser eller avcheckade ämnesområden.

Sammanlagt 4.100 deltagare var registrerade på detta möte, definitivt ett ledande mötesforum för kollegor intresserade av movement disorders. MDS har numera ca 7.000



"Förutsägbara fluktuationer kan generellt sägas tillhöra den initiala delen av komplikationsfasen och de oförutsägbara och därmed betydligt mer stressande symtomen tillhör en senare del av densamma."

medlemmar i världen, varav endast 51 i Sverige, varför man får vara lite stolt över den fina markeringen man erhöll på sitt halsband.

SYMPTOMFLUKTUATIONER VID PARKINSONS SJUKDOM

Söndag klockan 08, lokal tid, inleddes kongressen med "Treating Motor Complications of Parkinson's Disease".

Bettina Debu, Frankrike och Oscar Gershanik, Argentina, presenterade fenomenologi, patofysiologi och behandlingsalternativen vid dessa klassiska komplikationssymtom vid Parkinsons sjukdom.

Dyskinesikunskap kan sägas vara en egen entitet i sammanhanget. För patienten viktigt att förstå skillnad mellan dyskinesi och tremor (egen kommentar).

4-8 juni 2017

Han-Joom Kim, MD, PhD och professor vid Department of Neurology and Movement Disorders Center vid Seoul National University redogjorde för de olika beskrivna formerna av dyskinesier vid Parkinsons sjukdom.

Redan i slutet av 1980-talet beskrevs fenomen som "super-off" eller "end-of-dose rebound worsening" liksom "beginning of dose worsening", båda tillstånden sannolikt beroende på sen

stimulering av hämmande autoreceptorer vid låga koncentrationsnivåer av dopamin.

Peak dose-dyskinesi kan behöva särskild beskrivning, då den ofta kan gå både patient och läkare förbi. En mix av chorea, ballism och dystoni – ofta endast på eftermiddag och kväll och inte sällan enbart i överkroppen. Till levodopainducerade dyskinesier hör också begrepp som *bifasisk dyskinesi* som kännetecknas av överrörelser då behandlingseffekt av given dos läkemedel startar respektive går ur kroppen. Förutsägbara fluktuationer kan generellt sägas tillhöra den initiala delen av komplikationsfasen och de oförutsägbara och därmed betydligt mer stressande symtomen tillhör en senare del av densamma. Svårast kan ändå den så kallade ”Yo-yoing”-fluktuationen upplevas. Detta är en mix av förutsägbara (till medicinintag) och oförutsägbara fluktuationer mellan överrörelser och stelhet.

Av behandlingsmetoder i komplikationsfaser av sjukdomen beskrevs gamla välkända åtgärder som hyperfraktionering, CDSS, dvs kontinuerlig dopaminerg stimulering med apomorfin respektive duodopa, men också preparat som amantadin, med nya endosformuleringar av detta läkemedel i pipeline. Av kirurgisk intervention beskrevs resultat av EARLYSTIM-studien med tidig intervention med djup hjärnstimulering (DBS) hos patienter som tidigt utvecklar komplikationsfas. Man har visat intressanta vinster avseende QUALYs mot en relativt begränsad kostnadsökning per behandlad patient.

I EARLYSTIM-studien har också visats fördelar i upplevd ”freezing of gait” (FOG), jämfört med ”Best Medical Therapy”. Resultaten har visat sig bestående över 34 månader.

Traditionellt har motoriska symtom enligt ovan studerats. På senare år har även de komplexa icke-motoriska symtomen tilldragit sig mer fokus inte minst därför att flera av dessa har starkt negativ inverkan på patientupplevd livskvalitet.

I detta sammanhang lämpligt att referera till poster 73: ”Emergence of non-motor fluctuations with respect to Motor Fluctuations in Parkinson’s Disease”, där man i en studie undersökte förekomst av motoriska och icke-motoriska symtom och deras relation till varandra. 334 patienter undersöktes och slutsatsen blev att hos endast 26 procent framträdde fluktuationer i motoriska och icke-motoriska symtom samtidigt. Hos endast 1,7 procent registrerades icke-motoriska symtomfluktuationer före motoriska symtomfluktuationer. Mest framträdande var att denna symtomvariabilitet framträdde tidigare i förloppet hos dem som insjuknade tidigt och vanligaste motoriska symtom var bradykinesi och icke-motoriska symtom fatigue, som fluktuerade kraftigast under denna studie som varade i sex månader.

”GAIT, POSTURE AND BALANCE” ...

... kan tillsammans med exekutiva neuropsykiatriska funktioner, vakenhet (alertness), känslor och symtom från tal och sväljningsapparat samt autonoma störningar sägas tillhöra symtomfloran som inte är lateraliserade.

I dessa sammanhang beskrevs det av många patienter så välkända och fruktade ”freezing of gait” samt balansstörningar som inte sällan leder till både frakturer och andra fysiska skador. Båda tillstånden förvärras med sjukdomsduration

och blir tyvärr alltmer resistent mot behandlingar över tid. Sessionen innehöll en genomgång av effekter på freezing of gait vid djup hjärnstimulering (DBS) av pendunculo-pontina kärnor (PPN) till skillnad från subthalamiska kärnor (STN). Alla sex studier är små och dateras från 2010 och framåt. De är antingen dubbelblinda eller enkelblinda (patient). Uppföljningstider på mellan 12 och 30 månader. Avseende freezing of gait-kriteriet är resultaten blandade, försämring ej påvisat och i vissa fall tydlig förbättring hos vissa deltagare i studierna. Detta är viktigt, då tillståndet kan vara extremt handikappande. Vid DBS-stimulering av pars reticularis av substantia nigra (SNr) har man i en randomiserad kontrollerad studie visat med 0,06 signifikant p-värde positiv effekt på freezing of gait då en kombination av STN och SNr stimuleras (sekundär endpoint, CAPSIT [freezing]).

”Generellt är ju upplevelse av balans ett snillrikt samröre mellan muskuloskeletalt system, sensorisk organisation, uppmärksamhet, motorisk koordination, omgivningskontext med mål och uppgift för själva situationen.”

Rehabiliteringsinsatser i multidisciplinära team har visat effekter som ofta överträffar de farmakologiska angreppssätten. Noterades särskilt vikten av att initiera dessa insatser redan när de först uppdagas hos patienten. Detsamma gäller hållningsavvikelserna som kan bli framträdande hos vissa patienter, det så kallade *Pisasyndromet* (cirka 10 procents prevalens enligt kriterier, Doherty et al 2014), inte sällan i kombination med *kamtoqormi* då kroppen viker sig framåt ibland med mycket kraftiga felställningar som följd.

Patogenesen vid dessa tillstånd är komplex och kroppshållning kräver aktivitet i flera av centrala och perifera nervsystemets funktioner. I hjärnstammen samlas information från vestibulära centra, visuella intryck samt från proprioception. Cortex och basala ganglier har ett intimt samspel, vackert beskrivet i artikel av Barone et al. Överkroppsmuskulaturen får till följd av defekta bansystem i basala ganglier störda signaler som med åren manifesteras i de ibland mycket funktionshinderande kroppsställningarna. Till denna förklaringsgrund kan läggas andra, där man tolkar asymmetrin som utlöst av kolinerg dysfunktion i basala ganglier. Ibland ser man att tillstånden snarast katalyseras av levodopa och dopaminagonister (15 procent av fallen).

Hur åtgärdar man då dessa svåra tillstånd?

Ja, de svåraste kan genomgå ortopedisk ryggkirurgi vilket

ger minskad smärta hos fyra av fem opererade. Dock är komplikationsrisken stor. Capecchi visade i en randomiserad kontrollerad studie 2014 att taktill stimulering, aktiv stretching och postural "reeducation" visade signifikanta förbättringar efter en månad. Efterlystes studier med längre duration och uppföljning.

Kirurgiska åtgärder vid balansstörningar, kan även detta vara en evidensbaserad terapi?

Ja, inte helt motsägelsefritt avseende påverkan på balans, men i mätningar där patienter angett att man litar bättre på sin balansförmåga efter DBS ser man i fall som opererats i globus pallidus interna en klar förbättring och mer tveksamma effekter vid STN-stimulering. Inte oviktig kunskap vid val av mål för stimulering.

Generellt är ju upplevelse av balans ett snillrikt samröre mellan muskuloskeletalt system, sensorisk organisation, uppmärksamhet, motorisk koordination, omgivningskontext med mål och uppgift för själva situationen.

AVANCERAD FORSKNING I GLESBYGD

Presidential Lectures inledde måndagen med "Stanley Fahn Lecture" – en av grundarna till MDS och fortfarande närvarande i publiken. Vi fick av Ali Rajput höra "Advancing the Movement Disorders Needle – the Saskatchewan Way". Vad är då detta?

Ett visserligen till ytan stort område i Canada, 120 mil öster om Vancouver, men mycket glesbefolkat. Syftet var bland annat att professor Rajput fick beskriva hur avancerad forskning med fördel kan bedrivas i glesbygd. Med små resurser har han och medarbetare – bland annat familjemedlemmar – sedan 1968 följt ett systematiskt program och producerat en mängd banbrytande vetenskapliga artiklar inom området movement disorders. 549 obducerade hjärnor, 5.000 videos finns i biblioteket. Bland studierna märks: alkohols effekter på essentiell tremor är välkänd, men de facto endast 62 procent ...och till yttermera visso 47 procent av parkinsonpatienter visade effekt på essentiell tremor. Levodopas effekter inte bara på Parkinsons sjukdom, utan 33 procent av multipel systematrofi-fallen förbättrades. Förekomst av parkinsonistiska symtom hos patienter med essentiell tremor – 1/3 av undersökta tremorpatienter hade också parkinsonistiska symtom. Förslag att såväl viltremor, bradykinesi och rigiditet måste föreligga samtidigt med rörelseförstärkt tremor för att kvalificera för båda diagnoserna samtidigt. Progressionen av essentiell tremor över tid – spridning till flera anatomiska sites visades. Kliniska och patologiska observationer vid "octogenerian parkinsonism" – det vill säga Parkinsons sjukdom som debuterar efter 80 års ålder. Med tanke på att detta är den starkast växande åldersgruppen och parkinsonism ökar med åldern är studien intressant, då Rajput et al visade att samtliga svarade på levodopa (30 fall, 70 procent med Parkinsons sjukdom som enda diagnos). I en annan liten studie med 6 autopsier har samma team visat att den initiala fasen av Parkinsons sjukdom tycks karaktäriseras av defekt "vesicular dopamine storage". I den digra produktionen av vetenskapliga artiklar från detta lilla forskningscentrum i det glesbefolkade Canada hör även en studie på biokemiska aberrationer vid essentiell tremor. I 10 fall av essentiell tremor, 10

Parkinsons sjukdom och 10 friska kontrollhjärnor har påvisats reducerade nivåer av GABAa- och GABAb-receptorer jämfört med såväl Parkinsons sjukdom som kontroller. En i sanning diger och grundläggande forskning, en livsgärning som nu belönades med MDS' fina pris!

Som Junior Award Lecture presenterade Ziv Gan-Or, MD, PhD vid Montreal Neurological Institute, McGill University "Full sequencing and GWAS (genome-wide association studies) markers analysis of SNCA and progression to synucleinopathies". Det är sedan tidigare visat att genetik triplication **SNCA** locus orsakar Parkinsons sjukdom – en fördubbling av alfasynukleinnivåerna i blod. REM-sömnstörning som prodromalsymtom till Parkinsons sjukdom har fått ett alltmer ökat intresse. Naturligtvis för att i dessa tidiga skeden av sjukdomen kunna intervensera och mildra eller helst helt stoppa neurodegenerationen.

REM-sömnstörning drabbar 0,3–1,2 procent av befolkningen, 2–8 gånger fler män än kvinnor. Tillståndet har visat sig vara en stark indikator för utvecklingen av synukleinopatisyndrom såsom Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens eller multipel systematrofi. Detta sker inom loppet av 10–12 år och förekommer vid 40, 45 och 15 procent vid Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens respektive multipel systematrofi. Självklart är området högtintressant för att komma vidare i studier vid tidig, subklinisk Parkinsons sjukdom. Som kandidatgener har studerats GBA, LRRK2 och APOE.

Fynden som nu gjorts inom denna del av genetiken för att identifiera genloci i SNCRI som har aberrationer hos REM-sömnstörningsdrabbade kan komma att ha en stor betydelse för att kunna finna metoder att "släcka" eller inaktivera kritiska segment. Som Chairman Stan Goetz riktigt påpekade är det ju oerhört viktigt att försöka i denna population av REM-sömnstörningsdrabbade finna de individer som efter lång uppföljning INTE transformeras till Parkinsons sjukdom. Kombinerade data av denna typ, andra kända prodromalsymptom och genetiska markörer kommer att leda till en bättre identifiering av individer med snabb konversion till Parkinsons sjukdom och därmed för framtida studier. (Materialet presenterades också i poster 1054. Går att hämta bland abstracts.)

ULTRALJUD SOM ICKE-INVASIV OPERATIONSMETOD

En andra Junior Awards Lecture hölls av Raul Martinez Fernandez och handlade om en genomförd pilotstudie med fokuserat ultraljud som icke-invasiv operationsmetod för subthalamotomi. Åtgärden görs med MRI-guidning. I en 12 månaders uppföljning har man sett påtagligt förbättrad tremorscore på affekterad sida (n=56) jämfört med shamåtgärdade (placebo) (n=20). Detta vid essentiell tremor.

Med samma metod vid farmakologiskt insufficient kontrollerad Parkinsons sjukdom med uttalad asymmetri såg man över 50 procents förbättring i UPDRS del III (i off-fas) med 12 månaders uppföljning, 71 procents minskning i rigiditetsfynd och 77 procents sänkning i tremor-score, dvs mycket lyckade resultat. Man har ännu inte genomfört detta med bilateralt angreppssätt – med tanke på sjukdomens propagation kontralateralt torde detta bli nästa steg i denna teknikutveckling.

Glenda Halliday, Sydney, Australien gav en föreläsning med titeln "Clues to Parkinson's disease mechanism from the types and patterns of cellular pathologies in the brain". Sjukdomar i hjärnan påverkar vissa regioner mer än andra och utvalda celltyper selekteras i respektive angripna region. Det som verkligen behövs är in vivo-biomarkörer. Påverkade delar av hjärnan behöver analyseras gruppvis beroende på tillstånd som studeras, cell till cell-förändringar respektive intracellulära cellförändringar behöver studeras systematiskt. Jämförande studier över tid – atrofiutvecklingshastighet vid olika kliniska tillstånd och åldrar. Studier av vilka typer av neuron som angrips vid respektive sjukdomar, dopaminneuron vid Parkinsons sjukdom, neuron i basala ganglier/cerebellära neuron vid multipel systematrofi, frontallobsdemens och corticala neuron samt neuron i hippocampus vid Alzheimers sjukdom. Den selektiva neuronförlusten är ofta avsevärd vid klinisk debut. Ofta drabbas en celltyp och neuronförlusten är inte alltid kopplad till proteindeposition i neuron (exempelvis parkinsonmutationer). Lewy body-depositionen är tidsmässigt starkt korrelerad till ökad ålder och såväl Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom som parkinsonsdemens har ackumulation av dessa inklusionskroppar, stigande med ökad ålder. Vid parallell alzheimerutveckling hos parkinsonspatienter blir också spridningen av dessa inklusionskroppar distribuerade på annat sätt än vid renodlad Parkinsons sjukdom. Vid 70 års ålder finns i human hjärna normalt en betydande ackumulation av betaamyloid och tau, men ej av alfasynuklein (normalpopulation). I hjärnvävnad från parkinsonspatienter ser man däremot skillnad i temporala profiler avseende deposition av alfasynuklein, långsammare deposition vid tidigare insjuknande än vid insjuknande i senare åldrar. Glenda Halliday visade sedan i en serie fina illustrationer själva tillkomsten av utmognade Lewy bodies, med inlagring av ubiquitin, "compaction" och så vidare. Cirka 10 år tar det för skapandet av dessa inklusionskroppar från start. Cell till cell-spridningen diskuteras – sker den via intern spridning eller som extern prionliknande katalysation. Likaså tycks endast en celltyp drabbas i (referens Walsh and Selkoe 2016). Intressant är också att alfasynuklein ser olika ut i Parkinsons sjukdom visavi multipel systematrofi, koncentrationerna är olika och drabbade cellinjer är olika. En annan fråga är reaktiva mikroglia's roll i patogenesen. Man ser hur dessa ökar och ansamlas runt neuralt alfasynuklein vid sjukdomsprogression. Likaså att mängden fagocyterande mikroglia korrelerar med densiteten av protoplasmatiske astrocyter.

Som läsaren registrerar så har "upplösningsförmågan" i studierna av mekanismerna bakom dessa sjukdomar på senare år ökat dramatiskt, vilket självklart inger mycket hopp inför framtiden i framtagande av kliniska studier på området.

Ytterligare fördjupning i området på molekylär nivå fick kongressdeltagarna på "Plenary Session" med titeln "Disease Mechanisms of Parkinson's Disease: From Cell to System", där Anthony Shapira, London, Matthew Seaman, Cambridge gick igenom den så kritiska lysosomal dysfunktionen och relevans av GBA (gener som kodar för glukocerebrosidas), axonal transport och membrane sorting samt Andrew West, Birmingham, Alabama, USA om neuroinflammation och potentiella angreppssätt på dessa "kroppens för-

svarsförsök mot skador på molekylär neuronivå, som tyvärr kan medföra ytterligare skador i kaskaden av inflammatoriskt svar. För alla och envar en nyttig föreläsning på molekylärnivå, där man som kliniker tvingas sätta sig in i den komplicerade värld av extremt finstämda dynamiska jämviktslägen som råder inom cellbiologins värld.

För att lättare förstå fortsättningen introduceras några viktiga förkortningar: GBA = gener som kodar för glukocerebrosidas; GCase = enzymet glukocerebrosidas.

Omsättning/passage av proteiner (trafficking) av det intracellulära lysosomet och den endosomala funktionen: fagocytos sker av cellens restprodukter såsom alfasynuklein via autofagosomer och lysosomer till autolysosomer. Chaperoner kan också sortera bort alfasynuklein via en särskild transport. Dessa nätverk av utmognande endosomer och autofagosomer samt amfiosomer landar i lysosomer och utgör cellens reningsverk. Olika defekter har identifierats i denna recycling-process. Fungerande lysosomer bygger på intakt GCase som alltså är kodat av GBA. Där detta ej föreligger ansamlas alfasynuklein. I dag känner man till en hel del om generna som kodar för olika lysosomal funktioner. I fall av defekter i GBA ser man att nästan 1/3 av individerna vid 80 års ålder har utvecklat Parkinsons sjukdom. Bland parkinsonspatienter vet man att 10–25 procent har mutationer i GBA, även Lewy body-demens har dessa associationer. Vanligaste mutationerna i GBA kallas N3070S och L444P. E326 sägs vara en modifierande faktor. En hypotes är att grad av mutationer i dessa loci korresponderar med grad av sjuklighet i Parkinsons sjukdom. Känner vi som kliniker igen dessa patienter? Svar, nej. De har en något tidigare debut, snabbare progression, de har samma svar på levodopa inklusive komplikationsutveckling. En studie visade att 17 procent av patienterna som behandlades med DBS hade dessa mutationer. Som, liten repetition, alltså ledde till en defekt lysosomal funktion. GCase-koncentrationen är alltså lägre i GBA-positiva hjärnor, 58 procent lägre halter i substantia nigra och 48 procent lägre i striatum. Men ... även i hjärnor från individer med Parkinsons sjukdom utan mutationer i GBA är det visat 1/3 lägre halter av GCase ... GCase-koncentrationerna sjunker med stigande ålder. Alcaly and Bain visade 2015 vackert hur nivåerna av GBA hos icke-bärare av mutationen, heterocygoter respektive homocygoter av GBA hade sjunkande nivåer av GCase i perifert blod (alla med klinisk Parkinsons sjukdom). Således finner man ett par mycket viktiga interconnections: Mutationer i SNCA vet vi leder till triplication av alfasynuklein med stigande halter och ökad sjuklighet i Parkinsons sjukdom men också att mutationer i GBA som leder till sänkta GCase-nivåer, via defekt lysosomal aktivitet leder till att de drabbade neuronens förmåga att ta hand om alfasynuklein minskar. Bildning av oligomerer, amyloid, felveckat alfasynuklein och så småningom utmognade Lewy bodies blir följden. Tänkbara kliniska studier berör GCase-aktivering, till exempel saposin C, rapamycin som förmår katalysera makroautofagi. Ambroxol, conduritol beta-epoxid, har i försök visat sig öka GCase-aktiviteten. Det har också visat sig sänka halterna av synuklein i både kontroller och vid Parkinsons sjukdom (djurmodeller). Rockenstein et al visade 2016 i försök på möss samma "räddningsmekanismer" med vektorburet GBA.



I studien AiM-PD (Ambroxol in Modification of Parkinson's Disease) med namn som Schapira, DeSouza, Khengar med flera studeras nu effekterna i klinisk studie. I en annan GZ/SAR402671 (Sanofi) studeras GCsynthasehämmare i en fas II-studie.

Retromer – ett "key endosomal protein sorting machinery" och dess inflytande på Parkinsons sjukdom och vår förmåga att gå in och påverka denna intracellulära mekanism beskrevs av Matthew Seaman. Ett proteinkomplex med bindning till endosmala membranet (VPS35, VPS26 resp. VPS29) var beteckningar på komponenter i detta komplex. Defekter i retromer leder till störningar i utbytet mellan golgiapparat, endosom och lysosom. Mutationer i VPS35 har visat kopplingar till så kallad late-onset Parkinsons sjukdom. Kanske närmar man sig nu epicentrum i parkinsonpatologin när man nu visat dessa mutationers inverkan på det lysosomala och därmed neuronala försvaret av alfasynukleïnackumulering. Modulering av retromerfunktionerna kan vara en framtida väg för utveckling av behandling vid neurodegenerativa sjukdomar ...

Teaching Courses

Ett exempel på en mycket välbesökt teaching course var området "How to Evaluate and Treat Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease".

Prof. Christoffer Mathias, London fokuserade på området ortostatisk hypotension, då detta är ett mycket påtagligt och för många drabbade ett plågsamt tillstånd med hög risk för fall och skador associerade med fall. Förekomsten i studier

varierar, men upp till 40 procent av parkinsondrabbade är en trolig siffra. Adrenalin- och noradrenalin-nivåerna i plasma är sänkta vid dessa tillstånd. Kliniska läkare och team rekommenderas 24 timmars ambulatorisk blodtrycks- och hjärtfrekvensmätning.

Den cerebrala hypoperfusionen som tillståndet leder till ger yrsel, synrubbning, kognitiv påverkan men också allmänna symtom som fatigue, känsla av svaghet och till och med oliguri på grund av bristande njurperfusion. Vid födointag upprätthålls hos icke-drabbade ett normalt blodtryck, men vid Parkinsons sjukdom och associerade sjukdomar ser man tydliga blodtrycksfall. Som adderande riskfaktorer nämns tidpunkt på dagen (morgnar), fysisk utmattning och värme. Icke-farmakologisk behandling innefattar vätskeintag och stödstrumpor. Av läkemedel används som bekant fludrocortisone, midodrine, pyridostigmin, desmopressin med flera. Droxidopa (L-DOPS) är effektivt men mycket dyrt (Sverige).

Posters

I vanlig ordning fanns ett omfattande posterprogram selekterat i ämnesområden. Ett urval nedan med fokus på svenska forskares presentationer följer nedan.

Av oss seniorer noterades Peter Hagells poster, där man berörde just förekomsten av **subcutana noduli** vid apomorfinbehandling och hur detta i presenterad studie visade skillnader mellan olika beredningarna av apomorfin. Noduliproblematiken är som bekant väl värt att arbeta vidare med för bästa outcome i subkutana beredningar av CDS (continuous dopaminerg stimulation).

Undertecknad visade den kliniska användbarheten av **Well-Being-Map™** för patientens egen registrering av mest besvärande symtom, motoriska men inte minst icke-motoriska. Signifikanta skillnader mellan genuin och sekundär parkinson avseende icke-motoriska symtom kunde vi ej påvisa i denna studie. Uttalade skillnader mot vår ålders- och könsmatchade kontrollgrupp påvisades i de flesta items mot både genuin och sekundär parkinson. Well-Being Map visade sig vara lätt för de allra flesta patienter att fylla i. Min egen erfarenhet är att denna "PER", patientens egen registrering, är en stor hjälp för att snabbt komma till de för patienten mest bekymmersamma symtomen i patientmötet. Förhoppningsvis kan hjälpmedlet implementeras i Svenska Neuroregisters parkinsondel.

Av mina forskarkollegor sticker postern ut som i samband med MDS publicerades i Brain doi:10.1093/brain/awx118:

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Yashar Zeighami, Alain Dagher and Ronald B Postuma.

Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression.

Att de kliniska manifestationerna av Parkinsons sjukdom skiljer sig mycket mellan individer är välbekant. Detta faktum ställer än större krav på forskningen och klinikern att kunna identifiera subtyper av parkinson för att kunna prediktera progression och bakomliggande patofysiologi.

"*Parkinson's Progression Markers Initiative*", man kan drista sig till att beskriva denna som en motsvarighet till ett kommande mer komplett svenskt Parkinsonregister inom "Svenska Neuroregister". Denna användes för att extrahera "clinical characteristics, neuroimaging, biospecimen and genetic information" och klassificera 420 de novo Parkinsons sjukdom med drygt två års uppföljning i ett prospektivt anslag. En motorisk summa samt tre icke-motoriska symtom: (*cognitive impairment, rapid eye movement sleep behaviour disorder och dysautonomia*) användes. Omkring hälften kunde klassificeras som "**mild motor-predominant**", 52 som "**diffuse malignant**", dessa hade de lägsta nivåerna av betaamyloid i liquor. Denna mer maligna subgrupp hade också högre grad av atrofiska förändringar på MRI. Efter 2,7 års uppföljning hade denna kohort en högre grad av kognitiv försämring, ett lägre dopaminupptag på DatScan och "Global Composite Outcome" var sämre i denna grupp. Författarna vill på basen av dessa fynd nu introducera ett nytt sätt för klinisk subtypning av Parkinsons sjukdom på basen av denna kombination av kliniska kriterier och skuggmarkörer.

