

Terapianbefaling

Behandling av multippel sklerose

Utgiver

Statens legemiddelkontroll (SLK)
Sven Oftedals vei 6, N-0950 Oslo
Telefon sentralbord: +47 22 89 77 00
Telefon redaksjon: +47 22 89 77 26
Telefaks: +47 22 89 77 99
E-post redaksjon: terapi@slk.no

Ansvarlig redaktør

direktør Gro Ramsten Wesenberg

Faglig redaktør

seniorrådgiver William Bredal

Redaksjon

seniorrådgiver William Bredal
konsulent Inger Vågen
konsulent Heidi Reinnel

Opplag: 28 200
Grafisk utforming: Uniform/SLK
Dekorfoto: Laszlo Borka
Papir: 90 g Partner Offset
Sats og trykk: PDC Tangen, Oslo
Distribusjon: Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Abonnementet er gratis. Bestilling av abonnement og melding om ny adresse rettes til:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
att. Rita Eklund
Postboks 6 Leirdal
N-1008 Oslo
Telefon: +47 22 30 50 06
Telefaks: + 47 22 30 50 66

ISSN 1502-2692

Elektronisk versjon: http://www.slk.no/terapi/publiserte_terapi.htm

Ettertrykk tillatt med kildeangivelse

Merknader

- Det er tilstrebet at doseringsanvisninger og bruksmåte for omtalte medikamenter er i tråd med den generelle oppfatning og utvikling innen fagfeltet. Nye studier og erfaring kan føre til at anbefalinger over tid vil endre seg. Dette gjelder særlig nye medikamenter og nye behandlingsprinsipper.
- Terapianbefalingen er av generell karakter og er rådgivende for behandling av en pasientgruppe. Behandlingen av den enkelte pasient må tilpasses individuelt.
- I en del situasjoner vil anbefalingene angi bruk som ikke dekkes i gjeldende preparat-omtaler. Det er likevel viktig at forskriverne i hvert enkelt tilfelle gjør seg kjent med preparatomtalen, da det ofte finnes generelle råd som bør følges også ved bruk på ikke godkjent indikasjon.
- Anbefalingene på side 5–18 er et resultat av felles diskusjon og gruppearbeid, men er ikke basert på formell konsensus.
- Vedleggene på side 19–36 inneholder informasjon som ligger til grunn for anbefalingene, og den enkelte forfatter står faglig ansvarlig for innholdet. Synspunktene deles ikke nødvendigvis av ekspertpanelet som helhet. Vedleggene representerer et sammendrag av forfatternes artikler. De fullstendige manuskriptene vil bli utgitt i bokform, på engelsk. Utgivelsestidspunktet vil bli annonsert i Nytt om legemidler.

Innhold

Terapianbefaling

Innledning	5
Epidemiologi	5
Diagnostikk	5
Sykdomsmodifiserende behandling ved attakkvist forløpende (relapserende-remitterende) MS	
– interferon beta (IFNB)	5
Annen sykdomsmodifiserende behandling av attakkvist forløpende MS	7
Behandling av attakk ved MS	7
Sekundær progressiv MS	7
Primær progressiv MS	8
Effektevaluering av sykdomsmodifiserende behandling: IFNB	8
Symptomatisk behandling	9
Appendix A	13
Appendix B	15

Vedlegg

1. Andersen O. Multipel skleros: epidemiologi	19
2. Olson T. Immunopatogenes och genetik vid multipel skleros och experimentella modeller.	21
3. Midgard R. Klinikk og diagnostikk.	23
4. Lycke J. Behandling av spasticitet och ataxi vid MS.	24
5. Kinn A-C. Urologiska och sexuella besvär vid multipel skleros.	26
6. Aarli JA. Kognitive problemer/asteni.	30
7. Fredriksson S. Behandling av smärta vid multipel skleros.	31
8. Sandberg M. Interferon beta vid behandling av multipel skleros.	32
9. Celius EG. Sykdomsmodifiserende behandling (unntatt interferon)	33
10. Olson T. Immunsektiv behandling vid multipel skleros	35
11. Henriksson F. Hälsoekonomiska studier av multipel skleros.	36
11. Program og deltakere.	37

Innledning

Multipel sklerose (MS) er en av de vanligste årsakene til neurologisk funksjonsnedsettelse hos unge voksne. De kliniske manifestasjonene ved MS gjenspeiler sykdommens multifokale påvirkning av sentralnervesystemet. Sykdommen debuterer vanligvis i 20–40 års alderen. Kvinner rammes omtrent dobbelt så hyppig som menn. Hos cirka 80 % starter sykdommen med et attackvist forløp, såkalt relapserende-remitterende (RR) MS. Attakkene består av forbigående episoder med sensoriske, visuelle eller motoriske symptomer som varer i mer enn 24 timer. I noen tilfeller har sykdommen et forholdsvis godartet forløp med et fåtall attakker som gir liten eller ingen funksjonsnedsettelse. Flertallet av pasienter med attakker utvikler etter hvert sekundær progressiv (SP) MS. Hos noen pasienter (15–20 %) starter sykdommen som primær progressiv (PP) MS. Ved progressivt forløp skjer en gradvis forverring av symptomene og en gradvis økende funksjonsnedsettelse. Sykdomsforløpet hos den enkelte pasient er vanskelig å forutsi.

Epidemiologi

Flere studier har vist at forekomsten av MS på verdensbasis har en svært varierende geografisk utbredelse, med høyest forekomst i de tempererte klimabeltene. Prevalensen i Skandinavia er om lag 100 per 100 000, mens den i enkelte områder som Skottland og Nord-Amerika nå er om lag 200 per 100 000. Visse etniske grupper har særlig lav forekomst av MS, selv i de geografiske høyrisikoområdene, for eksempel samer, nordamerikanske indianere, inuitter, sigøynere og maorier. Ingen enkeltfaktor forklarer den globale distribusjonen av MS, men både klimabetingede og genetiske faktorer (for eksempel hyppigheten av en bestemt type vevsantigen (HLA-DR2) i befolkningen) korrelerer nokså godt med MS-prevalensen.

Insidensen av MS i Skandinavia er cirka 5 per 100 000. Studier fra visse geografisk begrensede områder (deler av Norge) har vist en økning i insidensen av MS, mens andre skandinaviske studier ikke viser samme trend.

Diagnostikk

Diagnosen MS kan stilles med ulik grad av sikkerhet. Diagnosen baseres først og fremst på sykehistorie og funn ved klinisk neurologisk undersøkelse og krever tegn på minst to lesjoner i sentralnervesystemet, som er atskilt i tid og lokalisasjon. Diagnosen støttes av funn ved tilleggsundersøkelser, i første rekke magnettomografi (MR) og elektroforese med isoelektrisk fokusering av cerebrospinalvæsken.

Sykdomsmodifiserende behandling ved attackvist forløpende (relapserende-remitterende) MS – interferon beta (IFNB)

Diagnosen bør være fastslått i henhold til Washington-kriteriene (Poser et al. 1983, se Appendix A), og sykdommen bør være klinisk aktiv med minst to attakk i løpet av de foregående to til tre år. Undersøkelse av spinalvæske for å påvise intratekal IgG-

produksjon samt MR bør være utført. Den vitenskapelige dokumentasjonen bygger på studier av pasienter i alderen 18 til 55 år med bibeholdt gangfunksjon. Når man tar stilling til behandling av pasienter i andre aldersgrupper, eller med mer uttalt funksjonsnedsettelse, bør man ta hensyn til dette forholdet. Behandlingseffekten er relativt beskjedne, angrikkfrekvensen reduseres med cirka 30 %.

Dosering

Disse anbefalingene gjelder for både interferon beta (IFNB) 1a og 1b. Sammenliknende studier mangler av de tre preparatene som i dag har markedsføringstillatelse.

Betaferon (IFNB-1b) 8 mill. IE/ml (250 mikrogram) gis subkutan annen hver dag. Avonex (IFNB-1a) 6 mill. IE/ml (30 mikrogram) gis intramuskulært en gang i uken og Rebif (IFNB-1a) 6 mill. IE/0,5 ml (22 mikrogram) eller 44 mikrogram subkutan tre ganger i uken. Graviditet er en kontraindikasjon (sikker antikonsepsjon er nødvendig), likeledes amming, ubehandlet alvorlig depresjon og ukontrollert epilepsi. Forsiktighet bør utvises ved leversykdom. For øvrig henvises til den enkelte preparatbeskrivelse. Eventuelle legemiddelinteraksjoner er lite undersøkt.

Følgende utredning anbefales i forbindelse med behandlingsstart:

- Klinisk-nevrologisk undersøkelse med funksjonsstatus (EDSS) (se Appendix B)
- Blodstatus, differensialtelling av leukocytter, ASAT, ALAT, ALP, gamma GT, bilirubin, T3, T4 og TSH
- Basisprøve til analyse av nøytraliserende antistoffer (NAB) fryses ned

Pasientinformasjon

Erfaring viser at en bør legge særlig vekt på pasientinformasjon for at behandling med interferon skal bli så vellykket som mulig.

Grundig informasjon er en forutsetning for at pasienten skal kunne få et godt grunnlag for selv å kunne avgjøre om han eller hun ønsker behandling.

Pasienten bør sammen med sykepleier gjennomgå rutiner for håndtering av preparatet og instrueres i riktig injeksjonsteknikk.

Gjennomføring og oppfølging av behandling

- Behandlingen igangsettes av nevrolog.
- Kontroll av injeksjonsteknikk og bivirkninger bør skje innen en måned og etter tre måneder, og deretter hvert halvår. Enkelte kontroller kan utføres av sykepleier. Legeundersøkelse bør utføres hver sjette måned til å begynne med, deretter årlig ved stabil forløp.
- Blodprøve som omfatter de ovennevnte parametrene, tas ved hver kontroll, også ved kontroll hos sykepleier.
- Angrikk under pågående interferonbehandling behandles i henhold til etablerte rutiner.
- Funksjonsvurdering (EDSS) bør utføres årlig.
- Analyse av NAB en gang per år eller ved kliniske tegn til terapivikt/alvorlig sykdomsprogresjon under behandling.

Annen sykdomsmodifiserende behandling av atakkvist forløpende MS

Glatirameracetat (Copaxone) kan fås på spesielt godkjeningsfritak. Preparatet gis som daglige subkutane injeksjoner. Behandling kan være indisert ved atakkvist forløpende MS dersom behandling med IFNB ikke kan gjennomføres. Dokumentasjonen er begrenset til pasienter i aldersgruppen 18–45 år med EDSS mellom 0 og 5,0.

Humant immunglobulin for intravenøst bruk har markedsføringstillatelse, men ikke med indikasjonen MS. Dokumentasjon av effekt er begrenset, men kan tyde på at midlet kan være et alternativ for pasienter med atakkvist forløpende MS, der behandling med preparatene som er nevnt ovenfor, er vanskelig å gjennomføre. Den største av de publiserte studiene inkluderte pasienter i aldersgruppen 16–64 år, og med EDSS mellom 1,0 og 6,0.

I andre land har azatioprin, mitoksantron og metotreksat vært prøvet, men dokumentasjon av effekt for disse preparater er også begrenset.

Behandling av attack ved MS

Utalt funksjonsforstyrrelse er indikasjon for behandling. Vanligvis anbefales metylprednisolon, 1 gram per døgn intravenøst over 3(–5) dager. Dosering, administrasjonsvei og lengden av behandlingstiden er mangelfullt dokumentert.

