

PROJEKTPLAN MATS PAULSSONS FORSKNINGSSSTIFTELSE 2024

Verksamhetsområde Kognitiv medicin uppskattar förtroendet att genom dessa medel skapa värdefull vård, utveckling och klinisk forskning för personer med kognitiv sjukdom och deras nära. Verksamheten utreder och behandlar individer från nordvästra Skåne både på mottagningen och via hembesöksteamet. Inom verksamheten finns även det nationella kvalitetsregistret BPSD-registret som når ut till Sveriges samtliga kommuner och regioner. Här finns möjligheter att få spridning och implementering.

Verksamheten har i workshop bearbetat olika behov och kommit fram till två huvudsakliga ändamål för donationen:

- Klinik (familjecentrerat arbetssätt)
 - Nydanande projekt med egenpåhittad term, en efterlängtat verksamhetsutveckling för nära vård som inte kommit till stånd med sedvanlig finansiering.
 - Klinisk relevans då behovet ses varje dag i verksamheten.
 - Integreras med forskning och utveckling, säkerställa att data från unga patienter tas tillvara i forskningsstudierna GENFI samt FAMILY (se nedan).
- Forskning (doktorandarbete)
 - Skapa möjligheter att leda det framgångsrika ACB-projektet (se nedan) i hamn samt tillskapa utrymme för nya doktorander att komma igång med sina projekt.

FAMILJECENTRERAT ARBETSSÄTT

Bakgrund

De kognitiva sjukdomarna beskrivs ofta som uteslutande de äldres sjukdomar men ett betydande antal insjuknar redan i unga år (mottagningens yngste patient med säkerställd sjukdom är för närvarande 32 år). De kognitiva sjukdomarna är ännu icke botbara.

Inte bara den som är sjuk utan även övriga i familjen genomgår ett stort lidande i den utdragna sjukdomsprocessen. Barnen ser på nära håll hur föräldern förändras och till slut blir helt hjälplös. Barnen, oavsett ålder, tenderar att antingen bli ”extra förälder” och eller partner till den friska föräldern och bli vårdare till sin förälder. De väljer framtid utifrån sina förutsättningar, flytta långt bort för att komma ifrån eller stanna kvar och hjälpa till. Den ekonomiska utsattheten kan bli påtaglig då kostnaderna för en person som vårdas inom kommunal vård inte omfattas av högkostnadsskydd. Barnen har noterat symptom hos sin sjuke förälder i snitt 2,5 år innan diagnos ställs. Det är vanligt att känna otillåtna känslor ”hoppas att min förälder dör snart”, ”jag önskar att min förälder hade cancer, då skulle folk i alla fall förstå”. I detta växer de upp.

Bara i nordvästra Skåne finns det hundratals barn och unga vuxna vars uppväxttid präglats av en förälders dödliga sjukdom och den dolda tillvaro det innebär. Under konceptet Familjecentrerad vård

önskar VO Kognitiv medicin skapa trygghet och förståelse för de barn och unga vuxna som vi kan hjälpa i vår närhet och därefter sprida våra erfarenheter nationellt.

Målsättning

I det kliniska arbetet på mottagningen uppstår ofta en känsla av otillräcklighet i personalgruppen när det gäller de yngre personerna med sjukdom och deras familjer. Att hitta kloka samarbetsvägar med samtliga intressenter runt familjen och ett arbetssätt som säkerställer information och stöd i rätt tid och till rätt person, instans, förväntas ge ökad trygghet för både patienten och dess nära anhöriga. Vi avser överbygga hinder såsom olika regelverk och budgetar för att se till familjens behov.

Kunskapen kring yngre med degenerativa hjärnsjukdomar är bristfällig. Detta gäller särskilt dem som inte har en påvisad genetisk orsak. Att erbjuda deltagande i studier skapar inte bara en känsla av meningsfullhet hos den som är sjuk utan ger också tydlighet med uppföljningar och värdefulla data för att kunna utläsa mer om orsaker till tidig sjukdom.

Genom att under tre år arbeta fram ett arbetssätt med kontaktytor, är målsättningen att hitta en mall, att paketera ett flöde som andra verksamheter kan ha nytta av. Detta skapar möjlighet att anordna utbildningar och studiebesök för att öka förståelsen för familjens situation.

Metoder och arbetsplan

En projektledare kommer att hålla i uppbyggnaden och delar av genomförandet. Det kliniska arbetet kan stöttas i en checklista, vad ska göras och vem gör vad. Förhoppningsvis går det att nyttja det som redan finns för att knyta ihop och skapa samverkan mellan familjens kontext, psykiatri, primärvård, kommun, myndigheter och kognitiv medicin.