Behandling

Dopaminerga targets är fortfarande i fokus vid utveckling av läkemedel vid Parkinsons sjukdom. De nya administrations-sätten – nu även subkutant levodopa i infusion (studier pågående), se nedan. De större genombrotten som nu har gjorts avseende genetiska mutationer och cellbiologiska konsekvenser av dessa störningar har avslöjat många nya mål för sjukdomsmodifierande behandlingar. Att angripa alfasynuklein med immunoterapi har startat lovande i tidiga kliniska studier. Exempel är just avslutade Affitope PD01A och PD03A, fas 1/2, PRX002 med monoklonala antikroppar, fas 2, pågående, samma med BIIB054. Planerat är fas 1-studier med

NPT200-11, alfasynukleinaggregatmodulering, liksom AN-LE138b. GCase-stimulerande studier är i fas 2, Ambroxol och GZ/SAR4027671, båda rekryterar patienter för närvarande.

I behandlingsstrategierna som rör kontinuerlig dopaminerg stimulering kommer nyheter kontinuerligt. Det israeliska företaget Neuroderm genomför för närvarande flera studier inom området **subkutant levodopatillförsel**, dels i form av säkerhetsstudier och dels i form av jämförande studier med intrajejunalt tillfört duodopa i fas 2-studie (n=15). I en 24 timmars infusionsstudie (ND0612H) har man funnit minskad OFF-time och morgonakinesi. 42 procent av studiepatienterna erfor komplett remission av OFF-time.

I samma avsnitt är värt att beskriva det danska företaget ConvaTec och "**neria guard infusion set**" vid pumpbehandling subkutant. Testat för apomorfinberedningar tror jag detta kan vara ett riktigt bra steg framåt i parkinsonpatienternas verktygslåda med dess mjuka kanylinfusionsset för applicering på bukhuden. Ingen nål synlig, ett enkelt tryck som snabbt skjuter in en 6 eller 9 mm lång plastnål. Denna är under utveckling för att studera om man kan komma vidare för att undvika de subkutana noduli som hos vissa patienter blir besvärande efter längre tids behandling.

I behandling av chorea vid Huntingtons sjukdom introduceras deutetrabenazin (Austedo). I tablett-doser från 6–24 mg x 2. Förskrivare måste ha hög observationsgrad avseende risk för depression eller självskadebeteende, men har i fall av svår chorea god effekt på överrörelseproblematiken enligt producenten (TEVA).

Det San Diego-baserade företaget Neurocrine lanserar **Ingrezza vid tardiv dyskinesi** – ett välkänt och potentiellt kroniskt problem vid användning av dopaminreceptorblockerande läkemedel såsom antipsykotika eller metoklopramid. Valbenazin (Ingrezza) är en hämmare av vesikulära monoamintransportörer (VMAT2), som efter titrering och iakttagande av sedvanlig observation på biverkningar doseras 40 mg x 2 dagligen. Med till synes goda effekter – visade i flera studier – på dyskinesiproblematik vid dessa tillstånd.

Det goda ätandet vid Parkinsons sjukdom: www.myperfectdish.eu är en hemsida som lanseras av Zambon. Denna innehåller många recept och goda råd om hälsosam mat vid Parkinsons sjukdom. Sidan stöds av EPDA (European Parkinson's Disease Association):

GENETIK OCH BEHANDLING

Kanske ändå lite av det mest innovativa och hoppfulla presenterades på onsdagsmorgonens föreläsningar. Att återskapa sina gamla cellbiologiska kunskaper i kombination med goda föreläsares förmåga att snabbt sätta lyssnarna in i de genetiska, molekylära och cellbiologiska så viktiga områden som vi måste förstå när vi sannolikt ganska snart har tillgängliga terapier av immunologisk typ. Även förmåga att stimulera fungerande lysosomal aktivitet i trafficking-mekanismerna mellan golgiapparat, endoplasmatiskt retikel och lysosomer. Att förstå LRRK-genernas expression och mutationer i dessa geners förmåga att störa omhändertagandet av alfasynukleinprodukter. Också att förstå att så kallade "wildtype-GCase" med spontan Parkinsons sjukdom utan dessa mutationer har

likartade störningar i autofagocytos och elimination av skadliga restprodukter. Det innebär att inte bara muterad Parkinsons sjukdom är mål för dessa behandlingar framåt.

Sambandet mellan Parkinsons sjukdom och Gauchers sjukdom (Mb Gaucher går ofta med parkinsonistiska symptom för kliniker med tränat öga) – en inlagringssjukdom med sfingolipider – visar också på de potentiella bieffekter som måste hanteras och elimineras i samband med lansering av denna typ av interventioner. Vi vet fortfarande ganska lite om injektionsplats, volymer av aktiv substans och till vilka patienter (Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens, REM-sömnstörning) dessa vaccinationer ska ges.

Small molecule-aktivering av GCase (se ovan) reducerar otvetydigt nivåerna av alfasynuklein och lipidsubstrat i åldrade triplication neurons (dvs neuron med patologiskt ökad produktion av alfasynuklein). High tech i sammanhanget är att biokemisterna nu måste bli helt säkra på vilka delar av glukocerebrosidasmolekylerna som fäster vid enzymet. Det rör sig som alla förstår om intervention i humana cellbiologiska system som förekommer i hela kroppen.

LATE BREAKING NEWS IN MOVEMENT DISORDERS

Inleddes av en av få skandinaviska föreläsare, Per Borghammar, Dep. of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus University Hospital, Danmark.

Mycket uppskattad genomgång av imagingtekniker vid movements disorders, ett särskilt utmanande kapitel. En genomgång av imaging av alfasynuklein och tau, imaging av

neurodegenerativa processer inom autonoma nervsystemet, noradrenerg skada, in vivo Braak-staging med PET/ SPECT/ MRI samt imaging av funktionell deficit – i detta fall gastrointestinal dysfunktion.

Då det leder för långt att i detalj redovisa föreläsningen kan dock ett av flera "take home messages" vara att symptom som obstipation vid Parkinsons sjukdom beskrivs av 1/3 av patienterna, men med objektiv imaging ser man detta i nästan 80 procent av fallen. Hyposmi anges av 50 procent, men med objektiva lukttest upptäcks det i 80 procent av fallen. Ju tidigare man i framtiden behöver med säkerhet objektivisera prodromala former desto viktigare med objektiva verktyg.

Redovisningen skulle naturligtvis kunna fortsätta lika många sidor till, men för att bespara läsaren av detta referat allt för mycket episodiska intryck och beskrivningar kan jag bara rekommendera att det kommer ytterligare medlemmar och deltagare till MDS.

Från en av 51 svenska, 1.800 europeiska och nu knappt 7.000 globala medlemmar i MDS.



ÖRJAN SKOGAR

Överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov
orjan.skogar@rjl.se

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

Instruktionsfilmer inom mer än 40 terapiområden
NEUROLOGI: migrän, multipel skleros och parkinsons sjukdom

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt





Svenska Neurologföreningens Neurologivecka arrangerades för tredje gången den 8–12 maj i Göteborg, med Sahlgrenska Universitetssjukhuset som lokal arrangör. Veckan bjöd, föga överraskande, på neurologisk fortbildning av högsta klass, kollegialt samkväm och varierad väderlek värdig västkusten. Här är en sammanfattning av **Johan Zelano, Ulrika Lindgren, Caroline Ingre** och **Anneli Ozanne**.

Mötets officiella tema var ”Spanning i framtiden” och formatet var det numera välbekanta, med halvdagar fördelade på diagnossällskap och lokal arrangör. Kongresslokal var Chalmers Lindholmens konferensanläggning på Norra Älvstranden, en expansiv stadsdel förbunden med stadskärnan genom avgiftsfri färja. Denna användes bland annat för transport till välkomstmottagningen som hölls i Chalmersska huset vid hamnkanalen. Representer för Göteborgs stad och Västra Götalandsregionen välkomnade mötesdeltagarna

som också fick sig lite lokal historia till livs. Chalmersska huset byggdes efter en stor stadsbrand i Göteborg 1802 och speglar med sina över tusen kvadratmeter – för ett ensamhushåll – den enorma förmögenhet William Chalmers gjorde sig som överliggande superkargör för Ostindiska Kompaniet i Kanton. Vid hans död 1811 var Sahlgrenska sjukhuset en stor förmånstagare i testamentet, men pengarna räckte också till att grunda nuvarande Chalmers tekniska högskola.

MÅNDAG 8/5

ST-DAGEN

Neurologiveckan inleddes under måndagen med en ST-eftermiddag på temat neuroonkologi. Ett fyrtiotal ST-läkare från olika delar av landet samlades för att ta del av utbildningsprogrammet. Anja Smits, neurolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, inledde med en presentation kring bakgrund, epidemiologi och klassifikation av hjärntumörer med tyngdpunkt på låg- och högmaligna gliom. Man går mer och mer mot att klassificera tumörtyper med molekyllär diag-



Spaning i framtiden: **Svenska Neurologiveckan 2017 i Göteborg**

nostik som tillägg till den histopatologiska diagnostiken och behandlingen blir mer individanpassad. Under 2016 publicerade WHO en ny klassifikation av tumörer i centrala nervsystemet, som tar hänsyn till både tumörens genotyp och fenotyp. I den svenska kliniska vardagen har undersökning av genen för IDH (isocitratdehydrogenas) blivit standard och frånvaro av mutation talar för en högmalign tumör även om histologin ser lågmalign ut. Ytterligare diagnostik som används innefattar analys av codeletion i 1p/19q som föreligger i oligodendrogliom. Liksom tidigare undersöks metyleringsgraden av MGMT-promotorn (metylguanin-DNA metyltransferas) och en hög grad av metylering talar för bättre svar på behandling med alkylterande cytostatika. Ytterligare markörer och genetiska förändringar används också allt mer, men många är

än så länge främst i forskningssyfte, exempelvis EGFR (epidermal growth factor) och p53.

Efter detta följde grupparbete med utgångspunkt i patientfall indelade i låg- och högradiga gliom. Utöver noggrann genomläsning av artiklar som skickats ut på förhand och kompendier, blev det diskussion kring handläggningssätt på olika sjukhus, både rent medicinskt men även i omhändertagandet med tumörteam, avdelningsplatser med mera.

Asgeir Jakola, neurokirurg, och Katja Werlenius, onkolog, båda från Sahlgrenska Universitetssjukhuset, bildade sedan en multidisciplinär panel tillsammans med Anja Smits. Patientfallen som förberetts i grupparbetet diskuterades i helgrupp med svar och genomgång av panelen. Det blev givande diskussioner kring handläggning av äldre patienter

med högmaligna gliom med eller utan metylering av MGMT-promotorn, vikten av resektion och betydelsen av patientens egen åsikt om behandling. Även nya rön om att äldre patienter kan vara betjänta av en kortare strålbehandling i kombination med temozolomid jämfört med ordinarie längd av strålbehandlingen diskuterades. Slutligen uppmanades ST-läkarna att delta i neuroonkologisk verksamhet, exempelvis multidisciplinär tumörond, på hemmakliniken och att följa egna patienter över tid med stöd av äldre kollegor.

TISDAG 9/5

SVENSKA MIGRÄNSÄLLSKAPET

Tisdagens vetenskapliga program inleds av Svenska Migränsällskapet, med huvudtema trigeminala autonoma cefalalgier. Inledningsvis talade Lars Edvinsson från Lunds universitet målände

om sitt arbete med CGRP (kalcitonin-genrelaterad peptid) vid migrän och hur kunskapen om denna vuxit via experimentella djurförsök på 80-talet till senare kliniska experimentella studier och försök med behandling. Anna Steinberg från Karolinska Universitetssjukhuset talade därefter huvudsakligen om Hortons huvudvärk och betonade tidsförloppet vid ett typiskt kluster. Ofta ökar attackernas frekvens och allvarlighetsgrad vid uppbyggnaden av ett kluster och att det därför är viktigt att ha strategier och kommunikationsvägar för att snabbt sätta in förebyggande behandling. Klinisk diagnostik vilar på anamnes och status, men i ett flertal fall illustrationer betonades vikten av ögonbedömning och MR. Det senare rekommenderas i samtliga fall, eftersom i princip all trigeminal autonom cefalalgi kan vara sekundär. Behandlingstrappan rekapitulerades därefter. Av farmakologiska alternativ är subkutana eller nasala beredningar av triptaner att föredra, medan opioider inte har större effekt. Steroider i nedtrappning under verapamil i upp-trappning (med regelbunden EKG-övervakning för att upptäcka kontraindicerande AV-block) är en modell av förebyggande behandling som ofta används i svårare fall. Topiramat nämndes som alternativ. Därefter talade Ingela Nilsson Remahl från Karolinska Universitetssjukhuset om diagnostik och behandling av SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing)/SUNA (with cranial autonomic symptoms) – två icke-indometacinkänsliga huvudvärksformer.

SWEMODIS

För tisdag eftermiddag ansvarade SWEMODIS (Swedish Movement Disorders Society). Det valda temat var atypisk parkinsonism. Håkan Widner från Skånes universitetssjukhus inledde med att tala översiktligt om den diagnostiska processen vid misstänkt atypisk parkinsonism. Christer Nilsson från Skånes universitetssjukhus, Per Svenningsson från Karolinska Universitetssjukhuset och Björn Holmberg från Sahlgrenska Universitetssjukhuset föredrog därefter utredning och behandling vid progressiv supranukleär pares, kortikobasal degeneration, respektive multipel system-



Håkan Widner



Ingela Nilsson Remahl



Christer Nilsson

atrofi. Samtliga föreläsare betonade vikten av en tidig diagnos för att patienten tidigt ska kunna få rätt behandling och hjälp. Eftersom tillstånden är progressiva och i sena stadier inte sällan innebär nedsatt autonomi, lyfte särskilt Björn Holmberg vikten av tidig planering för att maximera patientens möjligheter att medverka i vården. Planering bör framför allt göras medan patienten fortfarande själv kan uttrycka sin åsikt. Björn Holmberg resonerade kring om handläggningen av atypisk parkinsonism kanske skulle kunna dra nytta av lärdomar om teamomhändertagande och palliativ planering vid långt framskriden sjukdom från exempelvis ALS-fältet.

Ett problem vid atypisk parkinsonism är att de kliniska syndromen endast i begränsad omfattning avspeglar underliggande patologi, vilket försvårar forskning. Således påträffas i obduktionsmaterial en relativt stor andel patienter där det degenerativa tillståndet varit ett annat än förväntat utifrån det

”Ett problem vid atypisk parkinsonism är att de kliniska syndromen endast i begränsad omfattning avspeglar underliggande patologi, vilket försvårar forskning.”

kliniska syndrom patienten uppvisat – ovanlig Alzheimers sjukdom eller blandad patologi är relativt vanligt.

Avslutningsvis talade professor Henrik Zetterberg från Sahlgrenska Universitetssjukhuset och University College London om biomarkörer för neurodegenerativa sjukdomar i likvor och blod. En spännande utveckling pågår, där forskningen nu dels rör betydelsen av olika mönster av parenkymmarkörer, dels möjlighet att mäta dessa i blod. Det senare skulle kunna förenkla diagnostiken avsevärt och möjliggöra tidigare upptäckt.



Per Svenningsson



Björn Holmberg



Henrik Zetterberg



ONSDAG 10/5

SVENSKA MS-SÄLLSKAPET

På onsdagen arrangerade MS-sällskapet en session i debattformat under ledning av Joachim Burman från Akademiska sjukhuset. Temat gällde egenvård – vad patienter själva kan göra för att förbättra sin MS. Vilken grad av evidens och kostnadseffektivitet fordras för att sjukvården ska kunna rekommendera eller avråda från vissa interventioner?

Först på scen var Maria Bäärnhielm från Karolinska Universitetssjukhuset och Peter Sundström från Norrlands universitetssjukhus som diskuterade D-vitamin vid konstaterad MS. I anförandena redogjordes för D-vitaminets metabolism och att forskningsläget är öppet för tolkning. Avseende metabolism betonades betydelsen av hudfärg, vilket gör resultat mellan studier svåra att jämföra. Maria Bäärnhielm framhöll att cancerrisken med substitution är ofullständigt beskriven, men att oroande resultat finns från observationsstudier. Möjligheten finns också att låga D-vitaminvärden är en generell markör för ohälsa, vilket inte behöver betyda att



Charlotte Dahle



Jan-Erik Karlsson



Lars Rosengren

substitution motverkar sjukdom. I den efterföljande frågestunden undrade publiken hur man ska göra med de egna barnens D-vitaminsupplement och effekten av solskyddsfaktor orsakade också en – för neurologer – livlig diskussion.

Jan Hillert från Karolinska Institutet talade därefter – oemotsagd – om att registerstudier antyder en positiv effekt av att sluta röka även efter MS-diagnos. I föredraget betonades särskilt att sådan kunskap är möjlig att få fram tack vare den höga kvaliteten på MS-registret och publiken uppmanades att fortsätta registrera patienter. Tack vare registerdata finns också möjlighet att bygga prediktiva modeller, exempelvis kan BMI och rökning ha potentiell effekt på risk. Andra spännande samband gällde inkomst och funktionsnedsättning – vilket från publiken förstärkte frågan om Skatteverket kanske skulle kunna ta över monitorering av sjukdomsaktivitet.

Marie Kierkegaard från Karolinska Institutet presenterades som professor, men förtydligade hastigt att hon inte hade uppnått den graden. Auditoriet hade annars mycket lätt kunnat ta miste, efter en uppskattad föreläsning om fysisk aktivitet, kognitiv dysfunktion och

annat. Ett liknande förhållande finns beskrivet för depressiva symtom, men för gångförmåga och fallrisk är effekterna något mindre. Balansförmågan verkar stärkas av träning specifikt inriktad på balans.

MS-sällskapet avslutade sin halvdag med Charlotte Dahle från Universitetssjukhuset i Linköping, som redogjorde för vad man bör tänka på i mötet med patienter med avancerad immunterapi. Hon framhöll noga att risker med avancerad immunterapi inte får skymma dess fantastiska nytta. I allmänhet kan avancerad terapi ge infektionskänslighet, reaktivering av latenta infektioner eller autoimmunitet. De varierande symtombilderna vid infektioner med herpes, JC-virus, hepatit eller cytomegalovirus (CMV) gicks igenom och fördelar med polymeraskedjereaktion (PCR) jämfört med serologi framhölls vad gäller diagnostik. Överlag gäller det att inför avancerad immunterapi försöka identifiera patientens ”infektions- och immunprofil”. För vilka virus finns immunitet? Vilken är tuberkulosstatus? Man bör också tänka på att kvardröjande effekter av immunterapi kan kontraindicera levande vacciner.

”Nya rön om god effekt av endovaskulär behandling jämfört med trombolys vid större embolisk stroke har ökat vikten av bra logistikkedjor och beslutsstrukturer för att snabbt transportera rätt patienter till rätt sjukhus.”

fatigue vid MS. Man vet i allmänhet att stillasittande och inaktivitet ökar såväl morbiditet som mortalitet och att MS-patienter är fysiskt inaktiva upp till 85 procent av dygnet – att jämföra med 50 procent för en normalpopulation. Samtidigt är evidensläget oklart vad gäller effekten av fysisk aktivitet vid högre sjukdomsgrader med större funktionsnedsättning. Metaanalyser förefaller visa att allsidig träning (kombination av styrka och kondition) har effekt på fatigue, även om reservationer krävs då primärt utfallsmått i studierna ofta varit något

NEUROKLINIKEN GÖTEBORG

Det lokala programmet bestod av en kavalckad av göteborgsneurologer sorterade under två teman – stroke och moderna behandlingar. Stroke modererades av Maria Davidsson och Petra Redfors. Jan-Erik Karlsson och Lars Rosengren talade om jämlik trombektomi och beskrev arbetet regionalt och nationellt med att uppnå god täckning av ambulans eller helikopter vid akut stroke. Nya rön om god effekt av endovaskulär behandling jämfört med trombolys vid större embolisk stroke har ökat vikten



Pia Löwhagen-Hendén

av bra logistikkedjor och beslutsstrukturer för att snabbt transportera rätt patienter till rätt sjukhus. En ny riktlinje används nu i Västra Götalandsregionen för direkttriagering av större stroke till Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som har regionens trombektomikapacitet. Lika viktigt är att utflödet av patienter från trombektomisjukhus fungerar för att frigöra kapacitet för nya akutfall. Antalet patienter som behandlas med revaskulariserande terapi i någon form förväntas öka – dels till följd av förbättrad logistik som låter fler nå sjukhus inom tidsfönstret, dels till följd av medicinska framsteg och vidgade indikationer. Perfusionundersökningar i akutskedet kan exempelvis minska beroende av exakt insjuknandetid och utgöra stöd för behandlingsbeslut vid exempelvis wake up-stroke.

Pia Löwhagen-Hendén skulle därefter berätta om AnStrokestudien, där patienter på Sahlgrenska Universitetssjukhuset randomiserats till antingen anes-
tesi eller sedering vid trombektomi. Studien hade dock accepterats för presentation på Europeiska strokekonferensen och föredragshållaren därmed blivit be-

lagd med munkavel. I framtiden kommer Neurologiveckans status förstås att öka, så att valet av möte för första presentation blivit den omvända, men där är vi inte ännu – utan publiken fick nöja sig med inblick i studiedesignen som förberedelse för senare egen läsning. Annika Nordanstig berättade sedan om en studie av snabb karotiskirurgi, där analys pågår.

Turgut Tatlisumak talade om stroke hos yngre och betonade att bakomliggande mekanismer skiljer sig väsentligen från stroke i högre åldrar – exempelvis är genetiska orsaker vanligare. Den samhällsekonomiska betydelsen av stroke hos yngre är betydande utifrån förlorade levnadsår. Med den växande diagnostiska arsenalen är det utredningsmässigt inte längre möjligt att göra "alla undersökningar på alla", utan även hos yngre patienter blir det i ökande grad nödvändigt att låta klinik och initiala radiologiska fynd styra exempelvis genetisk eller invasiv diagnostik. MR är användbart i en större utsträckning än hos strokepatienter i allmänhet och Turgut Tatlisumak menade att det sannolikt finns en fördel med att utredning och behandling centraliseras. Trots att över 200 etiologier till stroke hos yngre påvisats kan man hos en tredjedel av patienterna inte fastställa någon säker orsak.

Markus Axelsson och Filip Bergqvist modererade temat om moderna behandlingar. Clas Malmeström talade först om cell- och immunologiska terapier under rubriken "Celler och antikroppar". Bland behandlingsmodaliteter att hålla ögonen på framöver nämndes CAR (chimieric antigen receptor) och terapeutiska vacciner. CAR innebär att T-celler modifieras så att de angriper exempelvis tumörceller med specificiteten hos en monoklonal antikropp. Christopher Lindberg talade därefter om genmodifierande behandling av neuromuskulära sjukdomar. Sådan har varit aktuell sedan 1980-talet, men immunsvaret har varit ett stort problem. För muskeldystrofier har man lyckats med att åstadkomma så kallad "exon skipping", där en antisense-nukleotid binder till muterade delar av RNA, återställer läsramen och tillåter produktion av ett delvis fungerande dystrofin. Behandlingen är numera godkänd i USA. Andra sjukdomar där framsteg görs är spi-



Annika Nordanstig

nal muskelatrofi (SMA). Bland angelägna frågor finns varför inte alla patienter svarar på behandling och prissättning av preparaten.

Avslutningsvis talade Radu Constantinescu och Kerstin Andrén om strukturerad handläggning av autoimmun encefalit respektive utredning vid misstanke om paramaligna neurologiska symtom. Radu Constantinescu såg ett behov av ett samlat register och standardisering av sjukvården för patienter med autoimmun encefalit. Kerstin Andrén redogjorde för lokala rutiner och att nya riktlinjer för malignitetsscreening vid misstänkta paramaligna syndrom är att vänta från EFNS (Europeiska neurologföreningen) task force 2018.

Efter den lokala eftermiddagen diskuterades strategiska frågor i Neurologföreningen. Anders Svenningsson från styrelsen redogjorde för föreningens arbete med inventeringen av neurologienheter. Många neurologer har i enkätsvar framhållit vikten av att neurologi organiseras som en självständig enhet av adekvat storlek. Per-David Alm från

styrelsen talade om Neurologföreningens nya hemsida.

Onsdagen avslutades med guidad tur på Ostindiefararen Götheborg, en republik av ett skepp med samma namn som efter en resa till Kina förliste strax utanför Göteborgs hamn 1745.

TORSDAG 11/5

SVENSKA EPILEPSISÄLLSKAPET

Epilepsisällskapetets förmiddag hade temat grundläggande utredning av epilepsi hos vuxna. Johan Zelano från Sahlgrenska Universitetssjukhuset talade om differentialdiagnostik, feldiagnostik och vikten av att hantera osäkerhet vid utredning av misstänkt epilepsi. Därtill presenterades den nya kliniska definitionen av epilepsi som medger epilepsidiagnos redan efter ett anfall om risken för fler anfall kan sägas vara tillräckligt stor (>60 procent på 10 år) samt det översättningsarbete av en ny anfallsklassifikation som pågår och väntas bli klar i slutet av 2017. Johan Wikström från Akademiska sjukhuset talade om neuroradiologi vid epilepsi, som behöver inriktas antingen på att hitta farlig or-



Turgut Tatlisumak

sak eller epileptogen lesion. Det förstnämnda är ofta viktigast vid epilepsidebut, medan det senare är angeläget vid fördjupade utredningar av patienter med läkemedelsresistens. Åsa Amandusson från Akademiska sjukhuset talade om EEG och att den nya epilepsidefinitionens kriterium avseende risk för nya anfall inte är automatiskt uppfyllt bara för att det finns epileptiform aktivitet på EEG. Generellt finns en stor variation i EEG-studier som inte sällan blandat vuxna och barn. Efter ett första anfall är metodens känslighet som bäst inom 24 timmar.

