Neurologi I SVERIGE
nr 1-2019

Snabb och effektiv framställning **av mänskliga astrocyter** underlättar forskning om svåra **neurologiska sjukdomar**

Framtidens journal – **vän** eller **fiende**?

Personen i fokus – fördjupningsmöte om **Parkinsons** sjukdom i **komplikationsfas**

GÄVLE SJUKHUS:
Ekonomiska fördelar med poliklinisk neurologiverksamhet

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[1]

OCREVUS®▼ (ocrelizumab) är det första godkända läkemedlet för både aktiv skovvis MS och tidig primärprogressiv MS[2]

1. www.janusinfo.se
2. OCREVUS produktresumé, se FASS

OCREVUS® (ocrelizumab). **Farmakoterapeutisk grupp:** Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA36. (Rx, EF) **Indikationer:** Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS) med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet. **Kontraindikation**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Pågående aktiv infektion. Patienter med svår immunsuppression. Kända aktiva maligniteter. **Varning och försiktighet:** Risk för PML kan inte uteslutas. I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Incidensen var emellertid jämförbar med den som förväntas hos en MS population. **Beredningsform och förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska 300 mg ocrelizumab i 10 ml. SPC: 2018-10-31.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Roche | 08-726 12 00 | www.roche.se | www.rocheonline.se

SE/OCRE/0119/0003

OCREVUS®
ocrelizumab

Nytt år och nya utmaningar!

Välkommen till årets första nummer av Neurologi i Sverige, som i vanlig ordning bjuder på mycket spännande och aktuell läsning inom neurologiområdet. Som chefredaktör är varje nummer en utmaning – mitt mål är försöka skapa en lagom mix av bredd och djup. Förhoppningsvis lyckas vi, annars är du välkommen att höra av dig till redaktionen.

Strax efter julhelgerna gjorde vi ett klinikbesök på neurologmottagningen på Gävle sjukhus. Här ansvarar man för neuroverksamheten i hela Region Gästrikland, vilket ställer krav på bredd och att man håller sig à jour.

I förra numret publicerade vi Del 1 av Örjan Skogars faktaspäckade referat från MDS 2018 i Hongkong – av platsskäl fick artikeln delas upp i två delar. Fortsättningen hittar du i detta nummer, bland annat om hjärnorganoider, biomarkörer och neurokirurgi.

Att läkemedel inte ger effekt om man inte tar dem, är förstås inte så konstigt. Non-adherence kan vara extra utmanande vid Parkinsons sjukdom, med tanke på många dostillfällen under dygnet och eventuella restriktioner vad gäller måltider. Johan Lökk ger en fin översikt och lösningar som kan förbättra följsamheten till ordinerad behandling.

Astrocyter ansågs länge enbart ha en stödjande funktion för nervceller i hjärnan. Under de senaste årtionden har det dock framkommit att de kan spela en aktiv roll för hjärnans normala funktioner och kan vara involverade i många sjukdomstillstånd. Nu har en ny metod utvecklats som gör det enklare och snabbare att odla fram mänskliga astrocyter för forskning kring deras roll i neurologiska sjukdomar.

Detta är några smakprov av vad som väntar dig i denna utgåva. Ännu en gång vill uppmana dig att höra av dig till redaktionen med dina kommentarer och idéer. Inte minst om du planerar att åka på en kongress och vill bidra med en rapport.

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

Johan Zelano
Specialistläkare och docent,
Neurocentrum, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

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

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

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 400 exemplar

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinumneurotoxin typ A

JAG ÄR **REN**

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

XEOMIN® har ingen antikroppsinducerad terapisvikt i naiva patienter.[2]

JAG ÄR **PRAKTISK**

XEOMIN® i obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.[1]

JAG ÄR **MÅNGSIDIG**

- Dosering upp till 500 E för att kunna behandla fler muskler
- Axeln inkluderad
- 6 kliniska mönster
- 18 muskler
- Spasticitet i övre extremiteter, oavsett genes

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

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

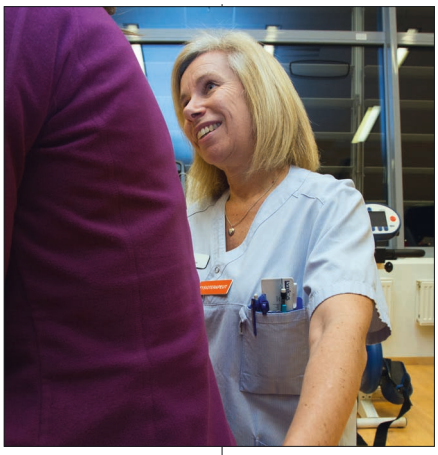
Referenser: 1. XEOMIN produktresumé 2. XEO-DOF-2010-11-001 March 2018

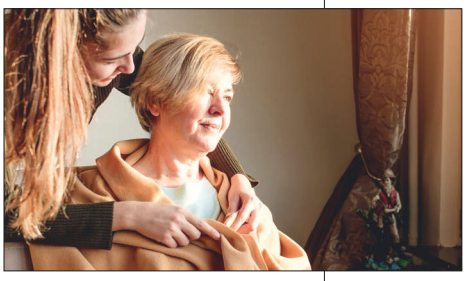
XEOMIN® (botulinumneurotoxin typ A) [Rx] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter hos 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.

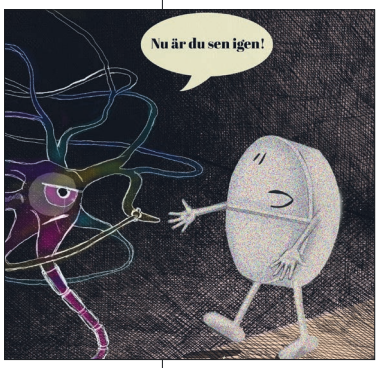
På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

innehåll







Referat
American Epilepsy Society 2018 Annual Meeting, New Orleans 30/11–4/12 14
Johan Zelano

International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, Hongkong 5–9 oktober 2018, Del 2 30
Örjan Skogar

Personen i fokus – fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas 54
Helena Nordlund

Multipel skleros
Balansträning kan minska antalet fall vid måttlig till svår MS 20
Anna Carling

Grundforskning
Snabb och effektiv framställning av mänskliga astrocyter underlättar forskning om svåra neurologiska sjukdomar 24
Henrik Ahlenius

ALS
Nyupptäckt sjukdoms-mekanism vid ALS – prionliknande spridning av proteinaggregat 36
Johan Bergh

Kliniken i fokus
Gävle sjukhus: Ekonomiska fördelar med poliklinisk neurologiverksamhet 40
Ingela Hofsten

Alzheimers
Bättre behandlad Alzheimers sjukdom kan öka tiden att bo hemma 48
Carina Wattmo

Parkinson
Följsamhet till medicinering vid Parkinsons sjukdom – Varför gör inte patienten som jag ordinerar? 60
Johan Lökk

Digitalisering
Framtidens journal – vän eller fiende? 64
Anna Rossander

Utbildning
Fokus Neurologi – MS 69

Preventive Treatment of Migraine – now and in the future 70

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Pregabalin Orion

pregabalin

25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg, hårda kapslar

Lågt pris*

- Gör **ett aktivt val** för kostnadsbesparing*
  – välj **Pregabalin Orion**!
- Måste **väljas aktivt på recept**
  – byts inte automatiskt på apotek.

Välj Pregabalin Orion – lågprisgenerika

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

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika (F) ❖ Risk för tillvänjning föreligger. Iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Indikationer: Perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Som tilläggsbehandling vid epilepsi för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) neuropatisk smärta endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig TCA eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. 3) 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 iakttas 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: 2018-06-01. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Pregabalin Orion

pregabalin

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE

Upptäckt om hur hjärnan skiljer på egen och andras beröring

Hjärnan tycks dämpa känslointryck från det berörda hudområdet när en person rör vid sig själv, enligt en ny studie från Linköpings universitet. Upptäckten ökar vår förståelse för hur hjärnan skiljer på beröring av andra och när man rör sig själv.

Forskare vid Linköpings universitet har tittat närmare på vad som händer i olika delar av nervsystemet vid beröring av andra jämfört med när en person rör vid sin arm på liknande sätt. De har funnit att hjärnan dämpar bearbetningen av känselintrycken från egen beröring.

I huden har vi känselkroppar, som reagerar på beröring, tryck, värme och kyla. Informationen om beröring skickas därifrån till ryggmärgen och sedan vidare till hjärnan där sinnesintrycket bearbetas i flera steg i olika områden i hjärnan. I den nya studien utförde forskarna olika experiment där försökspersonen låg i en magnetkamera (fMRI), som tog bilder av hjärnans aktivitet. Personen ombads stryka sin egen arm långsamt med handen eller fick veta att en forskare skulle stryka armen på motsvarande sätt. Forskarna undersökte hur de olika sorternas beröring var kopplade till aktivitet i olika delar av hjärnan.

– Vi fann en mycket tydlig skillnad mellan att bli berörd av någon annan och att vidröra sig själv. Vid egen beröring minskar aktiviteten i flera olika delar av hjärnan. Vi ser tecken på att den här skillnaden görs redan i ryggmärgen, innan sinnesintrycken bearbetas i hjärnan, säger studiens huvudförfattare Rebecca Böhme, postdoktor vid Institutionen för klinisk och experimentell medicin samt Centrum för social och affektiv neurovetenskap, CSAN.

Fynden ligger i linje med en teori inom forskning om hjärnan, som går ut på att hjärnan försöker förutse effekten av allt vi gör.

Källa: Linköpings universitet

Embolektomi sparar samhället hundratals miljoner

En kateter förs in via ljumsken, leds upp till hjärnan och tar bort blodproppen med ett sugverktyg. Samhällsvinsterna för varje embolektomi är stora – strokevården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset sparar över hundra miljoner kronor åt samhället bara i fjol.

Sahlgrenska Universitetssjukhuset var först i landet med embolektomier, ett kirurgiskt ingrepp för att avlägsna blodproppar via ett sugverktyg som leds från ljumsken upp till hjärnan. Varje ingrepp innebär en genomsnittlig samhällsvinst på ungefär 410 000 kronor enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Under 2018 utförde Sahlgrenska Universitetssjukhuset ungefär 270 embolektomier. Det är en ökning med 30 procent jämfört med året innan och innebär en samhällsvinst på över 100 miljoner kronor.

– Den som drabbas av stroke kan besparas mycket lidande och få en högre livskvalitet genom rätt behandling. Om strokepatienten slipper funktionsnedsättningar blir samhällsvinsterna också stora, eftersom behovet av omsorg från närstående och kommunen minskar, säger Annika Nordanstig, neurolog på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Intellektet viktigt för överlevnad vid Parkinson

Den kognitiva förmågan, det vill säga tänkandet, har större betydelse för överlevnaden vid Parkinsons sjukdom än vad som tidigare har antagits. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet.

– Resultaten överraskar. Det är en tydlig skillnad i dödlighet för patienter med olika grad av kognitiv nedsättning. Det krävs mer forskning för att se vad som orsakar skillnaden och om den kan ge en nyckel till nya behandlingar, säger David Bäckström, doktorand vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap vid Umeå universitet.

I sin avhandling har David Bäckström studerat 182 personer som nyligen utvecklat symtom av Parkinson och närbesläktade sjukdomar. I Parkinsons sjukdom hade överlevnaden att göra med om patienten hade en mild kognitiv störning eller inte vid tiden för diagnos. Personer med normal kognitiv funktion hade en i stort sett normal överlevnad, medan de som hade en kognitiv störning hade en dödlighet som var mer än dubbelt så hög som normalbefolkningen.

Även Parkinson-patienter med en mycket lätt ökning av mononukleära vita blodkroppar i ryggmärgsvätskan, något som kan tyda på en inflammation i nervsystemet, hade en markant ökad dödlighet.

– Fortsatt forskning kan förhoppningsvis ge svar på om inflammation är orsak till överdödligheten. I så fall finns hopp om att man ska kunna öka överlevnaden genom att behandla inflammationen, säger David Bäckström.

Källa: Umeå universitet

BOTOX®
Botulinumtoxin Typ A

BOTOX® (botulinumtoxin typ A)

DET MEST UTFORSKADE BOTULINUMTOXINET[1]

- Mer än dubbelt så många granskade studier än något annat botulinumtoxin[1]
- Sedan lanseringen 1994, har det enbart i EU, genomförts BOTOX®-behandlingar motsvarande över 6 miljoner patientexponeringsår[2,4]
- Över 28.000 patienter har deltagit i mer än 28 Fas III och IV studier[3]
- Mer än 3 200 artiklar om BOTOX® publicerade i vetenskapliga och medicinska tidskrifter[3]

Besök www.botox.se
För mer information om BOTOX® och/eller beställning av patient- och informationsmaterial, besök **www.botox.se**

Allergan
Strandbergsgatan 61, 112 51 Stockholm
Telefon: +46 (0)8 594 100 00, www.allergan.com

BOTOX®. TRUST YOUR EXPERIENCE.

Datum för färdigställande: april 2018, ND/0101/2018a. **Referenser: 1.** Allergan. Data on file. INT/0721/2017. September 2017. **2.** Allergan. Data on file. INT/0048/2015 October 2015. **3.** Allergan. Data on file. DOF0663 September 2016. **4.** Allergan. Data on file. INT/0837/2016 November 2016.

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A). Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande (**ATC: M03AX01)**, pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (Rx, EF), 100 E (Rx, Ff), 200 E (Rx, F). Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. **Indikationer**: *Neurologiska störningar:* Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand samt i fotled och fot hos vuxna patienter efter stroke. Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. *Blåsstörningar:* Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symtom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros. *Axillär hyperhidros:* Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling. **Kontraindikationer:** Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerat hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling eller som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras eller hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov. **Varningar och försiktighet:** Botox ska bara administreras av läkare med speciell kompetens och kunskap om behandlingen. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser ska inte överskridas. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter skall börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen. Biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats. Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva överdriven muskelsvaghet. Hänsyn bör tas till nyttarisikkonsekvenserna för den enskilda patienten innan behandling med Botox påbörjas. Dysfagi har rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen. Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission, till patienter med perifera motoriska neuropatiska sjukdomar och till patienter med underliggande neurologiska sjukdomar. Patienter med en sjukdomshistoria med dysfagi och aspiration skall behandlas med yttersta försiktighet. Patienter eller vårdgivare skall rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljnings-, tal- eller andningssvårigheter uppträder. Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering. Försiktighet bör iakttas vid injicering nära lungan eller andra känsliga anatomiska strukturer eller på ett ställe med pågående inflammation. Allvarliga biverkningar innefattande dödlig utgång har rapporterats för patienter som hade fått injektioner av Botox utanför godkänd indikation direkt i spottkörtlar, den orolinguala-faryngeala regionen, matstrupen och magsäcken. Procedurrelaterade skador kan uppstå. Extrem försiktighet bör iakttas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Män med överaktiv blåsa och tecken eller symtom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox. **Särskilda förvaringsanvisningar:** Förvaras i kylskåp (2–8 °C) eller i djupfryst tillstånd (-5 °C – 20 °C). För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén**: 2018-11-01. Allergan Norden AB, Tel: 08-594 100 00.

Nya rön om myelinproducerande cellers roll vid MS

Vissa myelinproducerande celler i hjärnan, oligodendrocyter, som angrips av immunförsvaret vid multipel skleros (MS), förändras vid MS och kan därmed ha ytterligare inverkan på sjukdomen än vad som tidigare har beskrivits. Det visar en studie som letts av forskare vid Karolinska Institutet i Sverige och Edinburghs universitet i Storbritannien och som publiceras i tidskriften Nature.

2,5 miljoner människor i världen lever med MS. Sjukdomen uppstår när immunförsvarets vita blodkroppar angriper det isolerande fettämnet myelin, som produceras av oligodendrocyterna och omger nervtrådarna i centrala nervsystemet. Detta påverkar överföringen av de elektriska nervsignalerna och orsakar sjukdomens symtom.

Tidigare har forskarna vid Karolinska Institutet undersökt oligodendrocyter med hjälp av en musmodell av MS och visat att dessa celler kan spela en viktig roll vid utveckling av sjukdomen. I den nya studien har de kartlagt oligodendrocyter i hjärnvävnad från avlidna MS-patienter.

– Även om vi fann vissa likheter mellan musmodellen av MS och MS hos människor visar våra resultat också på skillnader. Vi hittade förändringar i olika undergrupper av oligodendrocyter vid MS, vilket tyder på att dessa celler spelar en mer komplex roll både vid de sjukliga förändringar som uppstår och vid bildandet av nya celler, säger Gonçalo Castelo-Branco, docent vid institutionen för medicinsk biokemi och biofysik vid Karolinska Institutet, en av de forskare som lett studien.

Resultaten visar att oligodendrocyternas förfäderceller, som anses ha en avgörande roll för att återskapa myelin vid skovvis förlöpande MS, reduceras under sjukdomens fortskridande.

Källa: Karolinska Institutet

Fettrik diet alternativ behandling för barn med svår epilepsi

Cirka en tredjedel av alla barn med epilepsi svarar inte tillräckligt bra på läkemedelsbehandling. På Akademiska barnsjukhuset finns sedan ett år kostbehandling som ett behandlingsalternativ. Det handlar om en diet med mycket fett och väldigt lite kolhydrater och protein som syftar till att ändra kroppens energiomsättning för att minska anfallen.

– Just nu behandlas åtta barn med så kallad ketogen diet på barnsjukhuset och de flesta har fått en tydlig förbättring med färre anfall. I vissa fall kan man bli helt anfallsfri av behandlingen. Det är väldigt positivt eftersom en del av barnen kan ha 10–30 anfall om dagen eller mer, säger Susanne Fredén, dietist på Akademiska barnsjukhuset.

Syftet med dieten är att barnen ska få färre, kortare och/eller lindrigare anfall. Man kan inte screena patienterna utan måste prova och se om dieten fungerar. I vissa fall där kosten ger bra resultat kan man, enligt Susanne Fredén, trappa ned på läkemedelsbehandling som ofta ger biverkningar. Dieten kan vara ett alternativ för barn som inte kan bli aktuella för epilepsikirurgi.

Fem av 1 000 barn i Sverige har epilepsi, totalt cirka 10 000 barn. De flesta kan behandlas med konventionell läkemedelsbehandling, ofta en eller två mediciner. Men ungefär en tredjedel svarar inte tillräckligt bra på farmakologisk behandling.

– Det är dessa svårbehandlade barn som är vår målgrupp. De har ofta prövat flera läkemedel med otillräcklig effekt. Dieten förändrar kroppens energiomsättning. Kroppen övergår till att förbränna fett istället för kolhydrater, ungefär som vid fasta, förklarar Susanne Fredén.

Källa: Akademiska sjukhuset

I höst kan sjuksköterskor specialisera sig inom neurosjukvård

Göteborgs universitet blir nu först i landet med att erbjuda en specialistutbildning för sjuksköterskor som vill ta sig an en kvalificerad roll inom neurosjukvården. Utbildningen, som startar till hösten, ger en fördjupad kompetens i vård av sjukdomar och skador i hjärna och nervsystem.

Den nya inriktningen för specialistsjuksköterskeprogrammet inrättas som ett svar på behov från sjukvården, och ges i samarbete mellan institutionen för vårdvetenskap och hälsa, och institutionen för neurovetenskap och fysiologi. Anneli Ozanne, som ansvarar för specialistsjuksköterskeprogrammets inriktning mot neurosjukvård, menar att detta är en specialistinriktning för sjuksköterskor som efterfrågats i hela landet:

– Personer som drabbats av neurologisk sjukdom eller skada har många gånger stora omvårdnadsbehov som också kräver avancerad vård och medicinska behandlingar. Det finns behov i vården av att öka kompetensen hos sjuksköterskor för att de ska kunna möta patienternas vårdbehov, säger hon.

Källa: Göteborgs universitet

TYSABRI (natalizumab)

TY-SWE-0263 september 2018

DAGS ATT PRIORITERA?

TYSABRI (natalizumab)
för MS-patienter som behöver mer effekt[1]

12 års erfarenhet har gett en känd säkerhetsprofil[1]

PRIORITET 1
från Socialstyrelsen

Patienter med högaktiv MS och index JCV– eller JCV+ under 0,9[2]

Referenser
1. Tysabri SPC 08/2018
2. Nationella riktlinjer vid MS och Parkinson december 2016.

TYSABRI® Rx, F (natalizumab)
ATC kod: L04AA23 Baserad på SPC 08/2018
Indikation: I monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper: Patienter med mycket hög sjukdomsaktivitet 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
Biogen Sweden AB
Kanalvägen 10A, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69 | www.biogen.se

TYSABRI (natalizumab)

Blodstamcellstransplantation effektivare än traditionell bromsmedicin vid skovvis MS

Blodstamcellstransplantation är effektivare än traditionell bromsmedicin vid skovvis MS. Det framgår av en internationell multicenterstudie där autolog blodstamcellstransplantation jämförts med konventionell behandling. Akademiska sjukhuset har som enda svenska sjukhus medverkat i studien vars resultat nu publicerats i den ansedda medicinska tidskriften JAMA.

– Resultaten visar på signifikant bättre resultat för MS-patienter som fick cytostatika i kombination med autolog blodstamcellstransplantation, där stamceller från blodet tas från patientens eget blod. En sak som verkligen överraskar är att de som fick blodstamcellstransplantation faktiskt förbättrades i sina symtom medan de som fick vanlig behandling överlag blev sämre, säger Joachim Burman, överläkare på neurologkliniken, Akademiska sjukhuset, som sedan flera år arbetat med studien och att utveckla behandlingsmetoden.

Den så kallade MIST-studien startade 2006 och är en internationell multicenterstudie med deltagare från USA, Storbritannien, Brasilien och Sverige. Syftet har varit att jämföra effekten av blodstamcellstransplantation med vanliga bromsmediciner. Totalt ingick 110 patienter som slumpades till en av två grupper. Andelen som var stabila utan tecken till sjukdomsaktivitet var 79 % bland de transplanterade och endast 3% i kontrollgruppen. Hälften av de som erhöll blodstamcellstransplantation förbättrades och fick minskad grad av funktionsnedsättning, medan de som fick bromsmedicin i genomsnitt blev sämre med ökad funktionsnedsättning. Ingen patient drabbades av någon riktigt allvarlig biverkning och efter att transplantationen genomförts var andelen som upplevde biverkningar lika mellan grupperna.

Källa: Akademiska sjukhuset

Flera gener bidrar till narkolepsi orsakad av Pandemrix

Ärftliga faktorer kan öka risken att få en svår ovanlig biverkan. Detta studeras systematiskt i det nationella projektet Swedegene, ett samarbete mellan Uppsala universitet, Karolinska institutet och Läkemedelsverket, som har sitt säte vid Uppsala universitet. En av de svåra biverkningar som studeras är narkolepsi. En ny studie, som publiceras i EBioMedicine, visar att flera gener bidrar till risken att utveckla narkolepsi efter vaccination med Pandemrix.

Förekomsten av narkolepsi ökade kraftigt i Sverige efter massvaccination med Pandemrix mot svininfluensa 2009–2010. Narkolepsi är starkt associerat med immungener såsom HLA (human leukocyt antigen), men de är inte är hela förklaringen till varför vissa personer insjuknar.

– Vi har upptäckt att flera gener bidrar till risk för att utveckla narkolepsi efter vaccination med Pandemrix. Punkter i hela arvsmassan jämfördes mellan personer med narkolepsi efter vaccination och kontrollpersoner. Vi fann en tydlig koppling mellan Pandemrix-narkolepsi och varianter i genen GDNF-AS1, säger Mia Wadelius, överläkare och professor vid Uppsala universitet och en av författarna till artikeln.

– Våra resultat kan öka förståelsen för de mekanismer som ligger bakom sjukdomen narkolepsi, både när den är orsakad av Pandemrix och när den uppkommer spontant.

Källa: Uppsala universitet

Fysisk miljö på strokeenheter – betydelse för vården

Anna Anåker, doktorand vid sektionen för arbetsterapi vid Karolinska Institutet, har nyligen disputerat med sin avhandling om den fysiska miljön på strokeenheter och den komplexa relationen mellan utformningen av miljön, vården och användarens erfarenhet av den fysiska miljön.

Avhandlingen visar att den fysiska miljön kan utgöra ett stöd eller hinder för vården på en strokeenhet. Resultaten visar att patienterna hade en låg aktivitetsnivå. Få patienter besökte andra rum än det egna. Patienterna beskrev att de upplevde ensamhet och att de saknade social gemenskap. Det multidisciplinära teamets arbete fortgick uppdelat i olika fysiska rum och mycket få möten ägde rum med patienten där två eller flera ur teamet var tillsammans vid samma tidpunkt.

För att öka patienternas aktivitetsnivå och minska upplevelsen av ensamhet bör den fysiska miljön vara lättorienterad, flexibel och omväxlande. Baserat på resultaten avhandlingen finns det flera faktorer i den fysiska miljön som är viktiga att ta hänsyn till. Dessa faktorer och delar i den fysiska miljön är exempelvis: variation i miljön i form av flera gemensamma ytor, en fysisk miljö som är lättorienterad, att naturen och konst med naturmotiv syns på strokeenheten och gemensamma arbetsrum för det multidisciplinära teamet.

