

Neurologi

nr 1-2018
I SVERIGE

Glidande indikationer

för DT-angiografi av hals och hjärna

7th joint **ECTRIMS-ACRIMS**
meeting 25-28 oktober 2017

FETTGILLANDE MOLEKYLER

– kan de bli nya läkemedel mot epilepsi?

Bättre **överblick** med allt
i en **egen organisation**



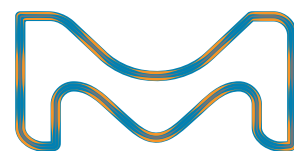
NY BEHANDLING INOM MS GODKÄND

Kontakta Merck för mer information



MAVENCLAD®
cladribine tablets

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.





Slitsamma oxveckor

Det är inte utan att man förstår hur uttrycket "oxveckor" myntades. Tiden mellan trettonhelgen fram till påsk. Inga avkopplande långhelger i sikte, mörker och kyla – inte ens katten vill gå ut – och för många gapar plånboken sorgset tom. Bara att slita på som en oxe. Men plötsligt händer något: Vinden avtar, en lucka i molntäcket, solen värmer och småfåglarna börjar sjunga. Våren är sakta men långsamt på väg!

I detta nummer av Neurologi i Sverige har vi besökt neurokirurgiska kliniken på Lunds universitets-sjukhus. Här hade man under många år långa köer, men numera uppfyller kliniken vårdgarantin för nästan alla patienter. Flexibilitet och förbättrad planering är några förklaringar till att man lyckats.

I den kliniska vardagen är det en ständig utmaning att sträva mot hög vårdkvalitet med begränsade resurser. Vård på distans med hjälp av videokommunikation kan både förenkla för patienten, frigöra vårdplatser och minska samhällets kostnader. Det kan man läsa i en artikel om läkemedelsutprovning i hemmet för personer med Parkinsons sjukdom.

Här finns också en mer debattinriktad artikel där frågan väcks om det under de senaste åren blivit allt vanligare med resurskrävande undersökningar på för svaga indikationer.

Vi bjuder också på några referat från nationella och internationella möten och kongresser inom neurologins område. För alla som inte har möjlighet att delta, innebär dessa sammanfattningar en värdefull översikt om ny kunskap och insikter från när och fjärran. Planerar du att delta i en kongress och har lust att skriva – eller om du har andra förslag – är du välkommen att höra av dig till redaktionen.

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*



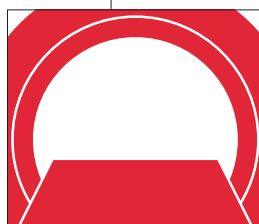
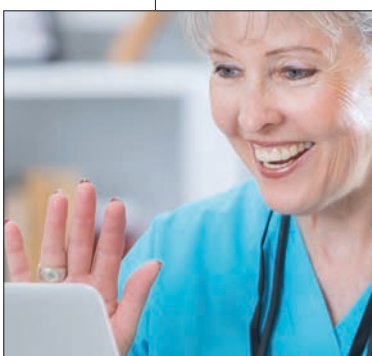
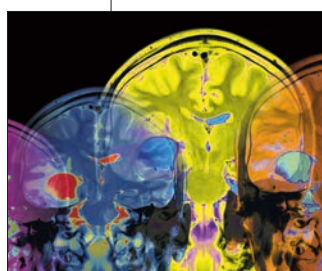
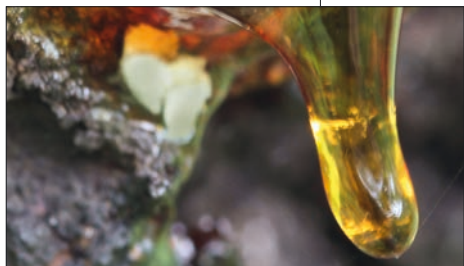
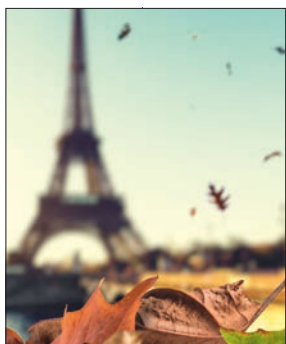
AUBAGIO (teriflunomid)
har signifikant effekt på funktionsnedsättning
jämfört med placebo i två studier.¹

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



Trauma

Bättre prognostisering av patienter med traumatisk hjärnskada med nya DT-klassificeringssystem
Eric Thelin 14

Kliniken i fokus

Bättre överblick med allt i en egen organisation
Lisa Kirsebom 24

Referat

MS FORUM 2017, Stockholm 23–24 november
Sanna Ohlander 32

När tabletterna inte ger tillräcklig effekt: SWEMODIS möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas
Helena Nordlund 54

7th joint ECTRIMS–ACTRIMS meeting 25–28 oktober 2017, Paris, Frankrike
Magnhild Sandberg 66

Grundforskning

Fettgillande molekyler – kan de bli nya läkemedel mot epilepsi?
Fredrik Elinder 40

Parkinson

Videokommunikation: Enklare för patienter och mindre kostsamt för samhället
Anders Johansson och Thomas Willows 46

Stroke

Glidande indikationer för DT-angiografi av hals och hjärna
David Fällmar, Johan Wikström och Adel Shalabi 62

Utbildning

Fokus Neurologi - MS 71

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing* – välj Pregabalin Orion

(pregabalin)

För att din patient ska få **Pregabalin Orion** måste det väljas aktivt i receptförskrivningssystemet då det tillhör gruppen läkemedel som inte byts ut automatiskt på apotek.

Genom att välja **Pregabalin Orion** kan du bidra till lägre läkemedelskostnader.*

Orion Pharma vill skapa mervärde för samhället, vården och den enskilde patienten genom att erbjuda såväl originalläkemedel som kostnadsbesparande generiska läkemedel.

Pregabalin Orion är ett av dessa generiska läkemedel.

- Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing* – välj **Pregabalin Orion**!
- Måste väljas aktivt på recept – byts inte automatiskt på apotek.
- Ett kostnadsbesparande alternativ för samhälle, vård och patient.

* jämfört med originalläkemedlet Lyrica®, för aktuella priser se www.fass.se

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2017-12-18. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Pregabalin Orion

pregabalin

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



Ingmar Skoog får Alzheimerfondens stora forskningspris

Ingmar Skoog är professor, psykiatriker och föreståndare på Centrum för Åldrande och Hälsa, vid Sahlgrenska akademien, Göteborg och får priset för sin åldersrelaterade studie där han undersöker hur markörer för Alzheimers sjukdom i ryggvätska är relaterade till hjärnans biologiska process.

Ingmar Skoog och hans forskargrupp driver den multidisciplinära populationsbaserade H70-studien, som bland annat undersöker preklinisk Alzheimers sjukdom, det vill säga personer som efter undersökningar med magnetkamera eller ryggvätskeprov konstaterats ha tecken på Alzheimers sjukdom men ändå inte uppvisar symtom på sjukdomen.

Bland en grupp helt normala 70-åringar hade över 40 procent sjukliga värden av beta-amyloid eller tau, trots att de inte uppvisade några demensliknande symtom. Tack vare anslaget kommer man kunna följa upp de här personerna efter fem år med kliniska undersökningar inklusive magnetkamera och ryggvätskeprov och se om de utvecklat kognitiva symtom.

H70-studien som startade 1971 innefattar 70-åringar födda under olika tidsperioder. Hittills har fem födelskohorter studerats. Studien visar att dagens pensionärer är friskare, gladare och aktivare än någonsin.

Källa: Alzheimerfonden

Nya riktlinjer för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom

Målet med riktlinjerna är att på ett lättillgängligt och komprimerat sätt sammanställa befintlig evidens gällande fysioterapeutiska insatser för personer med Parkinsons sjukdom samt ge rekommendationer för klinisk användning.

Riktlinjerna fokuserar på fem nyckelområden; fysisk aktivitet, gång, balans, fall och förflyttningar. För varje nyckelområde ges en kort bakgrund och evidensbaserade fysioterapeutiska åtgärder. Riktlinjerna tar också upp mätmetoder och instrument som är lämpliga för målgruppen.

Forskningen gällande fysioterapeutiska behandlingsmetoder vid Parkinsons sjukdom har under de senaste åren ökat och det kan vara svårt att hänga med i den senaste evidensen och ha uppdaterade kunskaper.

Arbetet med att ta fram riktlinjerna har gjorts genom att utvärdera och sammanställa befintlig evidens gällande fysioterapeutiska insatser för personer med Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna fokuserar på de fem nyckelområden som svenska fysioterapeuter vid en workshop identifierat som mest viktiga för personer med Parkinsons sjukdom.

Nu påbörjas arbetet med att sprida och implementera riktlinjerna samt att öka kunskapen om fysioterapi vid Parkinsons sjukdom. Intentionen är att riktlinjerna ska användas av fysioterapeuter i det dagliga arbetet i mötet med personer med Parkinsons sjukdom.

Källa: Fysioterapeuterna.

Skolidrott ger ofta effekt hela livet vid cerebral pares

Sannolikheten att en person med cerebral pares ska bli fysiskt aktiv som vuxen fördubblas om personen var fysiskt aktiv i tonåren.

– Vår studie visar att insatser för att öka den fysiska aktiviteten bland ungdomar med cerebral pares sannolikt kommer att förbättra deras fysiska aktivitet även i vuxen ålder, säger Elisabet Rodby-Bousquet, forskare vid Centrum för klinisk forskning i Västerås.

Hon har tillsammans med Lisa Waltersson, fysioterapeut inom habiliteringen i Eskilstuna, undersökt fysisk aktivitet hos vuxna med cerebral pares. Syftet var att undersöka graden av fysisk aktivitet hos vuxna med cerebral pares och att analysera sambandet mellan fysisk aktivitet i ungdomsåren, smärta och grovmotorisk funktion.

Studien baseras på data från det nationella kvalitetsregistret för personer med cerebral pares för 71 personer födda 1991–1993 som följts upp vid 14–16 års ålder samt som vuxna. Resultatet visar att 65 procent av dessa var fysiskt aktiva, men bara drygt hälften, 56 procent, var fysiskt aktiva minst en gång i veckan. Deras fysiska aktivitet som vuxna hade ett starkare samband med tidigare fysisk aktivitet i skolidrott och på fritiden än i förhållande till smärta eller grovmotorisk funktionsnivå.

Källa: Region Västmanland



NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

”Startceller” i hjärnan styr om vi ska springa eller gå

En studie i Nature av forskare vid Karolinska Institutet och Köpenhamns universitet ger ny, viktig kunskap om hur hjärnan styr gångrörelser. I försök på möss har forskarna upptäckt att särskilda startceller på olika platser i hjärnan får mössen att antingen gå eller springa. Forskningen kan resultera i nya behandlingar för sjukdomar och skador som påverkar rörelseförmågan.

Att kunna ta sig från en plats till en annan är en grundläggande funktion som är nödvändig för både människors och djurs överlevnad. Rörelsebeteendet har en episodisk karaktär, vilket innebär att vi rör oss när vi vill eller behöver göra det och att vi enkelt kan avbryta pågående rörelser. Våra behov och det sammanhang vi befinner oss i styr på vilket sätt och med vilken hastighet vi rör oss.

Den exakta koordineringen av rörelserna styrs av nervkretsar i ryggmärgen, men det är hjärnstammen som signalerar till ryggmärgen att vi ska utföra förflyttningen. Nu visar forskare vid bland annat Karolinska Institutet att det är olika delar av den så kallade mitthjärnan som kontrollerar hur snabbt förflyttningen ska ske. Forskarna Vittorio Caggiano, Roberto Leiras, Haizea Goñi-Erro, Debora Masini och kollegor har tillsammans med professor Ole Kiehn som har lett studien identifierat särskilda ”startceller” i möss som är viktiga för själva initieringen av rörelserna. Startcellerna ingår i ett större nätverk av nervceller i två olika områden i mitthjärnan kallade pedunculopontine nucleus och cuneiform nucleus.

Forskarna har använt sig av flera avancerade tekniker, bland annat optogenetik, för att studera vilka typer av nervceller som är inblandade och var de neurala nätverken är placerade.

Källa: Karolinska Institutet



Snabba demensutredningar för yngre

Även yngre, arbetsföra personer kan drabbas av minnessjukdomar. Tidig upptäckt och behandling är avgörande för den fortsatta livskvaliteten. På Karolinska Universitetssjukhuset, under Tema Åldrande, öppnar därför en ny högspecialiserad, kognitiv mottagning där snabbhet är ledordet. Tre månaders utredning ska minskas till fem dagar.

Små tecken som att plötsligt inte hitta rätt ord, inte hänga med i samtal eller kanske en vilja att dra sig undan socialt kan vara symtom på minnessjukdom. År 2011 led 27.000 personer i Stockholms län av någon form av minnessjukdom, varav 2.000 personer var under 65 år. Det motsvarar cirka 1–2 procent av alla i arbetsför ålder.

Mottagningen, som öppnar i slutet av april, tar emot personer i arbetsför ålder. Ett nytt koncept med betydligt kortare utredningar ska också prövas. I stället för demensutredningar som i dag tar upp till tre månader, ska utredningarna vara klar på fem arbetsdagar.

Metoden för att diagnostisera minnessjukdomen bygger på multiprofessionellt teamarbete. Efter en inledande förmiddag där patienten träffar en läkare, sjuksköterska, neuropsykolog och eventuellt även en logoped och arbetsterapeut görs undersökning med magnetkamera. Dagen därpå tas ryggvätskeprov och eventuellt görs även en PET-kamerundersökning. Med svaren från samtalen, hjärnabbildning och proverna kan teamet, där även medicinska sekreterare och koordinators ingår, ge en diagnos innan veckan är slut. Därefter erbjuds patienten direkt att delta i farmakologiska eller icke-farmakologiska interventioner eller annan typ av klinisk forskning.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

DAGS ATT VRIDA UPP EFFEKTEN?

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



Referenser

1. Tysabri SPC 02/2017

TYSABRI® Rx F (natalizumab)

ATC kod: L04AA23 Baserad på SPC 02/2017

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



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

TYSABRI[®]
(natalizumab)

Låg muskelstyrka tidig riskfaktor för ALS

Låg muskelstyrka i övre tonåren har identifierats som en riskfaktor för att långt senare drabbas av förlamningssjukdomen ALS. I en studie vid Sahlgrenska akademien, publicerad i *Journal of Neurology*, kopplas även låga blodvärden i unga år till ALS.

Forskarna har studerat svenska mönstringsdata för drygt 1,8 miljoner män för åren 1968–2005, samt data från nationella sjukvårdsregister och dödsorsaksregistret. Flertalet var 18 år gamla vid mönstringstillfället. Uppföljningstiden var upp till 46 år.

I gruppen var det 526 individer som utvecklade ALS, en sjukdom som oftast uppstår efter 50 års ålder och innebär en successiv nedbrytning av nerverna som kontrollerar muskulaturen. Botemedel saknas och patienterna avlider i de flesta fall efter två till fem år.

I den aktuella studien bekräftades bilden av att ALS kan kopplas till relativt lågt BMI, även i unga år. Skillnaderna var dock inte dramatiska. De som fick ALS hade haft ett mönstrings-BMI på i snitt 21,1, att jämföra med 21,9 för övriga.

Det som stack ut var istället att ALS kunde associeras med låga blodvärden vid mönstringen, alltså låg andel syrebärande röda blodkroppar i blodet. Det fanns också en koppling mellan ALS och uppmätt muskelstyrka i händer, armar och ben vid mönstringstillfället.

Källa: Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Hjärnan kan bli grundsten i AI

Forskare vid KTH, MIT och Cornell University i USA har studerat arbetsminnet i hjärnorna hos apor. Deras nyfunna kunskaper om hur minnet fungerar kan förhoppningsvis komma att spela roll för hur artificiell intelligens (AI) kan utformas, men också behandling av hjärnsjukdomar.

Arbetsminnet, eller närminnet som det också kallas, är det du använder hela tiden när du ska göra vardagliga saker. Ett konkret exempel är att följa en vägbeskrivning du precis fått. Arbetsminnet är den delen av minnet som innehåller information som för tillfället används och bearbetas.

Om problem med arbetsminnet uppstår stöter du på problem att fungera som människa.

Genom att mäta hjärnaktiviteten hos apor har forskarna get samlat in en mängd data som beskriver hur arbetsminnet fungerar hos primaterna. Studien handlar om hur arbetsminnets så kallade neurala mekanismer. Hur dessa fungerar har direkt betydelse för hur aporna, men också vi människor, beter oss. Kognitionen, ett samlingsbegrepp för de mentala processer som handlar om kunskap, tänkande och information, påverkas av mekanismerna.

Arbetet, som bäst beskrivs som grundforskning, förutspås få positiva konsekvenser för ett flertal områden. När det gäller medicin är det exempelvis relevant hur vissa sjukdomar stör möjligheten för den sjuke att kognitivt styra arbetsminnet.

Källa: KTH



Apgarpoäng förutsäger risk för CP och epilepsi

Det nyfödda barnets poäng på den så kallade Apgarskalan kan förutsäga barnets risk att senare bli diagnostiserad med cerebral pares (CP) eller epilepsi. Risken ökar successivt ju lägre Apgarpoäng barnet har, men även lätt sänkta Apgarpoäng kan kopplas till ökad risk för dessa diagnoser. Det visar en omfattande observationsstudie av forskare vid Karolinska Institutet som publiceras i den ansedda tidskriften *BMJ*.

– Det är dock viktigt att komma ihåg att även om de relativa riskerna är stora så är de absoluta riskerna för CP och epilepsi små. Det innebär att även de flesta barn med mycket låga Apgarpoäng inte utvecklar CP eller epilepsi, säger Martina Persson, barnläkare och docent vid institutionen för medicin, Solna, Karolinska Institutet och en av de ansvariga forskarna bakom studien.

Apgar är ett poängsystem som används rutinmässigt vid förlossningar för att bedöma det nyfödda barnets vitalitet vid en, fem och tio minuter efter födelsen. Apgarskalan går mellan 0 och 10 poäng, där 10 poäng tyder på att barnet mår mycket bra. Det är känt sedan tidigare att låga Apgarpoäng på 0–6 vid en eller fem minuter efter födelsen är kopplat till ökad risk för CP och epilepsi och att mycket låga Apgarpoäng på 0–3 vid tio minuter innebär en markant ökad risk för CP. Det har däremot varit oklart om det finns ett linjärt samband och om även små förändringar på Apgarskalan vid de olika tidpunkterna påverkar risken för neurologisk sjuklighet.

För att ta reda på detta har forskare vid Karolinska Institutet analyserat data från det medicinska födelseregistret i Sverige. Studien omfattade drygt 1,2 miljoner barn utan missbildningar födda i fullgången tid under åren 1999–2012. Barn som diagnostiserats med CP eller epilepsi före 16 års ålder identifierades i olika nationella register med hjälp av diagnoskoder. Forskarna beräknade sedan riskerna för CP och epilepsi för varje Apgarnivå vid fem och tio minuter efter födelsen och i relation till förändring i Apgarpoäng mellan fem och tio minuter.

Källa: Karolinska Institutet

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinumneurotoxin typ A

MED PATIENTENS BÄSTA FÖR ÖGONEN

Nyheter¹ vid behandling med XEOMIN

- Godkänd för all spasticitet i övre extremiteter hos vuxna, oavsett genes
- Axeln nu inkluderad
- Dosering ökad till 500 E för att kunna behandla fler muskler
- Sex kliniska mönster beskrivna för behandling av övre extremiteter

XEOMIN har använts i över 2 miljoner patientår² och kan förvaras i rumstemperatur*.

XEOMIN är upphandlat i alla landsting** och alla styrkor är förmånsberättigade.



Scanna för att läsa mer om den uppdaterade SPC-texten.

www.orionpharma.se/xeomin



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

* Gäller oöppnade injektionsflaskor i temperatur högst 25°C.

** Se respektive landstings avtal, upphandlingar kan vara pågående.

Referenser: 1. XEOMIN produktresumé 170918, 2. XEO-DOF-2010-11-001 Sep 2017.

XEOMIN® (botulinumneurotoxin 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 hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé: 2017-09-18. För ytterligare information se www.fass.se.

På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

Bättre prognostisering av patienter nya **DT-klassificeringssystem**

Datortomografi av skallen är något alla patienter med traumatisk hjärnskada genomgår om man misstänker en hjärnblödning. Denna undersökning gör att man kan se eventuella behandlingskrävande blödningar och tillför även annan information avseende hjärnans tillstånd. Man har därför konstruerat olika klassificeringssystem för bedömning av hjärnskadorna man ser vid denna undersökning. I Norden har man vidareutvecklat tidigare system och skapat två nya klassifikationssystem: Stockholm CT Score respektive Helsinki CT Score. Dessa har visat sig vara bättre på att diagnostisera hjärnskadans allvarlighetsgrad. Läs mer i denna artikel av **Eric Thelin**, läkare och forskare vid Institutionen för Klinisk Neurovetenskap,



med **traumatisk hjärnskada** med

Traumatisk hjärnskada (traumatic brain injury, TBI) är den vanligaste dödsorsaken hos barn och unga vuxna, men då populationen blir allt äldre så är har medelåldern för de som drabbas stigit. Patienter som misstänks ha en hjärnblödning diagnostiseras i första hand med en skiktröntgenundersökning av hjärnan (datortomografi, DT, eller computerized tomography, CT).

DT-undersökningen ger ett underlag för snabb diagnos och en bild av hjärnblödningar som kräver neurokirurgiska ingrepp. DT-undersökningar ger även annan information såsom hur olika delar av hjärnan är påverkade av blödningar, blödningarnas plats i förhållande till hjärnhinnor och om blödningarna är lokaliserade i grå eller vit substans. Informationen som fås av en DT-undersökning hjälper med andra ord inte bara neurokirurgen i dennes operationspla-

nering utan den kan även ge underlag för att beräkna utfallet för patienten, risken för död och sänkt livskvalitet.

I dag finns det ett antal olika DT-klassifikationer för patienter med traumatisk hjärnskada. Marshall CT classification är den vanligaste.¹ Den introducerades 1991 och delar in hjärnskadan i 6 olika grader, 1–4 för diffusa skador och 5–6 för fokala, sammansatta blödningar (större än 25 cm³). För diffusa blödningar ökar allvarlighetsgraden om de basala cisternerna (cerebrospinalvätskeutrymmen mellan hjärnan och skallbasen) är komprimerade samt om med-

”Informationen som fås av en DT-undersökning hjälper med andra ord inte bara neurokirurgen i dennes operationsplanering utan den kan även ge underlag för att beräkna utfallet för patienten, risken för död och sänkt livskvalitet.”

ellinjeöverskjutningen av en hjärnhemisfär åt en sida är större än 5 mm på grund av en blödning som tar plats.

2005 konstruerades ett nytt system av Andrew Maas med kollegor i Rotterdam, det så kallade Rotterdam CT score.² Denna använder flera komponenter från Marshall CT-klassificeringen, såsom medellinjeöverskjutning större än 5 mm och kompression av basala cisterner, och lägger även till förekomsten av traumatiskt subaraknoidalt blod alternativt blod i hjärnans ventriklar samt information om det finns epiduralhematom eller ej (detta för att epidurala blödningar om de utryms fort oftast har en god prognos, jämfört med till exempel subdurala blödningar som har en sämre prognos). Detta skapar en ordinal skala från 1 till 6, där 1 representerar den lägsta risken för mortalitet vid 6 månader (0%) medan 6 är den högsta (61%). Komponenter från Rotterdam CT score används i IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI), de mest väletablerade utfallsprediktorerna vid traumatisk hjärnskada.³

Mer nyligen har nya klassificeringssystem utvecklats av läkare och forskare i Norden. Stockholm CT score var först av dessa och publicerades 2010.⁴ Denna använder medellinjeöverskjutningen som en kontinuerlig variabel. För att justera om det är subduralhematom på båda sidor vilket inte ger någon överskjutning, ges även separat poäng för detta. Den har även ett eget system för att gradera allvarlighetsgraden av traumatiska subaraknoidala blödningar, beroende på lokaliseringen och storleken av dessa. Stockholm CT score är även den enda klassificeringen som tar hänsyn till diffus axonal skada (DAI), en typ av vitsubstansskada som uppträder främst vid högenergivåld (såsom bilolyckor). Helsingki CT score är baserad på komponenter från både Rotterdam- och Marshall CT-klassifikationer, såsom blödningar över 25 cm³ och kompression av basala cisterner, och ger en viktad poäng till alla olika typer av hjärnblödningar.⁵

Såsom det ser ut nu, är de starkaste oberoende parametrarna för att förutse utfallet för patienter med traumatisk hjärnskada deras ålder, medvetandegrad samt pupillreaktion.⁶ Bortsett ålder är dessa enbart indirekta markörer för en

eventuell bakomliggande hjärnskada. Tidigare radiologiska klassificeringssystem har inte kunnat medföra en bättre möjlighet att förutse utfallet. Med andra ord saknas en direkt markör för hjärnskadans svårighetsgrad i många prognostiska utfallsmodeller. Om mer träffsäkra utfallsmodeller användes skulle man bättre kunna prioritera resurser för patienter och genomföra mer avancerad behandlingsbaserad forskning på patienter med traumatisk hjärnskada.

Målet med denna studie var att se hur de olika klassificeringssystemen står sig mot varandra när det gäller att förutse nivåer av Glasgow Outcome Score (GOS) (1=död, 2=vegetativt tillstånd, 3=beroende av andra för att klara av vardagen, 4=oberoende liv men ej helt återställd eller 5=återställd med smärre

emot patienter i behov av neurokirurgisk- och neurointensivvård (vård på neurointensivvårdsavdelning, NIVA). Båda sjukhusen har ett patientupptagningsområde på ungefär 2 miljoner människor vardera.