Tommy Stödberg från Astrid Lindgrens barnsjukhus talade sedan om genetisk utredning av epilepsi. Helgenomsekvensering med filtrering för epilepsigener är den teknik som dominerar da-

gens genetiska utredningar och de stora datamängderna från varje analys kan ge bioinformatiska svårigheter. En fördel är dock att alla resultat sparas och kan undersökas igen när kunskap om nya sjukdomsgener tillkommit. I dagsläget är genetiska analyser viktigast vid epileptiska encefalopatier, men indikationerna kan komma att vidgas. Maria Strandberg från Skånes universitetssjukhus avslutade eftermiddagen med att tala om Socialstyrelsens pågående arbete med nationella riktlinjer för epilepsi. En första version väntas nästa år.

AKUT NEUROLOGI I SVERIGE – ANS

ANS inledde sin eftermiddag med reklam för ett kommande handläggningsstöd vid status epilepticus i fickformat, som inom kort kommer att kunna be-

ställas. Temat var därefter Yrsel – från akutmottagning till strokeenhet. Jonathan Salzer från Norrlands universitetssjukhus talade tillsammans med Mikael Karlberg från Skånes universitetssjukhus om differentialdiagnostik vid yrsel. Resultat från en studie i Umeå visade att vaskulära riskfaktorer, fokalneurologi i status och tidsförlopp var de viktigaste prediktorerna för stroke som orsak till ett akut vestibulärt syndrom. Mikael Karlberg visade genom fallbeskrivningar HINTS-algoritmens betydelse vid isolerad plötsligt insättande yrsel och föredrog viktiga inslag i anamnestagningen – det är särskilt vanligt att man glömmer bort att fråga om smärta/värk vid yrsel. Frågor om ”när” patienten är yr är överlag betydligt mer pålitliga än frågor om ”hur” patienten är yr.

Katarina Jood från Sahlgrenska Universitetssjukhuset talade därefter om stroke i bakre cirkulationen, vilket utgör en femtedel av alla stroke. I studier har neurologer förvisso befunnits ha något högre träffsäkerhet än andra läkare vad gäller klinisk diagnostik av stroke i bakre cirkulationen, men sensitiviteten är ändå relativt dålig och användningen av MR vid misstänkta fall bör sannolikt öka. Den svåra diagnostiken gör studier komplicerade, så jämfört med stroke i främre cirkulationen är evidensläget sämre vad gäller behandling i akutskedet, men observationsstudier stöder dagens praxis att behandling ges som vid annan stroke (ibland med utsträckt tidsfönster). Intressant nog förefaller återfallsrisken vara större vid stroke i bakre cirkulationen jämfört med främre. I den efterföljande diskussionen betonades åter att anamnesuppgiften om huvudvärk är viktig. Marcus Ohlsson från Karolinska Universitetssjukhuset och Bertil Rydenhag från Sahlgrenska Universitetssjukhuset belyste därefter trombektomi respektive neurokirurgisk behandling av stroke i bakre cirkulationen.

Torsdagen avslutades med en tur med abbonnerad spårvagn från Stenpiren till Svenska Mässan, där konferensmiddag hölls på restaurang Imagine.

FREDAG 12/5

SNEMA

Moderator för dagen var Rayomand Press, överläkare från Karolinska Uni-

versitetssjukhuset. Han är också ordförande i SNEMA (Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen) en grupp med neurologer och neurofysiologer med specialintresse för neuromuskulära sjukdomar. Rayomand Press informerade om SNEMA:s organisation och om hemsidan www.SNEMA.se där flera viktiga dokument som till exempel vårdprogram för olika neuromuskulära sjukdomar finns att ladda ner.

Första talare var Caroline Ingre, specialistläkare från Karolinska Universitetssjukhuset.

Hon talade om incidens (ca 2,75–3,81/100 000) och prevalens (ca 6,61–7,91/100 000) av ALS i Sverige i dag. Vidare talade hon om undervarianter till klassisk ALS – progressiv bulbär pares (PBP), progressiv spinal muskelatrofi (PSMA) och primär lateral skleros (PLS) – och skillnaden i symtom om man drabbas av de olika varianterna. Vidare talade hon även om det olika sjukdomsuttrycket hos patienterna beroende på dominerade påverkan på övre (spastiskt utseende, överdrivna reflexer och positiv Babinski) eller nedre motorneuron (pares, atrofi och fascikulationer). Det talades kort om ALS-kvalitetsregistret där alla ALS-patienter i Sverige ska registreras (<http://www.neuroreg.se/sv.html/motorneuronsjukdom>) och även en del om kommande behandlingar: Radicava (fria radikalneutraliserare), Nuedexta (dextrometorfan och kinidin) och Mastinib (tyrosinkinashämmare). En intressant diskussion var om var ALS faktiskt startar. Dying forward, dying back eller samtidig degeneration kortikalt och perifert. Det finns en utmärkt review att läsa om detta om man är intresserad från Matthew C Kiernan et al, Lancet 2011;377:942-55. För att läsa om spridningen mellan neuron kan man läsa Brak et al. Nature Rev Neurol. 2013.

Caroline Ingre talade vidare om de vanligaste symtomatiska behandlingarna vid ALS och poängterade vikten av att inte låta patienterna förlora i vikt. Ett tätt och tidigt samarbete med dietist är viktigt! Flera studier har visat på ökad överlevnad om man kan hålla BMI >20, öka triglyceridnivåerna eller LDL/HDL-kvoten (Dorst et al. 2010 och Dupuis et al. 2008 m.fl.).

För att följa ALS-patienterna används skalan ALSFRS (ALS Functional Rating Scale) för kroppsliga funktioner och ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) för kognitiva funktioner. Både skalorna på svenska och manualer för hur man utvärderar dem finns/kommer inom kort finnas på SNEMA:s hemsida; www.SNEMA.se.

Nästa talare var Lars-Gunnar Gunnarsson, biträdande professor från Örebro universitet. Han talade om riskexponering och ALS. Lars-Gunnar Gunnarsson beskrev hur han och kollegan Lennart Bodin skapat ett protokoll för kvalitetskontroll av publicerade riskartiklar att användas vid systematiska översikter och metaanalyser. Protokollet finns publicerat i Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analysis. Scand J Work Environ Health 2017;43(3):197-209. Han gick igenom hur de poängsatte olika artiklar och varför bara hälften klarade kvalitetskraven.

2014 presenterade de metaanalyser på kvalitetsgranskade artiklar publicerade senast april 2014 (Gunnarsson LG, Bodin L. Arbete och Hälsa 2014;48(2):1-65) över samband mellan ALS och granskade riskfaktorer. Nu har nya metaanalyser genomförts på kvalitetsgranskade ALS-artiklar och med reviderat protokoll, inkluderande publikationer till och med januari 2017. 36 av 80 publikationer uppfyllde villkoren för acceptabel vetenskaplig kvalitet. Manus för publikation kommer färdigställas under våren och submitteras till internationell tidskrift under sommaren 2017. Resultaten visade på tydligt samband mellan två exponeringar och ökad risk för ALS – bly (riskkvot 1,90 [$p<0,05$]) och mycket hård fysisk aktivitet (riskkvot 1,90 [$p<0,05$]). Lars-Gunnar Gunnarsson avslutade med att konkludera att orsaken till att insjukna mest sannolikt är ett samband mellan miljöexponering och genetik och rekommenderade tre artiklar för den intresserade: Wang MD et al. A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Occupational and Environmental Medicine

2014;56:1235-1242; Wang MD et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. Neurotoxicology 2016 (Epub ahead of print), samt Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F & Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Clin Epidemiol 2015;7:181-193.

Sista talare var Thomas Brännström, professor i patologi från Umeå universitet. Han började med att berätta om den mycket viktiga upptäckten att mutationer i Cu/Zn superoxiddismutasgenen är associerade med familjär ALS (Rosen et al. Nature 1993). Det har nu identifierats mer än ett 20-tal olika gener med mutationer associerade med ALS, och 183 mutationer i själva SOD1-genen. Vill man hitta mer information om de olika mutationerna, kan man besöka http://alsod.iop.kcl.ac.uk/Overview/gene.aspx?gene_id. Thomas Brännström berättade vidare att arbetet med SOD1 startat tidigt i Umeå och att de i forskargruppen bara två år senare identifierade en homozygot mutation som heter D90A (Peter M Andersen et al. Nat Genet 10, 61-66, 1995), som är associerad med en långsam, spinal ALS med atypiska symtom som blåsläckage och sensoriska symtom. Vid obduktioner av patienter bärande på en SOD1-mutation kunde inklusioner av felveckat SOD1 identifieras i de främre motorneuronen (Jonsson et al. Brain 2004;127:73-88).

Teorin utvecklades sedan till att alla ALS-patienter (både familjära och sporadiska) har felveckad SOD1 i sina motorneuron, och experimenten fortsatte med sporadiska patienter, där de också kunde identifiera inklusioner (Karin Forsberg et al.). Sammantaget kom de fram till att inklusioner av aggregat bestående av SOD1 i motorneuronen är kännetecknet för ALS! Thomas Brännström beskrev sedan hur de framställde transgena möss och att mössen som fick humana ALS-mutationer insjuknade i en ALS-liknande sjukdom, samt att mössens motorneuron liknade människornas vid obduktion. Han beskrev ett flerårigt arbete med att ta fram antikroppar riktat just mot felveckat SOD1, som ackumuleras i hjärna och ryggmärg (CNS), trots att högre nivåer av friskt SOD1-protein finns i andra organ. De

identifierade att det var olika lång överlevnadstid hos mössen och har nu kunnat identifiera två olika "Strains = stammar" av aggregaten. Strain A ses hos möss som lever längre och Strain B hos de som har en mer aggressiv sjukdom. Det man forskar på nu är hypotesen att aggregaten (Strain A och B) är ALS-överförande prioner. De har nyligen kunnat visa att dessa aggregat som sprutas in i ländryggen på mus, sprids längs CNS och att de förstör motorneuronen i området, således verkar de som ALS-prioner! Hur spridningen, fördelningen i nervsystemet och tillväxttakten ser ut skiljer sig mellan Strain A och B (Ekhtiari Bidhendi et al. J.Clin. Invest, May 3 2016).

terna vidare till andra professioner samt för att kunna hjälpa dem att finna strategier i vardagen.

Därefter presenterade Kristina Lisovska, sjuksköterska i epilepsiteamet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, hur hon på sin mottagning stödjer familjer som planerar graviditet, är gravida samt när de blivit föräldrar. Genom att arbeta preventivt kan familjerna förbereda medicinjustering, samtala om oro och möjlighet till stöd från samhället. Familjerna får en tryggare grund att stå på vilket också underlättar för dem i deras nya roll som föräldrar.

Vidare presenterade Anneli Ozanne, forskare och lektor vid Göteborgs universitet, hur personer med epilepsi samt

Mary Ahlström, regionutvecklare på Kunskapscentrum för jämlik vård och utbildare av ledare för personcentrerad patient- och närståendebildning, Birgitta Bondenius, sjuksköterska i narkolepsiteamet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och Tora Ljusberg, patient som lever med narkolepsi, beskrev hur deras patientutbildning till personer med narkolepsi utformades. Utbildningen utgick från deltagarnas önskemål om innehåll. Gruppen är i fokus och andra professionella kallas bara in vid behov. Utbildningen fick mycket positiv feedback och de ser stora möjligheter för denna utbildningsform även vid andra neurologiska sjukdomstillstånd.

Eva Gustafsson, sjuksköterska vid tumörteamet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, presenterade hur de arbetar utifrån standardiserade vårdförlopp. Syftet med den koordinatorroll som sjuksköterskan har är att patienten ska få en snabb utredning och diagnos. Sjuksköterskan samverkar mellan inblandade specialiteter, förbereder tider till undersökningar, läkarbesök och behandlingar och kan på så sätt säkra kontinuitet under vårdförloppet. Därefter presenterade Anneli Ozanne en pågående studie där patienter med glioblastoma multiforme och deras närståendes livskvalitet undersöks före operation samt över tid efter operation. Preliminära data visar på att den psykiska livskvaliteten är mer påverkad hos närstående än hos patienter.

Många neurologiska sjukdomar är progredierande och bot saknas i vissa fall. Både patienter och närstående kan ha behov av att samtala om existentiella frågor såsom meningen med livet, döden, frihet och ensamhet. Det kan vara svårt att möta dem i sådana frågor. Utifrån en utbildningsmodell skapad vid Göteborgs universitet har Christina Berg, som är vårdutvecklare vid Bräcke diakoni, genomfört en utbildning för personal inom neurosjukvården. Personalen har vid upprepade tillfällen samtalat kring existentiella frågor och hur de kan bemöta patienter och närstående för att uppnå en ökad trygghet i den stödjande rollen som de har.

Avslutningsvis presenterade Hanna Persson och Lotta Johansson från Utvecklingsenheten, neurosjukvården Sahlgrenska Universitetssjukhuset, de

"Sjuksköterskan samverkar mellan inblandade specialiteter, förbereder tider till undersökningar, läkarbesök och behandlingar och kan på så sätt säkra kontinuitet under vårdförloppet."

OMVÅRDNADSPROGRAM 11–12/5

Under årets neurologivecka i Göteborg anordnades ett parallellt omvårdnadsprogram under två halvdagar. Programmet var fyllt med många intressanta presentationer som lyfte så väl kliniska modeller för sjuksköterskemottagning, patient-, närstående- och personalutbildning, omvårdnadsforskning, kognitiv påverkan efter stroke samt stöd till barn som lever med föräldrar som drabbats av neurologisk sjukdom.

Programmet lockade många åhörare och på torsdagen fylldes salen med så mycket som 80 deltagare! Deltagandet visar på ett behov av att även sjuksköterskor inom neurosjukvård behöver mötas för kompetensutveckling, diskussion och möjlighet till samverkan.

Torsdagen inleddes med en presentation av Karin Håkansson, sjuksköterska i neuromuskulära teamet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. De har utvecklat en sjuksköterskemottagning där de går igenom patienternas hälsosituation och utvärderar risker och komplikationer för att kunna remittera patienter

deras närstående mår före och lång tid efter epilepsikirurgi. Före operationen upplevde de både hopp och rädsla och efter operationen framkom både glädje och sorg. Anfalls- och livssituationen förbättrades och övervågde det negativa samtidigt som det också framkom problem vid bland annat fortsatta anfall, komplikationer samt vid beteendestörning. Eventuella problem behöver uppmärksammas lång tid efter operation för att rätt stöd utifrån personens egna resurser ska kunna ges.

Därefter fortsatte Anneli Ozanne, även sjuksköterska i ALS-teamet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, beskriva sin forskning om hur patienter med ALS och deras närstående mår över tid i relation till fysisk funktionsnedsättning, samt vad som underlättar och försvårar deras möjlighet att ta till sig sjukdomen, hantera den och finna mening i livet. Resultaten ökar möjligheten att kunna bemöta dessa patienter och deras familjer utifrån deras egna förutsättningar samt visa på vikten av kontinuerligt stöd från samhället.

högskolepoängsgivande uppdragsutbildningar inom olika neurologiska sjukdomar som bedrivs på enheten.

Fredagen inleddes med en presentation av neuropsykolog Elisabeth Åkerlund om kognitiv och emotionell påverkan efter stroke. Hon visade på problem som patienterna kan drabbas av och hur vårdpersonal kan hjälpa dem att finna strategier för att underlätta vardagen. I många fall kan patienten fungera bra på sjukhuset men efter hemgång framkommer en kognitiv påverkan. Det är därför viktigt att observera och fråga hur vardagen fungerar för att patienterna ska kunna få rätt stöd. Vidare presenterade Therese Sjöberg, samordnande sjuksköterska för understödd hemgång efter stroke, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, hur de arbetar med patienten efter hemgång för att de ska komma in i vardagen på ett bra sätt utifrån de nya förutsättningar de ställts inför. Ett team inkluderande bland annat sjuksköterska, arbetsterapeut och fysioterapeut åker vid upprepade tillfällen

hem till patienterna för att utvärdera hur det fungerar och behov av ytterligare hjälpinsatser.

Fredagen avslutades med en presentation av psykolog och pedagog Petra Linnsand med fokus på barn till föräldrar med neurologisk sjukdom. Studier visar på att dessa barn har en ökad risk för ohälsa både som barn och som vuxna. Barn reagerar olika på sorg och genom att samtala med barnen och att stödja föräldrarna att själva stötta barnen kan de lättare finna strategier för vardagen. Barnen behöver både prata om föräldrarnas sjukdom och om deras egen livssituation. De behöver finna en balans i den egna delaktigheten så att dennes ansvar inte blir för stort. Vi har alla ansvar att se barnens behov.

De inspirerande föreläsningarna gav förhoppningsvis nya idéer för hur sjuksköterskor inom neurosjukvården kan utveckla sina sjuksköterskemottagningar för att förbättra omvårdnaden för patienter och närstående!



JOHAN ZELANO
Specialistläkare och docent
i neurologi, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se



ULRIKA LINDGREN
ST-läkare i neurologi,
Sahlgrenska Universitets-
sjukhuset
ulrika.m.lindgren@
vgregion.se



CAROLINE INGRE
Specialistläkare,
Karolinska
Universitetssjukhuset
caroline.ingre@sll.se



ANNELI OZANNE
Forskare och lektor,
Göteborgs universitet,
sjuksköterska, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
anneli.ozanne@gu.se

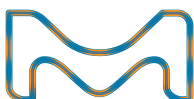
MERCK

 **MAVENCLAD®**
cladribine tablets

NY BEHANDLING INOM MS GODKÄND



MAVENCLAD® (kladribin), Rx, ATC-kod L01BB04, är en 10 mg tablett för peroral behandling. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. **Dosering:** Rekommenderad kumulativ dos av MAVENCLAD är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. **Kontraindikationer:** HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Samtida immunsuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. **För ytterligare information** se www.fass.se. EF.
Datum för översyn av produktresumén augusti 2017.



”Sammantaget medför detta en betydande risk för läkemedelsinteraktioner, läkemedelsbiverkningar och andra läkemedelsproblem, vilket i sin tur kan leda till akuta sjukhusinläggningar.”



Kliniska apotekare i vårdteam kan

Läkemedelsrelaterade problem är vanliga hos äldre, inte minst bland dem som har demens. Interventioner från kliniska apotekare i vårdteam kan minska risken för läkemedelsrelaterade återinläggningar hos patienter med kognitiv svikt. Detta visade en kontrollerad studie på patienter som varit inlagda på Norrlands universitetssjukhus och Skellefteå lasarett, skriver **Maria Gustafsson**, leg. apotekare, Norrlands universitetssjukhus.

Äldre har en ökad risk för läkemedelsbiverkningar och speciellt utsatta är äldre personer med demens, bland annat beroende på att de ofta har mer uttalade brister på vissa signalsubstanser

som acetylcholin och dopamin i centrala nervsystemet. Samtidigt visar data på att förskrivningen av läkemedel hos våra äldre med demens är hög och ofta olämplig, till exempel visade en studie

på hög förskrivning av antikolinerga läkemedel till denna patientgrupp.¹ En annan studie pekar på att antipsykotiska läkemedel och övriga psykofarmaka är vanligt förekommande bland perso-



uppmärksammat detta. Denna genomfördes på en geriatrisk klinisk vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge där 35 procent av inläggningar bedömdes vara orsakade av läkemedelsbiverkningar.³ Andra studier har visat liknande resultat.⁴ I en stor studie fann man att många av de läkemedelsrelaterade problem som krävt sjukhusinläggning har varit potentiellt förebyggbara.⁵ Felaktig läkemedelsanvändning orsakar inte bara lidande för patienten, utan kostar även samhället mycket pengar.

Demenssjukdomar är vanligt bland äldre – i Sverige är antalet personer med demenssjukdom cirka 160.000 – och man ser en kontinuerlig ökning.⁶ Att läkemedelsförskrivningen till denna patientgrupp ej är optimal, att de är extra känsliga för biverkningar, samt att uppföljningen av behandlingen ofta ej genomförs på det sätt som är önskvärt, gör att personer med demens och minnesstörningar är speciellt utsatta för problem med läkemedel.

KLINISK FARMACI

Klinisk farmaci är ett område som de senaste åren utvecklats mycket i Sverige och internationellt. Här arbetar nu apotekare som en del i vårdteamet, både inom slutenvården och inom öppenvården. Apotekare som en del av ett vårdteam kan ge positiva effekter när det gäller läkemedelsrelaterad sjuklighet, exempelvis har en studie från Uppsala visat att man minskat läkemedelsrelaterade återinläggningar med 80 procent hos personer över 80 år.⁷ En nyligen publicerad review visade att interventioner

minska läkemedelsrelaterade problem

ner med demens på särskilda boenden, samt att dessa läkemedel i strid med gällande riktlinjer används under lång tid. Studien visade också att flera beteendemässiga och psykiska symtom vid demens har samband med användning av antipsykotika och andra psykofarmaka.² Detta indikerar att psykofarmaka

används för att behandla sådana symptom hos personer med demens, trots kända risker och begränsat vetenskapligt stöd för läkemedlens effektivitet.

Sammantaget medför detta en betydande risk för läkemedelsinteraktioner, läkemedelsbiverkningar och andra läkemedelsproblem, vilket i sin tur kan leda till akuta sjukhusinläggningar. Studier har visat att många sjukhusinläggningar beror på läkemedelsrelaterade problem, bland annat har en svensk studie

av kliniska apotekare i vårdteam reducerar förekomsten av läkemedelsrelaterade problem och leder till positiva effekter för patienten.⁸

LÄKEMEDELSRELATERADE PROBLEM ORSAKAR MÅNGA AKUTA SJUKHUSINLÄGGNINGAR

En randomiserad, kontrollerad studie med 460 personer som var 65 år och äldre med demens eller kognitiv svikt genomfördes mellan åren 2012 och 2014.⁹

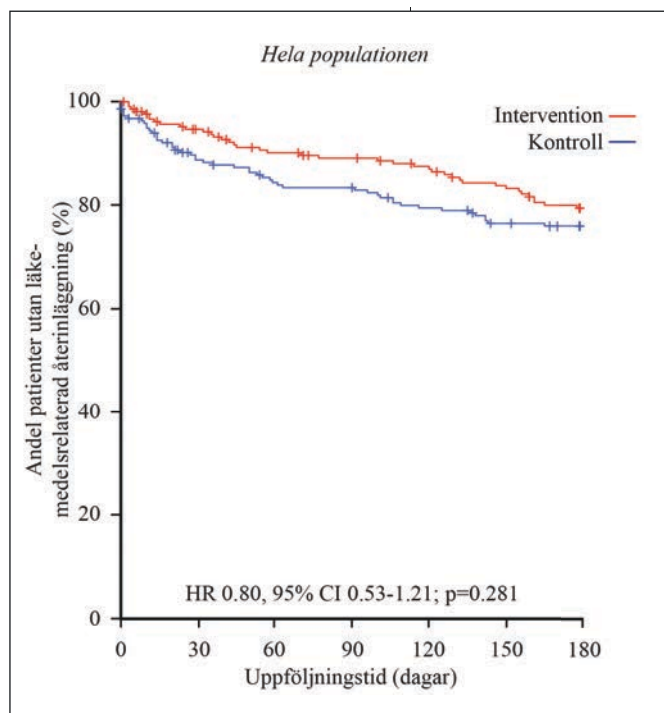
De var alla vid något tillfälle mellan dessa år inlagda på internmedicinska eller ortopediska avdelningar på Norrlands universitetssjukhus eller Skellefteå lasarett. 230 patienter randomiserades till intervention och 230 till en kontrollgrupp. Som en första del i projektet analyserades alla patienternas ursprungliga inläggning, innan interventionen genomfördes.¹⁰

Studien visade att läkemedelsrelaterade problem hos äldre personer med demens är en vanlig orsak till inläggning på sjukhus. När alla patienters ursprungliga inläggning analyserades, bedömdes 41 procent bero helt eller delvis på läkemedelsrelaterade problem. Det vanligaste läkemedelsrelaterade problemet var biverkan av läkemedel, men även för höga doser och dålig följsamhet var vanligt förekommande. Kardiovaskulära läkemedel och psykofarmaka var de vanligaste läkemedelsklasserna som orsakade läkemedelsrelaterade problem. Studien visar att läkemedelsrelaterade orsaker till sjukhusinläggningar är mycket vanliga och att insatser behövs för att förebygga, identifiera och behandla läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre.

