

MS-VÅRDEN INTENSIFIERAS

Multipel skleros, MS, är en av de vanligaste orsakerna till neurologiskt handikapp hos unga. Sjukdomens orsak är ännu okänd.

Under senare år har en rad framsteg gjorts som ökat förståelsen av bakomliggande genetiska och immunologiska mekanismer. Diagnostiken har förfinats genom förbättrat utnyttjande av magnetkamera- och liquorundersökning.

Kunskapen om hur behandlingsförsök ska genomföras har förbättrats avsevärt, och för första gången har ett preparat som påverkar sjukdomsförloppet registrerats.

Diagnosen multipel skleros baseras på klinisk bild med symtom och statusfynd från olika delar av centrala nervsystemets, CNS, uppträdande vid olika tidpunkter. Olika kriteriesammanställningar har använts för att ställa MS-diagnosen, varav de vanligast använda under många år varit Schumacherkriterierna från 1965 [1]. Dessa baseras endast på kliniska fynd. För att kunna utnyttja laboratorieresultat, framförallt resultat från liquorundersökning och magnetkameraundersökning av hjärnan, MRT,

har diagnoskriterierna modifierats till de så kallade Poser-kriterierna, vilka nu är de internationellt mest använda [2].

Ett starkt stöd för MS-diagnosen är påvisandet av förändringar i liquor, CSF. De avvikelser som ses vid MS är lätt mononukleär pleocytos (hos cirka hälften av patienterna), förhöjt IgG-index (omkring 75 procent) samt oligoklonala IgG-band vid isoelektrisk fokusering av CSF (hos >95 procent) [3]. Det är viktigt att isoelektrisk fokusering utförs med optimal teknik, vilket inkluderar parallell undersökning av CSF och plasma, och visualisering av de oligoklonala banden med IgG-specifik antikroppsfärgning. Bara de band i CSF som saknar motsvarighet i plasma representerar lokal, intratekal immunglobulinsyntes [4].

Oligoklonala band i CSF ses vid en rad andra sjukdomar i CNS, t ex syfilis, aseptisk meningit, HIV-infektion, vaskuliter och neuroborrelios. Vid utredningen av MS-patienter är det därför viktigt att på vida indikationer utföra relevanta test för att utesluta sådana sjukdomar. Då >95 procent av MS-patienterna har oligoklonala band i CSF bör frånvaro av sådana leda till att andra diagnoser än MS ska övervägas.

Hörpelare i diagnostiken

Sedan introduktionen i början av 1980-talet har MRT kommit att bli en hörpelare i diagnostiken av MS. De flesta sjukliga processer i CNS åtföljs av förändringar i kvantitet och biokemiska förhållanden av vattenmolekyler, vilket avspeglas i avvikelser i MR-signalen. Hos patienter med klinisk MS ses praktiskt taget alltid (>95 procent) multipla högsignalerande lesioner i vita substansen i CNS vid undersökning med T2-viktad MRT, dvs sekvenser med lång repetitionstid och lång ekotid [5].

Däremot har det varit svårt att påvisa en korrelation mellan MRT-abnormaliteter i hjärnan (mätt med konventionell T2-viktad MRT) och kliniskt status hos MS-patienter. Även vid post mortem-undersökningar av MS-patienter påvisas ofta spridda lesioner i vita substansen som inte givit upphov till några symtom.

Man vet från histologiska studier att det finns en tämligen uttalad patologisk heterogenitet (ödem, demyelinisering, axonförlust etc) i de inflammatoriska härdarna som dock alla ser likadana ut på konventionell MRT. I studier där man undersökt MS-patienter var 4:e-6:e vecka har man funnit fem-tio nya lesioner i hjärnan för varje ny klinisk attack [6]. Den aktivitet som detekteras med MRT är således betydligt större än vad som uppenbaras av patientens symtom. I en studie som omfattade 281 MS-patienter fann man dock en svag, men signifikant, korrelation mellan antalet MRT-förändringar i hjärnan och graden av neurologiskt handikapp [7].

Kliniskt tysta MRT-lesioner, som ofta är lokaliserade periventrikulärt, påvisas även hos 60-75 procent av tidigare friska patienter som insjuknat i isolerade symtom som kan vara associerade med MS, t ex opticusneurit eller hjärnstamssymtom. I en studie följdes under fem år 89 patienter som endast haft en isolerad symtomepisod, och klinisk MS utvecklades hos 65 procent av patienterna med initiala MRT-förändringar i hjärnan jämfört med 3 procent av patienterna med en normal MRT [8]. MRT kan därför användas för att bedöma den framtida risken för klinisk MS hos sådana patienter, och för att välja ut de patienter som ska erbjudas MS-behandling (Figur 1).