Sekundær progressiv MS

Betaferon i doseringen 8 mill. IE/ml (250 mikrogram) subkutan annen hver dag kan benyttes til behandling av sekundær progressiv MS. Den eneste studien som dokumenterer bruken ved denne indikasjonen omfattet bare pasienter med en viss grad av gangfunksjon (minst 20 m med bilateral støtte). Behandlingen med IFNB medførte en forlengelse av tiden før ytterligere funksjonsnedsettelse inntreide, uavhengig av pasientens funksjonsstatus ved studiens start, og tilsynelatende uavhengig av forekomsten av attack. Tilstanden forverret seg hos knapt 50 % av pasientene som fikk placebo sammenlignet med 39 % av pasientene som fikk interferonbehandling i løpet av en oppfølgingstid på 2–3 år. Forverringen var definert som ett poengs økning på EDSS-skalaen.

I en fersk studie har behandling med Rebif 6 mill. IE/0,5 ml (22 mikrogram) og 12 mill. IE (44 mikrogram) subkutan tre ganger i uken i tre år ikke vist signifikant forlengelse av tiden til funksjonsforverrelse (1 poengs økning på EDSS-skalaen).

Inklusjonskriteriene i det to studiene var ikke identiske. Pasientene i Rebif-studien hadde gjennomsnittlig hatt sykdommen i kortere tid og hadde en noe større funksjonsnedsettelse. I tillegg hadde en mindre andel av pasientene hatt attack i løpet de foregående to årene.

De to preparatene Betaferon (IFNB-1b) og Rebif (IFNB-1a) har vist seg å ha samme effekt på andre sykdomsparametre. Når den andre store randomiserte, placebokontrollerte studien ved SPMS ikke kunne bekrefte resultatene fra den første, (muligens på grunn av små forskjeller i pasientpopulasjonene) fører det til at indika-

sjonen for IFNB-behandling av pasienter med langsomt progredierende sykdom eller langtkommen sykdom for tiden er tvilsom i forhold til den usikre effekten og risikoen for bivirkninger.

Ingen annen sykdomsmodifiserende behandling som er utprøvd, har hatt overbevisende effekt ved behandling av sekundær progressiv MS.

Primær progressiv MS

Ingen preparater for sykdomsmodifiserende behandling med indikasjonen primær progressiv MS har markedsføringstillatelse.

Effektevaluering av sykdomsmodifiserende behandling: IFNB

Kliniske behandlingsstrategier er vanskelige å utvikle og evaluere. Dette skyldes sykdommens uforutsigbare forløp, den relativt beskjedne effekten av tilgjengelig behandling, samt mangel på pålitelige parametre til bedømming av sykdomsaktivitet og behandlingseffekt. Disse retningslinjer er derfor nødvendigvis generelle og baserer seg på eksisterende kunnskap fra kliniske og farmakodynamiske studier i tillegg til klinisk praksis.

Selv om det i dag ikke finnes noen måte å fastslå effekt av behandling hos den enkelte pasient, bør sykdomsforløpet likevel dokumenteres ved registrering av attack og årlig funksjonsvurdering (EDSS eller lignende). Som grunnlag for fortsatt sykdomsmodifiserende behandling eller forandring av slik behandling er kontinuerlig oppfølging med MR mangelfullt dokumentert, og kan for tiden ikke anbefales.

Terapisvikt

Ved behandling med IFNB kan mistanke om manglende behandlingseffekt oppstå på grunn av tilbakevendende attack eller tiltagende funksjonsnedsettelse. Man bør derfor være oppmerksom på følgende:

- En evaluering av mulig terapisvikt krever lang observasjonstid, minst ett år.
- Beslutning om endring av terapi bør gjøres på grunnlag av flere faktorer som tidligere sykdomsforløp sett i forhold til aktuell attackfrekvens og funksjonsforverringshastighet, bivirkninger, etterlevelse av behandling, samt eventuell forekomst av nøytraliserende antistoffer.
- Endring av terapi omfatter seponering av behandlingen, økning i dosering eller skifte av preparat for sykdomsmodifiserende behandling. Grunnlag for spesifikk anbefaling mangler, eksempelvis har ikke skifte til annet preparat blitt undersøkt i denne situasjonen.

Tilbakefall

Noen pasienter får ikke attack eller funksjonsforverringer over lenger tid etter igangsatt behandling med IFNB. Samtidig er det godt dokumentert at cirka 20 % av pasienter med ubehandlet MS har et godartet forløp over tid. Fravær av klinisk sykdomsaktivitet hos noen pasienter avhenger nødvendigvis derfor ikke av behandlingen som gis. Sykdomsmodifiserende behandling bør kunne være unødvendig i lange perioder hos visse pasienter. På bakgrunn av dette bør man være oppmerksom på følgende:

- Hvis sykdommen er inaktiv i lengere tid, 3–5 år mens behandling med IFNB pågår, kan dosereduksjon eller seponering av behandlingen overveies.
- Dersom man ved MR av hjernen ikke kan påvise aktive kontrastoppladede lesjoner eller tydelig nyttilkomne MS-lesjoner, bør det lette avgjørelsen om endring av terapi, men verdien av dette er ikke studert systematisk.

Nøytraliserende antistoffer

Behandling av MS med IFNB kan gi dannelse av antistoffer som av og til kan nøytraliserer interferonenes aktivitet in vitro. Den kliniske betydningen av disse såkalte nøytraliserende antistoffer er ufullstendig klarlagt. Vanligvis opptrer antistoffene i løpet av det første behandlingsåret. I enkelte tilfeller ses kun en forbigående stigning, men høye nivåer er knyttet til persistens. Forekomsten varierer i ulike studier, 10–50 %. Preparat, dosering og administrasjonsvei kan være av betydning, men direkte sammenligninger vanskeliggjøres av at analysemetoden ikke er standardisert. Selv om det er vist varierende resultater, kan nøytraliserende antistoffer være assosiert med:

- Reduksjon av den IFNB-induserte stigningen av beta-2-mikroglobulin og neopterin
- Forverret behandlingseffekt målt som attackfrekvens
- Forverret behandlingseffekt målt med MT ("burden of lesions")
- Færre bivirkninger

Til tross for den høye insidensen av nøytraliserende antistoffer i visse studier er det ikke påvist en sammenheng på individnivå mellom nøytraliserende farmakologisk effekt målt med dynamiske markører (for eksempel beta-2-mikroglobulin og neopterin), og forekomst av nøytraliserende antistoffer. Grunnet mangelen på dynamiske markører som screening for nøytraliserende antistoffer mangler.

Innen kort tid vil det forhåpentlig finnes tilgjengelige metoder i klinisk praksis for analyse av bindende og nøytraliserende antistoffer. Prøver for analyse bør tas så sent som mulig etter administrering av interferon. Redusert farmakologisk effekt og samtidig oppreden av persisterende nøytraliserende antistoffer kan gi grunnlag for endringer av terapien. Evaluering av den kliniske sykdomsaktiviteten er allikevel det primære. Effekten av doseringsøkningen målt med for eksempel farmakologiske markører er ikke undersøkt. Seponeringsforsøk er heller ikke systematisk evaluert.

Økonomiske vurderinger

De økte legemiddelkostnadene for sykdomsmodifiserende behandling med IFNB vil trolig ikke kompenseres av reduserte kostnader (kostnadssubstitusjon) innen andre sektorer. De økte kostnadene skal veies mot de positive effektene IFNB gir. De studiene som er gjennomført til nå har vist at disse positive effektene nås til en svært høy kostnad. Med tanke på Statens streben for å bremse kostnadsutviklingen for legemidler generelt, bør dette tas spesielt hensyn til ved forskrivning av svært dyre legemidler som for eksempel IFNB.

Symptomatisk behandling

Mangfoldet av symptomer ved MS gjenspeiler at sykdommen ofte medfører omfattende skade i sentralnervesystemet. Det finnes i dag ingen kurativ behandling av MS,

og symptomatisk behandling har derfor stor betydning for å lindre pasientenes plager og for å øke livskvaliteten. Mentale symptomer som asteni forekommer ofte allerede tidlig i sykdomsforløpet, mens smerte, spastisitet og ataksi ofte tiltar under sykdomsforløpet.

Mentale symptomer

Kognitiv svikt (ulik grad av mental reduksjon)

En rekke forandringer i høyere hjernefunksjoner (for eksempel sviktende intellekt, hukommelse, visuospatial og visuomotorisk funksjon) er beskrevet i kliniske kasuistikker, og i systematiske undersøkelser. Avhengig av hvilken målemetode som benyttes, er nedsatt kognitiv funksjon funnet hos 30–50 % av undersøkte pasienter. Kognitiv svikt er til en viss grad relatert til sykdomsprosessens utbredelse i hjernen. Det finnes ingen medikamentell terapi for dette, men oppmerksomhetstrening og kognitiv trening er viktig.

Fatigue (asteni/unormal tretthet)

Den viktigste behandlingen er ikke-farmakologisk og består av å økonomisere med energien. Pasientene bør unngå varme og harde fysiske anstrengelser. Psykologisk og sosial støtte og rådgivning er vesentlig. Medikamentell behandling med amantadin har begrenset effekt. Bruk av sentralstimulerende midler er omdiskutert. Varmeintoleranse og økt tretthet er et velkjent fenomen hos pasienter med MS. Ulike typer av kuldeterapi, for eksempel kjølevester, er rapportert å gi positive effekter, men denne terapien er ikke tilstrekkelig studert.

Depresjon

Cirka 30–50 % av pasienter med MS har periodevis depresjon, og det finnes studier fra andre land hvor suicid er overrepresentert i denne gruppen. Depresjonen kan ha organiske, psykologiske eller sosiale årsaker. Behandlingen følger gjeldende terapi-anbefalinger ved depresjon.

Smarter

MS ble tidligere betraktet som en smertefri sykdom. Mer enn en tredel av pasienter med MS har imidlertid kroniske smerter, mens 10–15 % har akutte paroksysmale smerteanfall. Flere ulike smerteformer kan forekomme hos samme pasient. Behandlingen av akutte paroksysmale smerter gir vanligvis bedre resultater enn behandling av den kroniske dysestesiske smerten.

De akutte eller subakutte smertesyndromene som innbefatter trigeminusneuralgi, Lhermittes parestesier, smertefulle toniske kramper, tic-lignende dysestesisk ekstremitetssmerte og akutte radikulære smerter behandles oftest med karbamazepin, men andre antiepileptika som fenytoin, lamotrigin og gabapentin kan også brukes. Baklofen og misoprostol kan forsøkes.

De vanligste kroniske smertesyndromene består av dysestesisk ekstremitetssmerte, ofte av brennende karakter, men smertefulle leggspasmer og spastisitet hører også hjemme her. De behandles i første rekke med tricykliske antidepressiva, baklofen og benzodiazepiner. Lav ryggsmerte behandles med NSAID.

Behandlingsalternativer som kan bli aktuelle ved invalidiserende smertetilstander inkluderer transkutan nervestimulering, destruksjon av nervefibre med injeksjon av alkohol og fenol, nevrokirurgisk nervedestruksjon og regionale sympatikusblokader.