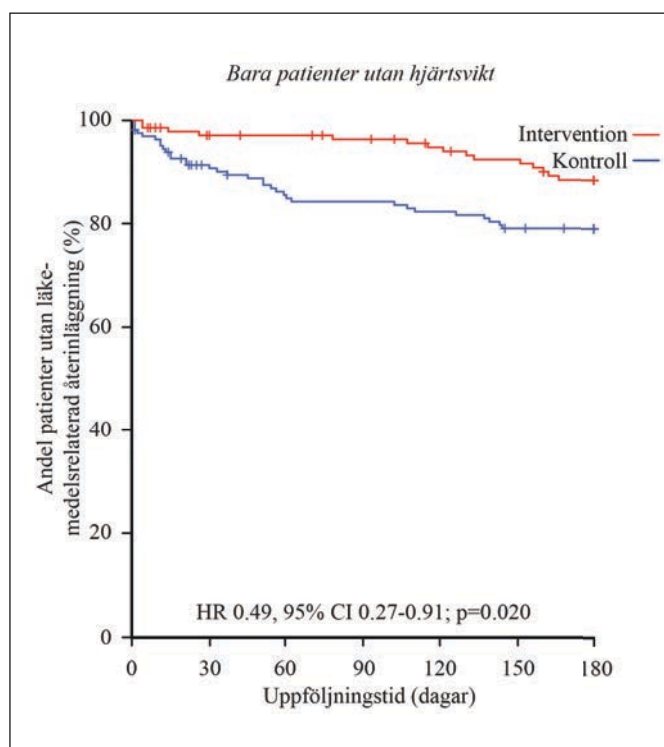
INTERVENTIONER FRÅN KLINISKA APOTEKARE I VÅRDTEAM MINSKADE LÄKEMEDELSRELATERADE ÅTERINLÄGGNINGAR

Erfarna kliniska apotekare, som deltog i vårdteam, gjorde interventioner för patienternas räkning. De kliniska apotekarnas intervention bestod i att kontrollera att patientens läkemedelslista på sjukhuset var korrekt och komplett, göra en fördjupad läkemedelsgenomgång samt framföra eventuella förslag på förbättringar till ansvarig läkare och diskutera detta i vårdteamet.

Apotekarna identifierade minst ett läkemedelsrelaterat problem bland 140/212 (66 procent) av personerna i interventionsgruppen och totalt identifierades 310 läkemedelsrelaterade problem. I 82 procent av dessa fall åtgärdades också problemet, antingen direkt av den ansvarige läkaren (74 procent), eller genom remiss till patientens hälsocentral (8 procent). Apotekarna lade i genomsnitt 32 minuter på varje patient (tid på rond ej medräknad).



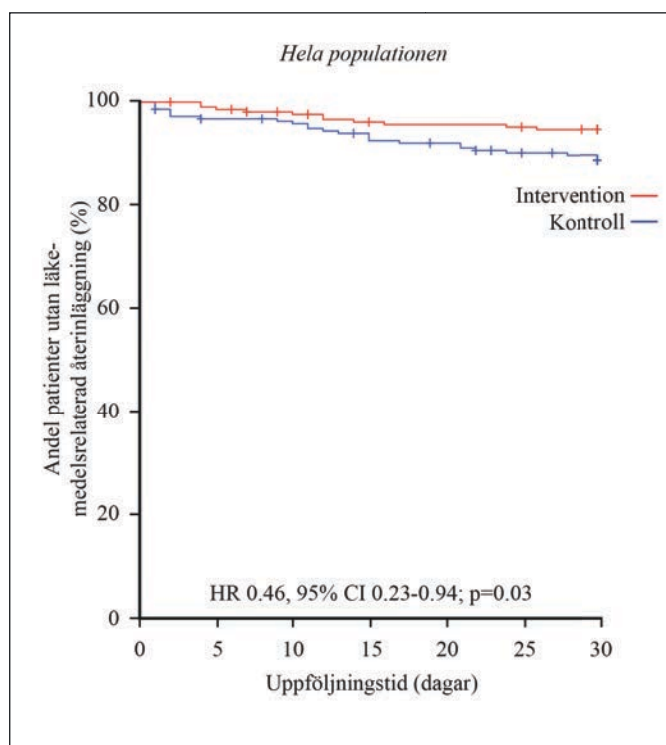
Figur 1



Figur 2

Det primära utfallsmåttet var risken för läkemedelsrelaterade återinläggningar. Detta följdes upp 180 dagar efter den ursprungliga inläggningen. En blindad expertgrupp gick igenom alla återinläggningar och bedömde om dessa varit läkemedelsrelaterade eller inte. I interventionsgruppen hade 40 av de 212 patienter (19 procent) som kvarstod i studien efter 180 dagar lagts in

igen av läkemedelsrelaterade orsaker. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 50 av 217 (23 procent). Skillnaden var inte statistiskt signifikant. En Kaplan-Meier-analys visade att skillnaden mellan grupperna inte heller var statistiskt signifikant gällande tid till första läkemedelsrelaterade återinläggning under 180 dagars uppföljning (160,0 dagar jämfört med 150,1 dagar, Mantel-



Figur 3

Cox log rank test, $p=0,28$) [Figur 1].

Dock var det fler personer som hade hjärtsvikt i interventionsgruppen. Det visade sig också att interventionen ej hade någon effekt hos personer med hjärtsvikt. Därför gjordes fortsatta analyser hos subgruppen utan hjärtsvikt. En Kaplan-Meier-analys visade på en signifikant skillnad mellan grupperna (171,2 jämfört med 153,1 dagar) till första läkemedelsrelaterade återinläggning (Mantel-Cox log rank test, $p=0,02$) under 180 dagars uppföljning [Figur 2].

Antalet återinläggningar utvärderades också i ett kortare perspektiv, det vill säga efter 30 dagar. Här var resultaten tydligare, man såg en halvering av risken för läkemedelsrelaterade återinläggningar i gruppen som fått intervention av apotekare, och det utan korrigering för antalet hjärtsviktpatienter i grupperna. Resultaten visade att efter 30 dagar var det signifikant färre personer som blivit återinlagda i interventionsgruppen på grund av läkemedelsrelaterade orsaker, 11/212 (5 procent), jämfört med 24/217 (11 procent). En Kaplan-Meier-analys visade på en signifikant skillnad mellan grupperna, 29,1 dagar jämfört med 28,1 dagar till första läkemedelsrelaterade återinläggning (Mantel-Cox log rank test, $p=0,03$) under 30 dagars uppföljning [Figur 3].

Detta är, så långt vi vet, den första randomiserade kontrollerade studien som undersöker effekten av att en klinisk apotekare ingår i vårdteamet på sjukhusavdelning, på läkemedelsrelaterade återinläggningar hos patienter med demens och kognitiv svikt. Interventionen visade signifikant skillnad i antal läkemedelsrelaterade återinläggningar under 30 dagar. Detta är en viktig upptäckt med tanke på att 30-dagars återinläggning är ett kvalitetsmått som används både i Sverige och utomlands. Interventionen visade även effekt på 180 dagar hos patienter utan hjärtsvikt. Anledningen till att interventionen ej visade effekt bland hjärtsviktpatienter är oklart. Följsamhet till läkemedelsbehandling har visat sig vara viktig vid hjärtsvikt, och en dålig följsamhet hos patienterna kan vara en av anledningarna till att interventionen ej hade effekt i denna grupp.

SAMMANFATTNING

Problematiken kring äldres läkemedelsbehandling är stor. Insatser behövs från flera håll för att förbättra kvaliteten och säkerheten kring läkemedelsanvändning till äldre personer med demens. Kliniska apotekares deltagande i vårdteamet kan bidra till förbättrad läkemedelsbehandling och minskad risk för läkemedelsrelaterade återinläggningar.

REFERENSER

- Olsson J, Bergman A, Carlsten A, Oke T, Bernsten C, Schmidt IK, Fastbom J: Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. *Clin Drug Investigation* 2010, 30:289-300.
- Gustafsson M, Karlsson S, Gustafson Y, Lovheim H: Psychotropic drug use among people with dementia--a six-month follow-up study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013, 14:56.
- Paul E, End-Rodrigues T, Thylén P, Bergman U: Läkemedelsbiverkan vanlig orsak till sjukhusvård av äldre. *Läkartidningen* 2008, 105:2338-2342.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH: Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal Medicine Journal* 2001, 31:199-205.
- Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C: Preventable drug-related hospital admissions. *The Annals of pharmacotherapy* 2002, 36:1238.
- Socialstyrelsen. Nationell utvärdering – Vård och omsorg vid demenssjukdom 2014 – Rekommendationer, bedömningar och sammanfattning. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-4>
- Gillespie U, Alsaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad A, Melhus H, Morlin C: A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009, 169:894-900.
- Graabæk T, Kjeldsen LJ (2013) Medication reviews by clinical pharmacists at hospitals lead to improved patient outcomes: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 112:359-373.
- Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövhim H: Pharmacist participation in hospital ward teams and hospital readmission rates among people with dementia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73:827-835.
- Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövhim H: Drug-related hospital admissions among old people with dementia. *Eur J Clin Pharmacol* 2016, 72:1143-1153.



MARIA GUSTAFSSON
Leg. apotekare,
Läkemedelscentrum,
Norrlands universitets-
sjukhus
maria.gustafsson@umu.se

Brains travel on

EAN 2017, Amsterdam 24–27 juni





bikes

Vid EAN 2017, the European Academy of Neurologys tredje kongress i Amsterdam i juni, diskuterades många aspekter som är relevanta för neurologer och andra specialister. Kongressens huvudtema var resultatmått. Här är en sammanfattning av **Dorota Religa**, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset och docent vid Karolinska Institutet.

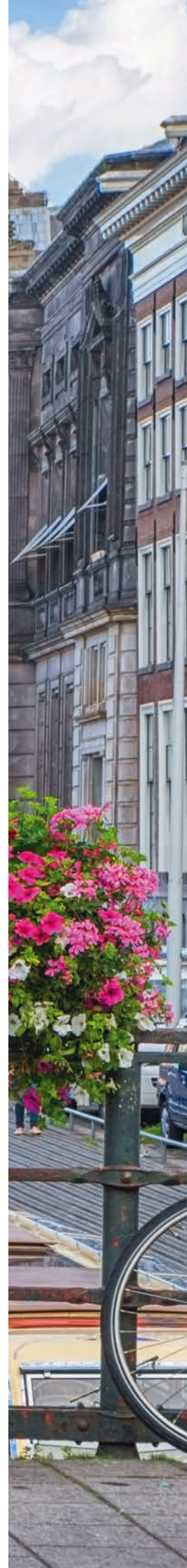
MS - MULTIPLE SKLEROS

Vid föreläsningen om resultatmått i MS-studier gav Bernard M.J. Uitdehaag, Amsterdam, en presentation där även drottning Máxima deltog. I likhet med Sverige engagerar sig de nederländska kungligheterna i kampen mot olika sjukdomar. Hur mäter man progression och resultat vid MS? Det började en gång i tiden med att läkaren rapporterade återfall och sedan kom Kurtzkes ursprungliga handikappskala från 1955, vilken 1983 raffinerades till den expanderade funktionsstatusskalan (EDSS) som fortfarande används regelmässigt. Efter detta kom prestationsbaserad multifunktionsbaserad MSFC på 1990-talet och nya rörelser mot patientrapporterade åtgärder. Terapeutiska framsteg inom MS har möjliggjort höjd ribba när det gäller att definiera sjukdomsbördans omfattning. Skalan NEDA används numera, vilken indikerar ingen uppenbar sjukdomsaktivitet när det gäller återfall, invaliditetsprogression och MRI-inflammatorisk aktivitet. Nu utvidgas NEDA till NEDA-4 samt NEDA-5 (hur många siffror/aspekter kan man inkludera i NEDA – 100?, skämtade Uitdehaag), där man har inkluderat ingen patologisk volymförlust på MR och ingen kognitiv försämring.

Under EAN-kongressen presenterades att EMA (European Medicines Agency) har godkänt preparatet cladribine som MS-behandling. Cladribine kommer att finnas som 10 mg tabletter och det är en antimetabolit som utplånar lymfocyter genom att orsaka DNA-fragmentering och störa DNA-syntesen. Enligt EMA och forskare på EAN-kongressen är fördelarna med cladribine flera: Förmåga att minska frekvensen av återfall och fördröja sjukdomsprogression. De viktigaste biverkningarna är lymfopeni, som kan vara svår och långvarig, samt infektioner, inklusive herpes zoster.

EPILEPSI

Både i EAN-presidentens föredrag och i sammanfattningen av kongressen har man fokuserat på utfallsmått vid epilepsi. Moritz Romberg-föreläsningen "Epilepsy: Where do we stand? Where are we headed?" gavs av Christian E. Elger, Bonn. I epileptologin representerar patientrapporterade anfallstider ofta det primära utfallsmåttet i kliniska studier. Tyvärr rapporterar både epilepsipatienter som deltagit i klinis-



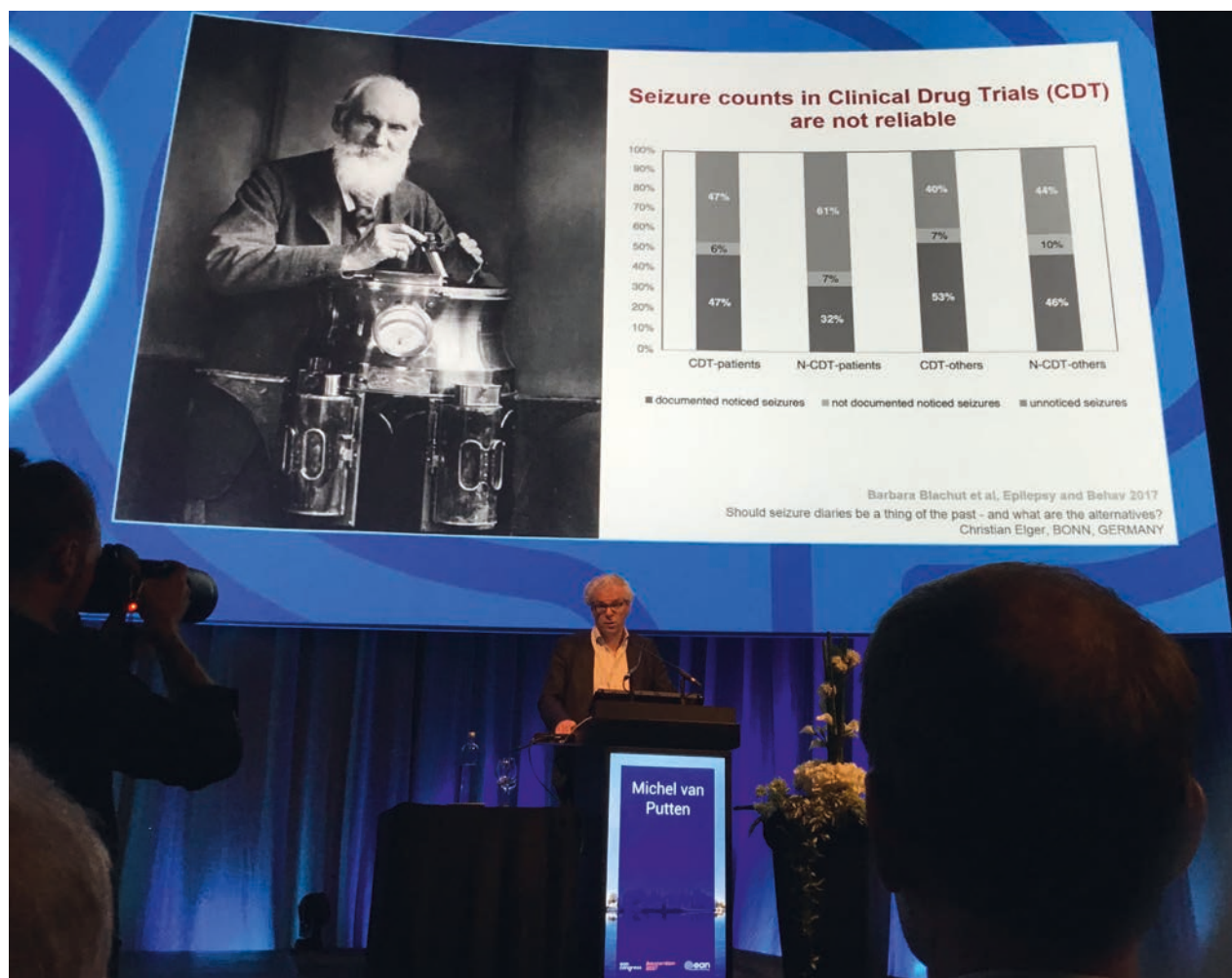


Bild 1. Michel van Putten visar att epilepsipatienter själva rapporterar ca 50 procent felaktiga anfallstal.

ka läkemedelsprövningar och epilepsipatienter i allmänhet jämförbara felaktiga anfallstal (ca 50 procent) [Bild 1].¹

I en presentation av Michel van Putten från University of Twente i Nederländerna citerades fysikern lord Kelvin: Att mäta är att veta. Om du inte kan mäta det kan du inte förbättra det – det var direkt relaterat till ifall vi vet om patienten har epilepsin i schack eller inte. Hur kan vi göra det? Med hjälp av olika devices, tekniska anordningar [Bild 2].

STROKE

Professor Bo Norrving, EAN:s representant i WHO, har varit aktiv i processen som gjort att man nu har flyttat stroke (äntligen) från klassen "Sjukdomar i cirkulationssystemet" (som det är i ICD-10) till klassen "Sjukdomar i nervsystemet" (som det föreslagits i utkastet till ICD-11). Detta speglar den organisatoriska platsen för vård av stroke (från invärtes medicin till neurologi och strokeenheter).² Henrik Gensicke fokuserade på neuroradiologisk bedömning vid stroke som med tiden blir överordnad. "Time is the brain" är fortfarande viktigt, men övergång från kategoriska tidsgränser till mera adekvat neuroradiologisk bedömning är populärt. En svensk presentation med samkörning av Svenska Demensregistret (SveDem) och RiksStroke visade att patienter med demens och akut ischemisk stroke i mindre utsträckning får trombolys.³

PARKINSONS SJUKDOM

Nederländerna är födelseplatsen för en omfattande parkinson-webbsida med syfte att ge beslutsunderlag för daglig klinisk praxis: <http://www.parkinsonnet.info/>. Sidan presenterades under kongressen. Jag rekommenderar att man besöker webbsidan. Nyligen har Norge inspirerats av Nederländerna; man kommer nu att översätta innehållet och vara med i nätverket.

ANDRA NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

SMA - SPINAL MUSKELATROFI

För dr Adam Grajnert, neurolog från Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand, var det mest intressant att se resultaten kring SMA-läkemedlet nusinersen (Spiranza). Han betonar att det är ett nytt sätt att behandla ett ofta till synes hopplöst tillstånd och att mäta effekten med denna terapi. Det blev många diskussioner bland neurologer från olika länder om hur det blir med kostnaden för läkemedlet på deras klinik.

BIOMARKÖREN NEUROFILAMENT LIGHT (NFL)

Detta protein fick stort utrymme i programmet. En multicenterstudie presenterades av dr Feneberg från Oxford, vilken stödjer en roll för NfL i diagnostik av tidig ALS. En

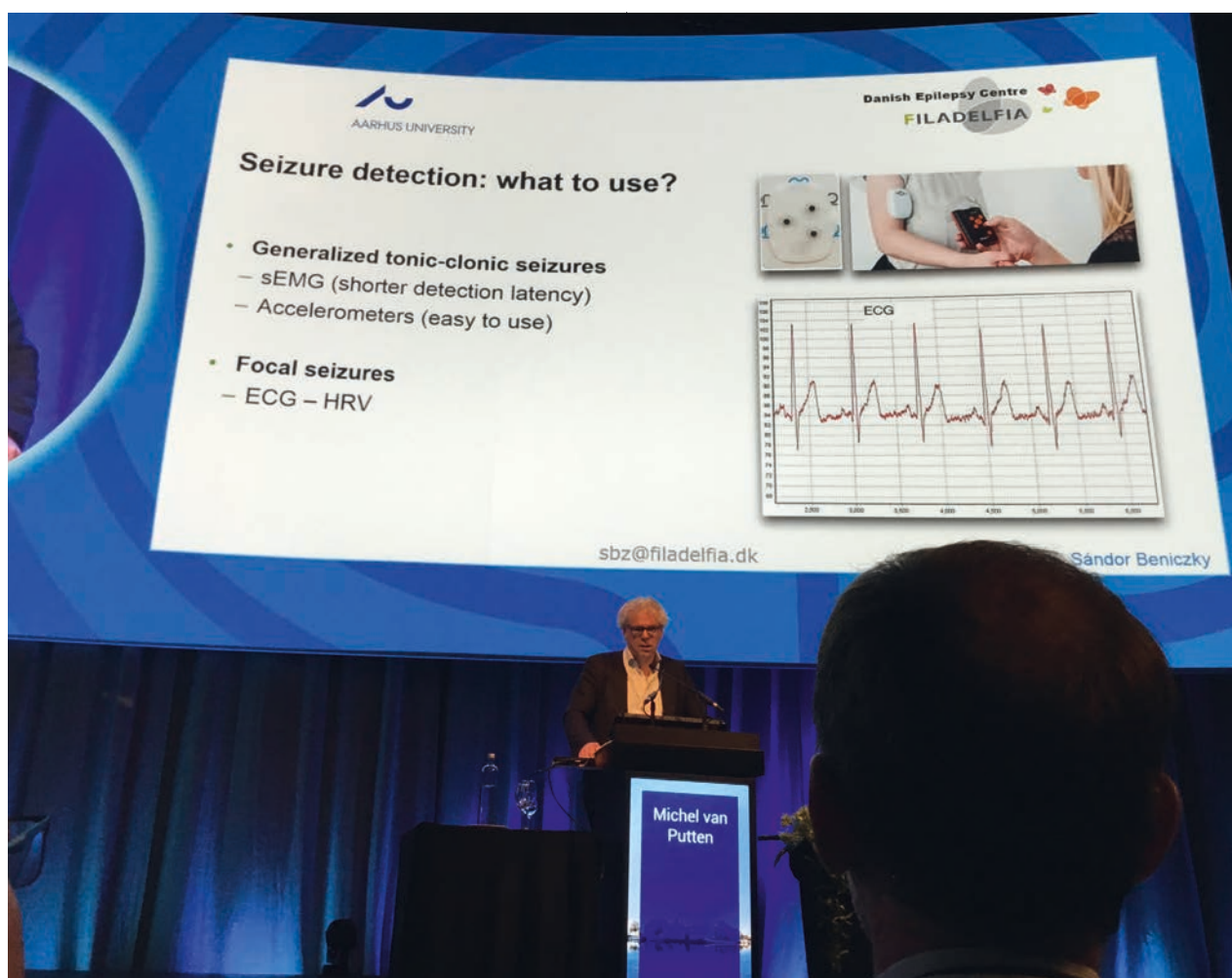


Bild 2. Michel van Putten menar att olika devices, tekniska anordningar, kan bidra till en objektiv mätning av epilepsianfall.

annan svensk studie handlade om MS och neurofilament light. Dr Novakova och medarbetare har visat att NfL-bestämning i serum för att detektera axonskador kan representera en ny era i MS-övervakning.⁴ NfL visade sig även som en lovande biomarkör för lakunär stroke och cerebral småkärlsjuka (CSVD).

"Patienter som var yngre vid tidpunkten för demensdiagnos uppvisade större sannolikhet för att även ha diabetes, med fler män drabbade än kvinnor."

DEMENSBEHANDLING SÄMRE BLAND DIABETESPATIENTER

I pressrelesen från EAN lyftes bland annat fram några studier som visade samband mellan det metabola syndromet och kognitiv nedsättning. Min egen forskargrupp vid Karolinska

Institutet presenterade här en studie av diabetesjukdomens kliniska bild i en stor kohort av patienter med demens [Bild 3]. Studien inkluderade 29.630 patienter med kognitiva nedsättningar, av vilka 4.881 också har diagnosen diabetes mellitus.

Patienter som var yngre vid tidpunkten för demensdiagnos uppvisade större sannolikhet för att även ha diabetes, med fler män drabbade än kvinnor. Vaskulär demens och en blandform av vaskulär demens och Alzheimers sjukdom var också vanligare bland diabetespatienter. Å andra sidan var både Lewy body-demens och parkinsondemens mindre vanliga bland diabetespatienter.

Studien fann också att patienter med diabetes inte bara i mindre utsträckning fick behandling med antidepressiva, utan också signifikant mindre medicinering mot Alzheimers sjukdom. Detta kan betyda mindre optimal demensbehandling bland diabetespatienter än andra. Vi har vidareutvecklat studien och manuskriptet har accepterats för publicering i Diabetes Care, den officiella tidskriften för American Diabetes Association.^{5,6} Hos patienter med diabetesjukdom utvecklades demens tidigare än hos de utan diabetes.

När det gäller demensdiagnostik i praktiken, visade man i en fransk studie att det förekommer en diagnostisk fördröjning på 3,8 år för EAD (early onset of AD). Ett annat fynd presenterat av dr Van Langenhove från Ghent var att preva-



Bild 3. Dorota Religa presenterar resultaten från en studie som undersökt sambandet mellan diabetes och demens.

lens av ALS bland patienter med frontotemporal demens är ca 15 procent.

SIST KOMMER NÅGRA ORD AV EN ERFAREN KLINIKER. HALLÅ DÄR DR SNIERGE!

Dr Sniege Zemguliene från Gävle sjukhus besökte den första EAN-kongressen i Berlin och kunde därför jämföra Berlin-kongressen med denna i Amsterdam. Det märks en tydlig positiv utveckling: Tyngre, bättre uppdaterat innehåll, större utbud på olika parallellt pågående sessioner vilket gjorde det svårt att välja då flera kändes både aktuella och lockande. EAN är nästan den enda kongressen som försöker täcka all neurologi (från stroke och MS till sällsynta sjukdomar som t.ex. Niemann-Pick). Imponerande "teaching courses" och EAN-presidentens föreläsning om antikroppsmedierande neurologiska sjukdomar, såväl gamla som nyupptäckta, återberättade av gurun inom området, professor Angela Vincent. Teaching courses som dr Sniege besökte kan jämföras med de bästa på AAN (American Academy of Neurology). Till exempel var "hands on"-kursen "Bedside examination of vestibular and ocular motor system" en utmaning för både unga och erfarna neurologer.

SPECIALISTEXAMEN I NEUROLOGI

Professor och överläkare Sten Fredrikson är aktiv medlem i EAN. I år var han med och berättade om europeisk specialistexamen i neurologi, där han själv är med i examinationskommittén. Den europeiska specialistexaminationen i neurologi ägde rum på midsommarafton. Examen består av multiple choice-frågor med två delar, dels med tillgång till bok och dels utan hjälpmedel, samt en muntlig del. Intresset för att göra den europeiska examen har ökat i flera länder. I år deltog 65 personer från många olika länder som deltog, dock ingen från Sverige. (4 personer blev underkända.)