Även om MRT har hög känslighet när det gäller att påvisa MS-lesioner är inte dessa förändringar specifika för MS. Liknande förändringar kan iakttas vid flera andra sjukdomstillstånd i CNS, exempelvis systemisk vaskulit, degenerativa sjukdomar och sarkoidos. Dessa är inte heller ovanliga hos friska individer över 50 år. Genom att inte bara ta hänsyn till förekomst av MRT-lesioner utan även lesionernas antal, utseende och lokalisering kan den diagnostiska träffsäkerheten för MS ökas. Om man kräver påvisande av tre eller fler högsignalerande lesioner, varav minst en periventrikulärt, för att klassificera en MRT-undersökning av hjärnan som »diagnostisk för MS», har sensitiviteten för MS beräknats till 87 procent och specificiteten till 92 procent, även när

Författare

STEN FREDRIKSON

docent, överläkare, universitetslektor

JAN HILLERT

med dr, överläkare

HANS LINK

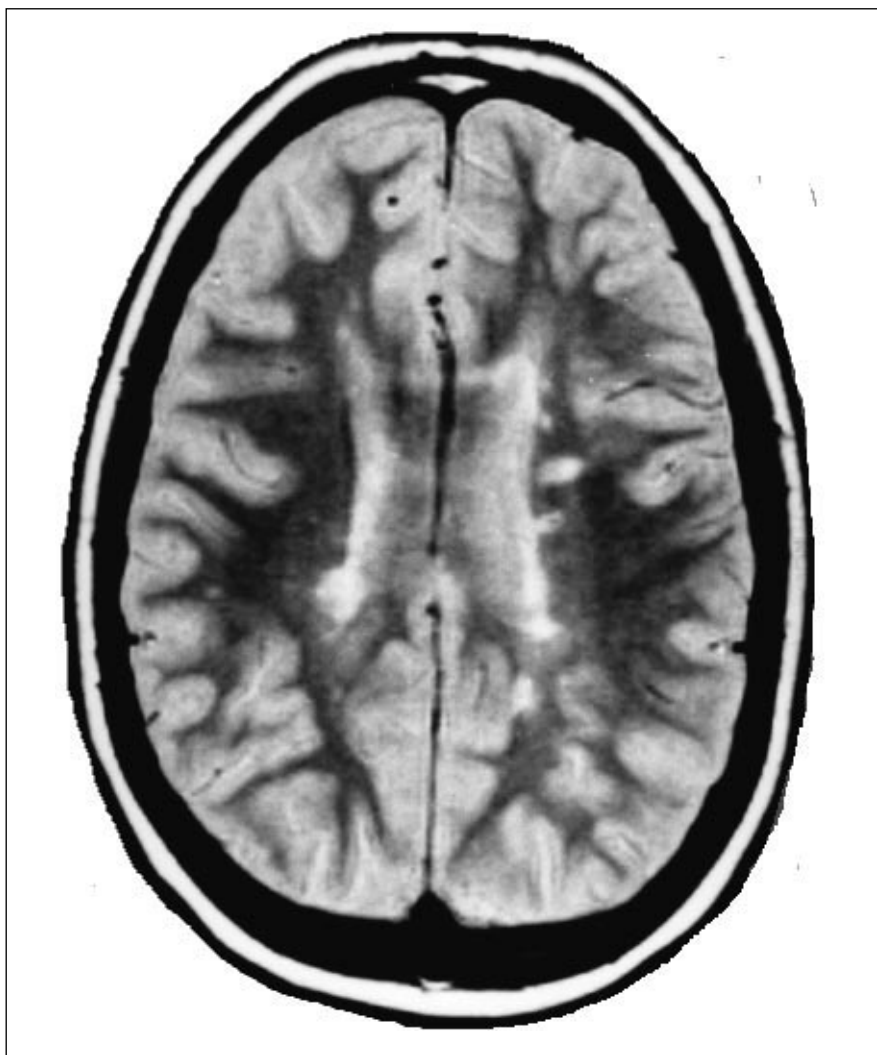
professor, överläkare; dessa vid MS-Centrum, sektionen för neurologi, neurologiska kliniken

MATS SÖDERSTRÖM

docent, överläkare, ögonkliniken

BENGT ISBERG

med dr, överläkare, röntgenavdelningen; samtliga Huddinge sjukhus.



Figur 1. Magnetotomografi, MRT, av hjärnan hos en 20-årig kvinna som tre veckor tidigare insjuknat i akut opticusneurit på vänster öga. Undersökning med transversell protondensitetsviktnad turbospinnneko visar multipla periventrikulära högsignalerande förändringar av multipel sklerosutseende. Patienten var tidigare helt frisk och neurologiskt status var normalt, förutom tecken på vänstersidig opticusneurit. Liquorprov visade pleocytos, förhöjt IgG-index och oligoklonala IgG-band utan motsvarighet i plasma. Patienten har senare utvecklat klinisk definitiv MS.

den evaluerande radiologen inte känner till patientens ålder eller klinik [9].

En viktig potential av MRT i relation till MS är möjligheten att studera den inflammatoriska sjukdomsprocessens dynamik in vivo. Genom att använda ett paramagnetiskt kontrastmedel (gadolinium-DTPA) har man visat att nedbrytning av blod-hjärnbarriären är en mycket tidig händelse i uppkomsten av nya lesioner. Vid MS har flera studier visat att kontrastuppladdade lesioner vanligtast påvisas i samband med klinisk försämring, och att dessa kan ses upp till två veckor innan motsvarande lesion påvisas med konventionell MRT eller ger kliniska symtom [10, 11].

