

Eva Åkesson, ST-läkare

Sten Fredrikson, professor och överläkare; båda vid neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
(sten.fredrikson@neurotec.ki.se)

ABC om Multipel skleros

r Multipel skleros (MS) är en livslång sjukdom och en av de vanligaste orsakerna till neurologiskt handikapp hos unga vuxna i Sverige. Totalt beräknas det idag finnas ca 12 000 personer med MS i Sverige, vilket innebär att även läkare utanför »neurologområdet« kommer att stöta på frågor kring sjukdomen. Med den här artikeln vill vi presentera en översikt av sjukdomen och nya diagnostiska möjligheter, ge förslag på symtomlindrande behandling, som även kan användas av icke-neurologer, och ge en kort beskrivning av de nya förloppsmodifierande behandlingsalternativen. Behandlingsförslagen bygger på rekommendationer från Läkemedelsverket [1].

■ Symtom

Symtombilden vid MS brukar vara komplex och mångfasetterad [2, 3]. Det finns inget »MS-patognomont« symtom. Däremot finns det vissa symtom som bör leda tanken till MS. Med tanke på att de symtom som kan förekomma vid tidig MS inte sällan är diffusa och ofta även av övergående karaktär är det viktigt att överväga sjukdomen som diagnostiskt alternativ vid neurologiska besvär hos yngre. En korrekt och tidig diagnos av MS är viktig i flera avseenden för att patienten ska kunna handläggas och behandlas på rätt sätt. Flera patientundersökningar har betonat frustrationen över fördröjd diagnostik [4].

■ Utredning

Om MS misstänks ska patienten remitteras för neurologisk utredning. Eftersom det inte finns något för MS specifikt test grundar sig diagnosen på en kombination av klinisk bedömning, magnetkamera (MRI) av hjärnan och spinalvätskeundersökning. En noggrann anamnes och neurologisk undersökning utgör fortfarande grunden i diagnostiken, men MRI har på senare tid fått ökad betydelse. Det finns ingen »specifik« MS-bild på MRI, men lesionernas fördelning och omfattning kan ge en diagnostik med hög sensitivitet. Undersökningen bör utföras med kontrast (gadolinium) för att påvisa eventuella aktiva lesioner. Lumbalpunktion med spinalvätskeundersökning görs för att påvisa förhöjda nivåer av immunoglobulin i spinalvätskan, vanligen genom påvisande av oligoklonala band eller förhöjt IgG-index.

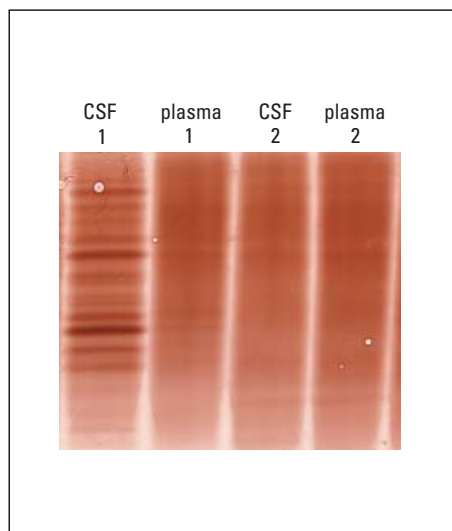
Då det finns tillstånd som kan imitera den fluktuerande multifokala karaktären hos MS är det viktigt att även övervä-

MS är en vanlig neurologisk sjukdom

Eftersom symtomen ofta är diffusa är det viktigt att ha MS i åtanke vid neurologiska besvär hos yngre personer.