Redan nu kan du planera inför nästa EAN-kongress som äger rum i Lissabon 16-19 juni 2018 via EAN:s hemsida: www.ean.org.



DOROTA RELIGA
Överläkare Karolinska Universitetssjukhuset,
docent vid Karolinska Institutet
dorota.reluga@ki.se

REFERENSER:

1. Blachut B, Hoppe C, Surges R, Elger C, Helmstaedter C. Subjective seizure counts by epilepsy clinical drug trial participants are not reliable. *Epilepsy Behav.* 2017 Feb;67:122-127. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.036. Epub 2017 Jan 28.
2. Shakir R, Davis S, Norrving B, et al. Revising the ICD: stroke is a brain disease. *Lancet* 2016;388(10059):2475-2476.
3. Zupanec E, et al. Outcomes of thrombolysis treatment in patients with dementia and acute ischemic stroke. A longitudinal cohort study from SveDem and Riksstroke, Swedish Dementia and Stroke Registries. 3rd EAN Congress Amsterdam 2017. Abstract.
4. Novakova et al. Neurofilament light in serum for monitoring multiple sclerosis: a new quantitative tool for measuring disease activity and therapeutic response), 3rd EAN Congress Amsterdam 2017. Abstract.
5. Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad S, Dannberg P, Johnell K, Fastbom J, Winblad B, Eriksdotter M, Religa D. Diabetes in a large dementia cohort: Clinical characteristics and treatment from the Swedish Dementia Registry. *Diabetes Care* 2017 Jun; dc162516. <https://doi.org/10.2337/dc16-2516>
6. Religa, et al. Diabetes mellitus in a large dementia cohort. A study of clinical characteristics and treatment from the Swedish Dementia Registry. 3rd EAN Congress Amsterdam 2017. Abstract.

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.





Samband mellan **epilepsi** och **autism**

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna i världen. Varje år diagnostiseras 4500–5000 barn och vuxna med epilepsi i Sverige. Trots detta har inte den ganska stora kognitiva och psykiatriska samsjukligheten blivit tillräckligt uppmärksam. Studier har visat att omkring 30 procent av personer med epilepsi har kognitiva svårigheter som bland annat kan ge sig uttryck i nedstämdhet, uppmärksamhetssvikt, minnesproblem, inlärnings-svårigheter, ångest och kommunikationssvårigheter. Som del av sin avhandling om komorbiditet vid epilepsi och neurologiska sjukdomar har **Heléne Sundelin**, barnneurolog och överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, gjort en studie om sambandet mellan epilepsi och autism, som presenteras i denna artikel.

I den nya definitionen av epilepsi krävs ett epileptiskt anfall och en bestående dysfunktion i hjärnan som ger en ökad risk för flera epileptiska anfall samt en association med neurobiologiska avvikelser, kognitiva, psykologiska och sociala konsekvenser.¹

Beteckningen anfall används också för många andra händelser som är plötsliga och ofrivilliga inom medicinen. Anfall som är epileptiska är resultat av plötslig synkroniserad aktivitet i mer eller mindre stora delar av hjärnan och tar sig olika uttryck beroende på vilken funktion dessa delar av hjärnan har. Under anfällen förlorar personen med epilepsi kontrollen över sin kropp och medvetande i olika grad. Anfällen kan visa

TABELL 1. RISK FÖR AUTISM HOS PERSONER MED EPILEPSI

	Antal personer med autism, n (%)	
	Personer med epilepsi	Kontrollpersoner
Alla studiepersoner	1,381/85,201 (1.6)	700/425,760 (0.2)
	HR= 10.49 (95% CI= 9.55-11.53)	
Män	830/45,120 (1.8)	485/225,427 (0.2)
	HR= 9.27 (95%CI= 8.25-10.41)	
Kvinnor	551/40,081 (1.4)	215/200,333 (0.1)
	HR= 13.10 (95%CI= 11.15-15.39)	
Studiepersoner: 0-19 år	1187/22,993 (5.2)	555/114,806 (0.5)
	HR=11.39 (95%CI= 10.26-12.64)	

sig som till exempel frånvaroepisoder, ryckningar i en extremitet eller i medvetslöshet med ryckningar i hela kroppen. Personer med epilepsi lever med vissheten om att de plötsligt kan få ett anfall och kan inte påverka när, var eller hur det kommer att te sig.

Studier har också visat att samsjuklighet är vanligt och kan vara både somatisk, psykiatrisk och neuropsykiatrisk.² Ibland orsakar denna samsjuklighet mer lidande än epilepsin.

”Att utredas, få en diagnos, adekvat hjälp och förståelse, underlättar både för personen som har autism och omgivningen och leder oftast till bättre kommunikation, mindre ångest och aggression.”

AUTISM

Autism är ett neuropsykiatriskt tillstånd som kännetecknas av svårigheter med socialt samspel, kommunikation och begränsande upprepande eller stereotyp beteende, intressen och aktiviteter.³ Tillståndet består av ett spektrum, där svårighetsgraden av de olika problemen varierar och på så vis ger väldigt olika uttryck hos olika individer med tillståndet. Efter att man helt lämnat beteckningen barndomspsykos och autism fick mer uppmärksamhet från mitten av 1990-talet är det allt fler vuxna som diagnostiserats med autism. Att utredas, få en diagnos, adekvat hjälp och förståelse, underlättar både för personen som har autism och omgivningen och leder oftast till bättre kommunikation, mindre ångest och aggression.

KOPPLINGEN MELLAN EPILEPSI OCH AUTISM

Autism har i flera studier kopplats till epilepsi, både genom studier av förekomsten av autism hos personer med epilepsi och förekomsten av epilepsi hos patienter med autism. Det har gjorts både en studie av sjukhusdata, en screeningstudie av psykiatrisk samsjuklighet hos vuxna och en screeningstudie av en kohort av barn som visar att autism förekommer hos mellan 1,3 och 21 procent av personer med epilepsi.^{2,4,5} Förekomsten av epilepsi hos personer med autism i olika studier varierar också i stor grad.

För att ytterligare utforska sambandet mellan de två tillstånden valde vi att i svenska register studera risken för autism hos personer med epilepsi och deras släktingar.

METOD

Studien är en registerstudie, det vill säga vi har kopplat samman olika nationella register med hjälp av personnummer. Vi använde det Svenska Patientregistret för att identifiera alla personer med epilepsi från 1970 och fram till 2009.

Det Svenska Patientregistret startades 1964 och innefattar hela landet från 1987. 2001 inkluderades också polikliniska sjukhusbesök och i dag registreras 99 procent av alla patienter med diagnos. Diagnosen består av en ICD-kod och beroende på vilket år diagnosen registrerades varierar vilken av ICD-versionerna som använts. Vi använde för epilepsi ICD-7, ICD-8, ICD-9 och ICD-10. För autism finns bara relevanta koder i ICD-9 och ICD-10, så autism fanns bara registrerat från och med 1987 när ICD-9 introducerades i Sverige.

För varje person med epilepsi identifierade vi upp till fem kontroller, matchade för ålder när epilepsidiagnosen registrerades, kön, födelseår och länet de bodde i när de fick sin första epilepsidiagnos.

Genom flergenerationsregistret identifierade vi syskon, barn och föräldrar till alla personer med epilepsi och deras kontrollpersoner. Innan vi gjorde våra analyser uteslöt vi alla släktingar och kontrollpersoner med epilepsi. Vi analyserade olika grupper, både släktingar till alla personer med epilepsi och till personer med epilepsi men utan autism. Vi analyserade risker i olika grupper indelade efter kön, ålder vid första registrerade epilepsidiagnos samt vilket år de fick sin diagnos.

För att räkna ut risken för autism hos personer med epilepsi och deras släktingar använde vi Cox-regression för att räkna ut hazard ratio (HR). Vår statistiska modell var internt stratifierat, det vill säga en individ med epilepsi blev bara jämförd med sina åldersmatchade kontroller.

I andra separata analyser undersökte vi sambandet mellan epilepsi och autism när två diagnoser för både exponering (epilepsi) och effektmåttet (autism) krävdes.

Vi undersökte också risken för autism innan epilepsi diagnostiserades.

Studien godkändes av den regionala etikkommittén, Stockholm, som var enig i att enskilda informerade samtycken inte var nödvändiga.

RESULTAT

När vi uteslöt alla som innan epilepsidiagnosen redan hade diagnostiserats med autism, återstod 85.201 personer med epilepsi och 425.760 kontrollpersoner.

TABELL 2. RISK FÖR AUTISM HOS SYSKON OCH BARN TILL PERSONER MED AUTISM

		Antal personer med autism, n (%)	
		Släktingar till personer med epilepsi	Släktingar till kontrollpersoner
Släktingar till personer med epilepsi och deras kontrollpersoner	Syskon utan epilepsi	336/80,511 (0.4)	1,067/408,677 (0.3)
		HR=1.62 (95%CI=, 1.43-1.83)	
	Barn utan epilepsi	392/98,534 (0.4)	1,188/495,698 (0.2)
		HR= 1.64 (95%CI= 1.46-1.84)	
Släktingar till personer med epilepsi utan autism och deras kontrollpersoner	Syskon utan epilepsi	242/77,895 (0.3)	996/407,546 (0.2)
		HR= 1.34 (95%CI= 1.16-1.55)	
	Barn utan epilepsi	389/98,458 (0.4)	1,187/495,597: (0.2)
		HR= 1.64 (95%CI= 1.46-1.84)	
	Barn utan epilepsi till kvinnor	222/48,139 (0.5)	581/242,624 (0.2)
		HR=1.91 (95%CI= 1.63-2.23)	
	Barn till män utan epilepsi	167/50,319 (0.3)	606/252,973 (0.2)
		HR=1.38 (95%CI= 1.16-1.64)	

”Våra resultat stämmer överens med tidigare studier som också visat en ökad risk för autism hos personer med epilepsi, även om storleken varierat kraftigt.”

Under uppföljningen diagnostiserades autism hos 1,6 procent av personer med epilepsi och 0,2 procent av kontrollpersoner [Tabell 1]. Kvinnor hade en signifikant högre risk för autism än män (p-värde för interaktionen mellan epilepsi och kön var <0,001), men det var bara 1,4 procent av kvinnorna med epilepsi jämfört med 1,8 procent av männen som efter att de diagnostiserades med epilepsi, diagnostiserades med autism [Tabell 1].

Risken för autism var särskilt hög hos personer som diagnostiserats med epilepsi under barndomen [Tabell 1] (p-värdet för interaktionen mellan epilepsi och ålder var <0,001).

Den ökade risken för autism återfanns i alla kalenderperioder, men var högst bland de som diagnostiserats med epilepsi innan 1986 (HR=15,76, 95% CI: 11,75–21,14).

Sensitivitetsanalyser där exponeringen var ≥ 2 registrerade epilepsidiagnoser och effektmåttet ≥ 2 registrerade autismdiagnoser visade en ytterligare ökad risk.

För att undersöka tidsförhållandet mellan epilepsi och autism studerade vi risken för att få autism innan epilepsi. Vi fann att det var 4,5 gånger vanligare att redan vara diagnostiserad med autism innan en epilepsidiagnos (OR=4,56, 95% CI: 4,02–5,18).

SLÄKTINGAR TILL PERSONER MED EPILEPSI

När vi uteslöt släktingar till epilepsipatienter med autism återstod 77.895 syskon, 98.458 barn och 100.154 föräldrar.

Syskon till personer med epilepsi har 60 procent högre risk än kontrollpersoners syskon att få autism [Tabell 2]. När vi uteslöt syskon till personer med epilepsi utan autism fann vi en 1,34-faldigt ökad risk för autism [Tabell 2].

Risken för autism var lika stor, oberoende om syskonet var av manligt eller kvinnligt kön eller personen med epilepsi var man eller kvinna. Barn till personer med epilepsi, jämfört med kontrollpersoners barn, hade också en ökad risk för autism, speciellt om mamman hade epilepsi [Tabell 2].

Vi hittade ingen ökad risk för autism för föräldrar till personer med epilepsi, men autism var mycket ovanligt bland föräldrar både till personer med epilepsi och kontrollpersoner.

DISKUSSION

Denna rikstäckande studie omfattar mer än 85.000 personer med epilepsi och visade en 10-faldigt ökad risk för att efter att ha diagnostiserat med epilepsi också diagnostiseras med autism. Sambandet var dubbelriktat, då studien också visade en 4-faldig ökad chans att innan epilepsidiagnosen ha diagnostiserats med autism.

Våra resultat stämmer överens med tidigare studier som också visat en ökad risk för autism hos personer med epilepsi, även om storleken varierat kraftigt. En amerikansk studie baserad på sjukhusregister rapporterade det starkaste sambandet med odds ratio på mer än 22 mellan autism och epilepsi.² Två brittiska studier som i kombination inkluderade totalt 26 patienter med både epilepsi och autism och visade en förekomst på 21 procent respektive dryga 8 procent för autism bland personer med epilepsi.^{4,5} Våra riskberäkningar bygger på mer än 1.300 patienter med både epilepsi och autism, vilket är en stor kohort och ger därför hög statistisk styrka. Det stora antalet studiedeltagare gör det också möjligt att se på olika grupper.

Vi hittade en signifikant högre risk för autism hos kvinnor med epilepsi. Autism förblir oftare oupptäckt hos kvinnor och det är därför möjligt att en eventuell autism upptäcks efter att kvinnan fått en epilepsidiagnos och skulle kunna förklara detta fynd. Det finns dock studier som visar en ökad förekomst av epilepsi hos kvinnor med autism jämfört med män med autism.⁶⁻⁸ Förekomsten är särskilt stor hos kvinnor med autism och utvecklingsstörning.⁸ Tyvärr hade vi ingen information om personerna i vår studie hade utvecklingsstörning eller inte.

”Det är sannolikt olika faktorer som påverkar kärnmekanismerna bakom epilepsi och autism, vilket gör att personen utvecklar en eller båda sjukdomarna.”

Risken för autism var signifikant högre om epilepsin debuterat under barndomen. Epilepsi under barndomen är oftare del av bredare neurologisk sjukdom och oftare associerat med neuropsykiatriska störningar såsom autism, än epilepsi som debuterar senare i livet som oftare har en annan etiologi (exempelvis stroke och demens). Det kan förklara den lägre risken för autism hos äldre personer med epilepsi.

Syskon och barn till personer med epilepsi hade också en ökad risk för autism.

Den högre risken för autism hos barn till kvinnor med epilepsi kan bero på mammans eventuella användning av antiepileptiska läkemedel under graviditeten som kan påverka fostret i livmodern. Att vi saknar uppgifter om medicinering är en begränsning av vår studie eftersom exponering för vissa antiepileptiska läkemedel kan påverka fosterutveckling och skulle kunna öka risken för autism hos barn till mödrar med epilepsi. Emot detta talar att risken inte var signifikant högre hos barn än hos syskon till personer med epilepsi.

I vår studie hade föräldrar till personer med epilepsi ingen ökad risk för autism. Förekomsten av autism bland både föräldrar till personer med och utan epilepsi var låg vilket skul-

le kunna tyda på att en nedsatt möjlighet att etablera en familj när en person lider av autism.

Vi identifierade både epilepsi och autism i patientregistret utan verifiering av diagnoserna. Studier har dock visat att båda diagnoserna liksom andra kroniska diagnoser redovisas korrekt i ca 80–96 procent av tillfällena i registret. Undergrupper av epilepsi redovisas däremot inte så tillförlitligt vilket gjorde att vi inte delade upp vår kohort i dessa. Studier av olika typer av epilepsi hos personer med autism visade att den vanligaste typen var ospecificerad epilepsi (ICD10=G40.9) och frekvensen av de andra epilepsityperna skiljde sig markant mellan de olika studierna.

Att autism först registrerades efter 1987 då ICD-9 och därmed möjligheten att registrera autism infördes i Sverige har sannolikt inte påverkat våra beräkningar eftersom vi matchade kontrollerna för kalenderår.

Våra resultat förklaras troligen av att epilepsi och autism delar patofysiologiska och genetiska mekanismer som bland annat påverkar balansen mellan excitation och inhibition.^{9,10} Tuberös skleros och andra mer sällsynta syndrom är exempel där en etiologi leder till både autism och epilepsi. Det är sannolikt olika faktorer som påverkar kärnmekanismerna bakom epilepsi och autism, vilket gör att personen utvecklar en eller båda sjukdomarna. Det har också föreslagits av andra att de två sjukdomarna delar riskfaktorer och ärftlighet^{9,11} och är förenligt med våra resultat av ett dubbelriktat tidsförhållande, vilket förstärker teorin att anfall inte är orsaken till autism.

Både personer med epilepsi och autism har täta kontakter med hälso- och sjukvården. Vi kan inte utesluta att det bidragit till att fler diagnoser (också hos släktingar) har uppmärksammats och bidragit de ökade risker som vi funnit i vår studie.

Personer med epilepsi löper ökad risk för autism, särskilt om epilepsin diagnostiserades under barndomen eller om personen är kvinna. Den höga risken för autism bör ha konsekvenser för vården av patienter med epilepsi. Personer med epilepsi bör screenas för autism och om man misstänker autism, bör man utreda och ställa en eventuell autismdiagnos. Vår slutsats att autism också är vanligare hos syskon och barn till personer med epilepsi utan autism tyder på delad etiologi och överlappande arv.

Studien i sin helhet publicerades av tidskriften *Neurology* i juni 2016.



HELÉNE SUNDELIN

Barnneurolog, överläkare, Barn- och Ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping
helene.sundelin@regionostergotland.se

REFERENSER

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-482.
2. Selassie AW, Wilson DA, Martz GU, Smith GG, Wagner JL, Wannamaker BB. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res* 2014; 108:305-315.
3. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383:896-910.
4. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53:1095-1103.
5. Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014; 133:e1586-1593.
6. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in individuals with a history of Asperger's syndrome: a Danish nationwide register-based cohort study. *J Autism Dev Disord* 2013; 43:1308-1313.
7. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpaa M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord* 2014; 44:2547-2557.
8. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 64:577-582.
9. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav* 2015.
10. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* 2015; 43:70-77.
11. Cukier HN, Dueker ND, Slifer SH, et al. Exome sequencing of extended families with autism reveals genes shared across neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Molecular autism* 2014; 5:1.

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, nathinneförtvning, 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, Medicon Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com

Zambon

BEHANDLA MOTORISKA FLUKTUATIONER VID PARKINSONS SJUKDOM^{1, 2}

MER ON-TID VID PARKINSONS SJUKDOM – BEHANDLING AV OFF-PERIODER PÅ MORGONEN³



- Det tar 4–12 minuter för APO-go® PEN att kliniskt ge effekt⁴
- 95% av OFF-perioderna behandlas signifikant med apomorfin*, jämfört med 23% placebo ($p < 0.001$)³
- Flerdos APO-go® PEN kan användas direkt – kräver endast att fästa nålen⁵

Indikation: APO-go® PEN är indicerad för behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar [”on-off”-perioder] där orala antiparkinsonmedel inte ger fullgod kontroll.²

1. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of Subcutaneous Apomorphine Versus Dispersible Madopar Latency and Effect Duration in Parkinson's Disease Patients: A Double-Blind Single-Dose Study *Clinical Neuropharmacology* 2007; 20 (2): 165–167
2. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 4.1
3. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Subcutaneously Injected Apomorphine for Parkinsonian Off-State Events. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1385–1392
4. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 5.2
5. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 6.6

* Hindrade OFF-perioder per patient



STABIL SYMTOMKONTROLL VID PARKINSONS SJUKDOM^{6,7,9,10}

- Signifikant reduktion av antalet Off-perioder och Off-tillstånd under dagen vid initiering med APO-go® PUMPFILL⁷
- Apomorfinpump är mindre invasiv än andra icke-perorala behandlingsalternativ vid avancerad sjukdom (intrajejunalt levodopa och intracerebral djupelektrodstimulering)⁶
- Liten bärbar pump⁸
- Apomorfinpump kan förbättra behandlingsfölsamheten genom att minskar oral behandling^{6,9,10}



Indikation: APO-go® PUMPFILL är indicerad för behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.¹¹

6. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease – Clinical recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21:1023–1030

7. García-Ruiz PJ, Sesar IA, Ares PB, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23:1130–1136

8. Bhidayasiri R, Chaudhuri KR, LeWitt P, Martin A, Boonpang K, van Laar T. Effective Delivery of Apomorphine in the Management of Parkinson Disease: Practical Considerations for Clinicians and Parkinson Nurses. *Clin Neuropharmacol.* 2015; 38:89–103

9. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KH. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Dec;18(10):1053–61

10. Bainbridge JL & Ruscin JM. Challenges of Treatment Adherence in Older Patients with Parkinson's Disease. *Drugs Aging* [2009] 26: 145

11. APO-go® Pumpfill Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 4.1



PARKINSON'S DISEASE

På Världsparkinsondagen den 11 april arrangerade Karolinska Institutet ett seminarium, med forskare från Karolinska Institutet, övriga Norden och USA. Här bidrar **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, med ett referat.

”Recognizing 200 Years of Studies in Parkinson’s Disease” var titeln på Karolinska Institutets högtidlighållande att det i år är just 200 år sedan James Parkinson publicerade sin skrift ”An Essay on the Shaking Palsy”.

Ett förnämligt program komponerat av professor **Per Svenningsson** och medarbetare från Institutionen för klinisk neurovetenskap presenterades inför ett drygt hundratal åhörare. Publiken

bestod av såväl parkinsondrabbade, forskare och kliniker. Såväl historiska som dagsaktuella forskningsrön i arbetet med att lösa gåtorna runt sjukdomen kontrasterades mot reflexioner från företrädare för patientorganisationen. En utmaning i sig att fördela tiden mellan olika intresseområden utan att alltför mycket stanna i det historiska perspektiv som är upphovet till årets jubileum. Trots en dominerande teoretisk syntes

av pågående forskning på KI och i Norden var inbjudna föreläsare från USA ett bevis för den globaliserade forskningsvärlden. Och även om inte alla åhörare kunde tillgodogöra sig varje del ger det säkert alla en stark känsla av ödmjukhet inför naturens komplexitet i de patofysiologiska och biologiska förloppen inom neurovetenskap.

Eleonor Högström, ordförande i Parkinson Stockholms styrelse, talade

KI-seminarium på Världsparkinsondagen 2017

inledningsvis om vikten av att skaffa kunskap för att möta utmaningarna som drabbad och anhörig. Genom att vara en del i en patientorganisation i Sverige har man som medlem politikers öron och kan komma till tals. Detta gäller både frågor av ekonomisk natur som stöd till drabbade och vid framtagandet av nya behandlingsriktlinjer.

Som en av de vanligaste neurodegenerativa sjukdomarna samlar organisationen inte mindre än 9.000 av landets drygt 20.000 drabbade. 400 frivilliga får organisationen att fungera i vardagen.

NYTT OM HUR OLIKA NEURON GENERERAS

"Maintenance of different subpopulations of dopamine cells" var rubriken på Thomas Perlmanns föredrag. **Thomas Perlmanns** grupp på Karolinska Institutet intresserar sig för hur specifika celltyper i centrala nervsystemet genereras och hur de upprätthålles. Störst fokus i gruppens arbete i djurförsök ligger på de dopaminerga neuronerna. Hundratal specifika neuron genereras i den embryonala utvecklingen och dopaminerga neuron från "midbrain" degenererar vid Parkinsons sjukdom. Denna celltyps differentiering är beroende av ett antal specifika transkriptionsfaktorer. Dessa har även nyckelroller i den vuxna hjärnan. "Specific and integrated roles of Lmx1a, Lmx1b and Phox2a in ventral midbrain development" är en artikel

publicerad 2011 som ger en beskrivning av viktiga transkriptionsfaktorer, presenterade i detalj på mötet. Faktorerna Lmx1a och Lmx1b kvarstår i de utmognade dopaminerga neuronerna i substantia nigra pars compacta och i ventrala tegmentum. Man börjar sakta förstå deras roll i den vuxna hjärnan. Lmx1b-expressionen är lägre i vävnad som är påverkad av Parkinsons sjukdom. Framtida applikationer av Lmx1a- och Lmx1b-transkriptionsfaktorer vid framställning av differentierade neuron från stamcellspopulationer såväl som i omvandlingen från fibroblaster till dopaminerga neuron, är ett av många steg i närmandet till en modifierad och retarderad sjukdomsprogress. Thomas Perlmann berättade också att en annan transkriptionsfaktor, Nurr1, är viktig för att dopaminerga nervceller skall överleva i den vuxna hjärnan och kritiskt styr uttrycket av en rad gener såsom tyrosinhydroxylas och Ret, en receptor för GDNF.

KAN TILLVÄXTFAKTORER SKYDDA NERVCELLER?

Mart Saarma, Academy Professor at University of Helsinki Location, presenterade de antika behandlingsförsöken av "Kampavata", tremor på grund av "vata". Begreppet "Vata" står i den indiska läran Ayurveda för all rörelse, till exempel nervsignaler när det gäller kropp och sinne. Dessa beskrivningar

startar långt före vår tideräknings början. I behandlingarna användes ofta *Mucuna pruriens*, en bönsort som liksom vissa andra rötter och fröer innehåller hyoscyamin, somniferin och efedrin. Betoningen i föredraget handlade dock om vilka nya vägar vi ska välja i jakten på att retardera eller reversera den progredierande neuronala degenerationen vid Parkinsons sjukdom: att förebygga neuronförlust, regeneration av dopaminerga neuron och/eller öka den funktionella aktiviteten i kvarvarande neuron.