Kvantifiering av lesioner

Vid MS har MRT hittills huvudsakligen använts för att påvisa förekomst av lesioner och analys av dessa avseende lokalisering och antal. Ytterligare en aspekt av MRT är kvantifiering av lesionerna genom volymetrisk analys. Stora förhoppningar ställs till sådana volymetriska metoder för att bättre kunna korrelera MRT-avvikelser till såväl kliniska som immunologiska variabler. MRT-kvantifiering användes som en »surrogatmarkör» för klinisk behandlingseffekt i en studie som visade att behandling med interferon-beta-1b minskade antalet MS-skov (se nedan) liksom antalet nya MRT-lesioner och volymen av dessa [12].

MRT ger således en ny möjlighet att med en non-invasiv metod studera MS-sjukdomens aktivitet och effekten av olika behandlingsmetoder. Det finns dock en risk att MRT används okritiskt. Det är viktigt att påpeka att enbart förekomst av MS-liknande MRT-förändringar inte är liktydigt med MS. Hänsyn måste tas till den samlade kliniska bilden, och samma kritiska omdöme måste användas vid bedömning av MRT-

fynden som vid bedömning av olika statusfynd vid den kliniska undersökningen av patienten. MRT är dessutom av värde för att exkludera tillstånd (varav många är behandlingsbara) som kan likna MS kliniskt.

Magnetresonansspektroskopi, MRS, kan användas för att studera biokemiska förändringar in vivo vid MS. Man har nyligen visat att MS-lesioner karakteriseras av ett ökat innehåll av lipider, vilket skulle kunna indikera demyelinisering, och en minskning av N-acetylaspartat (NAA), indikerande förlust av neuronal viabilitet [13].

Det finns förhoppningar att utvecklingen av nya MR-tekniker ska leda till ökade kunskaper om den biokemiska patologin vid MS.

Genetik

Den molekylärgenetiska revolutionen har hittills främst haft betydelse för förståelsen av typiskt genetiska sjukdomar, medan genetisk analys av multifaktoriella sjukdomar har släpat efter. På senare tid verkar det dock som om metodutvecklingen nått därhän att betydelsefulla framsteg även kan göras för de komplext orsakade folksjukdomarna. Det bästa exemplet på detta är insulinkrävande diabetes mellitus, IDDM, där man funnit starka belägg för betydelsen av minst sex olika gener eller specificerade kromosomala regioner [14]. Dessa framsteg har uppnåtts genom en kombination av analys av kandidatgener, s k genome search. Det sistnämnda innebär att flera hundra genetiska markörer spridda i hela genomet studeras hos syskonpar konkordanta för sjukdomen ifråga och deras föräldrar. Vid MS pågår flera sådana projekt, och de första analyserna förväntas bli presenterade under 1996.

Tvillingdata belägger ärftlighet

MS anses allmänt vara en multifaktoriellt orsakad sjukdom, och gener förefaller spela roll för mottagligheten. Ca 20 procent av personer med MS rapporterar MS-sjukdom i släkten. Detta är flera gånger mer än förväntat men är inte i sig bevis för ärftlighet. Säkra belägg härför får man dock ur tvillingdata. Konkordansen hos monozygota tvillingar är 31 och 25 procent och hos dizygota tvillingar 4,7 och 3,3 procent [15, 16]. Denna skillnad talar för att flera gener är inblandade.

Ett annat belägg för ärftliga faktorer betydelse vid MS är identifieringen av en sådan faktor i HLA klass II-regionen på den korta armen av kromosom 6 (6p21). Sedan länge har det varit känt att den serologiska specificiteten HLA-DR2 förekommer i ökad omfattning hos

FAKTARUTA 1

Stöd för virusetiologi vid MS

Liquorförändringar (mononukleär pleocytos, lokal immunglobulinsyntes inklusive oligoklonala band) delvis liknande dem vid aseptisk meningoencefalit.

Förhöjda nivåer av antikroppar mot ett flertal virus, främst mässling.

Infektioner utlöser MS-skov.

Experimentella och humana virusinfektioner kan orsaka sjukdomar som förlöper med lång inkubationstid, skovartat förlopp och demyelinisering i CNS.

Virala peptider och MBP-peptider förmår aktivera MS-patienters T-celler via identisk T-cellsreceptor.

MS-patienter jämfört med friska kontrollpersoner. HLA-DR2 motsvarar förekomsten av en specifik HLA-DR-DQ-haplotyp som (efter ingående alleler) i genetisk nomenklatur betecknas HLA-DRB1*1501,DRB5*0101,DQA1*0102,DQB1*0602. Denna vanliga haplotyp finns hos ca 60 procent av MS-patienter i norra och västra Europa och hos 25–30 procent av friska kontrollpersoner i samma regioner, och innebär en riskökning med 3–4 gånger för sjukdomen [17]. Hur stor betydelse denna faktor har jämfört med andra genetiska faktorer är dock oklart. Å ena sidan har ingen eller ringa effekt av HLA-generna märkts i syskonparanalys [18]; å andra sidan förefaller det finnas genetisk koppling i skandinaviska familjer [19, 20].

