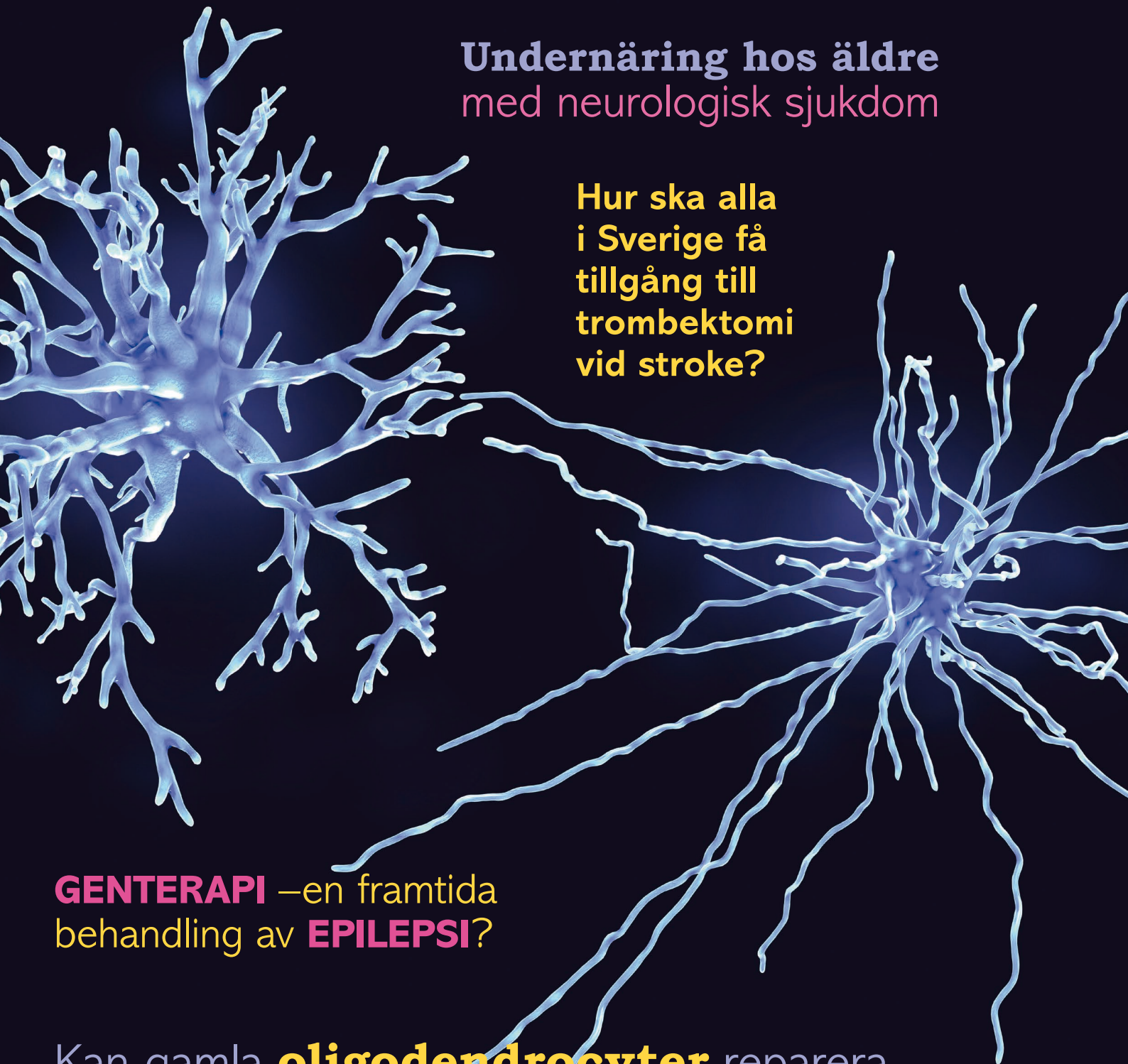
Neurologi I SVERIGE
nr 2-2019



Undernäring hos äldre med neurologisk sjukdom

Hur ska alla i Sverige få tillgång till trombektomi vid stroke?

GENTERAPI –en framtida behandling av EPILEPSI?

Kan gamla oligodendrocyter reparera hjärnskador vid multipel skleros?

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

Dags för årets Neurologivecka!

Det sägs ibland skämtsamt att avståndet mellan Malmö och Lund är jordens omkrets minus två mil. Lyckligtvis är detta inte något som tycks påverka samarbetet mellan de två delarna av Skånes universitetssjukhus. I detta nummer av Neurologi i Sverige gör vi ett besök på neurologikliniken i Malmö och vi får flera exempel på hur man samverkar med kollegorna i Lund för att ge patienterna tillgång till de båda orternas respektive specialiteter inom neurologisjukvården.

Om befolkningen i Skåne har goda möjligheter att få akut högspecialiserad neurologisjukvård, ser det annorlunda ut i stora delar av landet. Detta belyses i en artikel om trombektomi vid ischemisk stroke, en effektiv behandling som inte kan komma alla till del på grund av långa avstånd till närmaste trombektomicentrum.

Hur ofta pratar du mat med din patient? Det finns all anledning att göra det. Undernäring är ett vanligt problem bland äldre med neurologisk sjukdom och kan få allvarliga konsekvenser. Bland annat är det viktigt att känna till att äldre har ett ökat behov av protein och D-vitamin. Detta är något som du kan läsa om längre bak i tidningen.

Du kommer också att bjudas på referat från två svenska konferenser: Akut Neurologi i Sveriges årliga möte **ANS In Real Life** som ägde rum i Uppsala och den helt nya konferensen **Seizures & Stroke** som fokuserar på epilepsi efter stroke.

När jag skriver detta står månaden maj inför dörren och det innebär att det snart är dags för Neurologiveckan. Denna gång är det Malmö/Lund som står värd och programmet ser väldigt lovande ut. Kanske ses vi där?

Vi på redaktionen vill även passa på att önska dig en skön sommar.

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

NYHETSBREV

BLÄDDERBAR PDF

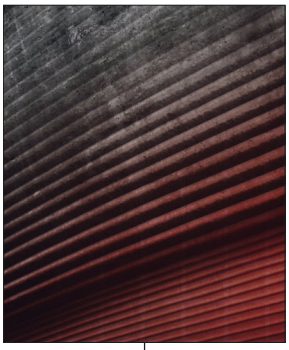
Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som bläddерbar PDF

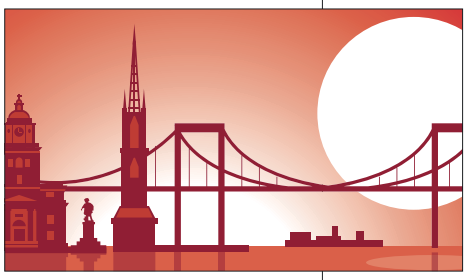
Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär 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.

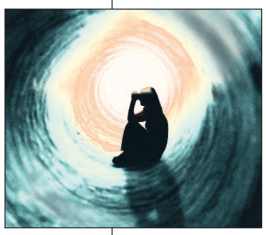
Neurologi I SVERIGE

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

innehåll







Referat
ANS In Real Life – Uppsala 31/1–1/2 14
Johan Virhammar, Erik Lundström, Karl Sjölin och Michael Mazya

Seizures & Stroke i Göteborg 20–22 februari 62
Johan Zelano

ALS
Axon-seq – en ny metod för att studera tidiga sjukdoms-mekanismer i ALS 20
Eva Hedlund

Epilepsi
Genterapi – en framtida behandling av epilepsi? 24
Esbjörn Malin

Ojämlik epilepsisjukvård – ett världsomspännande fenomen 50
Johan Zelano

Nutrition
Undernäring hos äldre med neurologisk sjukdom 28
Karin Wendin och Albert Westergren

Kliniken i fokus
Dubbelt upp och korta avstånd 32
Marie Skoglund

Huntingtons
Huntingtons sjukdom påverkar även hypotalamus 42
Åsa Petersén

Stroke
Hur ska alla i Sverige få tillgång till trombektomi vid stroke? 46
Erik Lundström

MS
Kan gamla oligodendrocyter reparera hjärnskador vid multipel skleros? 54
Embla Steiner, Maggie Yeung och Lou Brundin

Utbildning
Preventive Treatment of Migraine 69
Strokeakademien 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

Nyfunnen molekyl lovande för smärtpatienter

Om ett visst protein saknas under fosterstadiet utvecklas inga nervceller som förmedlar smärta, temperatur och klåda. Det visar en studie från Karolinska Institutet som publiceras i tidskriften Cell Reports. Upptäckten kan på sikt leda till nya läkemedel mot smärttillstånd.

I tidigare forskning om genetiken kring nervsystemets utveckling har fem gener upptäckts som är förknippade med avvikande smärtupplevelse. Mutation i en av generna, den så kallade PRDM12-genen, medför att personen föds utan förmåga att känna smärta, vilket skapar stora problem.

– Men exakt vilken mekanism som orsakar den bristande smärtfunktionen är okänt, säger Saida Hadjab, forskare vid institutionen för neurovetenskap vid Karolinska Institutet.

För att ta reda på orsaken, gjorde forskarna ett försök med möss där de hämmade uttrycket av PRDM12-genen i de stamceller som ger upphov till olika typer av nervceller, neuroner. Mössen utvecklade då inga nervceller som registrerar smärta, temperatur eller klåda.

– Vi identifierade den molekyl, ett protein, som krävs för att smärtneuroner ska utvecklas från stamcellerna. Avsaknad av denna enda molekyl gör att en hel population av celler inte utvecklas. Det är överraskande att proteinet har en så bred funktion, säger Saida Hadjab.

– För att ta reda på mer om det borde vi börja med att ta bort proteinet från vuxna djurs smärtneuroner och se vad som händer. Försvinner förmågan att känna smärta? Om vi sedan kan identifiera kofaktorerna, kan vi utveckla nya läkemedel som riktas mot dem och på så sätt minska smärtsymtom hos patienter med smärttillstånd, säger Saida Hadjab, som planerar att leda ytterligare studier inom detta område vid Karolinska Institutet.

Källa: Karolinska Institutet

Levnadssituationen hos äldre med traumatisk hjärnskada utforskas

Hur ser levnadssituationen ut på lång sikt för personer som är 60 år eller äldre när de drabbas av en traumatisk hjärnskada? I en forskningsstudie på Akademiska sjukhuset ska patientgruppen följas upp i syfte att förbättra kunskapsläget och kunna utveckla omhändertagande och rehabilitering.

– Ökad kunskap om hur det går för de personer som är äldre när de skadas är avgörande för att kunna ge optimalt omhändertagande och rehabilitering, säger Charlotta von Seth, specialistläkare inom rehabiliteringsmedicin på Akademiska sjukhuset och doktorand vid Uppsala universitet.

Hon konstaterar att kunskapen om hur situationen ser ut på lång sikt för dessa personer är mycket begränsad.

– De flesta studier om levnadssituationen efter traumatisk hjärnskada har undersökt personer som är yngre när de skadas. Det finns mycket få studier inriktade på långtidsuppföljning av personer som är äldre när de skadas. Vi behöver veta mer om vilka faktorer som påverkar långtidsutfallet. Vår förhoppning är att studien ska leda till förbättrat omhändertagande och rehabilitering, fortsätter Charlotta von Seth.

– Eftersom andelen äldre ökar i samhället och behandlingen i det akuta skedet ständigt förbättras leder det till att allt fler i högre åldrar som lever med traumatisk hjärnskada, säger Jan Lexell, professor i rehabiliteringsmedicin vid Uppsala universitet och överläkare på Akademiska sjukhuset.

De personer som kommer att undersökas i forskningsstudien är personer som drabbats av traumatisk hjärnskada när de var 60 år eller äldre och som vårdats på Akademiska sjukhusets neurointensivvårdsavdelning. Totalt handlar det om över 200 personer i Uppsala-Örebro sjukvårdsregion under de senaste tio åren.

Källa: Akademiska sjukhuset

Nytt forskningscenter för ME/CFS startar vid Uppsala Universitet

Nyligen meddelades att ett forskningscenter för sjukdomen ME/CFS inrättas vid Uppsala Universitet. Den nya enheten finansieras med medel från den amerikanska forskningsstiftelsen Open Medicine Foundation (OMF). Verksamheten kommer bedrivas i nära samarbete med två befintliga forskningscentra för ME/CFS, knutna till Stanford- och Harvard universiteten i USA. Ledare för centret är Jonas Bergquist, professor i analytisk kemi och neurokemi.

– Fokus här i Uppsala kommer fortsätta vara de neuroinflammatoriska markörerna, steroiderna och autoimmunitetsaspekten. Vi kommer också vidareutveckla analys- och provtagningsverktyg för att ytterligare kunna förstå patofysiologin vid ME, säger Jonas Bergquist.

– Initialt kommer vi kunna anställa den första doktoranden inom svensk ME-forskning från vårt analytiska och neurokemiska perspektiv – vilket blir väldigt värdefullt för att kunna driva forskningen framåt i snabbare takt.

Professor Jonas Bergquist ingår sedan tidigare i OMF:s vetenskapliga råd. Rådet består av ledande forskare och kliniker på området.

Källa: Riksförbundet för ME-patienter

NYHET

AJOVY®(fremanezumab)

– den **enda** godkända anti-CGRP-terapin med både **kvartals- och månadsdosering**[1]

Ajovy är avsett för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.[1]

- **Fler migränfria dagar jämfört med placebo, med mätbar förbättring redan vecka 1.*,[1–3]**
- **Månads- eller kvartalsvis dosering, med eller utan samtidig förebyggande oral behandling.[1]**

* p<0,0001.

Referenser: 1. AJOVY Produktresumé, fass.se. **2.** Dodick DW *et al. JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008.
3. Silberstein SD *et al. N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, EF, ATC- kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg. ▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Indikation:** AJOVY® är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad. **Varningar och försiktighet:** AJOVY är endast avsett för subkutan injektion. Det ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av AJOVY under graviditet. Det är okänt om fremanezumab utsöndras i bröstmjölk. För fullständig förskrivarinformation inkl förpackningar se fass.se. SPC datum: mars 2019.

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | SW/FRE/19/0017 | April 2019

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL

Genvarianter kan påverka återhämtning efter stroke

Dina gener kan ha betydelse inte bara för risken att drabbas av stroke, utan sannolikt även för hur bra du sedan återhämtar dig. Göteborgs universitet har haft en ledande roll i det internationella samarbete där forskare för första gången identifierat vanliga genvarianter som är kopplade till förmågan att återhämta sig efter ischemisk stroke.

Studien som publiceras i tidskriften Neurology är en så kallad meta-analys av tolv olika internationella strokestudier, och har letts av två forskargrupper vid universiteten i Göteborg och Lund. Studien omfattar drygt 6 000 patienter med ischemisk stroke, den vanligaste formen av stroke där en blodpropp orsakat syrebrist i ett område i hjärnan.

För studien delades patienterna in i två grupper beroende på hur bra de klarat sig tre månader efter ischemisk stroke. I den ena gruppen ingick dels de som inte överlevt, och dels de som var beroende av hjälp från andra för att få sin vardag att fungera.

I den andra gruppen placerades de som tre månader efter insjuknandet tillfrisknat så pass att de kunde klara sig själva. Genom att jämföra analyser av patienternas arvsmassa kunde forskarna hitta flera olika genvarianter som verkar ha spelat roll för hur det gått för patienterna.

– En av de vanliga genvarianterna vi hittade var signifikant, och alltså tydligt kopplad till ett sämre utfall i de stora mängder data vi hade tillgång till, säger Annie Pedersen, doktorand vid Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, och en av studiens huvudförfattare.

Den genvariant som identifierats kan kopplas till en annan gen som bland annat ingår i ett större maskineri involverat i hjärnans plasticitet, det vill säga nervcellernas förmåga att anpassa sig och ta över uppgifter när andra nervceller i hjärnan dör.

Källa: Sahlgrenska akademin

Nationellt ledande på ovanliga och komplexa epilepsier

Epilepsi kan ge svåra anfall och för hälften av patienter går det ännu inte att hitta orsaken bakom sjukdomen. Sahlgrenska Universitetssjukhuset är nationellt ledande på ovanliga och komplexa epilepsier och bildar nu ett centrum för högspecialiserad vård.

– Epilepsi är en heterogen sjukdom med många bakomliggande orsaker och för ungefär hälften av alla drabbade är orsaken ännu okänd. För patienter med svårbehandlad epilepsi är det oerhört viktigt med en grundlig utredning för att hitta rätt behandling. Därför samlar vi nu våra kompetenser runt patienten i ett centrum där vi skräddarsyr utredning och val av behandling, till exempel kirurgi, kostbehandling eller ytterligare läkemedelsutprovning för bästa möjliga effekt, säger Kristina Malmgren, professor och överläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Vässad vård för patienter med sömnbesvär

Distriktssköterskan Christina Sandlund forskar om insomni. I en färsk avhandling vid Karolinska institutet slår hon fast att kognitiv beteendeterapi kan integreras i sjuksköterskans uppgifter för att förbättra vården för patienter med insomni.

I avhandlingen Insomnia: Treatment, Needs, Effectiveness, and Experiences har hon genomfört flera olika studier om insomni och hur vårdmetoder kan införas i primärvården. Avhandlingen har tagit sex år att slutföra och parallellt har hon arbetat deltid som distriktssköterska.

– Forskningen och det kliniska arbetet har korsbefruktat varandra. På vårdcentralen har jag träffat många patienter med sömnproblem och det har gett en klinisk dimension till forskningen, säger Christina Sandlund, distriktssköterska på Telefonplans vårdcentral i Stockholm och sömnforskare.

Det var när Christina Sandlund arbetade som distriktssköterska som hon märkte att sömnbesvär var ett utbrett problem och att kunskapen om olika behandlingsmetoder inom primärvården var låg.

– Fler i hälso- och sjukvården behöver utbildas i kognitiva och beteendeförändrande metoder för att täcka behovet hos det stora antalet patienter med insomni som finns i primärvården. Jag tror därför att det är viktigt att utveckla metoder som går att använda i den kliniska vardagen och som ger goda resultat, säger Christina Sandlund. Sömnmedel är inte alltid det bästa alternativet och vi måste erbjuda patienten den bästa behandlingen.

Källa: Praktikertjänst

SANOFI GENZYME

Bromsa MS

med en tablett
en gång om dagen[1]

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

Läs mer på www.aubagio.se

Referens: 1. AUBAGIO SPC.

AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare säkerhetsinformation samt information om pris och förpackning, se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översynen av SPC: Februari 2019.

AUBAGIO®
(teriflunomid)
EN TABLETT OM DAGEN

GZSE.AUBA.17.05.0092(1), APRIL 2019

Ny metod att minska risken för depression vid demens prövas

Många som drabbas av demens överger onödigt snabbt sina vardagsaktiviteter, vilket i sin tur påskyndar en redan ökad risk för depression. Nu ska Joanne Woodford, forskare vid U-CARE, pröva att i svensk vård implementera en intervention som med små medel kan vända utvecklingen.

Demenssjukdomar är en snabbt växande utmaning både nationellt och globalt. I hela världen ökar antalet sjuka explosionsartat och beräknas år 2050 överstiga 115 miljoner människor. I Sverige lever redan närmare 100 000 demensdrabbade i sitt eget hem. Internationella prioriteringar eftersträvar hög livskvalitet för demenssjuka, men i realiteten är depressioner vanliga inom patientgruppen såväl som bland deras anhöriga.

– Studier visar att upp till hälften av alla demenssjuka visar symptom på depression. Anledningarna är givetvis komplexa, men en starkt bidragande orsak är att många demenssjuka upphör med vardagsaktiviteter, ibland beroende på att anhöriga i missriktad välvilja övertar onödigt många hushållssysslor. Passivitet påskyndar den negativa spiralen, och nu behöver vården verktyg för att tillsammans med de anhöriga hjälpa de sjuka att återskapa rutiner, aktivitet och livskvalitet i tillvaron, säger Joanne Woodford, forskare vid Uppsala universitet och regeringens strategiska forskningsprogram U-CARE.

Källa: Uppsala universitet

Vård för ryggmärgsskadade föreslås bli nationell högspecialiserad vård

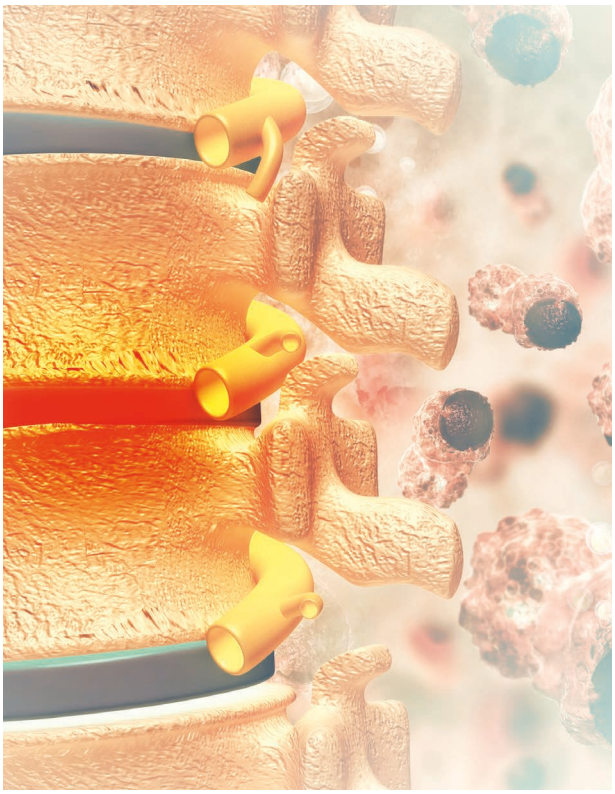
Socialstyrelsen har regeringens uppdrag att se över vilka vårdområden som lämpar sig att bedrivas som nationell högspecialiserad vård, och koncentreras till högst fem enheter i Sverige.

Nu har pilotområden inom nervsystemets sjukdomar utretts av sakkunniga – och vården av förvärvade ryggmärgsskador föreslås bli nationell högspecialiserad vård. Det är en vård som bedöms vara komplex och sällan förekommande och samtidigt behövs tillgång till flera olika specialiteter och yrkeskategorier i hela vårdkedjan.

Den nationella högspecialiserade vården av ryggmärgsskador föreslås inkludera större delen av vårdkedjan och förslaget från sakkunniggruppen är att den bedrivs på fyra enheter. Det första akuta skedet för patienter med traumatiska ryggmärgsskador är dock undantaget.

– Varje år drabbas cirka 300 patienter av ryggmärgsskador. Vi tror att förslaget skulle ge en mycket bättre vård för patienterna och en större patientsäkerhet, men också ökad kunskap och större möjligheter till forskning, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen, ordförande i sakkunniggruppen och professor samt överläkare vid Göteborgs Universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Källa: Socialstyrelsen



Science publicerar KTH-forskares ALS-genombrott

En ny metod för att avslöja tidiga förändringar i nervsjukdomen ALS uppmärksammas av den vetenskapliga tidskriften Science. Forskare på KTH är med i ett globalt samarbete som ligger bakom upptäckten. Det nya tillvägagångssättet kan vara ett steg närmare lösningen på ALS, vars sjukdomsförlopp innebär muskelförtvining, förlamning och död.

I studien beskrivs hur en Genaktivitets-Atlas avslöjar tidiga förändringar i ALS-sjukdomen som inte kan observeras med traditionella metoder. Forskarna har utvecklat nya beräkningsmetoder som avslöjar sjukdomsstyrda förändringar i aktiviteten hos många signalvägar bland olika celltyper i det centrala nervsystemet. Dessa synliggör nya målmolekyler för att utforma terapier och diagnostik.

–Det här kan vara en startpunkt för ytterligare kartläggningar för att hjälpa forskning inte bara om ALS utan även andra neurodegenerativa sjukdomar som utvecklas över tid. Till exempel Alzheimers, Parkinsons och Huntingtons sjukdom, säger professor Joakim Lundeberg på KTH, SciLifeLab.

Det som skiljer den här studien från tidigare ALS-forskning är metoden som används, Spatial Transcriptomics, som genererar genuttrycks profiler på specifika platser i ett vävnadssnitt från ryggmärgen under sjukdomsutvecklingen.

Spatial Transcriptomics har utvecklats på SciLifeLab i samverkan med KTH och KI. I kombination med en ny datalogisk metod har forskarna kunnat mäta genaktivitet över tid och lokalisering för nära 12 000 gener i ryggmärgen. Resultatet är en ny, flerdimensionell så kallad Atlas, alltså en kartbok över olika skeden i sjukdomen. Detta har gett hittills oöverträffad detaljrikedom och erbjuder en ny syn på sjukdomsprogression i ALS, enligt forskarna.