Spastisitet og ataksi

Spastisitet og ataksi er to viktige årsaker til funksjonshemming ved MS. Nye behandlingsmetoder har vesentlig bedret mulighetene for lindring av spastisitet, men det er ikke gjort tilsvarende fremgang i lindring av ataksi.

Behandling av spastisitet

Ved MS dominerer spastisiteten i underekstremitetene, og denne er hovedsakelig forårsaket av ryggmargslesjoner. Før behandlingen starter bør en gjennomgå pasientens funksjon nøye samt målet med behandlingen og potensielle komplikasjoner ved de ulike terapier. Fire ulike behandlingsstrategier foreligger ved MS-relatert spastisitet:

- **Fysioterapi**
Fysioterapi utgjør fundamentet i behandling av spastisitet.
- **Peroral farmakologisk behandling**
Peroral behandling påbegynnes vanligvis ved opptreden av mild til moderat spastisitet. Av tilgjengelige preparater inntar baklofen en særstilling. Diazepam har en etablert anvendelse ved denne indikasjonen, kanskje spesielt om kvelden. Tizanidin og dantrolen kan fås på spesielt godkjeningsfritak. Det er ofte nødvendig med høye perorale doser for å oppnå tilfredsstillende terapeutiske effekter, men dette kan medføre uakseptable bivirkninger eller uønsket muskulær svakhet.
- **Intratekal baklofenterapi**
I visse tilfeller kan man ved alvorlig paraspastisitet overveie intratekal baklofenterapi. Denne terapien har vist seg å være både sikker og potent, og har for en stor del erstattet destruktiv kirurgisk og kjemisk intervensjon.
- **Lokal injeksjonsbehandling**
Ved fokal og segmental spastisitet utgjør intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin et alternativ, og er et supplement til annen spasmolytisk terapi.

De ulike behandlingsalternativene innebærer at terapien kan tilpasses den enkelte pasientens behov. Dette er særlig verdifullt for pasienter med MS, da utbredelsen og alvorlighetsgraden av spastisitet ofte endres betydelig i løpet av sykdommen.

Behandling av ataksi

Ataksi defineres vanligvis som en koordinasjonsvikt og forårsakes av skader i cerebellum eller skader på de cerebellare nervebaner. Tilstanden er vanskelig å behandle. Fysioterapi, ergoterapi og farmakologisk behandling kan forsøkes. Effekten av isoniazid og klonazepam er best dokumentert, mens antiepileptika som karbamazepin, primidon og gabapentin har begrenset effekt.

Urologiske symptomer

Ved MS er hyperrefleksi med ukontrollerbare blærekontraksjoner vanligere enn blæreparese. Detrusor-sfinkter-dyssynergi (DSD), som er et vanlig fenomen ved MS, forårsakes av bekkenbunnsspastisitet. Dette fører til residualurin, hyppig vannlatings-

trang og urinveisinfeksjoner. En spastisk urinblære kan forårsake oppadstigende infeksjoner og kronisk pyelonefritt og føre til nyreinsuffisiens, som tidligere var en vanlig dødsårsak ved MS. Ved utredning av miksjonsforstyrrelser ved MS er det som regel tilstrekkelig å oppta en grundig anamnese, utelukke urinveisinfeksjon og undersøke om det foreligger residualurin. I mer kompliserte tilfeller bør pasienten henvises til urolog for blant annet cystoskopi og urodynamiske undersøkelser.

Behandlingen av hyppig vannlatingsbehov og urinlekkasje består i første rekke av antikolinergika. Doseringen må veies i forhold til bivirkninger som obstipasjon og munntørrehet. Tricykliske antidepressiva kan potensere effekten. Desmopressin kan benyttes om natten eller for å forhindre urinlekkasje i gitte situasjoner, dog høyst en gang daglig. Ved all farmakologisk terapi må retensjon under høyt intravesikalt trykk utelukkes for å redusere risiko for nyreskade. Ved alvorlig DSD kan alfa adrenerge inhibitorer som alfuzosin og terazosin eller baklofen noen ganger lette blæretømmingen. Ofte blir likevel ren intermittent kateterisering (RIK) alene eller som supplement til legemiddelterapi et hjelpemiddel for å avlaste blæren og samtidig redusere urinlekkasje. Et regulert og tilstrekkelig væskeinntak og regelmessig RIK 4–5 ganger daglig kan bidra til en bedret tønningsfunksjon. I noen tilfeller kan dette også gjøre pasienten kontinent.

Blæreforstørrende kirurgiske inngrep og teknikker for urindeviasjon er i økende omfang blitt brukt i senere år, særlig hos kvinner, der urinoppsamlende bandasjer er uegnet. Ved nedsatt funksjon i hendene eller nedsatt syn er urostomi med pose et sikrere alternativ. Kontinuerlig sakral stimulering har i preliminare studier vist gode resultater ved behandling av hyppig vannlatningstrang. Absorberende bind og innlagt kateter er siste utvei når andre behandlinger er forsøkt og forkastet. For pasienter som får sår eller urinfistel av urinrørskateter kan et suprapubisk kateter være en god løsning. Lekkasje og risiko for urinsteinsdannelser reduseres imidlertid ikke ved bruk av en slik løsning.

Seksuell dysfunksjon

Impotens forårsakes av nedsatt libido eller erektil dysfunksjon. Retrograd ejakulasjon forekommer. Nedsatt lubrikasjon, men først og fremst frykt for urinlekkasje reduserer kvinnens libido og evne. Den seksuelle evnen kan også nedsettes av spastisitet og endret sensibilitet.

Impotens kan med godt resultat behandles med intrakavernøs injeksjon av prostaglandin eller eventuelt med intraurethral applikasjon. Som regel er det ikke nødvendig med så høye doser som ved behandling av impotens av vaskulær årsak. Foreløpige rapporter viser at peroral sildenafil har effekt også ved MS.

Obstipasjon – fekal inkontinens

Obstipasjon er vanlig ved MS. Dette behandles i henhold til følgende generelle retningslinjer: diettregulering (fiberrik kost), tilstrekkelig væskeinntak (1 500–2 000 ml daglig), mosjon og farmakologisk behandling (laksantia). Pasienter med MS kan også være plaget av fekal inkontinens. Hos pasienter hvor annen behandling ikke fører frem, kan fekal inkontinens avhjelpes med sigmoideostomi.

Appendix A: Classification of Multiple Sclerosis

(Poser CM et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231)

Clinically definite MS (CDMS)

- Two attacks and clinical evidence of two separate lesions
- Two attacks; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion

Laboratory-supported definite MS (LSDMS)

- Two attacks; either clinical or paraclinical evidence of one lesion; and CSF oligoclonal bands/IgG
- One attack; clinical evidence of two separate lesions and CSF oligoclonal bands/IgG
- One attack; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion; and CSF oligoclonal bands/IgG

Clinically probable MS (CPMS)

- Two attacks and clinical evidence of one lesion
- One attack and clinical evidence of two separate lesions
- One attack; clinical evidence of one lesion and paraclinical evidence of another, separate lesion

Laboratory-supported probable MS (LSPMS)

- Two attacks and CSF oligoclonal bands/IgG

Definitions

Attack (bout, episode, and exacerbation)

The occurrence of a symptom or symptoms of neurological dysfunction, with or without objective confirmation, lasting more than 24 hours constitutes an attack. This may be completely subjective and anamnestic, e.g., the patient reports having had double vision for three days but did not consult a physician; or numbness and tingling of a leg caused a visit to a physician who was unable to demonstrate objective changes; or the patient was hospitalised because of severe ataxia and was found to have signs of cerebellar dysfunction, bilateral Babinski sign, and left facial weakness. Individual symptoms, however, may last for considerably less time than that, e.g., a Lhermitte sign (which is really a symptom) or vertigo may last for only seconds; these manifestations cannot be considered attacks in this context.

Historical information

The description of symptoms by the patient. The example just cited (under the definition of attack) of the episode of diplopia would be historical, and so would the leg numbness, although medical corroboration would strengthen the latter. Ideally, medical records which confirm anamnestic information should be obtained.

Clinical evidence of a lesion

Signs of neurological dysfunction demonstrable by neurological examination. Such neurological signs are acceptable even if no longer present, provided that they were elicited and recorded in the past by a competent examiner.

Paraclinical evidence of a lesion

The demonstration by means of various tests and procedures of the existence of a lesion of the central nervous system (CNS) which has not produced signs of neurological dysfunction but which may or may not have caused symptoms in the past. Such tests and procedures include the hot bath test, evoked response studies, tissue imaging procedures, and reliable, expert urological assessment, provided that these tests and procedures follow the guidelines and are interpreted according to the newly established criteria to be published. These diagnostic procedures represent various options, all of which may not be available and some of which may not be deemed suitable or reliable enough by individual neurologists.

Typical of MS

MS is known to involve certain parts of the CNS much more frequently than others, and thus certain signs and symptoms are more frequently noted. Gray matter lesions occur rarely enough in MS that they should not be considered in establishing the diagnosis. Lesions of the peripheral nervous system, except when accounted for by their intramedullary course (e.g., oculomotor, trigeminal, or facial nerves), may not be counted. Complaints such as headaches, convulsive seizures, depression, or alteration of the state of consciousness are too non-specific to be considered in the diagnostic construct.

Remission

A definite improvement of signs, symptoms, or both, that has been present for least 24 hours is called a remission for the purpose of these guidelines. A remission must last at least one month to be considered significant.

Separate lesions

Separate signs or symptoms cannot be explainable on the basis of a single lesion; simultaneously occurring internuclear ophthalmoplegia, facial weakness, and signs of involvement of the corticospinal tracts could have been caused by a single lesion (e.g., brainstem infarction) and thus would not be acceptable. Optic neuritis involving both eyes occurring simultaneously, or the second eye becoming involved within 15 days of the first (provided that compression of the chiasm by tumour or aneurysm has been ruled out), is considered to represent a single lesion. Only lesions that involve distinctly different parts of the CNS are called separate lesions.

Laboratory support

The term applies here only to the examination of CSF for oligoclonal bands and increased production of immunoglobulin G (IgG): All other laboratory procedures, such as evoked responses or tissue imaging techniques, are considered to be extensions of the clinical examination.

Appendix B

(Kurtzke JF. Rating neurological impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52)

1: Expanded Disability Status Score (EDSS)

Grade

- 0 = Normal neurological exam - (all Grade 0 in Functional Systems [FS^{*}])
- 1.0 = No disability, minimal signs in one FS^{*} (i.e., Grade 1)
- 1.5 = No disability, minimal signs in more than one FS^{*} (more than one Grade 1)
- 2.0 = Minimal disability in one FS (one FS Grade 2, others 0 or 1)
- 2.5 = Minimal disability in two FS (two FS Grade 2, others 0 or 1)
- 3.0 = Moderate disability in one FS (one FS Grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three/four FS Grade 2, others 0 or 1), though fully ambulatory
- 3.5 = Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one Grade 3) and one or two FS Grade 2; or two FS Grade 3; or five FS Grade 2 (others 0 or 1)
- 4.0 = Able to walk 500 m without aid or rest; fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS Grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser Grades exceeding limits of previous steps
- 4.5 = Able to walk 300 m without aid or rest; fully ambulatory without aid, up and about much of the day, may otherwise require minimal assistance; characterised by relatively severe disability, usually consisting of one FS Grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser Grades exceeding limits of previous steps (include fully ambulatory patients with visual function 5-6)
- 5.0 = Ambulatory without aid or rest for about 200 m; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work a full day without special provisions). (Usual FS equivalents are one Grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser Grades usually exceeding specifications for Grade 4.)
- 5.5 = Ambulatory without aid or rest for about 100 m; disability severe enough to preclude full daily activities. (Usual FS equivalents are one Grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser Grades exceeding specifications of previous Grades.)
- 6.0 = Intermittent or unilateral constant assistance (stick, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS Grade 3+.)
- 6.5 = Constant bilateral assistance (stick, crutches, braces, frame) required to walk about 20 meters without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS 3+.)
- 7.0 = Unable to walk beyond about 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS Grade 4+; very rarely, pyramidal Grade 5 alone.)
- 7.5 = Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day. May require motorised wheelchair. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS Grade 4+.)