Det är likaså oklart på vilket sätt HLA klass II-gener påverkar uppkomsten av förmodat autoimmun sjukdom. Ökad risk för sjukdom kan tänkas orsakas av att potentiellt autoantigena peptider presenteras för immunsystemet på ett sätt som ökar risken för autoimmunitet.

Flera andra gener har studerats ingående för eventuell betydelse vid uppkomsten av MS. För de gener som kodar för T-cellsreceptorernas α - och β -kedjor har tidigare rapporterats såväl associationer som koppling [21, 22]. Omfattande studier under de senaste åren har dock misslyckats med att bekräfta dessa fynd [23, 24] och den allmänna uppfattningen är nu att dessa gener inte har någon betydelse vid MS. Situationen är liknande vad gäller immunglobulingenerna, där endast obekräftade och svaga associationer iakttagits [25] och syskonparanalys utfallit negativt [26].

Myelin-basiskt protein (MBP) är ett misstänkt autoantigen vid MS (se nedan). Efter ett par rapporter om association [27, 28] och även koppling [28] till MS har denna gen tilldragit sig stort intresse. Emellertid har ett stort antal ef-

terföljande studier inte kunnat bekräfta de tidiga misstankarna [29, 30].

De flesta bedömare anser således att, förutom HLA klass II, även andra gener har betydelse vid MS. Kännedom om dessa gener bör kunna belysa sjukdomens patogenes och utgöra en bas för nya behandlingsstrategier. Därför genomförs nu parallellt »genome search»-projekt i såväl USA och Kanada som Storbritannien, vid centra som har tillgång till stora grupper av syskonpar med MS. Även i Norden finns ett samarbete där möjligheten av ett regionalt genome search-projekt övervägs.

Virologi

Genom åren har ett flertal virus isolerats från patienter med MS, inklusive mässlingvirus och HTLV-I [31]. I senare studier har emellertid inget av hittills undersökta virus övertygande visats orsaka MS. En serie iakttagelser, sammanfattade i Faktaruta 1, håller dock hypotesen vid liv att ett ännu inte identifierat virus orsakar MS.

Studier från postinfektios encefalomyelit (PEM) har lärt oss att negativa resultat från in situ-hybridisering beträffande förekomst av viralt mRNA och immuncytokemi för virusproteiner i CNS inte utesluter virus som orsak. Vid detta tillstånd föreligger en virusfrankallad aktivering av makrofager och lymfocyter, inklusive ökad förekomst av T-celler som känner igen MBP. Dessa autoreaktiva T-celler antas finna vägen till CNS, där de framkallar en autoimmun encefalopati med betydande inslag av perivenulär demyelinisering.

Demyelinisering är även framträdande vid den encefalopati och myelopati som ledsagar aids. I CNS kan HIV påvisas i makrofager och mikroglia, och myelinskadorna antas orsakade av bl a tumörnekrosfaktor- α (TNF- α) och andra cytokiner som secernerats av dessa celltyper [32].

Virus kan också preferentiellt infektera oligodendroglia. Eftersom denna celltyp svarar för myelinnybildningen i CNS kan virusinfektion av oligodendrocyter leda till fokal demyelinisering. En sådan bild ses vid progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som orsakas av ett papovavirus [33].

MS-skov är ofta associerade till infektioner, som sannolikt mestadels utgörs av banala virusinfektioner drabbande luftvägarna [34]. En utbredd uppfattning, som återstår att bekräfta, är att infektioner med olika virus inducerar MS-skov genom att främja frisättningen systemiskt av proinflammatoriska cytokiner, t ex TNF- α och interferon- γ (IFN- γ), som aktiverar immunsystemet och underlättar inträdet för aktiverade T-celler till CNS, med demye-

linisering och kliniska symtom som följd.

Dessa exempel visar på några av de mekanismer genom vilka en virusinfektion kan åstadkomma myelinskador i CNS. Om den demyelinisering som kännetecknar MS också är sekundär till virusinfektion(er) återstår emellertid att visa.

Är MS en autoimmun sjukdom?

Denna fråga är fortfarande obesvarad. Flera skäl kan anföras som stöd för hypotesen att MS orsakas av ett abnormt immunsvaret som är riktat mot det egna myelinet (Faktaruta 2). De tidiga MS-lesionerna kännetecknas av härdformig demyelinisering i CNS. Härdarna innehåller rikligt med mikroglia, som representerar nervsystemets makrofager. MS-lesionerna omges av bräm av mononukleära celler, med dominans för makrofager som kan innehålla fagocyterade myelinfragment. T- och B-celler förekommer också i stort antal. Bland T-cellerna dominerar CD4-positiva celler i de akuta härdarna [35]. HLA klass II-molekyler kan inte påvisas i normal hjärnvävnad. Vid MS ses däremot riklig förekomst av mikroglia och makrofager som på sin yta uttrycker HLA klass II. Förekomsten av det tremolekylära komplexet (klass II-molekyl, peptidantigen, T-cellsreceptor [TCR]) i hjärnan skapar förutsättningar för effektiv presentation av myelinantigenfragment till CD4-positiva T-celler (Figur 2). Dessa kan därefter differentiera i två typer av effektorceller: inflam-

FAKTARUTA 2

Indicier för abnorm autoimmunitet vid MS

Obduktionsfynd: inflammatoriska celler (makrofager, CD4-positiva T-celler) omger områden med demyelinisering i CNS; lokal ökning av immunglobuliner och cytokiner (TNF- α , IFN- γ).