Patienter inkluderades i studien om de hade vårdats för en akut traumatisk hjärnskada på NIVA, hade korrekt insamlade utfallsdata och om skadan orsakats av trubbigt våld (spetsigt, penetrerande våld såsom skottskador och knivhugg exkluderas, då inget av de olika klassificeringssystemen är framtagna för bedömning av dessa slags skador). De inkluderade grupperna utgör både en karaktäristisk (mer aktuella patienter från samma center) och en geografisk (nya patienter från ett annat center) evaluering av samtliga DT-klassifikationssystem.

”Vi tittade även på hur sedan tidigare kända variabler för dåligt utfall, såsom hög ålder, lågt GCS och avsaknad av pupillreaktion, stod sig emot DT-klassifikationssystemen.”

eller inga problem), mellan vad som brukar kallas för ofördelaktigt (GOS1-3) och fördelaktigt (GOS4-5) utfall, samt överlevnaden efter 6 till 12 månader. Vi ville även se vilken komponent av de olika klassificeringssystemen som tydligast korrelerade med hur det gick för patienterna samt hur mycket de nya klassificeringssystemen Stockholm och Helsingki CT score gav som utfallsprediktioner om andra kända utfallsparametrar var med i de statistiska modellerna, det vill säga hur mycket oberoende information bidrog de med.

MATERIAL OCH METOD

Studiedesign

Detta var en retrospektiv studie, alla patienters data vad gäller uppföljning och röntgenundersökning fanns redan när studien planerades.

Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Tölö Sjukhus (Helsingfors Universitetssjukhus) är båda de enda sjukhusen i respektive region som tar

Behandling av patienterna på neurointensivvårdsavdelningen

Både Karolinska Universitetssjukhuset och Helsingfors Universitetssjukhus följer riktlinjer liknande de för vård som lagts fram av Brain Trauma Foundation.⁷ Med detta menas att hjärnblödningar opereras om det bedöms förbättra patientens hälsotillstånd. Medvetlösa patienter intuberas för att upprätthålla luftvägen och försätts i en inducerad koma. För att mäta intrakraniellt tryck (intracranial pressure, ICP) används framförallt ventrikeldränage, men även intrakraniella tryckmätare om det bedöms svårt att få ett ventrikeldränage insatt på korrekt plats. Målet för intrakraniellt tryck är under 20 mmHg. För att uppnå detta höjs huvudändan till en 30 gradig vinkel, patienter sövs med propofol och/eller midazolam i kombination med opioder. Vid för högt intrakraniellt tryck eller vid autonom störning av hjärnans blodtillförsel används det cerebral perfusionstrycket för

att styra behandlingen, vilket ska ligga mellan 50–70 mmHg. Kontroll av cerebrala perfusionstrycket sker med hjälp av administrering av vasopressorer och intravenösa infusioner. För patienter som trots detta har högt intrakraniellt tryck släpper man ut cerebrospinalvätska, ökar sövningen med tillägg av barbiturater (tiopental) vilket övervakas med EEG för att se till att hjärnan inte försätts i för djup sedering. Vid okontrollerbar förhöjning av intrakraniellt tryck genomförs dekompressiv hemikraniectomi som en sista utväg där skallbenet plockas bort så att hjärnan kan svullna ut. Temperaturen hålls kring 36–37 °C med aggressiv behandling av feber med paracetamol och parecoxib (vid behov) samt olika externa kylningslösningar. Vid Karolinska Universitetssjukhuset genomgår även patienter med traumatisk subaraknoidalblödning undersökning med transkraniell doppler för att utesluta att de har drabbats av kärlspasm liknande det man kan se vid en spontan aneurysmal subaraknoidalblödning. Om man ser tecken på kärlspasm ges kalciumflödeshämmare (nimodipin).

Bedömning av datortomografiundersökningar

Den första DT-undersökningen efter att patienten inkommit till ett sjukhus (antingen något av de behandlande sjukhusen eller dit patienten transporterades först) bedömdes enligt samtliga DT-klassificeringssystem. En av forskarna från Stockholm bedömde samtliga patienters Stockholm CT score och en forskare från Helsingfors genomförde Helsinki CT score-bedömningarna. Detta gjordes utan någon som helst vetenskap om patienternas utfall. Marshall CT classification och Rotterdam CT score bedömdes tillsammans och eventuell diskrepans av resultaten diskuterades mellan forskarna för att nå en så bra bedömning som möjligt. För att bedöma diskrepansen av DT-bildbedömningen mellan forskarna bedömde stockholmsforskaren 50 stycken DT-undersökningar enligt Helsinki CT score och vice versa för forskaren från Helsingfors. Man såg att det var en väldigt hög grad av överensstämmelse mellan forskarnas bedömning.

Långtidsuppföljningar av patienternas utfall

På Karolinska Universitetssjukhuset Solna bedömdes utfallet enligt GOS kring 12 månader. Detta görs strukturerat för samtliga patienter med hjälp av frågeformulär som skickas till patienten och anhöriga alternativt via uppföljande mottagningsbesök vid Neurokirurgiska kliniken. Vid Helsingfors Universitetssjukhus görs denna uppföljning oftast via telefonintervju med patient eller anhörig mellan 3 och 12 månader efter olyckan.

Statistisk analys

Vi använde regressionsanalyser för att undersöka hur de DT-klassifikationer kunde kopplas till bra och dåligt funktionellt långtidsutfall. Vi tittade på de olika sjukhusens patienter, men främst på en samlad patientgrupp där samtliga inkluderades. Vi tittade även på hur sedan tidigare kända variabler för dåligt utfall, såsom hög ålder, låg GCS och avsaknad av pupillreaktion, stod sig emot DT-klassifikationssystemen. För att återge resultaten för hur bra de olika modellerna var använde vi både något som heter "Nagelkerkes pseudo-R²" samt "area under the receiver operating characteristic curve" (brukar förkortas AUC). Detta för att tidigare forskning använt båda dessa sätt att bedöma träffsäkerheten hos utfallsmodeller. Nagelkerkes pseudo-R² ger ett värde på mellan 0 och 1 för hur väl till exempel en DT-klassifikation förklarade ett utfall där 1 innebär att 100 procent av utfallet förklaras av modellen medan 0 innebär att 0 procent av utfallet förklaras av modellen. Detta kan jämföras med AUC som ger ett värde på mellan 0,5 till 1, där 1 innebär en perfekt modell och 0,5 att modellen inte förklarar något mer än slumpen. De flesta DT-klassifikationerna var konstruerade för att åtskilja mellan ofördelaktigt och fördelaktigt utfall (GOS1–3 vs GOS4–5) så detta var vad som huvudsakligen fokuserades på i studien.

RESULTAT

Patientdemografi

Totalt kunde 1.115 patienter inkluderas i studien. På grund av att så många patienter från Helsingfors nyligen inkluderats för att skapa Helsinki CT score,

ledde det till att majoriteten (720 patienter, 65%) var från Karolinska Universitetssjukhuset. Patienterna från Helsingfors var äldre (medianålder 59 år mot 52 år i Stockholm) och hade fler fall i samma plan som huvudsaklig olycksorsak (hela 56% mot 34% i Stockholm). I Stockholm var trafikolyckor vanligare (24% mot 15% i Helsingfors), samt att patienterna oftare drabbades av skador på övriga delar i kroppen (31% mot 14% i Helsingfors). Om man tittar på medvetandegraden (GCS) vid ankomst till sjukhus var det fler medvetlösa (GCS 3–8) i Stockholm jämfört med Helsingfors, men de verkade ha ungefär samma grad av avsaknad av pupillreaktion.

Om man ser till den neurokirurgiska vården var det fler som fick övervakningskirurgi som enda kirurgi (där man för in exempelvis ICP-monitering utan att utrymma en eventuell blödning) i Stockholm, 28 procent jämfört med 8 procent i Helsingfors.

Avseende hur allvarliga hjärnskadorna var på patienterna för de olika sjukhusen så hade de båda väldigt lika "poäng" enligt de olika DT-klassifikationssystemen. Fler patienter hade dock sammansatta, större blödningar i Helsingfors (63% mot 51% i Stockholm). Vad gäller långtidsutfallet var det fler patienter som avled i Helsingfors (23% mot 17% i Stockholm). Å andra sidan hade man färre patienter som efter 3–12 månader levde ett liv beroende av andra för att klara sin vardag (GOS3, 16% mot 27% i Stockholm) och fler som kom tillbaka till vad man anser vara ett fördelaktigt utfall (GOS4–5, 61% i Helsingfors jämfört med 55% i Stockholm).

Sammanfattningsvis tycker vi att detta är väl representativa grupper för svåra traumatiska hjärnskador som kräver NIVA-vård.

Association mellan långtidsutfall och DT-klassifikationssystemen

Stockholm och Helsinki CT score-systemen var bättre än Rotterdam och Marshall CT classification/score-systemen i samtliga utfallsmodeller. I den sammanslagna gruppen av 1.115 patienter var Stockholm CT score konstant något bättre än Helsinki CT score. I vissa modeller kunde Stockholm CT score förklara hela 0,35 (35%) av utfallet för patienterna med ett motsvarande

DT-KLASSIFIKATIONSSYSTEMENS FÖRMÅGA ATT FÖRUTSE UTFALLET I OLIKA POPULATIONER

	Stockholm (n=720)		Helsinki (n=395)		Kombinerad (n=1.115)	
	pseudo-R ²	AUC (95%, CI)	pseudo-R ²	AUC (95% CI)	pseudo-R ²	AUC (95% CI)
Proportional odds (där olika nivåer av Glasgow Outcome Score (GOS) jämförs, d.v.s 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs 5)						
Stockholm CT	0,23	NA	0,30	NA	0,26	NA
Helsinki CT	0,10	NA	0,18	NA	0,18	NA
Rotterdam CT	0,09	NA	0,22	NA	0,13	NA
Marshall CT	0,02	NA	0,08	NA	0,03	NA
GOS 1-3 vs 4-5 (ofördelaktigt vs fördelaktigt utfall)						
Stockholm CT	0,25	0,75 (0,71-0,79)	0,35	0,80 (0,75-0,84)	0,28	0,77 (0,74-0,79)
Helsinki CT	0,21	0,71 (0,67-0,74)	0,30	0,75 (0,71-0,80)	0,22	0,72 (0,69-0,75)
Rotterdam CT	0,12	0,66 (0,62-0,70)	0,25	0,73 (0,68-0,78)	0,15	0,68 (0,65-0,71)
Marshall CT	0,02	0,56 (0,52-0,60)	0,10	0,63 (0,57-0,68)	0,03	0,58 (0,55-0,61)
GOS 1 vs 2-5 (död vs överlevande)						
Stockholm CT	0,21	0,76 (0,71-0,81)	0,27	0,78 (0,73-0,84)	0,24	0,77 (0,73-0,80)
Helsinki CT	0,18	0,74 (0,69-0,79)	0,26	0,73 (0,67-0,79)	0,19	0,74 (0,70-0,77)
Rotterdam CT	0,09	0,66 (0,61-0,71)	0,22	0,72 (0,65-0,78)	0,13	0,68 (0,64-0,72)
Marshall CT	0,03	0,59 (0,53-0,64)	0,09	0,63 (0,57-0,69)	0,05	0,61 (0,57-0,65)

Tabell 1. En redovisning för hur DT-klassifikationssystemen presterade per center och i en sammanslagen kohort, mot olika typer av uppdelning av utfallet. Data presenteras som både Nagelkerkes pseudo-R² och AUC och jämförs mellan sjukhusen. Denna tabell publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

AUC på 0,80. Generellt förklarade Stockholm och Helsinki CT score kring 20–25 procent av utfallet i modellerna medan Rotterdam CT score kunde förklara kring 10–20 procent och Marshall-klassifikationen enbart kring 5 procent, vilket kan ses tydligare i Tabell 1.

I modeller som innehöll patienter endast från Helsingfors förklarade DT-klassifikationen mer av utfallet än modeller som inkluderade patienter endast från Stockholm. Av detta kan man tyda att patienter från Helsingfors hade en starkare koppling mellan skadan man såg på DT-undersökningar och utfallet. Hur långtidsutfallet fördelades på de olika nivåerna för samtliga DT-klassifikationssystem finns illustrerat i Figur 1.

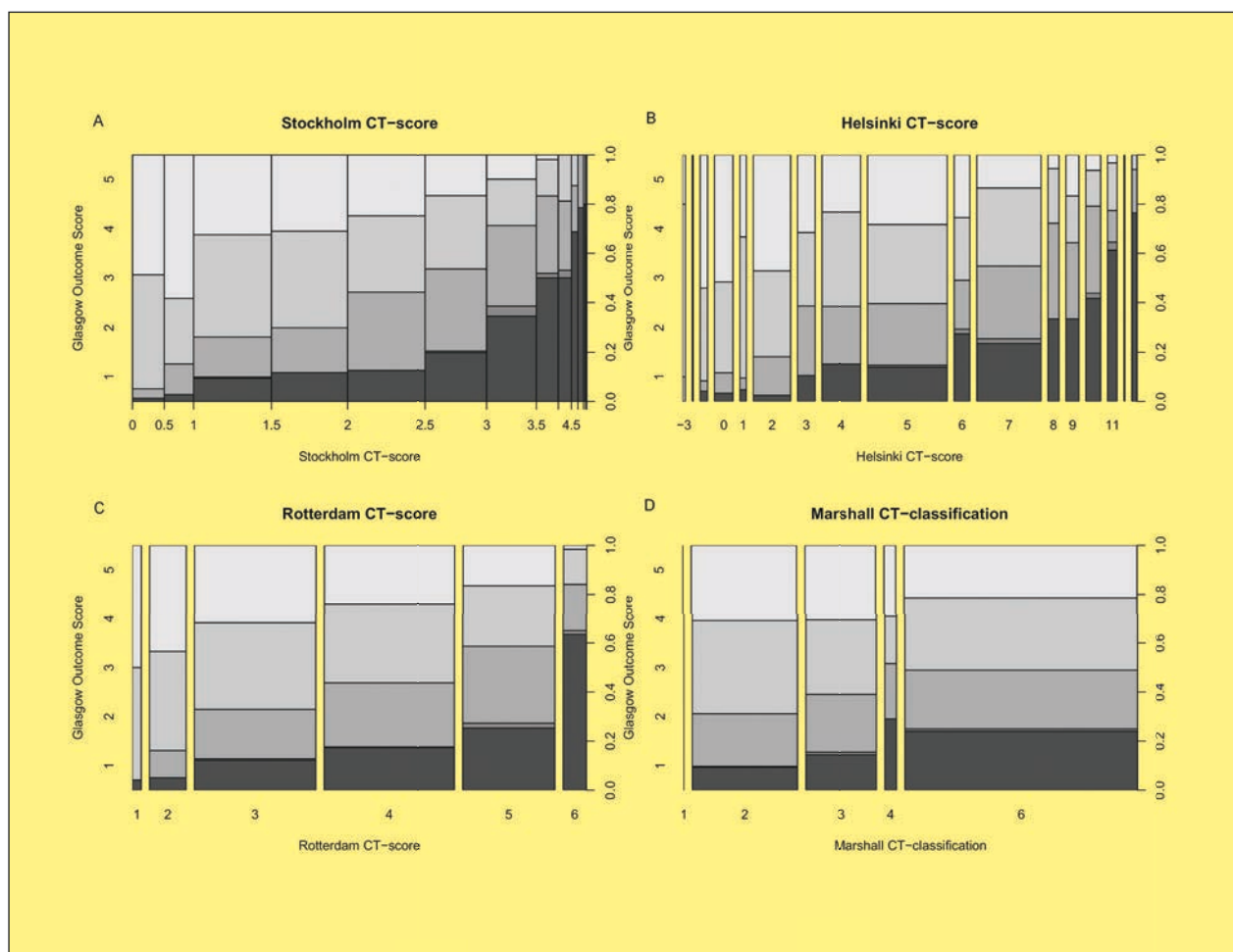
Olika komponenter av klassifikationssystemen och deras association med långtidsutfall

Den individuellt starkaste komponenten av de olika klassifikationssystemen i utfallsmo- dellerna var Stockholm CT scores traumatiska subarahnoidblöd- nings-score. Andra komponenter som hade en viktig påverkan på utfallet var kompressioner av basala cisterner, före- komst av blod i ventriklarna och om pa- tienten hade ett epiduralhematom eller inte. Värt att notera är att värdet av komponenten medellinjöverskjutning på DT var markant skilt mellan Stock- holm och Helsingforspatienter (4% för- klarades av utfallet i Stockholm mot hela 20% i Helsingfors). De andra kän-

da utfallsprediktorerna ålder, medvetandegrad och avsaknad av pupillreak- tion kunde alla relativt väl förklara ut- fallet (mer än 10%).

Prediktion av långtidsutfall för DT-klassifikationssystemen och andra variabler tillsammans

Vi konstruerade en basmodell bestående av ålder, pupillreaktion, medvetande- grad, hemoglobin- och glukoskoncen- tration vid patientens ankomst till sjuk- hus. Dessa kunde tillsammans förklara 38 procent av utfallet om man analyse- rade patienter som hade ett ofördelak- tigt (GOS1–3) eller fördelaktigt (GOS4–5) utfall. Om man lade till Marshall CT classification gavs ingen



Figur 1. En visualisering av hur de olika DT-klassifikationssystemen (Stockholm (A), Helsinki (B), och Rotterdam (C) CT scores och Marshall CT classification (D)) är associerade till utfallet (GOS) med hjälp av så kallad "spine plots". Glasgow Outcome Score kan ses på vänster y-axel (mörkare sämre utfall och ljusare bättre), DT-klassifikationens "score/classification" på x-axeln och utfallsproportionen på höger y-axel. Stockholm CT score representeras av en kontinuerlig skala medan de övriga är ordinala staplar. Storleken på de olika fälten/staplarna är proportionerlig till andel patienter i respektive kategori. Denna figur publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

DT-KLASSIFIKATIONSSYSTEMENS FÖRMÅGA ATT FÖRUTSE UTFALL I NÄRVARO AV ANDRA KÄNDA UTFALLSPARAMETRAR

Modell	Nagelkerkes pseudo-R ²
Basmodell	0,38
Basmodell + Marshall CT	0,39 (p=0,34)
Basmodell + Rotterdam CT	0,40 (p<0,01)
Basmodell + Helsinki CT	0,42 (p<0,01)
Basmodell + Stockholm CT	0,44 (p<0,01)

Tabell 2. Basmodellen utgörs av ålder, pupillrespons, Glasgow Coma Scale, hemoglobin- och glukosnivå vid ankomst till sjukhus. Nagelkerkes pseudo-R² används för att beskriva hur väl modellen förklarar långtidsutfallet för patienten (här ofördelaktigt (GOS1–3) mot fördelaktigt (GOS4–5)). P-värdet indikerar om DT-klassifikationen gav någon signifikant oberoende information till modellen. Denna tabell publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

ytterligare oberoende information kring patienternas utfall. Adderade man däremot Rotterdam, Helsinki och Stockholm CT score till basmodellen kunde man förklara 40 procent, 42 procent respektive 44 procent av utfallet. Således ger Helsinki och Stockholm CT score en 4 procent respektive 6 procent ökad förklaringsgrad till utfallsmodellerna utöver de redan kända utfallsprediktorerna (redovisas i Tabell 2).

DISKUSSION OCH TOLKNING AV RESULTATEN

Vi har genomfört den mest omfattande granskning av DT-klassifikationssystem för patienter med traumatisk hjärnskada samt analyserat hur väl de olika DT-

klassifikationssystemen (samt dess individuella komponenter) korresponderar mot långtidsutfallet. Studien visar tydligt att de nyare DT-klassifikationssystemen Stockholm och Helsinki CT score, som tar betydligt mer information från DT-undersökning i beaktande, är betydligt bättre än tidigare använda system för att predicera utfall hos patienter med signifikant traumatisk hjärnskada som kräver neurokirurgisk- och neurointensivvård (med Stockholm CT score något starkare i samtliga modeller). Denna styrka för de nya klassifikationssystemen var inte bara tydlig när man analyserade dem var för sig i univariata regressionsmodeller där Stockholm och Helsinki CT score utklassade tidigare kända utfallsprediktorer vid traumatisk hjärnskada, utan även i multivariatanalys där de bidrog med mest oberoende information.

Samtliga DT-klassifikationer visade en bättre koppling till utfallet i Helsingforspatienterna. Detta beror troligen av att patienterna skiljde sig en aning åt gällande demografi och skadepanorama. Till exempel var patienterna äldre i Helsingforsmaterialet. Betydelsen av medellinjeöverskjutningen skilde sig också markant mellan sjukhusen, vilket knappt förklarade något om hur det gick för patienterna i Stockholm medan det hade en betydande roll i Helsingfors. En förklaring kan vara att man hade en större operationsfrekvens hos Stockholmspatienterna vad gäller både monitoreringskirurgi samt kirurgi för att utrymma hjärnblödningar. En förklaring till att detta var mindre frekvent i Helsingfors är troligen den ganska höga andelen patienter med GCS 14–15 där man på andra sätt enkelt kan följa neurologiskt status och inte behöver operera in monitorering. Vår känsla är även, efter att ha gått igenom patienterna, att Helsingfors hade fler patienter som var bortom räddning med stora subduralhematom, en patientkategori som troligen i mindre utsträckning erhöll NIVA-vård i Stockholm. Sammanfattningsvis kan det vara så att det finns ett samspel mellan DT-klassifikationssystemen och behandlingsstrategier vilket kan leda till att nya, modifierade klassificeringssystem behövs framöver.

Rotterdam CT score som baseras på DT-undersökningar genomförda på

2.249 patienter 1991–1994 (från en multicenterstudie som prövade läkemedlet tirilazad), visade ungefär samma förklarande varians för utfallet som i tidigare publicerade studier där man validerat klassifikationssystemet. Marshall CT classification som konstruerades genom att använda Traumatic Coma Data Bank i USA inkluderade DT-undersökningar från 746 patienter mellan 1984–1987 som var medvetslösa vid ankomst till sjukhus.

“När man tittade på enskilda komponenter av de olika klassifikationssystemen såg man att ökande mängd traumatisk subaraknoidalt blod var den starkaste faktorn till att patienterna skulle få ett dåligt utfall.”

Tidigare studier har visat att Marshall CT classification är sämre än Rotterdam CT score på att predicera utfall för patienter med traumatisk hjärnskada, men aldrig riktigt så dålig som de resultat vi fick i vår studie. Vi har ingen direkt förklaring till varför det är så, men givet att befolkning som drabbas av traumatisk hjärnskada, neurokirurgiska interventioner, NIVA-vården och den generella kvalitén av traumadatabaser har förändrats sedan 1980-talet, så finns det flera förklaringar till att Marshall CT classification inte är lika bra som de andra klassifikationssystemen. Värt att notera är att Marshall CT classification aldrig var gjord för utfallsprediktion, även om den flitigt används för det. Författarna till Marshall var noga med att poängtera detta, då grad 4 (diffusa skador med medellinjeöverskjutning och komprimerade basala cisterner men blödning mindre än 25 cm³) är värre än grad 6 (blödning större än 25 cm³). Marshall begränsas också av att den inte tar hänsyn till förekomsten av traumatisk subaraknoidalt blod eller om blödningen består av epiduralt blod eller ej, två faktorer som visade sig vara viktiga prediktorer för utfallet i denna studie. Dessutom är dess gräns för vad som är en ”stor” sammansatt blödning något arbiträrt vid 25 cm³, då detta leder till

att nästan alla epiduralhematom och subduralhematom blir Marshall grad 6. Sammantaget leder detta till en problematisk kategorisering av patienter och i sin tur till ett mer trubbigt DT-klassifikationssystem. Original Marshall CT classification innehåller även en grad 5 vilket utgörs av patienter med bortopererade blödningar, vilket gör det svårt att jämföra den med andra klassifikationssystem om man inte som vi slår samman grad 5 och 6 (alla patienter

med blödningar över 25 cm³) vilket brukar vara normalt inom forskningsfältet. Sammanfattningsvis var Helsinki och Stockholm CT score bättre än både Rotterdam och Marshall CT score/classification vilket kan bero på att de komponenter som ingår i dessa äldre klassifikationssystem inte längre är lika kliniskt relevanta som de en gång var.

När man tittade på enskilda komponenter av de olika klassifikationssystemen såg man att ökande mängd traumatisk subaraknoidalt blod var den starkaste faktorn till att patienterna skulle få ett dåligt utfall. I de tre DT-klassifikationerna där det ingick poäng för subaraknoidalt blod, Rotterdam, Helsinki och Stockholm CT score, såg man att det var en påtagligt ökad risk för dåligt utfall om denna fanns med på DT-bilden. Till skillnad från Rotterdam (Ja/Nej) och Helsinki (Ja, men enbart om blodet är i ventrikulerna) tar Stockholm CT score hänsyn till betydligt mer än om det bara finns subaraknoidalt blod eller ej. Den diffusa skada som uppstår i samband med en subaraknoidal blödning är sedan tidigare en känd faktor för dåligt utfall vid svårare traumatiska hjärnskador. Det har visats att denna typ av blödning kan leda till att hjärnans kärl drar ihop sig, så kallad vasospasm, samt ge syrebrist-

skador, liknande den patologi man ser vid aneurysmal subaraknoidalblödning. Troligen leder detta till att man initierar en underliggande kaskadreaktion med tilltagande neuroinflammation och andra neurotoxiska processer som följd. Många tänkbara läkemedel mot traumatisk hjärnskada, ett tillstånd där det i dag saknas farmakologiska behandlingsmetoder, har just dessa processer som angreppspunkt. Även om nimodipin, en kalciumflödeshämmare som minskar vasospasmfrekvensen, är godkänt mot subaraknoidalblödning, så råder ingen konsensus om att medicinen skulle ha någon förbättrande effekt vid traumatisk hjärnskada. Allt som allt såg man att det traumatiska subaraknoidala blodet var en stark faktor för ett försämrat utfall och nog har en viktigare roll vid patofysiologin vid traumatisk hjärnskada än vad man tidigare visste.