Källa: KTH

RELEVANS.NET

Referens: 1. Reveal AB september 2018.
TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, N07XX09, Enterokapsel 120/240mg, SPC 11/2018. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Varningar & försiktighet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit. **För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www biogen.se** TF-SWE-0136(1) April 2019

Ett snötäckt Uppsala var i år mötesplatsen när Akut Neurologi i Sverige (ANS) arrangerade sitt årliga möte – ANS In Real Life. Mötet har blivit en årlig tradition och hölls nu för sjätte gången sedan starten 2014. Här följer en mötesrapport av **Johan Virhammar**, **Erik Lundström** och **Karl Sjölin** från den lokala organisationskommittén, samt **Michael Mazya**, avgående ordförande i ANS.

ANS In Real Life

– *Uppsala 31/1–1/2*

Den unga föreningen Akut Neurologi i Sverige (ANS) grundades för åtta år sedan men har redan 210 medlemmar fördelade på 40 sjukhus i Sverige, Norge och på Åland. Föreningen är framför allt känd för sina livesända föreläsningar (webinarer) med akutneurologiska teman som hålls varje onsdag klockan 12.15-12.45. Det har nu hållits över 200 webinarer med som mest över 200 deltagare. En gång om året träffas föreningens medlemmar under två dagar för att lyssna på föreläsningar, hålla årsmöte och umgås under trevliga former. Detta möte brukar kallas för ANS In Real Life då man till skillnad från webinarerna nu träffas ”på riktigt”.

Michael Mazya och den lokala organisationskommittén öppnade mötet och hälsade välkomna.

Mötet började med att generalen för den lokala organisationskommittén Erik Lundström och ANS ordförande Michael Mazya hälsade mötets 80 deltagare välkomna. Lokalen för mötet var det nybyggda Psykiatrins Hus vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

DIAGNOSTIK

Första dagen inleddes med kliniskt matnyttiga presentationer som täckte in neuroradiologi, neurokirurgi samt akut neurologi. Först ut var Patrik Ring, neuroradiolog vid Akademiska sjukhuset, som talade om undersökningar med magnetresonanstomografi av patienter med tekniska implantat, som till exempel shuntar och pacemakers. En av de största farorna med tekniska implantat som inte är godkända för magnetresonanstomografi är att delar och framför allt kablar kan värmas upp så mycket att omgivande vävnad kan ta skada. Termen MR-kompatibel är ett begrepp som bör undvikas då det användes till produkter godkända före 2005. I stället anges nu att produkter kan vara MR-villkorade vilket innebär att de kan användas i MR-kameror om vissa villkor är uppfyllda.

Elisabeth Ronne Engström föreläste om handläggning av intrakraniella blödningar.

NEUROKIRURGI OCH HANDL

Kontakten med den neurokirurgiska kliniken sker ofta genom ett telefonsamtal med en kollega som man kanske aldrig har träffat. Livsavgörande beslut fattas och förmedlas via telefon och tydlig kommunikation är givetvis viktig. Professor Elisabeth Ronne Engström, neurokirurg vid Akademiska sjukhuset, redogjorde för hur hon som neurokirurg resonerar när hon blir kontaktad om en patient med en livshotande intrakraniell blödning. Som remittent får man inte glömma att förmedla patientens aktuella status och hur symtomen har utvecklats över tid då detta är helt avgörande för en eventuell åtgärd. Hon poängterade att även om neurokirurgen rekommenderar konservativ behandling – det vill säga att avstå från kirurgi – så betyder det inte att den medicinska vården ska begränsas.

Dr Olafur Sveinsson berättade om det ovanliga tillståndet med förkortningen HaNDL (syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). Som namnet antyder handlar det om patienter med migränlikande huvudvärk, övergående fokalneurologiska bortfall och kraftig lymfocytär pleocytos i likvor. Patienterna har inte sällan också förhöjt lumbalt öppningstryck i likvor. Tillståndet har oftast god prognos och är en uteslutningsdiagnos när allvarligare tillstånd har uteslutits som CNS-infektioner, autoimmun encefalit eller reversibelt vasokonstriktionssyndrom.

ETIK

Etiska överväganden var ett återkommande tema när mötets deltagare diskuterade under frågestunder i samband med de två dagarnas föreläsningar. Tydligast blev detta när intensivvårdsläkaren Helena Almén från Akademiska sjukhuset gav sin syn på den akuta handläggningen av intracerebrala hematom. Hennes budskap var att fler patienter i denna grupp bör erbjudas hög vårdnivå för optimering av systemiska funktioner och därmed bästa förutsättningar för hjärnan. När bedömningar av prognos görs i akutskedet så övervärderar läkare ofta patientens risk att avlida under aktuellt vårdtillfälle.[1] Man ska därför vara försiktig med att fatta livsavgörande beslut i vargtimmen utan tillräckligt underlag. Att säkra luftvägarna med intubation kan ge tid och rådrum för bättre avvägda beslut. Som jämförelse kan nämnas att patienter med hjärtstopp intuberas i 94 procent av fallen medan samma siffra är 37 procent för medvetslösa patienter med intracerebrala hematom eller ischemisk stroke.[2] Detta trots att prognosen generellt är bättre för patienterna med intracerebrala hematom. Föreläsningen var en riktig ögonöppnare och budskapet var välkomnat av de flesta åhörarna.

Martin Dreilich, sektionschef på Palliativt centrum på Akademiska sjukhuset, talade om när och hur man ska man fatta beslut om behandlingsbegränsningar och beslut om framtida insatser. Han betonade att ett brytpunktssamtal inte behöver vara en engångsföreteelse. Man bör kommunicera med patient och anhöriga i flera steg, varje gång vården byter riktning.

Diskussioner om palliativ vård och etik leddes av Martin Dreilich.

Signild Åsberg och Erik Lundström från strokeenheten på Akademiska sjukhuset.

”Evidensläget för reperfusionsbehandling vid wake up-stroke börjar klarna, då ett par studier har visat positiva resultat för behandling trots lång tid från insjuknande och fler studier är pågående.”

STROKE

Evidensläget för reperfusionsbehandling vid wake up-stroke börjar klarna, då ett par studier har visat positiva resultat för behandling trots lång tid från insjuknande och fler studier är pågående. Dr Fredrik Buchwald från Lunds Universitetssjukhus började med att gå igenom resultat från studierna DAWN[3] och DEFUSE[4] som visade positiva effekter av trombektomi trots symtomdebut 16 respektive 24 timmar före ingreppet. Studien WAKE-UP[5] inkluderade patienter med hjälp av ett MR-protokoll och visade bättre utfall hos patienter som behandlades med alteplas jämfört med placebo trots okänd tid för insjuknande. Förutsättningen var att magnetresonanstomografi inte visade en manifest infarkt. Gemensamt för dessa tre studier är att specifika radiologiska protokoll och mjukvaror användes för inklusion, vilket måste beaktas när resultaten ska generaliseras till klinisk rutin. Fredrik konkluderade att det finns stark evidens för trombektomi upp till 16 timmar efter insjuknande vid allvarlig stroke orsakad av proximal storkärlsocklusion i hjärnan och där man radiologiskt har visualiserat en penumbra.

Signild Åsberg, strokeläkare vid Akademiska sjukhuset, gick igenom evidensläget för blodtrycksbehandling vid akut stroke de första 48 timmarna, där det trots flera genomförda randomiserade studier fortfarande råder oklarheter. Detta gäller inte minst för blodtryckssänkning vid intracerebrala hematom där studierna ATACH-2[6] och INTERACT-2[7] var neutral respektive endast med reservationer kan betraktas som positiv.

TROMBEKTOMIER

En paneldebatt hölls med frågeställningen hur fler sjukhus ska kunna få tillgång till interventionister för att kunna tillgängliggöra trombektomibehandling vid akut ischemisk stroke. Överläkare Ville Sjögren, internmedicinare i Sundsvall, förespråkade att trombektomier ska kunna utföras vid PCI-enheter, av kardiologer som snabbutbildas inom neurointervention. Detta skulle ge framför allt sjukhus i Norrland betydligt bättre tillgång till behandlingen. Medverkade i debatten gjorde även överläkare Tommy Andersson, neurointerventionist från Karolinska Universitetssjukhuset, med erfa-

Neurologer från Karolinska sjukhuset minglar i pausen mellan föreläsningar.

renhet av flera hundra ingrepp av denna typ. Han menade att det inte spelar någon roll vilken läkare som utför en trombektomi, så länge personen har adekvat kunskap och träning. Även om PCI-operatörer kan hantera katetrar krävs det kunskap om hjärnans vaskulära fysiologi samt gedigen träning under handledning för att säkert kunna utföra neuroendovaskulära ingrepp. Dessutom behövs volym för att upprätthålla denna kunskap. Runt 25–30 ingrepp per år och operatör har föreslagits som lämplig volym och om inte denna volym kan uppnås krävs någon form av regelbundna simuleringsövningar.

PÅGÅENDE FORSKNINGSSTUDIER

Tyrosinkinashämmaren imatinib har väckt intresse inom neurologi eftersom läkemedlet tycks ha egenskapen att kunna stänga en skadad blod-hjärnbarriär. Två kliniska prövningar med imatinib presenterades. Den ena inom stroke, I-Stroke II, och den andra för behandling av skov vid multipel skleros.

TWIST är en pågående randomiserad kontrollerad studie på temat wake up-stroke. Syftet är att undersöka om tenekteplas givet upp till 4,5 timmar efter uppvaknande med strokesymtom är mer effektivt än placebo. Studien har hittills inkluderat mer än 150 patienter i 8 länder i Norden och runt Östersjön.

TIMING är en registerbaserad randomiserad klinisk studie. Syftet är att undersöka när antikoagulantia ska insättas eller återinsättas efter ischemisk stroke hos patienter med förmaksflimmer. Hittills har man inkluderat mer än 400 patienter från ett flertal sjukhus i Sverige.

SITS-registret samlar information om reperfusionsbehandling vid akut stroke. 80 länder deltar i registret och hittills finns data från över 200.000 patienter. Flera observationella studier pågår, bland annat av akut strokebehandling hos gravida och peripartum, trombolys efter reversering av dabigatran med rivaroxaban, trombolys med tenekteplas i rutinsjukvård. Man välkomnar intresserade centra att ta kontakt med Michael Mazya, som är SITS-koordinator för Sverige.

ÅRSMÖTET OCH MIDDAG

Tre långvariga styrelsemedlemmar inom ANS tackades av i samband med årsmötet då de nu lämnade styrelsen efter många års oavbrutet engagemang. Michael Mazya avgick efter att ha suttit i styrelsen i åtta år, varav de sista fyra som ordförande. Marco Brizzi, Michael Mazya och Albert Hietala var med och grundade ANS och Marco var ordförande under de första fyra åren. Nya ledamöter som blev invalda i styrelsen var Johan Virhammar (Akademiska sjukhuset i Uppsala), Rose-Marie Noori (Karolinska Universitetssjukhuset Solna) och Linda Säll (Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge). Kvällen efter årsmötet tillbringades på en restaurang i centrala Uppsala där det bjöds på god stämning, mat och underhållning.

Innan mötet var över meddelades att ANS IRL 7 nästa år kommer att hållas i Stockholm med preliminärt datum 6–7 februari 2020. För er som missade IRL denna gång finns möjlighet att lyssna på ANS i verkliga livet redan på Neurologiveckan i Malmö/Lund 14 maj där föreningen kommer att arrangera en halvdag med temat stroke. Information om ANS aktiviteter samt program för de veckovisa webinarerna finns på hemsidan http://akutneurologi.org/.

REFERENSER

1. Meadow W, Pohlman A, Frain L, et al. Power and limitations of daily prognostications of death in the medical intensive care unit. Crit Care Med 2011; 39:474-479.

2. Cleaver B, Elftman J, Grip A. Fler medvetslösa patienter bör intuberas för säkrad luftväg. Läkartidningen 2018; 115:E77E.

3. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378:11-21.

4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378:708-718.

5. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med 2018; 379:611-622.

6. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2016; 375:1033-1043.

7. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2013; 368:2355-2365.

JOHAN VIRHAMMAR
ST-läkare i neurologi, Akademiska sjukhuset
johan.virhammar@neuro.uu.se

ERIK LUNDSTRÖM
Överläkare i neurologi, Akademiska sjukhuset
erik.lundstrom@neuro.uu.se

KARL SJÖLIN
ST-läkare i neurologi, Akademiska sjukhuset
karl.sjolin@neuro.uu.se

MICHAEL MAZYA
Specialistläkare i neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset
michael.mazya@sll.se

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.

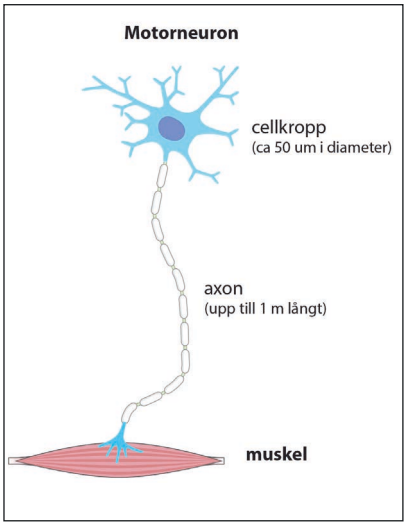
UCB Pharma AB
Klarabergsgatan 29, 111 21 Stockholm
tel. 040-29 49 00

SE-P-VI-EPOS-1900002, 1. Februari 2019, NPN

Axon-seq – en ny metod för sjukdomsmekanismer i **ALS**

I ALS är det de motoriska nervcellerna, motorneuronen, vilka styr våra muskler, som progressivt förloras, vilket orsakar en slutligen fatal förlamning. Det första synliga tecknet på att motorneuron drabbats av patologi i denna obotliga sjukdom är att dess kontakt med muskeln brutits då dess långa utskott, axonet, förtvinar. För att bättre förstå detta tidiga stadium av sjukdomsutveckling i ALS har forskare vid Karolinska Institutet tagit fram en ny metod som radikalt förbättrar möjligheterna att undersöka axoner. **Eva Hedlund**, docent och forskningsledare, ger här en bakgrund till metoden.

Motorneuron är specialiserade nervceller vilka styr all skelettmuskulatur i kroppen och därmed de basala rörelsemönster som vi tar för givna, till exempel att vi kan röra på armar och ben, svälja, tugga, kontrollera våra ansiktsuttryck samt andas. Motorneuron har sin cellkropp – med cellkärna och arvsmassa – och ett stort antal korta utskott, så kallade dendriter, i det centrala nervsystemet (hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen). De har också ett mycket långt utskott – axonet – som växer ut till periferin för att kontakta och styra muskler som ibland finns på avstånd längre än en meter bort [Figur 1].[1] Motorneuron har en förhållandevis stor cellkropp i det centrala nervsystemet men då axonet kan vara så långt utgör detta upp till 98 procent av volymen av cellen. Det stora avståndet mellan motorneuronets cellkropp och dess kontakt (synapsen) med muskel innebär att axonet måste innehålla en mikromiljö som självständigt



Figur 1. Motorneuron med axon.

från cellkroppen ut i axonet i en hastighet av cirka 0,1–10 mm per dag[2] och således inte ensamt kan upprätthålla axonets och synapsens dynamik.

att studera tidiga

> ”Motorneuron har en förhållandevis stor cellkropp i det centrala nervsystemet men då axonet kan vara så långt utgör detta upp till 98 procent av volymen av cellen.”

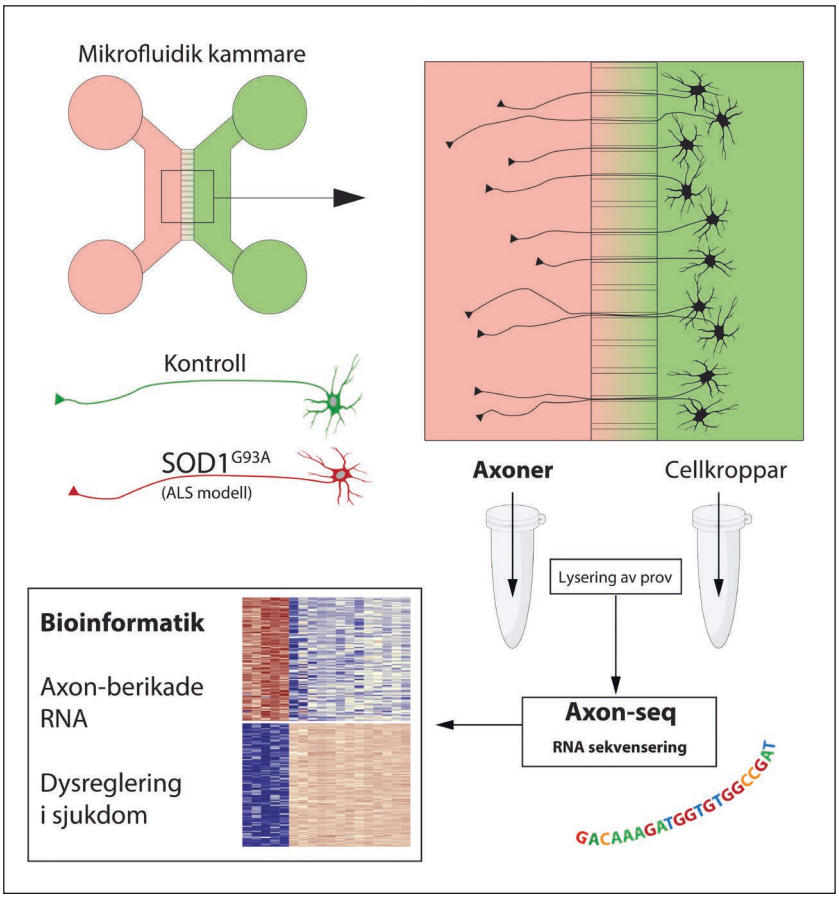
kan reagera på signaler från sin omgivning till exempel från muskelceller. Detta speciellt då vesiklar som transporterar proteiner och ribonukleinsyra (RNA, den budbärarmolekyl som bär genetisk information från DNA) färdas långsamt

MOTORNEURON DÖR I ALS

I den dödliga sjukdomen amyotrofisk lateral skleros (ALS) är det just motorneuronen som förloras, vilket leder till muskelförtvining, svaghet och förlamning hos patienterna. Det finns inga effektiva terapier för ALS. Majoriteten (ungefär 90 procent) av alla ALS-fall förefaller sporadiskt uppkomna, och man kan således inte i förväg förutsäga vem som kommer att drabbas. I cirka 10 procent av fallen är ALS tydligt nedärvt och då på grund av mutationer i olika gener med distinkta funktioner såsom till exempel superoxid dismutas 1 (SOD1), de DNA- och RNA-bindande proteinerna TDP-43 och FUS samt i C9ORF72.[3] Varför mutationer i dessa gener, vilka i de flesta fall är aktiva i alla celler i kroppen, leder till förlust av just motorneuron är något som fortfarande inte är tydligt trots intensiv forskning. Påtagligt är att många processer i cellen påverkas vid ALS, allt ifrån vilka gener i DNA som aktiveras och bildar RNA, hur proteiner och RNA processas, transporteras och bryts ned, hur energiproduktionen i cellen regleras och hur DNA repareras vid skada etc.[4]

KONTAKTEN MELLAN MUSKEL OCH MOTORAXONET FÖRSTÖRS FÖRST

När motorneuron progressivt dör (degenererar) i ALS så sker detta på ett mycket specifikt sätt; kontakten (synapsen) mellan motorneuron och muskel är den som synligt förstörs först, långt innan cellkroppen i nervsystemet försvinner (eller visar tydliga tecken på påverkan). Axonet släpper således taget om muskeln och degenerar utifrån och in. Exakt hur det går till när dessa livsviktiga synapser förstörs vet man ännu inte, men vi och andra har visat att denna patologiska process styrs från själva motorneuronet (och inte från muskeln).[5] När muskeln inte längre har någon kontakt med nervcellen förtvinar denna.[1] Processen ser likadan ut i familjärt nedärvd ALS och i sporadiskt uppkommen sjuk-



Figur 2. Schematisk beskrivning av Axon-seq.

> ”Detta gör att vi forskare hyser förhoppning om att man genom studier av familjär ALS och mutationer som förorsakar denna kan få en förståelse för alla fall av ALS, även där vi inte känner till orsaken till sjukdomens uppkomst.”

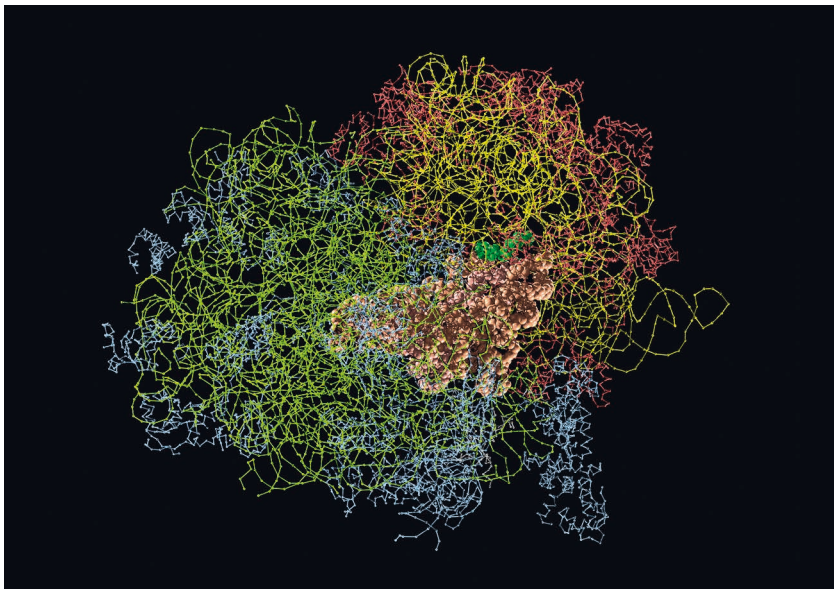
dom. Detta gör att vi forskare hyser förhoppning om att man genom studier av familjär ALS och mutationer som förorsakar denna kan få en förståelse för alla fall av ALS, även där vi inte känner till orsaken till sjukdomens uppkomst. Frågan är då fortfarande varför just motorneuron dör i ALS? Från studier på både mus och människa har det visats att flera celltyper i nervsystemet blir aktiverade och aggressiva i ALS och är inblandade i sjukdomsförloppet, bland annat så kallade astrocyter, mikrogliaceller och oligodendrocyter. De är alla stödjeceller i nervsystemet som är mycket viktiga för att bland annat tillgodose nervcellers energibehov, modulerande av deras kontakter och signaler med andra nervceller.[4] Dock är det tydligt från genetiska studier på möss att tidiga förändringar inne i just själva motorneuronen styr intitiering av sjukdomen. [6]

RNA SPEGLAR EN CELLS FUNKTION OCH ALLMÄNTILLSTÅND

Vad är det då som händer inne i motorneuronen som gör att sjukdomsprocessen påbörjas där? För att kunna förstå detta kan man studera förekomsten av RNA. RNA speglar vilka gener som är aktiva och därmed en cells funktion och allmäntillstånd. Nya tekniker som RNA-sekvensering på enskilda celler håller på att revolutionera identifieringen av olika celltyper i kroppen (https://www.humancellatlas.org/) och kan ge oss en stor förståelse för vilka celltyper som finns, vad som gör dem unika och hur olika organ byggs upp. Dock har sådana studier ett stort fokus på själva cellkroppen där arvsmassan finns och utskott hos nervceller såsom axoner och dendriter inkluderas inte i analysen. Detta kan var helt fullgott för många celltyper, men inte för motorneuron där själva axonet utgör den absoluta huvuddelen av cellens volym och där händelser i det distala axonet inte alltid avspeglas i cellkroppen. Man vet nu att det finns en buffert av RNA ute i axonet och synapsen och att detta lokalt kan bilda proteiner och utföra funktioner.[7] Det har dock varit relativt okänt vilka RNA som finns ute i axonet, då mängden RNA där är relativt liten och därmed varit mycket svår att studera.