Följande symtom bör väcka misstanke om MS

- Känselrubbing i en extremitet, ofta med relativt omfattande utbredning, är det vanligaste debutsymtomet.
- Neurologiska besvär som uppträder vid eller förrärs i värme, Lhermitte-parestesier med »elstötar« i armar och ben vid böjning i nacken samt dissocierad nystagmus är klassiska symtom. Var för sig är de ganska ovanliga debutsymtom.
- Synnervsinflammation, opticusneurit, associeras ofta med MS men är debutsymtom hos bara 20–25 procent. Börjar ofta som rörelsesmärta kring ett öga och följs av nedsatt synskärpa. Besvären håller i regel i sig under några veckor. Ofta men inte alltid är prognosen god.
- Balansbesvär och motoriska rubbningar är andra vanliga debutsymtom.



CSF 1 visar typiska oligoklonala IgG-band i spinalvätska vid MS, plasma 1 visar avsaknad av sådana band i plasma från samma patient. CSF 2 och plasma 2 visar normala förhållanden.

ga och utesluta andra diagnoser. MS-diagnosen bör därför ställas av läkare med god erfarenhet av neurologi.

■ Nya kriterier

Genom åren har olika kriterier för MS-diagnosen arbetats fram. En internationell expertgrupp har nyligen reviderat och förfinat de tidigare använda Poser-kriterierna [5]. De nu gällande kriterierna har fått namnet McDonald-kriterierna [6]. Basen i såväl de gamla som de nya kriterierna är att man för att kunna ställa diagnosen MS måste kunna påvisa spridning av patientens symtom i både tid och rum, liksom att man ska ha övervägt andra relevanta differentialdiagnoser. I de nya kriterierna, som är framtagna för att underlätta den kliniska diagnostiken och utredningsgången, har MRI-undersökning fått en mer specificerad och framträdande roll.

■ Klinisk bild

MS debuterar vanligen i 20–40-årsåldern. Sjukdomen kan också debutera i yngre och äldre åldrar, vilket dock är ovanligt, och man bör i de fallen vara extra vaksam på differentialdiagnoser. Kvinnor drabbas ungefär dubbelt så ofta som män. Ungefär 80 procent av patienterna insjuknar med skovvist förloppande sjukdom, »relapsing-remitting« (RR) MS. Hos flertalet av dessa patienter tillkommer förr eller senare en smygande försämring mellan skoven, sekundär progressiv (SP) MS. En mindre del av patienterna (15–20 procent) insjuknar med ett progressivt förlopp redan från debuten, primär progressiv (PP) MS.

Skov utgörs av övergående episoder med neurologiska symtom, som kvarstår mer än ett dygn. Symtom och försämring som varar kortare än 24 timmar (pseudoskov) kan bero på feber eller uttröttning och räknas inte som skov.

Samstämmiga studier har visat att det finns en ökad risk för skov i samband med infektioner [7]. Aktuella studier har däremot inte kunnat påvisa någon ökad risk för skov i samband med vaccination mot t ex influensa, hepatit B eller tetanus [8, 9].

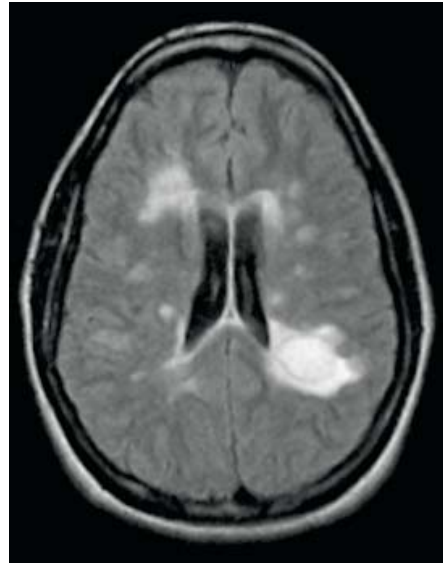
En fråga som ofta kommer upp är hur en graviditet påverkar en kvinna med MS. Det är känt att skovfrekvensen påtagligt minskar under graviditet (särskilt under tredje trimestern), medan den å andra sidan ökar under månaderna postpartum. Studier har dock visat att en graviditet på lång sikt inte påverkar patientens sjukdomsutveckling vare sig i positiv eller negativ riktning [8].