Tillväxtfaktorer som GDNF och NRTN har i djurförsök visat egenskaper som skyddar och reparerar dopaminerga neuron när de injiceras direkt i hjärnan. Dock har de dålig penetrationsförmåga av blodhjärnbarriären och har visat sig sämre i vissa parkinsonliknande djurmodeller. Flera fas II-studier har genomförts och i fallet med NRTN-genterapi har man sett måttliga positiva effekter så här långt. Flera av dessa försök startade för nu mer än 10 år sedan, katetrar för infusion av tillväxtfaktorer lokaliserade i putamen finns beskrivna bland annat av Gill et al i *Nature Medicine* (2003). Senare försök (Amgen-study, 2006) och dubbelblind (fas II) kontrollerad vektorburen AAV2-NRTN studie har visat begränsade resultat i tidigare faser av sjukdomsförlopp men har inte nått primära endpoints i hela den studerade populationen. Sannolikt

måste behandlingar inledas i tidigare skeden av sjukdomen, så länge TH-positiva dopaminerga neuronfibrer finns kvar i tillräcklig omfattning. Så är även fallet i djurförsök. Blott det faktum att man påvisat en biologisk faktor som har förmåga att retardera neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom (NRTN) är en stor framgång, men utmaningarna berör kunskapsluckor i de normala biologiska processerna av dessa faktorer i den åldrande hjärnan samt oförmågan att penetrera neuron på systemisk nivå, intrakraniell kirurgi är i dag nödvändig för att nå målvävnad.

CDNF är en annan trofisk faktor som studeras i djurförsök. Den ökade kunskapen om de icke-motoriska symptomens (NMS) negativa inverkan på livskvaliteten för parkinsondrabbade har ökat de epidemiologiska beskrivningarna på området. Den relativa avsaknaden av dopaminstimulerande effekt på icke-motoriska symptom gör området trofiska faktorer än mer intressant. Visat är nu påverkan på icke-motoriska symptom som motivation och depressivt beteende.

Endoplasmic reticulum (ER) stress är ett begrepp inom den neurodegenerativa forskningen som en av orsakerna till neuronal död. Förändringar i kalciumhomeostas och ackumulering av felveckade proteiner är skadliga för neuronerna. CDFN har intressanta egenskaper i nedregleringen av pro-inflammatoriska cytokiner och med denna en följande minskad så kallad ER-stress. Med denna substans genomförs nu fas I/II-studier på tre olika platser (biotech-företaget Herantis Pharma). Även här sker administrationen intraputaminalt. Sökandet efter ytterligare nya trofiska faktorer fortsätter, avslutade Mart Saarma.

PATIENTEN SPELAR EN VIKTIG ROLL

Sara Riggare, doktorand på Institutionen för Hälsoinformatik föreläste bland annat om sin egen långa erfarenhet av att vara drabbad av Parkinsons sjukdom i tidig ålder och om hur hon för sju år sedan bestämde sig för att kombinera sina ingenjörskunskaper med olika ingångar för att bättre kunna hantera sin och andras utmaningar med att hantera utmaningarna. Detta har bland annat lett till utveckling av egna mätmetoder med fingerspel mot den numera i snart

"Långtidsuppföljningen terade på 1980-talet har kunskaper har nåtts vad från sjuka värdceller till

alla händer förekommande iPhonens pekskärm för att registrera fluktuationer i motoriskt status över tid.

Boxning utan kroppskontakt upplever Sara som ett mycket bra sätt att träna såväl koordination som kondition. Talande var också bakgrundsbilden "To manage her Parkinson's Sara Riggare every year spends 1 hour in neurological healthcare and 8,765 hours in selfcare". Nya tidens patienter utmanar värden var rubriken till en artikel med en bild av Sara iklädd boxningshandskar i tidningen Dagens Samhälle.

EN HISTORISK ÅTERBLICK

Jean Christophe Corvol, chef och professor vid Clinical Neuroscience center, Hôpital de la Salpêtrière i Paris, knöt samman den tidiga historien runt den Londonbo som sedermera – 60 år senare – av kollegan Jean-Martin Charcot (1825–1893) fick ge namnet åt "paralysis agitans", nämligen James Parkinson (1755–1824). Som politisk reformator, sedermera geolog och paleontolog blev han dock historisk med sin "An Essay on the Shaking Palsy" där han beskrev de kliniska särdragen i form av rigiditet, bradykinesi och tremor i ett begränsat antal patientfall. Intressant vad gäller historieförvanskning är att det fotografi på James Parkinson som florerar i olika föreläsningar – så även denna dag – egentligen föreställer en namne med en annan profession, tandläkare. Världens äldsta kända fotografi togs 1826. Två år tidigare, 1824, avled "vår" James Parkinson i sviterna efter en stroke.

Auditoriet fick en syn på den trots allt mycket snabba kunskapsutvecklingen om sjukdomens patogenes och behandling där namn som Oleh Hornykiewicz, Arvid Carlsson och George Cotzias gjorde dominerande genom brottsforskning om dopamin under förra seklets mitt. Detta följdes av allt bättre kunskaper i hur man kunde tämja denna substans med hjälp av dekarbox-

patienter transplanterade ny mark och nya spridningsteorier nsplanterade neuron."

ylashämmare och på detta sätt minska biverkningar. Under denna period ökade kunskaperna också om apomorfina och senare andra former av dopaminagonister. Senare års landvinningar är de flesta läsare bekanta med, entakapon, MAO-B-hämmare. Nya beredningsformer har sett dagens ljus där principer om kontinuerlig dopaminerg stimulering har varit vägledande.

Kartläggningen av det humana genomet har med en annan infallsvinkel på kort tid medfört en starkt växande kunskapsmassa, som man inte har mer än hunnit börja kartlägga och klassificera. Här växer möjligheterna för mer specifik forskning som utgår från genotypning och fenotypning. De ärftliga komponenterna med till exempel LRRK- och PINK-genaberrationer kan identifieras i olika förekomst i olika delar av världen och de karaktäriseras också av olika insjuknandeålder, förlopp, påverkan på icke-motoriska symptom som kognitiv svikt och så vidare.

FORSKNING KRING CELL-TRANSPLANTATIONER

Fernley och Lees med flera visade i en artikel redan 1991 hur den dopaminerga cellförlusten progredierar under förloppet av Parkinsons sjukdom. Efter fem års sjukdomsduration har mer än hälften av dopaminerga neuron förlorats i substantia nigra jämfört med hos friska kontroller.

Detta var utgångspunkten i professor **Anders Björklunds** föredrag. Som disputerad redan 1969 har professor Björklund lett forskningen som berör cellreparation, cellregeneration och inte minst transplantationsforskningen vid Lunds universitet. Med bakgrundsbeskrivningen av dopamin som nyckelspelare i regleringen av motoriska funktioner, där man i senare års forskning visat såväl "gas- som bromsfunktioner" via direkta och indirekta bansystemen i de basala ganglierna. Prekliniska studier

startade redan 1979 som förberedelse till de kliniska studierna 1987–1994 där man visade att transplantation av fetala dopaminerga neuron till patienter både överlevde och etablerade en funktionell kontakt i mottagande vävnad. Vid två större placebokontrollerade studier mellan åren 1995 och 2003 kunde dock inte resultaten bekräftas i klinisk förbättring på gruppnivå varför fortsatta studier bordlades. Under det nya milleniets första decennier har ett återerövat fokus skett genom en framgångsrik stamcells-forskning. Endogena stamceller eller kanske en biobank med ett antal HLA-typade stamcellslinjer ligger i startgruppen för nya innovationer på området.

Långtidsuppföljningen av patienter transplanterade på 1980-talet har brutit ny mark och nya kunskaper har nåtts vad gäller spridningsteorier från sjuka värdceller till transplanterade neuron. Ända upp till 24 år efter transplantation har man kunnat följa patientförloppen. Den intensiva forskningen i Lund med flera platser i världen har även i enskilda fall visat inte bara överlevnadsförmåga utan långtidseffektivitet, men resultaten varierar stort interindividuell. Bland utmaningar nämns just att få ett tillräckligt stort och homogent antal celler att transplantera samt det exakta målområdet. Jämför DBS-elektrodens exakta placering för "best outcome", var föreläsarens kommentar.

Aktuella arbeten i Lund berör bland annat protokollbeskrivningar för GMP (Good Manufacturing Practise) för exakta differentieringsprocesser. Inom loppet av några veckor kan man så er hålla tillräckligt stora kvantiteter av differentierade cellinjer, beskrivet i artiklar av Agneta Kirkeby och Malin Parmar vid Wallenberg Neuroscience Center och Lund Stem Cell Center. Projekt i uppstartsfas är "Stem PD", en fas I/II-studie planerad till mitten av 2017 i samarbete med Cambridge. "G-Force-PD" etablerat redan 2014 är ett internationellt samarbetskonsortium för teambaserad forskningssamverkan mellan Europa, USA och Japan.

RESULTAT FRÅN GENTERAPIFORSKNING

Från cellulära nivåer till genterapi kan steget inte tyckas vara så avlägset. Modern vektorburen forskning för att nå specifika delar av genomet har banat vä-

gen för flera intressanta innovationer.

Michael G. Kaplitt, Cornell Medical School, New York, USA, intresserade sig redan i början av 1990-talet för den nya tekniken med adenoassocierat virus (AAV). Att med för human hjärna atoxiska och icke-sjukdomsframkallande viruspartiklar nå hög penetrans till målorganet ledde redan 2003 till de första lyckade försöken i randomiserad dubbelblind studiedesign (shamoperationer) med human genterapi. Att leverera fragment av genomet för att tysta eller förändra funktion/uttryck är en i sanning spännande forskningsgren. Med hjälp av ny funktionell hjärnabbildningsteknik kan såväl skarpa biomarkörer som effekt av placebo studeras hos opererade patienter. Intresset ligger förutom på Parkinsons sjukdom även på andra neurogeropsykiatriska entiteter som depression och Alzheimers sjukdom.

Framgångarna med Deep Brain Stimulation (DBS) för att med denna teknik nå målorganet med genteknik har gått hand i hand med övriga forskningsframsteg på området. Den genetiska omkodning man söker innebär förändrad funktion/uttryck, det vill säga ibland blockering av oönskad produktion av sjukdomsframkallande produkter, ibland tillskapande av nya funktioner. Som exempel nämndes GAD, ett enzym som reglerar GABA-produktionen. Redan 2001 hade man visat att infusion av GABA i substantia nigra förbättrade symtom övergående och 2007 kunde man visa samma sak med AAV-GAD-infusioner i djurförsök. 2011 kunde man i dubbelblind (shamopererade kontroller) fas II-studie visa en, två och tre signifikant förbättring upp till 12 månader postoperativt med en snabb sänkning av UPDRS motor score på cirka minus 4 i shamopererade och minus 8 i AAV2-GAD-inokulerade patienter. I del 4, det vill säga komplikationsdelen av UPDRS, sågs också förbättringar i AA2-GAD-gruppen – ett knappt tiotal patienter, mot oförändrat status i de shamopererade. Med skuggmarkörer i form av FDG-PET har motsvarande förbättringar i talamusmetabolism visats.

Intresset fokuserar inte endast på de perifera motoriska nedsättningarna utan även tal- och sväljningsproblematik, sömnstörningar, depression och

kognitiva domäner studeras i denna forskning. Kanske kan MR-guidad högenergisk ultraljudsteknik komma till användning framöver. Att utan kirurgisk intervention kunna bryta blodhjärnbarriärens hindrande inverkan lokalt och på detta sätt på systemväg nå målorganet diskuteras seriöst.

CELLRECEPTORERNAS ROLLER

"Receptor-receptor interaction", ett arbete från 1986, inledde föreläsningen av professor **Kjell Fuxe**, Department of Neuroscience, Fuxe Laboratories, KI. Förmågan hos neuropeptider och adenosin att modulera bindningskaraktäristiska egenskaper, särskilt affiniteten till monoaminoreceptorer på "subtypspecifika" sätt har lett till en lång forskningstradition på området. De relativa proportionerna av två transmittorer respektive koncentrationerna av receptorer, samt karaktäristika av de interaktioner som sker mellan receptorerna avgör via så kallade homo- och heterodimerer de övergripande effekterna på målcellen. Monodimerer, higher heterodimerer och i vävnader heteroreceptorkomplex interagerar på ett betydande sätt. Proteiner förmåga att dela gener ("moonlighting") är inte ovanlig i biologiska sammanhang. Ett protein kan fullgöra mer än en funktion, många av dessa moonlighting-proteiner är enzymer och har genom evolution fått nya funktioner.

Efter en intensiv eftermiddag med fokus på det 200-årsjubileum av publiceringen av "**An Essay on the Shaking Palsy**", av James Parkinson, publicerad som en monografi ursprungligen av "Sherwood, Neely, and Jones" (London, 1817) kan man enkelt sammanfatta intrycken som en 200-årig förstärkt jakt på lösningen av en kronisk sjukdom där vi trots accelererade och eskalerande möjligheter – men också utmaningar att välja rätt stig på vägen framåt – har nått landvinningar som James Parkinson själv aldrig kunnat drömma om. Och likväl återstår en resa vars längd ingen i dag säkert kan uttala sig om.



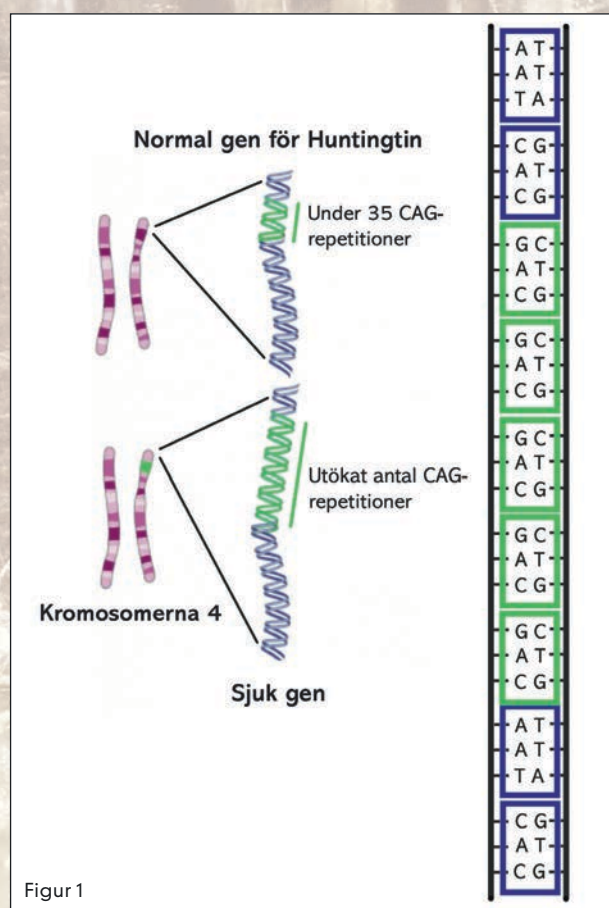
ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD, överläkare,
Parkinsonmottagningen,
Länsjukhuset Ryhov,
Jönköping
orjan.skogar@rjl.se

Lovande forskning kring en ny terapi för HUNTINGTONS SJUKDOM

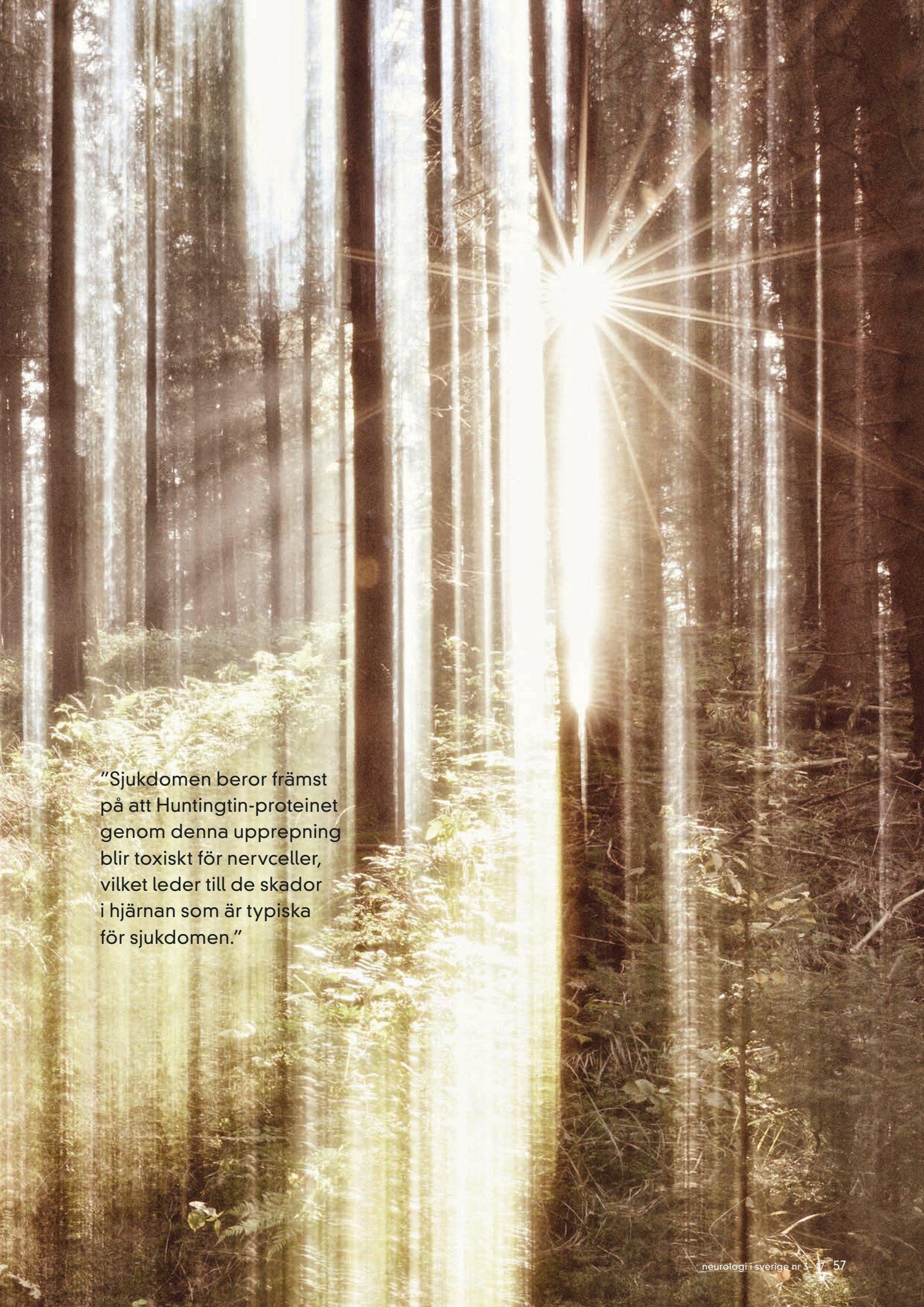
Huntingtons sjukdom är en mycket allvarlig ärftlig sjukdom som ger upphov till en kombination av neurologiska, motoriska, kognitiva och psykiatriska symtom. Ännu finns ingen behandling som kan bromsa sjukdomsförloppet. Nya fynd med modifierade oligonukleotider väcker dock förhoppningar. Om detta skriver **Olof Gissberg**, forskare vid Karolinska Institutet, och **Edvard Smith**, överläkare och professor vid Karolinska Institutet

Huntingtons sjukdom är en neurodegenerativ och neuropsykiatrisk åkomma, som nedärvs dominant vilket betyder att i genomsnitt hälften av alla barn till en förälder med sjukdomen riskerar att själva utveckla den. Symtomen brukar dyka upp i 30–40-årsåldern och yttrar sig på flera olika sätt, bland annat ses motoriska och kognitiva förändringar som försämras med åren. Sjukdomen har sitt ursprung i Huntingtin-genen (*HTT*), som innehåller en upprepad DNA-sekvens bestående av byggstenarna C, T och G. *HTT* är belägen på kromosom nummer 4. Har man få repetitioner är man frisk och har man många riskerar man att utveckla sjukdomen; ju fler repetitioner, desto allvarigare blir sjukdomen.

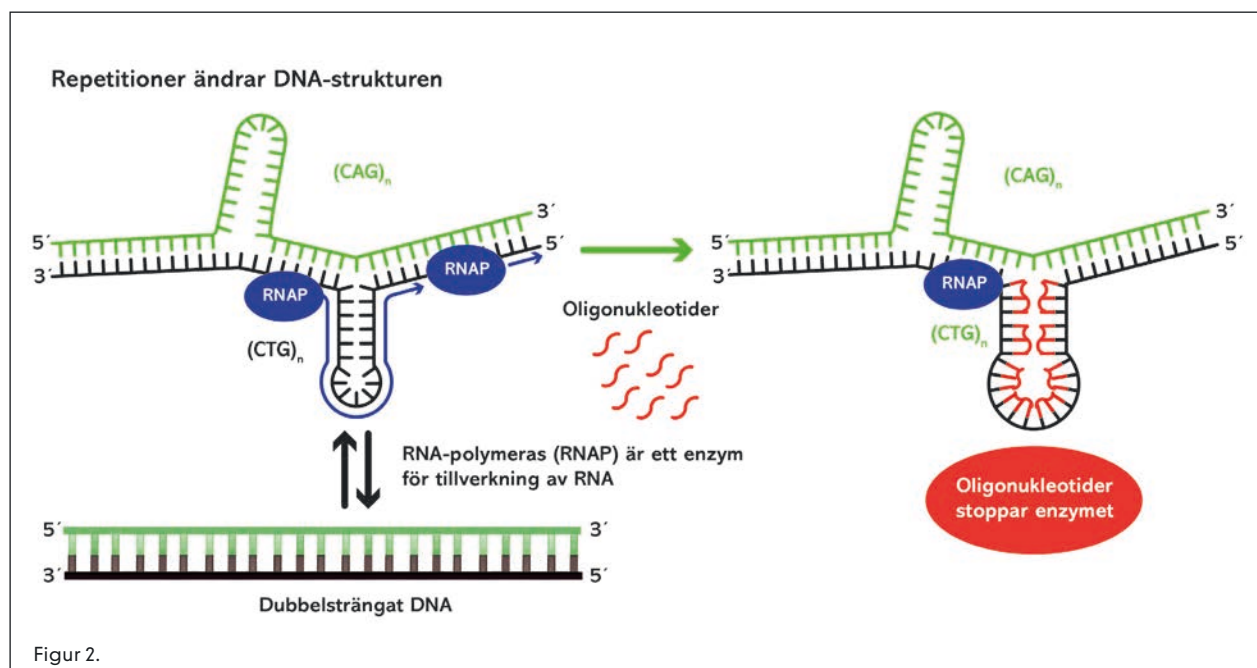
CTG-repetitionerna [grönfärgade i Figur 1] i genen utgör ett instabilt segment, vilket innebär att det i varje ny generation kan ske en expansion av antalet repetitioner i det sjuka arvsanlaget. Detta sker dels i könscellerna hos föräldern med anlaget,¹ men expansionen fortsätter även i barnets nervceller under livets gång.² DNA är en slags blåkopier för cellens proteiner. När DNA läses av bildas budbärar-RNA, som sedan utgör receptet för hur motsvarande protein ska se ut. För *HTT*-genen betyder det att den via budbärar-RNA ger upphov till Huntingtin-protein. Repetitionerna blir i proteinet en förlängd upprepning av aminosyran glutamin. Sjukdomen beror främst på att Huntingtin-proteinet genom denna upprepning blir toxiskt för nervceller, vilket leder till de skador i hjärnan som är typiska för sjukdomen. Varje individ har två kopior av *HTT*-genen, där ett anlag ärvs från respektive förälder. Detta innebär att det alltid finns ett friskt anlag med



Figur 1

A photograph of a forest with sunlight streaming through the trees, creating a dramatic starburst effect. The sun is positioned in the upper right, casting long, bright rays of light down through the dense canopy of tall, thin trees. The forest floor is covered in green ferns and other low-lying vegetation. The overall tone is warm and golden, with the light rays creating a strong contrast against the darker forest background.

"Sjukdomen beror främst på att Huntingtin-proteinet genom denna upprepning blir toxiskt för nervceller, vilket leder till de skador i hjärnan som är typiska för sjukdomen."



betydligt färre antal repetitioner och som fortsätter att uttrycka ett fungerande protein. Exakt hur skadan i nervcellerna uppstår är inte helt klarlagt. Det är komplicerat att undersöka eftersom även budbärar-RNA med många repetitioner kan orsaka skador.³

”Det finns även andra potentiella fördelar med att binda till DNA och genen, till exempel att bara två positioner i genomet behöver bindas i stället för tusentals mRNA-molekyler.”

FÖRSÖK MED ANTISENSSTRATEGIER

Det finns för närvarande ingen medicin som botar eller bromsar själva sjukdomen. Däremot pågår intensiva försök kring så kallade terapeutiska oligonukleotider som kan blockera uttrycket av det muterade proteinet. Den tillverkade syntetiska oligonukleotiden har en längd motsvarande runt 5 repetitioner. ”Oligo” betyder ”fåtal” (vi har ju bara runt 3 x 5 byggstenar = totalt 15 stycken, det vill säga ett fåtal). ”Nukleotider” är den vetenskapliga benämningen på arvsmassans byggstenar. Antingen kan man designa oligonukleotiderna så att de binder till budbärar-RNA (antisens) eller att de binder direkt till gensekvensen (anti-gen). Principen bygger i båda fallen på att oligonukleotiderna binder till repetitionerna som finns både i budbärar-RNA och i DNA. Försök som fokuserar på att binda budbärar-RNA (antisens) och har kommit ganska långt. För Huntingtons sjukdom finns det

redan ett antisensläkemedel under klinisk prövning. I dagsläget finns två godkända antisensläkemedel på marknaden, ett för behandling av Duchennes muskeldystrofi och ett annat för spinal muskeltrof, och många andra befinner sig i klinisk fas.⁴

BEHANDLING RIKTAD MOT DNA

Oligonukleotider som binder direkt till DNA har det hittills forskats mycket lite kring, mest på grund av svårigheterna med att binda till sjukdomsgenen, som är dubbelsträngad och mer svåråtkomlig än budbärar-RNA. Genom att utnyttja nya avancerade syntetiska byggstenar i oligonukleotiden i kombination med ny kunskap om tillgängligheten för vissa gensekvenser, har vi visat att det nu är möjligt att rikta oligonukleotidbaserade terapier direkt mot DNA. Det finns även andra potentiella fördelar med att binda till DNA och genen, till exempel att bara två positioner i genomet behöver bindas i stället för tusentals mRNA-molekyler. Dessutom kan man härigenom minska mängden av både toxiskt mRNA och protein, medan antisensstrategierna enbart minskar mängden protein.