AXON-SEQ, EN HÖGTEKNOLOGISK METOD SOM IDENTIFIERAR RNA I AXONER

För att få en djupare insikt i tidiga sjukdomsmekanismer som drabbar motorneuron i ALS bestämde vi oss för att undersöka vilka RNA som finns i ett normalt motoraxon samt vid introduktion av en ALS-orsakande genmutation.[8] För att kunna studera detta i detalj odlade vi motorneuron deriverade från stamceller i speciella mikrofluidikkammare[9] där man kan separera axoner från deras cellkroppar. Här processade vi sedan proverna på ett unikt sätt så att vi kunde studera alla RNA i axoner genom så kallad RNA-sekvensering. Metoden vi utvecklat, Axon-seq, är relativt billig, enkel och mycket känslig och vi har beskrivit den i detalj i vår studie så att den ska kunna användas av andra intresserade forskare [Figur 2].[8] Tidigare metoder som har försökt att analysera axonala RNA har haft problem med kontaminering, ”nedsmutsning”, av axonalt material med cellkroppens RNA. Det räcker med att en enda cellkropp kommer med i undersökningsmaterialet för att det ska bli kraftigt kontaminerat. I vår metodik inkluderade vi en effektiv bioinformatisk analys, där vi tittade på antalet gener som detekteras i materialet. På detta sätt kan vi enkelt exkludera axonala prover som har ett alldeles för stort antal



”På detta sätt kan vi enkelt exkludera axonala prover som har ett alldeles för stort antal gener och därmed är uppenbart kontaminerade av cellkroppens RNA.”

gener och därmed är uppenbart kontaminerade av cellkroppens RNA. Denna process är mycket enkel och effektiv att applicera och ger ett tydligt svar.

ALS PÅVERKAR RNA-INNEHÅLLET I AXONER

Vår analys av framrenade axonprover visade att transkriptomet, alltså RNA-profilen, i axonet skiljer sig markant från cellkroppens, vilket är ett nytt fynd. Vi fann att motoraxonet har en stor pool av RNA dedikerade till lokal energiproduktion samt för att bygga ribosomer, vilka är cellens proteinfabriker. Vi fann också att axoner har en unik uppsättning av RNA som kodar för så kallade transkriptionsfaktorer, vilka vi tror kan ha viktiga funktioner i kommunikation mellan cellkroppen och axonet.[8] När vi undersökte motoraxon som innehöll muterat SOD1, vilket orsakar ALS, såg vi att RNA-profilen skilde sig åt från den som återfanns i utskott från friska celler. Vi såg här att flera gener som är dysreglerade i ALS är viktiga för att axonet ska fungera normalt och ha kontakt med muskeln, till exempel Neuropilin 1, Debrin 1 och den ALS-orsakande genen Nek1. Några av dessa gener skulle kunna vara möjliga mål för framtida behandlingar för att försöka stärka synapsen mellan motorneuron och muskel samt bibehålla motoraxonet intakt. I framtida funktionella studier kommer vi att undersöka hur modulering av dessa faktorer påverkar just motoraxonets kontakt med muskel.

Forskningen är finansierad av Vetenskapsrådet, EU Joint Programme in Neurodegenerative Diseases (JPND), det strategiska forskningsområdet neurovetenskap vid Karolinska Institutet (StratNeuro), Birgit Backmarks donation till ALS-forskning vid Karolinska Institutet till minne av Nils och Hans Backmark, Åhlén-stiftelsen, Ulla-Carin Lindquists stiftelse för ALS-forskning, Magnus Bergvalls stiftelse, Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning samt Hjärnfonden.

Figur 2 är en modifiering av den grafiska abstrakt som ingick i referens 8 vilken har ritats av Mattias Karlen och Jik Nijssen.

REFERENSER:

1. Nijssen J, Comley LH and Hedlund E. Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathologica 2017; 133:863-885.

2. Lasek RJ, Garner JA and Brady ST. Axonal transport of the cytoplasmic matrix. Journal of Cell Biology 1984; 99:212s-221s.

3. Renton AE, Chio A and Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis. Nature Neuroscience 2014; 17:17-23.

4. Taylor JP, Brown RH Jr and Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanisms. Nature 2016; 539:197-206.

5. Comley LH, Nijssen J, Frost-Nylen J and Hedlund E. Cross disease comparison of amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy reveals conservation of selective vulnerability but differential neuromuscular junction pathology. Journal of Comparative Neurology 2016; 524:1424-1442.

6. Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G, Kollias G and Cleveland DW. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. Science 2006; 312:1389-1392.

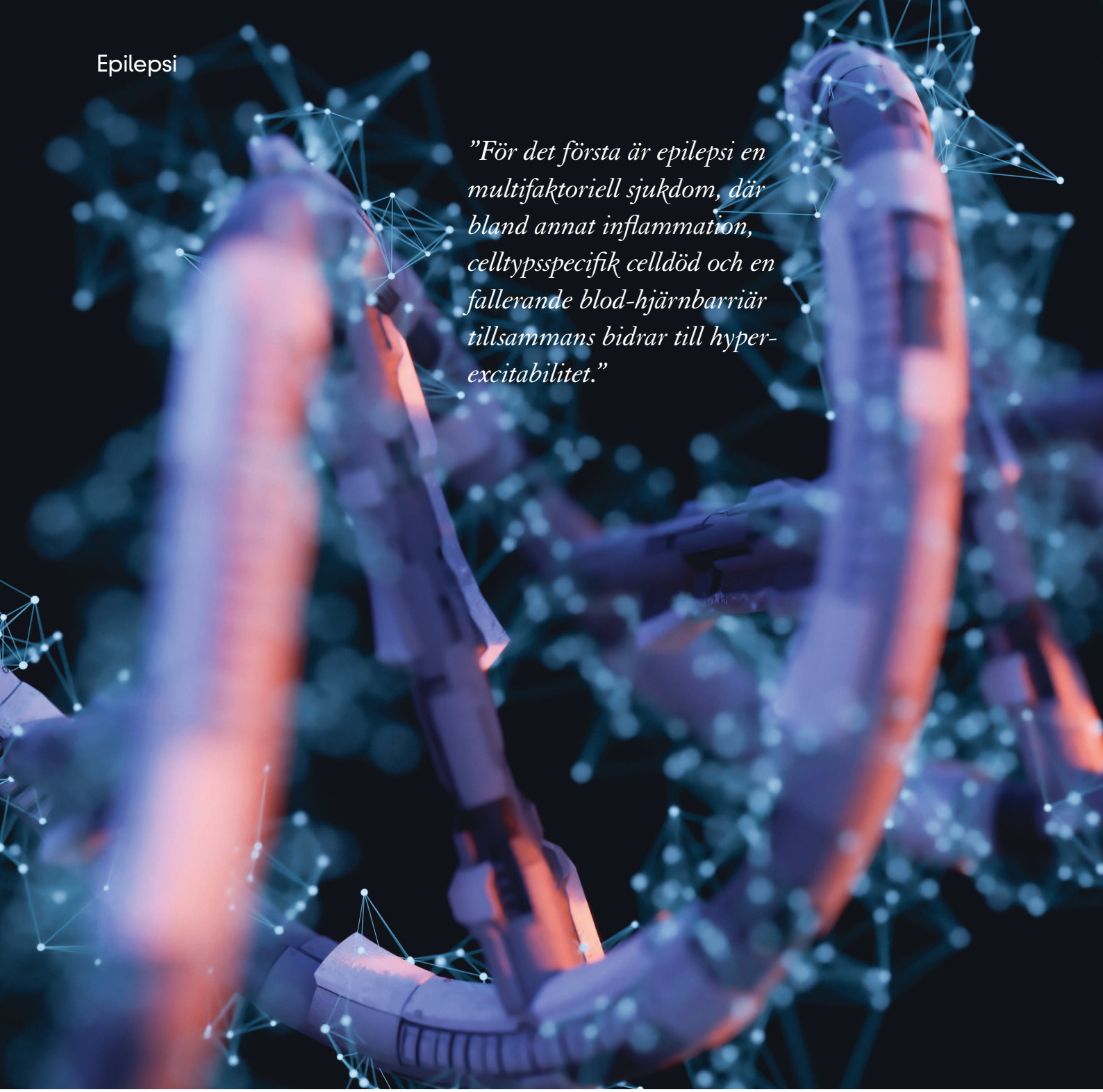
7. Rangaraju V, Tom Dieck S and Schuman EM. Local translation in the neuronal compartments: how local is local? EMBO Reports 2017; 5:693-711.

8. Nijssen J, Aguila Benitez J, Hoogstraten R, Kee N and Hedlund E. Axon-seq decodes the motor axon transcriptome and its modulation in response to ALS. Stem Cell Reports 2018; 11:1565-1578.

9. Taylor AM, Blurton-Jones M, Rhee SW, Cribbs DH, Cotman CW and Jeon NL. A microfluidic culture platform for CNS axonal injury, regeneration and transport. Nature Methods 2005; 2:599-605.

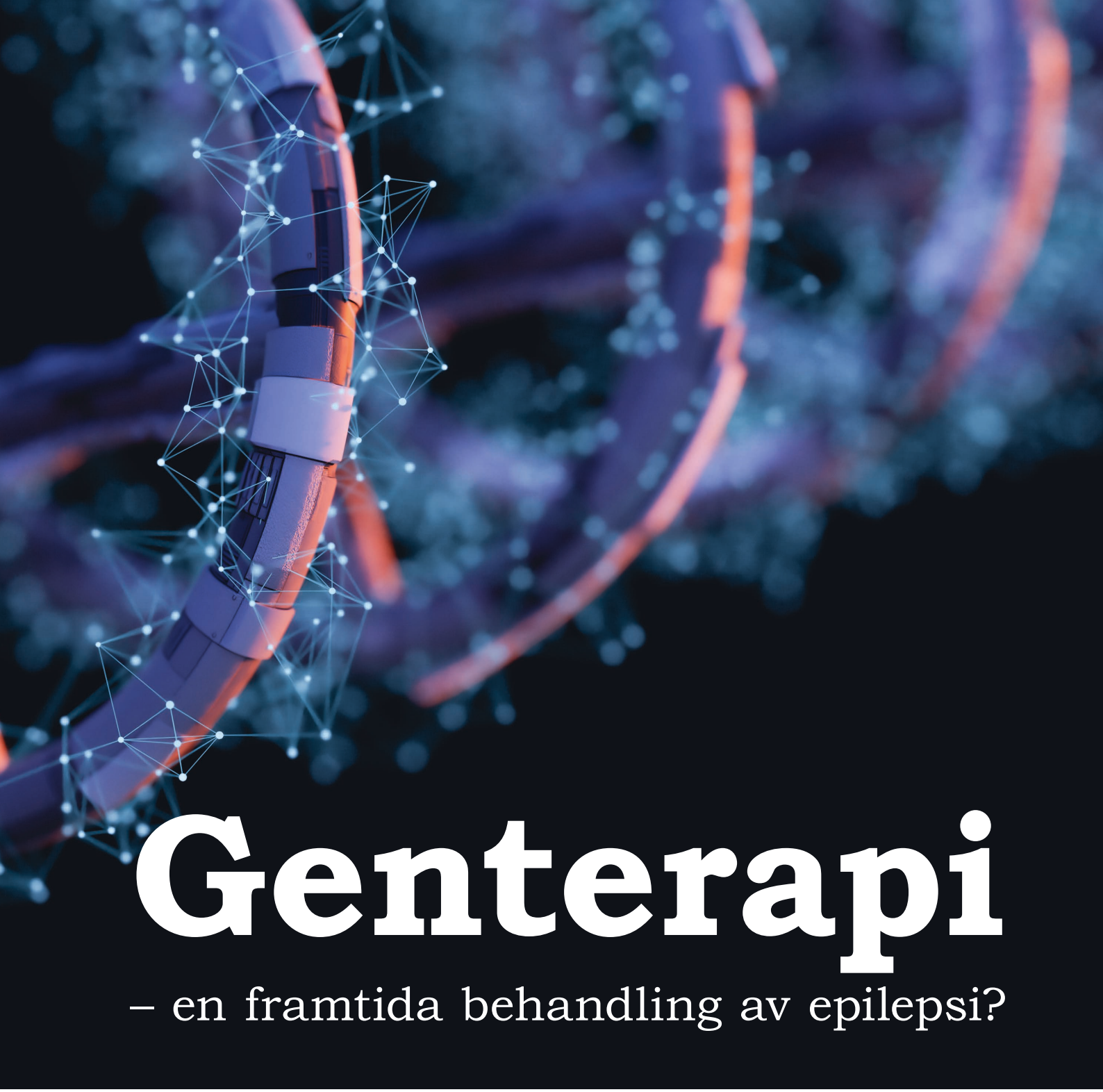
EVA HEDLUND
Docent, Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet
eva.hedlund@ki.se

Foto: ULF SIRBORN, Bildmakarna på KI



”För det första är epilepsi en multifaktoriell sjukdom, där bland annat inflammation, celltypsspecifik celldöd och en fallerande blod-hjärnbarriär tillsammans bidrar till hyper-excitabilitet.”

I maj förra året publicerade Läkartidningen ett tema-nummer med epilepsi i fokus där olika aspekter av sjukdomen belystes utförligt. Man diskuterade bland annat vagusnerv-stimulering, ketogen diet och djup hjärnstimulering som kompletterande behandling av läkemedelsresistent epilepsi.[1] Vad som saknades bland artiklarna var en genomgång av framtida experimentella behandlingar av sjukdomen, behandlingar som skulle kunna vara tillgängliga inom fem till tio år. Syftet med denna artikel av **Esbjörn Melin**, doktorand vid Lunds universitet, är således att vidare komplettera bilden av möjliga behandlingar, med specifikt fokus på direkt och indirekt genterapi.



Genterapi

– en framtida behandling av epilepsi?

Prevalensen för epilepsi är ungefär 1 procent[2] och enligt Svenska Epilepsiförbundet finns för närvarande minst 81.000 personer med diagnosen epilepsi i Sverige. Majoriteten av patienterna svarar tillfredsställande på medicinering men en tredjedel blir inte anfallsfria trots behandling. I denna grupp varierar sjukdomens svårighetsgrad och i vissa fall krävs omfattande medicinering för att minska antalet epilepsianfall. Då flertalet av medicinerna minskar excitabiliteten i hjärnan, samtidigt som de administreras systemiskt, blir konsekvensen biverkningar i form av dåsighet och kognitiv nedsättning.

Trots att utvecklingen av nya preparat pågått under årtionden är förekomsten av läkemedelsresistent epilepsi oförändrad sedan tidigt 1990-tal. Bristen på utveckling tros ha två bidragande orsaker. För det första är epilepsi en multifaktoriell sjukdom, där bland annat inflammation, celltypsspecifik celldöd och en fallerande blod-hjärnbarriär tillsammans bidrar till hyperexcitabilitet. Det finns således ingen ensam faktor som kan åtgärdas för att avhjälpa tillståndet. Det spekuleras även kring vissa djurmodellers bristande translationella värde, det vill säga att resultaten vid screening av nya läkemedel kanske inte direkt kan översättas till människa.[3]

I de fall då anfallens fokus kan definieras väl och anses operabla, är kirurgi ett alternativ med god prognos. Effektivare remittering och intensiv forskning bäddar för en snabb utveckling inom detta område, men endast en begränsad an-

del av de läkemedelsresistenta patienterna är kandidater för epilepsikirurgi. Behovet av nya behandlingsformer för denna patientgrupp är därför fortsatt stort.

En möjlig behandling som diskuterats under flera år är genterapi.[4] Man kan dela upp genterapi i två typer: direkt genterapi och indirekt genterapi. Vid direkt genterapi förs en ny gen in i patientens celler med hjälp av en viral vektor, medan man vid indirekt genterapi först genmodifierar celler som sedan implanteras. En stor fördel jämfört med konventionell farmakologisk behandling är möjligheten att, genom att administrera celler eller en viral vektor till ett epileptiskt fokus, behandla en definierad region i hjärnan och därmed minska eventuella bieffekter och nedsatt kognitiv funktion.

”Då cellerna är instängda i implantatet är de åtskilda från kroppens immunförsvar vilket minskar risken för bortstötning, samtidigt som de näringsämnen som behövs för cellernas överlevnad tillåts passera genom membranet.”

INDIREKT GENTERAPI MED MODIFIERADE CELLER

Cellterapi som behandling av neurologiska sjukdomar har utvecklats under flera år. I sammanhanget kan man nämna de kliniska studier i Parkinsons sjukdom som planeras de närmaste åren på ett flertal platser runt om i världen.[5] För behandling av fokal epilepsi, det vill säga då epilepsianfallen utgår ifrån en begränsad region i hjärnan, skulle modifierade celler kunna frisätta terapeutiska ämnen som lokalt minskar excitabiliteten. Till exempel har vi visat att celler som blivit modifierade till att uttrycka ämnet *glial cell-line derived neurotrophic factor* (GDNF) minskar mängden epilepsianfall i epileptiska råttor efter implantation i hippokampus.[6]

Cellerna som utsöndrade GDNF var i detta fallet inkapslade av ett semipermeabelt membran, en metod som kallas *encapsulated cell biodelivery* (ECB). Det finns några viktiga fördelar med denna metod jämfört med implantat av fria celler eller direkt genterapi med en viral vektor. Då cellerna är instängda i implantatet är de åtskilda från kroppens immunförsvar vilket minskar risken för bortstötning, samtidigt som de näringsämnen som behövs för cellernas överlevnad tillåts passera genom membranet. Vidare finns möjlighet att avbryta behandlingen om den skulle visa sig vara ineffektiv eller på något sätt innebära en fara för patienten som inte kunde förutses vid implantationstillfället.

Att behandlingen med GDNF minskade mängden epilepsianfall i råttor tror vi beror på att den har flera verkningsmekanismer, vilka inkluderar hämning av inflammation, minskad excitabilitet och en förstärkning av blod-hjärnbarriären. Principen med ECB har även använts för att administrera en annan neurotrofisk faktor, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), i en modell av kronisk epilepsi med en minskad mängd anfall som resultat.[7] I likhet med GDNF har även denna faktor multipla verkningsmekanismer. I denna studie visade man dessutom att BDNF administrerad med hjälp av ECB minskade kognitiva defekter jämfört med kontrolldjuren.

Båda studierna ovan genomfördes i modeller av temporallobsepilepsi som anses ha högt translationellt värde. Det som anses höja detta värde är förekomsten av läkemedelsresistenta spontana epilepsianfall, det vill säga stokastiskt förekommande epileptiska episoder, liknande sjukdomstillståndet i människa. Genom att leta efter en effekt på dessa spontana anfall i råttor, hoppas vi ha större chans att finna en effekt även i människa.

DIREKT GENTERAPI MED VIRALA VEKTORER

En alternativ metod för att öka mängden av ett terapeutiskt ämne i närheten av ett epileptiskt fokus är att använda sig av direkt genterapi. Det innebär att en viral vektor för in en terapeutisk gen i *patientens* celler som sedan börjar producera ämnet som genen kodar för. Fördelen med att kroppens egna nervceller producerar det terapeutiska ämnet är att frisättningen blir mer fysiologisk, och därigenom förhoppningsvis mer funktionell. Till exempel kan en genterapeutisk neuropeptid frisättas vid en synaps och agera lokalt med närliggande receptorer, i stället för att som vid ECB vara beroende av volymtransmission för att vara verksam. En annan fördel med direkt genterapi är att uttrycket av det terapeutiska ämnet kan specificeras till en specifik celltyp med hjälp av specifika promotorer. Till exempel är det möjligt att rikta in behandlingen på enbart excitatoriska celler. Detta är ett av argumenten för varför direkt genterapi skulle kunna vara mer effektivt än nuvarande tillgängliga farmakologiska behandlingar.

Ett ämne som har visat sig vara uppreglerat vid epilepsi är neuropeptid Y (NPY). Förekomsten av NPY ökar i epileptisk vävnad och det frisätts vid högfrekvent nervsignalering, såsom vid ett epilepsianfall, både hos råttor och i människor med epilepsi. Flera studier har visat att om man administrerar NPY i hjärnans ventrikelsystem, minskar mängden inducerade epilepsianfall i råttor och möss. Man tror därför att NPY skulle kunna vara en del av ett endogent skyddssystem för att minska episoder av ökad retbarhet.[8]

I det centrala nervsystemet interagerar NPY med tre typer av receptorer: Y1, Y2 och Y5. Samtliga av dessa receptorer är G-proteinkopplade och signalerar genom $G_{i/o}$-mekanismen. Mycket tyder på att Y1-receptorn bidrar till epileptisk aktivitet, medan Y2- och Y5-receptorerna minskar uppkomsten av densamma. Y2-receptorn är specifikt lokaliserad presynaptiskt och minskar där frisättningen av glutamat, vilket är en kritisk komponent i hyperexcitabiliteten. Den inhibitoriska effekten av NPY skulle därför kunna förbättras genom att samtidigt öka mängden NPY och Y2-receptorer i vävnaden.

NPY kan inte administreras systemiskt, eftersom före-

komsten av receptorer utanför det centrala nervsystemet skulle kunna medföra ospecifika biverkningar, och Y2-receptorn – i egenskap av membranbundet protein – kan inte tillföras utifrån. Kombinatoriskt uttryck av både NPY och Y2-receptorn med en viral vektor framstår här som en lovande lösning. Vi och andra har visat att denna kombinatoriska metod effektivt minskar mängden epilepsianfall i råttor, både i form av akut inducerade anfall[9] och i spontana återkommande anfall[10].

KOMBINERAD NPY- OCH Y2-GENTERAPI

Vi genomförde nyligen en extensiv studie i en modell av temporallobsepilepsi med slutsatsen att kombinatorisk NPY- och Y2-genterapi, med en kliniskt gångbar viral vektor, kan minska mängden av och längden på epilepsianfall i råttor. Studien genomfördes med ett translationellt tankesätt, vilket innebär att vi utnyttjade de analysmetoder som används på kliniken och planerade försöken i enlighet med detta. Behandlingen av råttorna påbörjades efter att de blivit diagnostiserade med återkommande spontana epileptiska anfall och således då epilepsisjukdomen var etablerad, eftersom det är då kombinatorisk NPY-/Y2-genterapi skulle kunna komma ifråga på kliniken. Vidare använde vi oss av magnetröntgen för att individualisera behandlingen av råttorna. Varje råtta fick en optimerad injektion av den virala vektorn unilateralt i det område som vi bedömde att fokus fanns i. Med detta tillvägagångssätt hoppas vi kunna öka det translationella värdet hos studien eftersom en effekt med enbart unilateral administration skulle vara mer attraktivt ur ett kliniskt perspektiv, då det innebär att enbart fokus för anfallen behandlas.

Som ett steg i ledet att utveckla en NPY-baserad behandling har vi även validerat effekten av NPY i humanvävnad. NPY visade sig minska glutamatfrisättning i vävnad från temporallobsresektioner, vilket ger en tydlig indikation på att metoden är funktionell även i människa.[11] I en uppföljande studie har vi även undersökt om NPY kan minska epileptiform aktivitet i vävnad från temporallobsresektioner, med positivt resultat.

Y2-receptorn är en metabotrop receptor vilket ger långverkande och modifierande effekter på nervsignalering, men det finns även exempel på genterapi där jonkanaler används för att minska hyperexcitabilitet. Nyligen publicerade en grupp i Storbritannien en studie där en kaliumkanal överuttrycktes i hippokampus i möss med en minskning av mängden epilepsianfall som resultat.[12] I framtiden kan man tänka sig att flera genterapimetoder används i kombination, kanske som komplement till konventionella läkemedel, utifrån patientens specifika behov.

SLUTSATS

En tredjedel av alla patienter med epilepsi har anfall trots behandling, en kvot som varit i princip oförändrad sedan tidigt 1990-tal. Med dagens framsteg inom molekylärbiologi är det dags att tänka i nya banor och prova nya vägar. Genterapi, både direkt och indirekt, framstår som lovande framtida behandlingar av epilepsi. Fördelen med lokal behandling av den anfallsinitierande zonen kan inte underskattas, samtidigt som administration ”innanför” blod-hjärnbarriären öppnar för att utnyttja nya verkningsmekanismer. Om man väger samman de positiva prekliniska resultat som redovisats i denna artikel, med framstegen i diagnostik på den kliniska sidan, är det inte osannolikt att vi inom några år börjar reducera andelen av patienterna som i dag inte svarar tillfredsställande på behandling.

ESBJÖRN MELIN
Doktorand, Lunds universitet
esbjorn.melin@med.lu.se
Foto: OLLE DAHLBÄCK

REFERENSER

1. Kumlien E, Hallböök T & Dahlin M. Andra behandlingsalternativ vid svårbehandlad epilepsi. Läkartidningen 2018: 115(E6MD):925–927.

2. Fiest KM et al. Prevalence and incidence of epilepsy. Neurology 2017; 88(3):296 LP-303.

3. Simonato M et al. The challenge and promise of anti-epileptic therapy development in animal models. The Lancet Neurology 2014; 13(9):949–960.