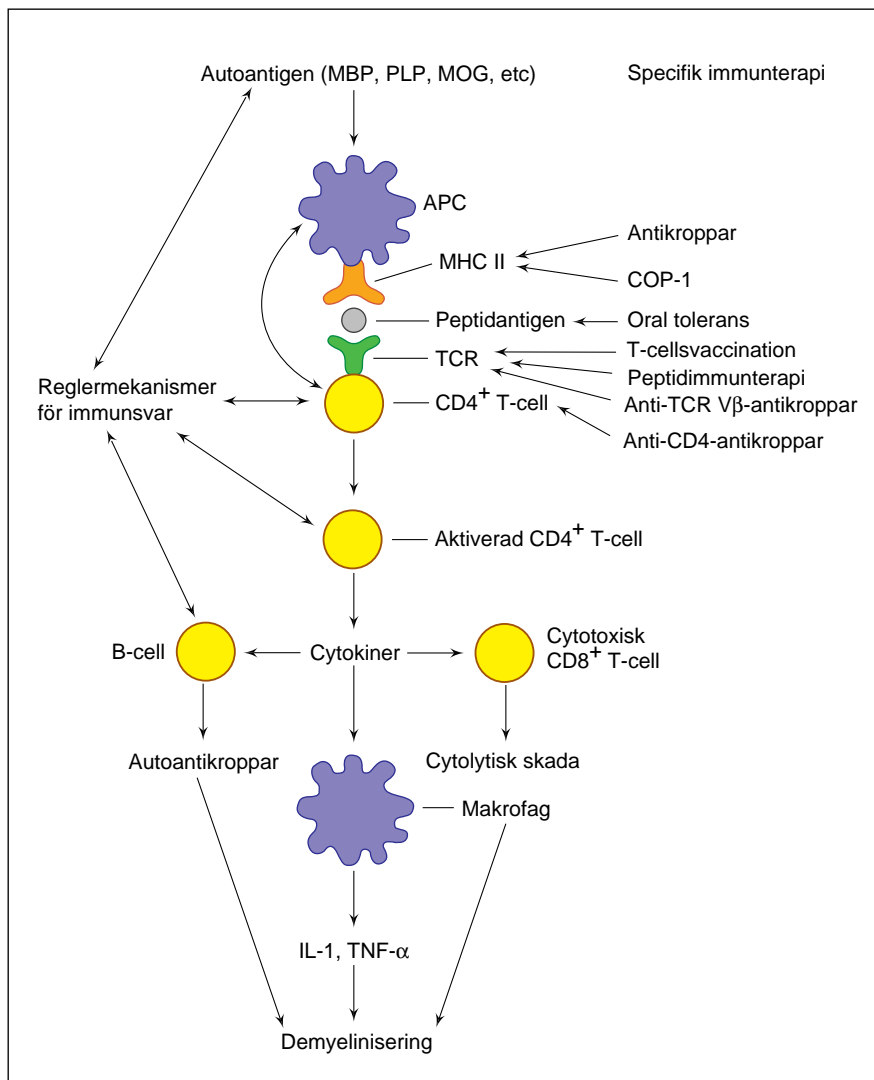
Ökad förekomst i blod av myelin-autoantigener (MBP, PLP, MAG, MOG), reaktiva mononukleära celler som uttrycker Th1- (IFN- γ , TNF- α) och Th2-cytokiner (IL-4, IL-6, IL-10) jämte TNF- β , perforin och TGF- β .

Liquorfynd: lokal ökning av mononukleära celler, immunglobuliner inklusive oligoklonala band, myelinautoantigen-reaktiva T- och B-celler, cytokiner.

HLA-association.

MS är vanligare bland kvinnor (1,6:1) och debuterar oftast i fertil ålder i likhet med flera andra autoimmuna sjukdomar.

Inokulation av myelinantigen + Freund's kompletta adjuvans ger experimentell allergisk encefalomyelit, EAE, som har histologiska och kliniska likheter med MS.