■ Behandling

Som nämnts finns det flera symtom som är vanliga och som bör föra tankarna till MS. Vi tar här upp några av dessa symtom samt ger förslag på förstahandsbehandlingar [1]. Många av dessa behandlingar kan i regel även icke-neurologer hjälpa patienterna med. Det är dock viktigt att ha i åtanke att alla besvär som uppträder hos patienter med MS inte behöver bero på grundsjukdomen!

Spasticitet. Vid MS dominerar spasticiteten i de nedre extremiteterna. Infektioner, t ex urinvägsinfektioner, eller sår kan förvärra spasticiteten liksom skov och vissa farmaka (inklusive interferon-beta). Basen i all spasticitetsbehandling är sjukgymnastik. Innan farmakologisk behandling inleds är det viktigt med en noggrann genomgång av patientens funktion. Många patienter är beroende av en viss kvarvarande spasticitet för att benen inte ska vika sig.

All spasticitetsbehandling innebär därför hela tiden en noggrann avvägning för att hitta rätt preparat och dosering. Farmakologisk behandling sker i första hand med baklofen eller diazepam. Om spasticiteten är fokal/regional kan intramuskulära botulinumtoxininjektioner vara värdefulla. Intra-



MRI-bild av hjärna visar typiska förändringar vid MS. MRI-undersökning har fått en alltmer framträdande roll i utredningen av MS-sjukdomen.

Ökad medvetenhet hos alla läkare om MS underlättar en korrekt tidig diagnostik och ger patienterna rätt vård redan från sjukdomsdebuten.

McDonald-kriterierna

Kliniska skov	Objektiva tecken på lesioner	Tilläggskrav
Två eller fler	Två eller fler	Inga. Kliniska hållpunkter tillräckliga.
Två eller fler	Ett	Spridning i rum på MRI (om positiv spinalvätska är MRI-kravet mindre strikt).
Ett	Två eller fler	Spridning i tid på MRI.
Ett	Ett	Spridning i rum <i>och</i> tid på MRI.
Inget (progression från debuten)	Ett	Positiv spinalvätskeundersökning <i>och</i> spridning i rum <i>och</i> tid på MRI <i>eller</i> fortsatt progress i ett år.

Diagnosalternativ enligt McDonald-kriterierna

- MS = uppfyller samtliga kriterier.
- Möjlig MS = uppfyller något av kriterierna, dock inte tillräckligt många för diagnosen MS.
- Ej MS = uppfyller inte kriterierna.

tekalit baklofen efter neurokirurgisk pumpinläggning kan vara av värde vid omfattande spasticitet i benen.

Ataxi av varierande grad förekommer vid MS. Ataxi är svårbehandlat, och effekten av nuvarande behandling tyvärr mycket begränsad. Grunden i behandlingen är att med hjälp av sjukgymnastik och arbetsterapi träna rörelsemönster och att ta fram kompensationsmetoder. Vid extremitetsataxi kan klonazepam och andra antiepileptika (karbamazepin, gabapentin och diazepam) prövas. Neurokirurgiska behandlingsförsök av tremor och ataxi vid MS ger sällan uppmuntrande resultat.

Smärta vid MS är ett symptom som tidigare inte uppmärksammats i så stor omfattning. Såväl neurogen som nociceptiv smärta är dock vanlig vid MS. Smärtan vid MS kan indelas i två huvudkategorier: akuta/paroxysmala och kroniska smärtsyndrom. Till den förstnämnda gruppen hör bland annat trigeminusneuralgi, där kliniken vid MS är densamma som vid den idiopatiska formen av trigeminusneuralgi, förutom att den vid MS förekommer vid äldre åldrar och oftare är bilateral än i idiopatiska fall. I övrigt kan även akut utstrålade smärta förekomma (kan vara debutsymtom vid MS).