4. Kullmann DM et al. Gene therapy in epilepsy—is it time for clinical trials? Nature Reviews Neurology 2014; 10(5):300–304.

5. Barker RA et al. Human Trials of Stem Cell-Derived Dopamine Neurons for Parkinson's Disease: Dawn of a New Era. Cell Stem Cell 2017; 21(5):569–573.

6. Nanobashvili A et al. Unilateral ex vivo gene therapy by GDNF in epileptic rats. Gene Therapy 2018.

7. Falcicchia C et al. Seizure-Suppressant and Neuroprotective Effects of Encapsulated BDNF-Producing Cells in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. Molecular Therapy: Methods & Clinical Development 2018; 9(June):211–224.

8. Vezzani A & Sperk G. Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: An endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy? Neuropeptides 2004; 38(4):245–252.

9. Woldbye DPD et al. Adeno-associated viral vector-induced overexpression of neuropeptide y Y2 receptors in the hippocampus suppresses seizures. Brain 2010; 133(9):2778–2788.

10. Nikitidou Ledri L et al. Translational approach for gene therapy in epilepsy: Model system and unilateral overexpression of neuropeptide Y and Y2 receptors. Neurobiology of Disease 2016; 86:52–61.

11. Ledri M et al. Differential Effect of Neuropeptides on Excitatory Synaptic Transmission in Human Epileptic Hippocampus. Journal of Neuroscience 2015; 35(26):9622–9631.

12. Snowball A et al. Epilepsy gene therapy using an engineered potassium channel. The Journal of Neuroscience 2019; 1118–1143.

”Både åldrandet i sig och neurologisk sjukdom bidrar till minskad aktivitet och sannolikt minskad aptit.”

Undernäring hos äldre med neurologisk sjukdom

Maten och måltiderna är viktiga delar av våra liv. Det handlar om allt från hälsa och överlevnad till social samvaro och kulturella aktiviteter. Vid sjukdom eller plötsliga förändringar i livet ställs mycket på ända som kan ha en stor inverkan på vårt ätande och därmed på vår hälsa, vilket i sin tur kan leda till undernäring. Neurologiska sjukdomar och åldrande är vanliga orsaker till undernäring. I denna artikel ger professorerna **Karin Wendin** och **Albert Westergren**, båda vid Högskolan Kristianstad, en översiktlig beskrivning av undernäring, vad det innebär att vara drabbad och vad man kan göra för att motverka undernäring.

VAD ÄR UNDERNÄRING?

Undernäring definieras enligt Socialstyrelsen som ett tillstånd med brist på energi, protein eller andra näringsämnen som orsakar mätbara och ogynnsamma förändringar i kroppens sammansättning, funktion eller av en persons sjukdomsförlopp.[1]

VANLIGA ORSAKER TILL UNDERNÄRING

Personer med Parkinsons sjukdom, stroke, MS, ALS och andra neurologiska tillstånd drabbas ofta av dysfagi, det vill säga tugg- och sväljsvårigheter. Även vid normalt åldrande kan man drabbas av dysfagi. Åldrandet medför förlorad muskelmassa och ökad fettmassa vilket kan bidra till orkeslöshet. Med stigande ålder följer också andra förändringar som kan bidra till minskat matintag, till exempel förändrad förmåga att känna smak och lukt, nedsatt hungerkänsla, fördröjd magsäckstömning, försämrad tandstatus och läkemedelsintag. Livsomställningar kan också bidra, till exempel att ens partner går bort.[2]

Både åldrandet i sig och neurologisk sjukdom bidrar till minskad aktivitet och sannolikt minskad aptit. Med minskad aktivitet följer påskyndad förlust av muskelmassa och ökar risk bland annat för benskörhet och fall. Viljan att vara oberoende kan bidra till att man förenklar måltiderna och skamkänslor kan infinna sig över att inte kunna äta på ett ”normalt” sätt. Det gör att man drar sig undan social samvaro under måltider och att man äter mindre.[3]

Nutritionsstatus har tillsammans med det naturliga åldrandet uppvisat samband på hur smak och lukt upplevs. Maten smakar ofta annorlunda och inte som den brukar, vilket har en tydlig inverkan på aptiten.[4]

KONSEKVENSER AV UNDERNÄRING

Vid näringsbrist utnyttjas det kroppsegna förrådet av energi och näring. När förråden tar slut påverkas metabolismen, vilket kan leda till sjuklighet och i värsta fall även till döden. Den som drabbas av undernäring blir försvagad, får minskad ben- och muskelmassa, nedsatt immunförsvar, ökad infektionskänslighet, högre risk för benskörhet, sämre sårläkning och förlängd tid för återhämtning efter sjukdom. Undernäring kan också innebära tillstånd av förvirring och vid undernäring förekommer ofta detta tillsammans med depression. Förlängda sjukhusvistelser blir en vanlig följd för den som drabbas.

I ett försvagat tillstånd med till exempel minskad muskelmassa ökar fallrisken,[5] vilket är en mycket vanlig orsak till att äldre personer skadar sig och får till följd långa rehabiliteringstider, ofta på sjukhus.

HUR UPPTÄCKER VI UNDERNÄRING?

Undervikt enligt BMI, ofrivillig viktförlust och påverkan på matintag, till exempel svårigheter att äta utgör nyckelindikatorer för att upptäcka risk för undernäring.[1] Dessa indikatorer ingår i instrumentet Minimal Eating Observation and Nutrition Form – version II (MEONF-II) som kan ses som särskilt lämpligt vid screening för undernäring hos personer med neurologiska sjukdomar då det inkluderar bedömning av svårigheter att äta som riskfaktor för undernäring [Faktaruta 1].[6]

HUR FÖREBYGGER OCH BEHANDLAR VI UNDERNÄRING?

Undernäring kan förebyggas, till exempel genom allsidig kost, utevistelse och fysisk aktivitet. Förebyggande kan också ske genom att personer med svårigheter att äta erhåller adekvat hjälp [Faktaruta 2]. Det är för övrigt viktigt att känna till att äldre har ökat behov av protein och D-vitamin.

Sedan den 1 januari 2015 gäller Socialstyrelsens föreskrift och allmänna råd för förebyggande av och behandling vid undernäring (SOSFS 2014:10).[7] I föreskriften framgår att vårdgivare har skyldighet att ha rutiner för att förebygga och behandla undernäring.

MEONF-II (MINIMAL EATING OBSERVATION AND NUTRITION FORM, VERSION II)

Ange lämplig poäng i rutorna till höger i enlighet med manualen.		**POÄNG**
1 Har ofrivillig viktförlust (oavsett tid och omfattning)	Ja, viktförlust = 2 Ingen viktförlust = 0 Vet ej = 2	
2a BMI är mindre än 20 (69 år eller yngre) **BMI** är mindre än 22 (70 år eller äldre) ***Längd/vikt kan ej erhållas, mät vadomkrets (2b)*** **2b Vadomkretsen** är mindre än 31 centimeter	BMI = vikt (kg) / längd i kvadrat (m^2) Har lågt BMI eller liten/kort vadomkrets = 1 Annars = 0	
Ätproblem		
3 Matintag ❒ Svårt att upprätthålla bra sittställning vid måltid ❒ Svårt att hantera maten på tallriken ❒ Svårt att transportera maten till munnen	En/flera svårigheter = 1 Inga svårigheter = 0	
4 Sväljning/mun ❒ Svårt att tugga ❒ Svårt att hantera maten i munnen ❒ Svårt att svälja	En/flera svårigheter = 1 Inga svårigheter = 0	
5 Energi/Aptit ❒ Äter mindre än 3/4 av serverad mat ❒ Nedsatt ork att fullfölja en hel måltid ❒ Nedsatt aptit	Ett/flera problem = 2 Inga problem = 2	
6 Kliniska tecken indikerar att risk för undernäring föreligger. Bedöm t.ex. kroppskonstitution, underhudsfett, muskelmassa, handgreppsstyrka, ödem (vätskeansamling i kroppen), blodprover (t.ex. S-Albumin).	Kliniska tecken indikerar risk = 1 Annars = 0	
Summera observationerna 1–6 till en totalpoäng (min = 0, max = 8)	**SUMMA:**	
RISK FÖR UNDERNÄRING ❒ 0-2 poäng = ingen eller låg risk 3 ❒ 3-4 poäng = måttlig risk ❒ 5 poäng eller mer = hög risk		

Faktaruta 1. Minimal Eating Observation and Nutrition Form, version II.

Huvudmoment i ätprocessen	*Specifika åtgärder – kopplade till huvudmoment i ätprocessen*	*Generella åtgärder kopplade till ätprocessen*
Matintag • Upprätta bra sittställning vid måltid • Hantera maten på tallriken • Transportera maten till munnen	Anpassa bestick, glas, mugg. Konsultera sjukgymnast, arbetsterapeut.	Assistans / Matning. Träning. Artificiell nutrition. Anpassa måltidsmiljön (t.ex. skapa en lugn miljö). Reducera distraherande moment. Samtal och information.
Sväljning/mun • Tugga • Hantera maten i munnen • Svälja	Konsistensanpassa. Specifika sväljningstekniker och huvudpositioner. Konsultera person kunnig i dysfagi (vanligen logoped), dietist, tandhygienist/tandläkare.	
Energi/Aptit • Äter mindre än 3/4 av serverad mat • Nedsatt ork att fullfölja en hel måltid • Nedsatt aptit	Kosttillägg/näringsdryck. Energität kost. Planera andra aktiviteter så att ork finns att äta. Konsultera dietist.	

Faktaruta 2. Åtgärder för att förebygga och behandla undernäring.

”En ökad förståelse av hur ätprocessen fungerar kan ge nya infallsvinklar om hur mat kan utvecklas för att möta såväl sensoriska önskemål som näringsbehov bland äldre.”

ATT ÄTA

När vi äter tuggas och blandas maten med saliv och bearbetas till lämplig sväljkonsistens. Under tuggningen av maten uppfattar vår hjärna signaler som bidrar till att avgöra när konsistensen är lagom att svälja.[8] Då många äldre, och speciellt de som drabbats av neurologisk sjukdom, lider av tugg- och sväljproblem utgör detta stora begränsningar i att uppfatta vilka konsistenser maten måste ha för att den ska vara sväljbar. Saliven har en smörjande effekt och spelar stor roll för hur maten smakar och upplevs samt hur lätt den är att svälja. En ökad förståelse av hur ätprocessen fungerar kan ge nya infallsvinklar om hur mat kan utvecklas för att möta såväl sensoriska önskemål som näringsbehov bland äldre. Att äta består av flera förmågor som behövs redan innan maten kommer till munnen såsom att kunna hantera maten på tallriken, att transportera maten till munnen och att kunna sitta på ett bra sätt när man äter. Nedsatt förmåga inom ett område är inte oberoende av de andra, snarare påverkar de varandra.[2]

För att kunna äta krävs alltså en fungerande samverkan mellan flera olika funktioner, i huvudsak: övre extremiteter, oralmotoriska (mun), faryngeala (svalg), esofageala (matstrupe) och beteende/kognitiva funktioner.

HUR KAN VI ANPASSA MATEN OCH SITUATIONEN?

För personer som drabbats av dysfagi är matens konsistens oerhört viktig. Livsmedelsverket och Socialstyrelsen rekommenderar baserat på ett flertal studier, bland annat Rothenberg et al (2007),[9] att man inom vård och omsorg ska utgå från följande konsistenser:

1. **Hel och delad**
2. **Grov paté**
3. **Timbal**
4. **Gelé**
5. **Flytande**
6. **Tjockflytande**

Mat med respektive konsistens ska förutom nutritionell kvalitet också uppfylla kriterier som innefattar begränsningar vad gäller partikelstorlek, viskositet, hårdhet, etcetera.[10] Under måltidens gång kan man även varva mat med att dricka, gärna kolsyrad eller iskall dryck. Att äta eller dricka något syrligt stimulerar salivavsöndringen och kan därmed underlätta sväljningen. Alltför lättflytande mat kan vara svår att manövrera i munnen och detta kan göra att den rinner ur munnen. I övrigt är god munhygien och en förebyggande munhälsovård mycket betydelsefull i sammanhanget.

Många gånger kan det finnas behov av att använda sig av äthjälpmedel som underlättar det egna ätandet och därmed bidrar till självständighet. Det finns både manuella och motoriserade hjälpmedel som kan underlätta för den som:

- **Inte kan se**
- **Har svårt att greppa**
- **Inte kan lyfta glas/bestick till munnen**
- **Skakar**
- **Saknar en arm/saknar funktion i en arm**
- **Har svårt att sitta bra vid bordet eller ligger i sängen**
- **Inte orkar genomföra en hel måltid**
- **Inte orkar suga i sugrör**
- **Har sväljsvårigheter**

NÅGRA PÅGÅENDE PROJEKT OM MAT OCH NÄRING

Vid Högskolan Kristianstad har man en lång tradition av att forska inom områden som handlar om just mat och näring för specifika grupper, bland annat för de som drabbats av dysfagi.

Vid högskolan pågår för närvarande projekt som handlar om mat som kan ätas med händer och fingrar, mat som anpassas till de som befinner sig på sjukhus, den orala ätprocessen och hur man på bästa sätt ska kunna undvika undernäring genom samarbete mellan olika instanser inom vård och omsorg.

KARIN WENDIN
Professor i mat och måltidsvetenskap, fakulteten för naturvetenskap, Högskolan Kristianstad
karin.wendin@hkr.se

ALBERT WESTERGREN
Professor i omvårdnad, fakulteten för hälsovetenskap, Högskolan Kristianstad
albert.westergren@hkr.se

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Näring för god vård och omsorg – en vägledning för att förebygga och behandla undernäring. Stockholm: Socialstyrelsen 2011.

2. Nyberg M, Olsson V, Pajalic Z, Örtman G, Andersson H, Blücher A, Wendin K & Westergren A. 2015. Eating difficulties, nutrition, meal preferences and experiences among elderly. A literature overview from a Scandinavian context.

3. Nyberg M, Olsson V, Örtman G, Pajalic Z, Andersson H, Blücher A, Lindborg AL, Wendin K & Westergren A. The meal as a performance: food and meal practices beyond health and nutrition. Ageing & Society 2018; 38:83-107: DOI: 10.1017/S0144686X16000945.

4. Sulmont-Rossé C, Maître I, Amand M, et al. Evidence for different patterns of chemosensory alterations in the elderly population: Impact of age versus dependency. Chem Senses 2015; 40(3):153-164.

5. Westergren A, Hagell P & Sjodahl Hammarlund C. Malnutrition and Risk of Falling among Elderly without Home-Help Service - A Cross Sectional Study. J Nutr Health Aging 2014; 18:905-11.

6. Westergren A, Norberg E & Hagell P. Diagnostic performance of the Minimal Eating Observation and Nutrition Form - Version II (MEONF-II) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) among hospital inpatients - a cross-sectional study. BMC Nurs 2011; 10:24.

7. Socialstyrelsen. Förebyggande av och behandling vid undernäring. (SOSFS 2014:10) Stockholm: Socialstyrelsen 2014. URL: https://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2014-10.

8. Chen J. Food oral processing—A review. Food Hydrocolloids 2009; 23(1):1-25.

9. Rothenberg E, Ekman S, Bülow M, Möller K, Svantesson J & Wendin K. Texture-modified meat and carrot products for elderly people with dysphagia: preference in relation to health and oral status. Scandinavian Journal of Food and Nutrition 2007; 51(4):141-147.

10. Wendin K, Ekman S, Bülow M, Ekberg O, Johansson D, Rothenberg E, Stading M.et al. Objective and quantitative definitions of modified food textures based on sensory and rheological methodology. Food Nutr Res 2010; 54: doi: 10.3402/fnr.v54i0.5134.

Dubbelt upp och

Logistik, kommunikation och samarbete. Se där, tre viktiga hörnstenar för neurologivården vid Skånes universitetssjukhus i Malmö och Lund.

Än så länge har Stefan Olsson Hau, sektionschef för neurologisektionen i Malmö, sitt rum på Jan Waldenströms gata 15. Det byggs intensivt på sjukhusområdet.

– Under 2024 ska helt nya vård- och servicebyggnader finnas på plats. Då flyttar neurologverksamheten in i nya lokaler, säger han.

Skånes universitetssjukhus (SUS) är uppdelat på Malmö och Lund. Två stora sjukhus bara några mil från varandra

På neuroobservation finns sex vårdplatser för de patienter som behöver en hög grad av övervakning. Team om tre sjuksköterskor och två undersköterskor jobbar på avdelningen.

väldigt bra på neurologisk intermediärvård, vård av neurologiskt sjuka som kräver hög övervakning, säger Stefan Olsson Hau.

KORTA VÄGAR

Fördelen med att ha två så stora sjukhus nära varandra, menar Stefan Olsson Hau, är att vägarna är korta. Både för transporter och beslut.

– Det är bara att ringa för att flytta patienter som snabbt får högspecialiserad vård utan krångliga remissrutiner. Läkare som gör sin specialisttjänstgöring i neurologi på något av sjukhusen tjänstgör också sex månader på det andra sjukhuset vilket ger en bredare inblick. Läkarna som kommer hit från Lund möter en mer blandad grupp av öppenvårdspatienter, medan ST-läkarna som kommer till Lund blir väl insatta i högspecialiserad vård.

Vilka är då fallgroparna?

– Att se till att det finns en lika bra vård på båda orterna så vården blir jämlik, annars är det lätt att närhetsprincipen tar över.

MS-ROND

För vissa diagnoser jobbar Malmö och Lund tillsammans i multidisciplinära team. Teamen är uppbyggda runt stroke, MS, dystoni, ultraljud, epilepsi, Parkinsons sjukdom, neuromuskulära sjukdomar, Huntingtons sjukdom och andra rörelsesjukdomar, ALS och hjärntumörer.

korta avstånd

som genom att slå samman sina specialiteter formar ett finmaskigt nät runt patienterna. Mottagningar och vårdavdelningar för patienter med neurologiska diagnoser finns på båda orterna, men viss högspecialiserad neurologisk behandling som epilepsikirurgi, avancerad behandling vid Parkinsons sjukdom, neuro-onkologi och trombektomi sker bara i Lund.

– Det går inte att vara så specialiserad på två ställen och i Lund finns neurokirurgin. Här i Malmö är vi bland annat

På fredagar är det MS-rond i Malmö. Cirka 500 MS-patienter är inskrivna på mottagningen, 346 med immunmodulerande behandling. Under fredagsronden fokuseras på eventuella rehabiliteringsinsatser. Eventuella in- och utsättningar av läkemedel diskuteras varje vecka under en videokonferens där läkare i Malmö och Lund deltar, och en gång i månaden är det regional MS-videokonferens för hela södra sjukvårdsregionen. Samarbete med neurorehabmottagning-

Varje fredag är det MS-rond där insatser för patienternas rehabilitering står i fokus. Ovan: Sara Sandberg, leg. sjukgymnast, Jana Karlsson, kurator och Lena Ek, leg-psykolog. Till höger: Thomas Hansson, leg. sjuksköterska neurologi, Lucia Alonso-Magdalena, biträdande överläkare neurologi och Anikó Kuris, specialistläkare neurologi.

en på Orupsjukhuset i Höör finns också med som en del av vårdkedjan.

– Många läkemedel bromsar ner sjukdomsförloppet men det finns andra viktiga aspekter. Vården måste individanpassas under sjukdomens olika faser. Ibland behövs hjälp och stöd av arbetsterapeut, fysioterapeut, neuropsykolog eller kurator, andra gånger av läkare eller sjuksköterska, säger läkaren Lucia Alonso Magdalena.

Personalens olika pusselbitar fogas samman till en heltäckande bild. Eftersom MS debuterar när patienterna är mitt i livet, är det oftast omfattande frågeställningar.

– Malmös befolkning med rötter i många kulturer innebär en utmaning i kommunikationen, säger sjuksköterskan Thomas Hansson.

– Ja, det kan vara skillnader i hur man ser på sjukdom. Det tillsammans med de anhörigas perspektiv kan göra den sjuke extra sårbar, säger kurator Jana Karlsson.

– Fördelarna med att ha två stora sjukhus så nära varandra är att vägarna är korta. Det är bara att ringa för att flytta patienter som snabbt får högspecialiserad vård, säger sektionschef Stefan Olsson Hau.

REGIONAL STROKEJOUR

Var 17:e minut får någon stroke i Sverige. I Skåne finns sedan 2015 en regional strokejour (RSJ), en tjänst som täcks av 16 neurologer och som akutmottagningarnas läkare snabbt kan konsultera. Vid en trombektomi måste patienten snabbt föras till i Lund; varje minut är viktig för att begränsa skadans omfattning.

– Strokejouren är till som ett beslutsstöd. Genom att ringa RSJ kan du prata med en erfaren strokeneurolog som hjälper till med handläggning av eventuell rekanaliserande behandling. Dessutom finns en strokeinterventionsberedskap som beslutar om den strokedrabbade kan vara aktuell för trombektomi. Då behövs sekundärtransport till Lund, säger Stefan Olsson Hau.

Redan i ambulansen knyts den sjuke till ett akut direktspår och vid akutintaget i Malmö är avstånden korta. Från det att en patient med misstänkt stroke kommit in är målet

Då olika specialister jobbar i team runt patienterna går det att rädda liv och funktioner. Här syns underläkare Linnea Ollermark, ST-läkare Kristina Månsson, specialistläkare Eva Ask och sektionschef Stefan Olsson Hau.

att inom tio minuter fatta beslut om propplösande behandling ska ges eller om patienten är aktuell för annan akut sekundärprevention.

– För att spara tid stannar patienten kvar på ambulansbritsen och undersöks direkt inne på CT Lab 100 bredvid akutrummet. Neurologen, akutteamet, röntgenpersonal och ambulansteamet jobbar tillsammans och ambulansen väntar tills vi tagit beslut om patienten behöver vidare transport till Lund. Inom max 30 minuter från ankomst ska sekundärtransport vara påbörjad.

OBS-AVDELNING

I ett akut skede kommer de flesta patienter till neurologens observationsavdelning, neuro-OBS. Här finns sex vårdplatser för dem som initialt behöver en hög grad av övervakning. Drygt 75 patienter läggs in per månad och flyttar när läget stabiliseras vidare till vårdavdelningar. Varje för- och eftermiddag bedöms vilka patienter som kan flyttas, så att nya patienter som behöver en hög vårdnivå kan beredas plats.

På avdelningen arbetar team om tre sjuksköterskor och två undersköterskor. Sjuksköterskan Sven Häljebo har just tagit på sig akutryggsäcken. Han ska följa en patient till datortomografi på Lab 100 strax intill ambulansintaget.

– Kort avstånd mellan ambulansintag och CT Lab 100 är en viktig förutsättning i det akuta strokeflödet. Bara 25 meter från ambulansdörren kan vi ge behandling och eventuell vidaretransport till Lund går snabbt, säger Sven Häljebo.

– Det är fantastiskt att kunna ge en så högspecialiserad vård, både akut och på längre sikt. Känslan av att göra stor nytta för svårt sjuka patienterna är väldigt stark. I ett akut läge har vi från neurologkliniken ett nära samarbete med radiologer, röntgenpersonal och akutens personal och samarbetet funkar superbra. Varannan månad tränar vi akut omhändertagande av stroke tillsammans vid simulatorcentret Practicum Clinical Skills Center.

LJUD OCH LJUS

– Det händer mycket inom neurologin med ny teknik och utredningar. Gänget som arbetar här tycker om att utveckla och driva, det är inga som slår sig till ro. Vi försöker ständigt hitta ett bättre flöde, säger Caroline Nilsson, enhetschef på neuro-OBS.

Som enda avdelning i Skåne har ljud och ljus integrerats i vården, ett koncept baserat på den forskning om dygnsrytm som belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2017. Lamporna imiterar ljusets skiftningar under dygnet; skarpt vitt på dagen och varmare mot kvällen. Med hjälp av den naturliga rytmen har patienterna visat sig behöva mindre smärtstillande och lugnande medicin och drabbas mer sällan av depression. Ljuset är även positivt för nattpersonalen som sover bättre efter sitt skift.

– Vid varje säng finns det högtalare där vi kan spela avslappnande musik. Ljudbubblan synkas mot hjärtats slag och hjälper till att sänka patientens blodtryck, samtidigt som det

Caroline Nilsson, som är enhetschef vid neuroobservation, visar skillnaden mellan dagbelysning och nattbelysning.

I Malmö används ultraljud för att snabbt undersöka hjärnans kärl vid akut stroke. Ansvarig för neurologiska klinikens ultraljud är docent och överläkare Christine Kremer. Hon forskar på riskfaktorer för ischemisk stroke hos äldre kvinnor och män.

dämpar de samtal och överläggningar som pågår vid övriga sängar.