Källa: Karolinska Institutet

NYHETSBREV

BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som bläddерbar 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 bläddерbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Neurologi I SVERIGE

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

NEW ORLEANS

30/11–4/12 2018

American Epilepsy Society 2018 Annual Meeting

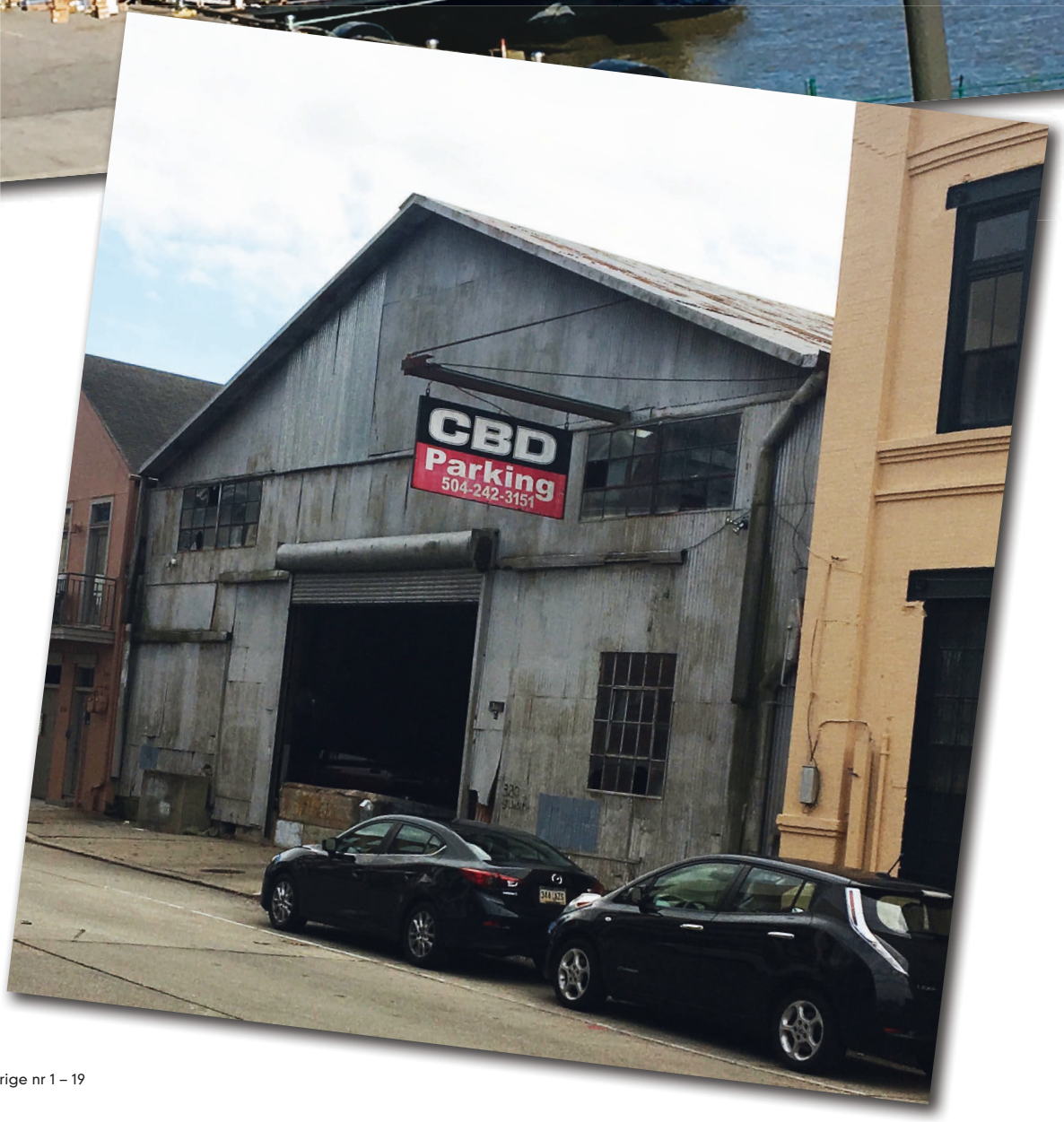
Amerikanska Epilepsisällskapets (AES) årliga kongress hölls i år i New Orleans, Louisiana. Detta är en av världens största sammankomster inom epilepsi; på plats fanns **Johan Zelano**, specialistläkare och docent, som bidrar med detta referat.

Mötets större sessioner har fortbildningsfokus och handlar nästan uteslutande om klinisk handläggning, medan mindre symposier behandlar pågående forskning. För en europeisk besökare är den stora medverkan av diagnosspecifika patientorganisationer och stiftelser intressant. Måhända speglar de en annan samhällsmodell, där främjande av epilepsisjukvård är beroende av tongivande företrädare. En resa till USA är alltid spännande. Man förnimmer både på och utanför mötet en stark tro på handling. RUN HIDE FIGHT är exempelvis turistbyråns råd (i prioriteringsordning) till besökare i New Orleans om man skulle hamna i en våldsam situation. Något att sortera in bland neurologlivets övriga användbara minnesramsor.

Många sessioner gällde intrakraniella EEG-registreringar, särskilt stereo-EEG, vilket används allt mer i epilepsikirurgiska utredningar världen över. I grunden finns ett behov av att identifiera och avgränsa den epileptogena zonen – en teoretisk konstruktion som avser den minsta yta som måste tas bort för anfallsfrihet. För att kartlägga detta med intrakraniellt EEG kan elektroder på hjärnans yta eller djupelektroder användas och ett metodskifte pågår. En föreläsare berättade att hans center över de senast åren gått från 90–95 procent subdurala elektroder till 90–95 procent djupelektroder/SEEG. Man fick se många fina bilder på roterande kärlträd i 3D. Resultaten är i flera fall förbluffande. Flera föredragshållare presenterade fall där SEEG möjliggjort kirurgi och resultatet blivit livsförändrande. Många föreläsare berörde också riskhantering och riskkommunikation, som blir högst konkret inom epilepsikirurgi. Ett patientfall handlade om en ung person med icke-lesionell enormt funktionshindrande epilepsi, där den preoperativa utredningen indikerade 22 procents sannolikhet för anfallsfrihet. Patienten blev anfallsfri (vilket ju är ett binärt utfall).

> ”Många föreläsare berörde också riskhantering och riskkommunikation, som blir högst konkret inom epilepsikirurgi.”

Ett trevligt föredrag handlade om high frequency oscillations (HFO), snabba vågformer på EEG som kan ses med specialinställningar och används för att hitta den epileptogena zonen. För några år sedan var HFO väldigt hett, men nu verkar fältet invänta resultat från två pågående studier i Frankrike respektive Nederländerna. Konceptet är teoretiskt tilltalande, men klinisk nytta återstår till stor del att visa. Man har de senaste åren också funnit ”very fast HFO” (>500 Hz), som kan vara ännu mer specifika.


CBD
Parking
504-242-3151

LÄKEMEDEL SOM ÖKAR ANFALLSRISK

Ett annat stort symposium (Annual fundamentals) behandlade epilepsi inom konsultneurologi. Tillgången på video-EEG verkar god på vissa amerikanska center, eftersom man hade flera patientfall där personer med sannolik svimning subakut hade överförts till video-EEG-avdelningen och där svimmat igen. Dr Andrew Kanner pratade om läkemedel som ökar anfallsrisk, med fokus på psykiatriska preparat och antibiotika. Ett typfall som alla nog känner igen gällde en trettioårig person med ångest och depression som har börjat med SSRI och förbättrats psykiatriskt, men inkommer efter ett toniskt kloniskt anfall sex månader senare. På akutmottagningen fick hon rådet att sluta med SSRI, vilket dr Kanner tyckte var fel, eftersom sambandet mellan depression och epilepsi i sig är en rimligare förklaring än just SSRI som i studier inte visats öka risken för anfall. Samma slutsats nådde för övrigt nyligen svenska SBU i sin litteraturöversikt om epilepsi. Vad gäller antibiotika redovisade dr Kanner en metaanalys av 143 artiklar, där man fann låg till mycket låg evidens för att antibiotika ger akutsymtomatiska anfall. De fall som rapporterats hade ofta också haft njursvikt och annan orsak till hjärnpåverkan. Den efterföljande diskussionen var särskilt intressant. Problemet med studier är ju att de ger information på gruppnivå och dr Kanner var mindre kategorisk när det fanns ett mycket nära tidssamband mellan psykiatrisk medicinering och distinkt försämrad anfallssituation. Det är i många fall inte säkert att det är just den psykiatriska medicinen som är orsaken, men samverkan mellan neurolog och psykiater anbefalldes i dessa fall. Även psykiatriska biverkningar diskuterades, främst självmordsrisk, där dr Kanner betonade att även om FDA varnar för självmordsrisk vid användning av antiepileptiska läkemedel måste man som kliniker tänka på att vissa antiepileptika kan vara humörstabiliserande, det vill säga att dossänkning och utsättning också kan ge psykiatrisk försämring.

Tidskriften Epilepsia hade en session med föredrag om prisbelönta artiklar under året. Ett spektakulärt experiment i kategorin grundvetenskap innebar att man modellerat bristande compliance hos råttor med epilepsi genom att slumpmässigt variera läkemedelsinnehållet i deras måltider. Analyserna visade att en ökad risk för anfall efter en missad dos dröjer kvar väldigt länge, även vid efterföljande återupptaget normalt intag. Vidare visade det sig att råttor som ”missade” hälften av läkemedelsdoserna hade samma anfallsfrekvens som råttor som inte alls fick läkemedel.

GENETISKT ORSAKAD EPILEPSI

På en session om genetisk testning presenterades spännande attitydskillnader mellan barn- och vuxenneurologer. Hos en patient med ett svårt epilepsisyndrom som Lennox-Gastauts syndrom skulle 80 procent av barnneurologer beställa gentestning, men endast 30 procent av vuxenneurologer. En växande kategori av vuxna patienter där gentestning blir aktuell är patienter med svåra epilepsi-

syndrom som passerat barnaåren i en pre-genetisk era och utretts endast med karyotypning. Expertpanelen förutspådde att nästa patientkategori som mer storskaligt kommer att bli erbjudna genetisk testning är vuxna personer med släktingar med epilepsi, men inte klassiskt ärftlighetsmönster. SCN1A-mutationer diskuterades flitigt och man beskrev med flera videofilmer den vuxna fenotypen av Dravets syndrom; typiskt sett blir anfallen mindre framträdande efter tonåren och värmekänsligheten avtar, men det kan tillta en parkinsonistisk gångstörning med dystoni, bredspårighet, dystaxi och kamtpokormi.

Polygen risk är ett intressant begrepp. Kartläggning av genetisk epilepsi har hittills fokuserat på monogena orsaker. En polygen analys undersöker istället hur mycket flera genvarianter tillsammans kan bidra till den totala risken för sjukdom. Plötsligt blir det då möjligt att kvantifiera tidigare teoretiska koncept som ”genetisk sårbarhet”. En studie som presenterades visade att generaliserad epilepsi hade väldigt hög ”polygenic risk score”, där de sammanlagda genvarianterna kunde förklara 35 procent av sannolikheten för sjukdom – en hög siffra jämfört med exempelvis motorikstörningar. Föreläsaren förutspådde att genomundersökning inom några år kunde vara en del av utredningen av förstagångsanfall, för att närmare precisera risken för att anfallet var det första i en epilepsisjukdom. Genetisk testning har förstås också problem. Ett epilepsikirurgiskt center berättade att man precis före operationsdatum fått kännedom om SCN1A-mutation hos en person med läkemedelsresistent temporallobsepilepsi där radiologi, semiologi och neurofysiologi var helt förenlig med klassisk mesial skleros. Såväl neurolog som neurokirurg och patient höll fortfarande på att fundera, om jag förstod det hela rätt.

Alla sessioner var inte lika bra. Inom mitt eget forskningsfält hölls en session om cerebrovaskulär sjukdom och epilepsi som lämnade mycket i övrigt att önska. Endast amerikanska och australiensiska studier presenterades, med undantag för ett snabbt och ganska styvmoderligt omnämnande av SELECT Score, som är ett sätt att identifiera högriskpatienter för epilepsi efter stroke (utvecklad i Europa, publicerad i Lancet Neurology). Epilepsi efter stroke är ett forskningsfält som ådrar sig allt mer uppmärksamhet, men det stora lyftet kom efter tre stora och välgjorda epidemiologiska studier i Europa omkring 2013, vilka inte nämndes alls. I Australien planeras en studie för att se om perampanel kan hindra epilepsi efter stroke.

Varje AES har också en årlig kurs, som ibland kan vara lite basal för den epilepsiintresserade. I år var kursen dock väldigt bra och innehåll flera spännande debatter om hur man ska handlägga läkemedelsresistent epilepsi. När ska man sluta pröva fler läkemedel, vilka laboratorieundersökningar behövs före behandling med vilka läkemedel, när ska man göra kirurgiska utredningar av MR-negativa patienter och så vidare. Debatterna gällde områden utan evidens, så individualiserad handläggning blev ofta slutsatsen.

marknadsföring som fanns överallt i gatumiljön. Det visade sig dock snabbt att kongresscentret *låg* i CBD – Central Business District.

Vissa patientfall fick en svensk neurolog att haja till en aning vad gällde läkemedelsval, måhända fanns icke redovisade försäkringsaspekter. En ung kvinna med nydiagnostiserad epilepsi hade fortsatta anfall trots initial behandling med fenytoin och tillägg av oxkarbazepin. Hon remitterades för video-EEG och diagnosen icke-epileptiska anfall ställdes efter video-EEG. Antiepileptika utsattes, men patienten återkom sedan med konvulsivt status epilepticus och därefter förelåg endast epileptiska anfall. Fenytoin återinsattes, men anfall fortsatte trots terapirevision till kombinationsbehandling med fyra olika läkemedel.

Utvecklingen av anfallsbrytande behandling beskrevs i en historisk exposé från rektal paraaldehyd till buckalt midazolam. Utvecklingen fortsätter och

> ”Expertpanelen förutspådde att nästa patientkategori som mer storskaligt kommer att bli erbjudna genetisk testning är vuxna personer med släktingar med epilepsi, men inte klassiskt ärftlighetsmönster.”

ANTIEPILEPTISKA LÄKEMEDEL

På sessionen Hot topics, som moderades av Elinor Ben-Menachem från Sahlgrenska Universitetssjukhuset, inledde ILAE:s förra ordförande Emilio Perucca med en översikt om behandlingsstrategier. Han konstaterade att de få studier som finns inte påvisat några skillnader vad gäller vare sig effekt eller biverkningar mellan monoterapi och kombinationsbehandling. Sessionen fortsatte med en översikt över pipeline av kommande antiepileptiska läkemedel. Främst diskuterades årets nya registreringar i USA – stiripentol och cannabidiol (CBD) vid Dravets och Lennox-Gastauts syndrom. En diskussion i USA handlar om att patienter på egen hand skaffar icke-medicinsk CBD-olja och jag häpnade över den

det kommer inom kort andra metoder som förbättrar administration och upptag; från biofilmer som håller en buckalt given dos på plats till olika autoinjektorer. Föreläsaren lyfte också behovet av forskning på kronisk användning, efter att en undersökning på deras center visat att omkring en tredjedel av alla barn med förskriven anfallsbrytande behandling fick behandling vid eller efter varje anfall, även sådana som avstannat spontant.

MÅNGA INTRESSANTA SESSIONER

Årliga konferenser kan ibland ge ett lite stagnerande intryck, men i år kändes det ibland omöjligt att välja mellan intressanta sessioner. På de mindre sessionerna lyssnade jag på föredrag om epigenetiska mekanismer i fokala epi-

Johan Zelano, ”Purple Man” och Elinor Ben-Menachem.

lepsier, månadsrytmer i anfallsfrekvens påvisade med inplanterat EEG och modellering av epilepsi i äldre råttor. AES hade också gjort ett bra arbete med den tredje uppgiften. Trots stora konkurrerande nyheter med avslöjanden i ”Rysslandsutredningen” och bortgången av den äldre president George Bush såg jag medierapportering om neurostimulering som behandling av epilepsi och en studie från Chicago där man funnit högre anfallsfrekvens hos personer med epilepsi som bor i postnummerområden med hög brottslighet.

Nästa års AES-kongress hålls i Baltimore den 6–10 december 2019.

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

medicininstruktioner.se

- Samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
- Även som APP
- Kostnadsfritt – för dig och dina patienter

INSTRUKTIONSFILMER INOM NEUROLOGI
– epilepsi, migrän, MS och Parkinsons sjukdom –

***Ett* enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

Balansträning kan minska antalet fall vid måttlig till svår MS

Ett tidigt och ofta förekommande symtom vid multipel skleros (MS) är nedsatt balans, vilket kan förklaras med att balansen är beroende av så många olika system och funktioner i kroppen. Nedsatt balans kan leda till fall. Balansträning med hjälp av konceptet CoDuSe har visat sig förbättra balansen, minska antalet fall och förenkla vardagen för personer med måttlig till svår MS. Läs mer i denna artikel av **Anna Carling**, leg. sjukgymnast och medicine doktor vid Örebro universitet.

Fallfrekvensen för personer med MS är hög, över 50 procent av personer med MS som fortfarande har förmågan att gå ramlar inom en tremånadersperiod.[1] Risken för fraktur är även högre hos personer med MS, jämfört med friska kontroller.[2] Att förbättra balansen och på så sätt minska antalet fall är därför av stor vikt. I en översikt[3] har det rapporterats att personer med MS har en nedsatt förmåga att bibehålla ett stillastående, att sträcka sig utanför sin understödsyta samt att reagera på oväntade stimuli.[3] Ytterligare har det framkommit att även förmågan att hålla balansen då uppmärksamheten är delad är nedsatt.[4]

För att förbättra balansen för personer med mild till måttlig MS skapades ett träningskoncept som kallades CoDuSe.[5] Detta koncept innefattar tre olika kärnkomponenter; bålstabilitet (Core stability), delad uppmärksamhet (Dual task) samt sensoriskt utmanande övningar (Sensory function). Deltagarna tränar i grupp under ledning av fysioterapeut 2 gånger per vecka under 7 veckors tid, varje tillfälle är 1 timme långt. Konceptet utvärderades i en randomiserad-kontrollerad studie som inkluderade 87 personer med mild till måttlig MS. Efter träningen fanns det en statistiskt signifikant förbättring av deltagarnas dynamiska balans, mätt med Bergs balansskala, till förmån för träningsgruppen.[5] Även antalet fall minskade statistiskt signifikant från före jämfört med efter träningen.[6]

Tidigare forskning gällande balans och fall hos personer med MS har främst inkluderat personer som inte har så stor fysisk påverkan av sjukdomen (personer med ett lägre Expanded Disability Status Scale [EDSS] poäng). En systematisk översikt har jämfört effekten av träning för personer med måttlig till svår MS (högre EDSS) i 19 olika artiklar, ingen av dem utvärderar specifikt balansträning.[7] Då balansen kan

förbättras av träning för personer med mild till måttlig MS är det av intresse att undersöka om liknande effekter kan uppnås även för personer med måttlig till svår MS (EDSS 4,0–7,5).

SYFTE

Syftet var därför att utvärdera effekten samt upplevelsen av CoDuSe-balansträning för personer med måttlig till svår MS.[8,9]

METOD

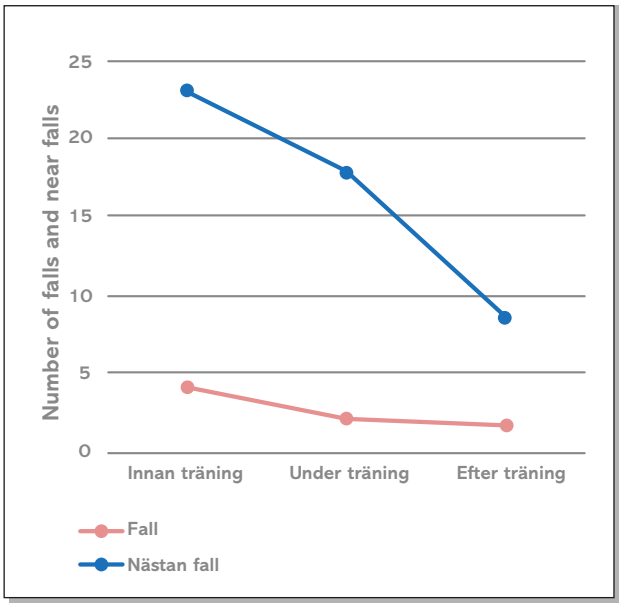
Studien var en randomiserad kontrollerad multicenterstudie där vuxna personer med MS inkluderades från sju olika centra runt om i Mellansverige (Örebro, Karlskoga, Västerås, Eskilstuna, Nyköping, Linköping samt Gävle). Deltagarna skulle fortfarande kunna gå, men inte längre än självskattade 200 meter. Studien hade en väntelistdesign; deltagarna randomiserades till antingen en tidig eller sen träningsstart, där deltagarna i den sena startgruppen agerade kontrollgrupp.

Deltagarna fick träna i grupp ledd av fysioterapeut om 2–5 personer under 7 veckors tid, 2 gånger i veckan, där varje tillfälle varade i 1 timme. Träningstimmen var upplagd så att deltagarna första halvtimmen tränade olika bålövningar i olika positioner. Resterande tid tränade de övningar som utmanar uppmärksamheten (till exempel bära ett glas eller bricka under gång) samt sensoriken (till exempel gå på ojämnt underlag eller blunda under utförandet av övning), men uppmanades samtidigt att ha fokus på bålstabiliteten i övningarna. Fysioterapeuterna ansvarade för att hela tiden hitta utmanande nivå på övningarna för deltagarna. Utöver gruppträningen fick deltagarna individuellt anpassade hemträningsövningar (2–5 stycken) som de uppmanades utföra två gånger i veckan.

”Deltagarna fick träna i grupp ledd av fysioterapeut om 2–5 personer under 7 veckors tid, 2 gånger i veckan, där varje tillfälle varade i 1 timme.”

Mätningarna skedde vid baslinje (vecka 0), direkt efter träning (vecka 8) samt sju veckor efter träningens slut (vecka 16). Mätningarna utfördes i en standardiserad ordning av en utvärderare som var blindad för allokering av grupp.

Det primära utfallsmåttet var Bergs balansskala, ett balanstest som testar balansen och där deltagarna i 14 olika uppgifter blir poängsatta mellan 0–4 poäng. Sekundära utfallsmått var andra instrument som mäter olika aspekter av balans och gång samt tre självskattningsskalor; Trunk Impairment Scale, Timed Sit-to-Stand Test, Timed Up & Go, posturalt svaj, 10 meters gångtest, 2 minuters gångtest, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, 12-item MS Walking Scale samt Falls Efficacy Scale-International. För att kunna beskriva hur långt deltagarna kommit i sjukdomsförloppet fick de fylla i en patientadministrerad EDSS-skala, som sedan tolkades till ett EDSS-poäng av en erfaren neurolog. Under hela interventionstiden fick deltagarna även fylla i en falldagbok, där de dagligen noterade antal fall samt antal nästan fall.



Figur 1. Antalet fall och nästan fall innan, under och efter träningen.

Skillnaderna mellan grupperna vad gäller mätinstrumenten beräknades med covariance pattern model och skillnaderna i fall och nästan fall före och efter intervention beräknades med Wilcoxon signed-rank test.

När hela interventionstiden var över och alla mätningar gjorda, tillfrågades drygt hälften av deltagarna om de ville delta i intervjuer, alla accepterade. Deltagarna valdes strategiskt ut för att få ett representativt urval utifrån kön, ålder, centra samt sjukdomsprogression (mätt med EDSS-poäng). Intervjun hölls på en plats vald av deltagaren. Den initiala frågan var alltid ”Du har deltagit i CoDuSe-balansträning, kan du berätta hur det var för dig?”, och uppföljande frågor ställdes i en semistrukturerad intervju med stöd av en intervjuguide.

Intervjuerna analyserades med en kvalitativ innehållsanalys.

RESULTAT

Total inkluderades 51 deltagare, 35 kvinnor och 16 män. Medelåldern var 58 år. EDSS var mellan 4,0–7,5, median 6,0.

Närvaron vid gruppträningen var hög; i median 13 tillfällen av 14 möjliga. Hemträningen uppvisade stor variation mellan deltagarna men nästan hälften utförde i snitt två pass i veckan hemma.

Den dynamiska balansen, mätt med Bergs balansskala förbättrades statistiskt signifikant i träningsgruppen ($p = 0{,}015$), jämfört med kontrollgruppen. Förbättringen på 3,65 poäng (95% CI 0.75–6,54; effektstorlek 2.53) ansågs även vara en kliniskt relevant skillnad. Övriga kvantitativa utfallsmått visade ingen statistisk signifikant skillnad mellan grup-

perna. Antal fall minskade från 4,18 före balansträningen till 1,68 efter balansträningen. Antalet nästan fall minskade från 23,2 före balansträningen till 8,64 efter balansträningen [figur 1].

I intervjuerna berättade de 27 intervjuade deltagarna hur de upplevde att vardagen blev enklare efter att ha deltagit i CoDuSe-balansträning. De beskrev hur de fick en ökad medvetenhet, kontroll samt automatisering av bålmuskulaturen. Att de fick en ökad kontroll över sin kropp var något som gjorde att deras kroppsliga självförtroende ökade, vilket i sig gjorde att vardagliga aktiviteter var både enklare och säkrare att utföra. De beskrev även hur de ramlade mindre. Att det var enklare och säkrare att utföra aktiviteter innebar att de kunde vara mer delaktiga inom olika delar av sitt liv, samt även att de kunde vara mer oberoende, både från andra personers hjälp och av hjälpmedel.

Själva träningen upplevde de som utmanande men samtidigt hanterbar. De beskrev hur träningen gav dem en ny typ av kunskap och ett nytt sätt att tänka kring träning.

”Att de fick en ökad kontroll över sin kropp var något som gjorde att deras kroppsliga självförtroende ökade, vilket i sig gjorde att vardagliga aktiviteter var både enklare och säkrare att utföra.”

DISKUSSION

Genom att träna med CoDuSe-balansträning, 14 timmar i grupp samt med hemträningsövningar, förbättrades den dynamiska balansen, antalet fall minskade samt deltagarnas vardag underlättades. Tidigare utvärdering av CoDuSe-balansträning för personer med mild till måttlig MS visade också den på förbättrad dynamisk balans[5] samt minskat antal fall[6] för deltagarna. Baserat på resultatet av de två RCT-studierna verkar CoDuSe-balansträning därför vara en träningsintervention som är möjlig för alla personer med MS som har nedsatt balans, men fortfarande besitter förmågan att gå.

Att minska antalet fall är viktigt då detta kan leda till skador,[10] eller begränsningar av aktivitet och delaktighet.[11] Tidigare studier har visat att delaktigheten är påverkad hos personer med MS, och att påverkan ökar med stigande EDSS-poäng.[12] Att öka delaktighet hos personer med MS, och särskilt de som kommit längre i sjukdomsförloppet är därför av stor vikt. Deltagarna berättade i intervjuerna hur de upplevde att de kunde vara aktiva på ett säkert sätt, vilket gjorde att de kunde vara mer delaktiga inom olika delar av sina liv. De berättade även hur de kände sig mer oberoende i vardagen, dels av andra personer, dels av hjälpmedel.

Resultaten av både den kvantitativa och den kvalitativa utvärderingen kompletterar varandra och ger en såväl subjektiv som objektiv bild över träningens effekter.

KONKLUSION

Att träna balans med CoDuSe-balansträning två timmar i veckan under sju veckors tid med tillägg av hemträningsövningar förbättrar balansen, minskar antalet fall samt förenklar vardagen för personer med måttlig till svår MS.

ANNA CARLING
Leg. sjukgymnast, Universitetssjukhuset Örebro, medicine doktor, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet
anna.carling@regionorebrolan.se

REFERENSER

1. Nilsagard Y, Gunn H, Freeman J, Hoang P, Lord S, Mazumder R, et al. Falls in people with MS--an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. Mult Scler 2015; 21(1):92-100.

2. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Neurology 2012; 78(24):1967-73.

3. Cameron MH, Lord S. Postural control in multiple sclerosis: implications for fall prevention. Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10(5):407-12.

4. Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson LG, Bostrom K. Factors perceived as being related to accidental falls by persons with multiple sclerosis. Disabil Rehabil 2009; 31(16):1301-10.

5. Forsberg A, von Koch L, Nilsagard Y. Effects on Balance and Walking with the CoDuSe Balance Exercise Program in People with Multiple Sclerosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Mult Scler Int 2016; 2016:7076265.

6. Nilsagard Y, von Koch L, Nilsson M, Forsberg A. Balance exercise program reduced falls in people with multiple sclerosis: a single-group, pretest-posttest trial. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95(12):2428-34.

7. Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. Mult Scler Relat Disord 2017; 16:31-9.

8. Carling A, Forsberg A, Gunnarsson M, Nilsagard Y. CoDuSe group exercise programme improves balance and reduces falls in people with multiple sclerosis: A multi-centre, randomized, controlled pilot study. Mult Scler 2017; 23(10):1394-404.

9. Carling A, Nilsagard Y, Forsberg A. Balance exercise facilitates everyday life for people with multiple sclerosis: A qualitative study. Physiother Res Int 2018:e1728.

10. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95(3):538-45.

11. Nilsagard Y, Carling A, Forsberg A. Activities-specific balance confidence in people with multiple sclerosis. Mult Scler Int 2012; 2012:613925.

12. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation Restriction in People With Multiple Sclerosis: Prevalence and Correlations With Cognitive, Walking, Balance, and Upper Limb Impairments. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98(7):1308-15.

Snabb och effektiv framställning av mänskliga astrocyter underlättar forskning om svåra neurologiska sjukdomar

Forskare vid Lunds universitet har utvecklat en ny bättre metod för att odla fram mänskliga astrocyter från embryonala stamceller. Den nya metoden är både enklare och avsevärt snabbare än tidigare tillvägagångssätt och kommer att underlätta forskning på astrocyters roll i neurologiska sjukdomar. Studien, som genomfördes på Stamcellscentrum inom det strategiska forskningsområdet StemTherapy, beskrivs i denna artikel av forskargruppledaren **Henrik Ahlenius** vid Lunds universitet.

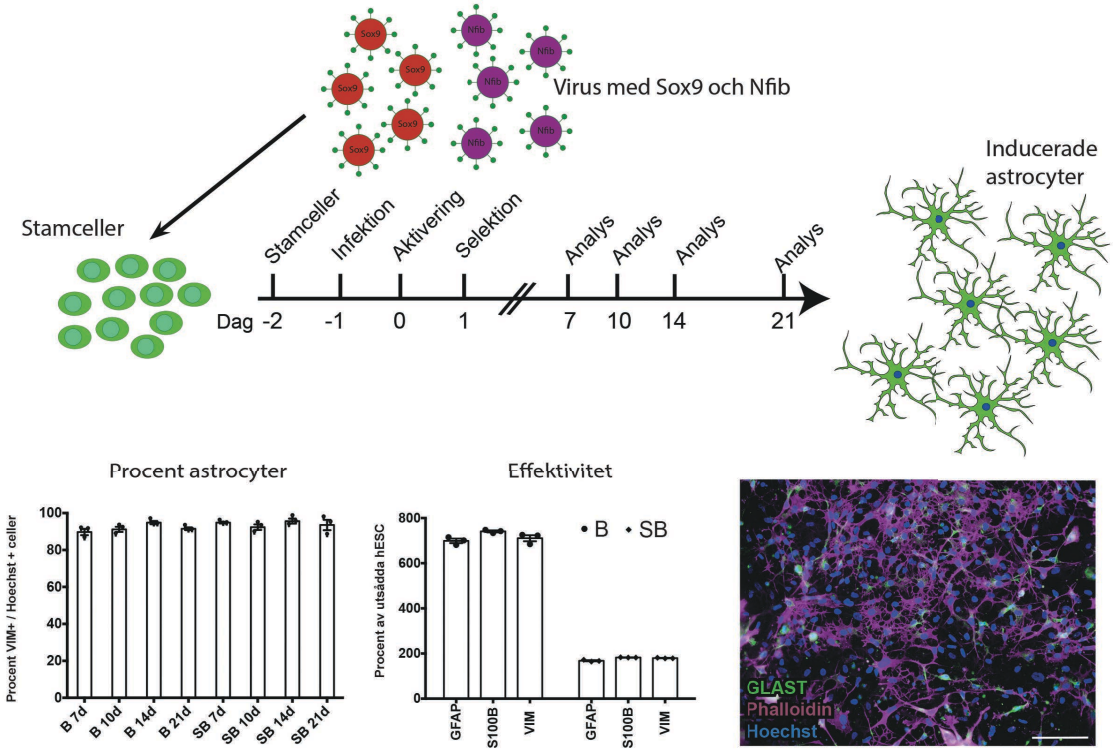
Astrocyter är den vanligast förekommande typen av gliaceller i det centrala nervsystemet hos däggdjur. Länge trodde man att dessa celler enbart hade en stödjefunktion i hjärnan som support för nervceller. Under de senaste årtionden har det dock framkommit att dessa celler har flertalet viktiga funktioner, är nödvändiga för hjärnans normala funktion och är involverade i många om inte alla neurologiska sjukdomar.[1] Bland annat tillhandahåller astrocyter näring till nervceller, de tar upp överflödiga signalsubstanser för att begränsa neurotoxicitet, de kommunicerar via kanalförbindelser, koordinerar nervcellsaktivitet, skickar kalciumsignaler genom att reglera sina nivåer av intracellulärt kalcium samt stödjer bildningen av synapser. Astrocyter kan även kontrollera vattenbalans, via vattenkanaler, och blodflöde vid sina kontakter med blodkärl vilket är en del av blod-hjärnbarriären. Astrocyter bidrar även till immunförsvaret i hjärnan; de kan till exempel svara på skador och inflammation i hjärnan genom att frisätta signaleringsmolekyler, så kallade cytokiner.

Forskning på astrocyter har till stor del begränsats till musmodeller eftersom det är svårt att få tillgång till mänsklig hjärnvävnad och att det är mycket komplicerat att odla fram dessa celler från människa. Studier har visat att det är stora och fundamentala skillnader mellan mänskliga och musastrocyter. Bland annat är mänskliga astrocyter mycket större, morfologiskt mer komplexa och kontaktar avsevärt mycket fler synapser än astrocyter i möss. Det är därför mycket viktigt att utveckla nya metoder för att framställa mänskliga astrocyter.

Pluripotenta celler såsom embryonala stamceller (ES-celler), utvunna från det tidiga fostret, och inducerat pluripotenta stamceller (iPS-celler), skapade från somatiska celler som till exempel hudceller, har förmågan att mogna ut till alla olika typer av celler i kroppen.[2,3] Sedan dessa ES-/iPS-celler isolerades och framställdes för första

”Astrocyter bidrar även till immunförsvaret i hjärnan; de kan till exempel svara på skador och inflammation i hjärnan genom att frisätta signaleringsmolekyler, så kallade cytokiner.”

Figur 1



Figur 1: Schematisk bild (övre) som visar metoden. Stamceller infekteras med virus som bär på transkriptionsfaktorerna Sox9 och Nfib, celler som uttrycker faktorerna selekteras och odlas i medium som möjliggör bildandet av astrocyter som sedan analyseras vid olika tidpunkter. Graf (nedre, vänster) som visar att över 90 procent av cellerna uttrycker det astrocytspecifika proteinet Vimentin efter 7, 14 och 21 dagar. Graf (nedre, mitten) som visar att metoden är mycket effektiv och genererar 2–7 gånger så många astrocyter (GFAP-, S100B- och Vimentin-positiva celler) som startmängden stamceller. Bild (nedre, höger) visar exempel på inducerade astrocyter färgade för astrocytmarkören GLAST och Phalloidin för att tydliggöra morfologin. Bilder från Isaac Canals, Nature Methods.

gången har flera metoder utvecklats för att odla fram olika typer av celler, bland annat astrocyter. De traditionella metoderna är dock oftast komplicerade och mycket tidskrävande. Det kan ta flera månader att få fram funktionella astrocyter från mänskliga ES-/iPS-celler.

TRANSKRIPTIONSFAKTORER INDUCERAR DIFFERENTIERING AV STAMCELLER TILL ASTROCYTER

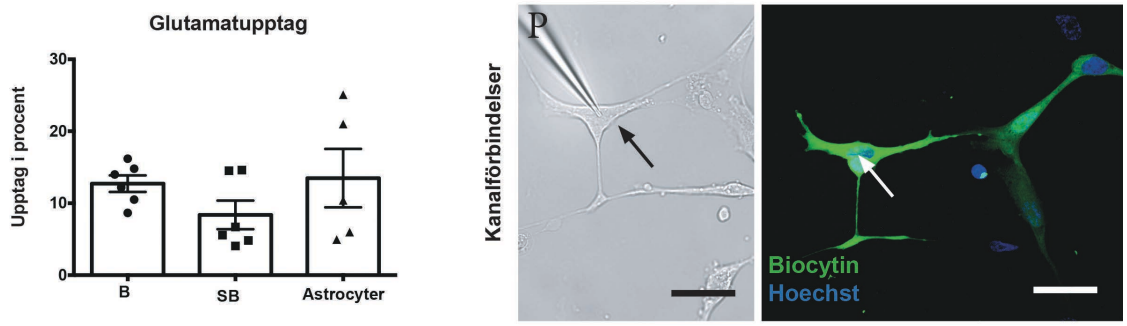
I min forskargrupp är vi intresserade av hur åldrande och neurodegenerativa sjukdomar påverkar hjärnan och dess celler. För att förstå dessa processer använder vi oss av Crispr/Cas9, den populärt så kallade gensaxen, för att introducera sjukdomsframkallande mutationer i mänskliga ES-celler som vi sedan differentierar till nervceller och på så sätt skapa modeller av dessa sjukdomar. I ett sådant projekt vi jobbar med blev det uppenbart att det inte var tillräckligt att studera enbart nervceller utan även viktigt att studera astrocyter och deras interaktion med andra celler.

Eftersom de existerande protokollen för att framställa astrocyter från stamceller är komplicerade och extremt tidskrävande bestämde vi oss för att utveckla en ny bättre metod.[4] Isaac Canals, post-doc i mitt laboratorium, är försteförfattare av studien och den som tillsammans med andra forskare vid Lunds universitet drivit projektet.

Vi baserade våra försök på tidigare resultat där överuttryck av gener och transkriptionsfaktorer som är involverade i bildningen av nervceller har visats kunna omprogrammera både hudceller och stamceller till nervceller.[5]

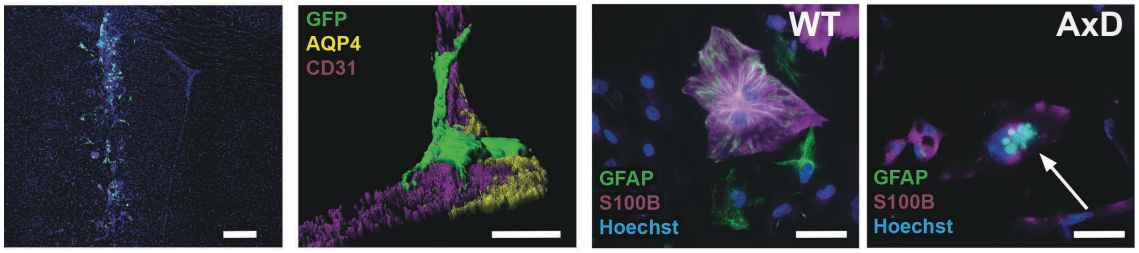
Vi identifierade först ett antal transkriptionsfaktorer (NFIA, NFIB och Sox9) som är viktiga, under embryonal utveckling, för bildandet av astrocyter och även visats kunna omprogrammera hudceller från möss till astrocyter.[6] Sedan använde vi oss av virus för att överuttrycka dessa faktorer i humana embryonala stamceller. Vi testade olika kombinationer av NFIA, NFIB samt Sox9 och kom fram till att NFIB eller NFIB tillsammans med Sox9 på ett mycket effektivt och snabbt sätt inducerade stamcellerna att bilda astrocyter [figur 1]. Man kan säga att dessa transkriptionsfaktorer driver på och påskyndar utvecklingen av astrocyter samtidigt som vi i cellodlingsmediet tillsätter faktorer som hjälper till utvecklingen. Detta gör att stamcellerna inte har något annat val än att snabbt bilda astrocyter.

Figur 2



Figur 2: Figuren visar exempel på funktionalitet hos inducerade astrocyter. Grafen (vänster) visar att inducerade astrocyter (B och SB) tar upp glutamat lika effektivt som normala astrocyter. Fas-kontrast- och fluoroscensbilder (höger) visar att inducerade astrocyter har förmågan att bilda kanalförbindelser och på så sätt kunna sprida biocytin (färgat i grönt) från cell till cell. P=pipett där biocytin injicerats. Pilarna visar den injicerade cellen. Cellkärnor är infärgade blåa med Hoechst. Bilder från Isaac Canals, Nature Methods.

Figur 3



Figur 3: Immunofluoroscensbilder som visar 1) att iAs inmärkta med GFP (gröna) överlever i mushjärnor efter transplantation. 2) Att transplanterade astrocyter (gröna) kontaktar CD31 inmärkta (violetta) blodkärl och uttrycker vattenkanalen AQP4 (gult) på karaktäristiskt sätt. 3) Att astrocyter tillverkade från normala stamceller (WT) uttrycker de astrocytspecifika proteinerna GFAP (grönt) och S100B (violett) medan 4) stamceller som bär på mutationen för Alexanders sjukdom (AxD) ger upphov till astrocyter där GFAP aggregerar. Cellkärnor är infärgade blåa. Bilder från Isaac Canals, Nature Methods.

”Att det är möjligt att framställa astrocyter på så kort tid som ett par veckor är en fantastisk förbättring av de existerande metoderna som kräver flera månader för att producera liknande celler.”

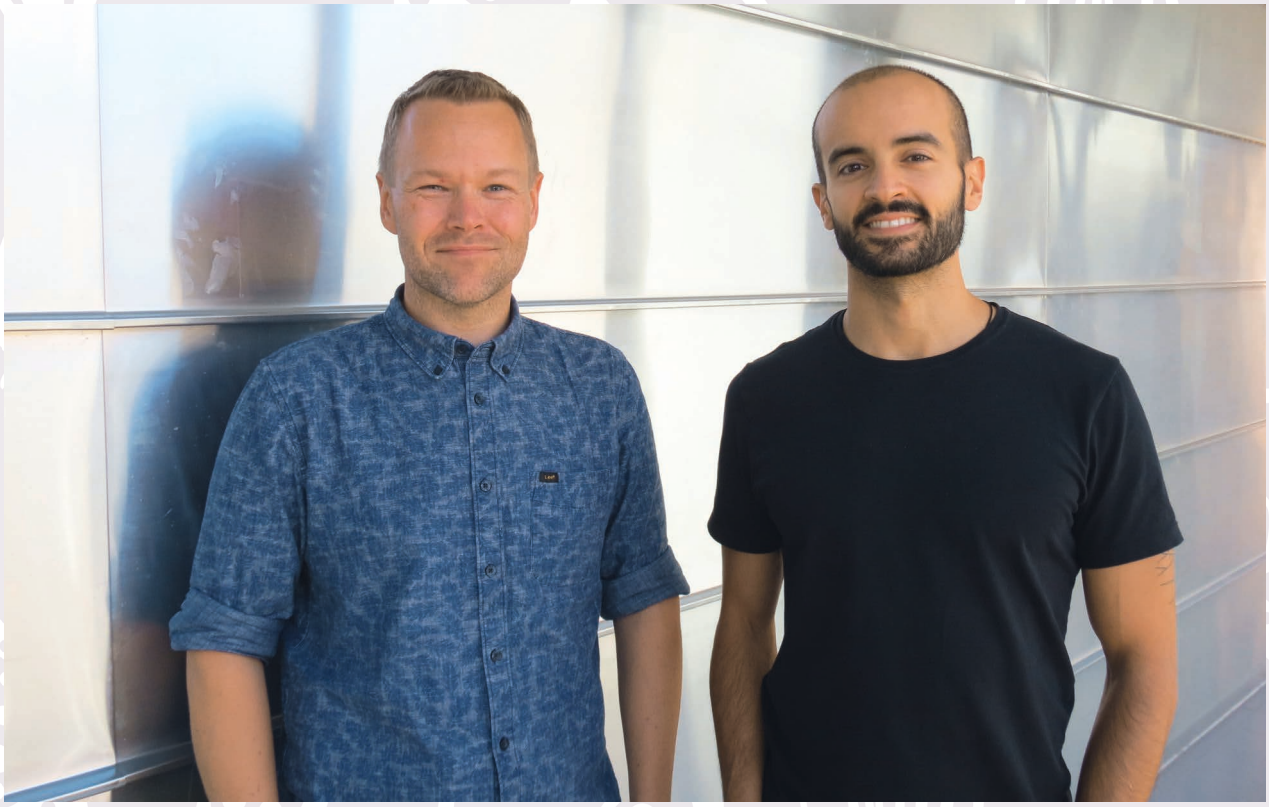
Redan efter en till två veckor hade stamcellerna dramatiskt ändrat sin morfologi till stjärnformade celler med komplexa utskott som mycket väl efterliknar morfologin hos mänskliga astrocyter. Vi kallar dessa celler inducerade astrocyter eller förkortat iAs. Att det är möjligt att framställa astrocyter på så kort tid som ett par veckor är en fantastisk förbättring av de existerande metoderna som kräver flera månader för att producera liknande celler.

INDUCERADE ASTROCYTER HAR EN LIKNANDE FENOTYP SOM HOS MÄNSKLIGA ASTROCYTER

För att säkerställa att iAs inte bara ser ut som, utan verkligen är astrocyter så undersökte vi med färgningar vilka proteiner de uttrycker. Vi kunde visa att över 90 procent av cellerna uttryckte kända astrocytmarkörer såsom GFAP, S100b och Vimentin redan efter en vecka. De uttryckte även andra viktiga astrocytmarkörer som GLAST och Aldh1l1. En annan viktig egenskap hos mogna mänskliga astrocyter är att de slutar att dela sig vilket skiljer dem från stamceller och omogna astrocyter som kontinuerligt delar sig. De astrocyter vi framställer slutar att dela sig efter 2–3 veckor, ett tecken på att de snabbt mognar.

Vi kunde dessutom visa att vår metod är mycket effektiv. Vi beräknar att två till sju gånger så många astrocyter som startmängden stamceller kan bildas med vår metod. Detta innebär att stora mängder astrocyter kan produceras på kort tid.

För att se hur väl iAs överensstämmer med astrocyter i den mänskliga hjärnan, jämförde vi genuttrycket i individuella celler med hjälp av kvantitativ singel cell-PCR. Resulta-



Forskargruppledare Henrik Ahlenius (vänster) och post-doc Isaac Canals (höger) som tillsammans med andra forskare vid Lunds universitet ligger bakom studien. Bild från Claire McKay.

ten från dessa försök visade att iAs är en homogen population av astrocyter och har ett genuttryck som mycket väl liknar det hos astrocyter framodlade från kirurgiskt avlägsnad hjärnvävnad från patienter.

HAR SAMMA FUNKTIONER SOM MÄNSKLIGA ASTROCYTER

Som nämnts tidigare har astrocyter många och viktiga funktioner i den mänskliga hjärnan. Om de celler vi framställer skall ha någon nytta för forskning och eventuella framtida behandlingar måste de vara funktionella. Vi testade därför om de astrocyter vi framställer med vår metod uppvisar dessa funktioner samt jämförde dem med normala astrocyter. Resultaten visade att iAs kan utföra alla testade funktioner på liknande sätt som astrocyter från den mänskliga hjärnan. De kan bland annat återuppta glutamat, bilda kanalförbindelser, skicka kalciumsignaler, svara på inflammationsstimuli genom att utsöndra cytokiner och stödja bildningen av synapser mellan nervceller [figur 2]. Detta är ännu ett bevis för att de celler vi framställer verkligen är astrocyter och ett mycket viktigt framsteg eftersom vi nu på ett bättre och enklare sätt kan studera dessa processer.

KAN ANVÄNDAS FÖR TRANSPLANTATION

Det mest betydande användningsområdet för stamcellsderiverade astrocyter är för forskning på deras normala funktion och för att studera sjukdomar. De skulle dock teoretisk även kunna användas för transplantation till hjärnan vid sjukdomar där astrocyter dör eller skadas. Vi testade därför om de astrocyter som vi framställer har möjlighet att överleva och integrera i hjärnan på möss efter transplantation.

Vi injicerade iAs i hjärnan på både nyfödda och vuxna immundefekta möss och analyserade hjärnorna efter en till tre månader. Dessa försök visade att iAs överlevde både i hjärnan hos nyfödda och vuxna djur, att de fortsatt hade astrocytlik morfologi och uttryckte astrocytspecifika proteiner. Vi visade även att de integrerat i hjärnvävnaden eftersom de även efter transplantation hade funktionella kanalförbindelser med både transplanterade och endogena celler i mushjärnorna. De transplanterade cellerna visade även tecken på att ta del i blod-hjärnbarriären eftersom de ofta hade utskott som kontaktade blodkärl. I dessa kontakter uttryckte de också vattenkanaler på ett för astrocyter korrekt sätt. Att iAs kan överleva och integrera i hjärnan på möss stödjer ytterligare vår slutsats att de är likvärdiga normala mänskliga astrocyter och att de i framtiden potentiellt skulle kunna användas terapeutiskt [figur 3].

GER NY KUNSKAP OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Eftersom vi är intresserade av att skapa modeller av neurologiska sjukdomar var det viktigt för oss att bevisa att de astrocyter vi skapar verkligen kan efterlikna symtom hos patienter. Vi valde därför att studera Alexanders sjukdom, en demyelinerande sjukdom som uppstår på grund av mutationer i en gen som specifikt uttrycks i och orsakar problem i astrocyter. Även om astrocyter sannolikt är involverade på ett eller annat sätt i alla neurologiska sjukdomar, så är Alexanders sjukdom en av de få där det är klart att problemet ligger i astrocyterna.

Vi använde oss av CRISPR/Cas9 för att introducera en sjukdomsframkallande mutation i den astrocytspecifika genen GFAP i mänskliga embryonala stamceller. Sedan an-

vände vi oss av vår metod för att tillverka astrocyter från normala och muterade stamceller. När vi sedan jämförde dessa såg vi att det bildades proteinaggregat innehållande GFAP i de muterade cellerna men inte i de normala astrocyterna. Aggregering av GFAP är ett av de mest tydliga tecken på Alexanders sjukdom i patienter och detta kunde alltså återspeglas med vår metod. Vi kunde även visa att uttrycket av vissa gener och kalciumsignalering var annorlunda i muterade jämfört med normala astrocyter, något som har föreslagits vara förändrat i patienter med Alexanders sjukdom.

Dessa försök visar att vår metod kan användas för att generera betydande ny kunskap om sjukdomsmekanismer, skapa modeller av och utreda astrocyters roll i neurologiska sjukdomar.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis har vi utvecklat en överlägsen metod för att snabbt och effektivt generera mänskliga astrocyter från embryonala stamceller. Dessa inducerade astrocyter är mogna, fullt funktionella och efterliknar mycket väl astrocyterna i den mänskliga hjärnan. De kan användas för transplantation och för att skapa cellbaserade modeller av sjukdomar i hjärnan. Vår metod kommer att bli mycket viktig för forskningen på astrocyters normala funktion och deras roll i neurologiska sjukdomar.

Studien har redan haft stor internationell genomslagskraft, många laboratorier runt om i världen börjar nu använda vår metod och detta har lett till flertalet spännande samarbeten. I min grupp kommer vi nu att använda vår metod för att studera astrocyters roll i svåra neurologiska sjukdomar såsom åldersrelaterade demenssjukdomar och demyelinerande sjukdomar.

HENRIK AHLENIUS
PhD, docent, Lunds Stamcellscentrum, Lunds universitet
henrik.ahlenius@med.lu.se

REFERENSER

1. Molofsky AV, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. Genes Dev 2012; 26:891-907.

2. Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131:861-872.

3. Thomson JA, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282:1145-1147.

4. Canals I, et al. Rapid and efficient induction of functional astrocytes from human pluripotent stem cells. Nat Methods 2018.

5. Ang CE, Wernig M. Induced neuronal reprogramming. J Comp Neurol 2014; 522:2877-2886.

6. Caiazzo M, et al. Direct conversion of fibroblasts into functional astrocytes by defined transcription factors. Stem cell reports 2015; 4:25-36.

VIMPAT® lakosamid

VIMPAT® lakosamid

Ett behandlingsalternativ i monoterapi och tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 4 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi[1]

FRÅN 4 ÅR

ÄVEN MONOTERAPI

- Låg interaktionspotential[1]
- 3 beredningsformer tillgängliga (1:1 doskonvertering)[1]
- Initiering av Vimpat® kan ske med laddningsdos[1*]

***** Laddningsdos rekommenderas ej för barn och ungdomar under 50 kg.
Referens: 1. Vimpat® Produktresumé, juli 2018.

Vimpat® (lakosamid). Övriga antiepileptika (N03AX18). Rx. **Indikation:** Vimpat är indicerat som monoterapi och tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 4 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Känt AV-block II eller III. **Varningar och försiktighet:** Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel, vilken kan öka förekomsten av olyckshändelser eller fall. Därför bör patienterna rådas till försiktighet tills de vet hur de reagerar på läkemedlet. Säkerhet och effekt för pediatriska patienter med epilepsisyndrom, där fokala och generaliserade anfall kan samexistera, som behandlas med lakosamid har inte fastställts. Dosrelaterad förlängning av PR-intervall har observerats med lakosamid i kliniska studier. Lakosamid ska användas med försiktighet till patienter med kända konduktionsstörningar, svår hjärtsjukdom (t.ex. hjärtinfarkt eller hjärtsvikt i anamnesen), hos äldre patienter eller när lakosamid används i kombination med läkemedel som förknippas med PR-förlängning. AV-block II eller högre har rapporterats efter marknadsföringen. Patienter bör känna till symtomen på AV-block II eller högre (t.ex. långsam eller oregelbunden puls, känsla av att vara yr och svimfärdig) och symtomen på förmaksflimmer och -fladder (t.ex. hjärtklappning, snabb eller oregelbunden puls, andnöd). Patienter bör rådas att söka medicinsk rådgivning om något av dessa symtom uppträder. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för lakosamid. Patienter bör därför övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Lakosamid ska endast ges till vuxna och pediatriska patienter med gravt nedsatt leverfunktion när den terapeutiska nyttan förväntas överväga eventuella risker. Vimpat sirap innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E219) vilket kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Vimpat sirap innehåller sorbitol (E420). Patienter med det sällsynta ärftliga tillståndet fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Vimpat sirap innehåller aspartam (E951), en källa till fenylalanin, vilket kan vara skadligt för människor med fenylketonuri. Vimpat sirap och infusionsvätska innehåller natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost. **Trafik:** Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel och dimsyn. Således ska patienterna rådas att inte köra eller använda potentiellt farliga maskiner tills de vet hur lakosamid påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter. **Interaktioner:** Lakosamid bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med läkemedel som förknippas med PR-förlängning (t.ex. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin och pregabalin) och hos patienter som behandlas med klass I-antiarrytmika. Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med starka hämmare av CYP2C9 (t.ex. flukonazol) och CYP3A4 (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) vilka kan medföra ökad systemisk exponering för lakosamid. Sådana interaktioner har inte fastställts *in vivo*, men är möjliga baserat på *in vitro*-data. Starka enzym-inducerare såsom rifampicin eller Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan minska systemisk exponering av lakosamid i måttlig grad. Därför bör initiering eller utsättning av dessa enzyminducerare ske med försiktighet. Även om data beträffande interaktion mellan lakosamid och alkohol saknas så kan en farmakodynamisk effekt inte uteslutas. **Graviditet och amning:** Det finns inga adekvata data från användning av lakosamid hos gravida kvinnor. Den potentiella risken för människa är okänd. Lakosamid ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Det är okänt om lakosamid utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Djurstudier har visat utsöndring av lakosamid i bröstmjölk. För säkerhets skull ska amning avbrytas under behandling med lakosamid. **Läkemedelsform och styrkor:** Filmdragerade tabletter 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg. Sirap 10 mg/ml. Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml. **Förmån:** Tabletter (F), sirap (F), infusionsvätska, lösning (EF).**Särskilda förvaringsanvisningar:** *Sirap:* Förvaras i skydd mot kyla. *Infusionsvätska, lösning:* Förvaras vid högst 25 °C. **För övrig information och aktuella priser se www.fass.se**. Enligt produktresumé 2018-07-26. UCB PHARMA AB, Klarabergsgatan 29, 1112 Stockholm, www.ucb.com **Innehavare av godkännande för försäljning:** UCB Pharma S.A, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgien

Inspired by patients.
Driven by science.