- 8.0 = Essentially restricted to chair or perambulated in wheelchair but out of bed most of the 1 day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations, generally Grade 4+ in several systems.)
- 8.5 = Essentially restricted to bed most of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions. (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems.)
- 9.0 = Helpless bed patient; can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations, mostly Grade 4+.)
- 9.5 = Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively and eat/swallow. (Usual FS equivalents are combinations, almost all Grade 4+.)
10. = Death due to MS.

Note: EDSS steps below 5 refer to patients who are fully ambulatory, and the precise steps defined by the Functional System score(s). EDSS steps from 5 up are defined by ability to ambulate, and usual equivalents in Functional System scores are provided.

An FS Mental Function Grade of 1 does not count towards EDSS Grade.

2: Kurtzke Functional Systems, KFS

1. Pyramidal Function

0. Normal

1. Abnormal signs without disability
2. Minimal disability
3. Mild or moderate paraparesis or hemiparesis (detectable weakness but most function sustained for short periods, fatigue a problem); severe monoparesis (almost no function)
4. Marked paraparesis or hemiparesis (function is difficult); moderate quadriparesis function is decreased but can be sustained for short periods); or monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia or marked quadriparesis
6. Quadriplegia
9. Unknown

2. Cerebellar Function

0. Normal

1. Abnormal signs without disability
2. Mild ataxia (tremor or clumsy movements easily seen, minor interference with function)
3. Moderate truncal or limb ataxia (tremor or clumsy movements interfere with function in all spheres)
4. Severe ataxia in all limbs (most function is very difficult)
5. Unable to perform co-ordinated movements due to ataxia
9. Unknown

3. Brain Stem Function

0. Normal

1. Signs only
2. Moderate nystagmus or other mild disability
3. Severe nystagmus, marked extraocular weakness or moderate disability of other cranial nerves
4. Marked dysarthria or other marked disability
5. Inability to swallow or speak
9. Unknown

4. Sensory Function

0. Normal

1. Vibration or figure-writing decrease, only in one or two limbs
2. Mild decrease in touch or pain or position sense, and/or moderate decrease in vibration in one or two limbs; or vibratory decrease alone in three or four limbs
3. Moderate decrease in touch or pain or position sense, and/or essentially lost vibration in one or two limbs; or mild decrease in touch or pain and/or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs
4. Marked decrease in touch or pain or loss of proprioception, alone or combined, in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs
5. Loss (essentially) of sensation in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioception for most of the body below the head
6. Sensation essentially lost below the head
9. Unknown

5. Bowel and Bladder Function

(Rate on the basis of the worse function, either bowel or bladder)

0. Normal

1. Mild urinary hesitancy, urgency or retention
2. Moderate hesitancy, urgency, retention of bowel or bladder, or rare urinary incontinence (intermittent self-catheterisation, manual compression to evacuate bladder or finger evacuation of stool)
3. Frequent urinary incontinence
4. In need of regular intermittent catheterisation (and constant use of measures to evacuate stool)
5. Indwelling catheter
6. Loss of bowel and bladder function
9. Unknown

6. Visual (or Optic) Function

0. Normal

1. Scotoma with visual acuity (corrected) better than 6/9
2. Worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 6/9 to 6/12
3. Worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 6/18-6/24

4. Worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 6/36-6/60 or Grade 3 plus maximal acuity of better eye of 6/18 or less
5. Worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 6/60 or Grade 4 plus maximal acuity of better eye of 6/18 or less
6. Grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 6/18 or less
9. Unknown

7. Cerebral (or Mental) Function

0. Normal
1. Mood alteration only (Does not affect EDSS score)
2. Mild decrease in mentation
3. Moderate decrease in mentation
4. Marked decrease in mentation (chronic brain syndrome - moderate)
5. Dementia or chronic brain syndrome - severe or incompetent
9. Unknown

Multipel skleros: epidemiologi

OLUF ANDERSEN

Den välkända globala utbredningen av MS med maxima i två bälten med tempererat klimat har fått stöd i aktuella prevalensstudier som på ett dramatisk sätt bekräftar extremerna. Prevalensen i stora delar av Skottland och vissa delar av Nordamerika är nu omkring 200/100 000. Den låga prevalensen i områden närmare ekvatorn, under 1/100 000, bekräftas i uppsökande populationsstudier.

Emellertid bryts denna latitudtrend av ett antal markanta regionala avvikelser. Medan MS-prevalensen hos den vita befolkningen är genomgående hög, och även Sydeuropa nu befinner sig i högriskområdet, har ett antal större och mindre etniska grupper markant lägre frekvens. Även om migrationsstudier genererar osäkra data (på grund av svårigheter att karaktärisera den migrerande populationens totala storlek och eventuell selektion) är trenden stark att de yngsta emigranterna övertar prevalensen i det nya landet, medan äldre emigranter behåller ursprungslandets frekvens.

Troligen finns en successiv trend att behålla sin höga MS-risk vid ökande emigrationsålder från högriskområden. Studier i Israel har visat en kombination av yttre och etniska riskfaktorer hos första och andra generationens emigranter. Intressant är MS-prevalensen hos följande generationer av etniska invandrargrupper som inte lever i isolat. Till exempel har senare studier bekräftat att prevalensen av MS hos den svarta befolkningen i Afrika är extremt låg, medan den i USA är nästan hälften av prevalensen hos vita. Detta talar för att den extremt låga prevalensen i Afrika beror på en kombination av miljöbetingade och genetiska faktorer. Japaner i USA behåller en låg MS-frekvens, vilket vittnar om en genetiskt betingad resistens.

Prevalensstudier som påbörjas vid helt olika tidpunkter och i olika områden tycks ofelbart

leda till högre rapporterade prevalenser vid upprepad screening av samma område. Avgörande kvalitetskriterier är patientinsamling lång tid före och efter prevalensdagen samt redovisning av underrapportering för identiska kalendarärkohorter i tidigare publikationer om samma geografiska område. Studier i Västnorge har på detta sätt analyserat orsakerna till ökade MS-prevalenser och funnit att en verklig ökning av MS-incidensen ligger till grund. Studier över fyra decennier i Göteborg och sju decennier på Mayokliniken visar väsentligen oförändrad incidens. Emellertid måste frågan om en incidensökning bevakas, speciellt med tanke på att rapporterade prevalenser från Skottland (200/100 000) är nästan dubbelt så höga som de skandinaviska.

Den globala fördelningen av MS uppvisar också en grov korrelation till populationsfrekvensen av HLA-typen DR2. Detta är speciellt studerat i Storbritannien, där gradienten av MS-prevalenser, som är minskande från nord till syd, motsvaras av och delvis förklaras av en liknande nord-sydgradient av DR2 i populationen. Men syd-nordspegelbilden av MS-frekvensen i Australien motsvaras inte av någon liknande DR2-gradient. Troligen beror utbredningen av MS på en kombination av miljöbetingade och genetiska faktorer, där det ena eller andra kan överväga lokalt. Medan HLA-typen DR2 är den mest generella genetiska överrisken tre till fyra gånger är det i Medelhavsområdet i stället HLA-typen DR4 som utgör riskfaktorn för MS. Detta beror antingen på att DR2 är sällsynt i detta område, eller på att HLA-genen inte är någon riskfaktor i sig, utan att risken beror på kombinationen av HLA-typ och lokalt dominerande virus.

Händelser som avgör om individen senare skall drabbas av MS inträffar troligen redan

under oppvæksten. Idealiskst vore därför prospektiva populationsstudier, men det är knappast realistiskst med en så pass låg sjukdomsfrekvens som vid MS. Vissa möjligheter finns dock att vinna något av motsvarande information retrospektivt. Genom att samköra MS- och mononukleosregister har man visat att risken att senare få MS ökar tre gånger om man haft mononukleos (latensen till MS-debut var i en studie tolv år). 100% av MS-sjuka har antikroppar mot EB-virus som utlöser mononukleos. Mononukleosen (som är en manifestation av EB-virusinfektionen när den kommer rätt sent – under tonåren) är dock sannolikt ett specialfall av ett mer generellt fynd, nämligen en tendens att MS-sjuka haft mässlingen och andra barnsjukdomar relativt sent.

Även när MS-sjukdomen brutit ut kan förloppet modifieras av omgivningsfaktorer. Sex prospektiva studier visar att det hos MS-sjuka finns en överrisk för ett skov strax efter

en virusinfektion. Överrisken är cirka tre gånger och latensen i genomsnitt 14 dagar. I en studie med strikt diagnostik med akut- och konvalescentsera befanns adenovirus ingå bland virus som utlöste infektioner som åtföljdes av MS-skov. En av studierna talade för att beta-interferon reducerar infektionens risk att åtföljas av ett MS-skov. Dessa studier kommer att fortsättas med modern virusdiagnostik med PCR.

Sammanfattningsvis vittnar epidemiologin om att förekomsten av MS sammanhänger både med genetiska (inklusive etniska) faktorer och miljöfaktorer. I dessa miljöfaktorer ingår infektioner och åldern då individen drabbas av dessa infektioner. Nya fynd kan tala för att alldeles speciella interaktioner mellan genetik och infektioner är ett villkor för patogenesen. Förloppet är inte ens vid etablerad MS helt förbestämt utan kan fortfarande modifieras av interkurrenta virusinfektioner.

Immunopatogenes och genetik vid multipel skleros och experimentella modeller

TOMAS OLSON

Det finns tre hörnstenar i förståelsen av orsaken till och uppkomsten av multipel skleros.

1. Sjukdomen har en genetisk predisposition
2. Autoimmuna reaktioner mot centrala nervsystemet kan vara viktigt och
3. Det finns faktorer i omgivningen (infektioner, miljöfaktorer) som medverkar.

Den genetiska predispositionen stöds framför allt av tvillingstudier. Konkordans i sjukdom är cirka 30% mellan enäggstvillingar medan tvåäggstvillingar visar en konkordans om 2–4% i likhet med vanliga syskon. Detta kan jämföras med en prevalens i populationen om 1–2%. Studier av barn adopterade före ett års ålder visade påverkan enbart av genetiska faktorer och ärftligheten för MS. Den sociala miljön hade ingen betydelse. Detta talar starkt emot specifika infektioner, unika för MS som orsak, men utesluter inte att allmänt förekommande infektioner eller miljöfaktorer kan ha betydelse. Ett område i genomet har fastställt betydelse för MS, det s k HLA-komplexet.