Genom att den tillverkade oligonukleotiden är kemiskt modifierad, får den andra egenskaper, något som gör att den binder extremt bra till den upprepade DNA-sekvensen i sjukdomsgenen. Figur 2 visar att DNA med repetitioner uppträder annorlunda. Den finns i två olika former, den med normal dubbelspiral, som dominerar [Figur 2, nere till vänster] och en ovanlig form med benägenheten att separera de två strängarna i DNA:s dubbelspiral [Figur 2, uppe till vänster]. Den ovanliga formen uppkommer genom att nukleotiderna på den ena strängen ibland hellre binder till varandra än till den andra strängen, något som gör att en ny struktur bildas som på grund av sitt utseende brukar kallas för ”hårnål”. Vi tror att just den benägenheten underlättar för våra oligonukleotider att kunna tränga sig in och utöva sin effekt. När oli-

gonukleotiderna binder till den ena strängen bryter de upp de bindningar som redan finns, vilket leder till att det blir en förändrad struktur.

Vår hypotes är att oligonukleotiderna binder så starkt till den sträng av genen som läses av för att bilda mRNA att det blockerar det enzym (RNA-polymeras, RNAP) som rör sig längs arvsmassan. Det är en process som är nödvändig för att mRNA ska kunna tillverkas. Genom blockeringen, som inte är total, bildas en minskad mängd mRNA och därför också en minskad mängd toxiskt Huntingtin-protein. Eftersom repetitionerna är fler i den sjuka genkopien, styr också detta att vi till viss del får en större nedreglerande effekt på det toxiska proteinet, medan den friska genkopien påverkas till mindre grad. Andra har visat att det går att få selektivitet genom att utnyttja små naturligt förekommande enbasvariationer på gennivå för att särskilja det sjuka mRNA:t från det friska, något som har använts vid utveckling av antisens-terapi.⁵ Sådana skillnader lämpar sig mindre väl för läkemedel riktade mot DNA. Dessutom, genom att angripa repetitionssekvensen, som i vårt fall,⁶ kan man behandla fler patienter eftersom alla har dessa repetitioner, medan enbasvariationer är olika i olika patientpopulationer, vilket innebär att flera separata terapeutiska oligonukleotider i så fall skulle behöva utvecklas.

”Under alla omständigheter kommer vår forskning att generera ny kunskap som säkert kommer att vara till nytta för förståelsen av sjukdomar orsakade av repetitioner.”

MYCKET ARBETE ÅTERSTÅR

Kommer detta kunna bli ett framtida läkemedel? Det vet vi inget om, men vi står nu inför ett antal prekliniska studier där vi kommer att behandla möss som har Huntingtons sjukdom för att se om symtomen hos djuren lindras. Detta ska ske genom tillförsel av de terapeutiska oligonukleotiderna genom infusioner i cerebrospinalvätskan, något som tidigare visats kunna påverka proteinuttrycket i hjärnan när antisens-oligonukleotider använts och med långvarig effekt.⁷ Vi hoppas att hjärnans celler även i vårt fall spontant kommer att ta upp oligonukleotiderna och att de därefter kan ha lika god eller bättre effekt på nedregleringen av det skadliga proteinet på både kort och lång sikt. Skulle de göra det, vore det ett betydelsefullt steg på vägen att ta fram ett nytt läkemedel. Det är dock viktigt att komma ihåg att vår forskning ännu befinner sig på ett tidigt stadium, så ingen vet om vår nya metod kommer att ha någon effekt på patienter.

Vi hoppas få tillräckligt med resurser för att så snabbt som möjligt kunna ta reda på hur vårt koncept bäst kan utvecklas. Det långsiktiga målet är att försöka ta fram en ny behandlingsprincip för patienter med Huntingtons sjukdom och be-

släktade genetiska sjukdomar. Goda förhoppningar finns, men ännu inte mer än så. Under alla omständigheter kommer vår forskning att generera ny kunskap som säkert kommer att vara till nytta för förståelsen av sjukdomar orsakade av repetitioner.



OLOF GISSBERG

Forskare, Institutionen för laboriemedicin, Karolinska Institutet
olof.gissberg@ki.se



EDVARD SMITH

Överläkare och professor, Institutionen för laboriemedicin, Karolinska Institutet
edvard.smith@ki.se

1. Ridley RM, Frith CD, Crow TJ, Conneally PM. Anticipation in Huntington's disease is inherited through the male line but may originate in the female. *Journal of medical genetics*. 1988 Sep;25(9):589-95. PubMed PMID: 2972838. Pubmed Central PMCID: PMC1051535. Epub 1988/09/01. eng.
2. McMurray CT. Mechanisms of trinucleotide repeat instability during human development. *Nat Rev Genet*. 2010 11/print;11(11):786-99.
3. Nalavade R, Griesche N, Ryan DP, Hildebrand S, Kraus S. Mechanisms of RNA-induced toxicity in CAG repeat disorders. *Cell Death Dis*. 2013 08/01/online;4:e752.
4. Corey DR. Synthetic Nucleic Acids and Treatment of Neurological Diseases. *JAMA neurology*. 2016 Oct 01;73(10):1238-42. PubMed PMID: 27479447. Epub 2016/08/02. eng.
5. Sah DW, Aronin N. Oligonucleotide therapeutic approaches for Huntington disease. *The Journal of clinical investigation*. 2011 Feb;121(2):500-7. PubMed PMID: 21285523. Pubmed Central PMCID: PMC3026739. Epub 2011/02/03. eng.
6. Zaghloul EM, Gissberg O, Moreno PM, Siggens L, Hällbrink M, Jørgensen AS, Ekwall K, Zain R, Wengel J, Lundin KE, Smith CIE. CTG repeat-targeting oligonucleotides for down-regulating Huntingtin expression. *Nucleic Acids Res*. 2017 Feb 17. doi: 10.1093/nar/gkx111.
7. Southwell AL, Skotte NH, Kordasiewicz HB, Ostergaard ME, Watt AT, Carroll JB, et al. In vivo evaluation of candidate allele-specific mutant huntingtin gene silencing antisense oligonucleotides. *Mol Ther*. 2014 Dec;22(12):2093-106. PubMed PMID: 25101598. Pubmed Central PMCID: PMC4429695. Epub 2014/08/08. eng.

Tarmfloran spelar roll vid

Tarmbakterier tycks kunna påverka utvecklingen av Alzheimers sjukdom visar ny forskning från École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Schweiz, och Lunds universitet. Detta kan öppna upp för framtida möjligheter att förebygga sjukdomen med optimerade livsmedel. Detta skriver **Frida Fåk Hållenius**, docent vid Centrum för Preventiv Livsmedelsforskning, Lunds universitet.

Kan tarmbakterier påverka hjärnan? Den frågan ställde en schweizisk forskargrupp vid École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) och satte in sin musmodell för Alzheimers sjukdom i en steril plastbubbla (isolator). Avkomman föddes helt utan bakterier och man kunde på så vis studera utvecklingen av beta-amyloidplack i hjärnan på möss som saknade bakterier. Det visade sig att bakteriefria möss hade en markant minskad mängd (ca 70 procent) beta-amyloidplack i hjärnan.¹ De hade också mindre inflammation i hjärnan.¹ Nästa steg för att kunna påvisa bakteriefloras betydelse för Alzheimers sjukdom var att undersöka om tarmfloras sammansättning hos sjuka möss var annorlunda än hos friska möss. I detta skede kontaktades vi på Centrum för Preventiv Livsmedelsforskning, Lunds universitet, eftersom vi arbetar med sekvensering av tarmens mikrobiota.

Jag och min doktorand, Nittaya Marungruang, sekvenserade avföringsprover från möss med Alzheimers sjukdom (transgena APPS21) och från friska kullsyskon (vildtyp, WT). Vi fann att möss med Alzheimers sjukdom hade en annan sammansättning av tarmbakterier vid 8 månaders ålder. Även vid 1 och 3,5 månads ålder kunde man se små skillnader i tarmfloran, skillnader som sedan ökade med stigande ålder. En tydlig skillnad var att de äldre, friska mössen efterhand koloniserades med bakterien *Akkermansia muciniphila*, vilket inte observerades i samma utsträckning hos de sjuka mössen. Vi tittade vidare på vilka tarmbakterier som kunde vara associerade med mängden beta-amyloidplack och hittade en rad bakterier som tycktes korrelera med mängden plack. Vi fann även bakterier som korrelerade negativt med mängden plack, bland annat *Akkermansia*.¹

”En tydlig skillnad var att de äldre, friska mössen efterhand koloniserades med bakterien Akkermansia muciniphila, vilket inte observerades i samma utsträckning hos de sjuka mössen.”

BAKTERIETRANSPLANTATION ÖKADE MÄNGDEN BETA-AMYLOIDPLACK I HJÄRNAN

Som ett tredje steg för att studera tarmfloras roll vid utveckling av Alzheimers sjukdom testade vi att föra över tarmbakterier från sjuka möss till bakteriefria möss (bakterietransplantation – bajsöverföring) och jämförde mängden plack i hjärnan med möss som fått bakterier från friska möss. En ”sjuk” tarmflora orsakade en större mängd plack i hjärnan än en ”frisk”.¹ Sammantaget visade musförsöken att tarmbakterier tycks kunna påskynda sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom.

Studierna är ännu i ett tidigt stadium och vi vet inte vilken betydelse som tarmbakterier har för människors sjukdomsförlopp. Andra studier har dock visat att tarmfloran är förändrad vid andra neurologiska sjukdomar, som till exempel

Alzheimers sjukdom

vid Parkinsons sjukdom², multipel skleros³ och autism⁴. Därför har vi nu gått vidare med våra intressanta fynd och sekvenserar just nu tarmfloran hos patienter med Alzheimers sjukdom. De bakteriefria mössen försöker vi också att kolonisera med enstaka bakteriearter för att se om vi kan hitta bakterier som kan förebygga utvecklingen av plack i hjärnan. Vår förhoppning är att vi genom vidare studier på patienter och mekanismstudier i djurmodeller kan identifiera bakterier av betydelse för sjukdom hos människor och därmed utveckla sätt att fördröja insjuknandet i Alzheimers sjukdom.

HUR ÄNDRAR MAN SAMMANSÄTTNINGEN AV BAKTERIER I MAGTARMKANALEN?

Vi föds helt sterila, men koloniserar snabbt vid födseln av bakterier från mamman och från omgivningen. Vilka bakterier som koloniserar beror också på vilka gener vi har, då dessa ger olika förutsättningar för bakterier att ta plats i tarmen. Det verktyg som man efter födseln kan använda för att ändra sin tarmflora är kosten.⁵ Den mat vi äter är det som erbjuds till tarmbakterierna, och de är duktiga på att anpassa sig till förändrade livsbetingelser i tarmen. Äter man exempelvis mycket protein, ökar mängden bakterier som trivs i en proteinrik miljö. Äter man mycket kostfibrer, ökar mängden av andra bakterier som har enzymer för att bryta ner kostfibrerna.

Vid Centrum för Preventiv Livsmedelsforskning arbetar jag och mina kollegor med livsmedelsdesign, det vill säga vi ändrar olika livsmedels fysikaliska och kemiska egenskaper för att optimera hälsoeffekter av mat. Jag studerar särskilt hur man kan ändra tarmfloras sammansättning genom specifika livsmedelskomponenter och processning av mat.

När vi har kartlagt vilka bakterier som kan vara gynnsamma för att förebygga Alzheimers sjukdom, kommer vi att kunna använda optimerade livsmedel för att främja just de bakterierna i tarmen. I framtiden hoppas vi därmed kunna förebygga Alzheimers sjukdom, och inte bara ge symptomlindrande mediciner.

REFERENSER

1. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fak F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7:41802.
2. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30:350-358.
3. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2017.
4. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013; 8:e68322.
5. Graf D, Di Cagno R, Fak F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26:26164.



FRIDA FÅK HÅLLENIUS

Docent, Centrum för Preventiv Livsmedelsforskning,
Lunds universitet
frida.fak@food-health-science.lu.se

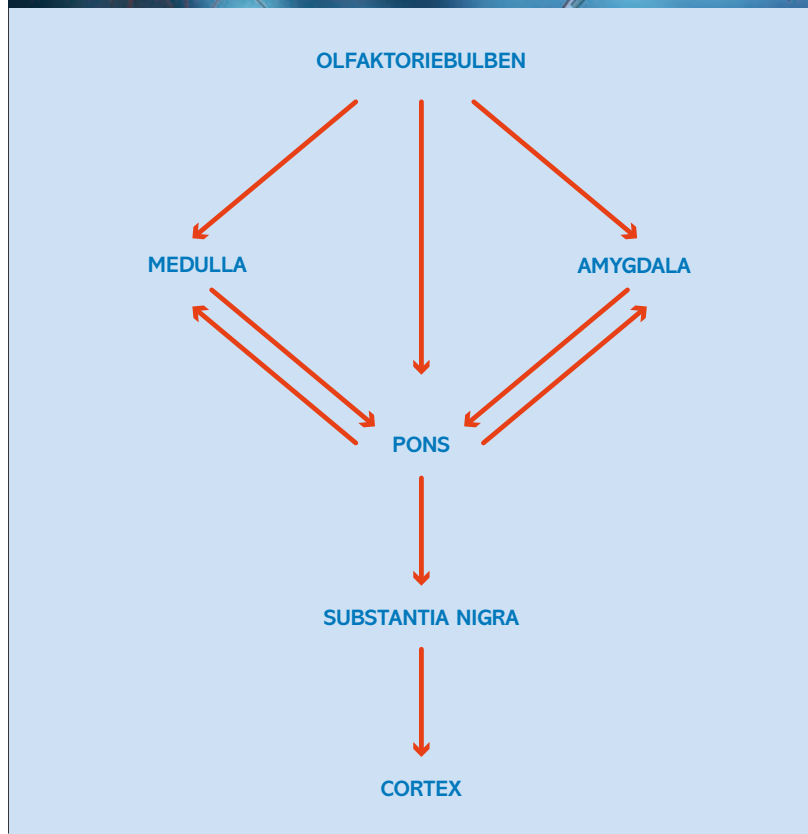
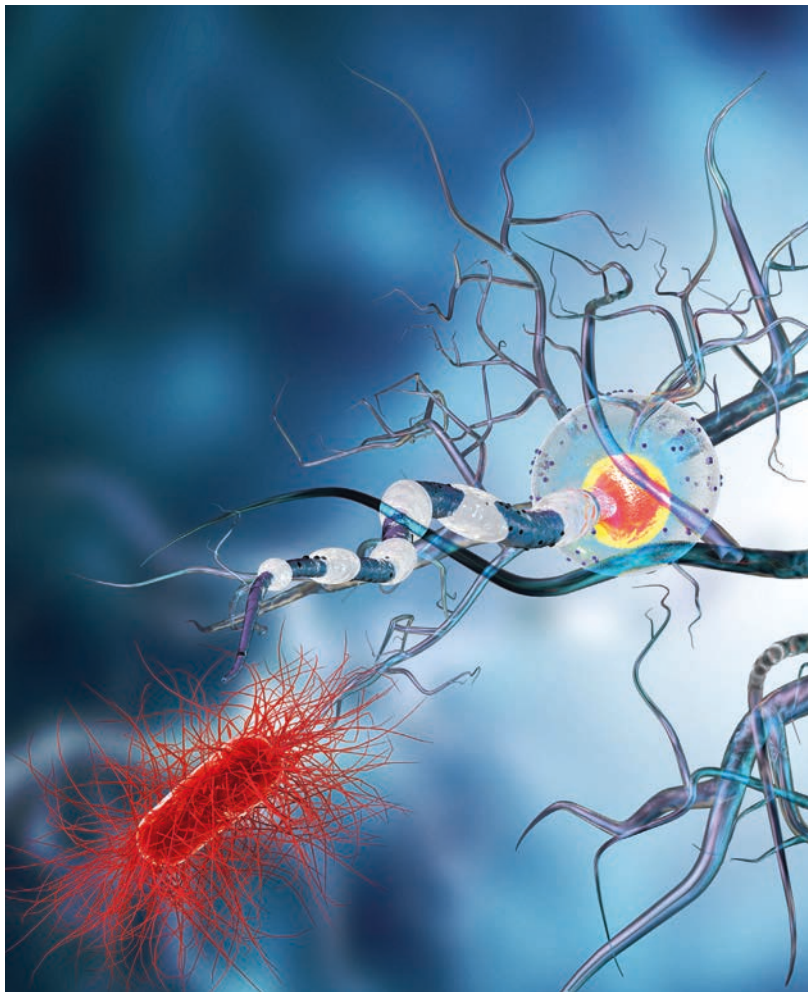




AD/PD™ 2017, Wien 29/3–2/4

Referat, rekapitulation och reflektion

Vad gör 3.400 personer från vitt skilda länder med verksamhet inom klinik och forskning inom Alzheimers och Parkinsons sjukdom i Wien under ett par dagar i mars/april? Jo, man deltar i den 13:e internationella konferensen för Alzheimers och Parkinsons sjukdom i ett strålande soligt och sommarvarmt Wien, huvudstad i Österrike. Här är ett referat av **Johan Lökk**, professor och överläkare, Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.



Figur 1. Den olfaktoriska bulben är en startpunkt för parkinsondebut där en inflammation kan vara utlösande faktor.

Dessa AD/PD-kongresser tenderar ofta att ha en stark övervikt mot preklinisk forskning och experiment och mindre av klinik och ofta mer av Alzheimers än Parkinsons sjukdom. Såväl aktiva deltagare som utomstående personer kan notera att forskningen och utvecklingen inom dessa båda neurodegenerativa områdena är omfattande, men där det i den kliniska implikationen av resultaten föreligger en viss skillnad. Denna består i att det vid Alzheimers sjukdom tills i dag finns färre kliniskt farmakologiska möjligheter till terapi och symtomlindring i motsats till Parkinsons sjukdom, som har en tämligen omfattande palett av terapier. Däremot är markörerna och de diagnostiska verktygen för att sätta diagnos med olika typer av bildering och våta biomarkörer större vid Alzheimers än Parkinsons sjukdom. Ytterst är ju båda diagnoserna ett komplext pusselläggande med stor klinisk vikt. För ingen av sjukdomarna finns någon bromsande eller protektiv behandling än så länge, trots lovvärda och förhoppningsfulla studier. Denna gång valde jag att fokusera kring Parkinsons sjukdom.

BETYDELSEN AV ICKE-MOTORISKA SYMPTOM

En av de första föreläsningarna/symposierna inleddes av en föreläsare, initialt utan presentation eller namn, som hade påtagliga bekymmer med såväl att ta sig fram till podiet som störningar och överrörelser, vilket gjorde att auditoriet undrade hur detta skulle gå. Väl uppe på podiet harklade han sig och med inledande stackatoröst presenterade sig som "Tommy med Parkinsons sjukdom". Med slides och videopresentationer imponerade han genom en intressant och givande exposé av sin egen sjukdoms start, diagnos, behandling och förlopp som både var insiktsfull, gripande och rörande. Utöver de motoriska problemen beskrev han nogsamt de icke-motoriska symtomen som säkert kan vara igenkända bland de flesta parkinsonpatienter. Han beskrev sina största problem i ökande skala som: "Tommy's top ten threats":

10. Konstipation, inkontinens

9. Långsamhet i tänkandet/kognition

8. Insomningssvårigheter

7. Beteendestörningar, störd impuls-kontroll

6. Dyskinesier

5. Hypokinesi

4. Spasm

3. Dystoni

2. Svårigheter att kommunicera

1. Nedstämdhet/depression

GOD EVIDENS

- Färgsinne
- Förändring i substantia nigra -> PET/DAT-scan av hjärnan

- Vävnadsbiopsi

SANNOLIK

- MRI
- MIBG-scintigrafi

När det gäller uppkomsten av Parkinsons sjukdom är den olfaktoriska bulben en startpunkt för parkinsondebut där en

”Här visades flera patologiska mekanismer för sjukdomsutvecklingen såsom oxidativ stress, dysfunktion av mitokondrier, proteinaggregation, genetisk vulnerabilitet och järnupplagring.”

Professor Stocchi (Italien) modererade samma symposium och framhöll att icke-motoriska symtom (NMS) var för honom ganska oidentifierat tills för 15–20 år sedan då han första gången hörde talas om REM-sömnstörning. Detta utvisade sig vara en stark prediktor för framtida Parkinsons sjukdom, då som nu. Betydelsen och konsekvensen av icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom, menade han, är att de påverkar livskvaliteten; hjälper till vid tidig pre-motordiagnos; kan användas som en markör för progression och kan differentiera mellan de kliniska fenotyperna.

Vilka är då dessa prognostiska markörer för Parkinsons sjukdom? Jo det finns många!

ETABLERADE

- Lüksinne
- REM-sömnstörning
- Autonomi: Förstopning, blåsrubbingar, erektil dysfunktion, ortostatism
- Depression, oro
- Muskelsvaghet

inflammation kan vara utlösande faktor, men där miljön med toxiner eller infektioner kan vara andra utlösande faktorer att räkna med, menade moderatorn professor Dawson (USA) [Figur 1]. Här visades flera patologiska mekanismer för sjukdomsutvecklingen såsom oxidativ stress, dysfunktion av mitokondrier, proteinaggregation, genetisk vulnerabilitet och järnupplagring. Även genetisk sårbarhet kan trigga eller facilitera känsligheten och man anser också att startpunkterna kan variera mellan olika personer [Figur 2]. En intressant fråga ställdes av professor Poewe (Österrike) om varför alfasynuklein blir toxiskt? Hur orsakar det synukleinopati? Ett del-svar är att proteiner är mycket mer än bara den primära aminosyrasekvensen.

Ett flertal postrar om vävnadsmarkörer förekom bland annat från dr Melli (Italien), som med immunofluorescens-teknik hade visat att alfasynuklein som är en viktig, sannolikt patofysiologisk dysfunktion vid Parkinsons sjukdom kan noteras i hudnervfibrer. Kliniskt skulle det innebära att hudbiopsi kan utgöra ett viktigt och lovande test för att diagnostisera patologiskt alfasynuklein i huden vid tidiga faser av Parkinsons

sjukdom. Professor Seung (Sydkorea) visade i en poster på 111 patienter med olika parkinsonsubtyper – ART (akinetisk-rigid type), MXT (mixed type) och TDT (tremor dominant type) – att användandet av olfaktoriet med ”Sniffing stick test” gav en differentiering av dessa. ART hade signifikant sämre tester än TDT, vilket är intressant, men man nog tycka att den kliniska differentieringen torde vara tillräcklig för att skilja dem åt.

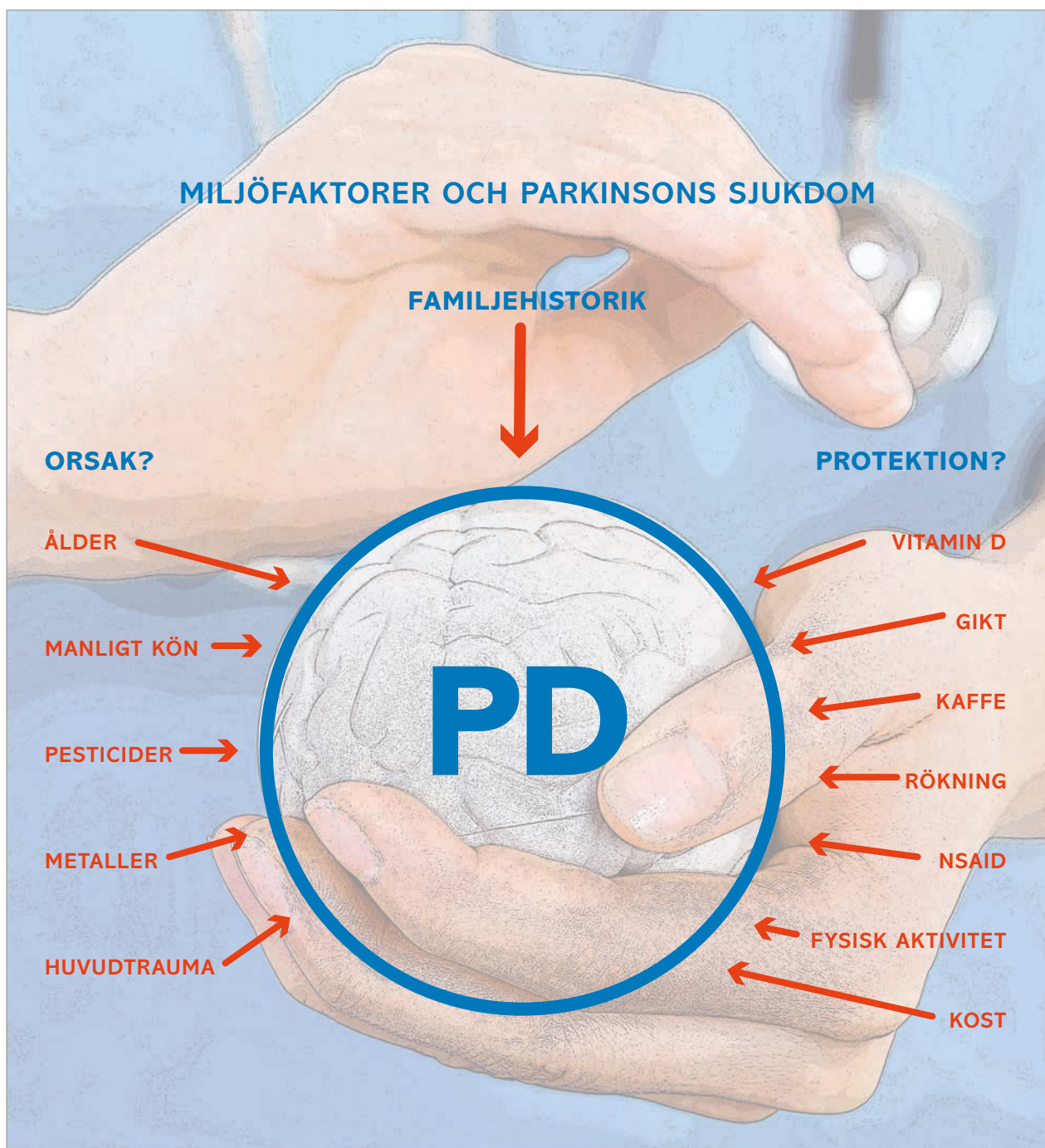
Synuklein, som är ett viktigt och vid Parkinsons sjukdom dysfunktionellt veckat protein i CNS, finns ju också i perifera nervsystemet (PNS) som beskrivits av Beach et al 2010, men det har redan på 1960-talet visats att synuklein föreligger i gastrointestinalkanalen. Det är dock fortfarande oklart vad som är orsak och verkan, det vill säga om PNS-synuklein föregår eller följer efter CNS-patologin. Dock är det så att PNS-engagemanget antagligen ansvarar för delar av symtomen vid den icke-motoriska symtomatologin:

- Hyposmin orsakas sannolikt av synukleinopati i olfaktoriska bulben.
- Konstipation orsakas sannolikt av både CNS (basala ganglierna, dorsala motor nucleus nervus vagus, sakrala spinalis) och PNS-delen med plexus mesentericus i kolon.
- Dysfagi orsakas sannolikt av både CNS- och PNS-engagemang i faryngeala och esofageala patologin.