Även om diffus axonal skada som man såg på DT vid ankomst tidigare har visat sig vara kopplat till ett sämre utfall kunde vi inte se det i vår studie. Detta liknar originalstudien för Stockholm CT score där diffus axonal skada

ej bidrog något i univariat analys för att predicera utfallet, även om det förbättrade den multivariata analysen i det fallet,⁴ något vi dock inte heller kunde se i vår studie.

Masseffekt-indikatorer, det vill säga tecken på att blödningar och andra skador är omfattande (såsom medellinj-överskjutning och att blödningar var större än 25 cm³), hade en låg förklaring av utfallet, i synnerhet hos Stockholmspatienterna. Detta är troligen ett tecken på den trend att masslesjoner (större blödningar) inte är lika farliga som de en gång var, genom att den prehospita vård, diagnostiken och den neurokirurgiska operationen går både smidigare och snabbare jämfört med tidigare. I teorin borde en längre tid med en stor masseffekt vara sämre för utfallet, även om detta också i dag är debatterat. De senaste 15 åren har man i USA noterat en sjunkande frekvens av neurokirurgiska operationer där man tar ut blödningar, men trots detta ett förbättrat utfall för patienterna (med bättre monitorering samt medicinska metoder att minska det intrakraniella trycket som

en möjlig bidragande orsak).⁸ Sammanfattningsvis spelade masslesjoner en mindre roll avseende utfallet jämfört med vad man sett tidigare, troligen på grund av en förbättrad vård för dessa patienter.

Även om Stockholm CT score var bättre, måste man vara ärlig gällande användarvänligheten och säga att den är något mer komplex att beräkna än till exempel Helsinki CT score. Detta framför allt för att den inkluderar diffus axonal skada samt en gradering av det subaraknoidala blodet vilket kräver en något mer tränad DT-granskare. Helsinki CT score går lite fortare att beräkna, även om dess komponent "intracerebralt hematom/kontusionsblödning" ledde till svårighet för forskarna sinsemellan i studien gällande bestämmandet om blödningen verkligen var i hjärnparenkymet eller om den var subaraknoidal (vilket ger skillnad i poäng). Helsinki och Rotterdam CT score har även en mer subjektiv parameter gällande basala cisterner då det måste bestämmas om dessa enbart är "komprimerade" eller om de är "oblitererade"/

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



helt uttraderade (det vill säga ett så stort tryck mot dessa att de inte längre syns) vilket det inte finns någon tydlig manual för var denna gräns ska gå. Trots detta visade jämförelsen som gjordes mellan de bilder som båda forskarna granskade att det förelåg en stor grad av samstämmighet för samtliga DT-klassifikationssystem.

Begränsningar

Denna studie har ett antal begränsningar man ska ta hänsyn till. Då det är en retrospektiv analys gick det inte att justera för alla parametrar utan vi fick klara oss med dem som var insamlade.

Såsom studien designats, utgör denna en typ av extern validering av DT-klassifikationerna då material från andra patienter än de som var med i originalarbetena och patienter från andra sjukhus använts. Dock så undersöktes DT undersökningarna av forskare från de centra där de konstruerades, vilket kan anses leda till viss partiskhet. Framtida studier får som sagt visa om dessa nya system är bättre då oberoende personer granskar dem, såsom är planerat i den nya europeiska multicenterstudien CENTER-TBI.⁹

Slutligen, till skillnad från många andra studier, inkluderade vi alla NIVA-vårdade TBI-patienter i studien och därmed blandade vi vad som vanligen brukar kallas svåra (GCS 3–8), medelsvåra (GCS 9–13) och lätta (GCS 14–15) skallskador, baserat på medvetandegrad vid ankomst till sjukhus. GCS kan påverkas och influeras av bland annat alkohol, droger och sederande läkemedel, dess subjektiva natur (skillnad mellan olika undersökare) och att den ändrar sig väldigt mycket de första 24 timmarna efter skada. Vi tror därför att en patientgrupp bestående av TBI-patienter som bedömts att ha varit i behov av NIVA-vård är en kliniskt mer giltig grupp, vilken vi i denna studie vill kalla "signifikant" traumatisk hjärnskada. Vi gjorde även en subgruppsanalys där vi undersökte enbart patienter som var medvetlösa (GCS 3–8, n=586 patienter) för att se hur väl deras DT-klassifikationer kunde korreleras mot utfallet och fick i princip identiska resultat för hela patientgruppen.

SLUTSATS

I denna extensiva externa valideringsstudie kunde vi se att Stockholm och Helsinki CT score bättre förklarade patientutfallet för TBI-patienter än vad Rotterdam och Marshall CT score/klassifikation gjorde, så vi rekommenderar en användning av någondera av dessa mer detaljerade DT-klassifikationssystemen. Vi noterade även att Stockholm CT scores noggranna definition av traumatiskt subarahnoidalt blod utgjorde den starkaste enskilda faktorn för utfallet, vilket spelar en större roll än vad man tidigare trott vid traumatisk hjärnskada och kan öppna upp för nya eventuella behandlingsalternativ. Vi ämnar fortsätta att förbättra användarvänligheten och graderingen av DT-klassifikationer i framtida studier.

Detta är en översatt och förkortad version av en artikel som publicerades i PLoS Medicine 2017.¹⁰ För mer information, utförligare referenslista, rådata, protokoll och annan information hänvisas till denna originalartikel. Jag skulle vilja tacka Rahul Raj och Sophie Ankarcrone Thelin för hjälp med vetenskaplig och språklig granskning.



ERIC THELIN

Läkare och forskare, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet
Clinical Postdoc/Research Fellow, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge
eric.thelin@ki.se

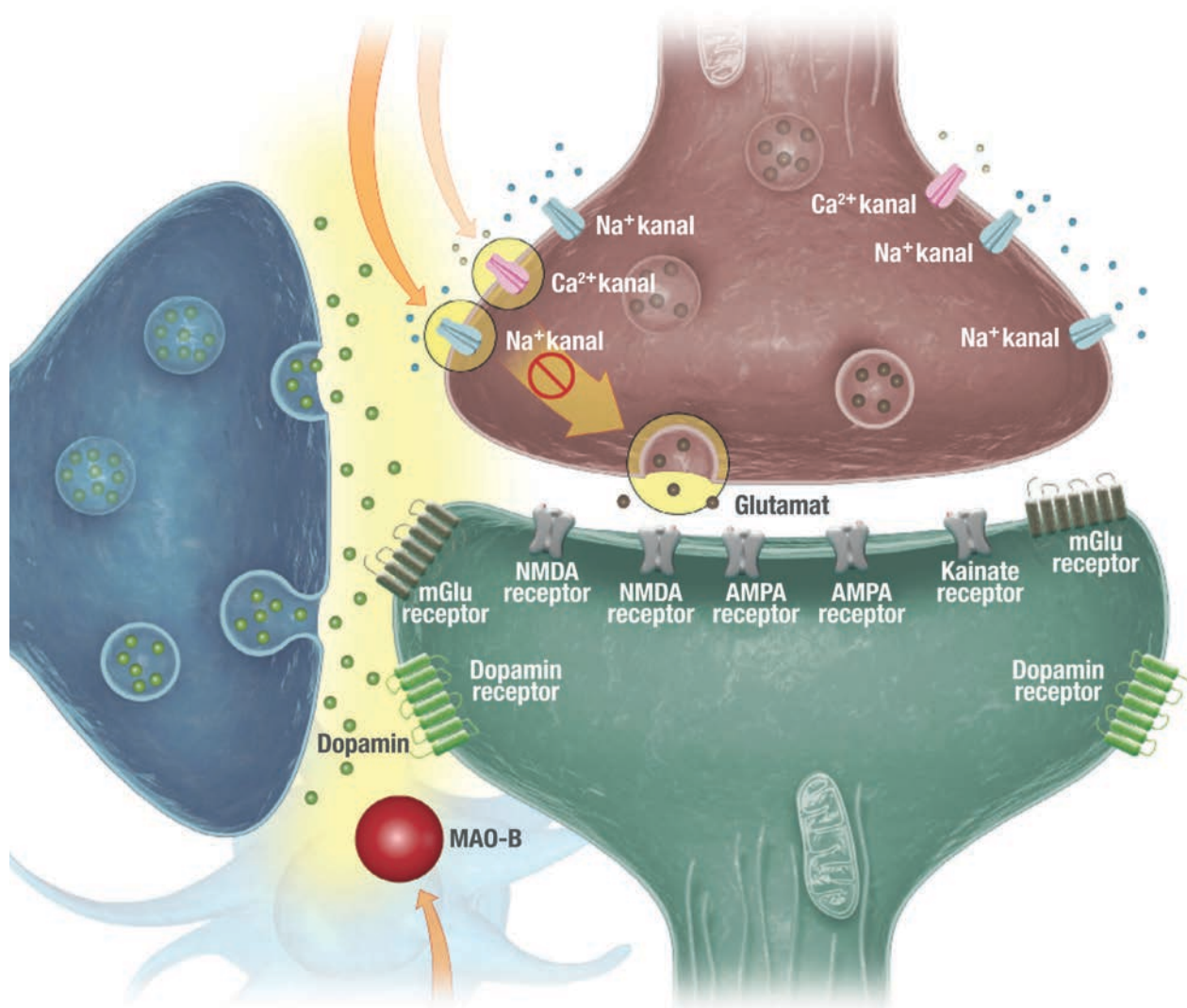
REFERENSER

1. Marshall LF, et al. A new classification of head-injury based on computerized-tomography. *Journal of Neurosurgery* 1991; 75:S14-S20.
2. Maas AI, et al. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57(6):1173-82; discussion 1173-82.

3. Steyerberg EW, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008; 5(8):e165; discussion e165.
4. Nelson DW, et al. Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients and relations to outcome. *J Neurotrauma* 2010; 27(1):51-64.
5. Raj R, et al. Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score). *Neurosurgery* 2014; 75(6):632-46; discussion 646-7.
6. McHugh GS, et al. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24(2):251-8.
7. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, and Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S1-106.
8. Flynn-O'Brien KT, et al. Temporal Trends in Surgical Intervention for Severe Traumatic Brain Injury Caused by Extra-axial Hemorrhage, 1995 to 2012. *Neurosurgery* 2015; 76(4):451-60.
9. Maas AI, et al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery* 2015; 76(1):67-80.
10. Thelin EP, et al. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study. *PLoS Med* 2017; 14(8):e1002368.

XADAGO (safinamid) – med två verkningsmekanismer

Xadago verkar både genom minskad nedbrytning av dopamin och modulering av glutamatfrisättningen.¹



Xadago är en tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer.¹

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

XADAGO
(safinamid)

Referens: 1. Xadago SPC 2017/02.

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F). Medel vid parkinsonism, ATC-kod: N04BD03. **Indikation:** Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan till sent stadium med symtomfluktuationer. **Varning & försiktighet:** Vänligen läs produktresumén innan förskrivning. Samtidig användning med SSRI och MAO-hämmare, nedsatt leverfunktion, näthinneförtvining, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Baserad på produktresumé: 2017/02. Se www.fass.se för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

Kontakt: Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com

Zambon

Bättre överblick med allt i en egen organisation

I många år hade neurokirurgiska kliniken i Lund långa köer. Nu klarar kliniken vårdgarantin för nästan alla patienter. Behandlingar i "fast track" och en rent fysisk flytt av operationskoordinatorerna är del av förklaringen.

Marie Havéus-Dalhusen, operationssköterska och enhetschef, svänger iväg till en sal för att se om operationsteamet är färdigt, så att deras mikroskop går att låna för vår fotografering. Men hon kommer strax tillbaka utan mikroskop.

– Nej, de är inte klara. De har inte ens börjat, de väntar på ett labbsvar.

Det är förstås inget ovanligt inom kirurgi i allmänhet och neurokirurgi i synnerhet – det går inte att veta hur lång tid en operation tar. Och därmed inte när nästa operation kan börja. Avancerade ingrepp kan visa sig mer tidskrävande än man trott, komplikationer kan tillstöta. Ändå har neurokirurgiska kliniken i Lund lyckats minska köerna kraftigt de senaste åren.

Marie Havéus-Dalhusen berättar att läkarnas scheman läggs längre tid i förväg, vilket underlättar planeringsarbetet. Dessutom görs numera en grovplanering som är klar max 24 timmar efter att läkare beslutat om operation. Det betyder att personalen kan stämma av med patienten och gallra bort den som eventuellt är tveksam till ingreppet. Det sparar tid och arbete.

På neurokirurgiska kliniken i Lund är operationsköerna nästan borta, delvis tack vare nya arbetssätt och rutiner. Men det finns mer kvar att göra. Enhetschef och operationssköterska Marie Havéus-Dalhusen oroar sig över den ökande bristen på sjuksköterskor. Specialistläkare Henrietta Nittby Redebrandt kombinerar arbetet som neurokirurg med forskning kring hjärntumörer. "Prognosen för patienter med glioblastom är väldigt dyster. Vi behöver verkligen något att erbjuda dem."



– Och så har vi flyttat operationskoordinatorerna från mottagningen ner till operationsavdelningen. Det gör att de sitter nära oss som har kompetens kring utrustning och annat. Då råkar de inte boka tre patienter samtidigt som alla behöver en viss apparat som vi bara har två av. Eller planera för tre patienter i bukläge på en gång, så att vi inte kan ta in någon urakut, säger Marie Havéus-Dalhusen.

Henrietta Nittby Redebrandt, specialistläkare i neurokirurgi och en av femton kirurger på kliniken, ser också förbättringar i schemaläggningen.

– I dag får jag i större utsträckning följa samma patienter från mottagning, till operation, och sedan på återbesöken. Tidigare var det vanligt att jag träffade olika patienter i varje situation, och behövde lägga mer tid på att sätta mig in i varje fall. Att ha samma patient genomgående tror jag blir mer effektivt. Dessutom känns det förstås viktigt som läkare att få se hur det går för patienten. Man känner ju ett väldigt ansvar, säger Henrietta Nittby Redebrandt.

”Totalt har regionen 1,75 miljoner invånare, och Lund ansvarar för i stort sett alla neurokirurgiska behandlingar.”

SAMMANHÅLLEN ORGANISATION GER MER FLEXIBILITET

Neurokirurgiska kliniken vid Skånes Universitetssjukhus är en av sex i Sverige. Patienterna kommer från hela södra sjukvårdsregionen: Skåne, Blekinge, Kronoberg och Södra Halland. Totalt har regionen 1,75 miljoner invånare, och Lund ansvarar för i stort sett alla neurokirurgiska behandlingar. På ett år har kliniken 7.200 öppenvårdskontakter och gör omkring 2.000 kirurgiska ingrepp.

Verksamhetschef är överläkare och docent Ola Nilsson. Han leder en organisation som utöver mottagning och två vårdavdelningar omfattar egen intensivvård och egen operationspersonal, inklusive specialiserade sjuksköterskor.

– På det viset har vi överblick över hela patientflödet. Det är annars vanligt i dag att sjukhus delar upp organisationen så att exempelvis en stor anestesi klinik och en stor intensivvårdsklinik servar alla specialiteter. Det kan verka ekonomiskt och effektivt, men vi tror mer på små dedikerade enheter med hög kompetens och vana. Vår erfarenhet är att det slimmar vårdtiderna och omhändertagandet, säger Ola Nilsson.

Länge har neurokirurgen i Lund varit förskonad från den personalbrist som drabbat många andra delar av vården. Men det senaste halvåret har den börjat märkas här med. Även det har varit lättare att lösa tack vare den sammanhållna verksamheten, menar Ola Nilsson.

– Det blir en annan flexibilitet och en anda av att man hjälps åt för att hålla skutan gående. Om man är i samma organisation letar folk lösningar, som att operationssjukskö-



Verksamhetschef Ola G Nilsson, överläkare och docent, är glad att Lunds neurokirurgiska klinik har egen intensivvård och komplett egen operationspersonal. Han är övertygad om att det slimmar vårdtiderna, och ser att flexibiliteten ökar med hela personalen samlad i en organisation. ”Man hjälps åt för att hålla skutan gående.”

Till höger: Niklas Marklund, professor i neurokirurgi, och Matea Šimić, forskningssjuksköterska, vid magnetresonanskameran. Med en fältstyrka på 7 tesla är det en av Nordens två mest kraftfulla, och den används i både vård och forskning.

terskor hjälper till på vårdavdelningen, att vårdavdelningspersonal tar hand om post-op, eller att intensivvårdssjuksköterskor kombinerar sin tjänstgöring med mottagnings- eller vårdavdelningsarbete. Om man tillhör olika organisationer är risken att folk upplever att vi ”tar” personal från en plats till en annan, som får brist.

Även när det inte är kris händer det att personalen på neurokirurgen roterar mellan olika uppgifter, för att höja sin kompetens och för att de upplever det som stimulerande och roligt. Också det har blivit möjligt tack vare den gemensamma organisationen, säger Ola Nilsson. Hans förhoppning är att kliniken i framtiden även ska ha sina egna narkossjuksköterskor, istället för att de tillhör avdelningen för anestesi som i dag.



PHILIPS

– Neurokirurgin blir, som all annan vård, allt mer specialiserad. Vid neurokirurgiska ingrepp ska patienterna ibland vara vakna, ibland sova, monitoreras neurofysiologiskt eller neurologiskt. De kan ha högt intrakraniellt tryck eller försämrad blodcirkulation i hjärnan och det finns massor av aspekter på hur man lägger upp dem. Då krävs att personalen är toppspecialiserad, säger Ola Nilsson.

FAST TRACK BIDROG TILL KORTADE KÖER

Ungefär 40 procent av patienterna vid neurokirurgiska kliniken i Lund är akutfall, som trauman och hjärnblödningar. Därutöver hanteras alltifrån hjärntumörer till kärlrelaterade sjukdomar och rörelserubbningar som behandlas med *deep brain stimulation*, elektroder som inplanteras i hjärnan.

För ett år sedan ändrade kliniken arbetssättet för vissa typer av enklare ingrepp, exempelvis diskbräck i nacken. De patienterna hanteras nu i ett snabbspår där de inte placeras på vårdavdelning efter ingreppet, utan bara vårdas postoperativt och skickas hem nästa dag. När alla patienter behövde en vårdplats tvingades mindre brådskande operationer ofta skjutas upp på grund av platsbrist.

– Förändringen har haft väldigt stor effekt. Vi har haft långa köer i många år, men i dag har vi knappt några väntetider för operation. Det är ovanligt. En viktig faktor är flytten av operationskoordinatorerna, en annan att vi har så snabba och erfarna operatörer. Men arbetet med fast track bidrar också. Patienterna är väldigt nöjda. Egentligen vill de ju inte ligga på sjukhus. Bara de vet att planen är att de ska skrivas ut fort, även om de har ont, och att de i så fall får med sig smärtstillande mediciner, så går det bra.

Ola Nilsson konstaterar att man inom vården ofta känner att saker och ting behöver göras på ett speciellt sätt, för att det ska bli säkert eller rätt. Rutiner kan vara svåra att ändra på.

– Så vi är väldigt glada och stolta över att vi har gjort det här, och att det blivit så bra.

NY TEKNIK FLYTTAR NEUROKIRURGIN FRAMÅT

Neurokirurgin utvecklas mycket, inte minst tack vare ny utrustning. Neuronavigation är i dag en standardteknik; ett datorbaserat navigeringssystem som matas med MR-bilder av patientens hjärna och hjälper kirurgen att styra instrumenten rätt under operationen.

Nu börjar det också komma robottekniker där MR-bilderna kompletteras med en inscanning av patientens huvudform, vilket gör det möjligt för en robotarm att peka ut exakt var kirurgen bör öppna skallbenet för att komma närmast den punkt där man vill göra ingreppet. I Lund funderar man på att testa den tekniken senare i år.

En metod som fått stor betydelse på senare år är användningen av läkemedlet gliolan i kombination med särskild mikroskopteknik. Läkemedlet tas upp av tumörceller och gör dem fluorescerande. Det kan underlätta arbetet mycket, konstaterar Henrietta Nittby Redebrandt.

– När man opererar bort större tumörer sjunker hjärnan ihop lite. Då blir inte neuronavigationen lika rättvisande längre. Om det är en infiltrativ tumör så finns det ingen skarp gräns mot omgivande vävnad, och då är det svårt att veta om man har fått bort allt. Då kan man slå på mikrosko-



pet som visar fluorescensen och se var det sitter lite tumörvävnad till.

FORSKNINGEN AVGÖRANDE PÅ UNIVERSITETSSJUKHUSET

Henrietta Nittby Redebrandt har en heltidstjänst som neurokirurg, men är också docent i experimentell neurokirurgi och forskar, när hon hinner. I praktiken betyder det på kvällar, komptid och efter nattjourer. Det är främst experimentell forskning kring immunsystemets roll vid behandling av glioblastom.

– Prognosen för patienter med glioblastom är väldigt dyster, och vi behöver verkligen något att erbjuda de patienterna. Men det är en lömsk tumör, som har många sätt att lura



I stort sett allt som görs på en neurokirurgisk universitetsklirik ska vara del av forskningsverksamheten, säger professor Niklas Marklund. "Det får en massa positiva effekter på kliniken. Den som forskar läser på mer, och får fler impulser att prova nytt."

kroppens immunförsvar. Jag studerar tumörceller från människor och råttor, analyserar gen- och proteinuttryck och testar olika behandlingar i modellsystem. Bland annat undersöker jag hur olika kombinationer av strålbehandling påverkar immunresponsen i komplementsystemet. Då samarbetar jag med kollegor på avdelningen för medicinsk strålningsfysik, säger Henrietta Nittby Redebrandt.

Vid neurokirurgen är hon långt ifrån ensam om att forska i eller vid sidan av arbetet som kliniker. Professorn i neurokirurgi Niklas Marklund påpekar att i stort sett allt som görs på en neurokirurgisk universitetsklirik är och ska vara en del av forskningsverksamheten.

– Alla antingen har egna projekt eller uppmuntras starkt att driva sådana. Allt syftar förstås till att utveckla bättre behandlingar, men forskningen får också en massa positiva effekter på kliniken. Den som forskar läser på mer, blir observant på omvärlden och får fler impulser att prova nytt, säger Niklas Marklund.

Själv forskar han på akuta hjärn- och ryggmärgsskador. Målet är att hitta bland annat inflammationsmotverkande terapier, och behandlingar som förbättrar hjärnans möjligheter att reparera sig själv efter svåra skador. I Lund finns Nordens starkaste magnetresonanskamera med en styrka på sju tesla. Den planerar Niklas Marklund och hans kollegor



Isabella Björkman-Burtscher, lektor i neuroradiologi, diskuterar MR-material från en forskningsstudie med Boel Hansson, forskningssjuksköterska och ansvarig röntgensjuksköterska för 7 tesla-kameran.

att använda för att kartlägga hur förbindelsen mellan olika hjärnregioner förändras efter akuta hjärnskador.

Andra forskare i Lund arbetar liksom Henrietta med tumörer, några utvecklar utfallsmått för att studera livskvalitet och effekten av olika behandlingar, och flera grupper forskar på Parkinsons sjukdom och demenssjukdomar – två forskningsområden där Lund har en ledande position.

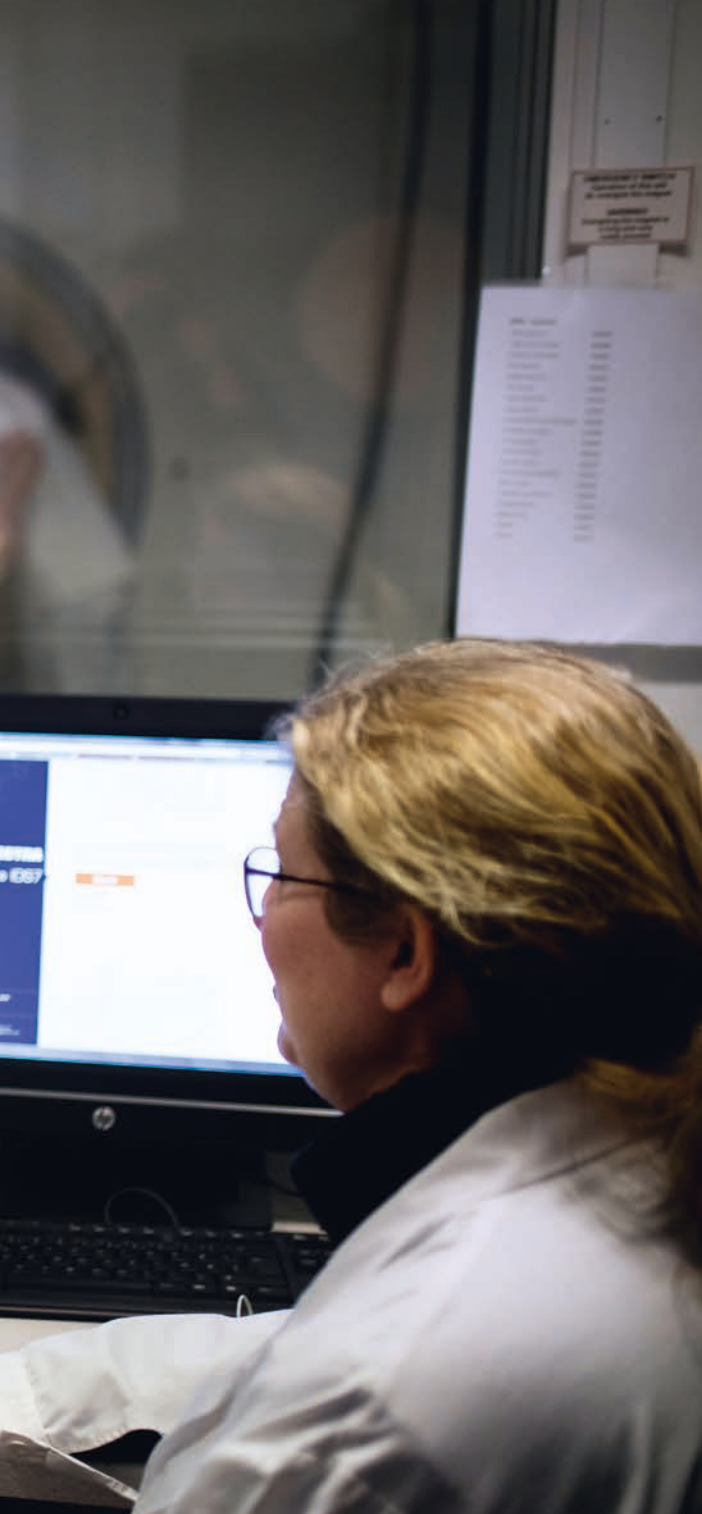
Verksamhetschef Ola Nilsson konstaterar att det är viktigt att hela neurokirurgiska kliniken bejakar och är intresserad av forskning, att den kliniska personalen själv forskar och är beredd att ta del av det som andra forskargrupper kommer fram till.