Detta genområde innehåller många immunreglerande gener. Särskilt viktiga härvidlag är HLA-klass II-gener. Dessa kodar för proteiner, som styr den specifika immuniteten, det vill säga T-celler. HLA-klass II-molekyler presenterar proteinfragment för T-celler så att dessa kan aktiveras. Man antar att detta är förklaringen att vissa HLA-typer disponerar för MS. HLA DR2 ökar risken för MS med cirka tre gånger. Det finns också gener utanför HLA-komplexet, som påverkar MS. Det är ett nu pågående aktivt och viktigt forskningsfält att exakt fastställa dessa gener eftersom de kan utgöra utgångspunkten för nya behandlingsprinciper.

MS är en kronisk inflammatorisk sjukdom in centrala nervsystemet där myelinskidan preferentiellt drabbas. Detta är ett av de argu-

ment som talar för att MS kan vara en autoimmun sjukdom, eftersom immunsystemet via sina antigenspecifika receptorer kan särskilja mellan målstrukturer. Ett andra argument för autoimmunitet vid MS är associationen till särskilda HLA-haplotyper. Ett tredje viktigt argument är att mycket MS-lik sjukdom kan framkallas genom att immunisera försöksdjur med myelinkomponenter. Dessa djur utvecklar sålunda autoimmunitet mot myelinantigenen. Autoaggressiva T-och B-celler expanderar, aktiveras, tar sig över blod-hjärnbarriären och utövar skada lokalt i centrala nervsystemet. Sådana autoimmuna T-och B-celler kan påvisas i ökad frekvens hos patienter med MS.

Med detaljkännedom hos försöksdjur om de T-cellsreceptorer, myelinautoantigen och HLA-molekyler, som är de viktiga för sjukdomen, kan man hos dessa djur immunselektivt blockera sjukdom. Ett problem vid MS är att även om man kan påvisa de autoimmuna T- och B-cellerna inte vet om dessa är sjukdomsframkallande eller inte. Framtida kännedom om exakt de strukturer som är viktiga för sjukdom vid MS kan dock leda till verksam terapi.

Redan idag finns kännedom om en rad inflammatoriska mekanismer som leder till skada i centrala nervsystemet och som kan utgöra mål för behandling. Den aktiverade autoimmuna T-cellen måste först passera blod-hjärnbarriären efter igenkänning av specifika adhesionsmolekyler där VLA-4/VCAM1 kan vara särskilt viktiga. Väl inne i CNS bildas signalmolekyler. Kemokiner attraherar andra inflammatoriska celler till vävnaden och MIP-1alfa och MCP-1 kan vara särskilt viktiga. Lymfocythormon som cytokiner är av en central betydelse. Proinflammatoriska cytokiner såsom tumornekrosfaktor alfa och interferon

gamma kan medverka direkt i skadeprocessen, bland annat genom att aktivera makrofager till angrepp på myelinskidan. Det förekommer också inflammationsnedreglerande cytokiner av typen interleukin-10 och transforming growth factor beta. Makrofagen är en viktig effektor-

cell, som bildar vävnadsnedbrytande enzym av typen proteaser, särskilt MMP-9 anses viktig. Makrofagerna kan också medverka till skador på själva nervfibrerna, som «klippas av» och därmed ger upphov till permanenta neurologiska defekter.

Klinikk og diagnostikk

RUNE MIDGARD

De kliniske manifestasjoner ved multippel sklerose (MS) reflekterer sykdommens multifokale affeksjon av det sentrale nervesystem. Debutsymptomene ved MS er ofte enkeltstående tilfeller av sensoriske, visuelle eller motoriske forstyrrelser. Sykdomsforløpet kan være subakutt med eksaserbasjoner etterfulgt av remisjoner eller kan være langsomt progressivt. Oftest defineres en eksaserbasjon som et nyoppstått symptom/klinisk tegn eller som en signifikant forverring av allerede eksisterende symptomer/kliniske tegn. En eksaserbasjon skal per definisjon vare minst 24 timer.

Ved remitterende sykdom (RR-MS) skal intervaller mellom to episoder med forverring kunne beskrives som en klinisk stabil periode på fire uker eller mer. Interkurrent sykdom som årsak til forverring må utelukkes (pseudo-eksaserbasjon). En enkeltstående klinisk episode kan antyde MS hvis den følger det typiske naturlige forløp, nemlig progresjon over inntil fjorten dager med eller uten en stabil periode, og bedring eller full restitusjon over to til tre måneder.

Det primære progressive forløpet (PP-MS) er karakterisert ved en jevn, gradvis forverring av minst seks måneders varighet. Et sykdomsforløp som i starten er remitterende, men som fra et nærmere bestemt tidspunkt endrer karakter og blir gradvis progredierende, benevnes ofte et sekundært progressivt forløp (SP-MS). Dette forløpet kan ha innskutte eksaserbasjoner, men til forskjell fra de stabile intervaller ved remitterende sykdom, viser intervaller ved SP-MS gradvis progresjon med større grad av akkumulert uførhet til følge.

Med benign MS forstås oftest en tilstand hos pasienter som har hatt MS i ti til femten år med liten eller ingen invaliditetsutvikling. I skarp kontrast står den maligne MS som karak-

teriseres ved hyppige eksaserbasjoner, inkomplett restitusjon eller som viser seg som en akutt fulminant demyelinisering.

Definitiv, sannsynlig eller mulig MS reflekterer de ulike grader av sikkerhet i den diagnostiske prosess. Diagnostikken er basert på kliniske forhold alene eller på en kombinasjon av klinisk informasjon og resultater av bestemte supplerende undersøkelser (MRI, CSF, framkalte responser i syns-, høre- og somatosensoriske nervebaner). En rekke kliniske diagnostiske kriterier har vært i bruk opp gjennom årene. I dag benyttes nesten uten unntak de diagnostiske kriterier majoriteten ved Washington-konferansen, april 1982 ble enige om (The Washington Conference Criteria 1983). Disse kriteriene omfatter så vel kliniske som parakliniske data.

Som et supplement til disse kriteriene er det de siste årene også utviklet kriterier for å øke spesifisiteten av de parakliniske undersøkelser. For magnettomografi (MRI) er det utviklet tre ulike kriteriesett, der de sist publiserte (Barkhof 1997) med størst nøyaktighet predikerer konversjon til klinisk definitiv MS. En europeisk konsensuskonferanse konkluderte i 1994 med at isoelektrisk fokusering av oligoklonale immunglobulinbånd i CSF er en essensiell test i den diagnostiske prosess ved MS, mens telling av celler i CSF og beregning av IgG-indeks anses å være komplementære tester.

Differensialdiagnostisk er det få sykdommer som er årsak til spontanremitterende neurologiske utfall som i sin tur på nytt manifesterer seg fra samme eller andre områder i CNS. Likevel kan den uttalte kliniske heterogenitet ved MS være årsak til at mange sykdommer kan likne MS. Summen av sykehistorie, kliniske funn og resultat av supplerende undersøkelser vil imidlertid i de fleste tilfeller føre til mål diagnostisk sett.

Behandling av spasticitet og ataxi ved MS

JAN LYCKE

Vid multipel skleros (MS) øker forekomsten og svårighetsgraden av spasticitet og ataxi under sjukdomsførloppet for å under den kronisk progressive fasen drabba flertalet av patienterna. Spasticitet og ataxi utgør två betydande orsaker till funktionshinder och handikapputveckling vid MS. Medan nya behandlingar påtagligt ändrat möjligheterna att lindra spasticitet har aktuell behandling av ataxi endast haft begränsad betydelse.

Behandling av spasticitet

Spasticitet ingår som en komponent i det övre motorneuronsyndromet och definieras som en hastighetsberoende ökning av muskeltonus och en hyperexcitabilitet av sträckreflexen. Vid MS dominerar spasticiteten i de nedre extremiteterna och denna är huvudsakligen orsakad av ryggmärgslesjoner. Behandlingen av spasticitet skall föregås av en noggrann genomgång av patientens funktion, målen med behandlingen och de potentiella riskerna med olika terapier. Fyra olika behandlingsstrategier föreligger vid MS-relaterad spasticitet: 1) sjukgymnastik; 2) peroral farmakologisk behandling; 3) intratekal baklofenterapi; 4) lokal injektionsbehandling. Sjukgymnastik utgør en viktig bas vid all spasticitetsbehandling för att vidmakthålla rörelseomfång, förhindra kontrakturutveckling och vidmakthålla funktion. Peroral behandling initieras vanligtvis vid mild till moderat spasticitet. Fyra preparat har en väldokumenterad effekt vid MS-relaterad spasticitet, varav baklofen intar en särställning. De övriga tre är diazepam, tizanidin och dantrolen. Klonazepam har därutöver visat en god effekt mot nattliga spasmer. Andrahandspreparat är klonidin, gabapentin, treonin, och cyproheptadin. Tyvärr krävs ofta höga perorala doser för att uppnå

tillfredsställande terapeutiska effekter, vilket kan medföra att oacceptabla biverkningar eller önskad muskulär svaghet uppstår. I dessa fall kan man vid svår paraspasticitet överväga kronisk intratekal baklofenterapi. Denna terapi har visat sig vara både säker och kraftfull och har till stor del ersatt den destruktiva kirurgiska och kemiska interventionen. Vid fokal och segmentell spasticitet utgør lokala injektioner ett alternativ och komplement till annan spasmolytisk terapi. De intramuskulära botulinumtoxininjektionerna har fått störst betydelse vid MS-relaterad spasticitet. Enskilda spastiska muskler och muskelgrupper kan behandlas med få eller inga biverkningar och en övergående effekt uppnås vanligtvis under 3-6 månader. De olika behandlingsalternativen innebär att behandlingen av spasticitet kan individualiseras och anpassas till den enskilda patientens behov. Detta är vid MS speciellt värdefullt, då utbredningen och svårighetsgraden av spasticiteten ofta förändras påtagligt under sjukdomsförloppet.

Behandling av ataxi

Ataxi, vanligtvis definierat som en bristande koordination, orsakas av cerebellära skador eller skador på de cerebellära banorna. Graden av ataxi kan vid MS variera från lättare aktionstremor till grova oscillerande rörelser av extremiteterna och även innefatta axial ataxi med svåra balansstörningar. De terapeutiska möjligheterna att reducera ataxin har hittills varit mycket begränsade. Tre olika behandlingsstrategier föreligger vid MS-relaterad ataxi: 1) sjukgymnastik och arbetsterapi; 2) farmakologisk behandling; 3) neurokirurgisk intervention. Av de farmakologiska behandlingarna skall isoniazid och klonazepam framhållas. Andra

preparat som påvisats reducere ataxi er karbamazepin, acetazolamid, primidon, glutetimid, gabapentin, buspiron og ondansetron. Tidigare var talamotomi av den ventrale intermediuskärnan (VIM) det enda alternativet ved svår, farmakologisk terapiresistent, cerebellär ataxi.

Elektrisk stimulering av VIM har nu ersatt talamotomin, huvudsakligen på grund av färre komplikationer. Effekten på cerebellär tremor är inte lika övertygande som den ved Parkinsonrelaterad tremor, men i drygt hälften av fallen har man erhållit en reduktion. I två studier, innefattande tio respektive 13 MS-patienter, reducerades den cerebellära tremorn hos 70% av MS-patienterna.