Personalen vid observationsavdelningen utbildas ständigt i ny metodik och går en basutbildning vid sex tillfällen varje termin.

SPECIALISTMOTTAGNING ULTRALJUD

I Malmö används ultraljud för att snabbt undersöka hjärnans kärl vid akut stroke. Docent och överläkare Christine Kremer är ansvarig för neurologiska klinikens ultraljud. Verksamheten är Skandinaviens första referenscenter för neurosonologi och godkänt av föreningen European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH).

– Ultraljud är en smidig och elegant metod för att snabbt kunna upptäcka eventuella proppar och förträngningar i halsens och hjärnans kärl och för att kunna mäta blodflöde, säger Christine Kremer.

– Ultraljud kan också användas för att hitta patienter med hög risk för framtida stroke. Ett annat användningsområde är att identifiera rätt muskel då botox injiceras vid behandling av dystoni och Parkinsons sjukdom.

Neurologi och rehabiliteringsmedicin Skånes universitetssjukhus:
Skånes universitetssjukhus (SUS) har neurologiverksamhet i Malmö och Lund. De vanligaste diagnoser för behandling är stroke, epilepsi, Parkinsons sjukdom, hjärntumörer och MS. Det finns multidisciplinära specialistteam för stroke, MS, dystoni, ultraljud, epilepsi, Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom och andra rörelsesjukdomar, neuromuskulära sjukdomar, ALS och hjärntumörer. I både Lund och Malmö finns mottagning, dagvård och slutenvård. Rehabilitering finns i Malmö, Lund och vid Orupsjukhuset i Höör.

Verksamhetschef: Jesper Peterson.
Sektionschef neurologi Malmö: Stefan Olsson Hau.
Sektionschef neurologi Lund: Christer Nilsson.
Antal anställda: cirka 450.

Svenska Parkinsonakademien grundades 2007 och är baserad i Lund. Det är en interaktion mellan preklinisk och klinisk forskning runt Parkinsons sjukdom.
Lund Stroke Register undersöker förekomsten av stroke, riskfaktorer, omhändertagande och faktorer som påverkar prognosen efter stroke.
Det visste du inte: Den skånska modellen för strokesjukvård har exporterats till Ajman, ett emirat i Förenade Arabemiraten. Tidigare har Region Skåne hjälpt till att etablera ett diabetescenter vid sjukhuset.

Christine Kremer forskar på riskfaktorer för ischemisk stroke hos äldre kvinnor och män. Hos män är kärlförkalkningar den största riskfaktorn, för kvinnor är det istället hjärtflimmer. Kvinnor mår också sämre och har svårare att återhämta sig efter en stroke än män.

– Kan vi förebygga hjärtflimmer hos kvinnor är mycket vunnet, säger Christine Kremer.

UPPSVING FÖR NEUROLOGI

Elva ST-läkare är knutna till verksamheten. Kristina Månsson är inne på sitt andra år, och hennes specialintresse är epilepsi.

– Jag tycker neurologi är ett spännande område på många plan. Det har kommit många behandlingsalternativ. Många patienter blir bra och lever ett relativt normalt liv. Samtidigt finns det mycket runt om att ta hänsyn till. Det är inte bara patienter man vårdar ibland utan många gånger också anhöriga, säger hon.

Stefan Olsson Hau ser ett uppsving för neurologin. Han tror att dagens effektiva metoder där mycket kan botas och behandlas spelar stor roll.

– Vi har nu möjlighet att behandla akuta stroke så att patienten återfår blodflödet till hjärnan och ibland blir helt återställd. För MS och andra autoimmuna sjukdomar har behandlingsalternativen det senaste decenniet ökat enormt med immunmodulerande läkemedel. Avancerad bilddiagnostik har gjort att möjligheten till korrekta diagnoser har ökat rejält. Olika yrkeskategorier och specialiteter jobbar som ett team kring patienten och då går det att rädda liv, funktion och livskvalitet.

MARIE SKOGLUND
frilansjournalist.
Foto: LINA HASKEL

Neurologen och forskaren Teresa Ullberg leder en studie om långsiktig strokevård. Målsättningen är att hitta en effektiv modell för uppföljning och rehabilitering.

Strukturerad uppföljning efter stroke

Varje år får 25 000 svenskar stroke. Minst 140 000 personer lever med sjukdomen, ofta med fysiska eller kognitiva nedsättningar. Neurologen och forskaren Teresa Ullbergs avhandling ”Stroke – och sedan?” visar att många strokepatienter försämras första året efter insjuknandet. Uppföljningen har stora brister, där äldre och funktionsnedsatta drabbas extra hårt. Nu leder hon en studie om långsiktig strokevård i Malmö med målsättningen att hitta en effektiv modell för uppföljning och rehabilitering.

– Det är vanligt med strokerelaterade hälsoproblem och majoriteten av dem som överlever stroke har funktionsnedsättning i någon utsträckning. Patienter hamnar lätt i ett vakuum där de inte vet vem de ska vända dig till. Att hitta en strukturerad modell för uppföljning av stroke är värdefullt, så att livssituationen för denna stora patientgrupp förbättras, säger Teresa Ullberg.

Tre läkare, fyra sjuksköterskor och en arbetsterapeut arbetar med studien. Alla patienter som under 2018 fick diagnosen vid Skånes universitetssjukhus i Malmö och skrevs ut till hemmet har erbjudits två uppföljningar av en strokesjuksköterska. Dessa sker efter tre och tolv månader.

– De screenas för hälsoproblem relaterade till strokesjukdomen enligt en checklista. Där finns de 14 vanligaste problemen, bland annat humör, minne, strokeprevention och hjärntrötthet. Teamronden går sedan igenom det som kommit fram för att kunna göra riktade insatser.

Läkemedel och livsstilsförändringar förebygger återinsjuknande. Ett mycket vanligt problem har visat sig vara avsaknad av denna slags information under vårdtillfället.

–Det behöver undersökas närmare. Det finns garanterat mycket som vi som arbetar med stroke kan göra för att förbättra hälsofrämjande och strokeförebyggande arbete.

Studien ”Strukturerad uppföljning efter stroke i Malmö” pågår till september 2020. Den finansieras av bland annat Familjen Kamprads stiftelse, ALF-anslag och Bundy Academy.

MARIE SKOGLUND
frilansjournalist.
Foto: LINA HASKEL

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

Det är väl känt att hjärnans motorcentrum tar skada vid Huntingtons sjukdom. En forskargrupp vid Lunds universitet har nu visat att även hypotalamus tar skada vilket påverkar humör, sömn och ämnesomsättning. Upptäckten skulle kunna leda till nya angreppspunkter för framtida läkemedel. Läs mer i denna artikel av **Åsa Petersén**, professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri.

Huntingtons sjukdom är en neurodegenerativ sjukdom i gränslandet mellan neurologi, psykiatri och klinisk genetik. Den leder till för tidig död och det finns ingen sjukdomsuppbromsande behandling. Huntingtons sjukdom är orsakad av en CAG-expansion i huntingtongenen som nedärvs autosomalt dominant med full penetrans, det vill säga risken är 50 procent att ha ärvt mutationen för varje barn till en sjuk förälder och förekomst av mutationen leder alltid till sjukdom. Prevalensen beräknas till 1 på 10.000 med cirka 1.000 personer i Sverige som har diagnosen i dag. Det pågår och planeras internationella kliniska prövningar för att minska det sjukdomsframkallande proteinet huntingtin i patienter med Huntingtons sjukdom.[1]

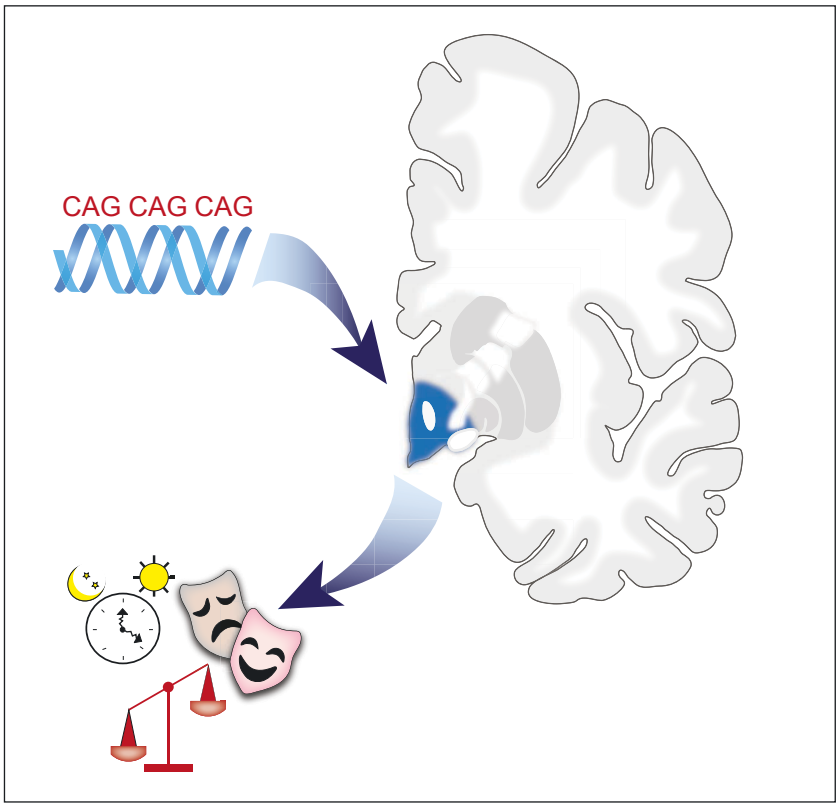
Potentialen kan vara stor för dessa framtidens behandlingar men utmaningarna är samtidigt många. Huntingtinproteinet finns i alla kroppens celler och är viktigt i sin vanliga form redan embryonalt. Det är tydligt att det saknas svar på grundläggande frågor om hur och när sjukdomen verkligen uppkommer och vilka hjärnregioner som är av betydelsen för utvecklingen av olika symtom och därmed var och när man behöver minska huntingtinproteinet för att få en meningsfull effekt. Min forskning syftar till att ge svar på en del av dessa viktiga frågor.

DIAGNOS AV HUNTINGTONS SJUKDOM

Den kliniska diagnosen Huntingtons sjukdom ställs i typfallet när en individ uppvisar tydliga motoriska symtom som chorea (ofrivilliga rörelser) i kombination med ett positivt gentest. Ofta är personen då mellan 30–50 år men stora variationer kan förekomma beroende på bland annat längden av CAG-repetitionen och andra bidragande genetiska faktorer. Flera stora observationsstudier av individer som bär på den sjukdomsframkallande genen har visat att tidpunkten för diagnos baserad på motoriska symtom har föregåtts av 10–20 år av progredierande förändringar i basala ganglierna och vitsubstans samt kognitiva och psykiatriska symtom. Nervcellsdysfunktion och atrofi av striatum i basala ganglierna kopplas ihop med de typiska motoriska symtomen och förändringar i cerebrala kortex är associerade till utvecklingen av kognitiv svikt. Den

”Huntingtinproteinet finns i alla kroppens celler och är viktigt i sin vanliga form redan embryonalt.”

Huntingtons sjukdom
påverkar även hypotalamus



Figur 1. Illustration av den övergripande hypotesen att muterat huntingtin uttryckt från den sjukdomsframkallande huntingtongenen leder till patologi i hypotalamus som ger upphov till icke-motoriska symtom som psykiatriska symtom, sömnstörning och förändrad metabolism vid Huntingtons sjukdom. Bild av Dr. Sanaz Gabery, postdoktor i Peterséns grupp finansierad av Hjärnfonden.

kognitiva svikten karakteriseras av exekutiv dysfunktion med påverkad uppmärksamhet, försämrad organisationsförmåga och minskad mental flexibilitet. De psykiatriska symtomen kan vara många. Vanligast är irritabilitet, apati, depression och ångest. Orsaken till utvecklingen av psykiatriska symtom är inte klarlagd. Andra symtom som uppkommer tidigt i sjukdomsförloppet är förändringar av dygnsrytm och sömnstörning. Det finns också en påverkan på patienternas metabolism med viktnedgång i senare stadier medan ett högre BMI vid diagnos är associerat till ett mer långsamt sjukdomsförlopp. Då psykiatriska symtom, sömnstörning och påverkan på metabolism är aspekter av sjukdomen som är tidiga och/eller påverkar sjukdomsförloppet är det viktigt att förstå de underliggande neurobiologiska mekanismerna för att identifiera nya angreppspunkter för behandling och/eller var man bör minska huntingtinproteinet.

Hypotalamus är ett hjärnområde som just är viktigt för regleringen av sömn, metabolism och känsloläge. De projekt som jag driver i min forskargrupp på Lunds universitet är baserat på hypotesen att förändringar i hypotalamus sker tidigt och är viktiga för utvecklingen av psykiatriska symtom, sömnstörning och metabol störning [Figur 1]. I en rad studier av magnetkameraundersökningar av individer med huntingtongenen, post mortem-analyser av hypotalamusvävnad från avlidna huntingtonpatienter och genom olika genetiska manipulationer av djurmodeller för sjukdomen har vi kunnat visa att det finns betydande förändringar i hypotalamus vid Huntingtons sjukdom.

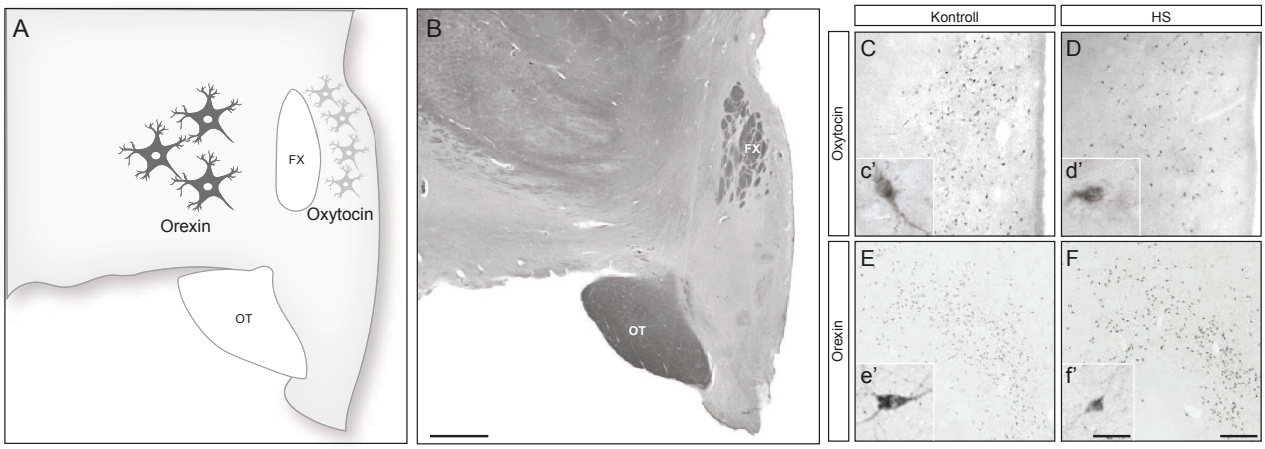
MINSKAD TILLVERKNING AV NEUROPEPTIDER

I laboratoriet studerar vi hypotalamusvävnad från avlidna huntingtonpatienter. Vi har identifierat ny patologi i detta område med både mindre antal nervceller och minskad tillverkning av viktiga neuropeptider som orexin (hypocretin), oxytocin och vasopressin [Figur 2].[2-5] Dessa neuropeptider är viktiga i regleringen av belöningssystem, social kognition och känsloläge.[6,7] Orexin och oxytocin tillverkas specifikt i hypotalamus och bildar sedan nätverk med bland annat basala ganglierna och närliggande system. Hur man kan påverka dessa system för att utveckla behandlingar mot en rad olika neuropsykiatriska symtom är ett spännande internationellt forskningsfält där Huntingtons sjukdom ingår. En klinisk prövning med vasopressinsystemet som mål pågår i Nordamerika för att minska irritabilitet vid Huntingtons sjukdom (clinicaltrials.gov).

Vi har också visat att genuttrycket av metabola reglerare i det omtalade sirtuinsystemet är påverkade i hypotalamus vid Huntingtons sjukdom.[8] Sirtuiner är intracellulära reglerare av genuttryck och ämnesomsättning. De tros spela en viktig men omtvistad roll vid åldrande och har studerats vid en rad neurodegenerativa sjukdomar liksom vid diabetes och fetma. Sammantaget finns neuropatologi vid Huntingtons sjukdom inte bara i striatum och cerebrala kortex vilket man länge trott utan även i hypotalamus. En nyckelfråga i forskningen kring Huntingtons sjukdom har länge också varit varför vissa celler är särskilt känsliga för det muterade huntingtinet (det uttrycks ju i alla celler) och det är möjligt att det finns gemensamma nämnare mellan de känsliga nervcellerna i de angripna områdena som nu studeras vidare.

EXPERIMENTELLA DJURMODELLER

Det finns en rad olika experimentella djurmodeller som har betydelse för forskningen kring Huntingtons sjukdom. Då den genetiska förändringen är känd för Huntingtons sjukdom kan man på olika sätt generera djurmodeller som bär på den humana sjukdomsframkallande huntingtongenen. Vi har visat att en av dessa transgena möss, kallad BACHD-musen, uppvisar psykiatriska symtom som depressions- och ångestlikt beteende samt dygnsrytmsstörning och metabola förändringar innan de uppvisar en motorisk påverkan. I vårt laboratorium har vi också använt oss av stereotaktiska hjärninjektioner av så kallade virusbärare som man kan få att leverera gener till specifika hjärnområden eller



Figur 2. Illustration av hypotalamus med kärnorna där nervceller med orexin och oxytocin uttrycks (A) bredvid ett infärgat hjärnsnitt av hypotalamus (B). Vid Huntingtons sjukdom ses minskade antal orexin- (C, D) och oxytocin- (E, F) nervceller i hypotalamus jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller (data publicerad i referens 4). Postmortem-material kommer från Victorian Brain Bank Network och the Sydney Brain Bank at Neuroscience Research, Australia. FX: fornix, OT: optical tract. Scale bars B: 2 mm, F: 250 µm, f': 25 µm. Bild av Dr. Sanaz Gabery, postdoktor i Peterséns grupp finansierad av Hjärnfonden.

celler. Genom att på så vis stänga av huntingtongenen specifikt i hypotalamus på BACHD-musen har vi kunnat visa att de inte längre utvecklar depressionslikt beteende eller metabol störning. I spegelexperiment där vi istället får bara hypotalamus att tillverka den muterade huntingtongenen kan vi visa att hypotalamusförändringarna är en direkt effekt av muterat huntingtin i detta område och att det leder till metabola störningar. Pågående studier har som syfte att identifiera vilka specifika nervcellsbanor i hypotalamus som är kritiska för utvecklingen av tidiga förändringar vid Huntingtons sjukdom och hur modulering av dessa kan påverka sjukdomsförloppet och minska icke-motoriska symtom.

HUNTINGTONCENTRUM I LUND

Det är spännande tider för forskningen kring Huntingtons sjukdom. Samtidigt pågår utveckling av den kliniska behandlingen och omhändertagandet av patienter för Huntingtons sjukdom både i Sverige och internationellt. I Lund har det nyligen bildats ett Huntingtoncentrum, ett samarbete mellan den medicinska fakulteten vid Lunds universitet och Region Skåne för att just både utveckla vården och föra forskning och klinisk verksamhet närmare varandra (http://huntingtoncentrum.se/).

Här arbetar vi i ett multiprofessionellt team inom de medicinska specialiteterna neurologi, psykiatri och klinisk genetik med att erbjuda den information, stöd och symtomatiska behandling som ger stor lindring och tröst i dag för de familjer som drabbas av sjukdomen.

ÅSA PETERSÉN
Professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri, Ansvarig för Huntingtonteamet på Neurologiska kliniken, SUS, Lund och Huntingtoncentrum på Lunds universitet och Region Skåne
asa.petersen@med.lu.se
Foto: KENNET RUONA, Lunds universitet.

REFERENSER:

1. Caron NS, Dorsey ER, Hayden MR. Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2018 Oct;17(10):729-750.

2. Soneson C, Fontes M, Zhou Y, Denisov V, Paulsen JS, Kirik D, Petersén A; Huntington Study Group PREDICT-HD investigators. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis.Neurobiol Dis. 2010 Dec;40(3):531-43.

3. Petersén A, Gil J, Maat-Schieman ML, Björkqvist M, Tanila H, Araújo IM, Smith R, Popovic N, Wierup N, Norlén P, Li JY, Roos RA, Sundler F, Mulder H, Brundin P. Orexin loss in Huntington's disease. Hum Mol Genet. 2005 Jan 1;14(1):39-47

4. Gabery S, Murphy K, Schultz K, Loy CT, McCusker E, Kirik D, Halliday G, Petersén A. Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. Acta Neuropathol. 2010 Dec;120(6):777-88. doi: 10.1007/s00401-010-0742-6.

5. Gabery S, Halliday G, Kirik D, Englund E, Petersén Å. Selective loss of oxytocin and vasopressin in the hypothalamus in early Huntington disease: a case study. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Oct;41(6):843-8. doi: 10.1111/nan.12236.

6. Nevárez N, de Lecea L. Recent advances in understanding the roles of hypocretin/orexin in arousal, affect, and motivation.1000Res. 2018 Sep 6;7. pii: F1000 Faculty Rev-1421. doi: 10.12688/f1000research.15097.1. eCollection 2018.

7. Xiao L, Priest MF, Nasenbeny J, Lu T, Kozorovitskiy Y. Biased Oxytocinergic Modulation of Midbrain Dopamine Systems. Neuron. 2017 Jul 19;95(2):368-384.e5

8. Baldo B, Gabery S, Soylu-Kucharz R, Cheong RY, Henningsen JB, Englund E, McLean C, Kirik D, Halliday G, Petersén Å. SIRT1 is increased in affected brain regions and hypothalamic metabolic pathways are altered in Huntington disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Jul 18. doi: 10.1111/nan.12514. [Epub ahead of print]

9. Hult Lundh S, Nilsson N, Soylu R, Kirik D, Petersén Å. Hypothalamic expression of mutant huntingtin contributes to the development of depressive-like behavior in the BAC transgenic mouse model of Huntington's disease. Hum Mol Genet. 2013 Sep 1;22(17):3485-97.

10. Hult S, Soylu R, Björklund T, Belgardt BF, Mauer J, Brüning JC, Kirik D, Petersén Å. Mutant huntingtin causes metabolic imbalance by disruption of hypothalamic neurocircuits. Cell Metab. 2011 Apr 6;13(4):428-439.

Forskningen stöds av anslag från Vetenskapsrådet, Hjärnfonden och ALF Region Skåne.

Hur ska alla i Sverige få tillgång

Trombektomi vid stroke innebär att man avlägsnar en propp mekaniskt i hjärnan. Behandlingen är mycket effektiv. Möjligheten till ett oberoende liv fördubblas hos patienter som genomgår trombektomi som tilläggsbehandling till intravenös trombolys. Samtidigt är tillgången till denna avancerade behandlingen ojämlikt fördelad över landet. I denna artikel sammanfattar **Erik Lundström**, överläkare vid Akademiska sjukhuset och adjungerad universitetslektor vid Uppsala universitet, situationen i Sverige.