– I en krass klinisk vardag, med hög press på personalen och vårdplatsbrist, är forskningen kanske inte det man pratar

om allra mest. Men vi försöker. Att vara med i en klinisk studie kräver en extra arbetsinsats, men det ger också väldigt mycket ny kompetens. Och ser man det långsiktigt strategiskt är ju forskning och applikation av forskningsresultat det viktigaste som en universitetsklinik sysslar med, säger Ola Nilsson.

EN FRAMTID MED MINDRE OCH MER AVANCERADE INGREPP

Den kliniska utvecklingen framöver påverkas förstås av vad forskningen åstadkommer, men också av förändringar hos patienterna. En åldrande befolkning betyder förändrad sjukdomsbild. Ökad invandring kan leda till att sjukvården får hantera fler barn med neurologiska missbildningar, som inte fått behandling i hemlandet.



"Den kliniska utvecklingen framöver påverkas förstås av vad forskningen åstadkommer, men också av förändringar hos patienterna."

Det område som Ola Nilsson säger ökar mest just nu är så kallad funktionell neurokirurgi, som inte handlar om att avlägsna tumörer eller reparera skador utan om att påverka nervsystemets funktion till exempel med elektroder i hjärnan. Behandling med kateterteknik för att åtgärda kärlmissbildningar och blödningar är också stort, och blir allt större.

Niklas Marklund ser att neurokirurgin utvecklas mot att bli allt mer teknologisk, med mindre invasiva ingrepp, bättre möjligheter att avbilda hjärnan under operationens gång och möjlighet att styra robotar och operera på distans.

– Vi kommer att kunna göra allt mer för allt svårare sjuka patienter. Jag tror också att det finns ett genombrott runt hörnet vad gäller att reparera ett skadat nervsystem. Där har man väldigt lite i arsenalen i dag, och det är ett område där vi hoppas kunna bidra, säger Niklas Marklund.

Henrietta Nittby Redebrandt ser en framtid med allt mer skraddarsydda behandlingar, inte minst av hjärntumörer. Redan i dag står det klart att olika typer av tumörer kräver olika terapi, men mycket forskning återstår innan varje patient kan få exakt det som den behöver. Henrietta funderar också på hur fler patienter skulle kunna få hjälp på kliniken redan i dag.

– Kanske skulle vi kunna genomföra fler operationer om vi hade mer flexibla scheman, och det vet jag att kliniken arbetar med nu. Vi läkare kunde ha olika mottagningsdagar, istället för att alltid vara uppbokade på samma tid, säger Henrietta Nittby Redebrandt.

Marie Havéus-Dalhusen drömmer om fler vårdplatser för att kunna hantera fler patienter. Det som begränsar antalet vårdplatser är bemanningen.

– Platserna har blivit färre på grund av brist på sjuksköterskor. Och det problemet finns överallt. Vi är den enda operationsavdelningen med full bemanning i hela Region Skåne! Men vi behöver fler sjuksköterskor på vårdavdelningen och på den postoperativa avdelningen på neurointensiven.

Marie Havéus-Dalhusen har arbetat som operationssjuksköterska i 32 år. Hon rör sig snabbt och bestämt, har en fast blick och det är tydligt att hon trivs bra på sitt jobb. Men hon är medveten om att det är ett pressande arbete, särskilt för den som är ny.

– Min personliga teori är att utbildningen inte stämmer med verkligheten. Sjuksköterskestudenter kommer ut och får en chock av belastningen. De skulle behöva vara bättre rustade för det som väntar. Vi måste lösa det här, men vi vet tyvärr inte hur. Det är en fråga vi kämpar med varje dag.



LISA KIRSEBOM
Frilansjournalist
Foto: EMMA LARSSON

MS FORUM 2017,

Stockholm 23–24 november

MS Forum 2017 var inte bara välbesökt utan också mycket uppskattat. Vårdpersonal från hela landet som arbetar med rehabilitering för personer med MS, kom till Stockholm och fick ta del av den senaste forskningen och kliniska kunskapen, presenterad av både internationella och nationella föreläsare.

Förutsättningarna för personer med MS har under de senaste åren förändrats, från ett liv som sjukpensionär till ett hektiskt arbets- och familjeliv. Fokus har genom åren varit att ta hand om den fysiska delen, men i samma takt som sjukvården har tagit hand om detta har andra aspekter av sjukdomen flutit upp till ytan. Påverkan på kognitiva funktioner samt problematiken med fatigue, vilka båda har en stor inverkan på patienternas liv men som inte syns utåt, är i dag den stora utmaningen för både patienter och sjukvården.

MS Forum, som arrangerades för fjärde gången 2017, har som syfte att sammanföra representanter från professionen från ett antal olika discipliner inom områdena behandling och rehabilitering av personer med MS för kunskaps- och erfarenhetsutbyten. Temat för årets upplaga av MS Forum var

”MS mitt i livet” och liksom vid förra mötet stod MSfonden bakom arrangementet.

I Sverige finns det i dag cirka 20.000 personer med MS varav omkring två tredjedelar är kvinnor. Sjukdomen dyker oftast upp mitt i livet när man precis ska eller just har skaffat familj. Trots att forskningen framskrider saknas det mycket data när det gäller personer med MS. En person med MS har 7,5 års kortare livslängd, 40–70 procent lider av kognitiva problem, 50 procent av depression och 80 procent av fatigue, enligt docent Magnhild Sandberg, Lunds universitetssjukhus, som var moderator dag 2.

ÄR DET MÖJLIGT ATT ARBETA 9–5 OM MAN HAR MS? MED RÄTT MEDICINERING, JA!

– Som läkare är vi fokuserade på att mäta saker. Detta speglar sjukdomen,



”Det viktigaste i detta är att förklara för patienterna att det inte är farligt att träna när man har MS, tvärtom, kan det hjälpa mot fatigue och ge ett bättre förhållningssätt och uppfattning till och om den egna kroppen.”





Anders Svenningsson, moderator och huvudtalare för dagen under sin föreläsning "De nya förutsättningarna för personer med MS – från ett liv som sjukpensionär till ett hektiskt arbetsliv". Bild: Torbjörn Lagerwall.

"Fokus har genom åren varit att ta hand om den fysiska delen, men i samma takt som sjukvården har tagit hand om detta har andra aspekter av sjukdomen flutit upp till ytan."

men ibland behöver vi titta runt hörnet och se om vi verkligen greppat allt. Det finns mycket som påverkar individen, men som vi inte kan upptäcka enbart med mätmetoderna, säger Anders Svenningsson, professor och överläkare, Danderyds sjukhus, i sitt öppningstal under MS Forum.

Han fortsätter:

– Unga personer med MS har i dag nästan inga synbara fysiska handikapp. Det är andra faktorer som påverkar deras vardag. I dag är sjukfrånvaron lägre än på många år. Som läkare kan vi påverka sjukdomsförloppet och på så vis kan alla arbeta mer. Men det finns mör-

ka orosmoln i den verkligheten. Det finns två spelare där vi läkare inte har makten. Den ena är arbetsmarknaden. Här behöver vi samarbeta mer, exempelvis med sådana initiativ som MSfondens utmärkelse Årets Arbetsgivare. Men den svåraste aktören är Försäkringskassan som tenderar att bli en motståndare i vårt samarbete och arbete. Kunskapen kring MS är låg och det krävs en gigantisk utbildningsinsats och en ändrad attityd för att patienterna ska få den förståelse de behöver, även av en instans som Försäkringskassan.



Katrin Boström och Ylva Nilsagård, Region Örebro län, under sin föreläsning "När någon får MS – ett familjeperspektiv". Bild: Torbjörn Lagerwall.

NÄR NÅGON FÅR MS – ETT FAMILJEPERSPEKTIV

I sina yrken som fysioterapeut och kurator har Ylva Nilsagård, docent i medicinsk vetenskap, och Katrin Boström, fil.dr., båda Region Örebro län, genom åren mött ett flertal familjer där någon i familjen har MS. Båda har sett att barnen kanske inte alltid är med i tankarna när vården möter den som fått MS.

Detta gav upphov till en studie där man delade upp 10 familjer i olika fokusgrupper. I grupperna hade 9 MS, 5 var partners och 5 var ungdomar. Resultatet av samtalen i grupperna var tydliga. Det behövs kommunikation och information även till personerna runt om-

kring den som har MS. Vi inom professionen får inte glömma bort dessa, utan se till att identifiera behovet och vilka kontakter som ska tas för att goda råd, stöd och information ska finnas tillgängligt för dem som har ett behov.

Jonas Weiger, ordförande i MS-fonden, har haft MS i drygt 10 år. I familjen finns förutom hans fru även fyra döttrar. Två som var födda när Jonas fick sin diagnos och två som fötts senare. I sin föreläsning om att leva med MS tar Jonas på ett humoristiskt sätt upp precis den problematik som Ylva Nilsagård och Katrin Boström pratat om: Vikten av att inse att det inte bara är en person som fått en diagnos, det är en hel familj!

ETT AKTIVT LIV – TROTS FATIGUE

Personer med MS beskriver sin fatigue som en konstant trötthet, en tyngd och att världen minskar. Det finns bara en viss mängd ork per dag, vilket gör att personerna ofta blir nedstämda.

– En lösning på detta problem är att få patienterna att leva trots utmaningen av att ha en kronisk sjukdom. Självhjälp genom att bygga upp kunskap och självförtroende, säger Marcia Finlayson, Vice Dean (Health Sciences), Professor and Director, School of Rehabilitation Therapy, Queen's University, Ontario, Canada.

På Queen's University har man under en tid arbetat med självhjälpssgrupper. Här lär man ut att det är både patienten och professionen som har expertkunskapen. Patienten om sig själv och läkaren om själva sjukdomen. Genom problemlösning lär sig patienten att identifiera problemen och kan då få hjälp att fatta rätt beslut. Poängen är att bygga upp patientens självförtroende så att de hittar en ny strategi som fungerar i deras värld. Kan vi bygga upp detta mår patienten bättre och deras övergripande hälsa blir bättre. Stress och depression minskar påtagligt.

Att leva med fatigue kan vara som att leva i en ständig dimma. Detta gör att många lever ett stillasittande liv med en lägre fysisk aktivitet. Sverker Johansson, docent i fysioterapi tar upp ämnet om hur man kan fortsätta med fysisk aktivitet och fysisk träning när man lever med MS-relaterad fatigue. Den fakta som finns kring området är inte så omfattande, men en del har man kunnat utröna ur de studier som är gjorda.

- **Uthållighetsträning** – visar på bra effekt avseende minskning av fatigue.
- **Styrketräning** – påvisar viss effekt
- **Blandad uthållighets- och styrketräning** – visar också god effekt.
- **Annan träning** såsom yoga, Tai Chi, balanstövning – är också effektivt.

För att få bästa möjliga effekt bör uthållighetsträningen göras 2–3 timmar per vecka, 10–40 minuter vid en intensitet av 60–70 procent. En ökning sker med längre tid och en extra dag per vecka.



Mingel och nätverkande i en av pauserna på MS Forum 2017. Bild: Torbjörn Lagerwall.

”Genom att använda sig av WAQ – Work Ability Questionnaire – kan man få en tydligare bild av var patienten befinner sig i förhållande till sin yrkesmässiga situation.”

Därefter alternerar man med styrketräning varannan dag (2 pass uthållighet, 2 pass styrka) med 24–48 timmars vila mellan.

Det viktigaste i detta är att förklara för patienterna att det inte är farligt att träna när man har MS, tvärtom, kan det hjälpa mot fatigue och ge ett bättre förhållningssätt och uppfattning till och

om den egna kroppen. För professionen handlar framtiden om att lära sig mer om vilken typ av aktivitet som passar för olika typer av MS. Det måste även finnas kunnig personal som patienterna kan vända sig till med frågor och det måste finnas material med information som patienterna kan ta del av.

VARFÖR SLUTAR PERSONER MED MS ARBETA OCH HUR KAN VI FÖRÄNDRA DETTA?

I dag är det en hög andel personer som slutar jobba ganska snart in i sin sjukdom. Personer som på ytan ser ut som alla oss andra, men som inte klarar av att jobba. Vi vet i dag att anledningen till detta ligger i alltifrån den fysiska och psykiska förmågan, psykologiska barriärer samt i den okunskap som finns, inte bara hos patienten utan främst på arbetsplatsen.

Vi inom professionen måste arbeta mer effektivt för att uppmuntra och stötta personer till att stanna kvar på sin arbetsplats, förändra sitt arbete samt att hitta verktyg för att klara av sitt arbete,



säger Diane Playford, professor inom neurologisk rehabilitering, University of Warwick, och konsult i rehabiliteringsmedicin på Central England Rehabilitation Unit.

Diane Playford arbetar i England med VR (Vocational Rehabilitation), eller på svenska: yrkesmässig rehabilitering. VR är en process som möjliggör för personer med fysiska, kognitiva och fysiologiska funktionsnedsättningar att överkomma hinder för att få tillgång till, upprätthålla eller återgå till ett yrke eller andra meningsfulla sysselsättningar.

Att arbeta med yrkesmässig rehabilitering har visat sig, runt omkring i världen, ge mycket både till patienten och

kommunen. Trots en eventuellt stor första ekonomisk insats för kommunen kan man från bland annat Australien och Canada visa på ett detta är ett kostnadseffektivt sätt att få personer med MS att inte tvingas till sjukskrivning, utan istället kunna fortsätta sina arbeten eller få ett nytt arbete. Patienterna mår bättre och får en större mening med sitt liv.

I Sverige arbetar i dag Anne Wickström, med.dr., fysioterapeut, Linköpings universitet och Johanna Philipson, PhD, psykolog, Umeå universitet, aktivt med just dessa yrkesrelaterade frågor.

– När vi i dag ser att det finns lösningar och hjälp för de motoriska problemen hos en patient med MS, ser vi också att den kognitiva påverkan och synligheten ökar, säger Johanna Philipson.

En kognitiv påverkan tillsammans med fatigue har alltid funnits där, men har varit överskuggad av de motoriska problemen. I dag måste vi istället arbeta mer aktivt för att hjälpa patienterna med denna ”nya” problematik. Vi som profession måste vara medvetna om de faktorer som i framtiden kan bli ett problem i arbetet för patienten samt använda oss av verktyg som tidigt kan identifiera oförmågan att arbeta och låta patienten vara med och ta ansvar för sin egen arbetssituation. Det måste finnas ett strukturerat sätt att närma sig och arbeta systematisk med frågor relaterade till arbetssituationen.

Genom att använda sig av WAQ – Work Ability Questionnaire – kan man få en tydligare bild av var patienten befinner sig i förhållande till sin yrkesmässiga situation. Via MS-registret i Sverige har de som arbetar med denna problematik tillgång till och kan använda frågeformuläret till sina patienter. Formuläret finns tillgängligt på internet och är uppbyggt utifrån två olika kriterier. Fakta och information om personen och dess yrke samt data baserade på patientens egna perspektiv. Det resultat som Anne Wickström och Johanna Philipson har sett vid användandet av detta frågeformulär är att man har kunnat förutse problem och lösa dessa innan de har uppstått. På detta vis har det förenklats för patienten i kommunikationen exempelvis med sin arbetsgivare. Ett verktyg som på alla sätt och vis är

användbart i alla led och visar på hjälp till självhjälp.

GODA LEVNADSVANOR GÖR SKILLNAD

Vad säger då de senaste studierna kring träning och MS? Precis som när det gäller MS och fatigue har man kunnat se att träning har en påverkan på sjukdomsförloppet, men det behövs fler studier för att fastställa exakt vad och hur. Det man dock kan se är att när sjukdomen framskrider, minskar aktivitetsnivån hos patienterna.

Enligt Ulrik Dalgas, docent vid Århus universitet, bör alla personer med MS vara så aktiva som det går utifrån sitt sjukdomsförlopp. På sportcentrumet i Århus har man testat sig fram med olika metoder för att se vilken effekt detta har gjort på patienten. Till exempel testade man att låta patienter medicinera med en specifik bromsmedicin och direkt efteråt träna i 30 minuter. Resultatet blev att detta verkade ge mindre influensasymtom, som annars kan visa sig. Ett annat test var att patienten fick en aspirin en timme innan träning. Värme känsliga fick den effekten att de kunde träna under en längre tid.

Den viktigaste slutsatsen är dock att alla med MS behöver träna på ett eller annat sätt. Man bör träna utifrån sina individuella preferenser och framför allt hela tiden förändra och addera för att påverka kroppen att bli bättre över tid. Ulrik Dalgas uppmanar alla att lära av ”experterna” (exempelvis tyngdlyftare, löpare, gymnaster, osv) och sedan få det att fungera i träningen för personer med MS.

När man pratar fysisk aktivitet, rörelse och träning, vad menar man egentligen då? Marie Kierkegaard, dr., sjukgymnast, Karolinska Institutet,leder ut begreppen.

• **Fysisk aktivitet** = All sorts rörelse.

• **Fysisk inaktivitet** = Avsaknad av kroppsrörelse, energiförbrukning nära den i vila.

• **Träning** = Planerad, strukturerad och upprepad aktivitet med ett syfte.

I den forskning som Marie Kierkegaard har gjort kan man se att endast 20–30 procent bland MS-patienterna

når upp till den aktivitetsnivå som är bra för hälsan. Jämför man med den vanliga populationen är siffran där 65 procent. 50–85 procent av MS-patienterna är fysiskt inaktiva under sin vakna tid. Tittar man då på att om en person med MS tränar kontinuerligt är det 27 procent lägre risk att få ett skov. Dessa siffror i sig ger indikation på att träning och fysisk aktivitet är av oerhörd vikt för personer med MS. Utöver detta har Marie även i sin forskning kunnat se en viss indikation på att depression minskar vid träning, specifikt vid träning med en högre intensitet. Man har också sett att blandad uthållighets- och styrketräning ger minskad fatigue. Alla dessa siffror stämmer även överens med både Ulrik Dalgas och Sverker Johanssons forskning.

GODA LEVNADSVANOR GÖR SKILLNAD

När det gäller goda levnadsvanor, gör det skillnad. I dag används minst 20 procent av kostnaderna inom vår sjukvård till livstilsovanor. Helene Henriksen, fysioterapeut, Kunskapscentrum, Levnadsvanor och Sjukvårdsprevention, Region Skåne, har tittat närmare på vilken typ av levnadsvanor som passar en MS-patient. Det är specifikt tre punkter som utmärker sig när det gäller goda levnadsvanor för en person med MS.

- **Fysisk aktivitet.** Minska stillasittandet, uthållighetsträning i upp till 150 minuter per vecka, styrketräning 2 dagar i veckan samt öka balansträning.

- **Rökning.** Rökare utvecklar progressiv MS i snitt sju år före de personer som slutat röka i samband med MS-diagnosen. Viktigt att hjälpa patienterna att få tips och råd för hur de kan sluta röka.

- **Goda matvanor vid MS.**

- jämn blodsockernivå underlättar vid symtom som fatigue
- rätt bränsle för att fungera optimalt
- vid spasticitet eventuellt behov av extra energi
- minskad risk för kognitiv nedsättning och depression
- bra mat för kroppen = bra mat för knoppen

Helene Henrikssons främsta tips till alla inom sjukvården är att ta några minuter



MS FORUM ARRANGERAS AV MSFONDEN.

MSfondens arbete är koncentrerat till de tre huvudområdena kunskap, forskning och rehabilitering och målet med fondens insatser är att:

- Öka samhällets kunskap om MS.
- Bidra till att personer inom sjukvården kan tillgodogöra sig kunskap om och erfarenheter av MS.
- Skapa förutsättningar för rehabiliteringsstöd och hjälpmedel som möjliggör ett fortsatt liv med hög kvalitet.

Läs mer på hemsidan: www.msfonden.se

för att prata med patienten om dennes levnadsvanor och samtidigt ge råd och tips på var det går att hitta mer information. Trots allt är det så att vi i Sverige sedan 2015 har en lag som säger att en patient har rätt att få information om risker för komplikationer samt få verktyg för att förebygga sjukdom eller skada.

Sammanfattningsvis har folk blivit friskare i sin sjukdom men det innebär inte att det är lättare. Det behövs en medicinsk revolution och en delaktighet i samhället och arbetslivet. Med dolda symtom är det svårare att kommunicera. Sjukvården måste ta makten över reha-

biliteringen och takten för att komma ut eller tillbaka i arbetslivet.

Alla talarers presentationer samt bilder finns tillgängliga på www.msforum.se.



SANNA OHLANDER
Kommunikatör MSfonden



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.

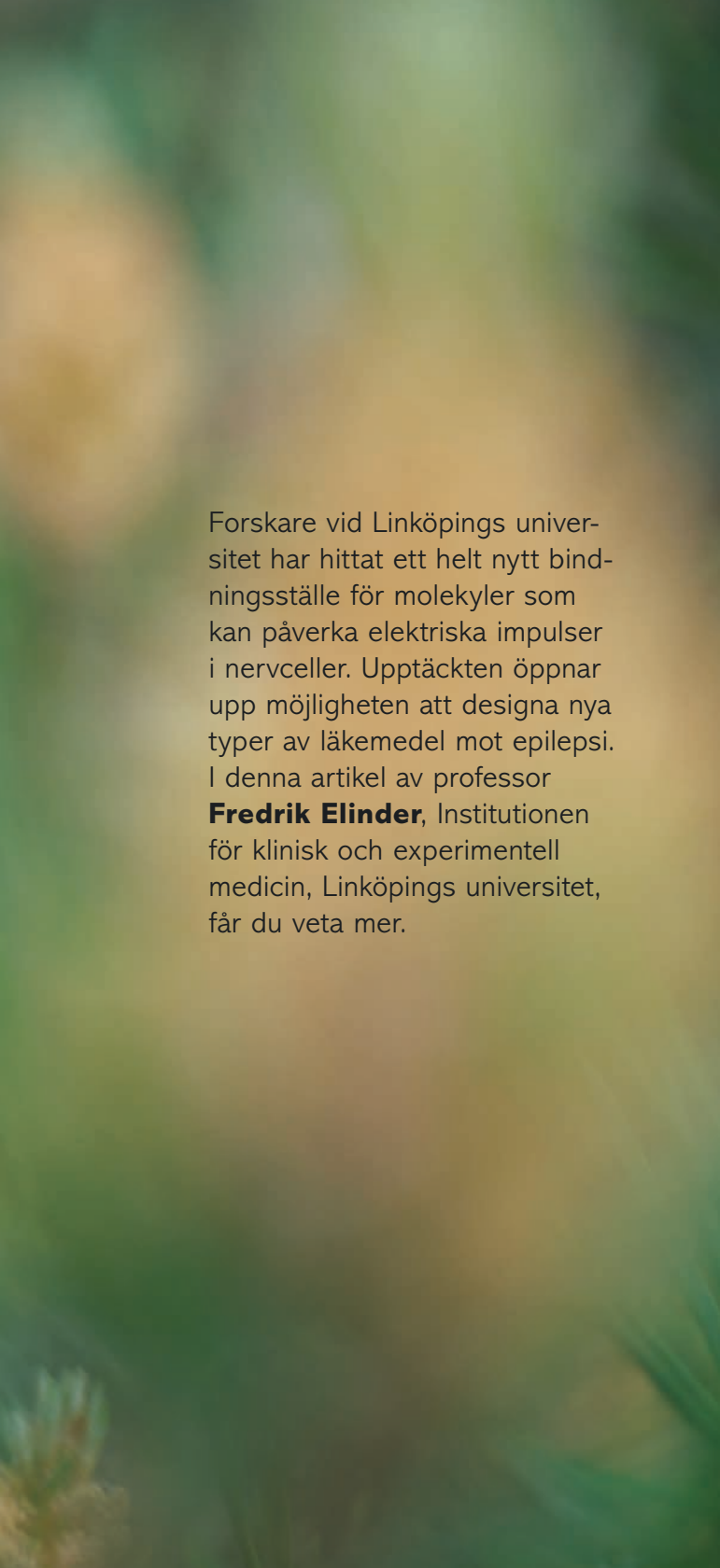


Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se



Fettgillande molekyler –





Forskare vid Linköpings universitet har hittat ett helt nytt bindningsställe för molekyler som kan påverka elektriska impulser i nervceller. Upptäckten öppnar upp möjligheten att designa nya typer av läkemedel mot epilepsi. I denna artikel av professor **Fredrik Elinder**, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet, får du veta mer.

Epilepsi beror på förhöjd och okontrollerad elektrisk aktivitet i hjärnan. Anledningen till detta kan vara medfödda eller förvärvade skador på hjärnan, och epileptiska anfall kan utlösas av infektioner, extrem trötthet eller förändringar i kroppsvätskornas sammansättning. Epilepsi kan även bero på ärftliga förändringar där de minsta byggstenarna för hjärnans elektriska retbarhet, de så kallade jonkanalerna, är ombyggda. Epilepsi drabbar 0,7 procent av alla i Sverige. Tyvärr är det många av dagens patienter, omkring en tredjedel, som får bristfällig behandling; antingen fungerar inte behandlingen eller så ger den besvärliga biverkningar. Det finns alltså ett stort behov av bättre behandlingar mot epilepsi.