Figur 2. Schema över immunsvaret som förmodas medverka i immunpatogensen till multipel skleros, MS. Det tremolekylära komplexet (HLA klass II-molekyler på antigenpresenterande celler [APC] + peptidantigen + T-cellsreceptor [TCR]) erbjuder möjligheter till olika former av specifik immunterapi. Av dessa är injektionsbehandling med copolymer-1 (COP-1), induktion av tolerans genom oral tillförsel av bovint myelin, T-cellsvaccination, peptidimmunterapi samt behandling med antikroppar mot CD4 för närvarande föremål för kliniska prövningar vid MS.

matoriska Th1-celler som i sin tur aktiverar bl a makrofager, och hjälpar-T-celler (Th2-celler) som aktiverar specifika B-celler. De cytokiner respektive antikroppar som därvid bildas antas destruera målorganet för den autoimmuna attacken, dvs myelinet. Alternativt påverkar någon eller några av komponenterna i immunsvaret initialt oligodendrocyterna [36].

Flera oklarheter finns emellertid i detta scenario. Det är till exempel inte klarlagt vad som initierar demyeliniseringen vid MS och exakt hur den kommer till stånd. Det är till och med osäkert om den primära förändringen i en

akut MS-härd verkligen utgörs av ansamling av lymfocytiska celler eller om myelinfragmentering föregår rundcellsinfiltrationen [37]. Inflammationen som sådan i CNS är inte liktydig med demyelinisering utan ses vid talrika tillstånd som inte förlöper med demyelinisering (t ex akut och kronisk meningoencefalit, neurosarkoidos, CNS-lymfom). Förekomsten av mikroglia, som uttrycker HLA klass II-molekyler på sin cellyta, är inte specifik för MS och kan till och med ses vid icke-immunologiska tillstånd såsom Alzheimers sjukdom.

Mot uppfattningen att MS är en autoimmun sjukdom talar att generell immunosuppressiv behandling med t ex adrenokortikotropiskt hormon, ACTH, bijnjurebarksteroider, cyklofosfamid, azatioprin, ciklosporin eller mitoxantron inte har någon gynnsam inverkan på långtidsförloppet av MS. Däremot har immunosuppressiva mekanismer förknippade med normal graviditet ansetts ligga bakom den minskning i MS-skovfrekvens som registrerats under graviditet i en del retrospektiva studier.

En rad delvis spektakulära behandlingsformer som fokuserats på att inter-

ferera med det tremolekylära komplexets beståndsdelar (HLA klass II-molekyl, peptidantigen, TCR) har varit framgångsrika vid experimentell allergisk encefalomyelit (EAE) – en prototyp för T-cellsmedierad autoimmun sjukdom som används som MS-modell (Figur 2). Försök att överföra dessa behandlingar till MS-patienterna har däremot inte krönts med nämnvärd framgång. Behandlingsresultat från EAE, som framkallats med inokulation av myelinantigen på inavlade djur med höggradig restriktion av HLA klass II-antigen och TCR-användning för att känna igen ett mycket begränsat antal väldefinierade encefalitogena epitoper, är svåra att överföra till situationen vid MS. MS drabbar genetiskt kraftigt utvalda individer, har ringa eller ingen restriktion i TCR-användningen vid igenkänning av t ex MBP och saknar ett explicit »MS-antigen».

De nämnda behandlingsformerna befinner sig vid MS fortfarande på experimentstadiet, och det är osäkert om någon av dem kommer att få klinisk användning.

Utvecklingen av EAE kan också undertryckas genom ospecifik immunosuppressiv behandling med t ex ACTH och steroider, azatioprin, cyklofosfamid, ciklosporin och mitoxantron. Som redan nämnts har ingen av dessa substanser någon säkerställt gynnsam inverkan på långtidsförloppet vid MS, vilket har anförts som argument mot hypotesen om autoimmun patogenes vid MS.

Cytokiner

Cytokiner är lågmolekylära proteiner som produceras av leukocyter, kärlets endotelceller och många andra celltyper som medverkar i immunsvaret.

Till cytokiner räknas bl a interleukiner, interferoner, TNF och TGF- β . Flerparten cytokiner har multipla, biologiska effekter. Karakteristiskt för cytokiner är att de har en kort halveringstid och utövar sina effekter genom att på produktionsstället bindas till receptorer på målceller. Följaktligen ger studier av cytokinkoncentrationer i t ex serum eller CSF relativt osäker information och kan utfalla negativt trots att cytokinproduktionen kan vara ökad. Ett värdefullt alternativ till koncentrationsbestämningar är att demonstrera förekomst av cytokin-mRNA i vävnadssnitt eller i mononukleära celler anrikade från t ex blod eller CSF [38].

Vid MS är antalet Th1 (IFN- γ , TNF- β) och Th2(IL-4, IL-6, IL-10)-cytokin-mRNA uttryckande mononukleära celler i blod ökat [38-42]. I CSF är proportionen av dessa cytokin-mRNA-positiva celler ytterligare stegrad. Även anta-

let celler uttryckande mRNA för TNF- α , det immunsupprimerande TGF- β och det cytotolytiskt verkande perforinet är ökat i MS-patienters blod och CSF. Alla dessa cytokiner är således uppmodulerade vid MS. Uppreglering av IFN- γ och framförallt TNF- α korrelerar positivt till MS-skov och invaliditetsgrad, vilket talar för att dessa båda cytokiner har ogynnsam inverkan på förloppet vid MS [38, 42-45]. Detta är att förvänta med tanke på vad som tidigare är känt beträffande resultat av exogent tillfört IFN- γ till dessa patienter och effekterna av IFN- γ och TNF- α på immunsvaret [46]. Uppregleringen av TGF- β och IL-10 korrelerade till remission vid MS [38, 41]. Dessa båda cytokiner kan följaktligen förmodas verka skyddande vid MS.