UCB Pharma AB
Klarabergsgatan 29, 111 21 Stockholm
tel. 040-29 49 00

SE-P-V-EPOS-1900002, 1. Februar 2019, NPN

Hongkong, 5–9 oktober 2018, ***del 2***

International Congress of Parkinson's disease and movement disorders

MDS 2018 gick av stapeln i Hongkong och samlade i oktober cirka 4.000 delegater från hela världen. **Örjan Skogar**, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl fick det delas upp i två artiklar. I förra numret av Neurologi i Sverige publicerades Del 1 och här kommer Del 2.

Neurokirurgi: Update
Patricia Limousin, Jose Obeso och Andres Lozano var föreläsare i detta ämne. Med bättre imaging-tekniker, övergång till att i ökad utsträckning ha sövda patienter istället för vakna, peroperativ MRI, förbättrade möjligheter till internetbaserade lösningar för programmering och justering samt med mindre och laddningsbara batterier har det skett tekniska innovationer de senaste åren. Till detta kommer förfinad teknik till riktad stimulering i olika riktningar från varje pol. Sist men inte minst den för patienterna så ofta önskade MR-guided focused ultrasound (FUS)-behandling. Även så kallad ultrahög frekvensstimulering har gett positiva resultat. 2016 presenterades resultat av en randomiserad studie med focused ultrasound thalatomi vid essentiell tremor (Toronto, Canada). Kontrollerna fick så kallad sham-behandling. Tremor-score minskade ordentligt första månaden och kvarstod väsentligen i 12 månader i aktiva gruppen. Ingen effekt i sham-gruppen. Boutet et al har presenterat fler resultat 2018 i tidskriften Brain. Med imaging-teknik har man mycket exakt kunnat lokalisera var i VIM respektive. nucleus ventro caudalis man ska applicera energin för bäst outcome. Även lokalisationer där man hade erhållit bieffekter som påverkan på tal, pares eller parestesi har nogsamt identifierats. Posteriorventrala kanterna av VIM ger bäst outcome.

MRI-baserad programmeringsteknik har möjliggjort att patienter är nedsövda vid klassisk DBS. Utvecklingen går mot att fMRI kan utgöra en hjärnsignatur för framgångsrik programmering, det vill säga man kan redan peroperativt med fMRI se slutresultatet avseende effekter på symtomen. Man är på väg mot en effektiv skuggmarkör på klinisk outcome och kan spara tid i framtiden på reprogrammering postoperativt.

Freezing of gait
Junior Lectures Awards är alltid spännande att ta del av. Eli Matar, PhD candidate från University of Sydney, redogjorde för freezing of gait. Både patienter och vårdgivare känner till utmaningarna i detta ibland så svåra tillstånd. Just dörröppningspassageproblem har i detta arbete utgjort grunden för en digitaliserad studie. Vi känner till att kortikala system via striatum, GPi , STN och thalamus med inflytande från cerebellum (MLR) och vestibulära kärnor utövar inflytande på centrala spinala generatorer för gångcykeln.

Med ”virtual reality” VR, kan hindren för studier delvis övervinnas. Flera studier i tidskriften Brain har publicerats med denna teknik som grund. 19 patienter med freezing of gait studerades. Med 3TMRI-avbildningsteknik och virtuell dörröppning framför ögonen och med dynamisk fotregistrering kan man studera tidpunkten för maximal fotstegslatens och hur detta korrelerar med upptaget i CNS. En reducerad så kallad BOLD-signal i supplementära/presupplementära motorarean var korrelerad med en ökad latens vid virtuell passage av en dörröppning. ”Hyperdirect pathway” från pSMA (cortex) till STN utgör det intressanta området. I konklusionen nämner denne unge forskare möjligheten att detta område kan utgöra mål för framtida behandlingar av tillståndet.

Evolution of Motor and Non-Motor Manifestations in prodromal Parkinsonism var temat för “vår egen” vinnare av Junior Lectures Award, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, vars avhandling genomfördes vid Karolinska Institutet för några år sedan. Den fortsatta karriären har skett vid Montreal Neurological Institution, Canada.

Med analyser av Montreal iRBD-cohort har han kunnat följa prodromalförloppet för ett antal individer (55/154) som under åren 2004–2017 konverterade från REM sleep behaviour disorder till Parkinsons sjukdom. Tidigaste premotorsymtomen befanns vara hyposmi, REM-sömnstörning och dysautonomi. Sublima motoriska symtom debuterar 5–6 år före diagnos och i denna studie befanns mild cognitive impairment debutera ungefär fem år före fenokonversion till Parkinsons sjukdom. Bilden stämmer med de staging-modeller som tidigare presenterats och kan starta upp till två decennier före motorisk symtomgivande Parkinsons sjukdom.

Vad är hjärnorganoider?
Kanske en bättre modell av hur hjärnans sjukdomar ska studeras? 2-D-cellkulturer, postmortala studier av human hjärna respektive djurmodeller som befinner sig långt från humana organ evolutionärt har sina respektive ”pros and cons”. En artificiellt odlad hjärna som liknar ett organ fick 2015 utmärkelse som en ”breakthrough technology”. Men hur efterlikna ett organ med 87 miljarder neuron av olika typer, triljoner av synapser, en vikt på cirka 1,5 kg och med 170.000 km myeliniserade fibrer?

Humana embryonala stamceller har en förmåga att själva skapa neurala ”rosetter” som påminner om neuralrör. 2012 skapades den först optiska globorganoiden med såväl tappar som stavar i retina. 2013 lanserades av Lancaster et al födelsen av den första hjärnorganoiden, som kultiverats under lång tid och där självorganisering ledde till strukturer som påminde om såväl meninger, retina, cortex. Jo et al presenterade 2016 ”midbrain organoids” av speciellt intresse för aktuella forskningsområden.

Dessa organoider innehåller autentiska dopaminerga neuron och neuromelanin bildas i dessa organoider. Detta finns i postmortala humanhjärnor men ej i organoider från möss. Sannolikt kan

studier på denna typ av skapade vävnader som är organliknande utgöra ett värdefullt tillskott i studier som handlar om sjukdomsmodifierande terapier. Human Midbrain-Like Organoids (hMLOs), kan komma att användas i parkinsonstudier som avser gliacellpatologi, alfasynukleinaggregation, Lewy body-formering, abnorm TH-neuron elektrofysiologi, förlust av neuromelanin och för tidig dopaminneurondöd (Jo et al 2018). Man har påvisat den minskade dopaminproduktionen hos hMLOs med parkinsongenmutationer, även sett Lewy body-formering, allt detta är lovande för den fortsatta forskningen! Färska exempel på när dessa organoider användes i screeningen för terapier var vid ZIKA-virusspridningen för något år sedan och det understryker dess användbarhet. Svagheter är ju avsaknad av vissa celltyper, omogenhet, heterogeniciteten i preparaten och avsaknaden av vaskularisering. Genom tillsatser av oxidativa stressorer, premature aging disease genes eller expansion av cellkulturtiderna är exempel på att endast fantasin tycks sätta gränser för möjligheterna. Etiska aspekter på detta artificiella liv diskuterades under föredraget. I konklusionen framgick dock att denna relativt nya teknik inte ersätter andra *in vitro*- och *in vivo*-modeller utan utgör ett komplement. Att tydliga begränsningar finns men samtidigt opublicerade data där man ser att kännetecken för Parkinsons och Alzheimers sjukdom tydligt kan reproduceras i dessa organoider.

Avancerad farmakologisk behandling vid Parkinsons sjukdom

Vad nytt inom avancerad behandling förutom det som skrivits angående djup hjärnstimulering och ultraljud? TOLEDO-studien återkom i några sammanhang. Eftersom dopaminagonisten apomorfin funnits på marknaden och började användas mot Parkinsons sjukdom redan 1952 (sic!) har det varit ont om ordentliga jämförande fas 3-studier. I TOLEDO-studien som publicerades i The Lancet Neurology (September 2018, Vol.17(9), pp.749-759) rekryterade 23 europeiska centra parkinsonpatienter med minst 3 års duration och i komplikationsfas, det vill säga ej fullt kontrollerbara on-off-fluktuationer. Patienterna randomiserades till behandling med placeboinfusion eller med 3–8 mg/h apomorfin under 16 av 24 timmar under 12 veckor följt av en öppen studie upp till 52 veckor. Resultaten kan sägas bekräfta den tidigare erfarenheten. Apomorfininfusion i medeldos 4,68 mg/h minskade off-tid med 2,47 timmar per dag jämfört med placebo. Att notera är att även placeboarmen minskade rapporterad off-tid, men betydligt mindre (knappt en timme).

Ny teknisk utrustning, utveckling av pumpar och infusionsset presenterades också på kongressen. Neria guard® förenklar handhavandet för subkutan infusion och är både lättare och mer användarvänlig. Väl så viktigt för den enskilde patienten! Information om den alldeles nyregistrerade entakaponförstärkta levodopagelen vid ”duodopabehandling” är intressant (Legicon®). Nyligen presenterades resultat från en 48 timmars studie där man visade sig kunna minska levodopakomponenten med cirka 35 procent. För övrigt en del av en avhandling från Uppsala universitet (Maria Senek) och publicerad i Movement Disorders 2017. Att det svenska Läkemedelsverket godkänner Legicon®, det vill säga detta preparat där levodopa/ karbidopa kombineras med entakapon för att kunna reducera volymer och därmed också kunna minska pumpstorlek, beskrevs redan i nr 3 av denna tidskrift. Nu möjliggörs 24 timmars behandling och längre pumpuppehåll vid till exempel duschning, kommenterade Dag Nyholm i artikeln.

Biomarkers

Ja, detta var ju ett av årets teman för MDS. Brit Molenhauer, Paracelsus-Elena Clinik i Kassel, Tyskland inledde förtjänstfullt med följande reflexioner:

Varför behöver man biomarkörer för Parkinsons sjukdom? *Patient-/familjeperspektivet*: För diagnostisk säkerhet, hur länge kommer jag att kunna arbeta/ vara aktiv? Vilken är risken för mina barn? *Läkarperspektivet*: Korrekt diagnos (typisk/atypisk Parkinsons sjukdom), progressionstyp? Patientsvar på farmakologisk behandling. *Industrin*: Diagnos, responders–non responders, objektiv outcome osv vid studier.

Diagnos-, progression-, risk- och förloppsmarkörer bör vara tillförlitliga, enkla, billiga med sensitivitet och specificitet på över 80 procent.

Tyvärr ser inte verkligheten helt ut så. Ett typexempel på en klassisk parkinsonpatient från egna kliniken där diagnos stöddes av såväl polysomnografi, DatSCAN, MRI Sniffing-test, ultraljud av hjärnan och svar på levodopa visade sig vid obduktion ha en annan intracerebral fördelning av Lewy bodies och uppfyllde alltså inte kriterierna för säkerställd Parkinsons sjukdom. Så svårt kan det vara vid dessa heterogena tillstånd. Low clinical diagnostic accuracy under de första fem åren konstaterades i en publicerad studie av Charles H. Adler.

Använder vi fel markörer? Borde vi använda vävnadsbiopsier, kognitiva tester, NMS, högupplöst MRI, aSYN-SPECTscan istället eller också?

Parkinson’s Progression Marker Initiative (PPMI) undersöker prospektivt *de novo* eller possible Parkinson’s Disease (omedicinerad med positiv DatSCAN) under fem år motorisk utveckling, kognitiv testning, luktsinne, DatSCAN, DNA, RNA, blod- och urinprover samlas liksom CSF vid 6, 12 månader och sedan årligen och jämförs med 200 kontroller utan Parkinsons sjukdom. Publiken uppmuntrades att själv logga in på www.ppmi-info.org där data kan laddas ner eller beställas – och bli biomarkörforskare! S4 (Systematic Synuklein Sampling Study) är ett annat initiativ för biomarkers-forskning och innefattar 60 parkinsonpatienter (20 mild, 20 medel och 20 svår Parkinsons sjukdom) samt 20 kontroller. Här tas även salivprov, submandibularisbiopsi och colonbiopsi för analys av just alfasynuklienopati. Denna multicenterstudie genomföres i USA.

Utmaningarna med bra biomarkörer vid movement disorders är den kliniska och genetiska variabiliteten, svårigheterna med klinisk diagnostik under de första åren, samsjuklighet och polyfarmaci. Till detta kommer naturligtvis i viss mån de inneboende variabiliteterna i den tekniska mätutrustningen. Douglas Galasko, San Diego kompletterade föreläsningen med en uppdatering kring ”current and future body fluid and tissue biomarkers”. Alfasynukleinbiomarkörer identifieras i CSF, blod, saliv och vävnadsbiopsier. Alfasynuklein

är sänkt i CSF vid Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och Lewy bodydemens men höjt i Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (Mollenhauer 2011). Hur pass bra är alfasynuklein för förloppsbeskrivning? Tyvärr inte så bra, man ser lägre nivåer redan i prodromal Parkinsons sjukdom men korrelerar sedan ej särskilt bra med progression mätt med UPDRS-skalan eller DatSCAN-fynd. Studier på en undergrupp av alfasynuklein, P-ser129, har i CSF visat höjda halter vid Parkinsons sjukdom och sänkta vid multipel systematrofi och progressiv supranukleär pares. Här krävs dock upprepning av studien för validering av resultaten. Alfasynuklein har också en reliabilitetsvariation på 5–20 procent mellan laboratorier (Mollenhauer 2018). Man har också tittat på exosomer och alfasynuklein. Exosomer frisätts från kroppens alla celler och är ett intercellulärt signalsystem. Man förväntar sig att exosomer kommer att kunna användas inom både diagnostik och terapi. S4-studien som beskrevs ovan har visat att alfasynuklein hittas i 14 procent, 24 procent och 56 procent i colon-, hud- respektive submandibularisbiopsier.

En annan markör som studeras är neurofilament light i CFS. Gaetani visade 2018 och Magdalinou ett par år tidigare att detta ej är förhöjt vid Parkinsons sjukdom, men väl vid progressiv supranukleär pares, kortikobasalt syndrom och multipel systematrofi.

Studier är sedan tidigare genomförda i Sverige (Hansson et al) vad avser de förhöjda halter man ser av neurofilament light vid Alzheimers sjukdom (Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. EMBO Moi Med 2016).

Proteom, ett begrepp som myntades på 1990-talet och som innefattar studier av alla de proteiner som en organism eller ett system kan producera och som varierar över tid och stresstatus. Även vid Alzheimers sjukdom, Lewy bodydemens och Parkinsons sjukdom har detta studerats.

Sammanfattningsvis är CSF-biomarkörer som föreligger vid samtidig Alzheimers sjukdom relevant även vid progress av Parkinsons sjukdom men i övrigt saknas fortfarande prediktiva och prognostiska markörer för Parkinsons sjukdom.

Diagnostiska MRI-markörer vid Parkinsons sjukdom:
Utgjorde en del av presentationen av Antonio P. Strafelia, University of Toronto, Canada. Påvisande med neuromelaninkänsliga signaler, järninnehåll i hjärnan och volymförändringar i substantia nigra har visat excellent diagnostisk säkerhet.

Monitorering
I samma härad som biomarkörer ligger monitorering och en av de postrar som lyftes fram i finalen av kongressen var "The Blue Sky project". Man genomför i ett flerstegsförfarande algoritmer för såväl motor- som icke-motorsymtom inom ramen för fyra studier. Bärbara sensorer för såväl övre som nedre extremiteterna (!) och i kombination med taltester, EKG- och EMG-monitorering samt ADL-övningar under hel medicineringscykel på sex timmar i laboratoriemiljö (Poster 1096). Data kommer att användas för att skapa algoritmer för svårighetsgrader av motor- och icke-motorsymtom.

HUNTINGTONS SJUKDOM

Ingen MDS-kongress utan en update i närmandet till behandling av Huntingtons sjukdom. Christopher Ross beskrev de senaste kriterierna för diagnostik, kliniskt naturalförlopp och imaging. Chorea, dystoni, ataxi och senare bradykinesi och rigiditet parallellt med försämring i exekutiva funktioner (subkortikalt) följt av global demens (kortikalt). Emotionella och affektiva störningar. Känt är att antal repetitiva mutationer av CAG i huntingtongenen ökar penetransen för Huntingtons sjukdom och ger också en ganska exakt fingervisning om insjuknandeålder. Prodromal respektive presymtomatisk Huntingtons sjukdom har blivit lättare att identifiera parallellt med att fler besläktade individer låter sig gentestas. Detta hoppas man nu kunna utnyttja i behandlingsförsök på samma sätt som man inom Parkinsons sjukdom söker vägar för så tidig behandling som möjligt, det vill säga innan klinisk diagnos. Med imaging-studier har man visat att förändringar i striatum startar mer än 10 år före diagnos (= före motoriska symtom). Hur sprids patologin intracerebralt? Från striatum mot cortex? Jämför Braaks teori. En prionliknande spridning tycks vara gemensam för neurodegenerativa sjukdomar. På senare tid har man i MRI-studier också sett atrofi av vit substans som omger vissa kortikala regioner. Graden av atrofi i striatala delar svarar väl mot klinisk svårighetsgrad av sjukdomen.

Man önskar starta behandling hos patienter med >39 repetitiva CAG cirka 10 år före klinisk diagnos, kanske vid 30 istället för 40 års ålder. Beverly Davidson föredrog från "Bench to bedside". Hans take home-messages blev att även om biomarkören PET med racloprid är bra så har den överträffats av resultaten av studier med PED10A som tidigast kan urskilja förändringar i striatpallidala banor. Formering av korta huntingtinproteinfibrer, så kallade HTT, föregår ackumulering av andra patologiska proteiner och koncentrationen av så kallad mHTT i CSF korrelerar med detta. Just nu pågår fas 1–2-studier (RG6042) med intratekala injektioner dag 1, 29, 57 och 85 med en 15 veckors uppföljning. Substansen är en så kallad antisense oligonukleotid med syfte att förstöra alla former av mutant huntingtinprotein (mHTT). Forskning pågår för att skapa "pseudoexoner" med splittrande egenskaper mot såväl RNA- som DNA-sekvenser. Man föreslog utveckling av CRISPR/Cas9-metodik för att reducera den mutanta allellen (huntingtongenen) medan den friska lämnas orörd. Ett take home-message var att detta angreppssätt förefaller mycket lovande!

ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

Neurologiveckan

13–17 maj 2019 i Malmö/Lund

Nytt för i år!

Varje sällskap anordnar en basföreläsning inom sitt respektive område på 45 minuter som hålls på onsdagen i en parallell föreläsningssal. Föreläsningen kommer vara en översiktsföreläsning om huvudsjukdomen och är riktad till annan vårdpersonal än läkare, tex sjuksköterskor, undersköterskor och vårdadministratörer. Dessa föreläsningar hålls på onsdagen. På torsdagen och fredagen hålls omvårdnadsprogrammet och program för vårdadministratörer.

Svenska Neurologföreningen anordnar, tillsammans med lokala organisatörer i Malmö/Lund, Neurologiveckan den 13-17 maj 2019. Mötet kommer att äga rum på Scandic Triangeln i Malmö. Övergripande tema blir denna gång ”Brobyggande”. Programmet kommer att lyfta fram den starka utvecklingen inom diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar, med ett både multidisciplinärt och multiprofessionellt perspektiv.

Liksom de senaste Neurologiveckorna i Göteborg och Karlstad så kommer det att bli en intensiv och mångfacetterad vecka! Vi bygger vidare på konceptet från Karlstad med flera olika program för ST-läkare, neurologer, omvårdnads- och rehabiliteringspersonal samt vårdadministratörer.

Veckan inleds med en ST-dag med tema sömn, ett ämne vi hoppas ska tilltala många. ST-dagen är som tidigare endast öppen för ST-läkare. Specialistsällskapen kommer liksom tidigare att arrangera sina mycket uppskattade halvdagar. Nytt för i år är att sällskapen även kommer att anordna översiktsföreläsningar för vårdpersonal under hela onsdagen.

Neurologin i Malmö/Lund ingår i en gemensam sektion inom Skånes universitetssjukhus, nära integrerad med rehabiliteringsmedicin som ingår i samma verksamhetsområde.

Det finns en mycket stark forskningstradition inom sjukhuset och Lunds universitet, med internationellt erkänd forskning inom både preklinisk neurovetenskap och klinisk neurologi. Det lokala programmet kommer att ha temat ”Ny teknik ger ny klinik”. Lokala arrangören erbjuder också två parallella program under hela torsdagen och fredag förmiddag; ett för vårdadministratörer omfattande bland annat utvecklingen av det nya digitala vårdsystemet som nu utvecklas inom Region Skåne; ett för omvårdnadspersonal och andra hälsoprofessioner med fokus på bland annat tvärprofessionellt omhändertagande från insjuknandet till livet med sjukdomen.

Lokalen blir Scandic Triangeln, mitt i centrala Malmö och beläget ovanpå tågstationen Triangeln. Det är mycket lätt att ta sig hit med både tåg och flyg. Det sociala programmet planeras för fullt och kommer att äga rum i både Malmö och närbelägna Lund. Malmö är känt för sina fina parker, badstrand och många spännande matställen, från Sveriges bästa falafel till Michelinkrogar. Det kommer att finnas utomordentliga möjligheter till att umgås och nätverka med kollegor från hela landet.

Sammantaget är detta en vecka du inte bör missa!

Svenska Neurologföreningen och Neurologisektionen i Malmö/Lund önskar er alla varmt välkomna till den traditionsenliga Neurologiveckan i maj 2019!

Christer Nilsson
Sektionschef neurologi
Skånes universitetssjukhus

Shala Berntsson
Ordförande SNF

Caroline Ingre
Vetenskaplig sekreterare SN

läs mer på www.neurologiveckan.se

Neurologiveckan
13–17 maj 2019 i Malmö/Lund

Preliminär programöversikt

Måndag 13 maj	Tisdag 14 maj	Onsdag 15 maj	Torsdag 16 maj	Fredag 17 maj
	Välkomna!	Morgonaktivitet	OBS! Start 08.00	
	08.00 Start ANS Tema: Stroke	08.30 Start Parallella program: SWEMODIS Tema: Update diagnostik och avancerad terapi vid Parkinsons sjukdom. Basföreläsningar	08.00 Start Parallella program: Epilepsisällskapet Tema: Status epilepticus Omvårdnadsprogram Vårdadministratörer	08.30 Start Parallella program: Huvudvärkssällskapet Tema: Nyheter och nya riktlinjer inom huvudvärk Omvårdnadsprogram Vårdadministratörer
10.00 Start ST-dagen Tema: Sömn	10.00 Fika ANS forts.	10.00 Fika Parallella program forts.	9.30 Fika Parallella program forts.	10.00 Fika Parallella program forts.
12.00-13.00 Lunch	12.00 Lunch	12.00 Lunch	11.30 Lunch	12.00 Avslutning
ST-dagen forts.	SNEMA Tema: Polyneuropatier	Parallella program: Lokala arrangören Tema: Ny teknik ger ny klinik Basföreläsningar	12.30-13.15 Årsmöte Parallella program: MS-Sällskapet Tema:MS i livets olika faser – kliniska aspekter och behandling en bro från barndom till ålderdom Omvårdnadsprogram Vårdadministratörer	Lunchpåse att ta med
14.30 Fika ST-dagen forts.	14.30 Fika SNEMA forts.	14.30 Fika Parallella program forts.	15.00 Fika Parallella program forts.	
ca 18.00 ST-Pub	ca 18.00 Välkomst- mottagning		19.00 Konferensmiddag	

Akut Neurologi Sverige

Epilepsisällskapet

SNEMA
Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen
Swedish Neuromuscular Association

Svenska Migränsällskapet
Swedish Migraine Society

Svenska MS-Sällskapet
The Swedish MS-Association

Swedish Movement Disorder Society
SWEMODIS

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

MEETX

Nyupptäckt sjukdomsmekanism vid ALS

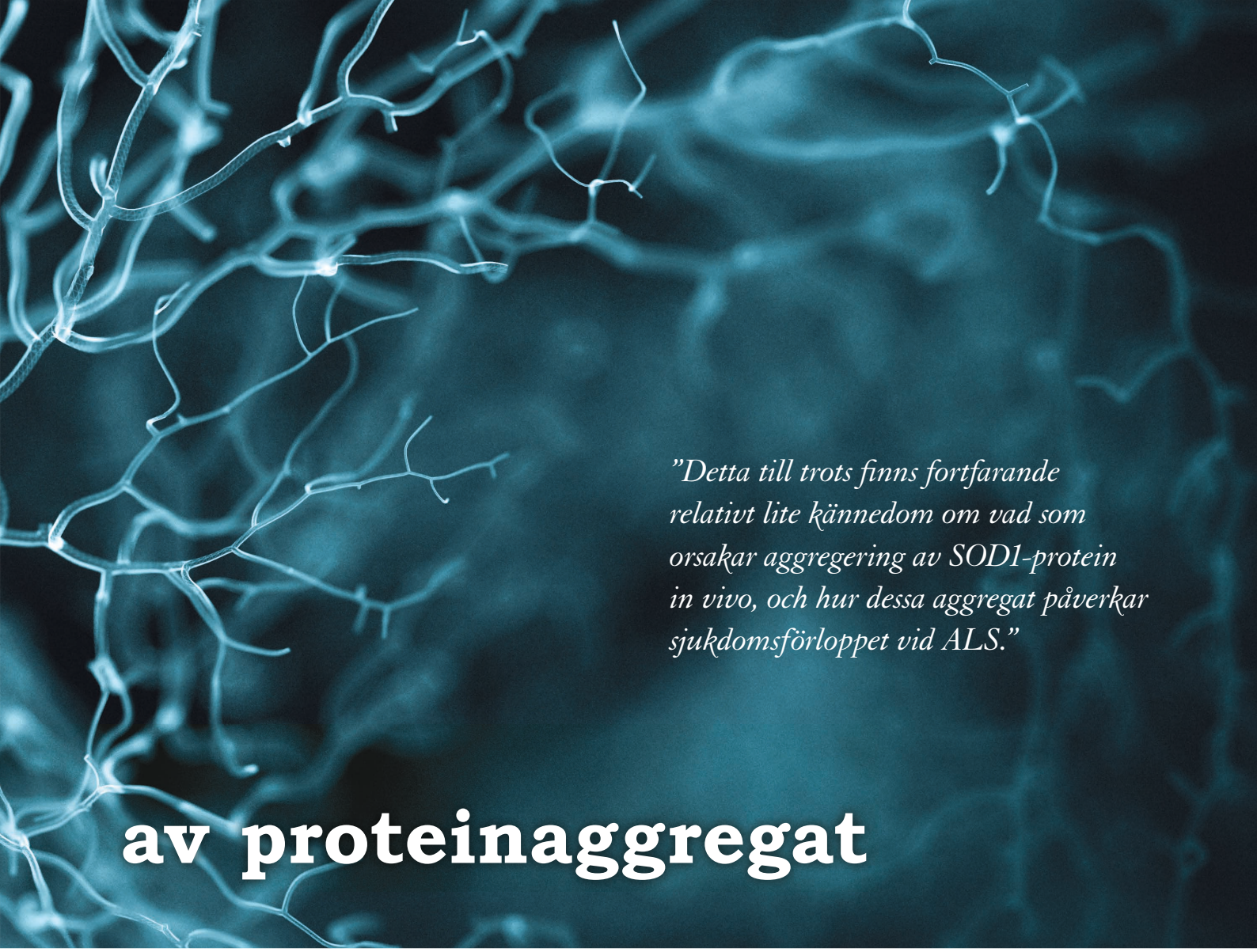
– Prionliknande spridning

En ny mekanism för hur den neurodegenerativa sjukdomen ALS (amyotrofisk lateralskleros) utvecklas har upptäckts av ALS-gruppen vid Umeå universitet. Proteinet SOD1 (Superoxid dismutas-1) felveckas och bildar aggregat i det centrala nervsystemet (CNS). Dessa aggregat sprider sig sedan i CNS via så kallad templatstyrd spridning, det vill säga det felveckade proteinet provocerar andra nativa proteiner av samma sort att anta samma felaktiga och patologiska struktur. Aggregatbildningen kan direkt kopplas till sjukdomsutveckling i de transgena försöksdjur som använts i studierna. Detta visas i en nyligen publicerad avhandling[1] av **Johan Bergh**, leg. läkare och doktor vid institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå universitet.