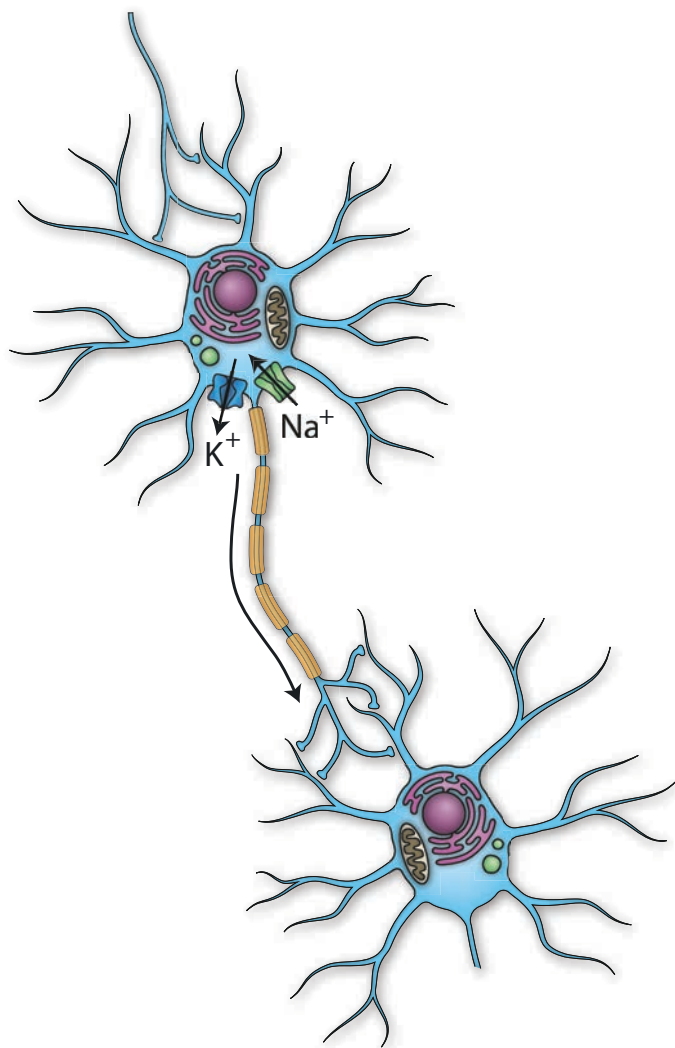
Eftersom läkemedel mot hjärnans sjukdomar har varit notoriskt svåra att utveckla har stora delar av läkemedelsindustrin lämnat epilepsiområdet, vilket lagt ett större ansvar på akademiska grupper att försöka hitta nya lösningar. Min forskargrupp har under flera år fokuserat på att försöka utveckla bättre läkemedel än de befintliga. Vi har sökt nya behandlingsstrategier och nya typer av läkemedelskandidater.

ELEKTRISK RETBARHET I HJÄRNAN

Hjärnans elektriska aktivitet beror på att hjärnans nervceller fungerar som små batterier där insidan är negativt laddad och utsidan positivt laddad. Den elektriska spänningen kan ändra polaritet på mindre än en tusendels sekund. Denna förändring i elektrisk spänning kan fortledas med hastigheter på upp till 200 km/tim (Figur 1). En nervcell frisätter transmittorsubstanser som med stor precision duschas över en intelligande nervcell. Den kemiska signalen omvandlas i nervcellkroppen till en elektrisk signal som fortleds till slutet av det långa utskottet, axonet, där sedan transmittorsubstanser igen duschas över nästa nervcell. Fel kan uppkomma var som helst längs hela kedjan, och kan leda till förändrad signalering och eventuellt till epileptiska anfall. Läkemedel kan också verka längs hela kedjan. Vår forskning fokuserar på hur den elektriska retbarheten uppkommer och kan regleras.



*kan de bli nya läkemedel
mot **epilepsi**?*



Figur 1. Nervceller leder elektriska signaler med hastigheter på upp till 200 km/tim. Nervcellkroppen (den stjärnformade strukturen överst i bild) fångar upp elektriska signaler från intilliggande nervceller via synapserna (kontaktpunkterna mellan cellerna). En kemisk signal (transmittorsubstans) i synapsen överför budskapet till dendritträdets (de korta utskotten från cellkroppen) där det omvandlas till en elektrisk signal. Den elektriska signalen genereras och underhålls av att natriumjoner passerar in i cellen genom natriumkanaler och att kaliumjoner passerar ut från cellen genom kaliumkanaler. Den elektriska signalen fortleds längs det långa utskottet (axonet) till nervändslutet, tack vare jonströmmar genom natrium- och kaliumkanaler som finns längs hela axonet i mellanrummen mellan isoleringen (myelinet). Vid nervändslutet frisätts transmittorsubstanser som stimulerar nästa cell. Notera att figuren är schematisk och inte skalenlig. Illustration: Jakob Renhorn.

SPÄNNINGSAKTIVERADE JONKANALER SPELAR EN CENTRAL ROLL FÖR HJÄRNANS ELEKTRISKA AKTIVITET

Anledningen till att nervcellerna snabbt kan ändra elektrisk spänning är att små hål i nervcellmembranet, så kallade jonkanaler, öppnas och släpper igenom specifika joner, vanligtvis natriumjoner och kaliumjoner. Natriumjonerna passerar

nervcellmembranet genom specifika natriumkanaler och kaliumjonerna passerar genom specifika kaliumkanaler (Figur 1). I en vilande nervcell är insidan negativt laddad relativt utsidan, och jonkanalerna är stängda. När en nervcell aktiveras av grannnervcellen (Figur 1) blir insidan positivt laddad. Detta sker genom att de snabba natriumkanalerna öppnas och släpper in positivt laddade natriumjoner i nervcellen. Nervcellen är nu aktiv och en mycket snabb signal skickas längs axonet. Kaliumkanalerna fungerar på samma sätt men de är betydligt långsammare (Figur 2). När insidan blir positivt laddad (1) förskjuts kanalens spänningskänsliga del mot cellens utsida. Detta leder till att (2) kanalens port öppnas, varmed (3) positivt laddade kaliumjoner slipper ut ur cellen. I motsats till natriumkanalerna leder detta till att nervcellens insida åter blir negativt laddad. Enkelt sagt: Natriumkanalerna är nervcellernas gas och kaliumkanalerna deras broms.

”Enkelt sagt: Natriumkanalerna är nervcellernas gas och kaliumkanalerna deras broms.”

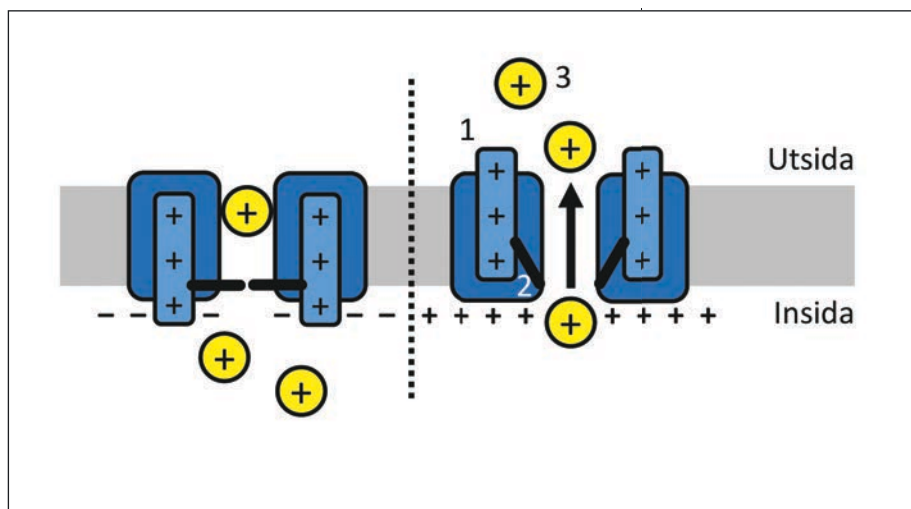
STRATEGIER ATT BEHANDLA EPILEPSI

Det vanligaste sättet att behandla epilepsi är att blockera natriumkanalerna, och därmed minska gasen. Det har dock varit svårt att utveckla läkemedel som blockerar specifika natriumkanaler; människan har nio olika spänningsaktiverade natriumkanaler och om vi blockerar fel natriumkanaler kan det leda till bristfällig effekt eller biverkningar. Ett annat problem är att läkemedlet inte får blockera natriumkanalerna fullständigt eftersom den elektriska aktiviteten då släcks totalt. Läkemedlen har alltså ett relativt snävt terapeutiskt intervall – för låg läkemedelskoncentration ger ingen effekt medan för hög koncentration ger biverkningar.

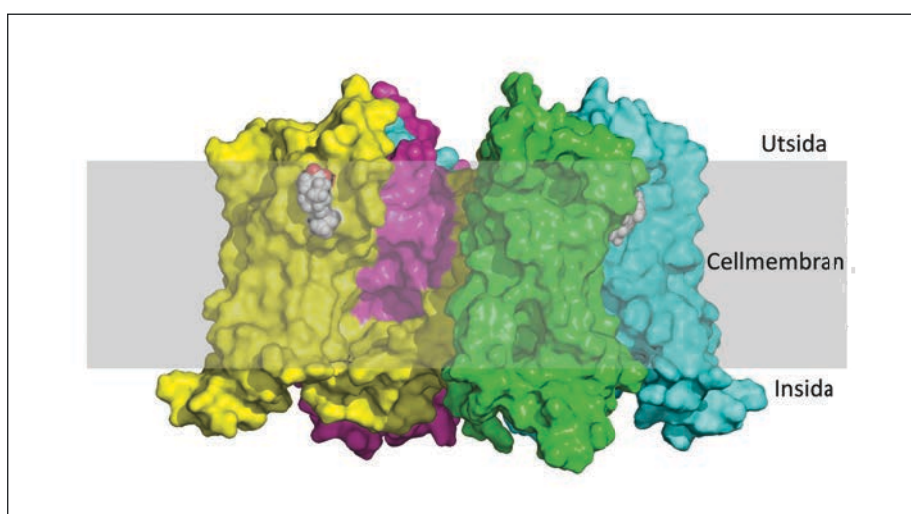
Ett alternativ är istället att öka nervcellernas broms, det vill säga att öppna kaliumkanaler. Ett exempel på kaliumkanalöppnande läkemedel mot epilepsi är retigabin, som öppnar kaliumkanaler genom att binda till kanalens port och hålla den öppen. Retigabin har varit godkänt för epilepsibehandling i USA, men drogs nyligen in på grund av besvärliga biverkningar. Problemet var att retigabin öppnar flera olika kaliumkanaler, varav en del gav upphov till biverkningar. En ny möjlig läkemedelsbehandling av epilepsi vore om vi kunde hitta andra läkemedelsliknande substanser som öppnar specifika kaliumkanaler som är kritiska för epilepsi.

ALTERNATIVA BEHANDLINGAR

I vårt arbete att utveckla nya läkemedel har vi hämtat inspiration från behandling av epilepsi med den så kallade ketogena kosten. Behandlingen är känd sedan 1920-talet men föll i glömska och fick sedan ett uppsving på 1990-talet och används med framgång på en del barn med epilepsi. Kostens verkningsmekanism är okänd men vi vet att sammansätt-



Figur 2. Kaliumkanaler är känsliga för nervcellens elektriska spänning. En spänningsaktiverad kaliumkanal är stängd när nervcellens insida är negativt laddad (vänster), och den öppnas när cellens insida blir positivt laddad (höger). Den positiva spänningssensorn (1) förskjuts mot utsidan vilket leder till att kanalens port (2) öppnas varmed kaliumjoner (3) kan röra sig ut från nervcellen. Öppning av kaliumkanaler minskar eller stänger helt av nervcellens elektriska aktivitet.



Figur 3. Hartssyror binder till kaliumkanalen i cellmembranet. Kaliumkanaler är uppbyggda av fyra likadana delar (fyra olika färger). En hartssyramolekyl (grårött konglomerat av atomer) binder fast till varje kanaldel. Till skillnad från tidigare läkemedel mot epilepsi, som binder mitt i kanalen från nervcellens insida, binder hartssyramolekylerna i kaliumkanalens ytterkanter, i direkt anslutning till cellmembranet. Från referens 8.

ningen av den vätska som omger hjärnan, ryggmärgsvätskan, förändras, så att bland annat mängden fleromättade fettsyror ökar flerfaldigt. De fleromättade fettsyrorna har många olika biologiska effekter; bland annat påverkas de flesta spänningsaktiverade jonkanaler.¹ Vi har kunnat visa att fleromättade fettsyror öppnar olika spänningsaktiverade kaliumkanaler via en specifik, tidigare ej beskriven, mekanism, och att de därigenom kan minska den elektriska retbarheten i olika celltyper.^{2,5}

Det speciella med dessa fettsyror är att de är relativt fettlösliga varför de binder till cellmembranets lipofila, fettgillande, delar istället för att binda direkt till jonkanalerna. Eftersom en fettsyra är elektriskt laddad utövar den, från sin position i cellmembranet, en elektrisk effekt på jonkanalen; fettsyran drar spänningssensorn (1 i Figur 2) uppåt och öppnar kanalens port (2 i Figur 2) så att kaliumjoner kan åka ut ur nervcellen (3 i Figur 2) och bromsa den elektriska aktiviteten. Det problem vi insåg med fettsyrorna var att det kunde bli svårigheter med specificiteten; fettsyrorna påverkar en mängd olika cellulära strukturer och processer. Därför har vi försökt hitta läkemedelsliknande molekyler som är både fettlösliga och elektriskt laddade, och förhoppningsvis även selektiva för vissa kaliumkanaler.

"I vårt arbete att utveckla nya läkemedel har vi hämtat inspiration från behandling av epilepsi med den så kallade ketogena kosten."

HARTSSYROR FRÅN TALLKÅDA – MÖJLIGA LÄKEMEDELSKANDIDATER

Efter lite letande i litteraturen, lite intuition och lite tur upptäckte vi att så kallade hartssyror från tallkåda har liknande effekt på kaliumkanalerna som de fleromättade fettsyrorna och att verkningsmekanismen verkar vara densamma.⁶ För att kunna förbättra effekten och öka specificiteten hos de naturligt förekommande molekylerna modifierade vi den kemiska strukturen på flera olika hartssyror. Genom att systematiskt förändra molekylen struktur kunde vi stegvis leta oss fram till mer och mer potenta substanser.⁷ Flera av de bästa substanserna har även en dämpande effekt på den elektriska retbarheten i isolerade nervceller. I preliminära för-

sök i etablerade epilepsimodeller (hjärnvävnad eller heldjurs-försök) har några av våra substanser även visat sig ha dämpande effekt på nervcellsaktivitet.

”Detta är första gången som det visats att själva cellmembranet kan användas som en betydelsefull bindningsyta för läkemedelsliknande molekyler.”

HARTSSYRORNA BINDER TILL EN SPECIFIK FICKA PÅ KALIUMKANALENS YTTERSIDA

För att bättre förstå hur hartssyrorna fungerar och för att kunna designa bättre substanser har vi nyligen kartlagt bindningsstället på en kaliumkanal.⁸ Med hjälp av funktionella elektrofysiologiska studier och en kombination av molekylärbiologi, synteskemi samt datorsimuleringar lyckades vi identifiera ett bindningsställe precis i gränsskiktet mellan jonkanalen och lipidlagret (Figur 3). Detta är första gången som det visats att själva cellmembranet kan användas som en betydelsefull bindningsyta för läkemedelsliknande molekyler. Tidigare har gifter från spindlar och pilgiftsgröddor visats fungera på snarlika sätt, men aldrig läkemedelsliknande molekyler. Vår förhoppning nu är att det identifierade stället skall kunna användas för att designa ännu mer specifika och potenta kaliumkanalmodulerare, som sedan kan utvecklas till läkemedel mot epilepsi.



För att kunna förverkliga våra ambitioner att få fram ett nytt läkemedel mot epilepsi startade vi Moltic Pharma AB under 2017, men än är resan lång mot nya bättre läkemedel mot epilepsi.

Forskningen har stötts ekonomisk av Vetenskapsrådet och Hjärnfonden. Kommersialiseringsarbetet har stötts av LiU Innovation.



FREDRIK ELINDER

Professor, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
fredrik.elinder@liu.se

REFERENSER

1. Elinder F & Liin S. Actions and mechanisms of polyunsaturated fatty acids on voltage-gated ion channels. *Front Physiol* 2017; 8:43
2. Xu X-p, Erichsen D, Börjesson SI, Dahlin M, Åmark P & Elinder F. Polyunsaturated fatty acids and cerebrospinal fluid from children on the ketogenic diet open a voltage-gated K channel: A putative mechanism of antiseizure action. *Epilepsy Res* 2008; 80:57-66
3. Börjesson SI & Elinder F. An electrostatic potassium channel opener targeting the final voltage sensor transition. *J Gen Physiol* 2011; 137:563-577
4. Liin SI, Silverå Ejneby M, Barro-Soria R, Skarsfeldt MA, Larsson JE, Starck Härlin F, Parkkari T, Bentzen BH, Schmitt N, Larsson HP & Elinder F. Polyunsaturated fatty acid analogs act antiarrhythmically on the cardiac IKs channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112:5714-5719
5. Liin SI, Karlsson U, Bentzen BH, Schmitt N & Elinder F. Polyunsaturated fatty acids are potent openers of human M channels expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Acta Physiologica* 2016; 218:28-37
6. Ottosson NE, Liin SI & Elinder F. Drug-induced ion channel opening tuned by the voltage sensor charge profile. *J Gen Physiol* 2014; 143:173-182
7. Ottosson NE, Wu X, Nolting A, Karlsson U, Lund P-E, Ruda K, Svensson S, Konradsson P & Elinder F. Resin-acid derivatives as potent electrostatic openers of voltage-gated K channels and suppressors of neuronal excitability. *Sci Rep* 2015; 5:13278
8. Ottosson NE, Silverå Ejneby M, Wu X, Yazdi S, Konradsson P, Lindahl E & Elinder F. A drug pocket at the lipid bilayer-potassium channel interface. *Sci Adv* 2017; 3:e1701099

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

Videokommunikation: **Enklare för patienter och mindre kostsamt för samhället**

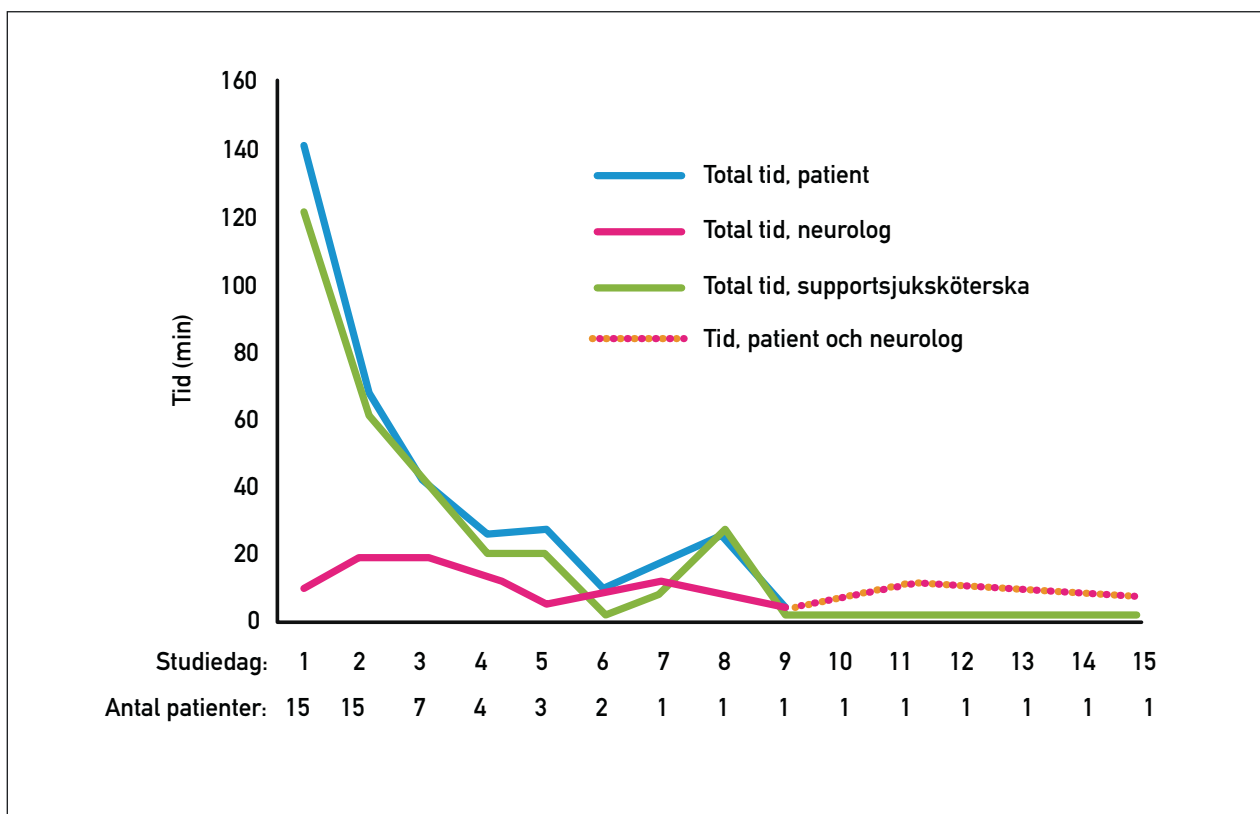
Vård på distans med hjälp av videokommunikation kan både förenkla för patienten och minska samhällets vårdkostnader. Detta visar bland annat en nyligen publicerad svensk studie¹ där man undersökt videokommunikation i samband med utprovning av läkemedel i hemmet för personer med Parkinsons sjukdom. Resultaten beskrivs här av **Anders Johansson**, överläkare, och **Thomas Willows**, biträdande överläkare, båda vid Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset.

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som med tiden leder till alltmer försämrad rörlighet och livskvalitet. Levodopa är den mest effektiva symptomatiska behandlingen av Parkinsons sjukdom. Men, med tiden utvecklar patienter komplikationer i form av motoriska och icke-motoriska fluktuationer – man säger att patienten då befinner sig i komplikationsfas. Levodopa karbidopa intestinalgel (LCIG; Duodopa®) är en behandling för patienter med





"Av patienterna var 86 procent mycket nöjda (steg 6–7 på svars-skalan) med att använda videokommunikation vid utprovning av LCIG i hemmet."



Figur 1. Total mediantid för användning av videokommunikationssystemet per dag per patient, neurolog och supportsjuksköterska under utprovning av LCIG i hemmet via videokommunikation.

Parkinsons sjukdom i komplikationsfas som inte längre har tillräckligt jämn effekt av mediciner som tas i tablettform. Behandlingen innebär att levodopa i gelform pumpas direkt in i tunntarmen i ett jämnt flöde som anpassas efter individens behov. LCIG har visats reducera motoriska fluktuationer, dyskinesier och icke-motoriska symptom, samt öka livskvaliteten i randomiserad kontrollerad², oblandad³⁻⁵ och långtidsuppföljningsstudier⁶⁻⁷.

”Syftet med denna studie var att utvärdera om utprovning i hemmet via videokommunikation är ett lämpligt alternativ och resursåtgång för detta, samt skatta nöjdheten hos patient, neurolog och supportsjuksköterska.”

ALTERNATIV TILL UTPROVNING AV LCIG INLAGD

PÅ VÅRDAVDELNING

Vid uppstart av LCIG-behandling görs oftast en utprovning via en tillfälligt insatt nasointestinalsond, där behandlingseffekt utvärderas och doseringen ställs in. Detta görs traditionellt med patienten inlagd på vårdavdelning under i genomsnitt 6–8 dagar.^{3,6}

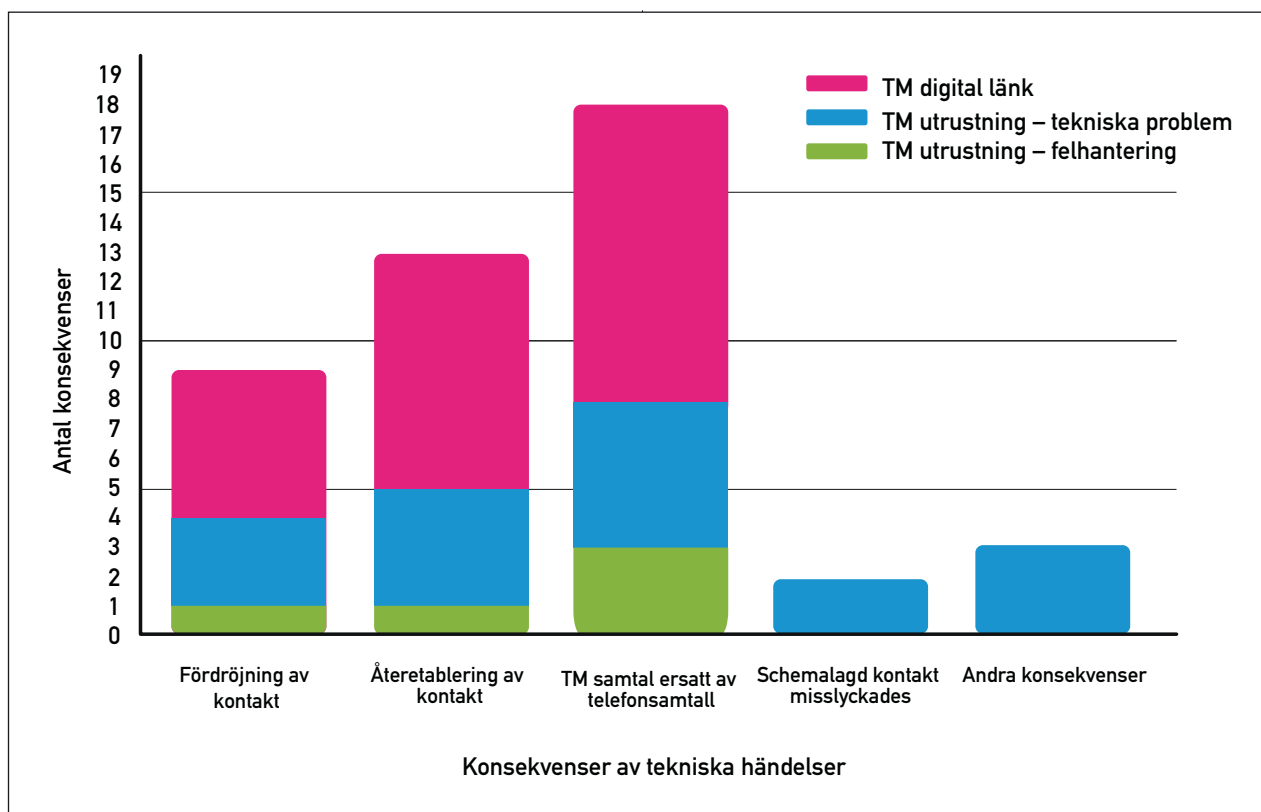
Som ett alternativ till detta kan behandlingen utprovas i hemmet genom videokommunikation med vården. Hypotesen var att detta är både bättre och enklare för patienterna, samtidigt som det förkortar tiden för dosinställning samt kräver mindre vårdresurser (och därmed kostnader).