Huvudansvarig: Moa Wibom, Silvialäkare, verksamhetschef

Projektledare kommer att rekryteras internt.

Möjliggöra inkludering i den genetiska internationella studien GENFI samt den relaterade Ängelholmsbaserade FAMILY-studien (se etikansökan i bilaga 1).

Ansvariga forskare: Maria Landqvist Waldö, MD PhD, Per M Johansson, MD PhD

År 1:

Litteraturoversikt med evidens gällande omhändertagande av yngre med kognitiv sjukdom, unga anhöriga och familj. Hur fungerar framgångsrikt nätverksarbete inom andra sjukdomsgrupper, såsom cancer? Omvärldsbevakning gällande strukturerat arbetssätt inom andra verksamheter med liknande uppdrag. Behovskartläggning, vad behöver familjerna? Nätverksarbete med kontaktytor mellan specialistvård, kommun, skola, Försäkringskassan, Arbetsförmedling, arbetsgivare, föreningslivet, primärvård, psykiatri m.fl. Analys och framtagande av modell för nätverksvård familj samt underlag till utvärdering.

År 2-3:

Arbetssättet provas och utvärderas. Sammanfattning och paketering av erhållna erfarenheter. Om möjligt görs även ett läger i nordvästra Skåne för barn med frisk förälder eller ungdomar. Vi avser arrangera en första mindre internationell konferens i Ängelholm som avslut på projektet.

Fortlöpande under projektets gång genomförs digitala träffar för barn och ungdomar från hela landet.

Övergripande budgetering: enskilt ansvar med projektkod med estimerad fördelning (12% overheadkostnader Region Skåne) 70% personalkostnader, 18% laboratoriekostnader och resor.

Betydelse

I Sverige saknas riktat stöd och organisation för att visualisera familjen i denna långa sjukdomsprocess som sätter påverkan på hela livet. Framtagandet av en struktur, möjligen något lös i konturen för att möjliggöra lokala förutsättningar och personcentrering, som kan användas av andra verksamheter kan ha avgörande betydelse för gruppen. Det pågår nationella riktlinjearbeten gällande barn som anhöriga där erfarenheterna från detta projekt kan ha stor påverkan. Vår förhoppning är att vi får bli ett pilot kompetenscentrum med inriktning på familjens situation. Det finns då också en stor önskan om att sprida kunskapen inte bara nationellt utan internationellt.

Regeringens nya anhörigutredning presenterade augusti 2024 förslag om stärkt stöd till anhöriga där flertalet hanterade barn som anhöriga med lagförslag som förväntas träda i kraft 1 januari 2026.

Referenser Familjecentrerat arbetssätt:

Hall, M & Sikes, P. "It would be easier if she'd died": Young people with parents with dementia articulating inadmissible stories. *Qualitative Health Research* **2017**, 27, 1203-1214.

Hutchinson, K; Roberts, C; Roach, P & Kurrle, S. Co-creation of a family-focused service model living with younger onset dementia. *Dementia* **2018**, 0, 1-22.

Löwenmark, A. How children of parents with dementia can make their subject positions understandable and meaningful. *Qualitative Health Research* **2019**, 1-13.

Rosenthal Gelman, C & Greer, C. Young children in early-onset Alzheimer's disease families: Research gaps and emerging service needs. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* **2011**, 26, 29-35.

FORSKNING/ DOKTORANDARBETE

Bakgrund

I utredning av patienter med minnesnedsättning och andra kognitiva problem är det angeläget att så långt som möjligt identifiera faktorer som i sig kan leda till kognitiv nedsättning eller förstärka symtom på kognitiv sjukdom. Det kan exempelvis vara fråga om att identifiera bristtillstånd, hormonell sjukdom, diabetes eller alkoholöverkonsumtion. I detta sammanhang är det angeläget att också kartlägga patientens läkemedelsanvändning, eftersom det inte är ovanligt att läkemedel som biverkan sänker uppmärksamhet och ökar risken för förvirringstillstånd. Exempel på relevanta läkemedel är kortison, narkotiska medel, psykofarmaka och så kallade antikolinergika. De senare kan, som namnet indikerar, ha en direkt motsatt effekt till acetylcholin, som det enligt resonemanget ovan ju var angeläget att främja. Det faktum att vissa läkemedel är uttalat antikolinerga är välkänt bland de flesta läkare. Betydligt mindre välbekant är att en mängd läkemedel kan vara svagt, måttligt respektive starkt antikolinerga, och att den sammanvägda antikolinerga belastningen kan bli betydande, även om patienten inte står på några medel som är utpekade som antikolinergika (godkänd etikansökan se bilaga 2).