Urologiska och sexuella besvär vid multipel skleros

ANNE-CHARLOTTE KINN

Introduktion

Blåsbesvär förekommer hos cirka 80% av patienter med multipel skleros men är debut-symtom bara hos 10%, oftast i form av blåspares (1). Njurinsufficiens som en följd av kronisk pyelonefrit och hydronefros var tidigare en icke ovanlig dödsorsak hos MS-patienter (2), men mortaliteten i njursvikt har drastiskt sjunkit, sannolikt genom effektiv infektionsbehandling, farmaka, urodynamiska kontroller och blästömning med intermittent kateterisering. Urologiska komplikationer utvecklas oftare hos män, som lättare drabbas av obstruktion vid bäckenspasticitet, medan anatomin hos kvinnor predisponerar för inkontinens. Vid urinläckage avlastas det höga blåstrycket och risken minskar för njurpåverkan (3, 4). Urinläckage, urinvägsinfektioner och sexuell dysfunktion bidrar i hög grad till nedsatt livskvalitet för de MS-sjuka. Man blir mera beroende av andras hjälp och den sociala rörligheten inskränks. Depression och ångest förekommer i hög utsträckning hos personer med neurogent betingad inkontinens (5, 6).

Patofysiologi vid MS

De sklerotiska plaquen i nervsystemet vid MS påverkar överföringen och koordinationen av nervimpulser mellan centrala och perifera nerver och detrusormuskulaturen med åtföljande störningar både i urinblåsans lagrings- och tömningsfunktion. En vanlig följd är en överaktiv och hyperreflexiv detrusormuskel, som utlöser en miktionsreflex redan vid låg fyllnad, utan att patienten viljemässigt kan undertrycka den. Den MS-sjuka känner av detrusorkontraktionen som en stark urinträngning, men tiden för denna förnimmelse till dess tömningsreflexen utlöses är för kort för att patienten ska

kunna hinna till toaletten. Detrusorhyperreflexi beror på att de hämmade impulser, som normalt utlöses från hjärnans frontala lober och via pons går till sakralt miktionscentrum, inte kommer till stånd. Dessutom kontraheras musklerna i bäckenbotten och urinrör ofysiologiskt under pågående miktions hos 70–80% av MS-sjuka, s k detrusor-sfinkterdyssynergi (DSDS). Följden blir täta trängningar och stort urinläckage men trots detta resturin genom att urinröret stängs av för tidigt. Om blåsan har hög kapacitet och restvolymen är hög, uppkommer snart trängningen igen. För att detrusormuskeln ska kunna kontraheras tillräckligt länge krävs också ett kontinuerligt flöde av nervimpulser från pons. Vid MS tröttnar i stället blåsmuskulaturen för tidigt. Att den perifera sensibiliteten är nedsatt, så att patienten inte känner att blåsan fylls, är ovanligt.

Symtom

Frekventa urinträngningar, som är starka och imperiösa och prompt fordrar toalettbesök, är det vanligaste symtomet på en av MS störd blåsa. Ofta töms bara en liten urinvolym och urinen kommer skvättvis med pausering. Resturin gör att man snart på nytt måste gå på toaletten.

Svag stråle och efterdropp kan också vara en följd av DSDS. Vid läckage är den ofrivilligt lättna urinmängden ofta stor, eftersom läckaget inte beror på en kortvarig kontraktion utan på en för tidigt utlöst miktionsreflex.

Urinvägsinfektioner förekommer oftare hos kvinnor än hos män med MS, men hos män är akut pyelonefrit med hög feber vanligare, sannolikt genom deras större benägenhet att tömma blåsan ofullständigt.

Svær obstipation och fekal inkontinens är de vanligaste samtidiga besvären. Urinbesvären förvärras gärna vid försämring av grundsjukdomen och vid tillfällen med ökad spasticitet (7).

Utredning, diagnos och kontroll

Urinvägsinfektion ska först uteslutas när urinläckage uppträder hos en MS-sjuk. Resturin bör alltid undersökas vid blåsbesvärens debut och därefter gärna en gång årligen och man bör vara särskilt uppmärksam när det gäller patienter med reciderande infektioner och hos män. Resturinen bör också kontrolleras hos patienter, där man inlett behandling med höga doser antikolinerga farmaka. Miktionsdagbok med förd lista över miktionsstider och mätta urinportioner ger en god uppfattning om besvärens svårighetsgrad.

Vid svåra blåsbesvär redan i tidigt skede av sjukdomen eller vid plötsligt förvärrade symptom bör patienten remitteras till urologspecialist för cytometri och cystoskopi. Urodynamisk undersökning, som innefattar cystometri, tryckflödesmätningar och Emg, kan ge en viss vägledning om hur stor risk det finns för njurskada, och om det finns behov av självkateterisering eller annan typ av tryckavlastning för blåsan. Före operativa ingrepp för inkontinens eller tömningssvårighet är urodynamisk undersökning nödvändig (1).

Kontroll av blås- och njurfunktion rekommenderas en gång årligen eller vid stabil sjukdom vartannat år. Njurfunktionen undersöks grovt med kreatinin och dipstickprov används för att utesluta infektion. Vid täta infektioner, särskilt med njurengagemang, ska ultraljudsundersökning ske vartannat år för att utesluta dilatation av övre urinvägarna och gärna kombineras med njurclearanceundersökning.

Behandling

Målet med behandlingen är främst att skydda MS-patientens njurfunktion genom att avhjälpa blåsans försvarande tömning och höga tryck orsakade av slutningsmuskulaturens dyssynergi. Dessutom ska behandlingen minska tendensen till läckage och täta trängningar

genom att öka blåsans kapacitet och reducera den förhöjda retbarheten i detrusorn. Det är vid all behandling viktigt att ta hänsyn till patientens integritet och egna önskemål (8).

Riklig dryck och antiseptiskt verkande hippursyra kan försökas som profylax mot urinvägsinfektioner. När hög resturin förekommer hos infektionsbenägen patient kan ren intermittent kateterisering (RIK) ibland hjälpa.

För att minska blåsans kontraktilitet används i första hand antikolinerga medel, varvid man måste räkna med vissa bieffekter från tarm (obstipation), spottkörtlar (muntorrhet) och ögon (ackommodationssvårighet). Emeproniumbromid, ofta använt i doser på 200 mg x 3, har en varierande och osäker resorption vid peroral tillförsel men minskar trängningar med god effekt, när patienter injicerar medlet i sin kateter efter RIK (9). Oxybutynin har bättre effekt, men måste dositeras och medför i regel besvärande muntorrhet.

Tolterodin minskar i dos 2 mg x 2 läckageepisoder och trängningar likvärdigt med oxybutynin men har mindre biverkningar (10). Tricykliska antidepressiva har både en antikolinergisk och ganglieblockerande effekt och kontraherar därtill i viss mån urinrörets glatta muskulatur och används ibland för att potentiella effekten av antikolinerga farmaka. Desmopressin minskar njurtubulis reabsorption av natrium och vatten och ger därmed en tillfälligt sänkt diures. Desmopressin får användas en gång per dygn men kan vara till god hjälp vid socialt pressade situationer, där läckage absolut inte får ske (11).

Korrigerig av dryckesvanor och annan medicinerig (diuretika, sömnmediciner och neuroleptika) samt blåstråning genom försök till ökande intervall kan vara av viss nytta.

Elektrisk stimulering via vaginal elektrod har ibland effekt men den är i regel övergående vid MS.

Sakral neuromodulering via implanterad elektrod i ryggen har sista åren visat lovande effekter (12). Kirurgiska ingrepp som antingen syftar till att åstadkomma en större funktionell blåskapacitet eller till att leda till en kontinent

urinavledning med tappningsbar men tät stomi på bukvæggen, innebær for mange MS-patienter med svår inkontinens en b ttere tillvaro.

Vid f rsv rad bl st mning har RIK ersatt tidligere sk bankning med knytnäven mot bukv ggen. Hos medelålders m n ska prostata-sjukdom eller striktur uteslutas. Farmaka s s m alfa-adrenerga blockerare kan pr vas for att minske tonus i urinröret, men ger ofta yrsel hos rullstolsberoende personer. Baklofen kan ogs a f rs k s for att minske de tv rstrimmige b ckenmuskulernas spasticitet.

Kateterbehandling med permanent dr ne-ring  r en sista utväg både vid t mningsuf rm ge og ved sv rt läckage som ger bl jeksem, svampdermatit og decubitus. Bredvidl ckage avhjälps med antikolinergika. Spolning behöver inte ske annat än ved grusbildning og stopptendens; i stället ska patienten  ke sitt vätskeintag. Kateter kan anbringes suprapubisk ved trycksår i underlivet eller i vissa fall, när patienten f redrer det. Det är dock förenat med risiko for  nbringa sådan kateter till patient som har en liten kontraherad blåsa efter långvarigt kateterbruk. Problem med urinläckage eller urglidning  r inte mindre med suprapubisk kateter  n med uretrakateter.

Sexuelle st rninger og deres behandling ved MS

Förlorad eller nedsatt libido förekommer hos både män og kvinner med MS. Redan i sjukdomens tidige stadier angas över hälften av männen lida av erektil insufficiens (13), men bara 25% anser att deres libido är nedsatt. M n kan ha svårt att överhuvudtaget få erektion eller oppnå en så kortvarig erektion att samlag inte kan gjennomf ras. Hos den MS-sjuka kvinna kan förlorad sensibilitet og parestesier i underlivet minske möjligheten till sexuell retning eller orgasmupplevelse. Spasticitet og ataxi kan göra samlaget smärtsamt eller teknisk sv rt (14). Ved avansert MS-sjukdom ebbar sexuellivet oftest ut. Trötthet, depression og f rsv rde sociale kontakter  r tidige h mmende faktorer.

Sildenafil  r ett peroralt farmakon som virker genom lokal kv veoxidfris tning i

svällkropparna og därmed ökar penis blodfyllnad. Det har visats ha viss effekt ved lindrigere MS-sjukdom, men erfarenheterna  r begrenset. Lokal injeksjon av prostaglandin ger en relaxation av sv llkropparnas artärer samtidig som venkompression  st dkoms så att erektionen kvarstår. Injeksjonen ges med intrakutan kanyl från sidan av penis i ena sv llkroppen. Man börjar med en låg dose og titrerer ut effekten. Ved neurogen spasticitet räcker i regel läge doser. Alfaprostadil kan även appliceres i form av ett litet gelstift distalt i urinröret.

Semirigide silikonstavar, som patienten själv kan b je till ønsket form, eller v tskefylde regulerbare stavar som fylles og töms via en pumpmekanisme, anvendes till yngre män med neurogen impotens men god bibeholde penil blodcirkulation.