Syftet med denna studie var att utvärdera om utprovning i hemmet via videokommunikation är ett lämpligt alternativ och resursåtgång för detta, samt skatta nöjdheten hos patient, neurolog och supportsjuksköterska. Studien är den första i sitt slag och genomfördes av Karolinska Universitetssjukhuset tillsammans med Universitetssjukhuset i Linköping, Uppsala Akademiska sjukhus och Skånes universitetssjukhus i samarbete med Innovationsplatsen Karolinska Universitetssjukhuset och biopharmaföretaget AbbVie.

METOD

STUDIEPOPULATION

I studien ingick 15 patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas. Patienterna var i genomsnitt 67 år och hade haft sin parkinsonsdiagnos under i genomsnitt 10 år. Utöver



Figur 2. Antal och typ av konsekvenser av registrerade tekniska händelser. TM=telemedicin.

att uppfylla kriterierna för behandling med LCIG behövde patienterna vara motiverade och trygga med att genomföra utprovning av LCIG i hemmet och kunna hantera infusionspumpen och videokommunikationsutrustningen, antingen på egen hand eller med hjälp av en anhörig.

HELA UTPROVNINGEN UTANFÖR SJUKHUS

Efter att den tillfälliga nasointestinalsonden satts på plats fick patienten åka hem och LCIG-behandlingen startades. Videokommunikationen upprättades med en enhet placerad hemma hos patienten, en på neurologens kontor och en hos en supportsjuksköterska.

För att ta reda på hur mycket tid som ägnades åt utprovningen registrerades det totala antalet videokontakter och hur länge dessa pågick. Även tekniska incidenter registrerades. För att mäta nöjdhet hos patient, anhörig, neurolog och supportsjuksköterska fick dessa besvara enkätfrågeformulär (7 steg; inte nöjd–mycket nöjd), patienter intervjuades och vårdpersonal fick besvara frågeformulär på webben. Behandlingseffekt värderades genom bedömningsskalan Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I).

RESULTAT

MINDRE TIDSÅTGÅNG FÖR PATIENTER OCH VÅRDPERSONAL

För patienterna var total mediantid för kontakt med vårdpersonalen under utprovningen 8 timmar och 53 minuter, huvudsakligen med supportsjuksköterskan via videokommu-

nikation. Mediantiden som neurologerna spenderade per patient var 1 timme och 14 minuter; för supportsjuksköterskorna 5 timmar och 49 minuter. Det totala antalet kontakter per patient var 19 i median, varav 13 via videokommunikation, 1 via telefon och 5 vid hembesök. För 8 patienter kunde utprovningen genomföras inom 3 dagar, och bara 1 patient behövde mer än 6 dagar [Figur 1]. Den sammanlagda utprovningstiden var 2,8 (2,0–13,8) dagar i median. Under denna tid hade patienterna 92 procent ”ledig” tid, alltså tid då de inte hade kontakt med sjukvårdspersonal eller hanterade pumpen.

Majoriteten av såväl neurologerna (60 procent) som supportsjuksköterskorna (93 procent) upplevde att den tid de ägnade åt patientkontakt vid utprovning i hemmet var mindre än den vid utprovning på vårdavdelning.

FÅ TEKNISKA PROBLEM

Sammanlagt togs 183 kontakter via videokommunikationsutrustningen. Av dessa var 7 procent associerade med en teknisk incident. Den vanligaste konsekvensen av en sådan incident var att videokommunikationsmötet fick ersättas av ett telefonsamtal (18), att man försökte på nytt och att kontakten då återetablerades (13) eller att kontakten försenades (9) [Figur 2]. Bara 2 gånger misslyckades man med att etablera schemalagd kontakt.

De vanligaste orsakerna till tekniska problem var att den digitala uppkopplingen misslyckades eller att ljudkvaliteten

var dålig. Dessutom rapporterades 13 tekniska problem med utrustningen, 3 fall av oavsiktlig felhantering och 4 andra incidenter.



Thomas Willows kommunicerar med en patient via video.
Foto: Johan Garsten.

”Både neurologer och sjuksköterskor kommenterade att den normala aktivitetsnivån i hemmet och den lägre graden av stress i en välkänd miljö i hög grad bidrog till att göra det enklare och snabbare att hitta rätt dos vid utprovningen.”

STOR NÖJDHET HOS PATIENT, ANHÖRIG OCH VÅRDPERSONAL

Av patienterna var 86 procent mycket nöjda (steg 6–7 på svarsskalan) med att använda videokommunikation vid utprovning av LCIG i hemmet. Bland neurologerna och supportsjuksköterskorna var 93 procent respektive 80 procent mycket nöjda med hur utprovning i hemmet via videokommunikation uppfyllde deras kliniska behov.

Av patienterna var 87 procent mycket nöjda med kommunikationen med neurologen och supportsjuksköterskan samt med utrustningen och 93 procent uppgav att de kände sig trygga med utprovning i hemmet. Av supportsjuksköterskorna och neurologerna var 93 procent respektive 87 procent mycket nöjda med kommunikationen, och 87 procent respektive 80 procent var mycket nöjda med de kliniska bedömningarna. Sammantaget var alltså upplevelsen av utprovningen av LCIG i hemmet via videokommunikation positiv för såväl patienter som neurologer och supportsjuksköterskor.

MYCKET TID FÖR ANNAT UNDER UTPROVNINGEN

Majoriteten av patienterna (93 procent) och anhörigvårdarna (89 procent) uppgav att utprovningen i hemmet gjorde det

möjligt för dem att ägna sig åt aktiviteter som de inte hade kunnat göra om patienten varit inlagd på sjukhus. Efter utprovningen angav 93 procent av patienterna och 100 procent av de anhöriga att de föredrog utprovning i hemmet framför utprovning inlagd på vårdavdelning.

De flesta neurologer (73 procent) och supportsjuksköterskor (60 procent) upplevde ingen begränsning i den kliniska bedömningen, eftersom bradykinesi och balans kunde bedömas visuellt genom att patienten rörde sig framför kameran. Flera neurologer och supportsjuksköterskor kommenterade dock att de saknade möjligheten att genomföra en fysisk undersökning, liksom pålitliga metoder för att bedöma rigiditet och postural stabilitet.

Den tid som åtgick för kontakt med patienten bedömdes vara kortare än vid utprovning på vårdavdelning av såväl neurologer (60 procent) som supportsjuksköterskor (93 procent).

Efter utprovningen av LCIG i hemmet via videokommunikation valde 14 av de 15 patienterna att sätta in en permanent sond och fortsätta med LCIG-behandling. Orsaken till att en patient inte fortsatte var att neurologen bedömde att behandlingseffekten var otillräcklig. Samtliga 14 patienter som valde att fortsätta med LCIG rapporterade förbättring enligt bedömningsskalan Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I): 10 patienter var ”mycket förbättrade” och 4 patienter var ”väldigt mycket förbättrade” efter avslutad utprovning. En medicinteknisk incident (stopp i sond), men inga allvarliga biverkningar rapporterades.

DISKUSSION

Studiens viktigaste resultat är tids- och resursbesparingen för både vård och patient. Både neurologer och sjuksköterskor kommenterade att den normala aktivitetsnivån i hemmet och den lägre graden av stress i en välkänd miljö i hög grad bidrog till att göra det enklare och snabbare att hitta rätt dos vid utprovningen. I denna studie uppskattades besparingen till 5.200 EUR per patient tack vare minskat behov av vårdplatser och minskad tidsåtgång för neurolog, supportsjuksköterska och patient (inklusive resor). Den viktigaste vinsten från patientens perspektiv är sannolikt de 92 procent av utprovningstiden som är ledig, utan kontakt med vårdgivare.

Enligt neurologernas bedömning var kommunikationen fokuserad och tidseffektiv. En neurolog kommenterade att man även sparade tid på att slippa förflytta sig inom sjukhuset och byta kläder. Man kommenterade även att graden av självständighet och oberoende kan förväntas vara hög hos patienter som genomgått utprovning av LCIG i hemmet via videokommunikation.

Patienterna i studien var likartade de som deltagit i andra studier på LCIG. Mot bakgrund av att parkinsonpatienter ofta är äldre, har låg hälsostatus och kan antas ha begränsad erfarenhet av videokommunikationsteknologi kan inte alla förväntas vilja eller kunna använda videokommunikation. Trots detta genomförde 3 patienter som bodde hemma utan anhörig utprovning i hemmet. Den patient som behövde 15 dagar för utprovningen var den i studien som hade längst framskriden sjukdom och den enda som bodde på ett vårdboende.

Till studiens begränsningar hör att den saknade kontrollgrupp, var oblandad och krävde att patienterna skulle vara självständiga och känna sig trygga med den tekniska utrustningen. Dessutom var patientantalet lågt. Sammantaget gör dessa begränsningar det svårt att särskilja fördelarna med utprovningssättet från fördelarna med behandlingen i sig. Parkinsonsymptom som rigiditet kunde endast observeras visuellt och kommuniceras av patienten. En intressant framtida möjlighet vore att vidareutveckla videokommunikationen så att patienten kan spela in sig själv (till exempel under perioder med stelhet eller särskilda motoriska symptom), och sedan spela upp och diskutera videosekvensen med läkaren vid ett schemalagt videomöte.

Numera är utprovning av LCIG i hemmet via videokommunikation ett rutinalternativ vid Karolinska Universitetssjukhuset och Universitetssjukhuset i Linköping. Ett nytt smidigare videosystem har tagits fram för att ytterligare förenkla arbetssättet för vård och patient. Erfarenheten från klinisk rutin bekräftar studiens resultat. Förutom tids- och resursbesparingen är vårt intryck att patienterna blir mer självständiga och tar större ansvar för sin behandling jämfört med vid inläggning och att patient-läkarrelationen blir mer jämlik när patienten kopplar upp sig digitalt mot sin läkare hemifrån. Intresset för utprovning via videokommunikation är stort även hos andra kliniker och troligtvis blir detta snart rutin även i övriga delar av landet för de patienter som får läkemedlet Duodopa, och kanske även vid utprovning av andra behandlingar som kräver frekventa kontakter?



ANDERS JOHANSSON

Neurolog, överläkare, patientflödeschef Rörelsesjukdomar,
Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset
anders.johansson@sll.se



THOMAS WILLOWS

Neurolog, biträdande överläkare, patientflöde Rörelsesjukdomar,
Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset
thomas.willows@sll.se

REFERENSER

1. Willows T, et al. Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Using Telemedicine (Video Communication System) Facilitates Efficient and Well-Accepted Home Titration in Patients with Advanced Parkinson's Disease. *J Park Dis* 2017; 7:719-728.

2. Olanow CW, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2013; 13:141-149.

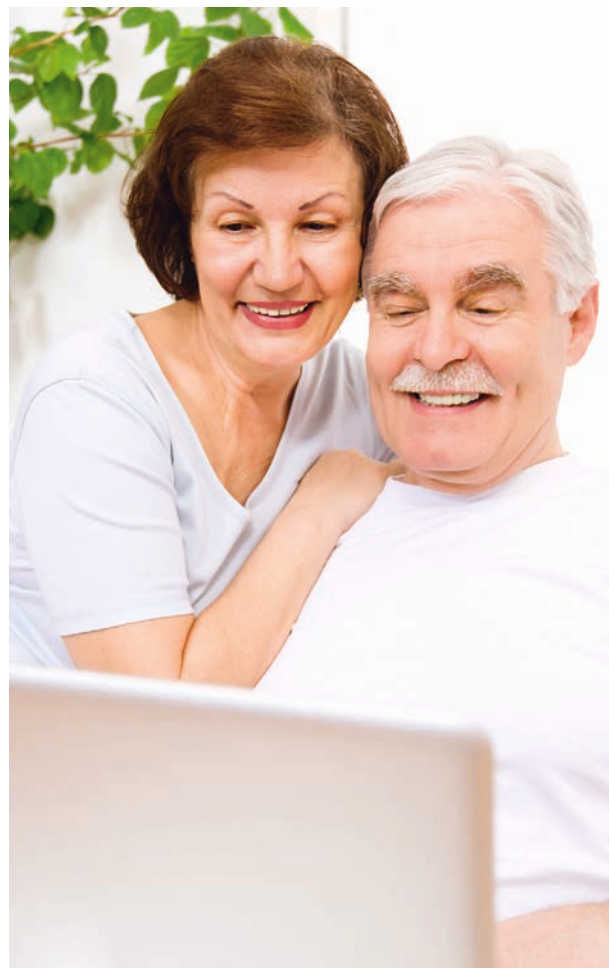
3. Antonini A, et al. Global long-term study on efficacy and safety of DUODOPA in patients with advanced Parkinson's disease in routine care; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:231-235.

4. Antonini A, et al. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: A retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm* 2012; 120:1553-1558.

5. Fernandez HH, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015; 30:500-509.

6. Pålhagen SE, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012; 126:29-33.

7. Zibetti M, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: A 3-year motor and cognitive followup study. *J Neurol* 2013; 260:105-114.





*Var med
och fortsätt
vår neurologi-
tradition!*

Nu har Svenska Neurologiföreningen, denna gång tillsammans med lokala organisatörer i Karlstad, återigen fullt fokus på den kommande Svenska Neurologiveckan den 21-25 maj 2018. Vi fortsätter att spana in i framtiden för att återspegla den starka utveckling som neurologin just nu genomgår.

Liksom de tre tidigare Neurologiveckorna i Umeå, Örebro och Göteborg så kommer det att bli en verkligt fullmatad vecka! Vi har inte gjort några större förändringar i grundstrukturen av programmet eftersom vi har uppfattat att det är ett vinnande koncept och återkoppling visar på övervägande mycket nöjda deltagare i Göteborg.

Veckan inleds med en ST-dag med tema epilepsi, autoimmuna sjukdomar och, lämplig infektionsutredning, ett ämne vi hoppas ska tilltala många ur ett utbildningsperspektiv. ST-dagen är som senast endast öppen för ST-läkare. Specialistsällskapen kommer liksom tidigare att arrangera sina mycket uppskattade halvdagar, med teman som kronisk migrän, myasteni, aggressiv MS och akut neuroinflammation.

Vi planerar även in strategiska diskussioner i relation till varje halvdag med sällskapen. Det lokala programmet kommer att ha temat Hjärna glesbygd! Karlstad är den första fristående neurologikliniken utanför universitetsklinikerna och Neurologi-

och Rehab-kliniken firar i år dessutom 25-årsjubileum! Det lokala programmet kommer innehålla ämnen som trafikmedicin och utmaningar för neurologin i glesbygden. Lokala arrangören erbjuder också två parallella program under torsdag eftermiddag och fredag förmiddag; ett för vårdadministratörer omfattande bland annat e-hälsa och juridik och ett för omvårdnadspersonal och hälsoprofessioner med fokus på bland annat teamverksamhet.

Det sociala programmet planeras för fullt. Det allra viktigaste är ju att vi får träffas och utbyta erfarenheter mellan olika enheter och delar av Sverige!

Lokalen blir Karlstad CCC – Congress Culture Centre – med vattnet in på knuten. Vi hoppas förstås att det blir en fin vårvecka för det är väl ändå så att solen alltid lyser i Karlstad! Även om vi har förstått att "Sola i Karlstad" syftar på en person och inte på solen själv hoppas vi förstås på det allra bästa!

Sammantaget är detta en vecka du inte bör missa! Svenska Neurologiföreningen och Neurologi- och Rehabkliniken i Karlstad önskar er alla varmt välkomna till den traditionsenliga Svenska Neurologiveckan i Karlstad i maj 2018!

Svenska Neurologiföreningen och Neurologikliniken vill med detta önska er riktigt välkomna till Karlstad och den traditionsenliga Svenska Neurologiveckan!

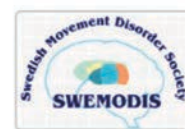
Christina Sjöstrand
Ordförande SNF

Karin Wirdefeldt
Ordförande i organisationskommittén

Marita Toreheim-Kase
Verksamhetschef Neurologi och Rehab kliniken

Preliminär programöversikt

Måndag 21 maj	Tisdag 22 maj	Onsdag 23 maj	Torsdag 24 maj	Fredag 25 maj	
	Välkomna!	Morgonaktivitet	OBS! Start 08.00		
	08.30 Start Swemodis Tema: Icke Motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom - översikt och åtgärder	08.30 Start SNEMA Tema: Neuromuskulär transmissionsrubbing - utmaningar vid diagnostik och terapi	08.00 Start Svenska Huvudvärks-sällskapet Tema: Migrän - utmaningar och nya möjligheter	08.30 Start Epilepsi-sällskapet Tema: Samsjuklighet vid epilepsi	Parallellt: Omvårdnadsprogram och Vårdadministratörernas program
10.00 Start ST-dagen Tema: Autoimmun CNS inflammation och CNS-infektioner Arrangör: Anders Svenningsson	10.00 Fika Swemodis forts.	10.00 Fika SNEMA forts.	9.30 Fika Svenska Huvudvärkssällskapet forts.	10.00 Fika Epilepsi-sällskapet forts.	Parallellt: Omvårdnadsprogram och Vårdadministratörernas program forts.
12.15 Lunch	12.00 Lunch	12.00 Lunch	11.30 Lunch	12.00 Avslutning	
ST-dagen forts.	MS-sällskapet Tema: Aggressiv inflammatorisk sjukdom i CNS	Program av neurologi- och rehabiliteringskliniken Karlstad Tema: Hjärna glesbygd	12.30-13.30 Årsmöte ANS Tema: Akut neuroinflammation – från preklinisk till akut behandling	Lunchpåse att ta med	
14.30 Fika ST-dagen forts.	14.30 Fika MS-sällskapet forts.	14.30 Fika Program av neurologi- och rehabiliteringskliniken Karlstad forts.	15.00 Fika ANS forts.		
ca 18.00 ST-pub	ca 18.00 Välkomstmottagning		19.00 Middag på Karlstad CCC		



NÄR TABLETTERNA INTE GER

SWEMODIS möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

Den 9–10 november 2017 anordnades det fjärde årliga utbildningsmötet kring Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre är tillräcklig. Mötet samlade ett hundratal neurologer, geriatriker och parkinsonsjuksköterskor för inhämtning av kunskap och utbyte av erfarenheter. Här beskrivs kortfattat några av de ämnen som togs upp.

Deltagarna hälsades välkomna av SWEMODIS, som representerades av *Per Odín* och *Håkan Widner*, båda från Lunds universitet.

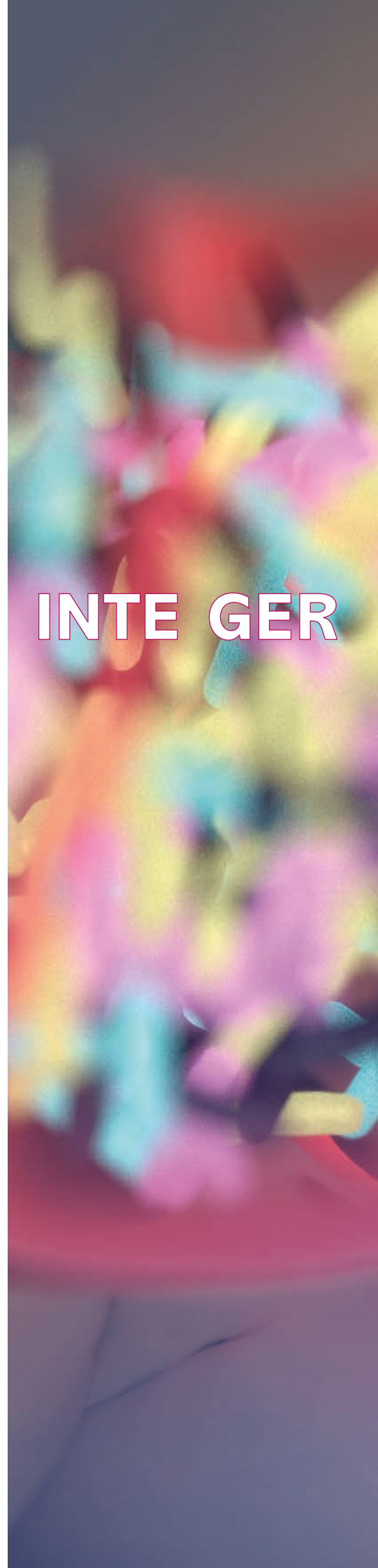
VAL AV AVANCERAD BEHANDLING

Professor *Angelo Antonini* från universitetet i Padua berättade att fördröjd magsäckstömning, så kallad gastropares, kan leda till att läkemedel i tablettform blir kvar i magsäcken så länge att effekten fördröjs eller helt uteblir. Då kan avancerad behandling bli aktuell. De tre alternativ som finns att tillgå är apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump) och djup hjärnsti-

mulering (deep brain stimulation, DBS).

En grupp experter har enats om att de viktigaste indikationerna för avancerad behandling är motoriska fluktuationer och besvärande dyskinesier trots optimal tablettbehandling. En enkel tumregel är 5-2-1: levodopa fem gånger om dagen, två timmar om dagen med off-symtom och en timme om dagen med besvärande dyskinesier.¹

Professor *Ray Chaudhury* från King's College i London talade om apomorfin. Han framhöll att behandlingen av Parkinsons sjukdom behöver bli mer individanpassad, med hänsyn tagen till



”Kanske kommer antibiotika i framtiden att bli en del av behandlingen av Parkinsons sjukdom, liksom nyttiga bakterier, så kallade probiotika.”

TILLRÄCKLIG EFFEKT

- Behandlingen kan oftast förbättras genom att den individualiseras
- Det finns hjälp att få även för icke-motoriska symtom som sömnproblem, depression och apati
- Långsam magtömning är en vanlig orsak till fördröjd eller utebliven läkemedelseffekt
- DBS kan troligen bli aktuellt i tidigare sjukdomsskeden, men inte alltför tidigt
- Nya läkemedel och nya administreringsformer är under utveckling men botande behandling verkar fortfarande vara långt borta

bland annat symtom, ålder, andra sjukdomar, livsstil och egna preferenser.

En jämförande studie från tolv europeiska centra visar att apomorfininfusion och Duodopa minskar de motoriska symtomen och förbättrar livskvaliteten i likvärdig omfattning, men att biverkningarna är lindrigare för apomorfin.² Det finns även studier som tyder på att apomorfin kan skydda mot kognitiv nedsättning.³

Docent *Dag Nyholm* från Akademiska sjukhuset i Uppsala diskuterade om man bör avvakta med att ge levodopa i tidiga skeden eftersom behandlingen anses kunna framkalla dyskinesier. Allt mer tyder dock på att dyskinesier har mindre att göra med levodopa i sig än med att behandlingen ges intermittent snarare än kontinuerligt.⁴

Eftersom tablettbehandling påverkas av gastropares har man utvecklat alternativa sätt att administrera levodopa redan innan Duodopa kan bli aktuellt, exempelvis som infusion i underhudsfettet eller som tabletter som får smälta under tungan. Ett sätt som även gör det möjligt att finjustera doseringen är att använda mikrotabletter som löses upp i vatten före användning.⁵

Skattning av motoriska symtom kan bland annat göras med Parkinson Kinetigraph (PKG), som registrerar rörelser via en måtenhet som bärs runt handleden. En första svensk studie som använt PKG för att styra behandlingen visar klar förbättring av symtomen jämfört med behandling som följs upp på vanligt sätt.⁶

– Vi kan nästan alltid förbättra behandlingen för våra patienter genom att individanpassa den, sade *Dag Nyholm*.

Professor *Lars Timmermann* från Marburg och Köln berättade att många undrar varför man måste vänta så länge med DBS att många viktiga funktioner hinner gå förlorade. I EARLYSTIM-studien, som inkluderade patienter under 61 års ålder som haft motoriska fluktuationer i högst tre år, medförde DBS ökad livskvalitet, förbättrad social situation och färre biverkningar jämfört med bästa möjliga läkemedelsbehandling.⁷ Man kan dock inte operera hur tidigt som helst; effekten är bäst för patienter med mer motoriska symtom och sämre livskvalitet vid operationstillfället.⁸

– Hur patienten upplever resultatet av en DBS-operation beror mycket på förväntningarna, förklarade *Lars Timmermann*. Därför är det viktigt att patienten är tydlig med vilka symtom han eller hon är mest angelägen om att få bukt med och att vårdpersonalen är tydlig med vilka symtom metoden har bäst effekt på.