Klinisk forskning har alltid genomsyrat VO Kognitiv medicin och ska få fortsätta göra det. Flera medarbetare deltar i projekt och har intresse av att gå vidare med forskning.

Målsättning

Utöka och stärka verksamhetens, Ängelholms samt områdets position inom forskningen. Visa på att klinisk forskning nära den som är sjuk och har behoven, är lika viktig som grundforskning. För de som är sjuka idag är forskning som kan implementeras direkt synnerligen värdefullt.

Vår ambition vid Kognitiv medicin Ängelholm är att dels värdera utbredningen av acetylcholinpåverkande läkemedelsbehandling och dels undersöka huruvida en optimering av patienters läkemedelsbehandling kan förbättra de kognitiva förmågorna såsom de kommer till uttryck i testsituationen.

Metoder

Finansiera nuvarande doktorand kommande tre åren samt möjliggöra för nystart av ytterligare doktorander.

Ansvariga handledare: Per M Johansson, MD PhD, Elisabet Londos, professor

Registrerad doktorand: Tanja Rube, MSc, delar sin tid mellan klinisk farmaci och forskarstudier

Arbetsplan

Övergripande budgetering: enskilt ansvar med projektkod med estimerad fördelning (12% overheadkostnader Region Skåne) 78% personalkostnader, 10% resor.

Betydelse

Ett arbete som ger långsiktiga effekter för både verksamhet, doktorand och ämnesområdet. Kliniknära forskning med möjlighet till omedelbar implementering av resultat vilket gynnar den enskilda individen nu.

Postadress: Landshövdingevägen 7E, 262 81 Ängelholm

Telefon (växel): 0431-810 00

Internet: skane.se 1177.se www.bpsd.se

VO Kognitiv medicin Ängelholm

Kognitiv mottagning/ BPSD-registret



Postadress: Landshövdingevägen 7E, 262 81 Ängelholm
Telefon (växel): 0431-810 00
Internet: skane.se 1177.se www.bpsd.se

BILAGA 1

ETIKANSÖKAN FAMILY (väntar godkännande i Etikprövningsnämnden)

Målsättning med projektet är att öka förståelse och kunskap kring ärftlig kognitiv sjukdom av frontotemporal typ/frontotemporal demens (FTD) och närliggande sjukdomar samt att utveckla tidigare och säkrare diagnostiska metoder.

Bakgrund

FTD är en kliniskt heterogen grupp av kognitiva sjukdomar som främst drabbar hjärnans pannlober och främre tinninglober. Gemensamt för FTD sjukdomarna är en progressiv neurodegenerativ process som kliniskt karaktäriseras av personlighetsförändring, förändringar i känsloliv och beteende, språk och övriga kognitiva förmågor samt motorik. Symtomen är ofta svårtolkade och diagnosen inte sällan svår att ställa i ett tidigt skede. Jämfört med Alzheimers sjukdom är insjuknandeåldern ofta lägre och det föreligger i 30-50% en ärftlighet för liknande sjukdom. Sjukdomarna leder oftast till döden inom 8-10 år från symtomdebut och idag finns ingen bromsande behandling.

Preliminära resultat alternativt förarbeten

I Skåne finns en lång tradition av longitudinell forskning kring neurodegenerativa sjukdomar, inte minst FTD. Inom ramarna för studierna Lunds Longitudinella demensstudie, LUPROFS (EPN 2008/617, 2017/788) och BioFinder2 (EPN 2017/1053) har kliniska kohorter samlats in med liknande metoder. Vi har inom klinik och tidigare studier identifierat ett flertal familjer (minst 20 familjer) med mutationer associerade med FTD (främst C9orf72 expansion, men även MAPT och GRN). Den internationella multicenterstudien Genetic FTD initiative (GENFI) pågår sedan 2012 med drygt 1000 forskningspersoner från familjer med ovan nämnda mutationer inkluderade. Från Sverige deltar Karolinska Institutet (PI Caroline Graff EPN 2012/1611) redan sedan flera år i GENFI.