Därtill är det ju så att icke-motoriska symtom har stor betydelse för patienten då det påverkar såväl livskvaliteten som att de kan vara markörer för progressionen av sjukdomen och kan också utgöra tidiga presentationer av en suspekt diagnos av Parkinsons sjukdom.

DEMENTIA WITH LEWY BODIES

I ett symposium med moderatorn Lazzaro (USA) diskuterades att Parkinsons sjukdom kan imiteras och efterliknas av andra diagnoser där atypisk parkinson är en stor grupp, dit man även kan räkna Lewy body-demens. Denna karaktäriseras ofta av en debuterande parkinsonism, tidigt insättande kognitiv nedsättning (inom det första året), fluktuation



Figur 2. En lång rad miljöfaktorer anses öka eller minska risken att insjukna i Parkinsons sjukdom (PD).

ner, hallucinationer, falltendens och en närmast patognomon negativ effekt av neuroleptika, som ju ibland insätts mot hallucinationerna. Professor Giladi (Israel), pratade om differentialdiagnoser vid Lewy body-demens där han listade:

- Alzheimers sjukdom
- Frontotemporal demens (FTD)
- Normaltryckshydrocefalus

- Multipel systematrofi (MSA)
- Neurodegeneration med järnackumulering i hjärnan
- Geriatrisk depression
- Prionsjukdom
- Medicineffekt

- Multipla komorbida medicinska sjukdomar.

Svårigheten att ställa diagnosen Lewy body-demens visar sig i att en initialt felaktig diagnos förelåg i 78 procent av fallen, där de vanligaste av dessa felaktiga diagnoser var Parkinsons och Alzheimers sjukdom (39% respektive 26%). Även frontotemporal demens, vaskulär demens, MCI (lindrig kognitiv störning)

och ospecifik demens var vanliga missdiagnoser. Primära psykiatriska diagnoser såsom depression, bipolär sjukdom och schizofreni förekom i 24 procent, 19 procent respektive 2 procent av fallen.

Frontotemporal demens har ofta framträdande personlighetsförändringar och normaltryckshydrocefalus har ofta gångstörningar och parkinsonism i nedre extremiteterna. Prionsjukdomar uppvisar parkinsonism, myoklonus och synstörningar av olika slag.

Vid symposiet pratades också om posterior kortikal atrofi, som ofta refereras som den visuella varianten av Alzheimers sjukdom. Symtomen vid denna åkomma inkluderar:

- Förändrad syn
- Svårigheter att läsa och skriva, djupseendeförändring, ökad känslighet för ljus, dåligt igenkännande av familjära ansikten och saker, räkningssvårigheter, svårt med rörelsekoordination.
- Sällan hallucinationer.

- Sjukdomsmodifiering av alfasynukleinopatin

- Riktning mot prodromal Lewy body-demens, det vill säga DLB-MCI och även REM-sömnstörning

- Angreppssätt utanför synukleinopatin, inklusive icke-farmakologiska

- Fokusering på återställande av neurotransmittorer

- Återanvändning av läkemedel från andra områden.

Svårigheter med Lewy body-studier är dock flera, såsom:

- svårigheter att rekrytera på grund av diagnosen
- sensitiviteten
- kognitiva variationen
- frånvaron av biomarkörer

”Den generella frågan inställer sig dock huruvida en normalisering av en sjukdoms biomarkör även medför en klinisk förbättring, vilket torde vara det som intresserar patienten mest.”

Det belystes också om kortikobasal degeneration (CBD), som är en ovanlig och heterogen sjukdom som också har kortikala symtom i form av apraxi, ”alien limb”-fenomen och ofta någon form av akinesi, rigiditet, dystoni eller myoklonus. Till detta kommer även frontala symtom, visuospatiala defekter och en icke-fluent afasi. Gemensamt för dessa åkommor är att diagnosen naturligtvis är viktig, och att behandlingsalternativen tyvärr är väldigt få och sjukdomen är progredierande, ofta med ett ganska snabbt förlopp.

FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR

Professor Jankowsky (USA) menade att tänkbara sätt för framtida behandlingar mot Lewy body-demens kunde vara:

- svårt finna adekvata effektmått

Goda resultat och fortsatta planerade immuniserande studier visades med en alfasynuklein-antikropp – PRX002/RG7935 – som i studier har visat en 97 procentig reduktion av fritt alfasynuklein i serum; en god CNS-penetration mätt som en signifikant ökning av PRX002/RG7935 i CSF; samt goda säkerhetsdata. Professor Postuma (Canada) menade dock att det inte är visat att borttagande av synuklein medför att patienten blir bättre – kanske kan denne till och med bli sämre. Professor Eberling från Michael J Fox Foundation utlovar 2 miljoner USD för den grupp som hittar en kliniskt användbar synuklein-tracer att användas vid Parkinsons sjukdom. Den generella frågan inställer

sig dock huruvida en normalisering av en sjukdoms biomarkör även medför en klinisk förbättring, vilket torde vara det som intresserar patienten mest.

Spännande och lovande terapier för Alzheimers sjukdom visades med:

Tramiprosate – den aktiva molekylen. Detta är en oralt administrerad liten molekyl som blockerar beta-amyloid-oligomererna och i djurförsök minskar den amyloida patologin. Fas III-studier visar en signifikant förbättring i kognition (ADAS-cog) och funktion hos personer med ApoE4-genotyp. Den starkaste observationen fanns hos homocygota ApoE4/4-patienter med mild Alzheimers sjukdom där långtidssäkerhet och effekt har demonstrerats i upp till 2,5 år. I analogi med diskussionen ovan, om reduktion av synuklein vid Parkinsons sjukdom, uppkommer även här frågan om större studier kan visa att borttagande av amyloid gör alzheimerpatienten bättre?

Symposiet menade, som vid många studier, att det alltid gäller att applicera en ”precision medicine approach”:

- Rätt patient. Apo-E4/4? Mild Alzheimers sjukdom?
- Rätt läkemedel?
- Rätt effektmått? Funktion? Beteende? Kognition?
- Rätt duration?

Det diskuterades en oralt administrerad 5HT₆-receptorantagonist – intepirdine – som behandling av Lewy body-demens och Alzheimers sjukdom. Detta har prövats i 19 randomiserade kontrollerade studier på över 2.000 personer. Intepirdine har uppvisat effekt på kognition och funktion vid mild/moderat Alzheimers sjukdom vid tillägg till en stabil donepezil- (Aricept) behandling. Denna receptorantagonist fungerar genom att släppa den neuronala inhibitionen och stimulera neurotransmittersläppet i hjärnan vilket också positivt kan påverka beteendestörningarna och hallucinationerna hos Lewy body-demenspatienter. Stora studier pågår för närvarande.

Vad gäller Parkinsons sjukdom hoppas man på att utveckla multifunktionella dopaminagonister som också ska ha en antioxiderande och järnchelerande förmåga, öka cellulärt katalas, skydda mitokondrier, vara anti-inflammatoriskt och inhibera aggregationen av alfasynuklein. Sådana multifunktionella dopaminagonister torde ha potentialen att minska eller stoppa sjukdomsprogressionen, samtidigt som de vore symtomatiskt gynnsamma. En sådan mirakeldrog tycker man sig ha hittat i substansen D-607. Det är en ny sorts D2/D3-agonist som har fungerat bra i djurmodeller och där humanstudier är på

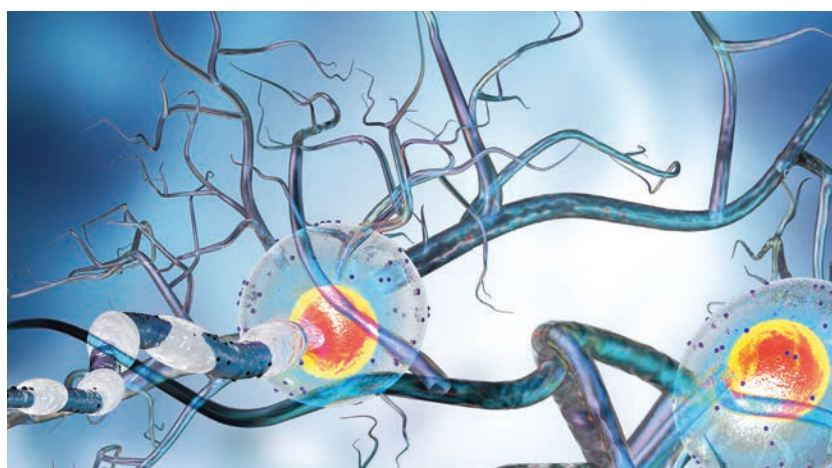
ICKE-FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR

I en randomiserad kontrollerad studie av dr Morberg (Danmark) med T-PEMF (transcranial pulsed elektromagnetiska fält) på 97 parkinsonspatienter med 8 veckors terapi visades intressanta resultat. Patienterna erhöll T-PEMF 30 minuter/dag på 7 punkter på hjässan med 50 Hz frekvens med 50 mV och 2,25 ms duration, vilket gav ett fält på 5–8 mT. Detta ger mindre elektrisk fältstyrka än mer traditionell transkranial magnetisk stimulering, och genererar på grund av detta inte en aktionspotential i exciterande celler. Hälften av gruppen fick aktiv terapi och hälften "sham"-te-

ration 9,5 år; H&Y scale stage 3,4) med r-TMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) med 4 sessioner om 1.000 pulsar med 10 Hz. Här uppvisades en signifikant förbättring i UPDRS i den aktiva gruppen jämfört med "sham"-gruppen.

Teorin bakom denna effekt är att det sker en uppreglering av tillväxtfaktorer, som påverkar neurodegenerationen och därmed minskar en ytterligare förlust av dopaminerg funktion.

I en paneldiskussion om terapi, som modererades av professor Eberling (USA) från Michael J Fox Foundation, underströks det bekymrande, välkända faktumet att ingen bromsande eller botande terapi finns vare sig för Parkinsons eller Alzheimers sjukdom. Professor Stocchi (Italien) menade att vid Parkinsons sjukdom gäller det att synuklein inte är den enda orsaken till sjukdomen och att det inte finns en "average patient". Man bör i stället försöka identifiera subtyper av Parkinsons sjukdom och utifrån dessa individualisera terapin. Och parkinsonspatienten genomgår en psykologisk, hierarkisk förändring från sjukdomsdebuten och diagnosen: despair – chock – anger – communication – acceptance. Och parallellt med detta ett personligt förhållningssätt till sjukdomen från Becoming -> Belonging -> Being. Ett synsätt som jag menar i mångt och mycket även gäller för Alzheimers sjukdom.



"Sådana multifunktionella dopaminagonister torde ha potentialen att minska eller stoppa sjukdomsprogressionen, samtidigt som de vore symtomatiskt gynnsamma."

gång och några "proof of concept"-resultat redan har publicerats. Sen uppkommer ju frågan om dessa utfaller negativt, är man då beredd att "döda" en randomiserad kontrollerad studie med en substans om den inte uppvisar effekt? Var durationen för kort? Är effektmåten, ofta UPDRS, för okänsliga? Bättre motoriska effektmått torde vara att använda de olika objektiva rörelsedetektorerna som nu är etablerade på marknaden.

rapi det vill säga med avstängd ström. Både terapierna gav en förbättring på 3,7 respektive 3,5 enheter i UPDRS, men ingen skillnad mellan grupperna. God placeboeffekt är ju också en effekt kan tyckas. I nästa studieupplägg kunde det vara bra med en kontrollgrupp med patienter som inte får någonting alls utan enbart följs naturalistiskt för att neutralisera även placeboeffekten.

Inom samma område visades i en poster av dr Mano (Japan) en randomiserad kontrollerad prövning på 19 parkinsonspatienter (medelålder 69 år; sjukdomsdu-

"HOPE OCH HYPE"

Vid en konferens som denna inser man att den omfattande, pågående forskningen och terapin är en mix av processer och faktorer, förhoppningar, förväntningar om framtida robusta biomarkörer och nya terapier vid såväl Parkinsons som Alzheimers sjukdom. Men i detta brus gäller det också att skilja "hope" från "hype". Vi hoppas nog alla att av bruset kommer det en förlig vind som för oss framåt så att det slutliga målet i form av bot och bromsning inte bara siktas, utan även slutligen nås.



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare,
Geriatriska kliniken,
Karolinska Universitets-
sjukhuset
johan.lokk@sl.se



IMMUNO EVENT 2017

HOT TOPICS IN NEUROIMMUNOLOGY

Grifols is pleased to invite you to **Immuno Event 2017**
a scientific symposium with international speakers.

Thursday, November 30, 2017 | 15.00h - 18.30h

A light buffet will be served after the symposium.

Hot Topics in Neuroimmunology

Chairman: Rayomand Press, Karolinska University Hospital

Autoimmune Disorders of the Central and Peripheral Nervous System

Sonographic Imaging for Diagnosis of Inflammatory Neuropathies

CIDP – only a Peripheral Disorder?



Venue: Wenner-Gren Center in Stockholm, Sweden.

For more information and to sign up, visit the webpage: <http://www.optikonf.se/30nov2017/>

or contact Anna Edvinges by email; anna.edvinges@grifols.com or phone; +46 731503652

Final program will be ready shortly.

The program may be subject to minor changes.

Please remember that the principal of your department needs to approve your attendance.

GRIFOLS

APO-go® PEN (apomorfinhydroklorid) 10 mg/ml injektionsvätska, lösning. 1 ml innehåller 10 mg apomorfinhydroklorid. Dopaminagonist med D1 och D2 receptor stimulerande egenskaper. ATC-kod: N04BC07. Receptbelagt (Rx), F (subventionerat). Utbytbara läkemedel. Hjälpämne: Natriummetabisulfitt 0,93 mg/ml. **Indikation:** Behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll. **Dosering och administreringssätt:** *Patienter lämpliga för APO-go® Pen-injektioner:* Patienter som behandlas med APO-go® Pen skall kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och vid behov själva kunna injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare eller anhörig som kan ge injektionen. Patienter som ska behandlas med apomorfín behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sätts ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfín ska riskfaktorer för förlängd QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken. Apomorfínbehandlingen skall inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Patienten skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandling med APO-go® Pen inleds ska patientens behandling med L-dopa, med eller utan dopaminagonister, optimeras. *Vuxna, administrering:* APO-go® Pen ska injiceras subkutan genom intermittellt bolusinjektion. **Apomorfín får inte administreras intravenöst.** Endast klar färglös lösning utan partiklar ska användas. *Inställning av tröskeldosen:* Rätt dos för den enskilda patienten ställs in genom dosstirring. Följande dosstirring föreslås: 1 mg apomorfinhydroklorid (0,1 ml), dvs ca 15-20 mikrogram/kg, injiceras subkutan 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) subkutan 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 ytersidan av låret vid de första tecknen på en "off"-period. Det bör observeras att absorptionen av apomorfinhydroklorid kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilda 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 individuella patienten. *Försiktighet under pågående behandling:* Den totala dygnsdosen av APO-go® Pen varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt på 3 - 30 mg fördelad 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 domperidonbehandlingens. Hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd. *Barn och ungdom:* APO-go® Pen är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. *Äldre:* Särskild försiktighet rekommenderas vid initiering av behandling av äldre patienter beroende på risken för postural hypotoni. Nedsatt njurfunktion: Doseringstirring liknande den som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. **Kontraindikationer:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Får inte ges till patienter som har en "on"-respons som svar på levodopabehandling som störs av svår dyskinesi eller dystoni. Skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfín eller någon annan ingående substans. Skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet:** 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. Då apomorfín kan framkalla hypotoni, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet utvisas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t.ex. blodtryckssänkande medel, särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotoni. Då apomorfín, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolytbrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QT-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas före behandling med domperidon, under behandlingens inledningsfas och om kliniskt motiverat. Patienten ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika. Riskfaktorerna ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök. Apomorfín 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 knutar och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats. Hematologiska prover skall regelbundet kontrolleras på samma sätt som vid levodopabehandling när det ges tillsammans med apomorfín. Försiktighet bör utvisas då apomorfín kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. En del patienter med avancerad Parkinsons sjukdom utvecklar neuropsykiatriska symptom. Det finns belägg för att apomorfín hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iakttas när dessa patienter behandlas med apomorfín. Apomorfín har associerats med somnolens och plötsliga sömnatacker. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Patienter som har uppvisat somnolens eller plötsliga sömnatacker måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom kan en dosreduktion eller utsättande av behandlingen övervägas. Störd impuls kontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologisk spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt åtande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfín. Om patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas särskild försiktighet vid kombination av apomorfín och andra läkemedel med smalt terapeutiskt fönster. *Blodtryckssänkande medel och hjärtaktiva medel:* Även vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfín förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Ändra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfín hos gravida kvinnor. APO-go® Pen ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Inte känt om apomorfín passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med APO-go® Pen ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med APO-go® Pen behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Patienter som behandlas med apomorfín och uppvisar somnolens måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. användning av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död till dess somnolensen har upphört. **Biverkningar: Mycket vanliga:** Hallucinationer. De flesta patienter utvecklar reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knutar, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma. **Vanliga:** Neuropsykiatriska störningar (inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer). I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos apomorfinhydroklorid. Detta försvinner vanligen under de första behandlingsveckorna. Somnolens. Yrsel/omtöckning. Gäsningar. Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts. **Mindre vanliga:** Hemolytisk anemi och trombocytopeni. Under "on"-perioder kan apomorfín orsaka dyskinesi som i vissa fall kan vara svår, och kan hos ett fåtal fall leda till att behandlingen måste utsättas. Plötsliga sömnatacker. Postural hypotension som vanligen är övergående. Andningsvägrigheter. Lokala eller allmänna hudutslag. Nekros och ulceration på injektionsstället. Positivt Coombs test. **Sällsynta:** Eosinofili. Allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm) på grund av innehåll av natriummetabisulfitt. *Ingen känd frekvens:* Störd impuls kontroll. Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt åtande. Aggression, agitation. Synkope. Perifera ödem. **Överdoser:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfín vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotoni med lämpliga åtgärder ska vidtas, t.ex. höjd fotända på sängen och bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6GP, Storbritannien. **Representativ:** Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Datum för den senaste godkända produktresumén: 13 december 2016. **För fullständig förskrivarinformation och senaste priser se: www.FASS.se** SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Uppdaterat 11 april 2017. Kod: 2017-3-APOGO-0043

APO-go® Pumpfill 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska Short Text Sweden based on SPC 13.december 2016

APO-go® Pumpfill (apomorfinhydroklorid) 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta. 1 ml innehåller 5 mg apomorfinhydroklorid. Dopaminagonist med D1 och D2 receptor stimulerande egenskaper. ATC-kod: N04BC07. Receptbelagt (Rx), F (subventionerat). Utbytbara läkemedel. Hjälpämne: Natriummetabisulfitt (E223) 0,5 mg per ml. **Indikation:** Behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll. **Dosering och administreringssätt:** *Patienter lämpliga för APO-go:* Patienter bör kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och själva kunna injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Patienter som ska behandlas med apomorfín behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sätts ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfín ska riskfaktorer för förlängd QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken. Apomorfínbehandlingen skall inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Behandlingen skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandling med APO-go® inleds skall patientens levodopabehandling med eller utan dopaminagonister optimeras. *Vuxna, administrering:* APO-go® Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska är avsedd för användning utan spädning för kontinuerlig subkutan infusion. Den är inte avsedd att användas för intermittent injektion. **Apomorfín skall inte administreras intravenöst.** Endast klar, färglös lösning utan partiklar får användas. *Kontinuerlig infusion:* Patienter som visat god "on"-period respons under den inledande fasen av apomorfín 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. *Inställning av tröskeldosen för kontinuerlig infusion:* Inställning av tröskeldosen för kontinuerlig infusion bestäms enligt följande: 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 behandlingsfritt 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 individuella patienten. *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 ungdom:* Kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. *Äldre:* Särskild försiktighet rekommenderas 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. Skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. Inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfín eller något annat hjälpämne i läkemedlet. Inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet:** 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 apomorfín kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet utvisas 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 apomorfín, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolytbrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QT-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas före behandling med domperidon, under behandlingens inledningsfas och om kliniskt motiverat. Patienten ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika. Riskfaktorerna ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök. Apomorfín 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 knutar och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfín. Försiktighet bör utvisas då apomorfín kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Många patienter med avancerad Parkinsons sjukdom har även neuropsykiatriska symptom. Det finns belägg för att apomorfín hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iakttas när dessa patienter behandlas med apomorfín. Apomorfín har associerats med somnolens och plötsliga sömnatacker. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med apomorfín. Patienter som har uppvisat somnolens eller plötsliga sömnatacker måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva övervägas. Störd impuls kontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll, såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt åtande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfín. Om patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas att behandlingen övervägas. Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med apomorfín. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS. Innehåller natriummetabisulfitt som i sällsynta fall kan ge allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner:** I den inledande fasen av behandlingen med apomorfinhydroklorid bör patienten övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt av annan mediciner. Neuroleptika kan ha en antagonistisk effekt vid samtidig medicinerig med apomorfín. Potentiell interaktion mellan klozapin och apomorfín föreligger. Klozapin kan emellertid också användas för att reducera symtomen av neuropsykiatriska komplikationer. Om neuroleptika skall användas hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfíndosen övervägas vid administrering med mini-pump och/eller sprutpump (symtom som tyder på malingt neuroleptikasyndrom har rapporterats i sällsynta fall vid abrupt utsättning av dopaminbehandling). Det är inte studerat om apomorfín kan påverka plasmakonzentrationen av andra läkemedel men försiktighet rekommenderas särskilt vid kombination av apomorfín och andra läkemedel med smalt terapeutiskt fönster. *Blodtryckssänkande och hjärtaktiva läkemedel:* Även vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfín förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfín hos gravida kvinnor. Det är inte känt om apomorfín passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med APO-go® Pumpfill ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med APO-go® Pumpfill behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Patienter som behandlas med apomorfín och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnatacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. vid hantering av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död till dess att attackerna eller somnolensen har upphört. **Biverkningar: Mycket vanliga:** Hallucinationer. De flesta patienter utvecklar reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knutar, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma. **Vanliga:** Neuropsykiatriska störningar (inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer). I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos. Detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Somnolens. Yrsel/omtöckning. Gäsningar. Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts. **Mindre vanliga:** Hemolytisk anemi och trombocytopeni. Under "on"-perioder kan apomorfín orsaka dyskinesi som i vissa fall kan vara svår, och kan hos ett fåtal fall leda till att behandlingen måste utsättas. Plötsliga sömnatacker. Postural hypotension som vanligen är övergående. Andningsvägrigheter. Lokala eller allmänna hudutslag. Nekros och ulceration på injektionsstället. Positivt Coombs test. **Sällsynta:** Eosinofili. Allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm) på grund av innehåll av natriummetabisulfitt. *Ingen känd frekvens:* Störd impuls kontroll. Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt åtande. Aggression, agitation. Synkope. Perifera ödem. **Överdoser:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfín 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 Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6GP, Storbritannien. **Representativ:** Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Datum för den senaste godkända produktresumén: 13 december 2016. **För fullständig förskrivarinformation och senaste priser se: www.FASS.se** SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Uppdaterat 20 april 2017. Kod: 2017-3-APOGO-0044

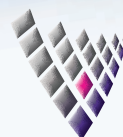
Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA¹

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

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

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

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet Neuro* 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. Xarelto produktresumé, uppdaterad 08/2017.



Xarelto[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 15 mg, 20 mg. **Indikationer:** 15 mg och 20 mg: Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (F). Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (F). **Dosering:** Förebyggande av stroke och systemisk embolism: rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE. **Särskilda patientpopulationer:** För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer: Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Vid behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Patienter med förmaksflimmer som genomgår konvertering: Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentläggning: Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med

oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentläggning. **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 förbör:** 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 augusti 2017. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. Före förskrivning vänligen läs produktresumé på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.



Dags för
FORTBILDNING?

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se