Behandlingsalternativ fokuserade på att modulera cytokineffekter är såväl teoretiskt som praktiskt attraktivare än behandlingsformer som syftar till att interferera med de enskilda komponenterna i det tremolekylära komplexet.

Behandling

Under beaktande av de svårigheter och fallor som finns vid terapistudier för att påverka långtidsförloppet vid MS (Faktaruta 3) möttes rapporten om effekt av interferon-beta-1b (IFN- β -1b) vid skovvis förlöpande MS med stort intresse [47]. Hur effekten av IFN- β -1b medieras vid MS är okänt. Flera immunmodulerande mekanismer har föreslagits, bl a inhibition av HLA klass II-induktion av IFN- γ [48] och reduktion av cytokinfrisläpp från makrofager, t ex TNF- α [49].

Den studie som låg till grund för den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDAs godkännande av IFN- β -1b i USA för behandling av skovvis förlöpande MS innefattade 372 patienter och genomfördes som dubbelblind placebo-kontrollerad undersökning över två-tre år. Det aktuella IFN- β -preparatet är icke-glykosylerat och har i sin aminosyrrauppbbyggnad cystein på position 17 utbytt mot serin i stabilitetsökande syfte.

I studien inkluderades patienter med relativt mild handikappgrad (medelvärde 2,9 på EDSS-skalan enligt Kurtzke) och relativt kort sjukdomsduration (ungefär 4 år). Studien visade en lägre skovfrekvens (0,84 per år) i behandlingsgruppen som erhöll hög dos IFN- β -1b än i placebogruppen (1,27 skov per år, $P=0,001$). Detta motsvarar en 30-procentig reduktion av skovfrekvensen i den behandlade gruppen jämfört med placebogruppen [47].

MRT-undersökning av hjärnan för att följa behandlingseffekt har tidigare använts vid terapistudier, t ex i en nordamerikansk ciklosporinstudie,

FAKTARUTA 3

Svårigheter och vanliga brister hos behandlingsstudier vid MS

Variabelt och oförutsägbart kliniskt förlopp för den enskilde patienten.

Kliniska undergrupper av MS. Vid t ex skovvis förlöpande MS och primär progressiv MS har skillnader iakttagits på magnetkameraundersökning och vid patologisk undersökning. Dessa undergrupper kan förmodas skilja sig åt beträffande svar på läkemedel.

Frånvaro av lättillgänglig och billig laboratoriemetod för att mäta sjukdomsaktivitet. Magnetkameraförändringar korrelerar ej helt med kliniska symtom.

Skiftande behandlingseffekt kan förväntas beroende på när i sjukdomsförloppet behandlingen ges. Det är t ex mindre sannolikt med effekt vid sen behandling då permanenta skador kan ha uppstått.

Tendens till stabilisering (regression to the mean), dvs det förekommer en reduktion av skovfrekvens eller progressionshastighet efter inklusion i behandlingsstudie.

Svårighet att uppnå dubbelblindanalys vid utprovande av läkemedel med toxiska/tydliga bieffekter (falskt positiv/typ 1-fel).

Bristfällig klinisk metodologi med skattningsskalor som ej tillräckligt avslöjar och kan utvärdera handikapputveckling (falskt negativ/typ 2-fel).

Otillräckligt antal patienter i kontrollgrupper.

Uttalad placeboeffekt har påvisats hos MS-patienter, t ex i studier av steroider.

»Intention to treat«-studier nödvändiga för att undvika förvanskning av resultat orsakade av avhoppare.

Oklara primära behandlingsmål; skovfrekvens, handikapputveckling etc måste definieras före studien.

Multipla statistiska jämförelser i stället för primär effekttjämförelse med placebo-grupp.

Okänd etiologi; flertalet aktuella studier baseras på hypotesen att autoimmuna mekanismer ingår i patogenesen.

men därvid har någon påverkan på MRT-fynd ej kunnat påvisas. I IFN- β -studien iaktogs däremot en skillnad så tillvida att efter tre års behandling hade den totala lesionsarean ökat 17,1 procent jämfört med utgångsundersökningen i placebogruppen, medan MRT-förändringarna hade minskat med 6,2 procent i högdos-IFN- β -behandlad grupp.

Hos en undergrupp innefattande 52 patienter som genomgick MRT-undersökning var 6:e vecka uppträdde färre nya lesioner i behandlad grupp än i placebo-grupp ($P=0,0085$) [12].