Design och metoder

Vi avser följa personer med ärftliga former av FTD eller närliggande sjukdomar prospektivt med kliniska undersökningar (läkarundersökning inklusive somatiskt, neurologiskt och psykiatriskt status; kognitiv testning, skattningsformulär, neuropsykologisk undersökning, MR hjärna) och provtagning (basala blodprover, CSF, hudbiopsi, fecesprov). Efter en basutredning kommer uppföljande undersökningar att ske efter 12 månader och därefter med intervall på mellan 12-24 månader. I familjer med konstaterad mutation i GRN, MAPT, TBK1, VCP, TARDBP, FUS, SQSTM1, UBQLN2 eller C9orf72 expansion kommer även asymptomatiska individer som har 50% risk att vara mutationsbärare tillfrågas om studiedeltagande. Vi räknar med att inkludera upp emot 100 individer under en 5-års period och sedan följa dessa individer prospektivt under sjukdomsförloppet eller i de fall det rör sig om asymptomatiska individer fram till dess att anticerad debutålder för sjukdom passerat.

Projektet genomförs övervägande som del i det internationella samarbetsprojektet för ärftlig FTD, Genetic FTD Initiative (GENFI). Inom ramarna för GENFI vill vi följa sjukdomsförlopp, utveckla nya kliniska, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av FTD och motorneuronsjukdom (amyotrofisk lateralskleros (ALS)) vid vissa genetiska mutationer (GRN, MAPT, TBK1, VCP, TARDBP, FUS, SQSTM1, UBQLN2 eller C9orf72 expansion) som kan vara kopplat till denna typ av kognitiv sjukdom. Patientgrupper ska även värderas i syfte att administrera framtida kliniska prövningar av läkemedelskandidater. Inom det utvidgade projektet FAMILY (FTD ALS Mutation

International Longitudinal Yearly) kommer vi även att inkludera ett något utvidgat studieprotokoll jämfört med GENFI.

Patientnytta och tillämpning i klinisk praxis

Sjukdomsprocessen vid FTD, motorneuronsjukdomar och andra neurodegenerativa sjukdomar börjar flera år före symtomdebut. Tidigare forskning visar att dessa patienter ofta missförstås i vården och att diagnosen i många fall fördröjs med flera år. Genom att även följa patienter som har en ökad risk att insjukna prospektivt hoppas vi på att kunna identifiera tidiga tecken på sjukdom vilket kan komma patientgruppen till gagn inte minst den dag då det finns verksamma läkemedel. Dessutom kommer patientgruppen utgöra en lämplig kohort att tillfråga för eventuella läkemedelsstudier, varför forskningspersonerna tillfrågas om de får kontaktas i de fall läkemedelskandidater identifieras och studier med dessa är etikgodkända efter separat ansökan.

Vad är det vetenskapliga syftet med projektet?

Att öka förståelse och kunskap kring ärftlig kognitiv sjukdom av frontotemporal typ/frontotemporal demens (FTD) och närliggande sjukdomar samt att utveckla tidigare och säkrare diagnostiska metoder genom att FÖLJA patienter med familjehistorik, symptombild eller genetisk predisposition som inger misstanke om autosomalt dominant neurodegenerativ kognitiv sjukdom prospektivt. Syftet med studien är att bättre förstå ärftlig neurodegenerativ sjukdom av typen FTD samt därmed associerade sjukdomar (motorneuronsjukdom/ALS samt atypisk parkinsonism), särskilt de med mutationer i generna GRN (progranulin), MAPT och C9orf72 hexanucleotid expansion, samt att utveckla nya kliniska, radiologiska, biokemiska, protein, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av FTD. Detta kommer ske genom att identifiera biomarkörer från likvor, blod, serum, plasma, fibroblaster, radiologiska data och neuropsykologiska tester, dvs de parametrar som redovisas i denna ansökan. Målet med studien är att förbättra diagnostiken och kunskapen om sjukdomen. Det övergripande syftet är att kunna skapa förutsättningar för korrekt diagnostik i tidigt skede vilket leder till förbättrad vård och behandling.

Vilka är de vetenskapliga frågeställningarna?

- att medverka i det internationella forskningssamarbetet GENFI med fokus på genetik och utveckling av behandlingsstrategier, speciellt farmakologiska interventioner
- att kartlägga sjukdomsförloppet vid FTD med känd genetisk orsak
- att studera tidigare psykiatrisk sjukdom och somatisk sjukdom hos individer som sedan insjuknar i FTD
- att förbättra tidig diagnostik av kognitiv sjukdom/FTD genom att studera samband mellan kliniska parametrar, biomarkörer i likvor, genetiska och neuropatologiska fynd
- att leta markörer som predikterar symtomdebut samt sjukdomsprogress hos personer med konstaterad FTD associerad mutation
- att i samarbete med andra forskare leta efter nya genetiska markörer
- att i samarbete med andra forskare leta nya mer explorativa biomarkörer vid FTD (såsom nya markörer i likvor, neuropsykiatriska symtomprofiler, avvikelser i mikrobiota, ögonrörelsemönster "eye tracking")