Denna process är väldigt lik det som händer vid prionsjukdomar som Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och galna ko-sjukan. Nyligen har det även påvisats att andra neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom har en prionliknande sjukdomsmekanism.[2] I och med de nya forskningsresultaten kan även ALS läggas till i denna grupp. Upptäckten kan öppna för framtida utveckling av läkemedel.

MUTATIONER I SOD1 ÄR LÄNKAT TILL ALS

Varje år drabbas ca 200–250 personer av ALS i Sverige och i hela världen lever det ca 223.000 människor med sjukdomen. Antalet ALS-fall växer för varje år och uppskattningsvis har prevalensen ökat till ca 377.000 år 2040.[3] Amyotrofisk lateralskleros definierades redan i slutet av 1800-talet av den franske neurologen Jean-Marin Charcot som en sjukdom som drabbar både övre motorneuron i motorcortex och de nedre motorneuronen i hjärnstammen och ryggmärgen.[4] Nästa stora framsteg inom ALS-forskningen skulle dröja ända till 1993, då mutationer i genen superoxid dismutas-1 (SOD1) länkades till ALS.[5] Sedan dess har över 210 mutationer i SOD1 hittats hos ALS-patienter och 3–6 procent av det totala antalet personer med ALS har en mutation i denna gen. SOD1-proteinet är ett strukturellt stabilt, antioxidativt enzym som uttrycks i alla celler. Mekanismen för hur muta-



”Detta till trots finns fortfarande relativt lite kännedom om vad som orsakar aggregering av SOD1-protein in vivo, och hur dessa aggregat påverkar sjukdomsförloppet vid ALS.”

av proteinaggregat

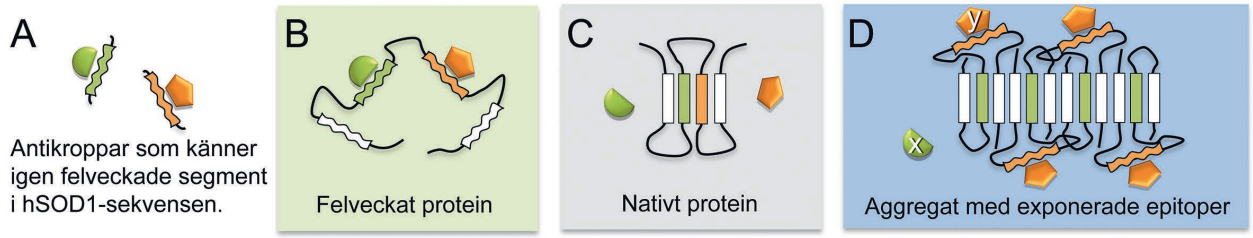
tioner i SOD1 orsakar ALS är inte helt klarlagd, men det är visat att mutationerna destabiliserar SOD1-proteinet. Detta leder till att proteinet monomeriserar och felveckas. Monomererna klumpar därefter ihop sig till större aggregat, vilka inte kan brytas ned effektivt av cellernas proteindegraderingssystem. Dessa aggregat av SOD1-protein hittas hos både patienter med mutation i SOD1, men även hos ALS-sjuka som saknar mutation i SOD1-genen.[6] Därav finns anledning att misstänka att SOD1-proteinet har en bredare betydelse i uppkomsten av ALS.

ÄR SOD1-PROTEINET INBLANDAT I ALLA TYPER AV ALS?

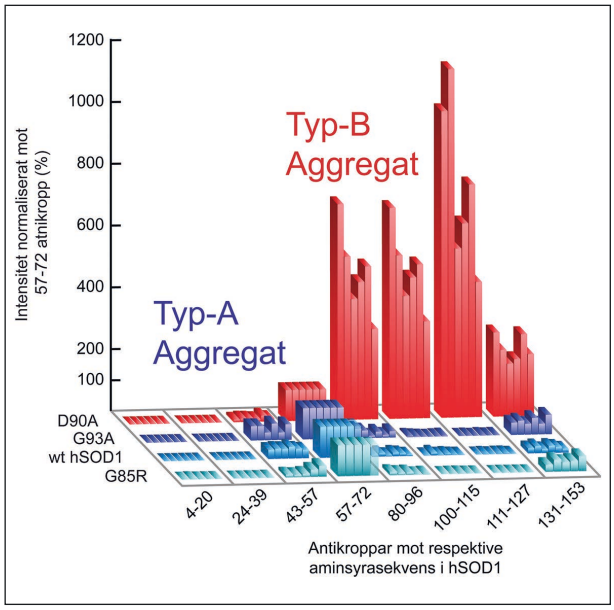
Upptäckten att SOD1-aggregat bildas hos patienter med sporadisk ALS (SALS) manade oss att undersöka om även ickemuterat SOD1, så kallat vildtyps-protein ($hSOD1^{wt}$), också kan orsaka ALS. För att göra detta använde vi oss av försöksdjur. Den mest etablerade djurmodellen som används inom ALS-forskning är den så kallade SOD1-musen. I denna mus har den humana varianten av SOD1 (hSOD1) klippts in i dess genom, en så kallad transgen mus. Ett flertal olika modeller med mutationer i olika delar av SOD1 finns tillgängliga i dag. Vi utvecklade en ny musmodell, som överuttryckte $hSOD1^{wt}$ i samma mängd som den mest etablerade SOD1-modellen ($hSOD1^{G93A}$) inom ALS-forskning. Den nyutvecklade, homozygota, $hSOD1^{wt}$-modellen utvecklade prematura ALS-liknande symtom och fick terminal sjukdom redan efter ca 370 dagar (en frisk mus lever över 800 dagar). I likhet med ALS-patienter och andra musmodeller med mutation i SOD1 kunde uttalad motorneurondöd och cytoplasmiska aggregat av hSOD1-protein observeras i både ryggmärg och hjärna i hos möss med terminal sjukdom.[7] Med detta resultat kunde vi dra slutsatsen att mutation i SOD1 inte är nödvändig för utveckling av ALS i musmodeller. Detta resultat ger ytterligare stöd för hypotesen att SOD1 har en generell betydelse i ALS.

OLIKA STAMMAR AV SOD1-AGGREGAT

Aggregat av SOD1-protein i motorneuron är ett kännetecken för ALS, både i människa och i djurmodeller. Detta till trots finns fortfarande relativt lite kännedom om vad som orsakar aggregering av SOD1-protein *in vivo*, och hur dessa aggregat påverkar sjukdomsförloppet vid ALS. För att undersöka detta utvecklades en ny metod för att bestämma ytstrukturen på SOD1-aggregat, då denna struktur skiljer sig från nativt SOD1. Ett flertal peptidantikroppar riktade mot korta, konsekutiva regioner (epitoper) i SOD1-proteinets aminosyrakedja tillverkades.[6] Samtliga antikroppar visade sig vara specifika för felveckat/oveckat SOD1, det vill säga ingen bindning av det ”friska” nativa SOD1 proteinet kunde registreras. Detta förhållande utnyttjades vid analys av aggregatstruktu-



Figur 1. Peptidantikroppar specifika för felveckat hSOD1. (A) Antikropparna tillverkades mot korta konsekutiva segment i hSOD1-sekvensen. (B) När proteinet är felveckat/oveckat är epitoperna flexibla och tillgängliga för peptidantikropparna. (C) Det nativa hSOD1-proteinet är en rigid struktur, vilket gör att antikropparna inte kan binda till proteinet. (D) hSOD1-aggregat är delvis ordnat. Antikropp X kan inte binda till aggregatet, då dess epitop är lokaliserad i aggregatkärnan, medan antikropp Y:s epitop är lättillgänglig i en flexibel svans utanpå aggregatet. Anpassad från Bergh J, et al 2015.[8]



Figur 2. Strukturanalys av hSOD1-aggregat. Aggregat från transgena musmodeller med mutationerna D90A-, G93A-, G85R- eller viltyps-hSOD1 analyserades med binär mappning av epitoper. Musmodeller med hSOD1D90a-mutation utvecklade en aggregatstruktur där de polyklonala antikropparna mot aminosyrasegmenten 80-96, 100-115 och 111-127 hade klart bättre affinitet. Anpassad från Bergh J, et al 2015.[8]

ren, då antikroppar mot olika SOD1-segment binder olika bra beroende på aggregatets utformning. Antikropparna binder starkt till flexibla fransar av aminosyror på aggregatets yta, men kommer inte åt den rigida kärnan av aggregatet [figur 1].

Aggregat av SOD1 renades fram ur ryggmärg från 4 olika transgena musmodeller (hSOD1^{G93A}. hSOD1^{G85R}, hSOD1^{wt}, samt hSOD1^{D90A}) som utvecklat terminal ALS. Aggregaten fångades upp på ett filter och färgades in med de respektive SOD1-specifika peptidantikropparna. Två tydligt särskilda aggregatstrukturer (typ-A och typ-B) identifierades med den nya metoden [figur 2], som vi kallar binär mappning av epitoper (binary epitope mapping).[8] Dessa två aggregat var strukturellt skilda från de åtta olika hSOD1-aggregat som vi utvecklat *in vitro*. Detta tydliggör att de cellulära förhållandena i CNS är av betydelse vid utveckling av proteinaggregat.

Utöver strukturskillnaderna, skiljde sig aggregaten åt med avseende på molekylära egenskaper och förmåga att sprida sig i vävnad. Typ-B-aggregat hade en mer explosiv spridningsförmåga och var känsligare för exponering av denaturerande lösningar. Att proteinaggregat med aggressiv spridning också är mer fragila är en etablerad realitet inom prionfältet.

Typ-B-aggregat, som enbart utvecklades i hSOD1^{D90A}-modellen, var även associerade med kortare överlevnad. Både typ-A- och typ-B-aggregat utvecklades i denna djurmodell, och ju högre andel av typ-B-aggregat som utvecklades, desto kortare överlevnad och aggressivare sjukdomsförlopp kunde observeras.

Sammantaget ger detta stöd för att SOD1-aggregat i sig är centrala vid SOD1-associerad ALS, samt att dess struktur påverkar sjukdomsförloppet vid sjukdomen. Denna typ av mekanism kan man även se vid prionsjukdomar som Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.

PRIONLIKNANDE ÖVERFÖRING OCH SPRIDNING AV SOD1-AGGREGAT

En prion är ett infektiöst, mycket stabilt, felveckat protein som har förmåga att få andra proteiner av samma typ att anta samma felveckade struktur som prionproteinet (templatstyrd spridning). Vi misstänkte att typ-A- och typ-B-aggregaten som vi upptäckt egentligen var prioner. För att undersöka detta renades dessa två aggregat fram genom att homogenisera ryggmärg från terminalt sjuka SOD1-möss. Mindre beståndsdelar som oligomerer och monomerer avlägsnades från homogenatet. Därefter injicerades typ-A-, typ-B- eller kontrollhomogenat i ventralhornet i ryggmärgen på asymtomatiska, 100 dagar gamla, hSOD1^{G85R}-möss (detta kallas ”seeding” av prioner). hSOD1^{G85R}-möss överuttrycker redan muterat humant SOD1, men utvecklar hSOD1-aggregat sent (vid 300 dagars ålder), och lever länge (i genomsnitt till ca 400 dagars ålder, då de dör av terminal ALS). Därför är modellen bra för att undersöka tidiga seeding-effekter.

De möss som injicerats med hSOD1-aggregat fick symtom på ALS cirka 70 dagar efter injektion, och utvecklade terminal sjukdom efter ytterligare 30 dagar, 200 dagar tidigare än möss som injicerats med kontrollösning.[9] De initiala symtomen observerades alltid i det vänstra bakbenet, vilket motoriskt representerar det lumbala ventralhornet i ryggmärgen, det vill säga området där injektionen av hSOD1-aggregat utfördes. Med andra ord kan ALS-symtomen associeras med hSOD1-aggregatens lokalisation.

Intracytoplasmiska SOD1-inklusioner och motorneurondöd observerades histopatologiskt i ryggmärg. Dessutom

kunde vi bekräfta att aggregatspridningen var templatstyrd. hSOD1^{G85R}-modellen utvecklar normalt sett bara typ-A-aggregat,[8] men vid injektion av typ-B-aggregat så utvecklades överraskande också aggregat av typ-B i dess CNS.

Aggregaten skiljde sig åt med avseende på spridningsförmåga, och överlevnadstiden hos musmodellen påverkades beroende på vilken aggregattyp som injicerats. Effektiviteten av seedingen var dessutom koncentrationsberoende, ju mer aggregat som injicerats, desto tidigare utvecklades terminal ALS i SOD1-mössen.

Sammanfattningsvis talar resultaten ovan för att hSOD1-aggregat av typ-A och typ-B är ALS-inducerande prioner. Den samlade bilden tyder på att SOD1-associerad ALS är en sjukdom med prionliknande mekanism.

”Effektiviteten av seedingen var dessutom koncentrationsberoende, ju mer aggregat som injicerats, desto tidigare utvecklades terminal ALS i SOD1-mössen.”

AGGREGAT FRÅN ALS-PATIENTER KAN OCKSÅ INDUCERA SJUKDOM?

Hur relevant är denna mekanism för människor med ALS? För att ge svar på detta producerades i nästa studie ”seeds” av ryggmärg från en ALS-patient med trunkeringsmutationen G127X. Koncentrationen av hSOD1-aggregat är mycket lägre i den mänskliga ryggmärgen än hos hSOD1-möss, vilket gör det svårt att direkt bestämma ytstrukturen på aggregaten. Däremot går det att indirekt få en uppfattning om vilken aggregatstruktur som produceras *in vivo* hos denna ALS-patient, då vi vet att aggregeringen är templatstyrd.[9] När prematur aggregatbildning initieras i ALS-musen, bör dessa aggregat således anta samma form som de injicerade aggregaten.

Vi injicerade, likt tidigare, aggregat i ryggmärgen på 100 dagar gamla hSOD1^{G85R}-möss. De humana hSOD1^{G127X}-aggregaten provocerade fram sjukdom ca 100 dagar tidigare jämfört med humant kontrollhomogenat, en signifikant skillnad. Injektionen av hSOD1^{G127X}-aggregat inducerade produktion av typ-A-aggregat, oavsett om mottagarmusen injicerats med hSOD1^{G127X}-aggregat från mus eller människa.[10] Humana seeds var, oväntat, 3 gånger potentare i sin sjukdomsinducering än seeds från möss.

Denna studie visar att material från en ALS-patient med SOD1-mutation kan inducera prionliknande spridning av hSOD1-aggregat, vilket i sin tur talar för att denna mekanism är av stor vikt även i människa.

Sammantaget presenterar avhandlingen en ny metod för att karaktärisera strukturen på hSOD1-aggregat som bildas vid ALS. Med information om hSOD1-aggregatens utformning underlättas produktionen av specifika antikroppar mot hSOD1-aggregat. Antikropparna skulle i förlängningen kunna användas terapeutiskt för att bryta ner och minska spridning av dessa skadliga aggregat. Resultat från binär mappning av epitoper tyder på att en prionliknande växt och spridning av SOD1-aggregat är den primära sjukdomsmekanismen hos ALS-patienter med mutation i SOD1. Då aggregat av SOD1 kan identifierats i både familjära och sporadiska ALS-fall kan denna mekanism teoretiskt vara av betydelse även hos personer med ALS som saknar SOD1-mutation. Mer data behövs dock för att undersöka om så är fallet även i praktiken. De nya fynd som avhandlingen presenterar är av betydelse vid framtida läkemedelsutveckling mot ALS.

JOHAN BERGH
Leg. läkare, doktor vid institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå universitet
johan.bergh@umu.se

1. Bergh J. Structural Investigation of SOD1 Aggregates in ALS : Identification of Prion Strains Using Anti-Peptide Antibodies, in Umeå University medical dissertations. 2018, Umeå universitet: Umeå. p. 94.

2. Prusiner SB. Cell Biology. A Unifying Role for Prions in Neurodegenerative Diseases. Science 2012; 336(6088):1511-1513.

3. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. Neuroepidemiology 2013; 41(2):118-130.

4. Sibilla C and Bertolotti A. Prion Properties of Sod1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Potential Therapy. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017; 9(10).

5. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn Superoxide-Dismutase Gene Are Associated with Familial Amyotrophic-Lateral-Sclerosis. Nature 1993; 362(6415):59-62.

6. Forsberg K, Jonsson PA, Andersen PM, Bergemalm D, Graffmo KS, Hultdin M, Jacobsson J, Rosquist R, Marklund SL, and Brännström T. Novel Antibodies Reveal Inclusions Containing Non-Native SOD1 in Sporadic ALS Patients. PLoS ONE 2010; 5(7).

7. Graffmo KS, Forsberg K, Bergh J, Birve A, Zetterström P, Andersen PM, Marklund SL, and Brännström T. Expression of Wild-Type Human Superoxide Dismutase-1 in Mice Causes Amyotrophic Lateral Sclerosis. Hum Mol Genet 2013; 22(1):51-60.

8. Bergh J, Zetterström P, Andersen PM, Brännström T, Graffmo KS, Jonsson PA, Lang L, Danielsson J, Oliveberg M, and Marklund SL. Structural and Kinetic Analysis of Protein-Aggregate Strains in Vivo Using Binary Epitope Mapping. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(14):4489-4494.

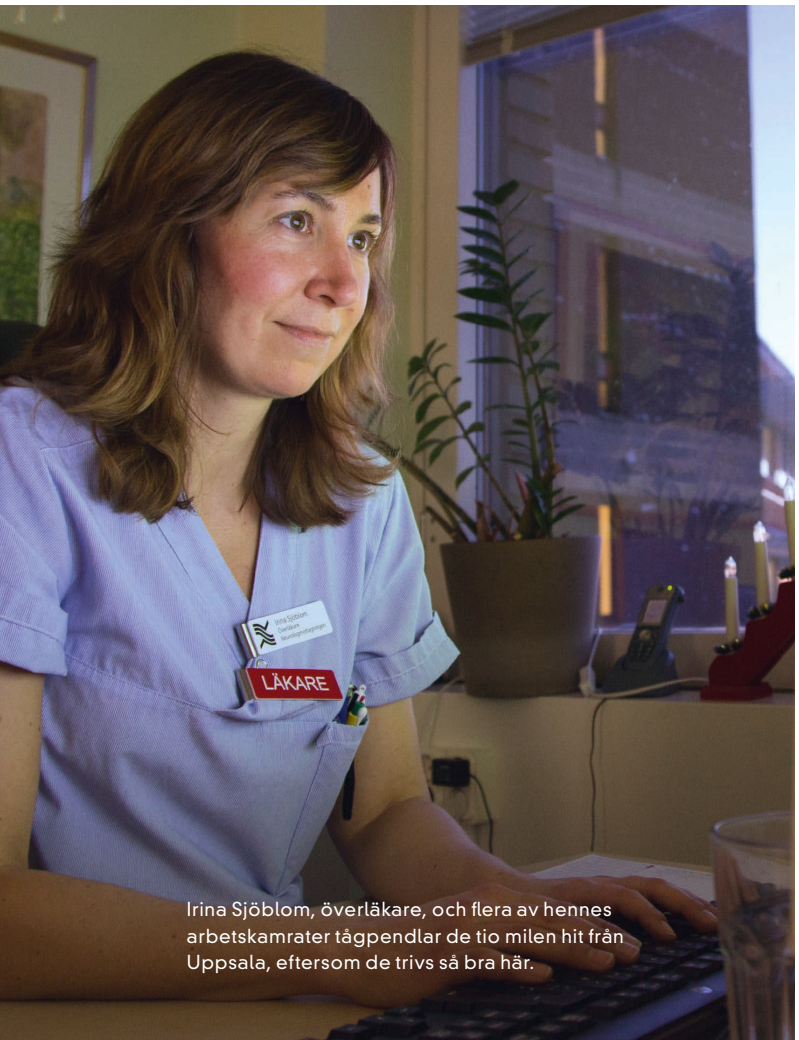
9. Bidhendi EE, Bergh J, Zetterström P, Andersen PM, Marklund SL, and Brännström T. Two Superoxide Dismutase Prion Strains Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis-Like Disease. J Clin Invest 2016; 126(6):2249-53.

10. Ekhtiari Bidhendi E, Bergh J, Zetterstrom P, Forsberg K, Pakkenberg B, Andersen PM, Marklund SL, and Brannstrom T. Mutant Superoxide Dismutase Aggregates from Human Spinal Cord Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis. Acta Neuropathol 2018.

Anna Lönnberg, sjuksköterska, med en botulinum-toxinspruta. Hon och de andra sjuksköterskorna jobbar nära det neurorehabteam som sedan drygt fem år är knutet till mottagningen.

Ekonomiska fördelar med **poliklinisk neurologiverksamhet**

Bredd, prestigelöshet och nyfikenhet är några av de ord som återkommer när de anställda på neurologmottagningen i Gävle sjukhus förklarar varför de trivs så bra på sin arbetsplats.



Irina Sjöblom, överläkare, och flera av hennes arbetskamrater tågpendlar de tio milen hit från Uppsala, eftersom de trivs så bra här.

Det är ett drygt år sedan de gick endagskursen i Stockholm. Sedan dess har sjuksköterskorna Anna Lönnberg och Petra Låång successivt tagit över botulinumtoxinsprutandet på migränpatienter här på kliniken.

– Vi ville avlasta läkarna. Och så tyckte vi det var intressant att få lära sig, säger Anna Lönnberg.

Hon konstaterar att patienterna verkar tycka att det är en fördel att det är sjuksköterskor som utför de behandlingarna numera.

– Vi är mer flexibla och kan ge dem lite längre tid, säger hon och påpekar att den medicinska bedömningen givetvis fortfarande görs av läkare.

Men migränbehandling är förstås bara en av många olika slags behandlingar som utförs här. Med ansvar för neurologin i hela Region Gävleborg är bredd en av de saker som kännetecknar neurologmottagningen på Gävle sjukhus.

Region Gävleborg har ett geografiskt stort upptagningsområde som sträcker sig norrut till gränsen mellan Hälsingland och Medelpad, söderut nästan till Uppsala och västerut fram till Härjedalen. Neurologmottagningen har därmed ansvar också för patienter som hör till sjukhusen i Söderhamn, Sandviken, Ljusdal och Hudiksvall. Läkarna blir ibland också konsulterade av det privata sjukhuset i Bollnäs.

– En fördel med att vi ansvarar för hela regionen är att vi får bredd. Men det innebär förstås också att vi måste hålla oss à jour, säger Irina Sjöblom, överläkare och medicinskt ansvarig på kliniken.

SJUKSKÖTERSKA

Hon berättar att hon och kollegerna brukar turas om att gå på konferenser och sedan förmedla den nya kunskapen vidare till varandra. Däremot bedrivs i nuläget ingen forskning på kliniken.

POLIKLINISK OCH KONSULTERANDE VERKSAMHET

Det var redan kring sekelskiftet som neurologin vid Gävle sjukhus, av ekonomiska skäl, valde att avveckla avdelningsverksamheten och i stället satsa på endast poliklinisk och konsulterande verksamhet, berättar överläkaren Sniege Zemguliené.

Hon har arbetat här sedan 1997 och därmed fått uppleva hur verksamheten, bland annat till följd av detta, kunnat utökas rejält. 1997 var de två läkare – i dag finns här tre överläkare, två specialister och tre ST-läkare. Givetvis har också antalet sjuksköterskor och annan personal utökats. På kliniken finns fyra, snart fem sjuksköterskor, en undersköterska, två neuropsykologer, samt chef och chefsstöd.

Men inte minst gläds Sniege Zemguliené över allt det som hänt inom neurologin i stort under det senaste dryga decenniet – här och i resten av världen.

– Från att vara främst diagnostiserande specialitet med begränsade behandlingsmöjligheter har ju neurologin utvecklats till att nu vara ett av de mest moderna medicinska områdena och blivit till en behandlande specialitet. Samtidigt har ju teknikutvecklingen bidragit till mycket bättre diagnostiska möjligheter och förbättring av det praktiska arbetet. Det är ju fantastiskt!

KOMPETENSUTVECKLING ÄR VIKTIG

Något som mottagningen satsat på är kompetensutveckling. Sjuksköterskan Lotta Sundin Röstberg har till exempel gått 7,5 poängskursen Multipel skleros på Göteborgs universitet i samarbete med Sahlgrenska. Med den i bagaget har hon den specialkunskap som krävs för att hon, sedan läkare givit diagnos, sköter patientmottagningen och drar i gång behandlingarna.

Lotta Sundin Röstberg berättar att kliniken ligger bra till vad gäller Socialstyrelsens riktlinjer om att MS-patienter ska få besöka läkare och/eller sjuksköterska en gång per år. Detta uppnåddes redan innan riktlinjerna kom, genom att mottagningen lyckats få patienterna att själva registrera sina uppgifter i MS-registret PER. Detta har underlättat arbetet för såväl sjuksköterskor som läkare.

– Nu kan vi styra besöken utifrån patienternas behov på ett annat sätt än förr, och behöver inte använda besökstid till att uppdatera info om patienterna, säger hon.

På parkinsonsidan är mottagningens besöksfrekvenssiffror sämre utifrån Socialstyrelsens riktlinjer.

– Å andra sidan är det individanpassat. En del kommer fyra gånger per år, andra tycker att de klarar sig med färre besök än ett per år. Men om de hör av sig och vill komma får de göra det, säger sjuksköterskan Anna Lönnberg.

Till vänster: Sjuksköterskan Lotta Sundin Röstberg är också studiekoordinator för de kliniska studier som mottagningen deltar i.

Överläkaren Sniege Zemguliené har arbetat på mottagningen sedan 1997.

Hon och Petra Låång har gått en 7,5-poängskurs i Parkinsons sjukdom och sjukdomar med atypisk parkinsonism på Sahlgrenska.

– Tänk, bara, att vi fick den möjligheten!

Nu ansvarar de två för att starta även de avancerade behandlingarna, som Apo-go och Apomorfinpump. De patienter som behandlas med Duodopa får sin start på Uppsala Akademiska sjukhus och har därefter möjlighet att fortsätta behandlingen på neurologmottagningen i Gävle. Mottagningen anordnar två gånger per år en ”Duodopa-dag”, då patienterna får möta sjuksköterskor, läkare och representanter för läkemedlet. Långväga patienter får då möjlighet att bo på hotell.