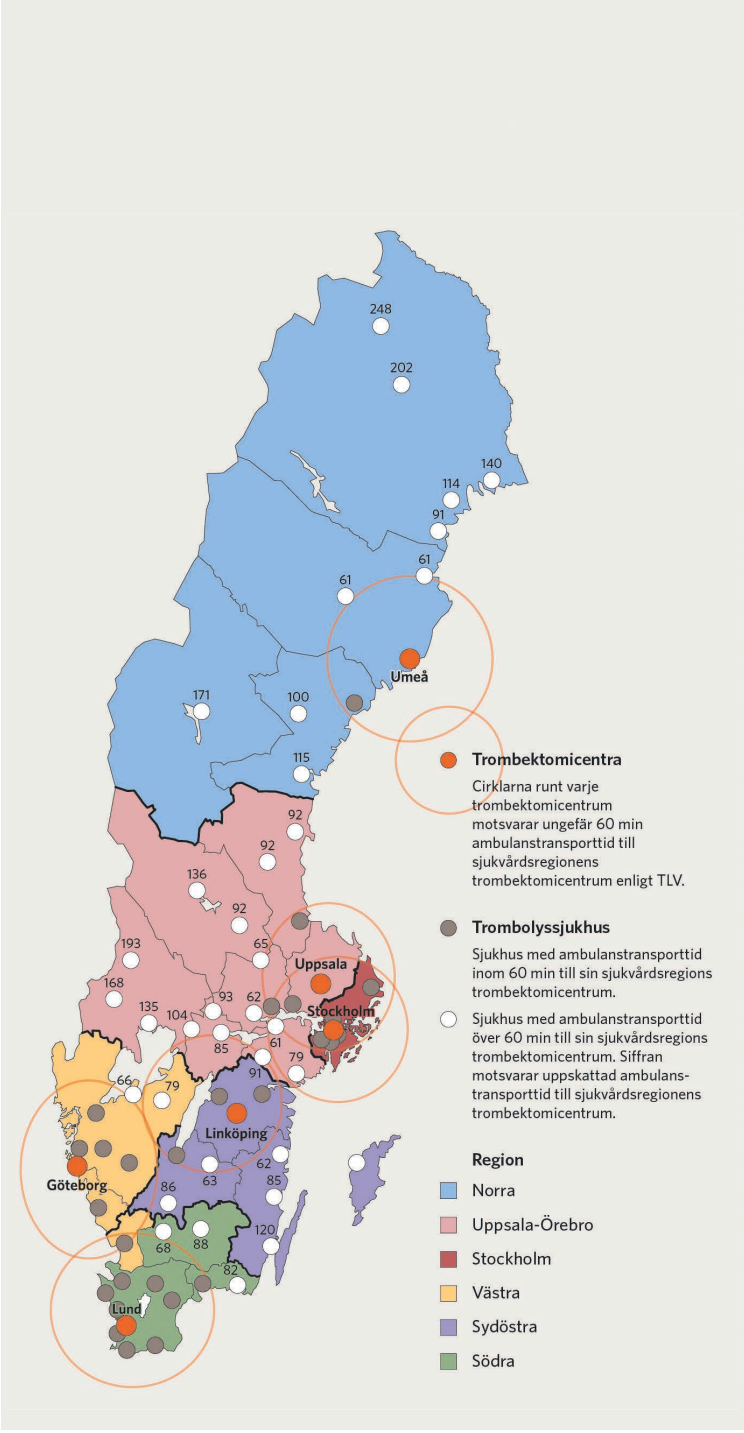
I Hälso- och sjukvårdslagen andra paragraf[1] står det att målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. När det gäller trombektomi är det tydligt att det finns stora skillnader. Framför allt är det en brist i de delar av Sverige som är glest befolkade.

STORA DELAR AV SVERIGE SAKNAR MÖJLIGHET TILL TROMBEKTOMI

Kartan ovan illustrerar detta tydligt [Karta 1].[2] Kartan visar alla sex trombektomicenter i Sverige. Runt varje center finns en cirkel som anger en ambulanstransporttid på 60 minuter. Sjukhus med transporttid inom 60 minuter är markerade med grå färg. Sjukhus med en transporttid över 60 minuter har en ofylld cirkel. Invid cirkeln står antal minuter till närmaste trombektomicenter. Kiruna (248 minuter), Gällivare (202 minuter) och Torsby (193 min) är de sjukhus som ligger längst från möjligheterna till trombektomi. Därefter kommer Östersund (171 minuter) och Arvika (168 minuter). Flera medelstora städer har långa transportvägar: Sundsvall 115 minuter och Karlstad 135 minuter.

TID ÄR HJÄRNA

Vid en stroke dör 2 miljoner nervceller per minut. Därför är varje minut dyrbar. En fördröjning på en timme gör att hjärnan åldras 3,6 år.[3] Tid är hjärna.



Karta 1. Landets sjukvårdsregioner med respektive trombektomicentrum och trombolyssjukhus.[2]

till trombektomi vid stroke?

HUR STORT ÄR BEHOVET AV TROMBEKTOMI?

Den Nationella arbetsgruppen för stroke (NAG stroke) har under ledning av professor Lars Rosengren presenterat en rapport[2] där man uppskattar behovet av trombektomi till ungefär 6 procent av totala antalet ischemisk stroke. Det skulle innebära runt 1.200 trombektomier per år i Sverige [Tabell 2].

Om man accepterar 1.200 som ett målvärde nådde vi drygt hälften under 2017, det vill säga 3,3 procent (668 av 1.200). Glädjande nog ökar antalet trombektomier med ungefär 30 procent per år [Tabell 3] och den preliminära siffran för 2018 är 855, vilket utgör 4,3 procent (855 av 1.200), det vill säga drygt 70 procent av behovet.[2,4]

”Men i framtiden kan behovet för trombektomier öka ytterligare eftersom vetenskapliga studier har visat att det är möjligt att framgångsrikt behandla upp till 16–24 timmar efter insjuknande.”

Region	Ischemisk stroke, antal	Möjlig trombektomi, antal
Norra	2.191	131
Uppsala-Örebro	4.540	272
Stockholm-Gotland	3.705	222
Sydöstra	2.071	124
Västra	3.658	219
Södra	3.587	215
Totalt	19.752	1.183

Tabell 2. Möjliga fall för trombektomi per sjukvårdsregion.[2] Detta bygger på antagandet att 6 procent av ischemisk stroke kan behandlas. Uppgifterna om antalet ischemiska stroke kommer från Riksstroke 2015.

År	Antal	Procent av ischemisk stroke*	Procentuell ökning jämfört med föregående år
2014	261	1,3 %	-
2015	385	1,9 %	49 %
2016	515	2,5 %	32 %
2017	668	3,3 %	30 %
2018	855**	4,3 %	28 %

Tabell 3. Utvecklingen av trombektomi i Sverige mellan 2014 till 2018.[2,4]
(*) Räknat på antalet ischemiska stroke 2015 (n=19.752).
(**) Siffrorna för 2018 är preliminära.

Men i framtiden kan behovet för trombektomier öka ytterligare eftersom vetenskapliga studier har visat att det är möjligt att framgångsrikt behandla upp till 16–24 timmar efter insjuknande.[5,6] Studier i Storbritannien och Australien har också visat på att antalet möjliga kandidater för trombektomi kan vara upp mot 10–13 procent av ischemisk stroke.[7,8] Det är dubbelt så stort som den Nationella arbetsgruppen för stroke anger.[3]

HUR SKA MAN LÖSA PROBLEMET?

Rent principiellt finns det två sätt att lösa problemet:
1. Utöka antalet center där man utför trombektomi.
2. Ordna med snabbare transport till befintliga center, vilket i praktiken kräver ambulanshelikopter.

Den Nationella arbetsgruppen för stroke föreslår att man utökar antalet center från nuvarande sex till sju och förespråkar att det sjunde centret ska vara Örebro Universitetssjukhus.[3] Arbetsgruppen avråder från ytterligare center om man inte har de kvalifikationer som uppfyller den infrastruktur, utbildning och kvalitetsnormer som krävs. Utöver detta förespråkar man ett förbättrat prehospitalt omhändertagande som innehåller en nationellt standardiserad ambulanshelikopterverksamhet.

SNABBSPÅR ETT ALTERNATIV?

Norra sjukvårdsregionförbundet (tidigare Norrlands regionförbund) har sedan 2016 arbetat för att etablera trombektomi i Mellannorrland. Ville Sjögren och medarbetare har i en debattartikel i Läkartidningen[9] argumenterat för att etablera ett trombektomicenter utanför universitetsorterna. Man argumenterar för att trombektomi har stora likheter med perkutan koronar intervention (PCI), som är förstahandsbehandling vid ST-höjningsinfarkt. I Sundsvall finns det planer på att införa en snabbutbildning på 3–6 månader för PCI-operatörer. Det är betydligt kortare än den 3-åriga utbildning som förordas av den Nationella arbetsgruppen för stroke.[3]

”Den Nationella gruppen för stroke har inte kunnat identifiera några center med snabbutbildade kardiolog-interventionister i Europa och man motsätter sig denna modell i Sverige.”

I en replik i Läkartidningen[10] svarade den Nationella arbetsgruppen för stroke att trombektomi inte kan jämställas med PCI eftersom det handlar om olika organ. Man hänvisar också till att det finns ett konsensusdokument som anger minikraven för att specialister ska kunna utbilda sig till neurointerventionister oavsett grundspecialitet.[11] Flera europeiska organisationer stödjer också denna policy: ESMINT (European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy) och EANS (European Association of Neurosurgical Socie-

ties) – samt den europeiska strokeorganisationen ESO (European Stroke Organisation). Utbildningen som de europeiska organisationerna förespråkar är en tilläggsutbildning på 3 år för neurologer, neurokirurger eller radiologer.

Den Nationella gruppen för stroke har inte har kunnat identifiera några center med snabbutbildade kardiologinterventionister i Europa och man motsätter sig denna modell i Sverige. Istället förordar man en utbyggd ambulanshelikopterverksamhet.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis har vi nu fått en mycket effektiv behandling för akut stroke som behöver spridas över hela landet. I dagsläget är inte vården jämlik. Åtminstone ett sjukhus i Sverige (Sundsvall) har planer på att vidareutbilda kardiologer enligt ett snabbspår på 3–6 månader. Från centralt håll motsätter man sig en sådan lösning och förordar en helikopterlösning.

Personligen kan jag förstå båda sidornas argument: Utbildningen till interventionist är en lång process och kräver ett helt team som kan hantera komplikationer. Samtidigt kommer det att ta lång tid att få fram en helikopterlösning. Det skulle förvåna mig om detta blir klart inom 5 år. Det kan ta 10 år. Och hur ska man agera under tiden? Hur skulle jag som patient resonera? Att ha en viss möjlighet att få en operation, om än inte av det mest vana teamet, jämfört med att inte alls ha denna möjlighet. Just nu är situationen låst mellan de olika lägren. Men för patientens skull måste vi hitta en snabb lösning. I vart fall om vården ska bli jämlik.

ERIK LUNDSTRÖM
Överläkare vid Akademiska sjukhuset, Adjungerad universitetslektor, Uppsala universitet
erik.lundstrom@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Hälso- och sjukvårdslag (1982:763), 2§.

2. Trombektomi vid stroke. Jämlik vård. Sveriges Kommuner och Landsting, 2017. ISBN: 978-91-7585-573-8.

3. Saver JL. Time is brain - quantified. Stroke 2006, 263-266.

4. EVAS Registret för endovaskulär behandling av stroke. Årsrapport 2017.

5. Nogueira RG et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378:11-21.

6. Albers GW et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018; 378:708-718.

7. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, et al. Determining the number of ischemic strokes potentially eligible for endovascular thrombectomy: a population-based study. Stroke 2016 ;47(5):1377-80.

8. Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2014; 15:343.

9. Sjögren V, et al. Tänk på tidsfaktorn vid trombektomi. Läkartidningen 2018; 115:E9W9 Lakartidningen.se 2018-07-16, http://lakartidningen.se/Opinion/Debatt/2018/07/Tank-pa-tidsfaktorn-vid-trombektomi/)

10. Rosengren L, et al. Värna utförarens kompetens vid intrakraniell trombektomi. Läkartidningen 2018; 115:FADM Lakartidningen.se 2018-07-16 http://www.lakartidningen.se/Opinion/Debatt/2018/07/Varna-utforarens-kompetens-vid-intrakraniell-trombektomi/

11. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, et al. Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document. Neuroradiology 2016; 58(6):537-41.

I februari publicerades Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av personer med epilepsi. Nationella riktlinjers syfte är att säkerställa hög kvalitet, men en annan viktig funktion är att säkerställa jämlikhet i den sjukvård som ges. Svenska och internationella studier visar att just jämlikhetsaspekten förmodligen har stora brister i epilepsisjukvården. Inför implementeringen av nationella riktlinjer kan en problembeskrivning därför vara till viss nytta. På vilket sätt kan epilepsisjukvård vara ojämlik och hur ser det ut i olika sjukvårdssystem? Läs mer i denna artikel av **Johan Zelano**, specialistläkare och docent, Neurocentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

OJÄMLIK EPILEPSISJUKVÅRD – ett **världsomspännande** fenomen

Det har på senare år blivit lättare att analysera epilepsisjukvård i termer av ojämlikhet. För det första får socioekonomiska konsekvenser av epilepsi allt mer uppmärksamhet inom forskningen. För det andra finns ett ökat fokus på mätning av kvalitet i epilepsisjukvård. För det tredje finns en ökad medvetenhet om vikten av att kombinera socioekonomiska mått och kvalitetsmått för att bevaka jämlikt utfall, också i länder som Sverige där detta kanske tagits för givet. Nationella riktlinjer kan ses som ett uttryck för den sistnämnda ambitionen.

EPILEPSI OCH SOCIOEKONOMI

Över hela världen har forskare kunnat påvisa samband mellan epilepsi och låg inkomst. Epilepsi är vanligare i fattiga bostadsområden och sett över hela världen bor de flesta personer med epilepsi i låg- eller medelinkomstnationer. Men sambandet mellan socioekonomisk position (ofta mätt som utbildningsnivå eller inkomst) och epilepsi är komplext.

Epilepsi kan försvåra utbildning och arbete. I Danmark har man genomfört stora undersökningar som visat att personer med epilepsi har kortare utbildning än vad som ses i befolkningen i genomsnitt. Medelinkomsten är lägre och sannolikheten för inkomst via transfereringssystem högre. Samma sak har visats i USA, där en större andel av vuxna i låginkomsthushåll har epilepsi än befolkningen i genomsnitt.

Omvänt kan låg utbildningsnivå eller inkomst vara riskfaktorer för epilepsi, exempelvis genom farliga arbetsmiljöer eller levnadsvanor som rökning, vilket ökar risken för epi-

”Omvänt kan låg utbildningsnivå eller inkomst vara riskfaktorer för epilepsi, exempelvis genom farliga arbetsmiljöer eller levnadsvanor som rökning, vilket ökar risken för epilepsi.”

lepsi. Ett bra exempel på det sistnämnda är en svensk studie av Li och medarbetare, i vilken man visade att sannolikheten för att vårdas på sjukhus för epilepsi var högre för personer med låg socioekonomisk position.

VAD ÄR GOD EPILEPSISJUKVÅRD?

Att personer med epilepsi är socioekonomiskt utsatta som grupp är således väl belagt. Men får personer med svag socioekonomisk position också sämre sjukvård? För att besvara frågan behöver man först definiera vad god epilepsisjukvård är.

Kvalitetsindikatorer som fångar något meningsfullt vad gäller sjukvård är inte lätta att ta fram, särskilt inte vid komplexa tillstånd som epilepsi. Socialstyrelsen har i slutversionen av de nationella riktlinjerna inte preciserat indikatorer på god epilepsisjukvård, men sådana utlovas i framtiden. I remissversionen fanns flera indikatorer som behandlade snabbhet

och tillgänglighet. Exempelvis hur snabbt en person med misstänkt epilepsi får träffa läkare med erfarenhet av epilepsi.

I USA har amerikanska neurologföreningen AAN utfärdat kvalitetsparametrar som rör det enskilda läkarbesöket. De är viktiga, dels för att de speglar professionens syn på kvalitet, dels för att forskningen därmed fått något gemensamt att förhålla sig till i dataanalyser. Enligt AAN innebär god kvalitet att man vid återbesök för epilepsi adresserar orsaken till patientens epilepsi eller epilepsisyndrom, senaste neuroradiologi, senaste EEG, aktuell anfallssituation och biverkningar av antiepileptiska läkemedel. Man ska också ta ställning till avancerad utredning vid läkemedelsresistent epilepsi och ge råd om säkerhet. I förekommande fall ska rådgivning avseende antiepileptikabehandling också ges till kvinnor i fertil ålder.

Kvalitet kan alltså mätas på olika sätt, antingen genom att mäta tillgång till rätt sorts läkare eller genom att undersöka vad den läkaren givit för behandling.

> ”Enligt AAN innebär god kvalitet att man vid återbesök för epilepsi adresserar orsaken till patientens epilepsi eller epilepsisyndrom, senaste neuroradiologi, senaste EEG, aktuell anfallssituation och biverkningar av antiepileptiska läkemedel.”

USA

Några av de största studierna av hur socioekonomisk position påverkar tillgång till epilepsisjukvård har utförts i USA. I en befolkningsbaserad studie i New York som publicerades 2007 genomfördes telefonintervjuer. Personer som tillhörde minoritetsgrupper uppgav att de oftare fick vård för sin epilepsi enbart via akutmottagningar. En annan studie av äldre vuxna i försäkringsprogrammet Medicare visade att svag socioekonomisk position var associerat med lägre uppfyllelse av kvalitetskriterier i epilepsisjukvård. Ytterligare en studie fann att ekonomisk utsatthet var vanligare hos personer med epilepsi som hade dålig compliance vad gäller antiepileptisk medicinering.

I en intressant studie jämfördes olika epilepsivårdgivare i Houston och New York, vars upptagningsområden skilde sig avseende socioekonomiska variabler. Forskarna analyserade först alla studiedeltagare. Det framgick att personer med låg inkomst, låg utbildningsnivå eller som tillhörde minoritetsgrupper hade lägre besöksfrekvens till neurolog, oftare var inlagda på sjukhus och oftare besökte akutmottagningar för sin epilepsi. Det var alltså tydligt att personer med låg socioekonomisk position fick sämre sjukvård. Intressant nog försvann eller försvagades detta samband avsevärt när man i analyserna tog hänsyn till vilken vårdgivare personerna besökt.

En möjlig tolkning av resultaten är att ojämlikheten i den erhållna sjukvården förklaras av vilken vårdgivare patienterna besökt, snarare än av diskriminering – att personer med olika socioekonomisk position skulle få olika vård hos samma vårdgivare. Det vekar alltså röra sig om ett systemfel, där vårdgivare i utsatta områden inte ger samma vård. Det är oklart om det fanns resursbrist eller lägre ambitioner hos vårdgivarna i de socioekonomiskt utsatta områdena. Oavsett vilket visar resultaten att åtgärder troligen behövs på strukturnivå om jämlik vård ska uppnås.

Några forskare har försökt undersöka om tillgång till epilepsikirurgi påverkas av socioekonomisk status. Vissa studier i såväl USA som Kanada visar att så skulle kunna vara fallet, men tolkningen är inte helt enkel. Exempelvis är det svårt att utifrån diagnoskoder och receptregister undersöka om en persons epilepsi är läkemedelsresistent. Samsjuklighet är också svårt att analysera – sådan är vanlig vid låg socioekonomisk status och kan samtidigt vara en kontraindikation för epilepsikirurgi, vilket kan förvränga statistiken. Ytterligare en svårighet med studier av socioekonomi är att epilepsikirurgi överlag är underutnyttjat, både i USA och Europa. Endast en bråkdel av patienter som skulle vara i behov av kirurgi remitteras för utredning, vilket försvårar analyser av precis vilka faktorer som styr remittering.

STORBRITANNIEN

Även i Storbritannien är socioekonomiska samband med epilepsi väl dokumenterade. Förekomsten av epilepsi är högre i socioekonomiskt svagare områden. Men ojämlikhet verkar precis som i USA också gälla vårdens innehåll. I en studie i Skottland studerades socioekonomiska variabler i relation till vård av epilepsi under graviditet. Man jämförde då kvinnor som i ett prospektivt graviditetsregister tillhörde den socioekonomiskt svagaste femtedelen av befolkningen med kvinnor som tillhörde den socioekonomiskt starkaste femtedelen. Kvinnorna i den lägsta socioekonomiska femtedelen hade i betydligt lägre utsträckning folsyra under graviditeten, medan andelen som hade tonisk-kloniska anfall, behandling med valproat eller flera läkemedel var större. Någon skillnad i förekomst av missbildningar sågs inte mellan grupperna (4,4 procent i lägsta jämfört med 4,7 procent i högsta socioekonomiska gruppen). Författarna noterar att andra faktorer försvårar tolkningen av just detta utfall, exempelvis var medelåldern för kvinnorna i den lägre socioekonomiska gruppen lägre än i den socioekonomiskt högre gruppen.

SVERIGE

Även i Sverige och Danmark har det genomförts en rad studier om socioekonomisk position och epilepsi. Många har varit befolkningsbaserade, eftersom våra stora nationella register och befolkningsdatabaser underlättar epidemiologiska studier. De flesta av studierna har varit inriktade på socioekonomiska konsekvenser av epilepsi och hälsoekonomiska analyser av samhällets kostnader, snarare än jämlikhet vad gäller erhållen sjukvård. Ett undantag är en studie av Mattsson och medarbetare, som undersökte förskrivning av anti-

epileptiska läkemedel i relation till flera olika sociodemografiska variabler. Kvinnligt kön, hög utbildning eller inkomst och att bo i en större stad var faktorer som alla hade samband med att få antiepileptiska läkemedel utskrivna av neurolog istället för av en annan sorts läkare. Vilket antiepileptiskt läkemedel som förskrevs varierade också med utbildningsnivå och inkomst; fenytoin var ovanligare vid hög utbildningsnivå och lamotrigin var ovanligare vid låg inkomst.

> ”Nationella riktlinjer stipulerar tät uppföljning av neurolog i flera år efter epilepsidiagnos, vilket säkert kan bidra till en förbättring.”

EUROPA

Den internationella epilepsiorganisationen ILAE har kartlagt tillgång på epilepsisjukvård i Europa i en rapport som publicerades 2019. Kartläggningen bygger på indirekta data, där medlemsorganisationer i varje land har lämnat uppgifter om tillgång till epilepsisjukvård. Jämfört med en tidigare kartläggning verkar det ha skett förbättringar och neurologer står ofta för epilepsisjukvård både i områden med god och områden med dålig tillgång på sjukvård. Situationen verkar dock vara sämre för äldre och personer med intellektuell funktionsnedsättning, där står neurologer i lägre utsträckning för epilepsisjukvård i resurssvaga områden.

VAD KAN BEHÖVAS?

Ur nedslagen i den socioekonomiska litteraturen framtonar onekligen en intressant bild. Det har länge varit känt att epilepsi har socioekonomiska konsekvenser och att epilepsi är vanligare hos personer med låg inkomst och låg utbildningsnivå. I flera länder – USA, Storbritannien och Sverige – har man nu också påvisat skillnader i den epilepsisjukvård som ges till personer med sämre socioekonomisk position. Detta trots att ländernas samhällsmodeller, trygghetssystem och sjukvårdsfinansiering skiljer sig avsevärt. Insikten är förstås inte ny – nationella myndigheter som Socialstyrelsen har under lång tid påtalat att tillgång på sjukvård inte är jämlik. Men det får ändå ses som lovande att epilepsiforskningen nu funnit metoder för att beskriva ojämlikhet. Det är en bra grund för förbättring.

Ur studierna finns också flera lärdomar att dra inför det fortsatta arbetet. Som alltid behövs ökad kunskap och medvetenhet om problemets existens, inte minst bland neurologer. För verklig skillnad behöver nog fler personer med epilepsi ha tillgång till neurolog. Att sätta in antiepileptika och remittera patienten till primärvården med en uppmaning att höra av sig vid behov är troligen vanskligt ur ett jämlikhetsperspektiv. Det är väl belagt att personer med hög socioekonomisk position är bättre på att påtala behov av vård. Nationella riktlinjer stipulerar tät uppföljning av neurolog i flera år efter epilepsidiagnos, vilket säkert kan bidra till en förbättring. Implementering av riktlinjerna blir därför en viktig uppgift för vårdgivare kommande år.

Att socioekonomisk position påverkar tillgång på epilepsisjukvård och dess kvalitet i länder med helt olika sjukvårdsfinansiering är också intressant. Trots att vi i Sverige har fri sjukvård verkar systemet inte leverera på ett jämlikt sätt. Måhända finns det därför lärdomar att hämta från USA, där aktiva insatser för att hjälpa socioekonomiskt utsatta personer att få sjukvård är vanligare. Ett första steg är dock implementering av nationella riktlinjer. Därutöver kan det nog på vårdgivarnivå finnas skäl att skärpa bevakningen av om socioekonomiska faktorer påverkar den sjukvård som ges.

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

VIDARE LÄSNING

Jennum P, et al. Welfare consequences for people with epilepsy and their partners: A matched nationwide study in Denmark. Seizure 2017; 49:17-24.

Li X, et al. Socioeconomic and occupational risk factors for epilepsy: a nationwide epidemiological study in Sweden. Seizure 2008; 17(3):254-260.

Begley CE, et al. Sociodemographic disparities in epilepsy care: Results from the Houston/New York City health care use and outcomes study. Epilepsia 2009; 50(5):1040-1050.

Campbell E, et al. The effect of socioeconomic status on treatment and pregnancy outcomes in women with epilepsy in Scotland. Epilepsy Behav 2013; 28(3):354-357.