BILAGA 2

ETIKANSÖKAN ACB-STUDIEN (godkänd 2016)

På Kognitiva mottagningen i Ängelholm utreds personer med minnessvårigheter och andra symtom som kan tala för kognitiv svikt. Vid det första besöket i en kognitiv medicinsk utredning på specialistminnesmottagningen får patienten genomgå omfattande kognitiva tester administrerade av en sjuksköterska samt träffa en läkare för ett längre besök. Specialistminnesmottagningen har även apotekare anställda som bland annat genomför läkemedelsavstämningar och läkemedelsgenomgångar.

Socialstyrelsen har länge arbetat för att förbättra äldres läkemedelsanvändning. De preparat som enligt Socialstyrelsen bör undvikas till äldre, om inte särskilda skäl föreligger, är långverkande bensodiazepiner, läkemedel med betydande antikolinerga effekter samt tramadol och propiomazin. Dessa är förknippade med hög risk för bland annat kognitiva störningar hos äldre. Kognitiv påverkan kan bland annat ge sig uttryck i försämrad minnesfunktion eller konfusion.

På grund av åldersrelaterade förändringar i farmakokinetik och hjärnans funktioner löper i allmänhet, äldre störst risk att drabbas av kognitiva störningar. Personer med kognitiv sjukdom, av i synnerhet Alzheimertyp, är särskilt känsliga för kognitiva effekter av läkemedel.

Vid Alzheimers sjukdom, men också vid andra kognitiva sjukdomar t.ex av vaskulär typ, sker en minskning av acetylcholin i hjärnan. En relativ brist på acetylcholin och förlust av nervceller och synapser leder till kognitiv nedsättning. Det finns omfattande vetenskapligt stöd för att läkemedel som blockerar signalsubstansen acetylcholin i hjärnan, så kallade antikolinerga läkemedel, kan orsaka kognitiva störningar.

För att mäta antikolinerg belastning kan olika skalor användas t.ex The Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB) och The Anticholinergic Risk Scale (ARS). Skalorna skiljer sig något åt med avseende på vilka läkemedel de innehåller samt hur kraftig antikolinerg effekt ett läkemedel anses ha. En skala som är internationellt vedertagen är ACB. Enligt ACB kan ett läkemedel klassas som mildt (ACB=1), måttligt (ACB=2) eller kraftigt antikolinergt (ACB=3). För Sverige finns idag ingen vedertagen skala. Så vitt vi vet har inga nationella studier genomförts där ACB använts för att undersöka antikolinerg belastning hos en patientpopulation.

Det primära syftet med denna studie är att optimera läkemedelsbehandlingen, med fokus på antikolinerga läkemedel, för att undersöka potentiell inverkan på kognitiv testprestation.

Beslutet att ta in patienten i studien är skilt från patientens behandling.

ACB-poäng och resultat på kognitionstester så som Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), The Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale (ADAS-Cog) och/eller Symbol Digit Modalities Test (SDMT) är de viktigaste undersökningsvariablerna i denna observationsstudie som förväntas pågå som längst 4 år.

Resultatet på den kognitiva testningen och ACB-poängen vid nybesöket jämförs således med resultatet på den kognitiva testningen och ACB-poängen vid återbesöket för varje patient.

Övergripande frågeställningar

Postadress: Landshövdingevägen 7E, 262 81 Ängelholm

Telefon (växel): 0431-810 00

Internet: skane.se 1177.se www.bpsd.se

- Hur hög är den antikolinerga belastningen bland patienter ≥ 50 år på specialistminnesmottagningen?
- Är den kognitiva försämringen som orsakas av antikolinerga läkemedel mätbar med ovan nämnda rutintestning?
- I hur stor omfattning lyckas utsättning av antikolinerga läkemedel mellan nybesök och återbesök på specialistminnesmottagningen?

Studien kan förväntas besvara dessa frågor, vilket kan få stor betydelse för att öka kunskapen och medvetenheten kring kognitiva effekter av antikolinerga läkemedel.

Publicerade artiklar till 241010:

Rube, T et al. **Development of the Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS).** BMC Geriatrics 2023, volume 23, article 518.

Ängelholm 241011

Moa Wibom

Silvialäkare, Specialist i allmänmedicin, certifierad inom kognitiv medicin, Överläkare

Verksamhetschef

Registerhållare BPSD-registret

Personaldriven vårdverksamhet VO Kognitiv medicin

Region Skåne