FYSIOTERAPEUT
LYRICA

Till vänster: Fysioterapeuten Helena Jensen visar övningar på sjukhusets gym.

Till höger: Neuroteamets logoped Ingrid Berglund intensivbehandlar Parkinsonpatienter med LSVT Loud och har börjat göra det också på distans, via videolänk, för patienter på andra orter inom regionen.

Nedan till höger: Nils Starnberg, ST-läkare.

TRYGGARE PATIENTER MED NEUROREHABTEAM

Sedan 2013 finns neurorehabteam knutna till kliniken i både Gästrikland och norra Hälsingland. De startades som projekt 2013, men är nu permanenta. Teamen består av fysioterapeut, arbetsterapeut, logoped, psykolog och kurator och har teammöten en gång i veckan. De olika yrkeskategorierna arbetar självständigt, men försöker i möjligaste mån att ordna så, att nya patienter får möta så många av dem som möjligt vid det första rehabsamtalet.

– Så de slipper dra sin historia flera gånger, säger fysioterapeuten Helena Jensen.

Hennes upplevelse är, att patienterna blivit betydligt tryggare sedan teamen inrättades.

– De vet att det alltid finns någon att vända sig till.

En av de rehabmetoder som används här är LSVT Big, en behandling för parkinsonpatienter. Helena Jensen kan stolt berätta att flera av de arbets- och fysioterapeuter som är knutna till kliniken har utbildning i behandlingen, som innebär att patienterna får intensivträning fyra dagar i veckan i fyra veckor.

– Det har mycket bra effekt på deras rörelsemönster och balans och i och med att man tränar så intensivt är det lätt för dem att överföra det till vardagsaktiviteter.

Alla nydiagnostiserade parkinsonpatienter och deras närstående blir också inbjudna till en ”parkinsondag” här på sjukhuset, då de får möta hela teamet och lyssna på föreläsningar. Parkinsonpatienterna här i Gävle har dessutom fördelen i att ha en aktiv lokal parkinsonförening, som bland annat erbjuder boxningsträning och anordnar föreläsningar i samarbete med neurorehabteamet.

Neurorehabteamet jobbar förstås också med alla övriga patientgrupper och anordnar till exempel MS-skola med fyra träffar à två timmar med föreläsning och gruppdiskussioner.

KLINIKEN UTVECKLAS FRAMÅT

Sedan avdelningsverksamheten avvecklades är neurologin vid Gävle sjukhus helt bortkopplad från strokeflödet. Det är avdelningen för internmedicin som tar sig an strokepatienterna och därmed medicinjouren som hanterar akutfall.

– Men vi har ett nära samarbete med strokeavdelningen och fungerar som konsulter åt dem, säger överläkaren Irina Sjöblom.

Hon kom hit som ST-läkare 2010 och blev klinikens första egenutbildade specialist. Hon hade redan under utbildningen intresserat sig för neurologi och väl på plats här var valet självklart:

– Läkarna här var duktiga, samtidigt som jag fick eget ansvar.

Sedan dess har kliniken bara utvecklats framåt, tycker hon.

– Vi har fyllt på med specialister och ST-läkare och det här är en driven mottagning som inte drar sig för att ta in nya idéer. Vi har en bra och tillåtande chef och det känns som om inget är för svårt här! Som det här med att vi har sjuksköterskor som sprutar botulinumtoxin, till exempel.

MEN DET INNEBÄR JU ATT DE TAGIT ÖVER EN UPPGIFT SOM TIDIGARE LÅG HOS ER LÄKARE?

– Ja, men det finns ingen prestige i det, tvärtom. Det har ju frigjort tid för oss.

Irina Sjöblom uppskattar att neorologin bara har poliklinisk och konsulterande verksamhet.

– Att vara på avdelning har absolut sin charm, men jag tycker det är skönt att bara jobba dagtid på vardagar, även om det blir en hel del övertid, säger hon med ett litet skratt.

– Men framför allt är det ekonomiskt bra för sjukhuset. De flesta behandlingar och utredningar går ju att utföra poliklinisk.

Hon påpekar att här också finns en dagvårdsavdelning där de ger infusionsbehandling.

UTMANINGAR DÅ, FINNS DET SÅDANA?

– Ja, det kanske låter enkelt, men platsbrist börjar bli ett problem. Det är många som vill randa sig (sidotjänstgöra, red:s anmärkning) här och de måste ju ha nånstans att sitta.

– Sen hoppas man ju att de styrande fortsätter att se oss som kompetenta och låter oss vara med och påverka sjukvården även i framtiden, säger Irina Sjöblom.

MULTIKOMPETENTA SJUKSKÖTERSKOR

Också klinikens sjuksköterskor talar i positiva ordalag om att det stora upptagningsområdet ger bredd, vilket gjort dem multikompetenta.

– Till exempel utför vi alla tillgängliga MS-behandlingar och kan skräddarsy dem utifrån patienterna, säger Lotta Sundin Röstberg.

Däremot innebär de långa avstånden förstås att många patienter måste resa för vissa behandlingar och undersökningar. Detta försöker kliniken nu på olika sätt avhjälpa. Dels har de tagit hjälp av dagvårdsavdelningen på Hudiksvalls sjukhus för vissa behandlingar, dels har de så smått börjat med telemedicinsk behandling. En förhoppning är också att kunna anställa ytterligare sjuksköterskor för att kunna resa till patienterna i stället för tvärtom. Men, säger Anna Lönnberg med en lätt suck:

– Det är ju det där med att få tag i sjuksköterskor …

Sedan några år tillbaka har neurologmottagningen också två neuropsykologtjänster, fördelade på tre personer. En av dem är Anna Olsson. Hon kände sig så lockad av att jobba här att hon sa upp sig från en fast tjänst för att ta ett vikariat här. I hennes arbetsuppgifter ingår att utreda hur patienternas arbetssituation och vardag påverkas av deras diagnoser och på bästa möjliga vis hjälpa och stötta dem. Det kan handla om att anpassa arbetsplatser, erbjuda KBT-behandling mot

Ovan: Neuropsykologen Anna Olson sa upp sig från en fast tjänst för att ta ett vikariat här.

Till höger: Daniela Solea, överläkare.

psykisk ohälsa, hjälpa patienter att hantera olika kognitiva besvär, men också om att bedöma arbetsförmåga och ha löpande kontakt med såväl Arbetsförmedlingen som Försäkringskassan.

– Det är en så otroligt spännande patientgrupp! Att hjälpa dem att upprätthålla sin livskvalitet känns hur värdefullt som helst.

Text: INGELA HOFSTEN, frilansjournalist
Foto: BRITT MATTSSON, frilansfotograf

Personer med Alzheimers sjukdom kommer ofta att med tiden behöva flytta till särskilt boende för att få vård och omsorg. I en nyligen publicerad studie har man för första gången studerat sambandet mellan tid till särskilt boende och hur alzheimerpatienter svarar på sin behandling. **Carina Wattmo**, doktor i medicinsk vetenskap, bidrar här med en sammanfattning av studien.

Bättre behandlad **Alzheimers sjukdom** kan öka tiden att **bo hemma**

Bland de kroniska sjukdomarna är demens den största bidragande orsaken till placering på särskilt boende. Jämfört med icke-dementa personer på särskilt boende behöver individer med Alzheimers sjukdom mer personlig omsorg, en större omfattning av vård och mer övervakning, vilket är relaterat till större börda för vårdgivaren och högre vårdkostnader.[1] Boendeplacering kan också ha negativa effekter på den demente personens livskvalitet, aktivitetsnivå och intag av antipsykotiska läkemedel.[2] Årskostnaden 2016 för särskilt boende i Sverige enligt Kommun- och landstingsdatabasen var 655.000 kronor i medelvärde per vårdtagare. Vår forskargrupp har visat att i genomsnitt 72 procent (4,1 år) av perioden från patientens alzheimerdiagnos till död tillbringades i särskilt boende.[3] Orsakerna till särskilt boende är sannolikt multifaktoriella och beror på både vårdtagarens och vårdgivarens egenskaper, till exempel högre ålder,[4] ensamboende, sämre kognitiva och ADL- (aktiviteter i dagliga livet) förmågor och försämring av vårdgivarens hälsotillstånd[5] har observerats påskynda boendeplacering. Motsägande resultat avseende kön har beskrivits,[4,5] men sambandseffekten av kön och ensamboende kan påverka resultatet. Vår grupp visade att män som levde ensamma hade nästan fyrfaldig risk för särskilt boende jämfört med sammanboende män, medan motsvarande risk för kvinnor var trefaldig.[6]

Efter två decennier är den huvudsakliga symtomatiska behandlingen mot Alzheimers sjukdom fortfarande kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin och galantamin). Trots detta har anmärkningsvärt få studier av Alzheimers sjukdom genom åren undersökt sambandet mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare och tid till särskilt boende. Några observationsstudier såg att användning av kolinesterashämmare fördröjde placering på särskilt boende.[7] En uppföljning av tidigare deltagare i kliniska prövningar av donepezil rapporterade att effektiva doser och långvarig användning av läkemedlet kunde skjuta upp boendeplacering.[8] Vår grupp observerade att en högre genomsnittlig dos av kolinesterashämmare under studien förlängde medeltiden till särskilt boende med 7 månader.[6] Ingen tidigare studie har visat huruvida korttidsrespons på behandling med kolinesterashämmare påverkar tiden till särskilt boende.

Syftet med denna studie var att undersöka förhållandet mellan tid till särskilt boende och 6-månaders respons på behandling med kolinesterashämmare med hjälp av kognitiva, globala och ADL-skalor hos patienter med Alzheimers sjukdom.[9]

> ”Trots detta har anmärkningsvärt få studier av Alzheimers sjukdom genom åren undersökt sambandet mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare och tid till särskilt boende.”

METOD

Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) startades 1997 och är i dag världens största alzheimerstudie med den längsta uppföljningen överhuvudtaget av mortalitet i Alzheimers sjukdom (för närvarande 20 år). SATS är en öppen, prospektiv, icke-randomiserad studie som inkluderar 1.258 väldiagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minneskliniker i olika delar av Sverige (koordinerad från VE Minnessjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de tre godkända kolinesterashämmarna i klinisk rutin under 3 år. SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv förmåga som de flesta andra studier endast har fokuserat på. Deltagarna utvärderades med ett strukturerat uppföljningsprogram med avseende på till exempel kognition, global skattning, instrumentella och basala ADL-funktioner vid start av kolinesterashämmarbehandling (baslinjen) och var sjätte månad under de tre åren. Datum för placering på särskilt boende (permanent boende, ej korttids-/avlastningsvård) alternativt datum för ansökan till särskilt boende (om sjukhusvård på grund av platsbrist) är dokumenterat om händelsen har inträffat under studien.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter ≥40 år som hade diagnostiserats med demens enligt definitionen i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) och med ”possible” eller ”probable” Alzheimers sjukdom i enlighet med kriterier från National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Dessutom skulle deltagarna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjlig att skatta med det kognitiva testet Mini-Mental State Examination (MMSE) vid behandlingsstart samt ge tillstånd till informerat samtycke. Exklusionskriterierna var endast kontraindikationer mot kolinesterashämmare. Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från 6-månaders kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

Efter inklusion och skattningarna vid baslinjen fick patienten behandling med kolinesterashämmare enligt doseringsanvisningen som i klinisk rutin. Valet av kolinesterashämmarpreparat samt dos var enbart den behandlande läkarens beslut. Alla dosjusteringar registrerades under studiens gång. Andra läkemedel än kolinesterashämmare var tillåtna (ej memantin) och dokumenterades också, till exempel mot hjärt-kärlsjukdomar, högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden och medicinering mot psykiatriska symtom, till exempel antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades patienten vid den tidpunkten från studien.

Denna studie inkluderar 881 SATS-deltagare med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnosen) och som hade en komplett utvärdering efter 6 månader. Respons beräknades som förändringen av poäng mellan 6 månadersbesöket och baslinjen för varje skala (MMSE, Instrumental Activities of Daily Living (IADL) eller Physical Self-Maintenance Scale (PSMS; basal ADL). För att underlätta jämförelser mellan skalorna ska förändringar i poäng angivna som positiva värden tolkas som förbättring, och angivna som negativa värden tolkas som försämring. Utvärderingen av förändring i global status Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) efter 6 månader har kodats 1–3 poäng (förbättrad), 4 poäng (oförändrad) och 5–7 poäng (försämrad).

Multivariata Cox proportional hazards regressionsmodeller användes för att samtidigt analysera tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende (beroende variabel) med respons på behandling med kolinesterashämmare efter 6 månader mätt med de olika skalorna, kön, ålder, ensam-/sammanboende, utbildning, duration av Alzheimers sjukdom, apolipoprotein E-genotyp, kognitiva, globala, IADL och basal ADL-förmågor vid baslinjen, typ av kolinesterashämmare samt olika läkemedel mot övriga sjukdomar.

Kvinnor	566 (64%)
APOE ε4 bärare, (n=865)	586 (68%)
Ensamboende	303 (34%)
Uppskattad ålder vid debut av Alzheimers sjukdom, år[a]	72,1 ± 7,4
Uppskattad duration av Alzheimers sjukdom, år[a]	3,0 ± 2,1
Ålder vid behandlingsstart med kolinesterashämmare (baslinjen), år[a]	75,1 ± 7,1
Utbildning, år[a]	9,4 ± 2,5
MMSE poäng, skalans variationsvidd 0–30[a]	21,4 ± 3,7
IADL poäng, skalans variationsvidd 8–31[a]	15,9 ± 5,4
PSMS poäng, skalans variationsvidd 6–30[a]	7,5 ± 2,2
Antal läkemedel[a]	2,9 ± 2,4

Tabell 1. Sociodemografiska och kliniska egenskaper vid baslinjen (n=881).

[a]medelvärde ± standardavvikelse

RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna hos de 881 SATS-deltagarna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) beskrivs i tabell 1. Av dessa placerades 213 (24 procent) på särskilt boende under studiens gång och medeltiden (95% konfidensintervall [KI]) från baslinjen till särskilt boende var 20,8 (19,5–22,0) månader. Förbättring/ingen förändring (≥0 poäng) i MMSE efter 6 månaders behandling visades hos 565 (64 procent) av patienterna. Under studien placerades 22 procent av de förbättrade/oförändrade individerna och 29 procent av de som försämrades på särskilt boende (P=0,026). Den genomsnittliga tiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 22,1 (20,5–23,7) månader för den förbättrade/oförändrade och 19,1 (17,2–21,1) månader för den försämrade gruppen (P=0,022).

Global förbättring/ingen förändring (CIBIC poäng, 1–4) efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare sågs hos 669 (76 procent) av deltagarna. Andelen som placerades på särskilt boende under studien var 22 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 32 procent av de som försämrades (P=0,002). Medeltiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 22,1 (20,6–23,6) månader för de förbättrade/oförändrade och 18,3 (16,1–20,5) månader för de försämrade personerna (P=0,004).

Förbättring/ingen förändring (≥0 poäng) i IADL efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare observerades hos 410 (47 procent) av individerna. Under studien placerades 21 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 26 procent av de som försämrades på särskilt boende (P=0,098). Den genomsnittliga tiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 21,8 (20,0–23,7) månader för den förbättrade/oförändrade och 20,6 (18,8–22,3) månader för den försämrade gruppen (P=0,328).

Förbättring/ingen förändring (≥0 poäng) i basal ADL (PSMS) efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare visades hos 625 (71 procent) av deltagarna. Andelen som placerades på särskilt boende under studien var 20 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 35 procent av de som försämrades (P<0,001). Medeltiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 23,4 (22,0–24,8) månader för de förbättrade/oförändrade och 17,4 (15,3–19,5) månader för de försämrade individerna (P<0,001). Inga skillnader i tid till särskilt boende observerades mellan de förbättrade och de oförändrade grupperna analyserade med någon av skalorna. Det fanns inte heller några skillnader mellan de 3 olika kolinesterashämmarna.

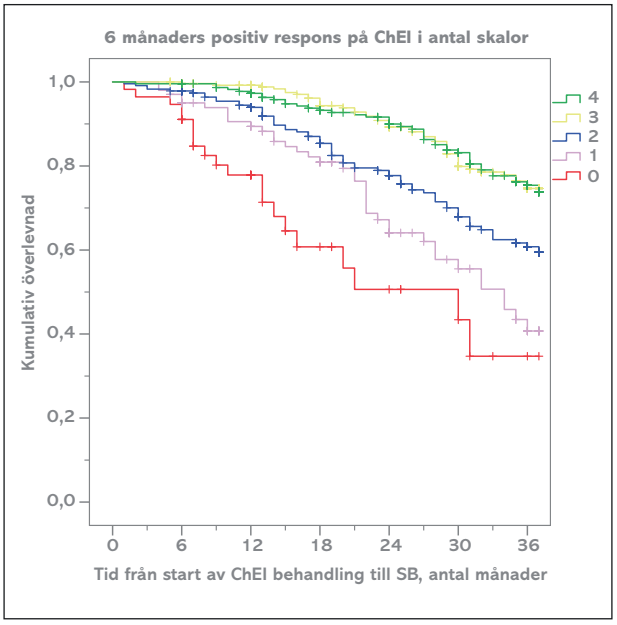
Multivariata Cox regressionsmodeller visade signifikant ökad risk för placering på särskilt boende för de försämrade jämfört med de förbättrade/oförändrade patienterna efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare oavsett skala, 1,59 gånger ökad risk (försämring i MMSE), 2,13 (CIBIC), 1,62 (IADL), och 2,13 (basal ADL). Övriga oberoende faktorer i modellerna som avsevärt minskade risken för särskilt boende var bättre kognitiva och IADL förmågor vid baslinjen. Dessutom visade sammanboende män mindre risk för särskilt boende jämfört med övriga personer.

Figur 1 visar Kaplan-Meier diagram över tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende enligt förbättring/ingen förändring efter 6 månaders behandling mätt med antalet skattningsskalor. Den genomsnittliga tiden (95% KI) till särskilt boende skiljde sig mellan individer med olika 6 månadersrespons på behandling med kolinesterashämmare: förbättrad/oförändrad mätt med 3 av skalorna (MMSE, CIBIC, och basal ADL), 23,8 (21,8–25,9) månader; 2 av skalorna, 22,9 (20,8–24,9) månader; 1 av skalorna, 17,6 (15,0–20,2) månader; och försämrad i alla 3 skalorna, 15,4 (11,4–19,5) månader (P<0,001). Förbättring/ingen förändring mätt med IADL påverkade inte tid till särskilt boende i denna analys.

En multivariat Cox regressionsmodell visade ökad risk för särskilt boende beroende på patienternas försämring efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare mätt med antalet skalor: 4,10 gånger ökad risk (försämring i alla 4 skalor), 2,74 (3 skalor), 1,87 (2 skalor). Försämring i en eller inga skalor visade ingen signifikant skillnad.

DISKUSSION

Vår studie av respons på kolinesterashämmare efter 6 månaders behandling observerade 3–8 månaders längre tid till särskilt boende hos de förbättrade/oförändrade SATS-deltagarna avseende kognition, global status eller basal ADL. Ju fler skalor individen uppvisade positiv respons i, desto längre var tiden till särskilt boende. Försämring efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare innebar en högre risk för särskilt boende, i den mer kliniskt relevanta globala för-



Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende enligt förbättring/ingen förändring efter 6 månaders behandling, mätt med antalet skattningsskalor (MMSE, CIBIC, IADL och basal ADL). Log-rank-testet visade ett samband mellan antalet skalor med positiv respons på kolinesterashämmare som observerades hos patienterna och längre tid till särskilt boende ($P<0,001$). Alla parvisa jämförelser var signifikanta ($0,001 < P \leq 0,039$), förutom kombinationen av "förbättring/ingen förändring i tre av skalorna/ingen förändring på alla fyra skalorna".

"Resultaten visade också att övriga sjukdomar inte hade något samband med hur personerna svarade på behandlingen mot Alzheimers sjukdom och risken för placering på särskilt boende, vilket tyder på att det huvudsakligen är följderna av själva demenssjukdomen som påskyndar placeringen på särskilt boende hos individer med Alzheimers sjukdom."

mågan eller i basal ADL ökade risken för särskilt boende mer än dubbelt jämfört med patienter som förbättrades/förblev oförändrade. Även vid försämring i kognition eller IADL sågs signifikant ökad risk med ca 60 procent. Dessa resultat understryker betydelsen av en noggrann undersökning med hjälp av olika skattningsskalor för att bedöma kortsiktig respons på kolinesterashämmare och därigenom kunna ge en bättre patientprognos över längre tid samt att förutsäga händelser, som behovet av särskilt boende. Lägre sjukdomsgrad av Alzheimers sjukdom (oavsett skala som används) vid starten av behandling med kolinesterashämmare och sammanboende, särskilt bland män, var skyddande faktorer för lägre risk för särskilt boende i alla Cox regressionsmodeller, vilket överensstämmer med tidigare studier och tyder på stabilitet i våra multivariata modeller.

Resultaten visade också att övriga sjukdomar inte hade något samband med hur personerna svarade på behandlingen mot Alzheimers sjukdom och risken för placering på särskilt boende, vilket tyder på att det huvudsakligen är följderna av själva demenssjukdomen som påskyndar placeringen på särskilt boende hos individer med Alzheimers sjukdom. Fyndet uppmärksammar vikten av att ge alla patienter, oavsett andra samtidiga sjukdomar, en möjlighet till behandling mot Alzheimers sjukdom.

Olika sociodemografiska och kliniska egenskaper kan leda till förändringar i behandlingsrespons och progressionshastighet bland individer med Alzheimers sjukdom.[10] Dessutom kan de signifikanta variabler som förutsäger respons på behandling variera, beroende på vilken förmåga eller händelse som utvärderas.[11] Dessa skillnader kan påverka resultaten såväl som tolkningen av resultat i kliniska prövningar av nya behandlingar mot Alzheimers sjukdom. Kunskap om patienter som förväntas uppvisa sämre respons på behandling och snabbare sjukdomsprogression, och därför kommer att kräva mer vårdresurser och tidigare placering på särskilt boende är viktig information för familjemedlemmar, läkare och kommunala beslutsfattare. Sammanfattningsvis kan flera månaders längre vistelse i det egna hemmet förväntas för personer med Alzheimers sjukdom vars korttidsrespons på kolinesterashämmare är positiv.

CARINA WATTMO
Doktor i medicinsk vetenskap, medicinsk statistiker, leg. sjuksköterska, Enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet.
carina.wattmo@skane.se

REFERENSER

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013 Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2013. http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013.

2. Olsen C, Pedersen I, Bergland A, Enders-Slegers MJ, Joranson N, Calogiuri G, et al. Differences in quality of life in home-dwelling persons and nursing home residents with dementia - a cross-sectional study. BMC Geriatr. 2016;16:137.

3. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Cholinesterase inhibitors do not alter the length of stay in nursing homes among patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study of factors affecting survival time from admission to death. BMC Neurol. 2016;16:156.

4. Hatoum HT, Thomas SK, Lin SJ, Lane R, Bullock R. Predicting time to nursing home placement based on activities of daily living scores - a modelling analysis using data on Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine or donepezil. J Med Econ. 2009;12:98-103.

5. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: utilizing dynamic predictors of change. Gerontologist. 2003;43:219-29.

6. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Risk Factors for Nursing Home Placement in Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study of Cognition, ADL, Service Utilization, and Cholinesterase Inhibitor Treatment. Gerontologist. 2011;51:17-27.

7. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:310-4.

8. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2003;51:937-44.

"Sammanfattningsvis kan flera månaders längre vistelse i det egna hemmet förväntas för personer med Alzheimers sjukdom vars korttidsrespons på kolinesterashämmare är positiv."

9. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Short-Term Response to Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Delays Time to Nursing Home Placement. Curr Alzheimer Res. 2018;15(10):905-916.

10. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2011;3:23.

11. Wattmo C, Wallin AK, Minthon L. Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalistic Alzheimer's disease cohort. BMC Neurol. 2012;12:134.

Personen i fokus

– fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

Under två vackra vinterdagar i slutet av januari anordnades 2019 års Parkinsonfördjupningsmöte, som fokuserar på nyheter om vård av parkinsonsjuka i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre ger tillräcklig effekt. Mötet arrangeras av Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD) och riktar sig till sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister och logopeder.

- Personcentrerad vård innebär ett partnerskap mellan patient och vårdgivare som utgår ifrån patients sjukdomsberättelse
- Arbetsförmågan påverkas tidigt, redan flera år innan diagnosen, men genom anpassning av arbetsuppgifterna kan många fortsätta att arbeta
- Den som är anhörigvårdare kan ha en tung börda att bära, så kunskap och möjlighet till återhämtning behövs för att man ska orka
- Överrörlighet och stelhet kan mätas objektivt med PKG-klockan, ett instrument som bärs runt handleden medan man lever sitt liv som vanligt

Mötet inleddes med att deltagarna hälsades välkomna av två representanter för VfMDs styrelse: *Karin Persliden*, DBS-sjuksköterska vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, och *Mikaela Karlstedt*, sjuksköterska och doktorand vid Karolinska Institutet. De berättade att styrelsens tre huvudprojekt under det gångna året varit att vidareutveckla den nationella Parkinsonskolan, att upprätta ett bibliotek med forskningsinstrument och att utarbeta en kompetensbeskrivning för parkinsonsjuksköterskor.

PARKINSONPROGRAMMET VID NEUROREHAB SÄVAR

Neurorehab Sävar utanför Umeå är en högspecialiserad rehabiliteringsklinik för personer med Parkinsons sjukdom och andra neurologiska sjukdomar eller följdtillstånd efter stroke. Här erbjuder man bland annat teamrehabilitering i grupp för personer med relativt nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom, det vill säga de som haft diagnosen i ett eller ett par år. Om det berättade fysioterapeut *Krister Johansson*, sjuksköterska *Malin Grahn* och arbetsterapeut *Karoline Ollman*.

Grupperna består av 5–7 deltagare. Programmet innefattar en rehabiliteringsperiod på 3–6 veckor utifrån individens behov, en rehabiliteringsplan och uppföljning efter tre månader. Under rehabiliteringsperioden bor deltagarna på kliniken fem dagar i veckan.

– Programmet bygger på delaktighet och patientcentrering, och vi arbetar för att involvera närstående redan tidigt i sjukdomen, sade Krister Johansson.

Någon gång under rehabiliteringsperiodens andra vecka anordnas Närståendedagen, då deltagarna får bjuda in en av sina närstående. Under dagen ges information om Parkinsons sjukdom och dess konsekvenser, om träningsmöjligheter och om hur det är att vara närstående. Dagen brukar vara väldigt lyckad och många uppskattar att få träffa andra i liknande situation och utbyta erfarenheter.

ANHÖRIGAS PERSPEKTIV

Mikaela Karlstedt framhöll vilken ovärderlig resurs de anhöriga är för både patienten och vården. De har unika kunskaper om patienten och stora möjlighe-

Mikaela Karlstedt, sjuksköterska och doktorand, Karolinska Institutet.

ter att ge stöd och hjälp i anpassningen till en ny situation. Men livet som anhörig kan vara påfrestande, såväl fysiskt som psykiskt.[1]

– Inte minst neuropsykiatriska symtom som vanföreställningar, ångest, panikattacker och demens kan innebära stora utmaningar, och störd nattsömn drabbar även den som är anhörig, sade Mikaela Karlstedt.