Det vanligaste kroniska smärtsyndromet är kronisk dysestetisk extremitetssmärta, vanligen lokaliserad till benen. Den beskrivs oftast som brännande och kan vara associerad med förändrat temperatursinne. Besvären förvärras ofta nattetid. Smärtan är inte relaterad till graden av neurologisk funktionsnedsättning. Ursprunget anses vara spinalt. Denna typ av smärta är ofta svårbehandlad. Amitriptylin är standardbehandling.

Depression. Studier visar att ungefär hälften av patienterna med MS någon gång under sjukdomsförloppet utvecklar en klinisk depression. Flera studier har undersökt eventuella samband mellan depression och MS-sjukdomens svårighetsgrad, men några entydiga samband har inte kunnat påvisas. Depression vid MS bedöms ha en multifaktoriell bakgrund: dels som en reaktion på diagnosen, dels som en direkt konsekvens av sjukdomsprocessen som sådan i hjärnan. Behandling med antidepressiva är ofta framgångsrik.

Trötthet (fatigue) brukar ofta av patienter med MS anges som ett av de besvär som har det största negativa inflytandet på livskvaliteten. Fatigue ska skiljas från vanlig trötthet betingad av rent muskulär svaghet, och det är också viktigt att skilja den från trötthet och oföretagsamhet som kan vara uttryck för en depression.

Fatigue beskrivs ofta av patienterna som ett tillstånd som är mycket mer överväldigande och handikappande än vanlig trötthet och som i stor utsträckning påverkar det dagliga livet. Fatigue som inte har kunnat korreleras till ålder, kön eller MS-sjukdomens svårighetsgrad kan uppträda hos alla patienter med MS när som helst under sjukdomsförloppet. Tillståndet förvärras ofta av värme och fysisk aktivitet medan kyla i viss mån kan lindra besvären. Genesen till fatigue är i stort sett okänd. Fatigue med uttalad dagsömnighet kan ibland behandlas med modafinil.

Kognitiva symptom i samband med MS har på senare år fått ökad uppmärksamhet. Beroende på vilken mätmetod som används förekommer nedsatt kognitiv funktion hos 30–50 procent av undersökta personer. Kognitiva symptom kan uppträda redan tidigt i sjukdomsförloppet. Kognitiv svikt är till viss grad relaterad till sjukdomsprocessens utbredning i hjärnan. Graden av kognitiv störning korrelerar till lesionsvolymen på MRI-undersökningar, men man har inte funnit samband med

Observera

att alla besvär som uppträder hos patienter med MS inte behöver bero på grundsjukdomen.

Förslag till symtomatisk behandling vid MS

Spasticitet

sjukgymnastik	ibland köldbekämpning
baklofen (Baklofen, Lioresal) från 5 mg × 3 till 25 mg × 4	individuell dosering
diazepam (Stesolid) från 2 mg × 1–3 till 5 mg × 3	sedevande
intramuskulär injektion av botulinumtoxin	vid påverkan av isolerade muskelgrupper

Ataxi

sjukgymnastik och arbetsterapi, t ex redskap	ataxi är generellt svårbehandlad
klonazepam (Iktorivil) från 0,5 mg × 3 till 2 mg × 2–3	

Smärta, akut/paroxysmal

(t ex trigeminusneuralgi)
karbamazepin (Tegretol, Hermolepsin)
100 mg × 3 till 200 mg × 3

Smärta, dysestesi (t ex smärta i ben)

amitriptylin (Tryptizol, Saroten)
10 mg × 3 till 25 mg × 3

Depression

SSRI enligt sedvanlig dosering

Trötthet (skilj från depressionströtthet)

kyla, schemalagd vila
modafinil (Modiodal)
100 mg 1 × 1–2

Kognitiva symptom

information, neuropsykologisk utredning
kognitiv träning (kompensatoriska funktioner)

Miktionsbesvär/blåsrubbningar

tolterodin (Detrusitol) 2 mg × 2	
desmopressin (Minirin, Desmopressin)	max en gång per dygn
nässpray 10 µg/dos	

Sexuell dysfunktion

information
för män: sildenafil (Viagra),
alprostadil (Caverject, Bondil) tadalafil
(Cialis), vardenafil (Levitra)

motorisk handikappgrad. Det är viktigt att notera att patienter med MS inte behöver ha kognitiv påverkan trots långvarig sjukdom.