Professor *Walter Pirker* från Wien höll ett föredrag om att välja rätt avancerad behandling för rätt patient i rätt tid. De tre avancerade behandlingsalternativen har likartade indikationer och kontraindikationer, och alla kräver att symtomen svarar bra på levodopa.

När det gäller tidsaspekten bör man åtminstone vänta till tills patienten har haft sin diagnos i fem år, bland annat för att minimera risken för att diagnosen är felaktig.

– Väntar man å andra sidan för länge så ökar risken för att patienten hinner utveckla fler levodoparesistenta symtom och drabbas av sociala problem. Dessutom ökar kontraindikationerna med tiden, sade *Walter Pirker*.

Apomorfininfusion är den avancerade behandling som har lägst barriär; man kan testa och om det inte fungerar kan man alltid gå tillbaka till tablettbehandling, medan Duodopa har störst tidsfönster, vilket innebär att behandlingen även kan ges till äldre patienter, liksom till patienter med mild demens. Många yngre patienter tycker att det är besvärande att bära runt på en pump och föredrar därför DBS, medan andra känner obehag inför ett kirurgiskt ingrepp i hjärnan.

Professor *Håkan Widner* från Lund redogjorde för olika sätt att optimera behandlingen för patienter som inte uppfyller kriterierna för avancerad behandling. Han framhöll att optimering kräver noggrann utvärdering av symtomen och kunskap om vilka effekter den nuvarande behandlingen har, exempelvis hur den första dosen på morgonen upplevs och vad som händer om man glömer en dos.

Ett exempel på behandlingsoptimering är samtidig behandling med två olika dopaminagonister istället för att kombinera en dopaminagonist med levodopa, ett annat att öka frisättningen av dopamin från de kvarvarande cellerna med amantadin. Det finns även en rad olika läkemedel som verkar via andra system i kroppen än det dopaminerga – Parkinsons sjukdom förändrar ju inte bara nivåerna av dopamin utan även av andra signalämnen som acetylkolin och serotonin. Därför kan demensläkemedel som rivastigmin och

”Skattning av motoriska symtom kan bland annat göras med Parkinson Kinetigraph (PKG), som registrerar rörelser via en måtenhet som bärs runt handleden.”

memantin vara till nytta för vissa patienter, liksom antidepressiva och läkemedel som förbättrar sömnen, till exempel melatonin eller agomelatin.

– Obehandlad depression kan ibland misstas för långt framskriden sjukdom, något som det naturligtvis är mycket viktigt att uppmärksamma, avslutade Håkan Widner.

ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Professor *Dag Aarsland* vid King's College i London berättade att både psykos och depression är vanliga icke-motoriska symtom. Parkinsonpsykos yttrar sig ofta som visuella illusioner och hallucinationer, till exempel att man tycker sig se någon röra sig i rummet eller luta sig över sängen. De viktigaste åtgärderna är att optimera antiparkinsonbehandlingen, utesluta andra orsaker till symtomen och förklara för patienten att symtomen hör samman med sjukdomen. Det finns även en del coping-strategier man kan tipsa om, som att fokusera direkt på eller försöka röra vid hallucinationen och att ha en lampa tänd nattetid om det är i mörkret hallucinationerna uppstår. Antipsykosbehandling bör bara sättas in om det är nödvändigt eftersom effekten ofta är dålig och risken för biverkningar hög.

Även vid depression kan optimering av antiparkinsonbehandlingen vara en viktig åtgärd. Vid milda symtom kan kognitiv beteendeterapi (KBT) ha god effekt. Vid allvarliga symtom kan antidepressiv behandling prövas, med tricykliska antidepressiva (t.ex. klorazepin) hellre än SSRI-preparat.⁹

Psykolog *Richard Brown*, även han professor vid King's College, talade om fatigue och apati. Fatigue brukar beskrivas som sjuklig trötthet som inte går att vila bort. Fatigue går inte heller att mäta objektivt och specifik behandling saknas. Rasagilin (MAOB-hämmare), modafinil (centralstimulerande) och doxepin (antidepressivum) har alla visat positiva effekter i vissa studier, men kunskapen är begränsad.¹⁰

Apati kännetecknas av initiativlöshet, ointresse och ligglighet. Symtomet hör samman med störningar i hjärnans belöningssystem och risken att drabbas ökar med stigande ålder, motoriska symtom och kognitiv nedsättning. Antidepressiva verkar inte ha någon effekt, utan tycks i vissa fall kunna orsaka symtomen, som då försvinner när behandlingen sätts ut.¹¹



Dr *Lisa Klingelhoefer* från Dresden berättade att sömnstörningar vid Parkinsons sjukdom kan orsakas av såväl sjukdomen i sig som av behandlingen och uppträda under alla sjukdomsfaser. Så kallad REM-sömnstörning, som innebär att man agerar ut sina drömmar, kan uppträda många år innan de motoriska symtomen, och friska personer





”Många yngre patienter tycker att det är besvärande att bära runt på en pump och föredrar därför DBS, medan andra känner obehag inför ett kirurgiskt ingrepp i hjärnan.”

med REM-sömnstörning löper kraftigt förhöjd risk att senare i livet utveckla Parkinsons sjukdom.

Sömnstörningar kan utvärderas med så kallad polysomnografi, som dock kräver tillgång till ett sömnlaboratorium. En första utvärdering kan istället göras i hemmet med PKG.¹²

Professor *Michele Tinazzi* från Verona berättade att smärta drabbar två av tre patienter med Parkinsons sjukdom. Man tror att de mekanismer som orsakar smärta åtminstone delvis är samma som de som orsakar dyskinesier.¹³

Dopaminerga läkemedel kan förbättra smärttillstånd, även sådana som inte har med motorik att göra. Därför bör den första åtgärden vid smärta vara att optimera den dopaminerga behandlingen.

Dr *Alfonso Fasano* från Toronto förklarade att symtom från mag-tarmkanalen är bland de vanligaste och mest besvärande icke-motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom. Långsamma tarmrörelser, i kombination med överväxt av bakterier i tunntarmen och infektion med *helicobacter pylori* i magsäckens slemhinna, gör även att upptaget av läkemedel som tas i tablettform



fördröjs och försämras.¹⁴ Kanske kommer antibiotika i framtiden att bli en del av behandlingen av Parkinsons sjukdom, liksom nyttiga bakterier, så kallade probiotika.

Man frågar sig också om infektioner i mag-tarmkanalen kan ge upphov till Parkinson sjukdom. Man har kunnat påvisa samband mellan nedsatt tarmfunktion och försämrat luktsinne, vilket tyder på att dessa symtom har samma ursprung.¹⁵

NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

Professor *Olivier Rascol* från Toulouse konstaterade att en sjukdomsmodifierande behandling för Parkinsons sjukdom fortfarande ter sig avlägsen.

– Men det är inte helt mörkt. Det finns en hel del ljusglimtar och jag känner mig mer hoppfull idag än jag gjorde för fem eller tio år sedan, sade Olivier Rascol.

Ett exempel är försök att på olika sätt avlägsna eller förhindra spridningen av alfasynuklein, som ansamlas i hjärnan vid Parkinsons sjukdom. Man har även kunnat visa att sjukdomsutvecklingen kan fördröjas hos vissa patienter genom avlägsnande av järn som finns inlagrat i cellerna. GLP-1-analoger är ett diabetesläkemedel som åtminstone i djurför-

sök har skyddande effekter mot parkinsonsymtom.¹⁶ En möjlig framtida behandling är så kallade A2a-adenosinreceptorantagonister, en typ av hjärtmedicin som nu testas på människa som behandling av Parkinsons sjukdom.



Dr *Joaquim Ferreira* från Lissabon talade om effekterna av fysisk aktivitet vid Parkinsons sjukdom. Han framhöll att

vi ofta är alltför okritiska mot studier av fysisk aktivitet, trots att de ofta är alldeles för korta för att några långsiktiga hälsovinster ska kunna konstateras och att de sällan är placebokontrollerade.

– Det vi vet är att fysisk inaktivitet är den fjärde största riskfaktorn för död i världen och att man genom att vara fysiskt aktiv minskar risken för en rad olika sjukdomar, inklusive kognitiv nedsättning. Så oavsett om man har Parkinsons sjukdom eller inte är det alltid bra att röra på sig, konstaterade Joaquim Ferreira.

En studie som jämfört tai chi med stretching och tyngdlyftning vid Parkinsons sjukdom, visar att tai chi genomgående har bättre effekter än båda de andra träningsformerna, även på humöret.¹⁷





Docent *Filip Bergquist* från Sahlgrenska Universitetssjukhuset talade om hur man mäter och utvärderar behandling vid Parkinsons sjukdom. Det vanligaste sättet är att patienten själv får berätta om hur han eller hon upplever behandlingen eller fylla i olika skattningsskalor.

Motoriska fluktuationer kan utvärderas subjektivt med dagböcker och bedömning på sjukhus men även objektivt med till exempel PKG. I en australiensisk studie på 28 patienter visades att 24 inte var optimalt behandlade. Bland 16 av dessa kunde bristerna upptäckas med vanligt samtal, men för åtta behövdes PKG.¹⁸ Man arbetar nu med att utveckla en tröja med flera sensorer som kan mäta fler rörelser och även andra variabler, till exempel blodtryck.

Professor *Per Odin*, Lund och dr *Sven Pålhagen* från Karolinska Universitetssjukhuset berättade om de nationella riktlinjerna och patientregistret för Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna innehåller prioriteringar för olika åtgärder och har utvecklats för att bidra till en mer jämlik och god vård och omsorg. Till de viktigaste rekommendationerna hör att patienter ska få träffa en neurolog två gånger per år, ha tillgång till en parkinsonsjuksköterska och tas om hand av ett multidisciplinärt team.

Inför eventuell avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av alla tre be-

handlingsalternativen. Det innebär troligen att beslut om avancerad behandling i framtiden kommer att fattas på universitetssjukhusen. Tack vare att utgifterna för den kommunala omsorgen minskar har man gjort bedömningen att samhällets kostnader för all avancerad behandling är 0! Riktlinjerna finns att läsa i sin helhet på Socialstyrelsens hemsida.¹⁹

Mötet avslutades med diskussioner kring ett antal patientfall som presenterades av Lars Timmermann, Joaquim Ferreira och Walter Pirker.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie AB, Global Kinetics Corporation, Grünenthal Sweden AB, Lobsor Pharmaceuticals AB, Medtronic AB, NordicInfu Care AB, PharmSwed, Sensidose AB, UCB AB och Zambon Nigaard Pharma.



Text och foto: HELENA NORDLUND

REFERENSER

1. Antonini A et al. Implementing a Delphi Panel to Improve Understanding of Patient Characteristics of Advanced Parkinson's Disease. Presented at the 19th MDS Congress 2015, San Diego, California, USA.
2. Martinez-Martin P et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:510–6.
3. Yarnall AJ et al. Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2016; 31:668–75.
4. Espay AJ, Lang AE. Levodopa and Parkinson Disease-Myths Revisited-Reply. *JAMA Neurol* 2017; 74:1270–1.
5. Senek M et al. First clinical experience with levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017; 136:727–31.
6. Johansson D et al, submitted.
7. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368:610–22.
8. Schuepbach M et al. Predictors of outcome of STN-DBS in Parkinson's disease with early motor complications. Late-breaking abstract, MDS 2016.
9. Timmer MHM et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2017; 17:359–68.
10. Elbers RG et al. Treatment of Fatigue in Parkinson Disease. *JAMA* 2016; 315:2340–1.
11. Sansone RA et al. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7:14–18.
12. Klingelhofer L et al. Night-time sleep in Parkinson's disease - the potential use of Parkinson's KinetiGraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol* 2016; 23:1275–88.
13. Lim SY et al. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 15; 23:1689–95.
14. Fasano A et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14:625–39.
15. Passali GC et al. New olfactometric findings in Parkinson's disease. *Clin Otolaryngol* 2017; 42:837–43.
16. Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2017, Epub ahead of print.
17. Li F et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:511–9.
18. Farzanehfar P, Horne M. Evaluation of the Parkinson's KinetiGraph in monitoring and managing Parkinson's disease. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14:583–91.
19. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermschparkinsonssjukdom.



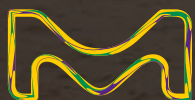
Per Odin, Lunds universitet, och Sven Pålhagen, Karolinska Universitetssjukhuset.

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

Att kunna se framåt är den största gåvan



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



EXPERIENCE MATTERS

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

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

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Tel. 08-562 445 00, www.merck.se

SE/REB/0117/0003



Glidande indikationer för DT-angiografi av hals och hjärna

Diagnostiska undersökningars berättigande är av flera skäl en högaktuell fråga – särskilt de som både är dyra och medför joniserande strålning för patienten. Under de senaste åren har en krypande känsla vuxit fram, att vi gör lite för många DT-angiografier på lite för svaga indikationer. Detta menar **David Fällmar**, **Johan Wikström** och **Adel Shalabi**, samtliga verksamma vid Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset i Uppsala, som vill väcka en diskussion med denna artikel.

En tidig morgon för några veckor sedan kom en av våra skickligaste röntgenjourer över till neuroradiologiska sektionen direkt efter ett avslutat jourpass och lät oss förstå att måttet var rågat. Hon hade under natten – parallellt med alla sedvanliga akuta undersökningar – skrivit preliminärsvaret på fem DT-angiografier av hals och hjärna utan några patologiska fynd. För bara några år sedan var nämnd undersökning ovanlig. Vad är det egentligen som pågår?

BAKGRUND

Vid spontan subaraknoidalblödning är det en självklarhet att göra en skyndsamt DT-angiografi av hjärnan för att kartlägga eventuella behandlingsbara aneurysmer och undvika en fatal reblödning. DT-angiografi används också ofta till att kartlägga stenoser i halsens och hjärnans artärer efter stroke eller vid hopade TIA-attacker. Samma undersökning kan också vara indicerad vid halsryggstrauma för att utesluta traumatisk dissektion eller annan kärlskada. De senaste åren har även en annan indikation för DT-angiografi blivit mer uppmärksam, nämligen spontan (eller synbart spontan) halskärlsdissektion. Halskärlsdissektion är ett ovanligt och svårångat tillstånd och symtomen som patienten presenterar kan vara skiftande och ospecifika.¹ En fördröjd diagnos kan medföra stor skada för patienten via embolisering och infarktutveckling. DT-angiografi medför dock både kontrastmedel och strålning för patienten, och tar ganska mycket tid och energi att tolka – i synnerhet för en stressad och ibland oerfaren primärjour. Utifrån befintlig data beräknas inciden- sen av spontan halskärlsdissektion till cirka 3 per 100.000 och år (men troligen finns även ett visst mörkertal).² Andelen anatomiska varianter och andra bifynd är hög, vilket ytterligare försvårar tolkningen. Av dessa anledningar är undersökningen olämplig som screeningverktyg för en otillräckligt selekterad patientgrupp.

Vi började titta på en del av de DT-hjärna-remitter och -utlåtanden som passerat våra akuta DT-labb på Akademiska sjukhuset under två separata tvåmånadersperioder 2016 respektive 2017. Under dessa fyra månader genomfördes över 200 DT-angiografier varav 174 var artär-angiografier som inte klassats som "Rädda hjärnan". Ungefär en tredjedel av dessa remitter föregicks av en verifierad subaraknoidalblödning eller ett strokeinsjuknande. Istället var typexemplet en patient på medicinakuten som hade ospecifika neurologiska symtom såsom yrsel, dimsyn eller en udda huvudvärk. Den absolut vanligaste frågeställningen var dissektion, ibland spe-

cificerat till vertebralisdissektion. På vissa remisser fanns inte ens någon frågeställning, vilket kanske antyder brister i remittenternas förståelse för metodens användningsområde, samt otillräcklig förståelse för radiologens uppgift att prioritera och planera undersökningen. I andra remisser framgick det att remittenten förväntade sig att en liten infarkt i bakre cirkulationen kunde åskådliggöras med angiografi. Många av patienterna var fria från fynd vid nervstatus, eller hade svårigheter med Rombergs test som enda "bortfallssymtom". Lejonparten av de granskade remisserna har skrivits av medicinjour, inte sällan med tillägget "efter diskussion med neurologjour" – vilket gör det svårt för radiologjouren att ifrågasätta remissens rimlighet. Den typen av remiss som vi nu ringat in var mycket ovanlig för bara några år sedan.

Det vi ser är alltså ett ökande antal fall där varken stroke eller subaraknoidalblödning utan andra, ofta vaga, symtom är orsak till DT-angiografi. Under den fyramånadersperiod vi utvärderade hittade vi närmare bestämt 112 sådana remisser.

Genom dessa 112 DT-angiografier identifierades inga signifi- kanta stenoser, inga nyupptäckta halskärlsdissektioner och bara ett intrakraniellt aneurysm.

RESURSHANTERING

Det faktum att inga nyupptäckta halskärlsdissektioner iden- tifierades är provocerande ur ett resurshanteringsperspektiv, eftersom det var den vanligaste frågeställningen. Det ska till- läggas att det under de fyra månader vi granskat förekom minst en patient med carotisdissektion, som dock redan fått diagnosen vid en akut MR-undersökning och som sedan genomgick DT-angiografi för ytterligare kartläggning.

Det är också överraskande att bara ett aneurysm påvisades. I publicerade studier på patienter med åskknallshuvudvärk utan subaraknoidalblödning har aneurysm funnits i en ovän- tat stor andel av patienterna,^{3,4} och kraftig huvudvärk näm- des i ett antal av våra remisser.

Spontan eller synbart spontan halskärlsdissektion är ett allvarligt tillstånd som med rätta fått mer uppmärksamhet de senaste åren. Dock är sjukvårdens resurser ändliga, vilket kräver att man begränsar sina diagnostiska undersökningar till det som är hälsoekonomiskt försvarbart. Utöver att en överflöd DT-angiografi använder tid från kameran, sköterskorna och två radiologer, så belastas patienten med jod- kontrastmedel och en fördubblad stråldos (från 2,5 till 5 mSv). Adekvat selektion av patienterna är nyckeln till att an- vända de diagnostiska resurserna på bästa sätt.



"Det vi ser är alltså ett ökande antal fall där varken stroke eller subaraknoidal-blödning utan andra, ofta vaga, symtom är orsak till DT-angiografi."

Evidensbaserade riktlinjer beskriver i viss mån de symtom och fynd som förknippas med halskärldsdissektion, exempelvis på EBmedicine.net och Uptodate.com^{*,1,2}. Hjärninfarkt hos unga patienter är den klassiska presentationen, men "bara" 70–85 procent av patienterna har ischemisk presentation (*stroke eller TIA!*), och det är naturligtvis högintressant att identifiera de övriga för att med aktiv tromboprofylax förhindra infarktutveckling. Smärta längs med hals/nacke eller huvudvärk ses hos 60–90 procent, antingen med gradvis utveckling eller som åskknall. Smärtdebut i samband med milt eller måttligt trauma stärker misstanken – utöver det ökända kiropraktorbesöket bör även nämnas mildare trauma som nysningar och tyngdlyftning. Andra fynd som stärker misstanken är Horner syndrom, kranialnervsbortfall eller unilateralt blåsljud. Mindre vanligt är monokulär smärta, dysgeusi eller svaghet i deltoideus och biceps.

HUVUDBUDSKAP

DT-angiografi av halsens och hjärnans artärer är utan tvekan en viktig och värdefull undersökning som ibland är nödvändig för att utesluta akuta och farliga tillstånd såsom aneurysm och dissektion. I enlighet med vår kliniska erfarenhet var dock det diagnostiska utbytet i denna granskning bestickande magert. En glidning har ägt rum där allt vagare och diffusare symtom anses motivera en avbildning av halsens och hjärnans artärer. Sannolikt är situationen liknande vid fler sjukhus, och det finns mycket att vinna på en adekvat selektion av patienter.

ÅTGÄRD

Vid Akademiska sjukhuset har vi nu initierat ett samarbete med neurologiska och internmedicinska kollegor för att ta fram lokala riktlinjer för när dessa undersökningar är medicinskt motiverade.

Parallellt med lokala riktlinjer behövs fortlöpande information och utbildning till jourtjänstgörande på medicinakuten, vars utmaningar vi på intet sätt ska underskatta. Vi tolkar den beskrivna situationen som ett konkret exempel på att beslutsstöd bör användas mer aktivt för att nyttja sjukvårdens resurser på ett effektivt och evidensbaserat sätt.

APPENDIX:

Framjournens frustration förkroppsligas i följande formuleringar, fraserade från några av de granskade remisserna. Vilka av dessa patienter skulle du rekommendera en DT-angiografi?

- "Övergående yrsel 1 min. Nu återställd. Dissektion?"
- "Huvudvärk sedan 10 dagar. Kvadrantanopsi. Känd migrän. Dissektion?"
- "Yr, illamående, domnad. Affekterad bakre cirkulation?"
- "Övergående yrsel o domning, duration 3h. Vertebralisdissektion?"

- "Frånvaroattacker. Vertebralisdissektion?"
- "Känd cerebellär infarkt, nu förändrad symtom/statusbild. Tacksam angio!"
- "Nyttillkommen diplopi, försämrad yrsel vid uppresning och rörelse."
- "Kraftig huvudvärk i samband med tyngdlyftning. Dissektion?"
- "Frisk. Nu fokala kramper. Aneurysm???"
- "Dykt på 30m djup. Huvudvärk. Tacksam angio."
- "30 min episod svårt hitta ord o synfältsbortfall. Känd migrän. Tacksam angio."



DAVID FÄLLMAR
Specialistläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala
david.fallmar@akademiska.se



JOHAN WIKSTRÖM
Sektionschef, överläkare och professor, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala
johan.wikstrom@akademiska.se



ADEL SHALABI
Verksamhetschef, överläkare och docent, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala
adel.shalabi@akademiska.se

REFERENSER

1. Shea K and Stahmer S. Carotid and vertebral arterial dissections in the emergency department. *Emerg Med Pract* 2012; 14(4):1-23; quiz 23-24.
2. Uptodate.com^{*}, Spontaneous cerebral and cervical artery dissection: Clinical features and diagnosis. Version från november 2017 har använts.
3. Han A, Yoon DY, Kim ES, Kim HC, Cho BM and Lee JY. Value of CT angiography for the detection of intracranial vascular lesions in patients with acute severe headache. *Eur Radiol* 2013; 23(6):1443-1449.
4. Alons IM, van den Wijngaard IR, Verheul RJ, Lycklama a Nijeholt G, Wermer MJ, Algra A and Jellema K (2015). The value of CT angiography in patients with acute severe headache. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(3):164-168.

*Uptodate.com är en betaltjänst med aktuella evidensbaserade riktlinjer.

7th JOINT ECTRIMS–ACTRIMS MEETING

25-28 oktober 2017,

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) avhöll sin årliga kongress i Paris i oktober, denna gång tillsammans med den amerikanska systerorganisationen ACTRIMS. På plats fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med ett referat från den 33:e ECTRIMS-kongressen, med mer än 10.000 deltagare.

ECTRIMS växer så det knakar! I år kom fler än 10.000 deltagare. Visserligen var det ett gemensamt ECTRIMS-ACTRIMS-möte i år, vilket är fallet var tredje år, men det har i alla år kommit en stor andel utomeuropeiska kollegor, särskilt från USA och Canada. En god vän sedan många år med insyn i organisationen, immunologen professor Roland Liblau från Toulouse, berättade att

det snart bara finns fyra städer i Europa som kan ta emot ett så stort antal deltagare! Efter Berlin nästa år tror jag att Stockholm står på tur som värdland 2019, så vi får se hur man kommer att klara av det!

President i år var professor Catherine Lubetzki, verksam i Paris sedan många år vid Université Pierre et Marie Curie och chef för välkända neurologkliniken

vid Hôpital Pitié-Salpêtrière. Det var där Jean-Martin Charcot höll sina berömda tisdagsföreläsningar i kretsen av sina unga och med tiden lika kända medarbetare. Det var där Charcot 1868 beskrev och namngav "sclérose en plaques" – för nästan på året 150 år sedan! Programmet blev också en god blandning av basic science – inte minst remyelinerings – och kliniska studier.

Paris, Frankrike



Networking event bland impressionistiska målningar på Musée d'Orsay. Foto: Claes Martin.

”Diskussionerna i Paris gällde både när man skall starta behandling, byta behandling, kanske avbryta behandling, men också om och när det är aktuellt med induktionsbehandling.”

TEACHING COURSES

Den första dagen, onsdagen, ägnades traditionsenligt åt teaching courses. Lika traditionsenligt försiggick allt för många kurser parallellt, vilket naturligtvis effektivt hindrade intresserade från att delta i mer än på sin höjd en kurs på morgonen och en annan senare på förmiddagen. Det fanns inget kursmaterial tryckt, ej heller utlagt på internet för nedladdning. Detta skulle ske först efteråt! Enligt en uppgift (som jag hoppas är fel) skulle man kunna ladda ner innehåll och bilder från endast den kurs man anmält sig till! Eftersom man inte kan kлона sig och kan delta i endast en av fem parallella kurser, så borde man åtminstone få möjlighet att ladda

ner kursinnehållet till samtliga kurser med både text och bilder. Kunskap är till för att spridas och detta är också ECTRIMS' mission – ”to facilitate communication, create synergies, and promote and enhance research and learning among professionals for the ultimate benefit of people affected by MS”.

NETWORKING EVENT

Första kvällen bjöds deltagarna på ett ”networking event” på storslagna Musée d'Orsay, den gamla järnvägsstationen dit man för 30 år sedan flyttade hela den stora samlingen av impressionistmålningar som tidigare fanns på Musée de l'Orangerie. Innanför entrén hälsades gästerna välkomna av en stråkkvartett!