Livssfären tenderar att krympa i takt med att sjukdomen fortskrider, så att närmiljön tar allt större plats på bekostnad av aktiviteter utanför hemmet. Det finns även en risk för att omgivningen tröttnar när man inte alltid kan göra det man lovat, så att vännerna blir färre.

Parkinsons sjukdom gör det svårare att uttrycka sig och att få gensvar. Det beror delvis på att mimiken minskar, vilket gör det svårt att avläsa reaktioner. Många anhörigvårdare vittnar om att de känner sig ensamma, och oron för framtiden kan vara stark.

Hur gör man då för att få det att fungera? Ibland kan det vara till hjälp att försöka skifta perspektiv, så att man kan sätta sig in i varandras situation och göra sig förstådd bättre. I den mån det är möjligt bör man försöka hitta aktiviteter som fungerar i den nya situationen och ha kul ihop. Det är även viktigt att få uttrycka sina känslor, att få stöd och tröst, och att veta vart man ska vända sig om man behöver hjälp.

– Ju mer kunskap man har som anhörigvårdare, desto fler verktyg har man att ta till och desto mer kan man känna att man har kontroll över situationen, sade Mikaela Karlstedt.

Att skapa egentid är inte alltid enkelt men kan vara avgörande för att man ska orka, och för att det ska vara praktiskt genomförbart kan man behöva anhörigstöd. Det är Socialnämndens, det vill säga kommunens, ansvar att erbjuda stöd till anhörigvårdare.

En kommentar från publiken var att många kommuner erbjuder avlösning i hemmet, en tjänst som innebär att en avlösare tar över vården av den sjuke för att på så sätt avlasta anhörigvårdaren. Ingen behovsprövning krävs och i hälften av landets kommuner är avlösning gratis. Hur många timmars avlösning man kan få varierar, men i vissa kommuner är det så mycket som 24 timmar per månad.

HUR FAMILJEN PÅVERKAS

Anita Winter är 63 år och har haft Parkinsons sjukdom i tio år. Hon arbetar heltid som ultraljudsbarnmorska, och dessutom driver hon ett konsultföretag, jobbar extra med sömnad och omklädning av möbler, och genomför en studie på fosterdiagnostik.

Anita har alltid varit öppen med sin sjukdom på arbetet och det har tagits väl emot. Hon har delvis fått anpassa sina arbetsuppgifter men i övrigt fungerar det bra.

– Jag är också ganska aktiv på fritiden, bland annat genom att simma, springa och åka skidor, och det går bra om man bara passar in det med medicinen, sade Anita Winter.

När Anita fick sin diagnos bestämde hon sig för att nöja sig med de första 5–10 goda åren och sedan söka dödshjälp i Schweiz, men hon ångrade sig snart.

– I början googlade jag en hel del men sedan bestämde jag mig för att jag inte ville veta mer utan bara leva mitt liv så bra det går. Min son säger att jag är ”sjukt” positiv, men jag vill vara glad, sade Anita Winter.

HUR FÅNGA MOTORISKA FLUKTUATIONER?

Anders Johansson, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, redogjorde för hur man i vården kan gå tillväga för att fånga patienters motoriska fluktuationer, det vill säga de snabba kast mellan överrörlighet och stelhet som ofta uppstår i senare sjukdomsskeden, vanligen då effekten av medicineringen inte sitter i mellan doseringarna. Motoriska fluktuationer av detta slag kallas även dosglapp eller wearing off.

Traditionellt har man undersökt motoriska fluktuationer genom att helt enkelt fråga patienten eller låta denne att

Jonathan Timpka , blivande neurolog och doktorand, Lunds universitet.

fylla i olika frågeformulär och dagböcker, men i dag finns det även möjlighet att utvärdera rörelserna objektivt, bland annat med en så kallad PKG-klocka. PKG-klockan bärs runt handleden och registrerar andelen snabba och långsamma rörelser bland de normala rörelserna, allt medan man lever sitt liv som vanligt.

I en studie på patienter som behandlades med mikrotabletter av levodopa (5 mg/tablett) utvärderades effekterna bland annat med PKG. Resultaten visade tydliga förbättringar, bland annat på graden av sjukdomsbörda och livskvalitet. Dosintervallen krymptes med i omkring 15 minuter och doserna ökade något.[2]

Till riskfaktorerna för att utveckla motoriska komplikationer hör bland annat ung debutålder och kvinnligt kön. En ytterligare riskfaktor är höga doser av levodopa – det är möjligt att hjärnan vänjer sig vid att ha tillgång till stora mängder levodopa och att man därför bör hålla nere doserna något. Däremot bör man inte fördröja behandlingsstarten, eftersom det leder till sämre symtomutveckling.[3]

ARBETSLIV OCH PARKINSONS SJUKDOM

Jonathan Timpka, blivande neurolog och doktorand i klinisk medicin vid Lunds universitet, arbetar med en avhandling om hur Parkinsons sjukdom påverkar arbetslivet. Han berättade att drygt 5 procent av patienterna är under 50 år när de får diagnosen, och drygt 30 procent under 65 år. Att tvingas sluta arbeta är för många den värsta följden av sjukdomen.

– Man kanske skulle tro att arbetet skulle kännas som en belastning, men precis som alla andra mår personer med Parkinsons sjukdom ofta bra av att ha en meningsfull sysselsättning, sade Jonathan Timpka. Jobbet är ofta en viktig del av identiteten som även ger ett socialt sammanhang och omväxling i vardagen. Att inte arbeta innebär dessutom ett inkomstbortfall, inte bara för patienten utan även för de anhöriga.

Arbetsförmågan påverkas tidigt. En egen studie visar att personer som senare diagnostiseras med Parkinsons sjukdom har fler längre sjukskrivningar än andra redan fem år innan den första sjukskrivningen för Parkinson.[4] Parkinsons sjukdom leder dessutom ofta till att man lämnar arbetslivet tidigare, och för den som fortsätter att arbeta mer än ett par år efter diagnosen behövs vanligen en anpassning av arbetsuppgifterna.[5]

Rose-Marie Mossberg Maghsoudi, sjuksköterska Cityhälsan Söder, Norrköping.

– Oftast fungerar det bättre att fördela arbetstiden ojämnt, till exempel så att man får någon dag ledig i veckan, sade Jonathan Timpka. Men om man ska lyckas få igenom det måste det motiveras väl på sjukintyget.

ATT BEMÖTA KULTURELLA SKILLNADER

Rose-Marie Mossberg Maghsoudi arbetar som sjuksköterska på Cityhälsan Söder i Norrköping och föreläser om kulturers påverkan på det mänskliga mötet. Hon

Valentina Bala, sjuksköterska, Helsingborgs lasarett, och forskare, Lunds universitet.

berättade att 20 procent av Sveriges befolkning i dag utgörs av utlandsfödda och att behovet av att överbrygga språkliga och kulturella barriärer är stort.

Enligt den så kallade kulturkartan från World Values Survey, ett internationellt forskarnätverk som mäter människors värderingar, är Sverige världens mest sekulariserade, rationella och individualiserade land.[6] Därför är det knappast överraskande att problem uppstår i mötet med personer från mer traditionella och överlevnadsinriktade kulturer.

– Vi har en välfärdsmodell som man inte ens kan föreställa sig i många av de länder våra invandrare kommer ifrån. Istället tillhör man en stor kärnfamilj, och har man problem så löser man det inom gruppen, sade Rose-Marie Mossberg Maghsoudi.

Invandrare från vissa länder kan dessutom ha ganska vaga kunskaper om hur kroppen fungerar, och då gäller det att lägga informationen på rätt nivå.

– Vi måste bli mycket bättre på att förklara och säkerställa att personen verkligen har förstått det vi har sagt, framhöll Rose-Marie Mossberg Maghsoudi. Vi är så rädda för att verka fördomsfulla eller rasistiska, men vi kan inte utgå ifrån att alla tänker som vi.

Man bör också ha i åtanke att många av dem som kommit till Sverige under de senaste åren har traumatiska upplevelser bakom sig, som mycket väl kan ta sig kroppsliga uttryck.

NIVÅSTRUKTURERING AV HÖGSPECIALISERAD VÅRD

Tillgången till högspecialiserad vård är inte rättvist fördelad över landet, och därför letar man nu efter sätt att utjämna skillnaderna. Till högspecialiserad vård räknas bland annat avancerad behandling av Parkinsons sjukdom, det vill säga apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump, kallas även LCIG) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS). Avancerad behandling ska enligt Socialstyrelsen erbjudas personer med Parkinsons sjukdom som inte har tillräcklig effekt av tablettbehandling.

Ett möjligt sätt att åstadkomma en mer jämlik tillgång till högspecialiserad vård är enligt Socialstyrelsen att koncentrera den till högst fem centra i landet,[7] och avancerad parkinsonbehandling är ett av de pilotområden som valts ut för att se om detta är en framkomlig väg. Om det berättade *Peter Hagell,* sjuksköterska och professor vid Högskolan Kristianstad.

En sakkunniggrupp där Peter Hagell ingår har fått i uppdrag att göra en fördjupad genomgång av den avancerade parkinsonbehandlingen. Genomgången ska utmynna i en rapport som beskriver nuläget, en konsekvensanalys och en sammanlagd bedömning och rekommendation.

– Underlagen ska nu skickas ut på remiss, och därefter kommer vi att fatta beslut om vilka behandlingar som skulle kunna vara aktuella för den här nya vårdmodellen och hur många vårdenheter vi rekommenderar, sade Peter Hagell.

PERSONCENTRERAD VÅRD

Valentina Bala, sjuksköterska vid Helsingborgs lasarett och forskare vid Lunds universitet, berättade om personcentrerad vård. Det är en modell som bygger på att vårdgivaren gör en överenskommelse med patienten, och ibland även med anhöriga, om aktivt deltagande i den egna vården och rehabiliteringen. I denna modell innebär vård ett partnerskap mellan patient och vårdgivare som utgår ifrån patientens sjukdomsberättelse.

Tidigare har man talat om patientcentrerad vård, men med den personcentrerade vården flyttas fokus från *vad* man är till *vem* man är. Begreppet ”patient” är knutet till en roll som befinner sig i underläge, medan begreppet ”person” avser en unik identitet och en likvärdig part.

– Personcentrerad vård är en nyckelkomponent inom hälso- och sjukvården som leder till bättre resultat, en bättre upplevelse av den vård som ges, ökad patientsäkerhet och ökad kostnadseffektivitet, sade Valentina Bala.

En konsekvens av övergången till personcentrerad vård är att den evidensbaserade medicinen inte längre är allenarådande utan måste kompletteras med personens individuella upplevelse.

– Vi går från ett evidensbaserat till ett evidensinformerat sätt att tänka och göra, så att vetenskapen tillämpas med full hänsyn till patienten som person, sade Valentina Bala.

Valentina Bala har under 2018 publicerat två artiklar om utvecklingen av patientcentrerad vård och ett instrument för att mäta omvårdnadsresultat ur ett personcentrerat perspektiv.[8,9]

Därefter delades deltagarna upp professionsvis för diskussioner kring vad man behöver göra för att leva upp till personcentrerad vård. Den viktigaste slutsatsen var att alla i personalen behöver vara delaktiga för att det ska fungera.

NÅGRA AKTUELLA FORSKNINGSPROJEKT

Avslutningsvis presenterades några spännande forskningsprojekt på nationell nivå.

Ann Björkdahl är docent vid Sahlgrenska universitetssjukhuset med den smått osannolika yrkestiteln universitetssjukhusöverarbetsterapeut. Hon berättade att avancerad behandling kan förlänga tiden med god behandlingseffekt med 30–100 procent per dag, men att effekten bör kunna optimeras ytterligare genom olika rehabiliteringsinsatser. Detta undersöks i RePAiR-studien.

– Med samordnade insatser kan vi förebygga olyckor och skador och hjälpa patienten att återgå till tidigare aktivite-

Petra Hultén, fysioterapeut, mottagningen Friskfaktor, Ludvika.

ter och bli mer delaktig, sade Ann Björkdahl.

Rehabiliteringsinsatserna måste anpassas efter behovet. Det gäller bland annat att hitta lämpliga träningsformer och att ge råd och stöd för att arbete, fritid, vardag och relationer ska fungera.

Studien startade i maj 2016 och målet är att inkludera 80 patienter.

– Förhoppningen är att insatserna ska leda till att patienterna blir mer aktiva, mår bättre och de känner att de har haft stöd av rehabiliteringen, avslutade Ann Björkdahl.

Petra Hultén, fysioterapeut vid mottagningen Friskfaktor i Ludvika, redogjorde för en kvalitativ studie av parkinsonpatienters upplevelse av en metod för att förbättra rörelseförmågan kallad Lee Silverman Voice Treatment BIG (LSVT BIG). Metoden kan dessutom ha positiva effekter på trötthet och depression.

LSVT BIG bygger på repetitiv och högintensiv träning med fokus på stora rörelser där personen ombeds ”härma” instruktörens rörelser under övningarna. Det undersökta träningsprogrammet bestod av 16 individuella träningssessioner, uppdelade på en timmes behandling i fyra på varandra följande dagar under fyra veckor.

– Målet är att personen automatiskt ska använda stora rörelser i sin vardag, sa Petra Hultén.

I studien intervjuades 19 personer, varav två avbröt innan behandlingsperioden avslutades. Vidare videofilmades deltagarna under träningssessionerna för att synliggöra såväl svårigheter som framsteg.

Efteråt beskrev deltagarna att programmet hade krävt mycket av såväl dem själva och deras anhöriga som av vården. De tydligaste effekterna sågs på de fysiska funktionerna, som också upplevdes vara överförbara till vardagsaktiviteter.

Mikaela Karlstedt presenterade sin avhandling om hur Parkinsons sjukdom påverkar parrelationen. I den studie hon genomfört fick 51 par som levt ihop i minst tre år svara på en mängd olika frågor om sitt förhållande. Resultaten visar bland annat att det inte fanns några större skillnader i hur patienterna och deras partners skattade kvaliteten på deras relation – det enda undantaget var reciprocitet, eller ömsesidighet, som skattades högre av patienterna.[10]

– Ju bättre partnern skattade parrelationen, desto bättre skattade patienten parrelationen, och ju bättre partnern skattade relationen, desto lägre skattade han eller hon anhörigbördan, berättade Mikaela Karlstedt.

I arbetet ingick även översättning och testning av den svenska versionen av en ”ömsesidighetsskala” (mutuality scale) som används för att mäta kvaliteten i förhållandet mellan patient och partner. Skalan visades vara både användbar och användarvänlig.[11]

Mötet genomfördes med ekonomiskt stöd av av AbbVie, Global Kinetics, STADA, Medtronic, NordicInfu Care, PharmSwed, Sensidose, UCB och Nigaard.

Text och foto:
HELENA NORDLUND, frilansjournalist

REFERENSER

1. Martin SC. Psychosocial Challenges Experienced by Partners of People With Parkinson Disease. J Neurosci Nurs 2015; 47: 211–22.

2. Johansson D et al. Individualization of levodopa treatment using a microtablet dispenser and ambulatory accelerometry. CNS Neurosci Ther 2018; 24: 439–47.

3. Fahn S et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2498–508.

4. Timpka J et al. Reduced workforce participation 5 years prior to first Parkinson's disease sick-leave. NPJ Parkinsons Dis 2018; 4: 36.

5. Martikainen KK et al. Parkinson's disease and working capacity. Mov Disord 2006; 21: 2187–91.

6. www.worldvaluessurvey.org/wvs.jsp.

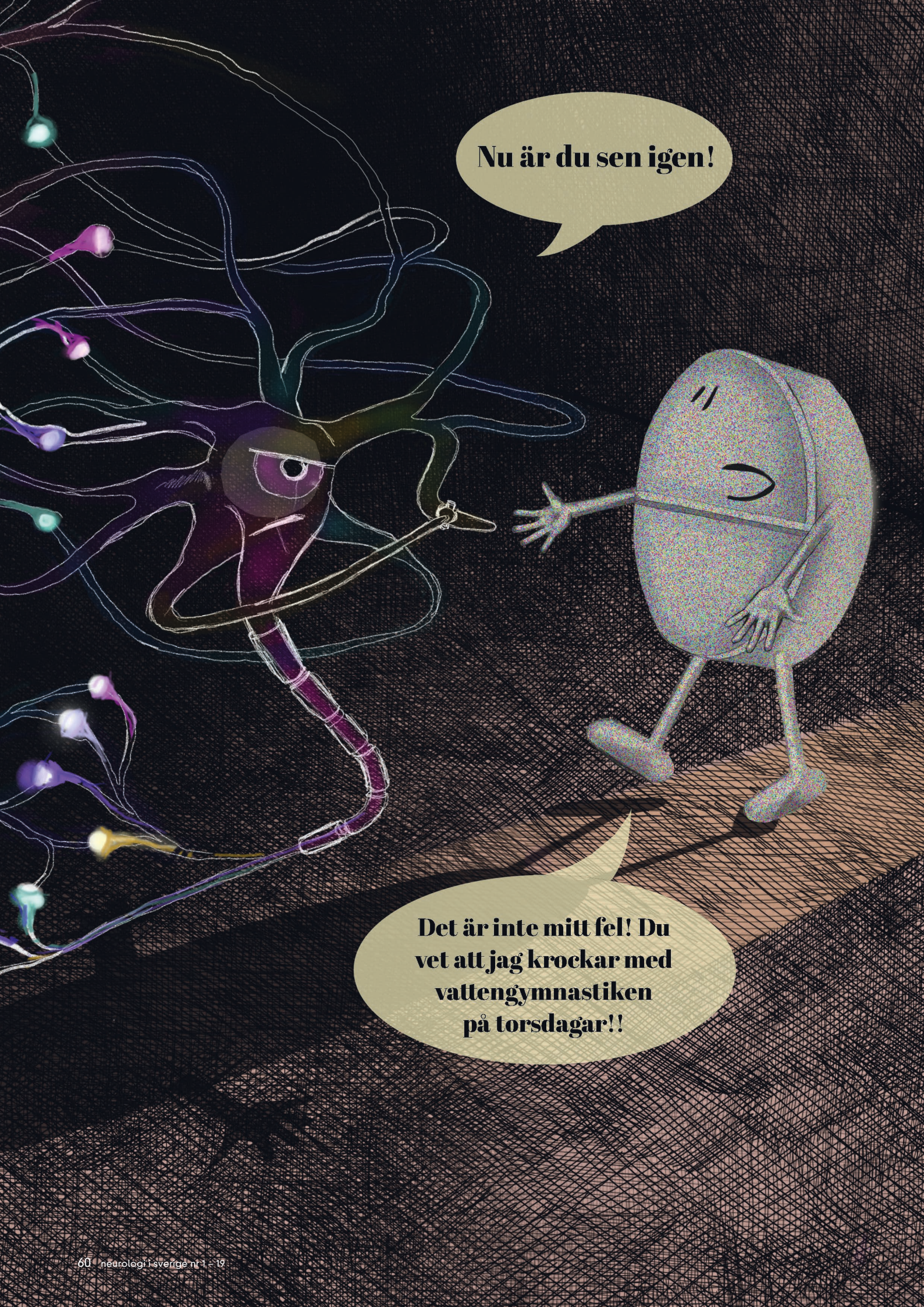
7. www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-6-9.

8. Bala SV et al. Person-centred care in nurse-led outpatient rheumatology clinics: Conceptualization and initial development of a measurement instrument. Musculoskeletal Care 2018; 16: 287–95.

9. Bala SV et al. Measuring person-centred care in nurse-led outpatient rheumatology clinics. Musculoskeletal Care 2018; 16: 296–304.

10. Karlstedt M et al. Determinants of Dyadic Relationship and Its Psychosocial Impact in Patients with Parkinson's Disease and Their Spouses. Parkinsons Dis 2017; 2017: 4697052.

11. Karlstedt M et al. Psychometric properties of the mutuality scale in Swedish dyads with Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2017; 136: 122–8.


Nu är du sen igen!
Det är inte mitt fel! Du vet att jag krockar med vattengymnastiken på torsdagar!!

Följsamhet till medicinering vid Parkinsons sjukdom

– Varför gör inte patienten som jag ordinerar?

Bristande följsamhet till medicinering är ett generellt problem, men är särskilt påtagligt vid läkemedelsbehandling av Parkinsons sjukdom. Detta kan leda till sämre effekt, sämre livskvalitet och ökande sjukvårdskostnader. Läs mer i denna artikel av **Johan Lökk**, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Parkinsons sjukdom har funnits sedan biblisk tid men det var inte förrän på 1800-talets början som sjukdomen beskrevs av engelsmannen och kirurgen James Parkinson och benämndes ”the shaking palsy”. Franske läkaren Charcot bidrog 60 år senare med att addera fler symtom till sjukdomens karaktär och däri även autonoma symtom. Sjukdomen är inte ovanlig och drabbar ungefär 3 procent av personer över 65 år i befolkningen, vilket gör att det är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Orsaken är trots den långa historien ej känd, men man vet dock att en viss ärftlighet finns i vissa fall av sjukdomen. Man vet dock numera en hel del om sjukdomsprocessen, patogenesen, bland annat med en progressiv död av vissa delar av nervcellerna i basala ganglierna centralt i hjärnan innehållande dopaminnervceller med signalsubstansen dopamin. Denna minskning av dopaminproduktionen leder till de typiska parkinsonsymtomen och även icke-motoriska symtom, samt så småningom i samband med behandling även komplikationer i form av överrörelser, fluktuationer, dosglapp och ”on-off”. Behandlingen av Parkinsons sjukdom handlar, som så ofta vid ett bristtillstånd med tillhörande symtom inom medicinska området, om att tillföra bristämnet, i detta fall dopamin, för att lindra symtomen.

Efter det att sjukdomen för 200 år sedan hade karakteriserats fanns egentligen ingen adekvat behandling. Efter ett par decennier introducerades dock behandling med antikolinerga läkemedel som dock har en annan verkningsmekanism än de senare framtagna dopaminerga läkemedlen. Dessa kom för cirka 50 år sedan bland annat genom förtjänstfulla arbeten av den svenska senare Nobelpristagaren Arvid Carlsson. Man insåg då att man måste ge en variant av dopamin – levodopa – som kan passera in i hjärnan till skillnad från rent dopamin som ej passerar blod-hjärn-barriären. Under de därpå följande decennierna togs det fram andra mediciner för att öka produktionen av dopamin (levodopa), minska dess nedbrytning (enzymhämmare) eller imitera dopamin (dopamin-agonister). Allt med syftet att höja dopaminnivåerna i hjärnan och försöka efterlikna det normala toniska flödet av dopamin.

De flesta mediciner mot Parkinsons sjukdom intas som tabletter eller kapslar och innebär ofta administrationstillfällen flera gånger dagligen och dessutom med olika mediciner som gör behandlingen komplex och individuell. De flesta dopaminerga tabletter intas 3–4 gånger/dag men vid progredierande och avancerad sjukdom 6–8 gånger/dag. Det leder ofta till att patienten ibland eller ofta glömmer ta sina mediciner eller tar medicinen på fel tid; följsamheten – adherence – till ordinerad medicinering blir ej bra. Det har då visats att dålig följsamhet, så kallad non-adherence. till medicinering leder till sämre effekt av terapin, sämre livskvalitet och även ökade sjukvårdskostnader. Problem med non-adherence gäller generellt vid behandling av sjukdomar men är särskilt påtaglig vid farmakologisk terapi av Parkinsons sjukdom då sjukdomen är kronisk och progressiv med livsvarig medicinering, som ofta kräver intag av flera preparat, individuellt doserade och tidssatta.

Adherence brukar definieras som den utsträckning som en patient tar mediciner i enlighet med den ordinerade dosen och intervallerna som sjukvården har förskrivit. Motsatsen – non-adherence – definieras därför som en avvikelse från det rekommenderade intaget i medicinregimen. Detta kan utgöras av både under- och överdosering och till och med missbruk, samt ändring av tidpunkter för intag. Orsakerna till att en patient inte följer eller inte lyckas följa en medicinering kan variera och inkluderar både glömska, bristande effekt, biverkningar, felaktiga förväntningar, bristande information, nedsatt kognition, depression, dåligt socialt stöd, kostnader, samtidiga andra sjukdomar men också rent fysiska problem såsom stora tabletter, sväljningssvårigheter och polyfarmaci med komplexa medicinscheman av både tider och doser. Deprimerade patienter uppvisar tre gånger lägre adherence, vilket i sin tur kan försämra depressionen. Därför är identifiering av depression viktig särskilt vid Parkinsons sjukdom, som har en hög prevalens av depression. Generellt anses att en suboptimal adherence är kliniskt signifikant om detta sker i mindre än 80 procent av de förskrivna medicineringarna. Konsekvensen för den enskilda patienten vid non-adherence med underdosering medför såväl sämre effekt/mobilitet, nedstämdhet och sämre livskvalitet. Och slutar patienten abrupt ta sina mediciner kan utsättningssyndrom tillstöta, så kallad hyperpyrexi, som kan vara potentiellt mycket farligt. Omvänt kan en överdosering innebära att patienten istället kan få överrörelser och neuropsykiatriska komplikationer i form av hallucinos och psykos. Att mäta adherence är en viktig strategi för att kunna bedöma effektivitet av terapi och att det finns olika sätt att göra detta:

METOD	FÖRDELAR	NACKDELAR
Frågeformulär	Egen bedömning	Missad dos rapporteras ej
Biologiska tester	Direkt bedömning av med. i blod/urin	Dyrt, ovanligt
Recepträkning	Ekonomisk beräkning	Bara expedierade med., ej intagna
Medicinräkning	Objektiv, indirekt	Mäter ej missad tidpunkt
Elektronisk mätning	God ref. i kliniska försök	Låg tillgänglighet, dyr

Olika studier visar olika siffror på non-adherence och det beror på hur man definierar begreppet och siffrorna varierar mellan 20–70 procent. Mediciner som intas en gång/dag har visat sig ha 40 procent bättre adherence än intag två gånger/dag. I en studie med elektroniska kalenderkontroller av dosintag på parkinsonpatienter visades att den dagliga adherence var 86 procent, medan adherence till tiderna för dostillfällena, tids-adherence, enbart var 24 procent. Därtill tycks det som att såväl yngre som äldre parkinsonpatienter är mer benägna att uppvisa non-adherence än patienter i medelåldern. I en enkätstudie på 219 parkinsonpatienter angav 52 procent god daglig adherence, med bäst adherence hos dem med endosregim. Det har visat sig att ju fler dostillfällen per dag patienten är ordinerad, desto större är risken att man missar dosen och uppvisar non-adherence. Och generellt är tids-adherence sämre än den dagliga adherence. En helt utebliven dosering är också mer vanlig än intag av extradoser.

”Då levodopa har en relativt kort duration av sin effekt bör levodopa intas flera gånger per dag för att erhålla en jämn nivå.”