Feber och rodnad är vanliga bieffekter

De vanligaste bieffekterna av IFN- β -behandlingen är feberreaktion några timmar efter injektionen, som ges subkutant varannan dag. Rodnad och irritation vid insticksstället och muskelvärk är andra vanliga symtom, vilka uppges avta efter några månaders behandling. I vilken utsträckning IFN- β ger psykiatrisk påverkan är oklart. I den nordamerikanska studien förekom fem självmordsförsök, varav ett fullbordat suicid i gruppen som erhöll högdos IFN- β -behandling. Det har påpekats [50] att detta kan vara sjukdomsrelaterat snarare än IFN- β -relaterat, då nordamerikanska studier påvisat 7,5 gånger högre självmordsfrekvens hos MS-patienter än hos normalpopulationen [51].

Den ovan refererade IFN- β -studien var ej upplagd för att påvisa skillnader i utveckling av handikappgrad som primär effektvariabel.

Nya studier för att klargöra läkemedlets effekt på handikapputvecklingen pågår. En annan studie från Nordamerika, som ännu ej är publicerad, har påvisat gynnsam effekt av en annan interferon-beta-preparation som givits intramuskulärt.

I Sverige och i EU finns sedan december 1995 IFN- β -1b (Betaferon) registrerat för behandling av patienter med skovvis förlöpande MS.

Sammanfattning

Omhändertagandet av MS-patienter genomgår en radikal förändring. Från att tidigare ha präglats av sen diagnostik och terapinihilism, har modern MS-vård intensifierats enligt flera huvudlinjer:

Förbättrade diagnostiska metoder möjliggör tidig och säkrare diagnos. Adekvat utförd MRT kan karakterisera och kvantifiera MS-lesionernas utbredning och aktivitet. MRT-kvantifiering har blivit den första laboratorieundersökning som kunnat användas som »surrogatmarkör» för att studera läkemedelseffekter på de inflammatoriska lesionerna i CNS.

Genom applikation av moderna, genetiska, immunologiska och molekylärbiologiska metoder på kliniskt väldefinierade och homogena patientgrupper, där hänsyn tagits till kliniska undergrupper, skapas möjlighet för bättre karakterisering av patogenetiska uppkomstmekanismer vid skovvis förlöpande MS och primärt kronisk progressiv MS.

Ny kunskap om hur studier av läkemedelseffekter på långtidsförloppet vid MS ska genomföras har erhållits under senare år, och kan om den appliceras på adekvat antal patienter ge besked om olika terapiers effektivitet. Härigenom

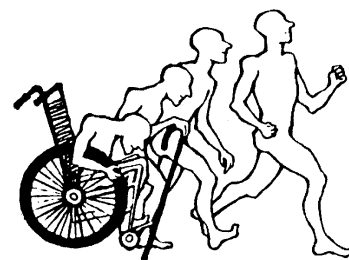
kan tidigare års terapikaos baserat på studier av heterogena och små patientgrupper undvikas. Då de nya terapier som står för dörren saknar tradition bland behandlande läkare och ofta har mångfacetterat effektspektrum, kan enheter med specialintresse för MS utgöra resurscentrum vid introduktion av nya terapier.

terferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.

Fullständig litteraturförteckning kan erhållas från docent Sten Fredrikson, Neurologiska kliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Litteratur

2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
4. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernadi G, Cogato I, Fredman P, Fredriksen J et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 897-902.
7. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DAS, Thompson AJ et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995; 45: 255-60.
8. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DPE, Kelly MA, Francis DA et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 135-46.
12. Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
15. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-5.
20. Hillert J, Käll T, Vrethem M, Fredrikson S, Ohlson M, Olerup O. The HLA-Dw2 haplotype segregates closely with multiple sclerosis in multiplex families. *J Neuroimmunology* 1994; 50: 95-100.
30. Wood NW, Holmans P, Clayton D, Robertson N, Compston DAS. No linkage or association between multiple sclerosis and the myelin basic protein gene in affected sibling pairs. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 1191-4.
39. Link J, He B, Navikas V, Palasik W, Fredrikson S, Söderström M et al. TGF- suppresses autoantigen-induced expression of pro-inflammatory cytokines but not of IL-10 in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1995; 58: 21-35.
43. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor- α and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 467-72.
45. Rieckmann P, Albrecht M, Kitzel B, Weber T, Tumani H, Brooks A et al. Tumor necrosis factor- α messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 1995; 37: 82-8.
46. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: Exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1097-102.
47. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. In-



REHABILITERING

Särtryck av en serie i
Läkartidningen 1993-94

Rehabilitering betyder i vanligt språkbruk återanpassning till ett normalt liv. Ofta används dock begreppet i den snävare betydelsen återanpassning till yrkeslivet.

Det finns ingen skarp gräns mellan att behandla och rehabilitera. Allt kliniskt arbete syftar ytterst till att främja ett normalt och självständigt liv.

En rad olika aspekter på rehabilitering i vid bemärkelse redovisades i *Läkartidningen* under 1993-1994. De 27 artiklarna har nu samlats i ett 96-sidigt häfte med färgomslag. Det kan beställas med kuponen nedan.

Pris 85 kronor. Vid 11-50 ex 77 kronor, vid högre upplagor 73 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Rehabilitering

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19