Sedan var det fritt fram att beskåda den vackra konsten ensam eller tillsammans med någon av de många guider som fanns på plats. Det bjöds på härliga små läckerheter vid ett flertal stånd, där det dock ohjälpligt uppstod långa köer!

INVIGNINGEN AV ECTRIMS-ACTRIMS MED PLENARY SESSION

Dagen efter, torsdag förmiddag, startade med invigningen av ECTRIMS-ACTRIMS. Efter sedvanliga välkomsthälsningar av bland annat professor Catherine Lubetzki, välkänd för sina arbeten med remyelinisering, följde en parisisk uppvisning av can-can-dansare, både män och kvinnor, i förväntat festlig kostymering. De underhöll med beundransvärd kondition, precision och perfektion trots den för dansarna sannolikt ovanliga tidpunkten på dygnet.

Årets *ECTRIMS lecture* gavs av Hans Lassman, professor i patologi i Wien och välkänd sedan decennier i MS-kretsar. Det var en strålande föreläsning som underströk att multipel

skleros inte enbart är en sjukdom med inflammation i vit substans utan också en sjukdom med degeneration i den grå vävnaden, i både kortikal och subkortikal vävnad.

Sedan var det dags att försöka välja bland de många parallella sessionerna! Här följer ett litet axplock med tanke främst på kliniskt relevanta bidrag.

MCDONALD- OCH MAGNIMS-KRITERIERNA FÖR DIAGNOSTIK AV MS

Tiden är ohjälpligt förbi, då vi kunde klara oss med John Kurtzkes välkända citat från 1974 "*MS is what a good clinician would call MS*"!

McDonald-kriterierna för diagnostik av MS har funnits sedan millennieskiftet men har redan reviderats två gånger (Ann Neurol 2001, 2005, 2011). Under de här åren har jag tillhört "The International Panel", men nu har jag och några andra "pensionerats" och ersatts av andra kollegor. Kriterierna har lett till att vi kan fastställa diagnosen MS allt tidigare efter symptomdebut – clinically isolated syndrome (CIS) är nästan på väg att försvinna – eftersom magnetkamera (MR)-fynd delvis fått ersätta kliniska krav på dissemination i tid och

rum eller "dissemination in time and space" (DIT respektive DIS). Den nu aktuella revisionen har letts av Alan Thompson (National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square) och Jeffery Cohen (Cleveland Clinic). Ett par notabla förändringar har gjorts och enligt författarna kommer de reviderade kriterierna att publiceras i Lancet Neurology vid årsskiftet, åtminstone "on line".¹ Nu godtar man 1) både *symtomgivande och icke-symtomgivande lesioner* som tecken på DIS och DIT. Nu godtar man 2) både *kortikala och juxta-kortikala lesioner* som tecken på DIS och DIT. Och nu godtar man 3) *oligoklonala band i liquor* som tecken på DIT. Kriterier för diagnostik av primär progressiv MS (PPMS) har inte ändrats, men även här likställs symtomgivande med icke-symtomgivande lesioner samt kortikala med juxta-kortikala lesioner. Särskilt "uppgraderingen" av oligoklonala band gläder mig och sannolikt mina kollegor i de nordiska länderna!

MAGNIMS (MAGNetic resonance Imaging in Multiple Sclerosis) publicerade 2016 sina uppgraderade imaging-kriterier för diagnos av MS med utgångspunkt i "consensus, based on evi-

dence-based and expert opinions aiming to improve the last update of McDonald diagnostic criteria in 2010".² Enligt de nya MAGNIMS-kriterierna föreligger "dissemination in space" (DIS) om minst två av fem områden i centrala nervsystemet är involverade: periventricular (≥ 3 lesioner), cortical-juxtacortical (≥ 1 lesioner), infratentorial (≥ 1 lesioner), spinal cord (≥ 1 lesioner), och optic nerve (≥ 1 lesioner). DIT kan man påvisa på ett av två sätt: antingen en ny lesion jämfört med en tidigare bild oavsett tidpunkten (T2 bright lesion och/eller gadolinium-enhancing lesion) eller närvaro av både enhancing och icke-enhancing T2 bright lesions "on any one scan". En tydlig skillnad mot McDonald-kriterierna är att man godtar också en lesion i synnerven, vilket de nya McDonald-kriterierna fortfarande inte gör.

Diskussionerna har resulterat i en harmonisering av MAGNIMS- och McDonald-kriterierna. Vid en jämförelse mellan dem rapporterades "sensitivity" som 0,91 jämfört med 0,93, "specificity" som 0,33 jämfört med 0,32, och "accuracy" som 0,66 jämfört med 0,67.

Fortfarande krävs dock *någon* klinisk manifestation för diagnosen MS. Därför



Parisisk invigning med can-can-dansare i festliga kostymer. Foto: Claes Martin.

är "radiologically isolated syndrome" eller RIS fortfarande inte liktydigt med MS. Det kommer kanske att bli fallet när resultaten av två pågående internationella RIS-studier (TERIS och ARISE) blir klara.

SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

Vi har haft sjukdomsmodifierande behandlingar i cirka 20 år, och jag tror att mina yngre kollegor inte kan föreställa sig hur svårt det var att ge en diagnos som MS till en ung människa utan att samtidigt ha någon behandling att ge. Det ställde stora krav på "läkekonst" och man måste påminna sig många gånger vad Hippokrates lärt oss: "sällan bota – ofta lindra – alltid trösta".

Våra första behandlingar – så kallade injectibles – har fått ett drygt dussin efterföljare, både orala behandlingar och infusionsbehandlingar. Diskussionerna i Paris gällde både när man skall starta behandling, byta behandling, kanske avbryta behandling, men också om och när det är aktuellt med induktionsbehandling.

Det råder i stort sett konsensus om vikten av tidig diagnos och tidig behandling för att förhindra nya skador i hjärna och ryggmärg samt för att förlänga tiden till progressiv sjukdom. Det råder också konsensus om vikten av noggrann uppföljning av den insatta behandlingens effekt och säkerhet. Nyligen har Socialstyrelsen publicerat riktlinjer för svenska förhållanden. Jag tror att neurologer i Sverige följer dessa riktlinjer ganska väl, även om val av terapi varierar stort.

1. RADIOLOGICALLY ISOLATED SYNDROME – RIS

Konsensus råder emellertid knappast avseende "radiologically isolated syndrome" (RIS)! Tvärtom var RIS åter ett "hot topic", där diskussionen gällde om RIS skall behandlas. Detta har varit ett "hot topic" under flera år trots att "the concept of preclinical multiple sclerosis is well recognised".³ 2013 var jag inbjuden till *The 7th World Congress on Controversies in Neurology* i Istanbul, för att debattera och plädera "för" behandling av RIS, medan min "motståndare", professor Aksel Siva från Istanbul, skulle tala för att avvakta med behandling till

säker MS-diagnos. Det var knappast fler än 10–20 personer bland flera hundra deltagare som *före* debatten uppgav att de behandlade RIS – en av dem var vår kollega Jan Lycke i Göteborg! Efter debatten var det faktiskt ungefär dubbelt så många som hade övertygats av mina argument och ville behandla RIS. Men de var ändå försvinnande få och debatten är fortfarande livlig!

Benämningen RIS förekom först i en publikation av professor Darin Okuda från Texas Southwestern Medical Center i Dallas.⁴ Men redan året innan rapporterade professor Christine Lebrun från Centre Hospitalier Universitaire de Nice "incidental brain MRI fulfilling Barkhof-Tintoré criteria" i 30 patienter utan symtom på demyeliniserande sjukdom.³ I en studie med patienter från Istanbul och Mayo-kliniken framkom att av 22 personer med RIS diagnostiserades ett successivt ökande antal personer med kliniska tecken på DIT and DIS: 9 procent efter ett år, 15 procent efter 2 år, 30 procent efter 3 år och 45 procent efter 5 år. Ytterligare två personer diagnostiserades med MS efter 5,5 respektive drygt 11 år, medan tre patienter förblev symtomfria under 10 års uppföljning.⁵

Under ECTRIMS i Paris debatterade Okuda *för* behandling av RIS. Han framhöll att personer med RIS är "at risk" och att tidig behandling är ett "remarkable opportunity" att förhindra eller åtminstone förlänga tiden till fortskridande funktionsnedsättning.

Okuda påpekade att oberoende av lesioner i hjärnan, ökar förekomsten av intramedullära lesioner risken för både CIS och MS⁶ och PPMS⁷. I en stor multicenter RIS-cohort (n=453) fick 113 personer CIS/MS och 15 personer PPMS efter i medeltal 3,5 år. Alla patienter som fick PPMS hade spinala MR-lesioner före den kliniska utvecklingen till PPMS. Även i barn med RIS (n=38), är risken för CIS/MS högre om de har intramedullära lesioner och oligoklonala band i CSF.⁸ En italiensk studie har visat att redan i patienter med RIS föreligger metabola förändringar (sänkt NAA/Cr-ratio) i såväl vit substans som kortikal grå vävnad,⁹ och detta framhölls som ett ytterligare argument för behandling av RIS.

Christine Lebrun-Frenay framhöll å sin sida att RIS är ovanligt, att föränd-

ringar på MR-bilder kan feltolkas, att förloppet av RIS är oförutsägbart och att många fall av RIS inte utvecklas vidare till MS. Hon citerade en studie, som visade att bland 220 patienter med RIS var det endast i en tredjedel som MR-bilden motsvarade 2010 års McDonald-kriterier.¹⁰ Hon förordade "wait but follow" som bäst för patienten.

Auditoriet visade med handuppräkring att de flesta fortfarande avvaktar med behandling i väntan på resultaten av de två pågående internationella studierna (TERIS och ARISE) med målet att fastställa om behandling av RIS innebär "benefit" för patienten. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer skall patienter med RIS följas med undersökning av ryggmärgsvätska (oligoklonala band) och årlig MRT.

Debatten lär fortsätta!

2. INDUCTION THERAPY – CHARCOT FOUNDATION SYMPOSIUM

Man kan tycka, att om man förordar behandling av RIS, är det logiskt att också förespråka "Induction therapy"! Vänta inte på att sjukdomen skall etablera sig, och om den redan har gjort det, sätt stopp för den så snart som möjligt.

Symposiet inleddes av Marc Freedman från Ottawa som talade om "the concept of induction therapy". Han framhöll att sjukdomsaktiviteten tär på hjärnans reserver ("the brain reserve") och påminde om Trapps ofta citerade publikation i NEJM,¹¹ där författarna visade att antalet "transected axons per cubic millimeter of tissue averaged 11,236 in active lesions" jämfört med "less than 1 in normal-appearing white matter". Eftersom "transected axons" är förlorade, förefaller induktionsbehandling logisk. Den syftar till "damage control", ett försök att skydda skadade axoner och att underlätta reparationsmekanismer.

I dag räknas *alemtuzumab* och oral *cladribine* som induktionsbehandlingar och naturligtvis också hematogen autolog stamcellstransplantation (HSCT). Alemtuzumab har använts under några år. HSCT utförs också i Sverige men betraktas fortfarande som försöksverksamhet även om ett flertal rapporter publicerats under de senaste åren, bland annat en översiktsartikel i Brain nu i höst.¹² Man nämnde också *cyclophosphat*

Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

22 mars 2018

Scandic Continental, Stockholm

TILL : VERKSAMHETSCHEFEN
CC: LÄKARE OCH SJUKSKÖTERSKOR
PÅ KLINIKEN

BLOCK 1: DIAGNOSTIK & MONITORERING

Moderator: Jan Lycke & Lou Brundin

- 09:00–09:30 **REGISTRERING, KAFFE & SMÖRGÅS**
- 09:30–09:40 Välkommen och inledning
Moderatorer & Leif Lohm, Medicinsk chef Biogen
- 09:40–10:00 Diagnostik kliniskt och i likvor: Uppdatering av de nya Mc Donald kriterierna 2017 för MS
Föreläsare: Lou Brundin
- 10:00–11:00 Vit substanssjukdom – hur vet man att det är MS?
Föreläsare: Anders von Heijne
- 11:00–11:10 Bensträckare
- 11:10–12:00 Monitorering av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekter: När kommer neurofilament i blod in i klinisk rutin?
Föreläsare: Jan Lycke
- 12:00–13:00 **LUNCH**
- 13:00–14:00 Falldragningar diagnostik
Anders von Heijne, Jan Lycke, Lou Brundin och Charlotte Dahle
- Du som deltagare får gärna innan mötet maila in frågeställningar/diskussionsfall som Du vill ska tas upp.
Maila till: pernilla.iwanczyk@biogen.com
OBS! Tänk på att patientuppgifter omfattas av sekretess.

BLOCK 2: NYTTA OCH RISKER MED BEHANDLING

Moderator: Charlotte Dahle

- 14:00–14:45 Immunologi för neurologer
Föreläsare: Ola Winqvist
- 14:45–15:00 **FIKA**
- 15:00–16:00 CMV och andra infektioner när immunsystemet är hämmat
Föreläsare: Anna Bergendahl Sandstedt
- 16:00–16:30 Paneldiskussion och sammanfattning
Jan Lycke, Charlotte Dahle och Lou Brundin

För mer info om programmet och anmälan kontakta:
linda.pettersson@biogen.com



LIPUS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.lipus.se. LIPUS-nr: 20170175

ALL-SWE-0672c



Kanalvägen 10A | 194 61 Upplands Väsby
Tel 08-594 113 60 | www.biogen.se | www.biogenpro.se



Eiffeltornet i kvällsbelysning.
Foto: Claes Martin.

mid och *mitoxantrone*, vilka knappast är aktuella i Sverige.

Vilka är då riskerna? I första hand opportunistiska infektioner men också malignitet och efter alemtuzumab sekundär autoimmunitet. Efter avslutad behandling måste man därför fortsätta att följa patienten med MRT, monitorera blodbilderna med mera, samt i händelse av ny sjukdomsaktivitet erbjuda ny behandling.

3. PROGRESSIVE MS

Det har hittills visat sig svårt att påverka förloppet av progressiv MS, om det inte samtidigt funnits inslag av inflammation. Det senaste året har vi emellertid sett resultat från fas 2- och fas 3-studier, där man kunnat bromsa progressiv sjukdom. PåECTRIMS i London för ett år sedan rapporterades att *siponimod* (BAF312) i en fas 3-studie (EXPAND) hade en signifikant klinisk effekt på sekundär progressiv MS (SPMS): 21 procent lägre risk för "disability progression confirmed at 3 months" (primär endpoint) och 26 procent lägre risk för "disability progression confirmed at 6 months" ($p=0,01$ resp $0,006$) men ingen signifikant skillnad i "timed 25-foot walk".

Siponimod är en "selektiv" sphingosine-1-phosphate (SIP) receptor modulator som hämmar lymfocyternas utträde från lymfkörtlarna. I år redovisades imaging-data från EXPAND-studien (abstrakt #129). Alla visade signifikant bättre effekt med siponimod än med placebo. Antalet Gd+ T1-lesioner var signifikant lägre både vid månad 12 och månad 24 ($p<0,001$) liksom antalet "new, enlarging T2 lesions" både "at months 0–12" och "at months 13–24" ($p<0,0001$). Även hjärnatrofi mätt som "percentage brain volume change (PBVC)" från baseline till "months 0–12" och "months 0–24" visade signifikant bättre effekt av siponimod än placebo ($p<0,0001$ och $p<0,02$). Edward Fox, som presenterade resultaten, konkluderade att de positiva effekterna på såväl "disability progression" som hjärnatrofi pekade på en potentiell neuroprotektiv effekt av siponimod. Detta föranledde Alan Thompson (National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square) att fråga vad som menas med "neuroprotective". Edward Fox

svarade att när vi bromsar inflammation, nya lesioner och hjärnatrofi skyddar vi hjärnan från den pågående skada som följer med progressiv MS, men medgav att man inte kunnat visa om stopp för nya lesioner har en "direct neuroprotective effect".

Resultaten av en fas 3-studie i primär progressiv MS (PPMS) med ocrelizumab jämfört med placebo (ORATORIO) har publicerats,¹³ men omnämnes kort då detta är den hittills enda studien i PPMS med signifikant klinisk effekt på "12-wk confirmed disability progression" ($p=0,03$) resp "24-wk confirmed disability progression" ($p=0,04$). Ocrelizumab hade också effekt på hjärnatrofi ($p=0,02$). De skrala (?) p-värdena kan delvis bero på inklusionskriterierna, eftersom patienter med betydande funktionsnedsättning (EDSS $\leq 6,5$) kunde inkluderas i studien (mean och median EDSS var 4,7 resp 4,5 i båda grupperna). Å andra sidan hade omkring 25 procent av patienterna tecken på inflammation med gadolinium-enhancing T1-viktade bilder.

Under "late-breaking news"-sessionen sista dagen avECTRIMS redovisades resultaten av en fas 2- multicenter, randomiserad, placebo-kontrollerad studie med *ibudilast* (SPRINT-MS) (abstrakt #277). De 50 (!) författarna fick 12 (!) minuter för sin redovisning. Ibudilast är en liten molekyl som blockerar inflammationsfrämjande cytokiner som IL-1 β , TNF- α och IL-6. Den har använts i många år i Japan och Korea för behandling av yrsel och astma. Den aktuella studien SPRINT-MS hade NeuroNEXT (NIH created "Network of Excellence of Neuroscience Clinical Trials") som co-sponsor. Ungefär hälften av patienterna hade PPMS och hälften hade SPMS med sjukdomsduration omkring 12 år. Patienterna hade EDSS 3,0–6,5 och skulle ha visat progress av funktionsnedsättning under det senaste året i antingen EDSS eller timed 25-foot walk test eller 9-hole peg test. Patienterna randomiserades till 50 mg bid eller placebo. Primary endpoint (hjärnatrofi mätt med MRI som "whole-brain parenchymal fraction" (BPF) var 24:e vecka) utföll positivt ($p=0,04$). Lutningen på mätvärdena för BPF skilde sig signifikant över tiden. Patienterna som erhölet ibudilast visade en 48 procents in-

bromsning av hjärnatrofi över de 96 veckorna. Mera data kommer att presenteras senare inklusive resultat med magnetization transfer ratio (MTR) och optical coherence tomography (OCT). Dr Fox, som presenterade studien, kommenterade resultaten så här: "48% reduction is robust and surprising and coherence between atrophy and other imaging metric encouraging".

4. NEUROPROTECTION, NEUROREPAIR

MS är en inflammatorisk demyeliniserande sjukdom i CNS, där det adaptiva immunsvaret riktar sig mot okända CNS-antigen vilket resulterar i skadade oligodendrocyter och neurologisk dysfunktion. Förlust av myelin bidrar till förlust av axoner och progressiv funktionsnedsättning.

De senaste åren har försök att åstadkomma remyelinisering och återställa funktion rapporterats. En av de mest prominenta forskarna inom det här området, professor Robin Franklin i Cambridge, har belönats med Barancik-priset för sina arbeten, vilket kommer att delas ut i samband medECTRIMS Forum i San Diego i februari 2018.

De första resultaten med en monoklonal antikropp mot LINGO-1 rapporterades påECTRIMS för två år sedan och igen för ett år sedan. Den första studien (RENEW) gjordes i patienter med akut opticus neurit och den andra (SYNERGY) i patienter med MS. Primary endpoint var negativ i båda studierna, men senare har man redovisat positiva effekter i en post hoc-analys i vissa sekundära endpoints. Vetenskapskvinnan bakom LINGO, Sha Mi, har senare rapporterat att det finns fyra medlemmar i LINGO-familjen: LINGO-1, -2, -3 och -4. PåECTRIMS i år visade hon i en knock out-djurmodell att samtidig blockad av LINGO-1/2/3 resulterar i mera effektiv axonregeneration än blockad av enbart LINGO-1 (abstrakt #717). Man planerar därför utveckling av "pan-specific anti-LINGO family antibodies" för axonal regeneration.

2016, i samband med AAN i Vancouver, rapporterade man att ett vanligt antihistamin, *clemastine fumarate*, kunde ha effekt på remyelinisering. Jonah Chan, neuroscientist vid University of California, San Francisco, hade visat att clemastine i prekliniska arbeten både in-

vitro och i djurmodeller stimulerade oligodendrocytprekursorer (OPCs) att differentiera till myelinproducerande oligodendrocyter. På ECTRIMS i år rapporterades resultaten av en double-blind cross-over studie (ReBUILD) med endast 25 patienter i varje grupp.¹⁴ Patienterna hade MS med sjukdomsduration 5 år (mean) och EDSS 2,2 (mean) i båda grupperna. Nästan alla (46 av 50) hade pågående behandling med något sjukdomsmodifierande medel och fortsatte med detta. Grupp 1 fick clemastine fumarate 5,36 mg bid i 90 dagar och därefter placebo i 60 dagar. Grupp 2 fick placebo i 90 dagar och därefter clemastine i 60 dagar. Primär endpoint var "reduction of latency delay", utvärderad med visual evoked potential (VEP) (P100 latency). Clemastine ledde till en signifikant minskning av P100 latency med 1,7 ms/öga (95% CI 0,5-2,9) ($p=0,0048$) och även en förbättring av "low-contrast letter acuity".¹⁴ Det förekom inga allvarliga biverkningar men en "modest worsening of fatigue" jämfört med placebo ($p=0,017$), vilket inte är förvånande med hänsyn till dosen clemastine, 5,36 mg två gånger dagligen.

"Man konkluderar att upprepade mätningar av NFL i perifert blod utgör en ny möjlighet att monitorera MS."

SVENSKA BIDRAG

Ett bidrag som rönt stor uppmärksamhet i Paris var arbetet om neurofilament light (NFL) från kollegorna i Göteborg med flera.¹⁵ Man visade med hög signifikans: 1) en utmärkt korrelation mellan serum och liquor NFL ($r=0,62$; $p<0,001$), 2) högre serumnivåer i personer med RRMS och progressiv MS än i friska kontroller ($p<0,001$), 3) högre värden i samband med kliniska skov eller radiologisk aktivitet än under klinisk remission eller avsaknad av nya MR-lesioner ($p<0,001$), samt 4) lägre värden för patienter med sjukdomsmodifierande behandling jämfört med obehandlade patienter ($p<0,001$). Man konkluderar att upprepade mätningar av NFL

i perifert blod utgör en ny möjlighet att monitorera MS.

Ett bidrag från Umeå rörde – som sig bör (!) – vitamin D och behandling med *rituximab*, båda off label vid MS (abstrakt #1884). Vitamin D (25[OH]D) har tidigare rapporterats ha samband med risk för MS och även ha samband med inflammatorisk sjukdomsaktivitet vid MS. Bland 242 patienter med MS som behandlades i Umeå med rituximab och följdes under 43 månader (mean) förekom endast 13 skov. Under behandlingen påvisades endast 10 nya T2-lesioner (1,3% av 795 images) och 2 Gd+ T1-lesioner (0,25%). Den låga kliniska och radiologiska aktiviteten uteslöt möjligheten att göra en jämförelse mellan vitamin D-nivåerna och sjukdomsaktivitet. Vitamin D-nivåerna ökade under observationstiden ($r=0,15$; $p<0,001$). Man påvisade en positiv korrelation mellan vitamin D-nivån (sista provet) och "self-perceived health" ($r=0,18$, $p=0,041$) samt en negativ korrelation med C-reactive protein ($r=0,13$, $p=0,042$).

Slutligen vill jag nämna ett "allsvenskt" bidrag i form av en poster

"COMBAT-MS" med medverkande från alla universitetsklinikerna (abstrakt #EPI345). Med utgångspunkt från det svenska MS-registret (SMS-reg) skall RRMS-patienter som påbörjade sin första sjukdomsmodifierande behandling eller bytte behandling för första gången mellan 1 januari 2011 och 30 juni 2018 ingå i studien. Primär endpoint är jämförelse mellan rituximab och andra sjukdomsmodifierande behandlingar avseende långtidssäkerhet och -effekt. Totalt ingår nu 3.626 patienter. Den första analysen pekar på att det i första hand är den geografiska platsen, snarare än patientkaraktäristika, som bestämmer val av terapi.

AVSLUTNING

Sedan var det dags för de utmattade deltagarna att ta sig från Paris till sina olika hemmabaser för att träffas igen om ett år i Berlin!



MAGNHILD SANDBERG

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

REFERENSER

1. Thompson et al. Lancet Neurology 2017 Dec 21. pii: S1474-4422(17)30470-2. E-pub ahead of print.
2. Filippi et al. Lancet Neurology 2016;15(3):292-303.
3. Lebrun et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(2):195-198
4. Okuda et al. Neurology 2009;72(9):800-805
5. Siva et al. Mult Scler 2009;15(8):918-927
6. Okuda et al. Neurology 2011;76(8):686-692
7. Kantarci et al. Ann Neurol 2016;79(2):288-294
8. Makhani et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017;4(6):e395
9. Stromillo et al. Neurology 2013;80(23):2090-2094
10. Lebrun et al. Neurol Ther 2014;3(2):123-132
11. Trapp et al. New Engl J Med 1998;338(5):278-285
12. Scolding et al. Brain 2017;140(11):2776-2796.
13. Montalban et al. New Engl J Med 2017;376(3):209-220
14. Green et al. Lancet 2017;390(10111):2481-2489. Epub 2017 Oct 10..
15. Novakova et al. Neurology 2017;89(22):2230-2237.

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA¹

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

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

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

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–322. 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. 3. Xarelto produktresumé, uppdaterad 10/2017.

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 15 mg och 20 mg (F). **Indikation:** 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. **Dosering:** rekommenderad dos 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–49 ml/min) är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Rekommenderad dos för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinslagning: 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

stentinslagning. **Kontraindikationer:** Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. 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. Om blödning inte kan kontrolleras kan tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Datum för senaste översynen av produktresumén oktober 2017. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. För ytterligare information samt priser se www.fass.se. Före förskrivning vänligen läs produktresumén på www.fass.se.

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



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.