Referenser

1. Chancellor MB, Blaivas JG. Urological og sexual problems in multiple sclerosis. *Clinical Neuroscience* 1994; 2: 189–95.
2. Samellas W, Rubin B. Management of upper urinary tract complications in multiple sclerosis by means of urinary diversion to an ileal conduit. *J Urol* 1965; 93: 548–52.
3. Blaivas JG, Barbalius GA. Detrusor-external sphincter dyssynergia in men with multiple sclerosis: an ominous urologic condition. *J Urol* 1984; 131: 91–4.
4. Chancellor MB, Kaplan SA, Blaivas JG. Detrusor external sphincter dyssynergia. In: *Neurobiology of incontinence*. Ciba Found Symp 1990; 151: 195–206.
5. Catanzaro M, O'Shaughnessy EJ, Clowers DC, Brook G. Urinary bladder dysfunction as a remedial disability in multiple sclerosis: a sociologic perspective. *Arch Phys Med Rehab* 1982; 63: 472–4.
6. Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality of life aspects of urge urinary incontinence. *Pharmaco Economics* 1996; 9:11–23.
7. Wheeler JS, Siroky MR, Pavlakis AJ, Goldstein I, Crane R. The changing neurologic pattern of multiple sclerosis. *J Urol* 1983; 130:1123–6.
8. Andrews KL, Husmann DA. Bladder dysfunction og management in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1176–83.
9. Henderson JS. Intermittent clean self-catheterization in

- clients with neurogenic bladder resulting from multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1989; 21: 160–5.
10. Rentzhog L, Stanton SL, Cardoz L, Nelson E, Fall M, Abrams P. Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study. *Br J Urol* 1998; 82: 42–8.
 11. Hilton P, Hrtogs K, Stanton SL. The use of desmopressin (DDVAP) for nocturia in women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 854–5.
 12. Ruud Bosch JL, Gron J. Treatment of refractory urge urinary incontinence with sacral spinal nerve stimulation in multiple sclerosis. *Lancet* 1996; 348: 717–9.
 13. Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PM. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 299–306.
 14. Lundberg PO. Sexual dysfunction in female patients with multiple sclerosis. *Int Rehab Med* 1981; 3: 32–4.

Kognitive problemer/asteni

JOHAN A. AARLI

Kognitive problemer og asteni (fatigue) er ikke uvanlig hos pasienter med MS. Den kognitive funksjon er uavhengig av graden av asteni. Det er en viss korrelasjon mellom grad av kognitiv dysfunksjon og det totale område av hjernen som er skadet av sykdommen, bedømt ved MRI. Imidlertid kan enkelte MS-pasienter ha en betydelig kognitiv svikt endog ved en moderat fysisk funksjonsnedsettelse. Det har vært antatt at nær 50 % av MS pasienter har en kognitiv dysfunksjon, men at bare 10 % utvikler demens.

Asteni er sannsynligvis enda mer vanlig enn kognitiv svikt. Opptil 20 % vurderer dette som det mest plagsomme, og 55–75 % av pasientene plasserer det blant de tre mest plagsomme symptomene. Det er ikke samsvar mellom sykdommens omfang i hjernen vurdert etter MRI og graden av asteni. Astenien ved MS forverres ved varme og ved anstrengelser.

Det er ingen farmakologisk behandling som kan påvirke den kognitive svikten ved MS. Den

ikke-medikamentelle behandlingen er viktig. Den tar sikte på sosial aktivisering og målet er å unngå at pasienten blir isolert. Også ved asteni er den ikke-medikamentelle behandlingen den viktigste delen av den totale omsorg. Gradede treningsprogrammer er viktige, både for å unngå overanstrengelse og isolasjon med muskulært forfall.

Det er særlig to preparater som har vært benyttet, amantadin og pemolin. Amantadin, gitt i en dose på 100 mg x 2 har en viss effekt på asteni, men kan gi søvnvansker. Depresjon, angst, irritabilitet og hallusinasjoner er vanlige. Pemolin, en sentralstimulerende substans som ikke har markedsføringstillatelse i Skandinavia, har en beskjeden effekt, som i komparative studier er mindre enn amantadinets. Pemolin har dessuten som sentralstimulerende middel et klart potensiale for misbruk og bør ikke benyttes. Modafinil benyttes i USA i dag ofte som førstevalg av preparater mot asteni hos pasienter med MS.

Behandling av smärta vid multipel skleros

STEN FREDRIKSSON

Multipel skleros (MS) har tidligere betraktats som en smärtfri sjukdom. Flera stora studier under de seneste 15 åren har vist at det forekommer relativt karakteristiske smærtsyndrom hos ungefær 50% av patienter med MS under deras sjukdom. Flertalet har kroniske smærter medan 10–15% har akutte smærteattacker. I opp til 10% kan MS debutere med smærtsymtom. Patofysiologisk bakgrunn til smærtsyndrom ved neurogene smærter ved MS er ofte efastisk transmissjon i demyeliniserte lesjoner, medan andre smærtsyndrom betinges av muskuloskeletal påverkan til fôljt av spastisitet og kroppslagespâfrestninger, t ex vid sittande i rullstol. Flera ulike smærtyper kan forekomme hos en patient.

Det vanligaste kroniske smærtsyndromet utgøres av dysestesi i ben, ofte av brânnde karakter. Dette smærtsyndrom kan forekomme ved lât til måttlig kraftnedsâttning, er vanligere hos kvinner, er svârbehandlat og i fôrste hand anbefales tricykliske antidepressiva. Annan kronisk smærta utgøres av vârk i lândrygg

og denne smærta ska framfôr allt forebygges gjennom god kroppshâllning i rullstol og fysioterapi. NSAID, lokale injeksjoner av anestetika og perorale opioidanalgetika kan ibland vara til hjâlp. Smærtsamma benkramper og spastisitet behandles med diazepam og baklofen (oralt eller intratekalt).

De akutte paroxysmale smærteattackerne er karakteristiske fôr MS, men forekommer endast hos ungefær 10–15% av MS-patienterne. De utgøres av trigeminusneuralgi, Lhermittesyndrom, «painful tonic seizures», akutte dysestesi-attacker i extremiteter og radikulerende smærter. Behandling med karbamazepin i lág dos (100–600 mg) er ofte framgângsrik, men om patienten inte tål karbamazepin kan fenytoin, baklofen, misoprostol, lamotrigin eller gabapentin prôvas.

Individuelt utprôvet og optimeret behandling av smærta ved MS har stor betydelse fôr livskvalitet hos patienten og bôr dârfôr ske med høg prioritet.

Interferon beta vid behandling av multipel skleros

MAGNHILD SANDBERG

Samstämmiga resultat från tre stora placebo-kontrollerade studier visar att behandling av MS med Interferon beta (IFN beta) minskar antalet skov och deras svårighetsgrad liksom antalet steroidbehandlingar och vårdtillfällen på sjukhus. Den kliniska effekten är dock tämligen blygsam och kan vara dosberoende. IFN beta kan kanske också bromsa hastigheten med vilken patienternas funktionsnedsättning ökar men här är resultaten inte entydiga och

storleken på denna effekt är osäker. Sjukdomsaktiviteten mätt med MRI påverkas i högre grad än de kliniska parametrarna. Såväl lesionsyta eller volym på T2-viktade bilder som antalet kontrastuppladdande förändringar minskar signifikant under behandlingen med IFN beta. De kliniska resultaten har uppnåtts utan svåra biverkningar. Effekten av neutraliserande antikroppar är dåligt utredd.

Sykdomsmodifiserende behandling (unntatt interferon)

ELISABETH GULOWSEN CELIUS

MS er en kronisk demyeliniserende sykdom i det sentrale nervesystemet. Immunreaksjoner som observeres i områdene med innflammasjon/demyelinisering har indirekte gitt holdepunkter for å betrakte MS som en autoimmun sykdom. På denne bakgrunn har ulike immunmodulerende og immunsupprimerende behandlinger vært utprøvet.

Glatiramer-acetat

Glatiramer-acetat (Copolymer-1) er en blanding av syntetiske polypeptider sammensatt av fire aminosyrer. Den eksakte virkningsmekanismen ved MS er ukjent. En større randomisert, dobbeltblind studie ved RRMS har vist en signifikant reduksjon i relapsrate som er sammenlignbar med det som er vist ved bruk av Beta-interferon (1). Foreløpige data viser en signifikant reduksjon i kontrastoppladende lesjoner på MRI (2), men det er ikke vist noen sikker effekt på utviklingen av handikap målt med EDSS. Det er heller ikke dokumentert noen effekt ved progressiv MS. Preparatet har markedsføringstillatelse i USA og er til vurdering i Europa. Glatiramer-acetat vil være et alternativ hos pasienter hvor Beta-interferon ikke kan brukes eller må seponeres på grunn av bivirkninger eller manglende effekt.

Cladribin

Cladribin er en purinanalogue med immunsupprimerende effekt. Små studier har vist reduksjon i relapsrate og nye lesjoner på MRI ved RRMS, og reduksjon i nye lesjoner på MRI og effekt på utviklingen av handikap målt ved EDSS ved progressiv MS (3). Resultatene er lovende, men større studier er nødvendig for å bekrefte funnene.

Mitoksantron

Mitoksantron har en immunsupprimerende effekt og har lenge vært brukt i cancerbehandling. Ved RRMS er det vist en reduksjon i relapsrate og kontrastoppladende lesjoner på MRI (4, 5), det er også vist en tilsvarende effekt på MRI samt en effekt på utviklingen av handikap ved sekundær progressiv MS (6). Det er ikke dokumentert noen effekt ved primær progressiv MS. Hovedproblemet med mitoksantron er en doseavhengig kardiotoxisk effekt som begrenser behandlingens lengde.

Intravenøs immunglobulin (IVIG)

Den eksakte virkningsmekanismen er ukjent, men IVIG antas å gripe inn i produksjonen/virkningen av autoantistoffer. Behandlingen har vært prøvet ved RRMS og det er vist en signifikant reduksjon i kontrastoppladende lesjoner på MRI (7), men data vedrørende effekt på relapsrate spriker. Videre studier er nødvendige for å avklare hvilken plass IVIG har i behandlingen av MS.

Azatioprin

Azatioprin er et immunsupprimerende medikament som har vært i relativt utstrakt bruk i flere europeiske land i mange år. En metaanalyse av tilgjengelige studier viste en reduksjon i relapsrate, men ingen effekt på utviklingen av handikap hverken ved RRMS eller kronisk progressiv MS (8). Det er vist en økt cancerisiko etter lengre tids bruk av azatioprin, og preparatet har ingen plass i behandlingen av MS.

Metotreksat

Metotreksat er en folatantagonist med immunsupprimerende og immunregulerende effekt i

tillegg til en antiinflammatorisk effekt. Ulike studier med ulike doseringer har kun vist noe effekt på enkeltparametre og samlet må effekten ved MS vurderes som svært begrenset. Metotreksat har foreløpig ingen plass i behandlingen av MS.

Kortikosteroider

Kortikosteroider brukes i behandlingen av akutte forverringer, men har ikke vist seg å ha noen effekt på langtidsforløpet, og er derfor uaktuelt som sykdomsmodifiserende behandling.

Annet

Andre immunsupprimerende medikamenter har vært forsøkt, men uten å ha vist noen effekt som oppveier bivirkningene. Antivirale medikamenter er under utprøving og kan være lovente. Plasmaferese har kun vist en liten effekt klinisk, men ingen effekt på MRI og er ikke aktuelt i vanlig behandling foreløpig. Autolog stamcelletransplantasjon er prøvet hos få pasienter på verdensbasis og må foreløpig betraktes som eksperimentell behandling.

Referanser

1. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.
2. Comi G and Filippi M for the Copaxone MRI Study Group: The effect of glatiramer acetate on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A289.
3. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 35–44.
4. Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoksantron combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62: 112–8.
5. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoksantron in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153–9.
6. Hartung HP, Gonsette R and the MIMS-Study Group: Mitoksantron in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized, observer-blind phase III trial: Clinical results and three-year follow-up. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A290.
7. Sørensen PS, Wanscher B, Jensen CV et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1273–81.
8. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azatioprin treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051–5.