Mattsson P, et al. Sociodemographic differences in antiepileptic drug prescriptions to adult epilepsy patients. Neurology 2010; 74(4):295-301.

Zelano J, et al. The provision of epilepsy care across Europe 2017: A 17-year follow-up survey. Epilepsia Open 2019; 4(1):144-152.

Kan gamla oligodendrocyter

En ny studie från Karolinska Institutet visar att det sker en väldigt begränsad nybildning av oligodendrocyter i hjärnan hos patienter med multipel skleros (MS), till skillnad från vad man sett i studier på försöksdjur. Fynden stöder vikten av att behandla MS tidigt i sjukdomsförloppet eftersom gamla oligodendrocyter kan vara viktiga för reparationen av skadorna på myelinet. Resultaten beskrivs i denna artikel av **Embla Steiner**, **Maggie Yeung** och **Lou Brundin**.

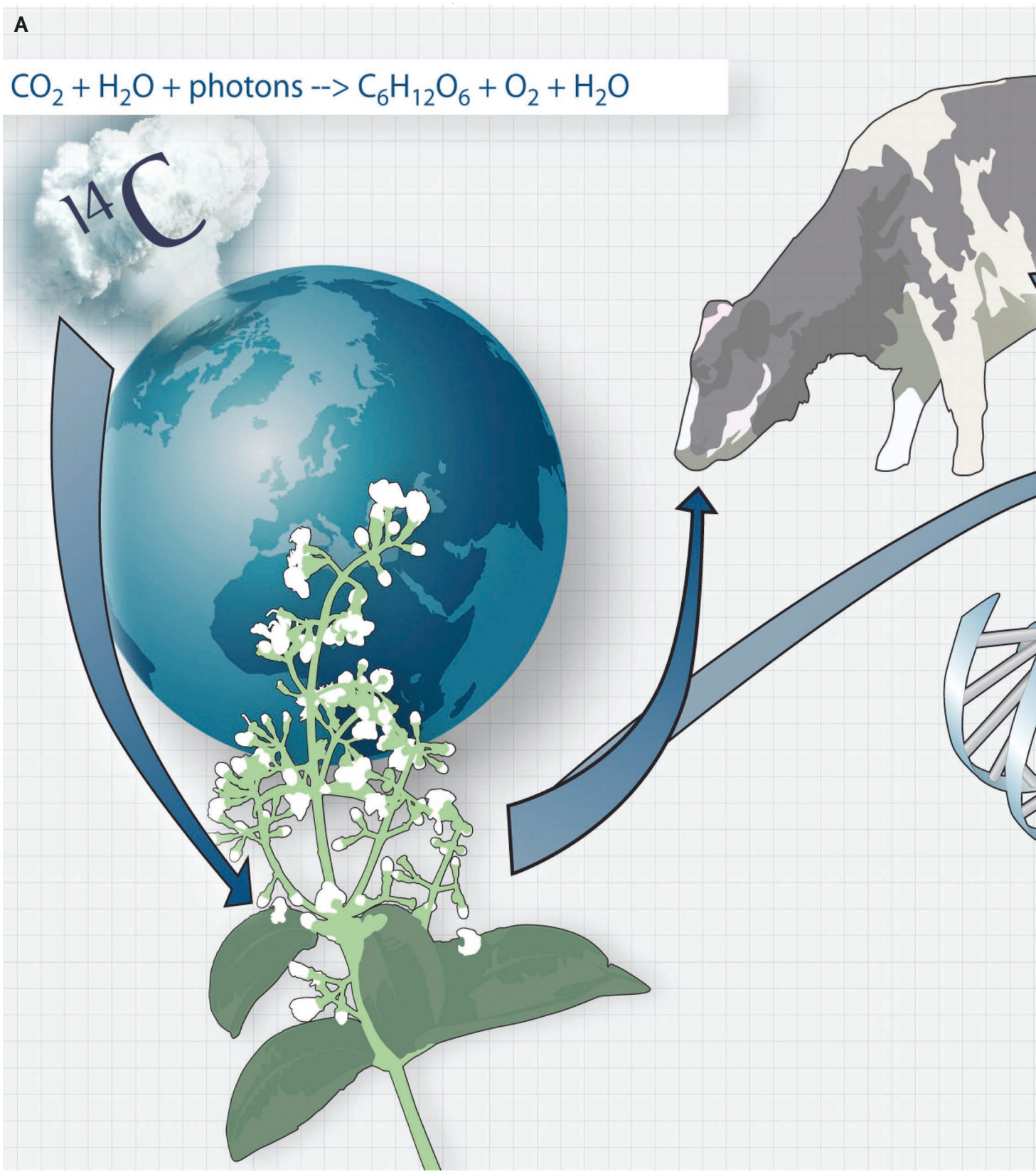
Oligodendrocyter är en typ av gliacell som skapar isolerande myelinhöljen runt neuroners axon i centrala nervsystemet, vilket bidrar till snabb fortledning av nervimpulser. Vid MS attackeras myelinet av immunsystemet, vilket försämrar fortledningen, orsakar axonal död och slutligen neurologisk dysfunktion. Karaktäristiskt för MS är en generell inflammation och demyelinisering i kombination med områden där inflammationen har orsakat lokala lesioner som ofta kan ses med MRI. Runt lesionerna finns till synes normal vit substans (normal appearing white matter, NAWM). Dock

”Det är stort fokus i forskningsvärlden på just remyeliniseringsprocessen vid MS, då detta är ett naturligt mål för framtida terapier.”

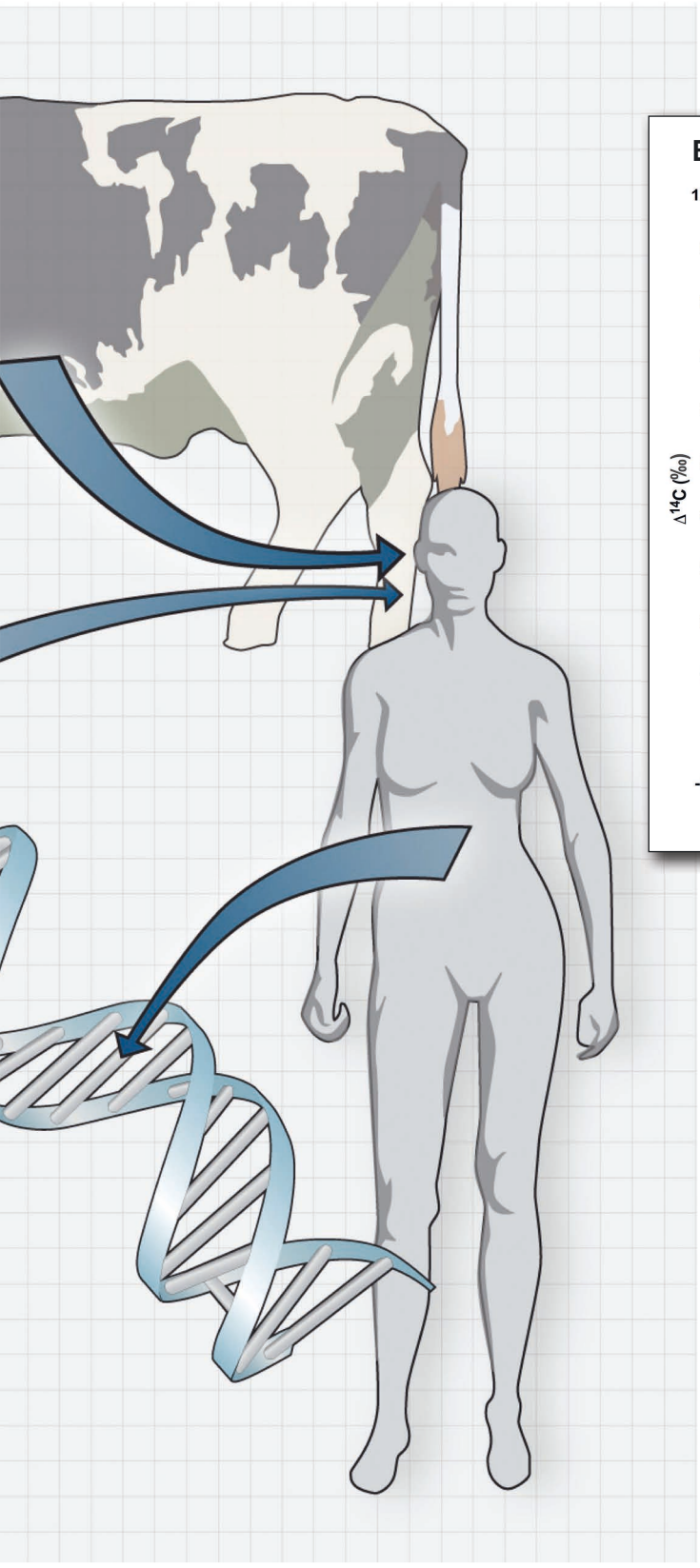
reparera hjärnskador vid multipel skleros?

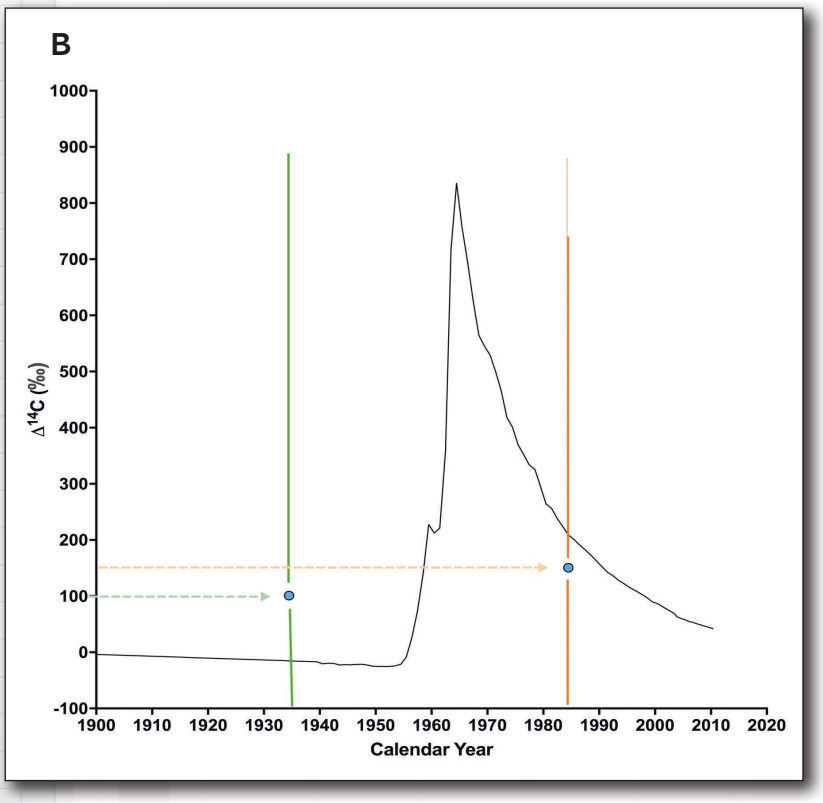
finns ofta även tecken på skada i NAWM i form av exempelvis mild inflammation, svullnad och glios.[1]

Studier där man använder djurmodeller av MS-sjukdomen visar på att demyelinisering följs av remyelinisering och att denna regenerativa process kan förbättra neurologisk funktion.[2] Flera studier har visat att oligodendrocytprogenitorceller genererar nya remyeliniserande oligodendrocyter, medan gamla oligodendrocyter inte bidrar till remyeliniseringen.[3,4] Huruvida denna remyelinisering sker i människa och vilka celler som i så fall ansvarar för denna process är inte klarlagt. Vissa lesioner, så kallade ”shadow plaques”, hos MS-patienter har tolkats som remyeliniserade då de uppvisar tunnare myelin med en annorlunda struktur än myelinet i normal vit substans.Det är stort fokus i forskningsvärlden på just remyeliniseringsprocessen vid MS, då detta är ett naturligt mål för framtida terapier. Majoriteten av studier av remyelineringsprocessen har gjorts i djur, där man har antagit att processen är densamma som hos människor. Det är därför mycket viktigt att studera hur dessa fynd translaterar till människohjärnan. Faktum är att man i den friska hjärnan



Figur 1A. Schematisk bild av retrospektiv åldersbestämning av celler med hjälp av radioaktivt ^{14}C. Under kalla kriget utfördes mängder av atmosfäriska atombombstester vilket ledde till en drastisk ökning av koncentrationen ^{14}C i atmosfären. Denna ^{14}C integreras i växter via fotosyntesen och sedan när vi äter växter och djur som lever på växter kommer denna ^{14}C in i våra kroppar och integreras i DNA under celldelningsprocessen. Copyright: Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jul; 7(7): a018994 copyright to Cold Spring Harbor Laboratory Press.





Figur 1B. Schematisk bild på tolkningen av koncentrationen ^{14}C i DNA. Den svarta kurvan är koncentrationen ^{14}C i atmosfären över tid. En individ som är född 1935 (grön linje), och därmed innan ökningen av ^{14}C-halten under 1950–1960-talet har ^{14}C-koncentrationer som är högre än atmosfäriska koncentration vid födseln. Detta indikerar att dessa celler har inkorporerat ^{14}C under celldelningar efter födseln. En individ född 1985 (orange linje) har ^{14}C-koncentrationer som är lägre än atmosfäriska koncentrationen under födseln, vilket talar för att cellerna har inkorporerat ^{14}C under en tid efter födseln.

har visat att nybildningen av oligodendrocyter och myelinisering hos människa är mycket olik den hos försöksdjur och att omsättningen av oligodendrocyter i människa är mycket låg.[5]

RETROSPEKTIV ÅLDERSBESTÄMNING AV CELLER MED HJÄLP AV RADIOAKTIVT ^{14}C

I en studie, nyligen publicerad i Nature undersökte vi nybildningen av oligodendrocyter i post mortem-vävnad från totalt 40 MS-patienter med en unik ^{14}C-metod.[6] Denna metod utnyttjar inkorporeringen av den naturligt förekommande men sällsynta isotopen ^{14}C i DNA. Isotopen ^{14}C är den minst förekommande av kolisotoperna i atmosfären och generas naturligt genom kosmisk strålning. Under kalla kriget orsakade dock atmosfäriska atombombstester förändringar i koncentrationen av denna isotop. Vid dessa atombombs-

”Då DNA är en mycket stabil molekyl, bibehåller postmitotiska celler ^{14}C-koncentrationen som inkorporerats vid celldelningen.”

sprängningar skapades stora mängder av ^{14}C och en drastisk ökning av ^{14}C i atmosfären kunde uppmätas. Sedan bannlysningsavtalet av atmosfäriska atombombstester skrevs under 1963 har koncentrationen av ^{14}C i atmosfären minskat då isotopen har diffunderat ut i världshaven samt tagits upp i biotopen av växter via fotosyntes. När människor och djur äter växter, tas ^{14}C upp av kroppen och inlagras i DNA under celldelningsprocessen. ^{14}C inlagras i samma förhållande som dess andel i atmosfären under tidpunkten för celldelningen. Då DNA är en mycket stabil molekyl, bibehåller postmitotiska celler ^{14}C-koncentrationen som inkorporerats vid celldelningen. Således kan ^{14}C fungera som en naturlig åldersbestämningsmarkör genom att man jämför koncentrationen ^{14}C i DNA i cellkärnor med den atmosfäriska koncentrationen [Figur 1A och 1B]. Med matematisk modellering kan man dessutom undersöka en cellpopulations celldelningsdynamik och testa olika biologiska scenarier.[7,8]

ÖKAD NYBILDNING AV OLIGODENDROCYTER I NAWM HOS INDIVIDER MED AGGRESSIV MS

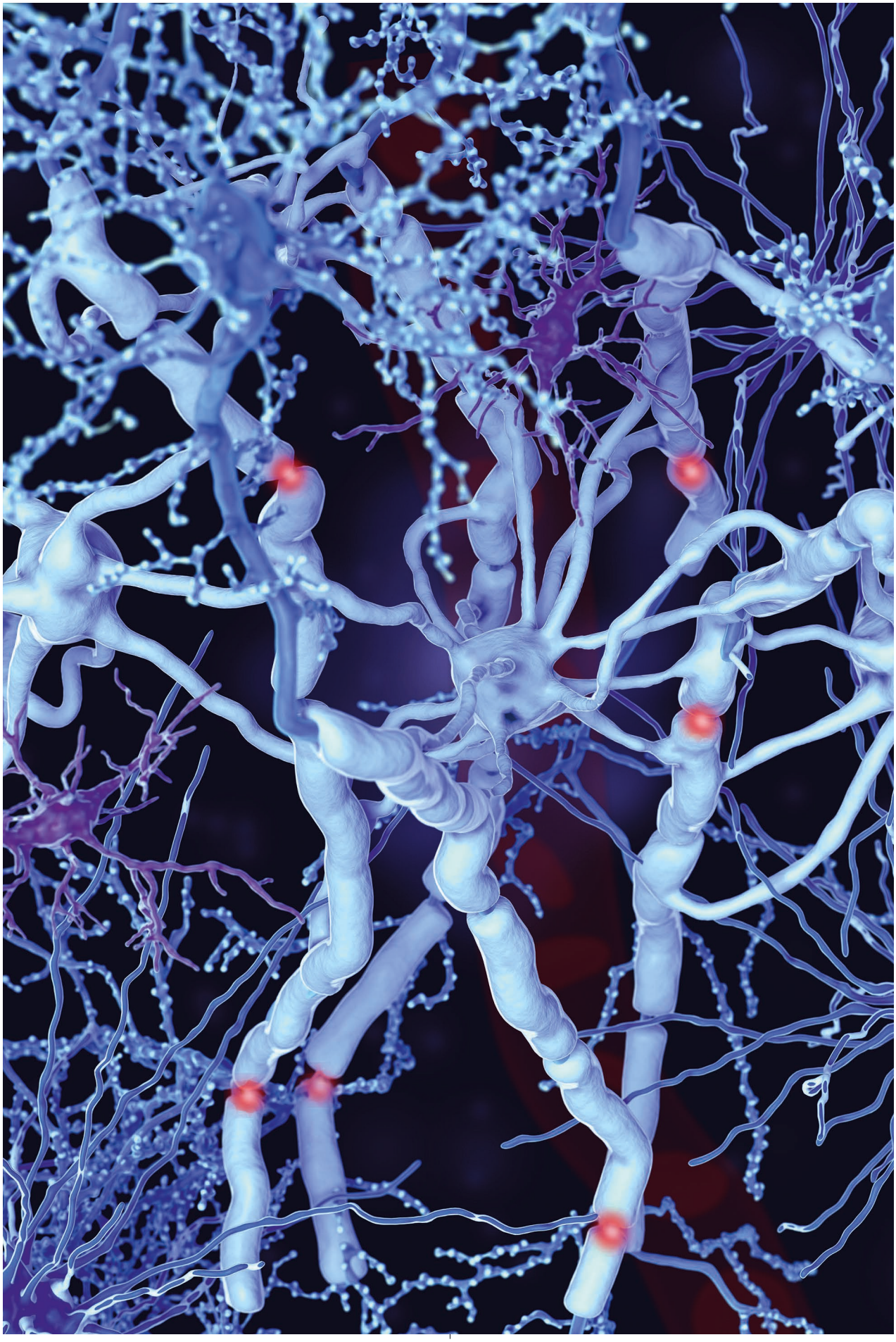
^{14}C-metoden användes för att undersöka nybildningen av oligodendrocyter i NAWM hos MS-patienter i hjärnans vita substans jämfört med friska individer. Nybildningshastigheten var 3 gånger så hög i 7 av 20 individer och hög nybildningshastighet korrelerade med kort sjukdomstid, det vill säga tiden från diagnos till död. Detta talar för att patienter med aggressiv MS-sjukdom har ökad nybildning av oligodendrocyter. Majoriteten av MS-patienterna, inkluderande några patienter med snabbt sjukdomsförlopp, hade dock jämförbar nybildningshastighet med vit substans hos friska, talande för att antingen sjukdomen eller svaret på sjukdomen är heterogent.

GAMLA OLIGODENDROCYTER I MS-LESIONER

Oligodendrocyterna i ”shadow plaque” MS-lesioner daterades och visade signifikant lägre ^{14}C-koncentration i jämförelse med vit substans hos friska individer och NAWM i MS-patienter, vilket tyder på reducerad nybildning. Med matematisk modellering testades ett scenario med en nybildningsomsättning som hos friska individer fram till sjukdomsdebut och sedan avsaknad av nybildning efter sjukdomsdebuten. Detta modellerade scenario stämde väl med den uppmätta ^{14}C-koncentrationen, vilket talar för att en eventuell regeneration av myelin (remyelinisering) i dessa lesioner utförs av gamla oligodendrocyter och inte av nya. Dock är remyelinisering inte direkt påvisad och en alternativ tolkning är att shadow plaques faktiskt inte är remyeliniserade utan att endast partiell demyelinisering skett i dessa lesioner.

OLIGODENDROCYTPROGENITORCELLER BIDRAR TROLIGEN INTE TILL REMYELINISERING AV MS-LESIONERNA

I djurmodeller av MS har oligodendrocytprogenitorceller kapacitet att generera nya remyeliniserande oligodendrocyter genom celldelning men också genom direktdifferentiering,[9] det vill säga utan celldelning. Vid direktdifferentiering skulle oligodendrocyterna därmed kunna se gamla ut vid ^{14}C-analys. Oligodendrocytprogentitorcellerna daterades i NAWM och hade signifikant högre ^{14}C-koncentrationer än de mogna oligodendrocyterna i MS-lesionerna, vilket talar för att progenitorpopulationen är yngre. Man kan därför ute-

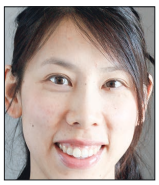


sluta att nya remyeliniserande oligodendrocyter genererats av oligodendrocytprogenitorceller, då dessa hade sett yngre ut även om direktdifferentiering hade skett. Dessutom är progenitorcellerna cirka 20 gånger mindre i antalet än de mogna oligodendrocyterna. Det skulle därför krävas minst 4 celldelningar av alla progenitorceller för att generera och ersätta antalet mogna oligodendrocyter i lesionerna. Samt systematisk modellering av scenarier där oligodendrocytprogenitorceller bidrar till nya oligodendrocyter var inte förenliga med den uppmätta ^{14}C-koncentrationen i lesionerna.

KUNSKAP OM MÄNNISKOHJÄRNANS CELLNYBILDNING ÄR VIKTIGT FÖR FRAMTIDA TERAPIER

Dessa data talar för en principiell skillnad i hur människor och gnagare nybildar oligodendrocyter i respons till demyeliniserande patologi och att djurmodellerna för multipel skleros kanske inte helt speglar den patologiska processen i människa. Gamla oligodendrocyter kan ha en viktig roll i remyeliniseringsprocessen i människa, alternativt sker det inte någon remyelinisering alls i dessa typer av lesioner. Detta kan vara en orsak till varför tidig diagnos och behandling är viktig för att undvika permanenta neurologiska skador. Dock ses en kapacitet till ökad generering av nya oligodendrocyter i NAWM hos vissa MS-patienter, men dess funktion är oklar. Vidare studier på den remyeliniserande förmågan samt oligodendrocytprogenitorcellernas och de gamla oligodendrocyternas roll i människohjärnan behövs för att få en komplett bild av den regenerativa förmågan vid MS.

EMBLA STEINER
Forskarstuderande, Institutionen för cell- och molekylärbiologi, Karolinska Institutet
embla.steiner@ki.se



MAGGIE YEUNG
Postdoktor/Postdoctoral fellow, Department of Neurology, University of California San Francisco
maggie.yeungwong@ucsf.edu

LOU BRUNDIN
Professor/överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet
lou.brundin@ki.se

”Dessa data talar för en principiell skillnad i hur människor och gnagare nybildar oligodendrocyter i respons till demyeliniserande patologi och att djurmodellerna för multipel skleros kanske inte helt speglar den patologiska processen i människa.”

REFERENSER

1. Moll NM, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. Ann Neurol 2011; 70:764-773, doi:10.1002/ana.22521.

2. Nave KA & Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. Ann Rev Cell Dev Biol 2014; 30:503-533, doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013101.

3. Tripathi RB, Rivers LE, Young KM, Jamen F & Richardson WD. NG2 glia generate new oligodendrocytes but few astrocytes in a murine experimental autoimmune encephalomyelitis model of demyelinating disease. J Neurosci 2010; 30:16383-16390, doi:10.1523/jneurosci.3411-10.2010.