Regelbundenheten av medicineringen är viktig i enlighet med tesen om den kontinuerliga dopaminerga stimuleringen som är det normala, fysiologiska förloppet i det område i hjärnan som är engagerat vid Parkinsons sjukdom. Detta medför att en oregelbunden eller utebliven medicinering är helt i strid med konceptet kontinuerlig dopaminerg stimulering eftersom en pulsativ dopaminerg stimulering av de basala ganglierna sannolikt är en av orsakerna till uppkomsten av motorfluktuationer. Kontinuerlig dopaminerg stimulering kan göras på fler sätt med levodopa, som är något av en standardterapi vid Parkinsons sjukdom. Då levodopa har en relativt kort duration av sin effekt bör levodopa intas flera gånger per dag för att erhålla en jämn nivå. I början av sjukdomen kan dock hjärnans nervceller kompensera och buffra för den korta durationen varför intag 3–4 gånger/dagligen räcker. Med tilltagande progression och duration av sjukdomen behövs därför tätare dostillfällen – superfraktionering – för att erhålla en jämn nivå så att inte fluktuationer i den kliniska bilden uppstår. Individuell profilering både av dos och tidpunkt av levodopa blir viktigare med tilltagande sjukdomsduration. Den nuvarande lägsta tablettstorleken av levodopa om 50 mg kan stundtals ha nytta av de nyligen etablerade mikrotabletter av levodopa om 5 mg. Dessa doseras genom en särskild elektronisk dosa för enkel hantering med ökad möjlighet till finjustering och individualisering av doseringen av levodopa. Depåformuleringar av levodopa med längre duration kan också användas även om inte alltid den teoretiska farmakokinetiken och farmakodynamiken fungerar fullt ut i det kliniska svaret.

Andra, mer långverkande parkinsonpreparat än levodopa, såsom dopaminagonister i form av tabletter eller plåster, eller enzymhämmare som ger förlängd dopaminerg effekt, kan också användas för att minska antalet dostillfällen och därmed öka adherence. Vid avancerad sjukdom kan man efter noggrann genomgång i vissa fall få möjlighet till avancerad behandling med kontinuerlig dopaminerg stimulering genom kontinuerligt tillförd levodopa via en pump och ett operativt ingrepp. Alternativt kan även kontinuerlig dopaminerg stimulering erhållas genom avancerad pumpbehandling av dopaminagonist via kontinuerlig tillförsel i huden. Den avancerade patienten kan ibland bedömas vara lämplig för operation med elektrodstimulering av specifika strukturer i hjärnan, så kallad DBS (deep brain stimulation), för att ge effekt på vissa symtom. Dessa tre avancerade terapier ger alla på olika sätt kontinuerlig dopaminerg stimulering och i de flesta fall en god klinisk effekt.

Trots dessa möjligheter till ett flertal mer eller mindre komplicerade och avancerade terapier vid Parkinsons sjukdom, är det viktigt med de basala åtgärderna för att förbättra adherence även om de enskilt inte alltid medför den eftersökta ökningen av adherence som man förväntar sig.

1. Individualisera och förenkla medicineringen.

2. Förklara betydelsen av medicineringen både för patient och anhöriga.

3. Använd olika hjälpmedel i form av kalendrar, dispenseringssystem, dosetter.

4. Försök att synkronisera medicineringen med eventuella andra mediciner för att minska antalet dispenseringstillfällen.

5. Om patienten har svårigheter att svälja försök att använda alternativa behandlingar.

6. Utbilda även anhöriga.

7. Använd olika former av tekniska möjligheter för påminnelser.

Med dessa ofta rätt enkla åtgärder torde kanske den inledande frågan ”Varför gör inte patienten som jag ordinerar?” omformuleras till ”Varför ordinerar inte läkaren så att jag kan vara följsam?”

JOHAN LÖKK
Professor, överläkare, Tema Neurologi; Tema Åldrande, Karolinska Universitetssjukhuset/NVS-institutionen, Karolinska Institutet
johan.lokk@sll.se
Illustration: HEDDA GUMPERT

Framtidens journal – vän eller fiende?

Ännu är det på de flesta håll lite i sin linda, men runt om i landet pågår en stor förändring av sjukvårdens sätt att hantera information. De allra flesta är nog överens om att det är på tiden att vissa av våra system byts ut. På ytan kan det också se ut som att det bara är några program som ska bytas – istället för att klicka här ska vi klicka där – men bakom kulisserna är det en stor förändring av vad som görs, men framför allt av vad som kan göras. Men vart är vi egentligen på väg, och vem är det som kör? Läs mer i denna artikel av **Anna Rossander**, läkare och doktorand vid Institutionen för tillämpad IT, Göteborgs universitet.

MOT MER SYSTEMATIK OCH MINDRE FRITEXT

Många av de upphandlingar som görs av nya system har som krav att systemet ska hantera strukturerad information, istället för att som dagens system till stor del bestå av fritext. Systemens informationsmodeller, som beskriver hur saker och ting förhåller sig till varandra ska också möjliggöra utbyte med andra program/system genom att följa etablerade sätt att kommunicera, både vad gäller innehåll och format. Det kan låta väldigt tråkigt med standarder och strukturerad information (systematik), men det är grunden för mycket av det vi tar för givet idag, till exempel skicka sms mellan telefoner av olika märken via olika nät, och är också grunden för många av de möjligheter som finns framför oss.

En första uppenbar vinst är att systematiska data som samlats enligt standarder också kan delas med andra system som

”En första uppenbar vinst är att systematiska data som samlats enligt standarder också kan delas med andra system som har samma syfte, detta kallas interoperabilitet.”

har samma syfte, detta kallas interoperabilitet. Den semantiska interoperabiliteten avser innehållet i informationen, till exempel ”tremor”, ”botulinumtoxin”, ”andningsfrekvens”, och är det som gör att smileys ser (nästan) likadana ut hos den som sänder och den som tar emot, men som också förklarar varför det blir fyrkanter hos vissa när någon lanserar nya smileys, tills de nya har tagits upp i den gemensamma standarden och fungerar i alla program.

Socialstyrelsen har fattat beslut att Sverige ska använda SNOMED CT som begreppssystem för att möjliggöra semantisk interoperabilitet [se faktaruta]. För varje begrepp har SNOMED CT en term som definierar innehållet, synonymer för olika språk och tillämpningar samt en nummerserie som är maskinbearbetningsbar [bild 1]. Utöver den semantiska interoperabiliteten krävs teknisk, juridisk och organisatorisk interoperabilitet, men inom vården är det den semantiska interoperabiliteten som är den största svårigheten för delning av information. Se till exempel på alla våra kvalitetsregister där vi måste mata in informationen en extra gång, istället för att hämta den ur våra journalsystem. Det beror till stor del på att informationen kvalitetsregistret söker är lagrad på olika sätt, eller inbäddad i fritext, i de olika systemen, vilket kan förvåna en när det gäller saker som laboratoriesvar som är ganska enhetliga på ytan.

Med systematiska data går det också att söka och presentera information på olika sätt, anpassat för den aktuella användaren. Dagens läsande av en journal som en roman med hundratals sidor i olika domäner och arkiv kommer inte behövas. Ett exempel på en sådan funktion som finns redan idag är MS-registret som visar en grafisk översikt, dock till

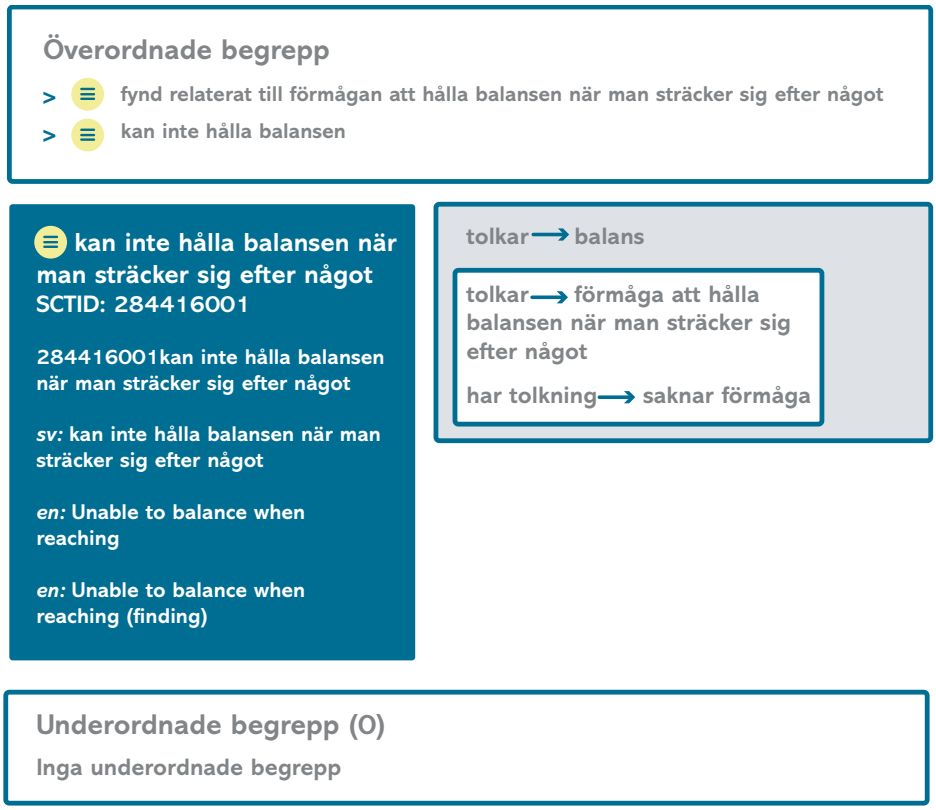


Bild 1. För varje begrepp har SNOMED CT en term som definierar innehållet, synonymer för olika språk och tillämpningar samt en nummerserie som är maskinbearbetningsbar.

priset av dubbelinmatning av information och dubbla inloggningar.

Sådana vyer skulle kunna skapas i alla system, anpassat för många olika kliniska situationer. I ett första skede kommer fler patientöversikter knutna till kvalitetsregister att lanseras, och många av de nya journalsystem som köps in kommer att erbjuda liknande vyer. I flera av upphandlingarna är det dock kravställt att systemet ska ha ett öppet gränssnitt vilket innebär att en tredje part (till exempel en app-utvecklare) kan göra ett separat program som kan använda informationen i journalsystemet och visa den på ett annat sätt, om vi vill.

MOT MER DATA

I dagens journal är så gott som all information samlad av vården, och när patienter kommer med listor på sitt blodtryck varje dag de senaste tre månaderna, så ler oftast vårdpersonalen artigt och lägger papperna för scanning. Med bättre informationsdelning kommer istället blodtrycksapparaten automatiskt kunna sända sitt värde till ett datalager, där journalen eller andra system kan hämta det. Metadatabaser upprätthåller aktuella uppgifter om var data finns att hämta. Om patienten vill, händer samma sak med datan från pulsklockan, hemmavågen och andra sensorer.

Vid besöket kan vårdpersonalen se datan på ett lämpligt sätt, kanske en kurva eller ett medelvärde, och jämföra med när dosen på blodtrycksmedicinen ändrades, eller vilken period barnbarnen var på besök.

”Här pågår en glidning från ett klassiskt paternalistiskt perspektiv till ett mer patientcentrerat, eller snarare personcentrerat perspektiv, som också går hand i hand med en glidning mot bevarande av friskhet, istället för behandlande av sjukdom.”

Det som då händer är att dessa enstaka siffervärden, data, omvandlas till information – patientens blodtryck i förhållande till medicinering och andra faktorer – och då blir den användbar.

Sannolikt kommer patienterna att ha en digital hälsodeklaration, förfylld med den information som redan finns, som de kan komplettera vid behov, istället för att fylla i en ny pappersblankett inför varje besök. Förhoppningsvis kommer olika patientutfallsmått, till exempel Patient Reported Outcome Measure (PROM) och Patient Reported Experience Measure (PREM), att användas mycket mer, både för att följa behandling men också för att styra när och hur nästa vårdkontakt kommer ske. Det är viktigare att patienterna får

kontakt med vården när de har behov av det, snarare än vid regelbundna intervall.

MOT ATT PATIENTEN/MEDBORGAREN ÄGER SIN DATA

Men när patienterna nu står för allt större del av insamlingen, är det verkligen vården som äger datan? Eller är det patientens data? Och när de vill ha en second opinion, ska de få med sig datan till en annan instans, och då även vårdpersonalens bedömningar? Och om de vill sälja sin data till någon som vill använda den till ”Real-World Evidence”, det vill säga vetenskap baserad på verkliga fall istället för studier,[1] vem ska då få eventuell ersättning?

Här pågår en glidning från ett klassiskt paternalistiskt perspektiv till ett mer patientcentrerat, eller snarare personcentrerat perspektiv, som också går hand i hand med en glidning mot bevarande av friskhet, istället för behandlande av sjukdom. Bland andra har kardiologen Eric Topol skrivit om detta och vänder på perspektiven i sin bok ”The patient will see you now”.[2]

MOT INTEGRERADE BESLUTS- OCH PROCESSTÖD

Medicinsk kunskap växer exponentiellt och det är idag omöjligt för en kliniker att hänga med i det senaste. Detta kan hanteras genom vårdprogram som samlar aktuella rön till en rekommendation, men det gäller att de följs. Nyligen kom en artikel baserad på kvalitetsregistret för prostatacancer som visar sparsam effekt av de nationella riktlinjerna på handläggningen av patienterna och kvarstående stora variationer över landet.[3] Två anledningar till att inte riktlinjer används mer är otillräcklig kunskap om och förtrogenhet med riktlinjerna inom professionen[4]

I ett system med systematiska data kan vi få hjälp att använda riktlinjerna; i prostatacancerpatientens fall kan den påminna oss efter två års hormonbehandling att det är dags att göra en bentäthetsmätning, den kan till och med skriva remissen åt oss om vi vill. För en MS-patient kan det handla om att påminna om en uppföljande magnetkameraundersökning.

Stöd att följa riktlinjer är tillbakablickande – om detta har hänt, gör så. Men vi kan också göra framtidsseende stöd; om den optimala processen för ett visst flöde finns nedskriven, inte bara som ett vårdprogram i en PDF utan också kodad med termer ur en gemensam terminologi, så kan ett system som hanterar information om patienten följa processen och larma om patienten verkar avvika från flödet, eller om riktlinjerna har ändrats sedan planeringen senast gjordes. Om patienten har flera sjukdomar, kan systemet föreslå att vissa åtgärder synkroniseras.

Idag är det listor, lappar och manuella bevakningar som ser till att inte patienterna trillar mellan stolarna, vilket de gör ändå ibland, men tänk om allt det arbetet och den tiden kan läggas på vård istället?

MOT ARTIFICIELL INTELLIGENS?

AI – artificiell intelligens – är ett modeord idag. Informatiker kan ibland hamna i diskussioner om skillnaden mellan ett system med väldigt många algoritmer och ett system med artificiell intelligens. Ur ett användarperspektiv är gränsen suddig; med tillräckligt många algoritmer av typen ”om A + B, men inte C, så gör D” finns i systemet, beter det sig nästan som artificiell intelligens. Men ett system med AI har inga algoritmer från början utan lär sig själv baserat på den information som finns i det. I båda fallen är det dock mänsklig kunskap och prioriteringar som ligger till grund för de algoritmer som skrivs, och de slutsatser som AI drar, vilket bland annat förklarar historien som florerar om Amazons AI för rekrytering vilken enligt ryktet lärde sig att sålla bort alla sökande som var kvinnor.

Det första som kommer att hända är dock varken AI eller en massa algoritmer, utan att vi som jobbar med patienterna kommer att kunna använda den stora mängden data som beslutsunderlag med våra egna hjärnor. Vi kommer alla att bli erfarna rävar som kan säga ”Jo, en sådan patient känner jag minsann till och då gjordes si eller så och det blev bra”. Istället för att vara hänvisade till de patienter vi och våra närmaste kollegor träffat samt kunskap extraherad från studier gjorda på patienter med vissa strikta kriterier uppfyllda, däribland oftast inga övriga sjukdomar, kommer vi kunna söka bland alla patienter som ingår i samma informationsstruktur, till exempel Sverige, och hitta fall som liknar det vi har framför oss, och baserat på dessa fall se vilken åtgärd som kan passa bäst.

> ”Men vi måste lära oss om detta nya, och vara med och tala om vad vi vill ha, och hur vi vill att det vi jobbar med varje dag ska se ut och fungera.”

VÅRDEN MÅSTE VARA MED OCH KÖRA!

Sjukvård är ett komplext och kunskapsintensivt fält. Medicinare förväntar sig respekt för sitt yrkeskunnande och kan bli mycket provocerade av en patient eller anhörig som har googlat fram en tentativ diagnos och behandling. Men även informatik och systemvetenskap är kunskapstunga, och nu gäller det att dessa två möts och samarbetar. Vi, såsom vårdprofession, har inte kompetens att upphandla och implementera system och strukturer som är bra och säkra. Men vi måste lära oss om detta nya, och vara med och tala om vad vi vill ha, och hur vi vill att det vi jobbar med varje dag ska se ut och fungera.

En del av de system som nu implementeras har utvecklats i andra länder och sjukvårdsorganisationer. Dessa måste anpassas så att de processer och flöden som stöds stämmer överens med hur vi jobbar. Orden som används i systemen ska stämma med de ord vi använder när vi talar med varandra och när vi vill journalföra. Här gäller det att vi inom vården visar intresse men också står fast vid vår mark – vi vill ha system som stödjer hur vi arbetar på bästa sätt – inte hur vi arbetar i förhållande till en del av de dysfunktionella system vi har idag, men inte heller nödvändigtvis så som processerna i de nya systemen är tänkta.

Med den strukturerade informationen kommer en del av vår klassiska journalskrivning att gå förlorad. Någon form av fritext kommer sannolikt att finnas kvar i många system, men den information som lagras där kommer inte vara lika delbar och sökbar som den som är vald ur en meny. Många av oss, i alla fall jag, kommer sakna möjligheten att formulera subtila och eleganta anteckningar, men jag skulle säga att vinsterna med det delbara och sökbara överstiger denna förlust, med råge. Och kanske är det så att de delar av journalen som inte så lätt går att representera med standardiserade begrepp också är de delar som inte behöver delas mellan enheter, till exempel att patienten är bekymrad över hunden som är sjuk?

Några av oss kanske ser för sig en rad rullgardinsmenyer som ska klickas och klickas och klickas, och det vill vi naturligtvis inte ha. Även här måste vårdpersonal se till att vara representerade i framtagandet av användargränssnitt som är arbetsmiljövänliga och funktionella. Man kan tänka sig pekskärmar med rutor man trycker på, som kommer upp allt eftersom baserat på vad man redan matat in. Man kan tänka sig bilder, till exempel på lungorna, som man kan klicka på för att markera var det var rassel vid auskultation. Man kan också tänka sig mallar, antingen statiska för en viss enhet eller person, eller mer dynamiska som hjälper en att samla in all relevant information, som mot slutet kanske till och med påminner – hur var det med Rombergs test, vill du göra det idag också?

Till viss del är det faktiskt bara fantasin som sätter gränserna för hur framtidens journal ska se ut – så det gäller att vi som ska använda den är med och utvecklar den!

ANNA ROSSANDER
Doktorand, Institutionen för tillämpad IT, Göteborgs Universitet
Specialist i urologi, Fellow of the European Board of Urology
anna.rossander@gu.se

REFERENSER

1. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med. 08 December 2016;375(23):2293–7.

2. Topol, Eric. The Patient Will See You Now: The Future of Medicine is in Your Hands. Vol. 2015. Basic Books;

3. Nugin H, Folkvaljon Y, Damber J-E, Adolfsson J, Robinson D, Stattin P. Work-up and treatment of prostate cancer before and after publication of the first national guidelines on prostate cancer care in Sweden. Scand J Urol. 04 July 2018;52(4):277–84.

4. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. JAMA. 20 October 1999;282(15):1458.

SNOMED CT

• Ett världsomspännande begreppsystem för klinisk information.

• Syftar till att fånga all klinisk information och lagra den på ett sätt som är både människoläsbart och maskinbearbetningsbart.

• Ingår som en del av de standarder som ska användas i Sverige för vårddokumentation.

• Varje begrepp är logiskt definierat med hjälp av andra begrepp (jämfört med en enkel hierarki) vilket gör det sökbart i flera led. Till exempel:

- baserat på anatomi: Har denna patient någon gång undersökts avseende eller fått behandling för sjukdom i centrala nervsystemet?
- baserat på diagnoser: Finns det några patienter i vårt system med MS och KOL som har fått immunmodulerande behandling för sin MS? Ökade deras incidens av pneumoni jämfört med de som inte fick sådan behandling?

Till huvudmannen

Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

28 mars 2019

Scandic Continental, Stockholm

Vänligen skicka din anmälan till
linda.nordberg@biogen.com
senast **1 mars 2019**. *

Programkommitté & moderatorer:

JAN LYCKE | Professor, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
LOU BRUNDIN | Professor, Neurologkliniken/KI, Karolinska Universitetssjukhuset
CHARLOTTE DAHLE | Docent, Klinisk Immunologi/Neurologiska kliniken, Linköpings Universitetssjukhus

Föreläsare:

JAN ERNERUDH | Professor, Klinisk immunologi, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping
KERSTIN HELLWIG | Senior consultant, Department of Neurology, St. Josef Hospital / Ruhr University, Bochum, Tyskland
MARKUS AXELSSON | MD, PhD, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
TOBIAS GRANBERG | MD, PhD, Radiologiska och neurovetenskapliga avdelningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
JAN LYCKE | Professor, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

BLOCK 1: MS OCH GRAVIDITET

Moderator: Charlotte Dahle

09:00	**REGISTRERING, KAFFE & SMÖRGÅS**
09:30–09:45	Välkommen & inledning **Biogen och moderatorer**
09:45–10:30	Vad händer i immunsystemet vid graviditet? **Föreläsare: Jan Ernerudh**
	BENSTRÄCKARE
10:40–11:25	Aspects of treatment and pregnancy **Föreläsare: Kerstin Hellwig**
11:25–12:00	Diskussion med förmiddagens föreläsare **Leds av Charlotte Dahle, Jan Lycke och Lou Brundin**
12:00–13:00	**LUNCH**

BLOCK 2: NEURODEGENERATION

Moderatorer: Jan Lycke & Lou Brundin

13:00–13:45	Klinisk utvärdering av progression vid MS **Föreläsare: Markus Axelsson**
13:45–14:30	MR vid MS och kvantitativa bildmarkörer **Föreläsare: Tobias Granberg**
14:30–15:00	**FIKA**
15:00–15:45	Neurodegenarativa biomarkörer i likvor och blod **Föreläsare: Jan Lycke**
15:45–16:15	Diskussion med eftermiddagens föreläsare & sammanfattning av dagen **Leds av Lou Brundin, Jan Lycke och Charlotte Dahle**

*** Deltagande är inhämtat. In accordance with data protection law, Biogen Sweden, Kanalvägen 10A 19461 Upplands Väsby, ("Biogen") processes personal data we collect from you in order to administrate the meeting and fulfil tax accounting and tax regulations. Such collection is necessary to provide you with this service and our processing is in Biogen's legitimate interest as a pharmaceutical company. Where necessary, Biogen may transfer your personal data to other companies in its group and may also engage third party services providers (e.g. IT service providers) to process your personal data on its behalf. Such parties may be located outside Europe, but Biogen will ensure that all recipients are contractually (e.g. by Standard Contractual Clauses) and/or legally obliged to comply with privacy standards in accordance with data protection law. Biogen retains your personal data for no longer than is necessary for the purposes for which it is collected. You may contact Biogen if you would like to access your personal data or require information about the personal data that Biogen holds about you. You may object to the processing of your personal data for legitimate reasons and you may also request the correction or erasure of it. Should you feel it necessary, you also have the right to lodge a complaint with your data protection authority. If you have questions about our processing of your personal data, you can contact Biogen's Data Protection Officer at privacy@biogen.com.**

Biogen-05584 Januari 2019

LIPUS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.lipus.se. LIPUS-nr: 20180180

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

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

Biogen

SW/FRE/19/0007

Välkommen till **symposium**

Preventive Treatment of Migraine – now and in the future

Onsdag 15 maj 2019

Samling: 18.00

Föreläsning: 18.30-19.30

Middag

Plats: Operagrillen, Ö Rönneholmsvägen 20, Malmö på gångavstånd från Scandic Triangeln och Neurologiveckan

OSA: 3 maj till info@teva.se

Frågor: Kontakta Martin Tamté , MSL, martin.tamte@teva.se tel 070-0867795

Moderator

Professor Lars Edvisson är verksam vid Medicinska fakulteten, Avd. för Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet, Skånes universitetssjukhus, EA-blocket, plan 2, Lund.

Föreläsare

Associate Professor, MD, PhD, Dr Med Sci Lars Berndtsen är verksam vid Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, University of Copenhagen, Denmark.

Varmt välkommen!
Martin Tamté, Medical Science Liaison

Symposiet arrangeras av Teva Sweden AB.

teva

NYHET!

Ny behandlingsmöjlighet för patienter med kronisk kranskärlssjukdom eller symtomatisk perifer kärlsjukdom

NY INDIKATION: »Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyra, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom eller symtomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser.«

Dosering är Xarelto 2,5 mg[a] två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 75–100 mg en gång om dagen.

Godkännande bygger på data från **COMPASS-studien**[1], den största fas III-studien med rivaroxaban (27 395 patienter). Den visade att rivaroxaban i dosen 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen **minskade risken för hjärt-kärldöd, hjärtinfarkt och stroke med 24 %** (relativ riskminskning, ARR 1,3 %, p = 0,00004) jämfört med enbart acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen som är standardbehandlingen för patienter med kranskärlssjukdom eller perifer kärlsjukdom. Större blödningshändelser (enligt modifierade ISTH-kriterier) förekom mer frekvent hos patienter behandlade med Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med patienter som fick acetylsalicylsyra 100 mg (3,1 % vs. 1,9 %, absolut riskökning 1,2 %, HR 1,70; 95 % CI, 1,40–2,05, p < 0,001).

a. Rekommenderas inte hos patienter med CrCl < 15 ml/min; använd med försiktighet hos patienter med CrCl 15–29 ml/min och hos patienter med CrCl 30–49 ml/min som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban.

Referens: 1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, *et al*. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319–30.

Xarelto® rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, ℞ (B01 AF01). Tabletter 2,5 mg (F). **Indikation:** Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyra, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom eller symtomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen, i kombination med en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra. Behandlingslängden ska fastställas för varje enskild patient baserat på regelbundna utvärderingar med hänsyn tagen till risken för trombotiska händelser kontra blödningsrisk. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. Samtidig behandling av akut koronart syndrom i kombination med trombocytaggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA). Samtidig behandling av kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom med acetylsalicylsyra hos patienter med tidigare hemorragisk eller lakunär stroke, eller någon form av stroke inom en månad. Leversjukdom förknippade med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår. 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. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom som är ≥ 75 år och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin. Nyttan och risken med behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild individ. Datum för senaste översynen av produktresumén augusti 2018. 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.

PP-XAR-SE-0074-1 December 2018

XARS0140 – Bilbo

MERCK

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Nytt läkemedel mot MS

- 2 korta tablettkurer[1]
- Långvarig effekt[2]

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

1. MAVENCLAD® ges per oralt under 4–5 dagar och ånyo under 4–5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2. Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

REFERENS: MAVENCLAD® SPC 07/2018

MAVENCLAD® (kladribin), Rx, F, ATC-kod L04AA40, 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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).
För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2018.

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

SE/CLA/0119/0003