Immunselektiv behandling vid multipel skleros

TOMAS OLSON

Samlade data talar starkt för att MS orsakas av en autoimmun inflammatorisk attack på det centrala nervsystemet. Om detta stämmer skulle en ideal terapeutisk strategi vid MS vara att blockera eller dämpa denna inflammatoriska attack helt selektivt utan att störa eller påverka resterande delar av immunsystemet och inflammatoriska mediatorer som är mycket viktiga bland annat för vårt infektionsförsvar. Behandlingen bör ha milda eller inga sidoeffekter och inducera långvarig terapeutisk effekt. Idag finns inga sådana immunselektiva behandlingar, men baserat på resultat i försöksdjursmodeller där man exakt definierat de immunologiska mekanismerna, prövas sådana immunselektiva principer i fas I-och fas II-prövningar vid MS.

Behandlingar mot T-cellsreceptorn prövas. Dels pågår försök där man vaccinerar med avdödade T-celler, som har receptorer för myelinantigen. Härvid utvecklas en antiidiotyp nedreglerande immunitet. Vissa lovande resultat finns från fas I-prövningar med denna metod. En annan behandling riktad mot T-cellsreceptorn består i att eliminera undergrupper av T-celler genom att till patienten ge humaniserade monoklonala antikroppar mot vissa Vbeta-kedjor. Man kan härvid uppnå en selektiv eliminering av en liten grupp T-celler som antas vara sjukdomsframkallande. Kliniska data och data från magnetkameraundersökningar väntas

snart vad gäller denna behandlingsprincip. Försök görs också med olika toleransprinciper med användande av misstänkta autoantigen vid MS. En sådan är oral tolerans. Antigen som passerar mag-tarmkanalen har en tendens att framkalla en immunedreglerande immunitet. Hos försöksdjur kan t ex oral administrering av myelinbasiskt protein dämpa MS-lik sjukdom hos djur. De försök som gjorts hittills vid MS med denna princip har inte visat några positiva effekter.

Det finns en rad behandlingsprinciper som delvis är selektiva som prövas vid MS. Eliminering av CD4+ T-celler har prövats utan påtaglig effekt på sjukdomsförloppet. En monoklonal antikropp riktad mot alla immunkompetenta celler, CAMPATH 1, har givit en begränsad tid av dämpning av sjukdomen, men inte hindrat senare kroniskt progressivt förlopp. Blockad av adhesionsmolekyler på blod-hjärnbarriären har prövats i fas I-studier och givit viss effekt på magnetkameraförändringar. Blockad av TNF-alfa med en löslig biotekniskt framställd receptor gav paradoxalt nog upphov till ett ökat antal skov hos MS-patienter, till skillnad mot den positiva effekten av motsvarande behandling vid reumatoid artrit. Studier pågår med immunedreglerande cytokiner av typen interleukin-10, men data från dessa studier är ännu inte rapporterade.

Hälsoekonomiska studier av multipel skleros

FREDDIE HENRIKSSON

De nya läkemedel som under senare tid introducerats för behandling av sjukdomen Multipel Skleros (MS) har beroende på sina relativt sett höga priser satt hälsoekonomiska aspekter i fokus. Utvecklingen av ny teknologi, såsom nya läkemedel för behandling av MS, innebär ett antal ställningstaganden, såväl kliniska, etiska som ekonomiska. Hälsoekonomiska utvärderingar syftar till att belysa såväl kostnader som konsekvenser av olika interventioner och kan fungera som underlag vid beslutsfattande. Vissa studier av rent beskrivande natur, t ex studier av de samhällsekonomiska kostnaderna för sjukdom, jämför visserligen inte explicita alternativ men kan genom information om sjukdomens kostnader öka kunskapen om sjukdomen och de resurser som denna tar i anspråk.

Studier av de samhällsekonomiska kostnaderna för MS (cost-of-illness)-studier har visat att sjukdomen ger upphov till betydande samhällsekonomiska kostnader. Som exempel kan nämnas att den samhällsekonomiska kostnaden för MS i Sverige år 1994 uppgick till cirka 1,9 miljarder SEK. Indirekta kostnader till följd av produktionsbortfall är högre än direkta kostnader och direkta kostnader domineras av slutenvård vid sjukhus och sjukhem. Läkemedelskostnaderna har hittills varit marginella, men introduktionen av nya dyra läkemedel kommer att förändra situationen. Livskvalitetsstudier har visat att personer med MS generellt har betydligt lägre livskvalitet än såväl personer med andra kroniska sjukdomar som friska individer. Kostnadsstudier har visat att det finns ett positivt samband mellan kostnader och sjukdomens svårighetsgrad mätt som EDSS. Kostnaderna har också visat sig signifikant

högre när individen har ett skov. Det har också visat sig att möjligheten att förvärvsarbeta avtar med sjukdomens svårighetsgrad, och redan i sjukdomens milda fas är många patienter tvingade att ändra sin arbetssituation.

De ekonomiska utvärderingar som hittills gjorts av behandling med interferon-beta har visat mycket höga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY), dvs låg kostnadseffektivitet. Det är dock svårt att avgöra vad som är att anse som en samhällsekonomiskt försvarbar kostnad per QALY för en sjukdom som MS, eftersom vi har att göra med behandling av en svår kronisk sjukdom som ofta börjar tidigt i livet och som påverkar patienternas livskvalitet avsevärt. Det kan finnas anledning att acceptera höga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår, t ex i samma storleksordning som för dialyspatienter.

Det finns därtill ett antal faktorer som i framtida studier kan förbättra kostnadseffektiviteten för behandling av MS med interferon-beta. Om även indirekta kostnader och kostnader för anhörigvård tas med i kalkylen är det sannolikt att en intervention som påverkar progressionen av sjukdomen blir mer kostnadseffektiv jämfört med om dessa kostnader inte inkluderas. Bättre simuleringsmodeller, som tar hänsyn till framtida positiva effekter på både kostnader och livskvalitet beroende på långsammare sjukdomsprogression, kommer också att visa på bättre kostnadseffektivitet av de nya dyra läkemedlen. Det är också sannolikt att vi i framtiden kan förvänta dels lägre kostnader för dessa behandlingar och dels bättre effekter. Det krävs således fler studier för att undersöka kostnadseffektiviteten av nya interventioner för behandling av MS.

Program og deltakere

Anbefalingene ble utarbeidet på et terapiverksted arrangert av Läkemedelsverket i samarbeid med Statens legemiddelkontroll 27. og 28. april 1999 på Lejondals Slott i Bro i Sverige. Terapiverkstedet ble ledet av Jane Ahlqvist Rastad. Prosjektleder for Statens legemiddelkontroll var William Bredal.

På første dag ble følgende temaer diskutert (ordstyrere: Jan Hiller og Johan A. Aarli):

Etiologi

- Epidemiologi (innleder: Oluf Andersen)
- Immunpatogenese (innleder: Tomas Olson)
- Klinikk og diagnostikk (Rune Midgard)

Symptomatisk behandling av visse symptomer

- Spastisitet – ataksi (innleder: Jan Lycke)
- Urologiske symptomer (innleder: Anne-Charlotte Kinn)
- Kognitive problemer/asteni (innleder: Johan Aarli)
- Smerte (innleder: Sten Fredriksson)

Sykdomsmodifiserende behandling

- Interferoner (innleder: Magnhild Sandberg)
- Øvrige legemidler (innleder: Elisabeth Gulowsen Celius)

Evaluering av behandlingseffekt (innleder: Bodvar Vandvik)

Helseøkonomiske aspekter (innleder: Freddie Henriksson)

Forut for terapiverkstedet var diskusjonsgrunnlag distribuert til deltakerne i form av manuskripter forfattet av innleiderne. Manu-

skriptene, delvis i sammendrag, er gjengitt i vedlegg 1–11 til terapianbefalingen.

Første dag ble utkast til terapianbefalinger forfattet av følgende arbeidsgrupper:

- Gruppe 1. Symptomatisk behandling av visse symptomer (indikasjon, preparatvalg, diagnostikk og klinikk). Gruppeleder: Rune Midgard.
- Gruppe 2. Sykdomsmodifiserende behandling, relapsing-remitting. (Indikasjon, preparatvalg, patogenese). Gruppeleder: Magnus Wrethem.
- Gruppe 3. Sykdomsmodifiserende behandling, progressive former (indikasjon, preparatvalg og epidemiologi). Gruppeleder: Magnhild Sandberg.
- Gruppe 4. Evaluering av sykdomsmodifiserende behandling. Når skal man avbryte? Antistoffer. Ordstyrer: Jan Hillert.

Terapianbefalingene ble drøftet i plenum andre dag (ordstyrer: Magnhild Sandberg).

Deltakere

Lars Almersson, överläkare. Medicinsk klinik, Lasarettet, Lycksele.
 Oluf Andersen, sektionschef. Neurologiska kliniken, SU/Sahlgrenska, Göteborg.
 Antonie Beiske, overlege. Nevrologisk avdeling, Sentralsykehuset i Akershus, Nordbyhagen.
 Elisabeth Gulowsen Celius, overlege. Nevrologisk avdeling, Ullevål sykehus, Oslo.
 Sten Fredriksson, överläkare. Sektionen för Neurologi, Huddinge sjukhus, Huddinge.
 Marit Grønning, overlege. Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus, Bergen.
 Freddie Henriksson, M. Sc. Centrum för hälsoekonomi, Handelshögskolan i Stockholm, Stockholm.

Jan Hillert, överläkare. Neurologiska kliniken,
Huddinge sjukhus, Huddinge.
Anne-Charlotte Kinn, docent. Urologiska
kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.
Jörgen Kinnman, överläkare. Neurologmot-
tagningen, Länssjukhuset, Halmstad.
Jan Lycke, dr. Neurologiska divisionen, SU/
Sahlgrenska, Göteborg.
Svein Ivar Mellgren, professor. Nevrologisk
adeling, Regionsykehuset i Tromsø, Tromsø.
Rune Midgard, overlege. Nevrologisk avdeling,
Fylkesjukehuset i Molde, Molde.
Tomas Olson, professor. Neurologiska kliniken,
Karolinska sjukhuset, Stockholm.
Magnhild Sandberg, docent. Neurologiska
kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.
Peter Sundström, dr. Neurologiska kliniken,
Universitetssjukhuset, Umeå.
Bodvar Vandvik, professor. Nevrologisk
avdeling, Ullevål sykehus, Oslo.
Magnus Wrethem, specialistläkare.
Neurologiska kliniken, Universitetssjuk-
huset, Linköping.
Johan A. Aarli, professor. Nevrologisk avdeling,
Haukeland Sykehus, Bergen.

Fra Läkemedelsverket

Björn Arvidson, docent. Läkemedelsverket,
Uppsala.
Christina Brandt, informationssekreterare.
Läkemedelsverket, Uppsala.
Bertil Jonsson, Med. dr. Läkemedelsverket,
Uppsala.
Jane Ahlqvist Rastad, dr. Läkemedelsverket,
Uppsala.
Cecilia Ulleryd, apotekare. Läkemedelsverket,
Uppsala.

Fra Statens legemiddelkontroll

William Bredal, seniorrådgiver, Statens legemid-
delkontroll, Oslo.
Lars Gramstad, overlege. Statens legemiddel-
kontroll, Oslo.
Audun Hågä, avdelingsdirektør. Statens lege-
middelkontroll, Oslo.
Heidi Reinnel, konsulent. Statens legemiddel-
kontroll, Oslo.