Miktionsbesvär/blåsrubbningar förekommer hos ca 80 procent av alla patienter med MS men är mer ovanligt som debutsymtom (hos ca 10 procent). Det vanligaste symptomet är frekventa, kraftiga urinträngningar på grund av ökad detrusoraktivitet. Vid miktionsbesvär hos patienter med MS ska urinvägsinfektion först uteslutas. Vid upprepade besvär bör även S-kreatinin bestämmas och förekomst av residualurin undersökas (t ex bladder-scan).

Målet med behandlingen är att minska besvären och skydda njurfunktionen. För att minska blåsans kontraktilitet används i första hand antikolinerga medel, t ex tolterodin, som minskar läckageepisoder och trängningar. Desmopressin nässpray ger tillfälligt sänkt diures. Det bör bara användas sporadiskt men kan vara till god hjälp i pressade situationer där läckage absolut inte får ske (t ex i samband med resa och liknande) eller till natten. När farmakologisk behandling är otillräcklig är ren intermitterent kateterisering (RIK) ett alternativ. Vid uttalade besvär bör urolog konsulteras.

Sexuell dysfunktion är vanlig hos MS-patienter av båda könen. Den sexuella funktionen styrs av ett komplext samspel mellan flera delar av centrala nervsystemet. Sexuella störningar förekommer också vid lindrig sjukdom. Ofta finns en korrelation till förekomsten av neurogena blåssymtom. Hos män är erektionsproblem det dominerande sexuella symptomet. Kvinnor kan besvärmas av nedsatt känsel eller dysestesi i underlivet och svårigheter att kontrollera urinblåsa och tarm, vilket kan störa den sexuella förmågan. Flera farmaka kan ha negativ inverkan på den sexuella funktionen, t ex ett flertal antidepressiva läkemedel, baklofen och karbamazepin.

Svåra skov som medför påtaglig funktionsstörning, t ex förlamning, kan behandlas med kortikosteroider. Steroidbehandling är däremot i regel inte aktuell vid lätta sensoriska skov. Förväntad effekt av steroidbehandling är en viss förkortning av skovet. Om det finns någon säker gynnsam långtidseffekt av kortison är dock oklart. Vid behandling ges vanligen infusion av metylprednisolon 1 g dagligen i tre dagar.

■ Förloppsmodifierande behandling

Den mest uppmärksammade händelsen inom MS-sjukvården under de senaste tio åren är registreringen av de första förloppsmodifierande behandlingarna. De ska skötas av neurologspecialist och beskrivs därför endast översiktligt. Det första interferon (IFN)-beta-preparatet registrerades i Sverige för diagnosen skovvist förlöpande MS i mitten av 1990-talet. För

närvarande finns fyra preparat registrerade i Sverige på indikationen förloppsmodifierande behandling av MS [1]. Tre av dessa är interferon-beta-preparat: Betaferon [11], Avonex [12] och Rebif [13]. Det fjärde är ett glatirameracetat, Copaxone [14, 15]. Interferon-beta är en naturligt förekommande cytokin med antivirala och immunmodulerande egenskaper. Glatirameracetat består av fyra aminosyror, vars sammansättning har likheter med myelin. Verkningsmekanismerna är inte helt klarlagda, men en hypotes är att preparatet har effekt på T-cellsnivå och dessutom bidrar till produktion av neurotrofa faktorer. De stora registreringsstudierna för respektive preparat visade en minskning av skovfrekvensen med ca 30 procent.