4. Crawford AH, et al. Pre-Existing Mature Oligodendrocytes Do Not Contribute to Remyelination following Toxin-Induced Spinal Cord Demyelination. Am J Pathol 2016; 186:511-516, doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.005.

5. Yeung MS, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation and myelination in the human brain. Cell 2014; 159:766-774, doi:10.1016/j.cell.2014.10.011.

6. Yeung MSY, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. Nature 2019; 566, 538-542, doi:10.1038/s41586-018-0842-3.

7. Spalding KL, Bhardwaj RD, Buchholz BA, Druid H & Frisen J. Retrospective birth dating of cells in humans. Cell 2005; 122:133-143, doi:10.1016/j.cell.2005.04.028.

8. Bernard S, Frisén J & Spalding K. A mathematical model for the interpretation of nuclear bomb test derived 14C incorporation in biological systems. Nucl Instrum Methods Phys Res Section B 2010; 268:1295–1298.

9. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M & Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. Nat Neurosci 2013; 16:668-676, doi:10.1038/nn.3390.

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

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

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

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

Neurologi I SVERIGE

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

Seizures & Stroke
i Göteborg 20–22 februari

Första upplagan av konferensen Seizures & Stroke lockade till sig över 130 deltagare i mitten av februari. **Johan Zelano**, specialistläkare och docent vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, dessutom en av initiativtagarna till konferensen, bidrar här med en sammanfattning.

Epilepsi efter stroke har de senaste åren ådragit sig allt mer intresse. Stora epidemiologiska studier har visat att tillståndet är vanligare än man trott – cerebrovaskulär sjukdom är i många länder den vanligaste identifierbara orsaken till epilepsi. I ett aktuellt svenskt material var det över sju procent av personer med stroke 2005–2010 som de följande åren utvecklade epilepsi. Risken är dubbelt så stor efter intracerebral blödning som efter infarkt. I motsats till den tidigare utbredda uppfattningen att epilepsi efter stroke är lättbehandlat visar många studier att ungefär en tredjedel av alla patienter inte uppnår anfallsfrihet. Om epilepsin efter stroke verkligen är lättbehandlat skulle en möjlig förklaring kunna vara att sjukvården inte är lika ambitiös vid behandling av epilepsi efter stroke som vid annan epilepsi. Det står också klart att patienterna troligen utgör en vaskulär högriskgrupp. I flera studier är risken för ny kärlhändelse och död i hjärt-kärlsjukdom förhöjd.

EN NYSTARTAD KONFERENS

Mot denna bakgrund samlades i februari över 130 deltagare på Wallenbergs konferenscentrum vid Göteborgs universitet för första upplagan av konferensen Seizures & Stroke (som jävsdeklaration anges redan nu att skribenten är en av initiativtagarna till mötet, i organisationskommittén ingick även dr Francesco Brigo, Italien).

Programmet inleddes med en så kallad teaching course syftande till en introduktion till ämnet, där 67 deltagare diskuterade fall, epidemiologi och praktisk handläggning. Det allmänna programmet inleddes sedan med prekliniska föredrag. Professorerna Asla Pitkänen, Finland och Emilio Russo, Italien, redogjorde för djurmodeller för epilepsi efter stroke. Inom experimentell epilepsiforskning har simuleringar av trauma do-

Francesco Brigo, Italien, och Marion Galovic, Storbritannien.

minerat, men modeller för både hjärnblödning och ischemisk stroke finns att tillgå. Det stod också klart att modern djurexperimentell forskning kräver enorma resurser. Varje djur genomgår avancerad kirurgi och måste följas upp i veckor till månader. Utfallet är beroende av arbetskrävande video-EEG-tolkning, så det krävs mycket stora anslag för att ett laboratorium ska våga närmare sig området. Samtidigt finns mycket erfarenhet från traumamodellerna att ta tillvara, så utvecklingen kan möjligen gå fortare inom stroke.

ENZYMINDUCERANDE LÄKEMEDEL PROBLEMATISKA

Professor i farmakologi Cecilie Johannessen Landmark, Norge, diskuterade därefter antiepileptiska läkemedels farmakologi, med särskilt fokus på interaktioner mellan antiepileptika och NOAK. Eftersom patienter med epilepsi efter stroke ofta behöver behandling för att förebygga ny stroke, har man länge diskuterat om framför allt enzyminducerande antiepileptiska läkemedel skulle kunna vara sämre val än andra antiepileptiska läkemedel. I Sverige och Norge ser man tydligt i förskrivningsdata att det tidigare förstahandsmedlet karbamazepin – en kraftig enzyminducerare – har ersatts av levetiracetam och lamotrigin hos personer med epilepsi efter stroke. Den vetenskapliga litteraturen ger åtminstone teoretiskt stöd för att detta är bra. Karbamazepinbehandling sänker serumkoncentrationer av statiner och förra året kom resultat från en randomiserad läkemedelsprövning som visade att personer som slumpades till karbamazepin och samtidigt tog statiner hade avsevärt sämre blodfettsnivåer än personer som slumpats till icke-enzyminducerande läkemedel. Att enzyminduktion påverkar Waran har varit välkänt under lång tid, men Cecilie Johannessen Landmark redogjorde också för nyare studier som visat att enzyminducerare också verkar kunna sänka koncentrationen av vissa NOAK. Efter den första dagens vetenskapliga program hälsades deltagarna välkomna av Göteborgs kommunfullmäktiges andre vice ordförande Håkan Eriksson och Västra Götalands regionstyrelses förste vice ordförande Per Tengberg.

RISKFAKTORER, DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

De två följande dagarna ägnades åt mer kliniknära frågor. Professor Eduardo Ferlazzo, Italien, presenterade en stor metaanalys om riskfaktorer för epilepsi efter stroke. Skillnader mellan definitioner av riskfaktorer i olika studier är ofta stor, vilket försvårar metaanalyser och flera föreläsare under mötet tog upp behovet av samsyn i datainsamling. I professor Ferlazzos metaanalys kunde kortikal stroke, blödning och akutsymtomatiska anfall identifieras som de viktigaste faktorerna. I många enskilda studier identifieras även ung ålder och strokens allvarlighetsgrad som riskfaktorer, men skillnader i hur olika studier definierat dessa begrepp omöjliggör formell metaanalys av data.

Professor Mathias Koepp, Storbritannien, pratade sedan om svårigheterna att göra studier av behandlingar som ska hindra epilepsi efter stroke (anti-epileptogenes). Statistiskt behövs tusentals patienter, varför möjligheten att välja ut högriskpatienter blir avgörande för framgång.

Genom att kombinera de viktigaste kliniska riskfaktorerna har man därför utarbetat en poängmodell – SELECT Score – som presenterades av doktorand Marion Galovic, Storbritannien, i ett senare anförande. SELECT Score (en app finns att ladda ner för den intresserade) bygger på kliniskt tillgängliga riskfaktorer och är validerad i flera olika populationer. Förhoppningsvis kan den bidra till bättre studier i framtiden.

Neuroradiolog Nivedita Agarwal, Italien, diskuterade radiologiska aspekter av epilepsi efter stroke – främst vilka differentialdiagnostiska överväganden som kan komma i fråga. Differentialdiagnostiken mot tumörer kan ur ett radiologiskt perspektiv ibland vara svår, särskilt vid ovanligare kärlträdsanatomi. En annan intressant företeelse är TPMA – transient peri-ictal MR abnormalities – reversibla anfallsrelaterade förändringar. Det sammanfattande rådet var att utökad dialog mellan kliniker och radiologer ofta ger bättre tolkning av avbildning, under parollen: ”If neuroimaging is the answer, what is the question?”

Professor Torbjörn Tomson från Karolinska Institutet föreläste om antiepileptisk behandling. Evidensläget är inte gott. Endast två randomiserade prövningar har gjorts, varav båda var små. I dessa jämfördes lamotrigin respektive levetiracetam med karbamazepin. Såväl levetiracetam som lamotrigin var i studierna bättre tolererade än karbamazepin, men mer forskning behövs.

Hedley Emsley, Storbritannien, talade om epilepsi vid ockult cerebrovaskulär sjukdom – en inte ovanlig klinisk företeelse. Forskningen talar i ökande grad för att en stor andel av förstagångsanfall efter 50 års ålder (late-onset seizures) orsakas av cerebrovaskulär sjukdom. Dels har tre stora epidemiologiska studier från Taiwan, USA och Sverige visat att ett första epileptiskt anfall efter 50 års ålder medför en ökad risk för senare stroke. Dels finns radiologiska studier som visar att radiologisk cerebrovaskulär sjukdom är vanligare hos personer som får nydebuterad epilepsi än kontrollpersoner. Därutöver finns visst djurexperimentellt stöd för att högt blodtryck och därpå följande kärlsjukdom ökar benägenheten för epilepsi i vissa modeller.

Francesco Brigo, Italien, menade i sitt anförande att ett epileptiskt anfall efter medelåldern troligen kan ses som en TIA-ekvivalent och att det i ljuset av den epidemiologiska kunskapen är rimligt att diskutera behandling av vaskulära riskfaktorer för att reducera strokerisken vid ett första epileptiskt anfall hos medelålders och äldre. I den efterföljande diskussionen fanns olika åsikter om framförallt trombocythämning – givet att risken för hjärnblödning möjligen kan vara ökad mer än i den genomsnittliga TIA-populationen och avsaknad av höggradig evidens.

Flera talare betonade att eftersom patienter med epilepsi efter stroke utgör en vaskulär högriskgrupp, måste behandling av hjärt-kärlrisk ges hög prioritet. Om detta talade också Katarina Jood, universitetslektor och strokeinriktad neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Behandling efter stroke har utvecklats och varje patients riskfaktorprofil beaktas när terapin skräddarsys. Blodtryck är ofta den viktigaste behandlingsbara riskfaktorn och dess reglering kan ge en absolut riskreduktion om 4 procent över fyra år. Trombocythämmande läkemedel sänker den absoluta risken ungefär 2 procent de första nittio dagarna och därefter 1 procent per år. Statiner ger en absolut riskreduktion om 2,2 procent över fem år avseende ischemisk stroke. Mest effektivt är antikoagulantia vid förmaksflimmer. Waran minskar strokerisken från omkring 12 procent till 4 procent per år och i studier förefaller NOAK än mer effektiva. Vid epilepsibehandling torde det mot bakgrund av ovanstående siffror vara viktigt att så långt möjligt undvika enzyminducerande antiepileptika, som har potential att försämra effekten av många viktiga läkemedelsgrupper som statiner och blodtryckssänkare. För patienter där enzyminducerare inte gått att undvika för adekvat epilepsibehandling finns behandlingsmöjligheter som är mindre interaktionskänsliga, däribland kateterburen slutning av vänster förmaksöra som alternativ till antikoagulantia vid förmaksflimmer och antikroppsbehandling av serumlipider.

Francesco Brigo diskuterar med Katarina Jood, lektor vid Sahlgrenska akademin och överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, som föreläste om behandling av riskfaktorer för stroke.

”Flera talare betonade att eftersom patienter med epilepsi efter stroke utgör en vaskulär högriskgrupp, måste behandling av hjärt-kärlrisk ges hög prioritet.”

REPERFUSIONSBEHANDLING

Carla Bentes, Portugal, föreläste om risk för akutsymtomatiska anfall och epilepsi efter akut reperfusionsbehandling. De senaste decennierna har en rad forskare försökt undersöka om trombolys med-

Intresserad publik. Totalt hade 130 personer från 11 länder registrerat sig för deltagande vid konferensen.

”Studier har genomgående visat större förekomst av epilepsi hos unga strokepatienter, även om en reservation kan behövas för att upptäckten av anfall kan vara lägre hos väldigt gamla patienter.”

för ökade risker för epilepsi – mot bakgrund av anekdotiska kliniska erfarenheter av anfall under behandling och djurstudier. I en stor metaanalys 2017 hittades ingen skillnad i risk för epilepsi mellan patienter som fått respektive inte fått trombolys, med justering för strokens svårighetsgrad. Snarast sågs en något mindre risk hos behandlade patienter, men man noterade också att många studier begränsades av att patienterna inte övervakats så noga avseende akutsymtomatiska anfall. Dr Bentes utförde därför en ambitiös studie där 151 patienter med stroke i främre cirkulationen som fått eller inte fått trombolys övervakades extra noga med EEG under akutskedet av stroke. Sammantaget sågs ingen ökad frekvens av anfall – vare sig elektrografiskt eller kliniskt – hos trombolysbehandlade patienter. År 2018 publicerades dock en ny metaanalys som även innefattade patienter som fått trombolys följt av trombektomi, som fann en association mellan poststrokeepilepsi och reperfusionsbehandling (Naylor 2018). Frågan verkar således ännu obesvarad. I den efterföljande diskussionen betonade dr Bentes att syftet med studierna förstås inte är att reperfusionsbehandling ska undanhållas patienter av rädsla för epileptiska anfall, men att mer neurobiologisk kunskap på sikt kan minska riskerna för epilepsi genom bättre reperfusionsbehandlingar eller övervakning.

UNGA PATIENTER OCH PROGNOS

Petra Refors, med dr och överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset talade om poststrokeepilepsi hos unga patienter, vilka skiljer sig från äldre personer med epilepsi efter stroke genom att de som grupp har längre förväntad överlevnad, stora förpliktelser i arbetslivet och stor risk för epilepsirelaterad sänkning av livskvalitet. Studier har genomgående visat större förekomst av epilepsi hos unga strokepatienter, även om en reservation kan behövas för att upptäckten av anfall kan vara lägre hos väldigt gamla patienter. I Göteborg har man studerat över 1.000 unga patienter med ischemisk stroke, där nästan 8 procent senare fått epilepsi – en högre andel än för alla strokepatienter. I uppföljningar har man sett att endast 70 procent av patienterna är anfallsfria och att handläggningen av epilepsin inte sällan varit relativt passiv. Många patienter träffade heller inte neurolog för sin epilepsi. En

Postervandring: Över 25 abstracts hade skickats in till konferensen och varje fikarast innehöll postervandringar.

Instruktionsfilmer
inom **NEUROLOGI**

– för dig och dina patienter

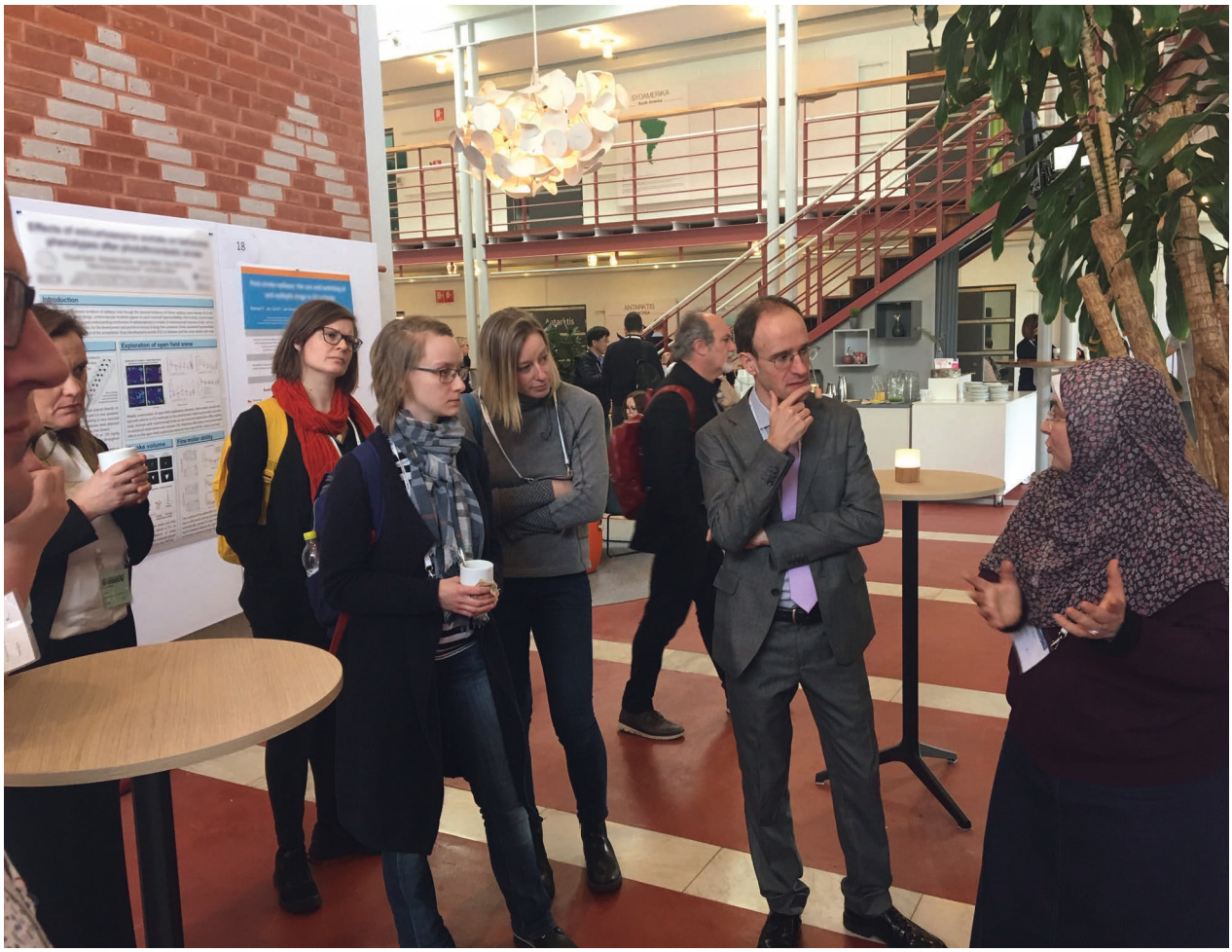
Även som APP

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

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se



Diskussion under rast. Mötet hölls på Göteborgs universitets konferensanläggning Wallenbergcentrum.

”I Sverige behöver sjukvården organiseras så att också patienter med epilepsi efter stroke får träffa neurolog och komma i åtnjutande av individualiserat val av antiepileptiskt läkemedel och om så behövs terapirevision syftande till anfallsfrihet.”

stor andel stod på enzyminducerande antiepileptiska läkemedel.

Undertecknad talade på konferensens sista dag om prognosen för patienter med epilepsi efter stroke. Avseende dödlighet kunde vi i en stor registerbaserad studie se att risken att dö ökar hos den som utvecklar epilepsi efter stroke, även med hänsyn till ålder och strokens svårighetsgrad. Den vanligaste dödsorsaken enligt dödsorsaksintyget är vaskulär sjukdom. De senaste åren har det också börjat komma studier som visar att epilepsi efter stroke ökar risken för sämre livskvalitet och sämre neurologiskt utfall. Huruvida detta beror på strokens allvarlighetsgrad i sig eller om epilepsi kan störa rehabilitering efter stroke är ännu okänt. I en intressant studie (Winter 2018) såg man att depression och hög anfallsfrekvens var oberoende riskfaktorer för sämre livskvalitet. Prognosstudierna visar att det finns mycket att göra för patientgruppen, både vad gäller hjärt-kärlrisk och epilepsibehandling. I Sverige behöver sjukvården organiseras så att också patienter med epilepsi efter stroke får träffa neurolog och komma i åtnjutande av individualiserat val av antiepileptiskt läkemedel och om så behövs terapirevision syftande till anfallsfrihet.

NÄSTA MÖTE

Seizures & Stroke är en nystartad konferens vars syfte är att stimulera forskning om epilepsi vid cerebrovaskulär sjukdom. På konferensen presenterades tjugoåtta vetenskapliga abstracts, antingen som posters eller kortare muntliga presentationer. Utvärderingen efter mötet visar att deltagarna var nöjda med såväl det vetenskapliga innehållet som möteslokaler och mötets längd. Seizures & Stroke hålls nästa gång 2021.

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

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

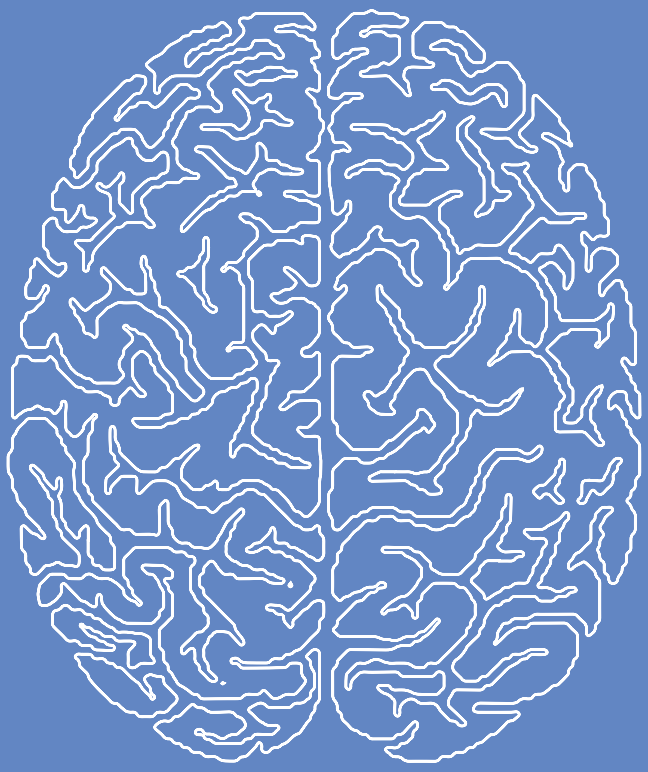
SAVE THE DATE
19 september
7 november

STROKE AKADEMIN

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING 2019

Strokeutbildning i två steg som tar ett helhetsgrepp om stroke

19 september och 7 november, Stockholm



Kursbeskrivning
Stroke är en av våra största folksjukdomar och drabbar i snitt någon var 17:e minut i Sverige. Stroke är en komplex sjukdom med flera utseenden, orsaker och symptom där bakgrunden till ställningstagandena sällan är svartvita, likaså kan rutiner och lokala handhavanden se ganska olika ut.

Strokeakademin är en påbyggnadskurs som omfattar två föreläsningskvällar. Syftet är att bjuda in strokeprofessionen för att utifrån ett helhetsperspektiv på stroke diskutera och dela den kunskap och de riktlinjer som finns inom området.

Kursen riktar sig i första hand till specialister och ST-läkare inom neurologi/intermedicin med inriktning på stroke och baseras på vård av akuta strokepatienter i Stockholm. Utrymme för ca 10 personer inom rehab och geriatrik med specialintresse kommer också att finnas. Antalet deltagare är begränsat till 60 platser och anmälan bekräftas av kursledningen.

Kurskostnader
Boehringer Ingelheim AB står för lokaler, föreläsare, kursmaterial och samtliga måltider. Vid avbokning senare än 1 vecka innan kursstart eller utebliven närvaro debiteras en avgift om 600 kr.

Kursledning
Rebecca Undén Göransson – ÖL, internmedicin, Danderyds Sjukhus
Bo Höjeberg – ÖL, neurologi, Capio St Görans sjukhus
Nikolaos Kostulas – Neurolog och Med. Dr.
Mårten Söderberg – ÖL, internmedicin, SÖS
Kristina Andersson – Boehringer Ingelheim AB

Arrangör och kontaktperson:
Ulrika Edvinsson, Boehringer Ingelheim AB, tel 070-858 21 15,
ulrika.edvinsson@boehringer-ingelheim.com
Anmälan sker via www.bi-utbildningar.se

Inbjudan kommer att skickas till verksamhetschef med kopia till relevanta medarbetare. I samband med utbildningen kommer det att finnas möjlighet att ta del av produktinformation om Pradaxa® (dabigatranetexilat) och Praxbind® (idarucizumab).

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim AB, Box 92008, 120 06 Stockholm
Tel: 08-721 21 00. Fax: 08-710 98 84 www.boehringer-ingelheim.se

PC-SE-100515

STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA[1]

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

Skydd mot stroke och systemisk embolism respektive säkerhetsprofil i populationen var likvärdiga med resultaten för huvudstudien[2]

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen[3]

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. *et al*. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–322. **2.** Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. *et al*. ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. **3.** Xarelto produktresumé, uppdaterad 08/2018.

Xarelto® rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, ℞ (B01 AF01). Tabletter 15 mg och 20 mg (F). **Indikation:** Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack. **Dosering:** rekommenderad dos 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–49 ml/min) är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Rekommenderad dos för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning: Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av $P2Y_{12}$-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning.

Kontraindikationer: Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. Leversjukdom förknippade med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Om blödning inte kan kontrolleras kan tillförsel av ett specifikt prokoagulativt medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). 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.

L.SE.MKT.11.2017.3046 November 2017

XARS0109 – Bilbo

MERCK

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Oralt 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(1)