Nationella och internationella behandlingsrekommendationer har publicerats [1, 10], men vilka patienter som förväntas ha störst nytta av förloppsmodifierande behandling diskuteras fortlöpande. Generellt kan sägas att det nu framför allt är patienter tidigt i sjukdomsförloppet med kliniska och/eller parakliniska tecken till aktiv sjukdom, t ex täta skov, som är aktuella för behandling, medan en långvarig och stabil sjukdomsform utan tecken till aktivitet inte anses utgöra indikation för behandling [1].

Trots att mycket positivt har skett det senaste decenniet avseende omhändertagandet av patienter med MS – förlopps-

De flesta är ense om att

- MS-diagnosen bör ställas av läkare med erfarenhet av neurologi
- tidig diagnostik är ytterst viktig så att patienterna får rätt omhändertagande från början
- infektioner innebär ökad risk för skov
- MS inte är ett hinder för influensavaccination
- akut funktionshinderande skov kan behandlas med metylprednisolon

Åsikterna går isär vad gäller

- hur tidigt i sjukdomsförloppet förloppsmodifierande behandling bör inledas
- hur behandlingseffekten skall följas och utvärderas

Oklart är

- vilka långtidseffekterna (>10 år) av förloppsmodifierande behandling är

Läkemedel för förloppsmodifierande behandling av »skovvist förlöpande MS«

Preparat	Verksam substans	Administrationssätt	Standarddosering	Registrerat i Sverige år
Betaferon	IFN-beta-1b	Subkutant	0,25 mg (8,0 milj IE) varannan dag	1995
Avonex	IFN-beta-1a	Intramuskulärt	30 µg en gång per vecka	1997
Rebif	IFN-beta-1a	Subkutant	44 µg tre gånger per vecka	1998
Copaxone	Glatirameracetat	Subkutant	20 mg dagligen	2001

difierande behandlingsalternativ, förbättrad symtomatisk behandling och, inte minst, uppbyggnad av multidisciplinära nätverk av specialinriktade läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster, arbetsterapeuter, neuropsykologer – finns det många problem och frågor kvar att lösa. Effekten av den förloppsmodifierande behandling som finns är endast partiell, och det är långt ifrån alla patienter som har en sjukdomsbild där dessa preparat är effektiva. Många av de symtom som drabbar patienter med MS är trots nya farmaka svårbehandlade. Några viktiga utmaningar för MS-vården under kommande år är att hitta metoder för att kunna individualisera behandlingen, dvs hur man ska kunna förutsäga vilken patient som svarar på viss behandling, samt att hitta behandling för progressiv MS.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Information från Läkemedelsverket 1:2000 (Behandling av multipel skleros – rekommendationer) samt 3:2001 (Kompletterande behandlingsrekommendationer för multipel skleros). www.mpa.se
3. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
4. Fredrikson S. När och hur bör man informera om diagnosen vid multipel skleros – etiska överväganden. *Läkartidningen* 1989;86:3909-10.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
10. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
12. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
13. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
14. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. 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.
15. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:290-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

Medicinens ABC

beskriver avgränsade sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar. Artiklarna ska ge praktisk handledning och beskriva det aktuella kunskapsläget. Författare är läkare under utbildning tillsammans med handledare. Välkommen in med din artikel du också!

Särtryck

Läkartidningen

Artros är inte en enhetlig sjukdom utan snarare ett gemensamt slutstadium av olika orsaker. De viktigaste symtomen är ledsmärta, stelhet och inskränkt rörlighet, som leder till nedsatt funktion och handikapp.

Idag finns ingen behandling som kan bromsa artrosens fortskridande. Däremot finns det en rad behandlingar som kan minska smärtan och bidra till att bibehålla eller förbättra patientens funktion.

I en serie artiklar publicerade i Läkartidningen belyses artros i olika perspektiv. Dessutom speglas aktuell forskning.

Det häfte som har tagits fram omfattar nio artiklar på 33 sidor och kan beställas med kupongen nedan. Priset är 60 kronor

Artros



Beställer härmed.....ex
 av "Artros"

.....
 namn

.....
 adress

.....
 postnummer

.....
 postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker