

Påbörja interferon beta-behandling redan efter den första MS-attacken

I Läkartidningen 39/00 diskuteras under rubriken »Ska man alltid berätta allt« svårigheterna att hantera prognostiken. Författarna presenterar goda argument för nödvändigheten av att ersätta den paternalism som tidigare präglat patient-läkarrelationen med respekt för patientens självbestämmande [1].

MATS SÖDERSTRÖM

docent, överläkare, ögonkliniken och MS Centrum, Huddinge Universitets-sjukhus.

II Eftersom en av författarna är ögonläkare väljer man två ögonsjukdomar för att exemplifiera sitt resonemang: ögonmelanom och synnervsinflammation (opticus-neurit).

Man påminner om att opticus-neurit kan vara det första symtomet på den allvarliga neurologiska sjukdomen multipel skleros (MS). Det etiska dilemmat är huruvida läkaren skall belasta patienten med detta samband, om det nu i stället kanske skulle röra sig om en enstaka sjukdomsperiod.

Problemet med hur man skall hantera isolerade neurologiska bortfallssymtom med känd koppling till MS, exempelvis opticus-neurit, dubbelseende, ansiktsförlamning, regionala känselstörningar etc, är väl känt och har utförligt diskuterats även i Läkartidningen, bl a av Sten Fredrikson från vår egen klinik [2].

Tidigare motvilja diskutera MS-samband

Inte minst bland ögonläkare har det nog åtminstone tidigare funnits en allmän inställning att inte närmare diskutera kopplingen mellan opticus-neurit och MS. Argumenten för att inte »avslöja« har varierat.

Den mer officiella motiveringen har ofta varit att undvika en obehaglig sanning: Varför belasta patienten med utsikten att eventuellt drabbas av MS om/när denna risk sannolikt är liten, när det inte går att förutsäga vilka patienter som har störst risk att utveckla MS, och när det ändå inte finns någon behandling att erbjuda?

Andra förklaringar finns säkert också, exempelvis läkarens egen oro och ångest inför MS-sjukdomen, bristande empati men framför allt bristande kunskap. I en intressant artikel som diskuterade just informationen kring opticus-neurit påpekas: »It is also the doctor's obligation to be knowledgeable and

well-informed about optic neuritis and multiple sclerosis to avoid rationalizing nondisclosure as a refuge from ignorance about the disease« [3].

Självklart att informera, men hur?

Att patientens autonomi skall respekteras är självklart. Likaså att den insikt i patientens sjukdomstillstånd som en läkares fynd i kombination med dennes kunskaper ger vid exempelvis undersökningen av en patient med opticus-neurit är att betrakta som patientens egendom.

I Socialstyrelsens MARS-dokument om opticus-neurit argumenteras för en inställning som bygger på patientens rätt att bli fullt informerad om sin sjukdom. Att man skall informera är således självklart. Hur man informerar en patient om en allvarlig sjukdom är svårare, men får anses vara en del av läkekonsten.

Vad är MS?

Jag tror dock att en stor del av det som ibland uppfattas som etiskt problemfyllt i handläggandet av exempelvis opticus-neurit i själva verket handlar om bristande kunskap om MS. De senaste årens intensiva forskning har genererat nya kunskaper, och för första gången har vi nu tillgång till bevisat effektiva behandlingar vid MS [4].

MS är den vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos yngre vuxna i vårt land, där det finns minst 15 000 patienter. De direkta och indirekta kostnaderna för MS i Sverige uppskattades nyligen överstiga 5 miljarder kr årligen.

MS uppfattas allmänt idag som en autoimmun sjukdom orsakad av en kombination av ärftliga faktorer och omgivningsfaktorer (exempelvis virusinfektioner), där nervvävnadsantigen i det centrala nervsystemet (CNS) angrips med skador på myelin och axoner som konsekvens.

MS är en allvarlig sjukdom som obehandlad resulterar i fysiskt och intellektuellt handikapp hos en majoritet av patienterna. Dock diagnostiseras MS vanligen innan konsekvenserna av sjukdo-

men blivit alltför omfattande. På senare år har utvecklingen och tillgängligheten av magnetkameran (MRT, magnetisk resonanstomografi) underlättat diagnostiken av MS.

Tre vanliga symtomkomplex

Symtomen är högst varierande, men sjukdomen debuterar ofta som ett akut demyeliniserande syndrom. Tre vanliga sådana symtomkomplex är akut ensidig opticus-neurit, akut hjärnstamssyndrom och partiell transversell myelit. Av dessa debutsymtom är opticus-neurit det mest väl undersökta.

En rad studier har övertygande visat att de patienter som har MRT-förändringar i hjärnans vita substans utanför synnerven, dvs en kliniskt tyst spridning av sjukdomen, löper mycket stor risk att snabbt utveckla nya neurologiska bortfall [5], Tabell I. Även graden av MRT-förändringar (antalet lesioner, förekomst av kontrastladdande lesioner, volymen av förändringar m m) är korrelerad med risken för nya skov, men också med graden av neurologiskt handikapp vid uppföljning efter 10 år [6], Tabell II.

Vår egen forskning har visat att mer än 50 procent av de opticus-neuritpatienter som hade både MRT-förändringar (>2 lesioner i hjärnan) och oligoklonala band i likvor utvecklade kliniskt definitiv MS inom ett år genom nytt skov i en annan skadelokal än synnerven. Tvärt-

När det gäller patienter med misstänkt MS är det lika självklart att hjälpa dessa till en korrekt diagnos och behandling som det är att hjälpa exempelvis diabetiker, hypertoniker och astmapatienter.

Tabell I. Magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan hos patienter med akuta demyeliniserande syndrom är prognostisk för utvecklingen av kliniskt definitiv multipel skleros. Tabellen visar andelen patienter med akuta demyeliniserande syndrom som utvecklade kliniskt definitiv multipel skleros i relation till förekomst av MRT-förändringar (MRT+) respektive avsaknad av MRT-förändringar (MRT-). MRT+ är definierad som en eller flera högsignalerande T2-lesioner, minst 3 mm stora och belägna i typiskt område i hjärnans vita substans.

Författare	MRT+	Andel, procent	MRT-	Andel, procent	Uppföljningstid, år
Morrisey et al 1993 [13]	37/57	65	1/32	3	5
ONTT 1997 [14]	67/149	45	32/202	16	5
Jacobs et al 1997 [15]	16/42	38	5/32	16	6
O'Riordan et al 1998 [6]	45/54	83	3/27	11	10
Söderström et al 1998 [5]	42/75	56	5/41	12	6
Ghezzi et al 1999 [16]	37/71	65	0/31		8

Tabell II. Magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan hos patienter med akuta demyeliniserande syndrom är prognostisk för utvecklingen av kliniskt definitiv multipel skleros (CDMS) och graden av neurologiskt handikapp efter 10 år. Tabellen visar andelen patienter med akuta demyeliniserande syndrom som utvecklade kliniskt definitiv multipel skleros samt graden av neurologiskt handikapp i relation till antalet MRT-förändringar. EDSS = skattningsskala för neurologiskt handikapp från 0–10, där >3 representerar rörlig patient med måttligt handikapp, och >5,5 representerar handikapp som kräver gånghjälpmedel (käpp, kryckkäpp). Från [6].

Antal MRT-lesioner	0	1	2–3	4–10	>10					
Antal patienter	27	3	16	15	20					
	Antal	Andel, procent	Antal	Andel, procent	Antal	Andel, procent	Antal	Andel, procent	Antal	Andel, procent
CDMS	3	11	1	33	14	87	13	87	17	85
EDSS>3	0		0		5	31	4	27	14	75
EDSS>5,5	1	4	0		2	13	3	20	7	35

emot hade ingen av patienterna som saknade såväl MRT-förändringar som oligoklonala band utvecklat MS vid uppföljning efter sex år [5].

Detta betyder att man med hjälp av två enkla och allmänt tillgängliga undersökningsmetoder, MRT och likvorprov, kan erhålla viktig och träffsäker prognostisk information om det framtida förloppet efter en akut opticus-neurit [5], Figur 1, Figur 2. Rimligen gäller detta även patienter med andra kliniska isolerade syndrom.

Att utreda patienter med akuta demyeliniserande syndrom är således nödvändigt för att kunna bedöma vilka patienter som löper stor risk att få en allvarlig sjukdom, men lika viktigt är att dessa utredningar kan leda till ett lugnande besked för ett stort antal patienter

Definitionen av MS har ändrats

De förbättrade möjligheterna att diagnostisera MS har förändrat definitionen av sjukdomen. Historiskt har den kliniska MS-diagnosen baserats på anamnes och statusfynd som indikerat »spridning av sjukdomen i tid och rum« [7]. En isolerad opticus-neurit är enligt denna definition inte MS. Men eftersom MRT nu redan vid det första skovet kan påvisa spridning av sjukdomen »i tid och rum« behövs nya diagnoskriterier.

Arbetet med att ta fram sådana nya kriterier pågår internationellt och i dessa kommer säkert MRT att spela en viktig roll. I själva verket finns det vetenskap-

ligt sett ingen anledning att göra någon skillnad mellan en MS-patient som haft en attack och en MS-patient som haft två attacker. Detta desto mer som MS-sjukdomen sannolikt bryter ut i mycket unga år, men sedan har en lång (sannolikt mångårig) kliniskt tyst period. Det inflammatoriska och destruktiva angreppet på CNS är dock högradigt aktivt innan slutligen sjukdomen blir kliniskt overt genom exempelvis en akut opticus-neurit.

Tidig diagnos och behandling

1. A priori skall effektiv behandling av MS initieras innan irreversibel skada uppstått i CNS. Flera studier har visat att olika behandlingar ofta haft bäst effekt hos patienter i den tidiga sjukdomsfasen.

2. Obehandlad har MS i allmänhet ett allvarligt förlopp. En klar majoritet av patienterna utvecklar progressiv sjukdom – omkring 50 procent efter 10 år och 90 procent efter 25 år [8]. Eftersom sjukdomen vanligtvis diagnostiseras i 25–30-årsåldern kommer de flesta patienter att vara märkta av sin sjukdom vid 50–60 års ålder.

3. Motivet för tidig immunmodulerande behandling stöds även av experimentella studier. Under den kontinuerliga inflammatoriska process som karakteriserar MS presenteras olika CNS-antigen för immunsystemet. Detta har visats leda till ett bredare och mer diversifierat autoimmunt svar. Denna process kallas epitop spridning och kan potenti-

ellt göra immunologiskt aktiva behandlingar mindre effektiva över tiden.

4. MRT har visat att MS-sjukdomen är högradigt aktiv redan från början. Typiskt motsvaras varje kliniskt skov av ca 10–20 nya inflammatoriska lesioner iakttagbara med MRT, »MRT-skov« [9].

5. MRT-undersökningar har även visat att MS-patienter med relativt kort sjukdomsduration och endast måttligt funktionshinder har en påtaglig hjärnatrofi, och att denna atrofi redan under en kort uppföljningstid progredierar påtagligt [10]. Belägg finns för att behandling med interferon beta (Avonex) kan bromsa upp denna atrofi [10].

Behandling av MS

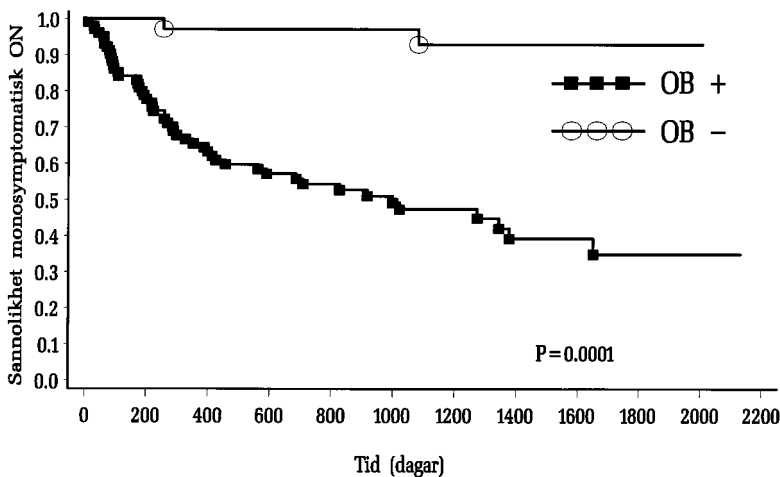
Sedan ett par år finns för första gången bevisat effektiva läkemedel mot MS. I Sverige finns tre rekombinant framställda interferon beta-preparat registrerade: Avonex, som är interferon beta-1a i dosen 30 µg som ges en gång i veckan intramuskulärt; Rebif, som är interferon beta-1a i doserna 22 och 44 µg som ges tre gånger i veckan subkutant; samt Betaferon, som är interferon beta-1b i dosen 250 µg som ges varannan dag subkutant.

De tre preparaten skiljer sig således åt vad gäller dos, administrationssätt och injektionsfrekvens, men även vad gäller formulering, glykosylering och risken för uppträdande av neutraliserande antikroppar efter en tids behandling. Avo-

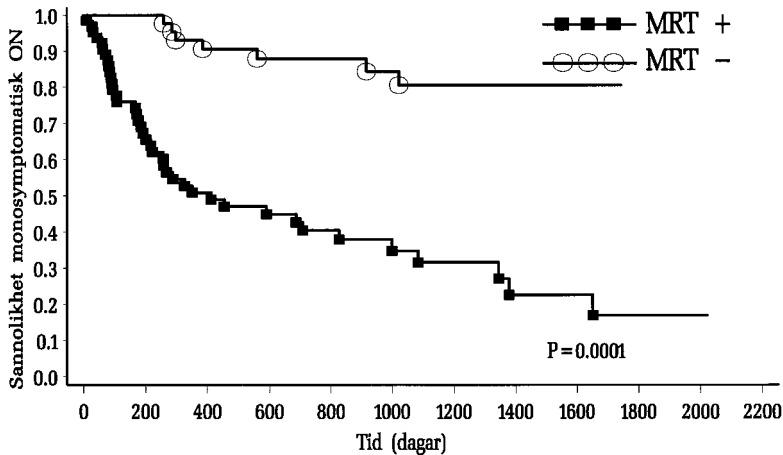


Annons

Annons



Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över sannolikheten att förbli monosymtomatisk efter akut opticus-neurit i relation till närvaro (OB+) eller frånvaro (OB-) av oligoklonala IgG-band i CSF. Från [5].



Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över sannolikheten att förbli monosymtomatisk efter akut opticus-neurit i relation till närvaro (MRI+) eller frånvaro (MRI-) av ≥ 3 högsignalerande lesioner i hjärnans vita substans påvisade med magnetisk resonanstomografi. Från [5].

nex och Rebif är identiska med det i kroppen naturligt förekommande interferon beta, medan Betaferon är icke-glykosylerat och modifierat vad gäller aminosyresekvensen.

Betydelsen för den kliniska effekten av dessa skillnader är omtvistad. Enligt läkemedelsmyndigheternas bedömning, avspeglad i SmPC, är de tre preparatens kliniska effekt överlag lika vid skovvist förloppande MS. Behandling med interferon beta minskar antalet nya skov med omkring en tredjedel och bromsar utvecklingen av MS-handikapp. Därutöver är Betaferon som enda preparat registrerat för behandling av sekundärt kroniskt progressiv MS.

CHAMPS-studien

Alldeles nyligen kom så klara belägg för att tidigt insatt behandling med interfe-

ron beta-1a (Avonex) gynnsamt påverkar MS-sjukdomen. I den sk CHAMPS-studien (Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) [11] inkluderades 383 patienter, 18–50 år, som insjuknat i ett väl definierat akut demyeliniserande syndrom (opticus-neurit, hjärnstamssyndrom eller partiell transversell myelit) samtidigt som MRT påvisat två eller fler högsignalerande lesioner >3 mm i hjärnan.

Efter en inledande kur med högdos kortison intravenöst (1 g metylprednisolon iv i 3 dagar, följt av prednisolon 1 mg/kg peroralt i 11 dagar), randomiserades patienterna till Avonex 30 µg intramuskulärt en gång per vecka eller placebo.

Studiens primära effektmått var utvecklingen av kliniskt definitiv MS, definierat som uppträdandet av ett nytt

MS-skov representerande en ny skadelokal. Sekundärt effektmått var resultat från T1- och T2-viktad MRT, gjord före behandlingsstart och efter 6, 12 och 18 månaders behandling.

Studien var tänkt att löpa över tre år men avbröts när alla patienter följts i minst 18 månader. Anledningen var en tydligt positiv behandlingseffekt enligt förutbestämda kriterier i den förplanerade interimsanalysen [11].

Utvecklingen av definitiv MS visas i Figur 3. Efter tre år hade 35 procent av de interferon beta-behandlade patienterna utvecklat definitiv MS jämfört med 50 procent av placebo gruppens patienter (rate ratio 0,56; 95 procentens konfidensintervall 0,38–0,81, p=0,002).

Behandling med Avonex resulterade således i en 44-procentig minskning av utvecklingen av kliniskt definitiv MS.

Effekten mätt med MRT var lika övertygande. Jämfört med placebo patienterna hade Avonex-patienterna en relativ minskning av volymen MRT-lesioner i hjärnan (p<0,001), färre nya eller växande lesioner (p<0,001) och färre kontrastladdande lesioner (p<0,001).

Avonex var uppenbarligen väl tolererat och endast de kända influensaliknande biverkningarna uppträdde hos 54 procent av interferon beta-patienterna mot 26 procent av kontrollerna. Ingen patient avbröt studien på grund av avvikande laboratorievärden. Incidensen av neutraliserande antikroppar var endast 1–2 procent hos interferon beta-gruppen, vilket är en ovanligt låg siffra jämfört med tidigare studier.

Hur bör resultaten tolkas?

Hur skall man nu tolka dessa resultat? Har CHAMPS-studien visat att Avonex-behandling gynnsamt kan påverka MS eller att MS-utvecklingen kan förhindras? Distinktionen kan förefalla semantisk men är inte helt ointressant. Personligen anser jag att de patienter som inkluderades i studien alla hade definitiv MS då de, förutom ett typiskt demyeliniserande syndrom, också hade minst två kliniskt tysta MRT-lesioner i hjärnan.

CHAMPS-studien har således demonstrerat att behandling med Avonex är effektiv och gynnsamt kan påverka MS-sjukdomen genom att ge en 44-procentig minskning av skovutvecklingen och en tydlig reduktion av inflammatoriska förändringar i hjärnan iakttagbara med MRT.

Resultaten i CHAMPS-studien förefaller ännu mer imponerande än de som visats för samma läkemedel hos patienter med etablerad skovvist förloppande MS, vilka i genomsnitt hade 5–6 års längre sjukdomsduration [12]. Det är

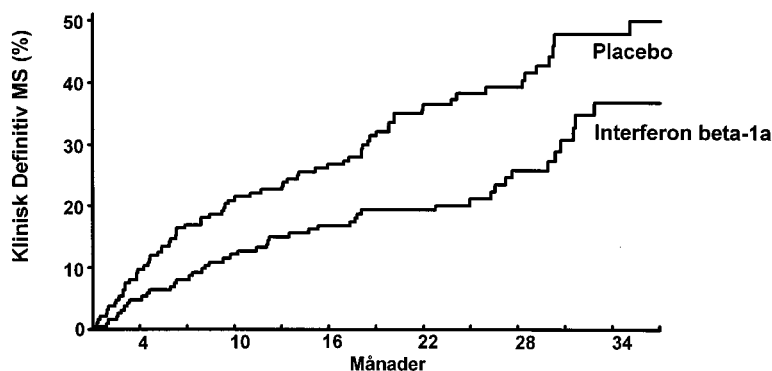


Annons

Annons

Annons

Annons



Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över sannolikheten att utveckla kliniskt definitiv MS i relation till behandlingsgrupp i CHAMPS-studien. Från [11].

möjligt, och till och med troligt, att effekten av interferon beta blir bättre ju tidigare behandlingen kan ges.

Beslut om behandling

Det är patienten och dennes läkare som tillsammans beslutar om och när behandling skall inledas. Behandlingsrekommendationer skall helst vara evidensbaserade, men när det gäller MS saknas fortfarande alltigenom konklusiva bevis. Rekommendationer om behandling måste därför ibland baseras på svagare grund, och konsensus om vad som är optimal MS-behandling lär dröja.

Trots det är det viktigt att enskilda läkare aktivt tar ställning till vad som utgör den bästa MS-behandlingen. Terapi-skepticism vid tidig MS baseras ofta på den felaktiga föreställningen att den initiala MS-fasen är benign och icke destruktiv, givet den i de flesta fall typiska återkomsten av den neurologiska funktionen mellan de första skoven.

Men ett stort antal studier visar nu att irreversibel CNS-skada ledande till senare neurologiskt handikapp är konsekvensen av de inflammatoriska attackerna i denna tidiga fas av MS – det vill säga ett slags dominoeffekt. Det är också sannolikt att ett relativt begränsat tidsfönster existerar för att insatt behandling skall kunna vara riktigt effektivt.

Konklusion

Nya diagnoskriterier för MS behövs. Modern och allmänt tillgänglig MRT-respektive likvoranalys tillåter en rimligt säker MS-diagnos redan efter sjukdomens första kliniska presentation. Att en 20-årig patient med akut opticus-neurit och ett 10-tal inflammatoriska härdar på MRT skulle ha »tidig« MS är nog inte säkert. Kanske startade MS-sjukdomen hos denna patient vid 10 års ålder, för att sedan vara kliniskt tyst men högradigt inflammatoriskt aktiv under de följande 10 åren.

När synnerven slutligen drabbas av en inflammatorisk attack blir symptomen för första gången dramatiska och patienten söker nu akut en ögonläkare. Dennes uppgift är att ställa en korrekt diagnos och sedan remittera patienten till intresserad MS-inriktad neurolog för utredning. Ögonläkaren skall, enligt min uppfattning, aktivt uppmuntra patienten till en sådan utredning.

Förutom att eventuella och potentiellt allvarligare differentialdiagnoser kan påvisas innebär en MS-riktad utredning med bl a MRT och likvorprov klara medicinska fördelar för patienten. Om MS påvisas kan patienten erhålla adekvat information, uppföljning och behandling. Men lika viktigt, om inga MS-associerade MRT- och likvoravvikelse påvisas, är att patienten kan få det lugnande beskedet att risken för framtida MS är utomordentligt liten.

Starka belägg finns således för att interferon beta-behandling av MS insatt så tidigt som möjligt är av stort värde. Det är viktigt att bedöma de klart positiva data som demonstrerats i CHAMPS-studien i ljuset av alla andra kliniska och experimentella data som visar att behandling med Avonex och andra interferon beta-preparat med utomordentligt stor sannolikhet gynnsamt påverkar MS-sjukdomens förödande långsiktiga konsekvenser.

Målsättningen med behandling av MS är att förebygga nya skov och den progressiva funktionsförlusten. Uppnås detta skall patienten bättre kunna delta i sociala och fysiska aktiviteter, inklusive arbetsliv, och sammantaget vinna en bättre livskvalitet.

Alltid berätta allt?

Avslutningsvis, hur skall man då besvara frågan om man alltid skall berätta allt [1]? De etiska överväganden som läkaren gör syftar till patientens bästa. Både läkaretiken och Hälso- och sjukvårds-

lagen föreskriver att vården skall bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet, och att patienten skall ges upplysning om sitt hälsotillstånd och tillgängliga behandlingsmetoder.

Jag tycker att Färdow och Stolt mycket klokt argumenterar för nödvändigheten av att inhämta patientens informerade samtycke innan man bestämmer sig för »att man skall berätta allt«. Det är min förvissning att patienter vill och behöver få veta. När det gäller patienter med misstänkt MS är det lika självklart att hjälpa dessa till korrekt diagnos och behandling som det är att hjälpa exempelvis diabetiker, hypertoniker och astmapatienter.

Ett problem vid MS-diagnostik och -information är att många MS-symtom är ytterst vaga och okarakteristiska, exempelvis kronisk trötthet, yrsel, smärttillstånd, urogenitala besvär m m. Patienter med opticus-neurit som inte informerats om sin diagnos och om kopplingen till MS vandrar ofta senare i livet runt i sjukvårdsapparaten med olika symtom, möter ofta liten förståelse och betraktas inte sällan som hysteriska och nervösa.

Dessa patienter uttrycker ofta en stor lättnad över att slutligen få sin MS-diagnos och kan då även få symptomatisk behandling mot sina besvär. Man kan inte ställa upp några »kokboksregler« om hur denna information skall ges, och den skickliga läkaren lutar på sin erfarenhet och omdöme.

Men det är nu viktigt att veta att MS bevisligen är en behandlingsbar sjukdom redan efter den första attacken.

Referenser

1. Färdow J, Stolt CM. Ska man alltid berätta allt? Om svårigheten att hantera prognostiken. *Läkartidningen* 2000; 97: 4323-6.
2. Fredrikson S. När och hur bör man informera om diagnosen vid multipel skleros – etiska överväganden. *Läkartidningen* 1989; 86: 3909-10.
3. Slamovitz TL, Macklin R. What to tell the patient with optic neuritis about multiple sclerosis (Editorial). *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 47-8.
4. Fredrikson S, Hillert J, Link H, Söderström M, Isberg B. MS-vården intensifieras. *Läkartidningen* 1996; 93: 1015-20.
5. Söderström M, Jin YP, Hillert J, Link H. Optic neuritis: Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 1998; 50: 708-14.
6. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
7. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of the-

- rapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1965; 122: 552-68.
8. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989; 112: 133-46.
 9. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. Brain 1993; 116: 1077-94.
 10. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology 1999; 53: 1698-704.
 11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschieldle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 898-904.
 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. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996; 39: 285-94.
 13. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Brain 1993; 116: 135-46.
 14. Optic neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurology 1997; 46: 1404-13.
 15. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownschieldle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. Ann Neurol 1997; 41: 392-8.
 16. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, Zaffaroni M, Rodegher M, Comi G et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. J Neurol 1999; 246: 770-5.

Kommentar:

Paradigmskifte troligt i synen på MS och vikten av tidig behandling

Mats Söderströms artikel, som samtidigt är ett debattinlägg, om tidpunkt för start av behandling vid MS berör ett mycket angeläget område, där vi kan stå inför ett paradigmskifte i synen på MS-sjukdomen och dess behandling.

TOMAS OLSSON

professor, centrum för molekylär medicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

II Artikeln berör också etiska aspekter när patienten bör informeras om diagnos eller risk för utveckling av MS. Vidare är ett viktigt budskap i artikeln att man bör överge såväl den tidigare terapinihilismen som delvis förelegat vid MS som tendenserna att vänta med att antingen ställa diagnos eller informera om risk för MS. Detta till trots kan det finnas en del problem med tidig terapi, och synsättet som presenteras i artikeln är inte helt okontroversiellt.

Eftersom jag i min kliniska verksamhet huvudsakligen ser MS-patienter, även tidigt, är jag väl förtrogen med den problematik som presenteras i artikeln.

Behandlingens effektivitet

Det första problemet gäller den nu förefintliga behandlingens effektivitet. Som författaren påpekar står det utom allt tvivel att interferon beta-behandling, med något av de tre på marknaden förekommande preparaten, verkligen påverkar naturalförloppet av multipel skleros.

Den nyligen publicerade studien om en terapieffekt upp till 44 procent efter ett första skov är intressant, eftersom denna effekt i så fall är något starkare än den man ser något senare i sjukdomsförloppet, då man approximativt har en 30-procentig sjukdomsreduktion.

Terapieffekt sent i förloppet

Mycket senare i sjukdomsprocessen, vid långsam jämn sekundärprogression, är terapieffekten inte lika uppenbar. En studie med ett av interferonpreparaten visar förlängd tid till progress. Två senare studier med interferonpreparat visar ingen effekt på denna parameter. Där emot på skov och MR-lesioner. Dessa data utgör alltså ett argument för tidig behandling.

Detta skall dock inte tas som argument för terapinihilism sent i förloppet av MS. Fortfarande tycker jag att de ef-

fekter som registrerats även sent i förloppet motiverar ställningstagande till terapi i varje enskilt fall.

Effektivitet, kostnader, biverkningar

Det hela skulle vara okontroversiellt om behandlingen var högeffektiv, biverkningsfri och billig. Så är emellertid inte fallet. Effekterna är relativt modesta.

Kostnadsaspekten är också viktig. Man brukar från en del läkare argumentera att det inte är vår sak att beakta detta. Dock finns smärtgränser för kostnader. Man kan göra tankeexperimentet att det fanns ett läkemedel som var 100-procentigt effektivt mot MS men kostade 1 miljard kronor per patient och år. En sådan kostnad skulle givetvis försvåra behandling. Kostnaden per år för de nu förefintliga preparaten är drygt 100 000 kronor per patient och år.

Å andra sidan kan man anse den kostnaden som låg i relation till den totala kostnaden för MS i Sverige som, vilket påpekas i artikeln, nyligen skattades till 5 miljarder kronor per år. De kliniska studier som är gjorda med de tre interferonpreparaten sträcker sig ofta över 2, 3 eller 4 år. MS är en kronisk sjukdom sträckande sig över decennier och effek-

Det hela skulle vara okontroversiellt om behandlingen var högeffektiv, biverkningsfri och billig. Så är emellertid inte fallet. Effekterna är relativt modesta. Kostnadsaspekten är också viktig.

ANNONS

terna på mycket lång sikt är i hög grad okända.

Ett problem härvidlag är att det kommer att bli mycket svårt att få sådan information, och vi kommer att behöva ta ställning till behandling utan denna vetenskap. Ett påbörjat initiativ med ett nationellt MS-register, där bl a immunmodulerande behandling bokförs, kan bidra med information i detta långa perspektiv.

Tidiga tecken på MS

Som påpekas i artikeln kan man efter ett första neuroinflammatoriskt skov eller s k clinically isolated syndrome (CIS) med likvorundersökning och magnetkameraundersökning bedöma risken för framtida utveckling av MS enligt nuvarande kriterier. Risken är sålunda mycket hög om man har tecken till MS i dessa undersökningar, medan den är mycket låg om förändringar saknas.

Det börjar också stå klart att många magnetkameralesioner, mer än åtta, predicerar snar utveckling av kliniskt definitiv MS och ett allvarligare förlopp. Jag tror att det kommer att bli okontroversiellt att behandla dessa patienter med immunmodulerande terapi.

Betydande gråzon

Kvar finns emellertid en betydande gråzon av patienter med CIS, med färre MRI-lesioner eller utan MRI-lesioner och endast oligoklonala band i likvor.

Vidare finns studier som visat att vissa former av kliniska skov, t ex med rent sensoriska bortfall, medför genomsnittstid till nästa skov om ett 20-tal år. Man kan alltså fråga sig om värdet av immunmodulerande terapi under 10 à 20 år till en sådan grupp patienter.

Noggrann utredning vid första skovet

Min uppfattning, precis som artikelförfattarens, är att patienter med ett första neuroinflammatoriskt skov noggrant bör utredas neurologiskt med såväl magnetkamera som likvorundersökning.

Patienter med risk för MS bör få behandling om det finns vad vi idag vet är prognostiskt ogynnsamma tecken, såsom multifokalitet, motoriska symtom och/ eller många magnetkameraförändringar. För övriga är det svårt att i nuläget tvärsäkert yttra sig om behandlingsindikationen. Ett fortsatt vetenskapligt arbete där man söker bättre prognostiska markörer är angeläget.

Följ kognitiv funktionsnedsättning

Det är också viktigt att lyfta fram, mäta och följa tidigare mindre uppmärksammade yttringar av MS såsom kognitiv funktionsnedsättning och trötthet. Omkring 50 procent av personer med

MS drabbas av detta, och graden av kognitiv funktionsnedsättning korrelerar i början av sjukdomsförloppet mycket dåligt till graden av uppenbara neurologiska funktionshinder, såsom pareser etc. Sådan funktionsnedsättning kan ibland hos patienter ge upphov till mobbning på arbetsplats, avskedande, missförståelse från försäkringskassa etc.

Uppmuntrar aktivt omhändertagande

Jag vill alltså uppmuntra till ett aktivt omhändertagande av dessa tidiga patienter samt noggrann monitorering med jämna intervall vare sig de behandlas eller inte. Det finns också belägg för att tidig kognitiv funktionsrubbing är prognostiskt ogynnsam och detta bör vägas in i ställningstagandet till behandling.

Jag håller i alla stycken med artikelförfattaren att en öppen attityd angående diagnos och diagnosalternativ är viktigt, även tidigt i förloppet. Nutidens patienter är ofta väl pålästa och medvetna om risken för MS. Det är också i mitt tycke omöjligt att genomföra en rad laboratorieundersökningar, såsom likvorundersökning och magnetkameraundersökning, utan att informera om varför dessa undersökningar görs.

Immunmodulerande behandling

Många av dessa patienter, de med prognostiskt ogynnsamma symtom samt rikhaltigt med MRT-förändringar, kommer sannolikt ganska snart också att kunna erbjudas immunmodulerande behandling.

För övriga patienter är det viktigt att vara väl informerad om sjukdomen, erbjudas regelbunden uppföljning samt nya terapiöverväganden vid eventuell förändring i sjukdomsförloppet.

Detta är också viktigt för att patienten inte skall hamna fel i sjukvårdsapparaten vid nya symtom, särskilt sådana som man kanske inte omedelbart förknippar med MS, såsom trötthet, depression och kognitiv funktionsrubbing. •

Läkarassisterad död

■ Läkartidningen tar i 3/01 på ledarplats upp frågan om dödshjälp. Ett system liknande det holländska kommer förr eller senare att införas i Sverige – det är jag övertygad om. Bakom den övertygelsen ligger bl a minnet av abortdebatten på fyrtio- och femtiotalen. Den blev ju nyanserad till slut, och det kommer även denna debatt att bli, förhoppningsvis.

Mänsklig rätt bestämma över sin död

Att bestämma över sitt liv är en mänsklig rättighet – varför skulle man inte få bestämma över sin död? Jag inser att det holländska systemet inte bara kan översättas rätt av till svenska förhållanden. Holland har en gammal tradition av familjeläkare, och har rättsmedicinska tillsynsläkare, till och med jourhavande sådana. De har numera en utbildning i läkarassisterad död, inte minst i hur man bemöter anhöriga och sjukvårdspersonal.

Vi har mycket att lära av holländarna. Men låt oss då göra det. Låt oss få frågan prövad i en parlamentarisk-medicinsk utredning, på övligt svenskt demokratiskt manér! Och låt oss respektera de människor som i s k livstestamenten undanber sig livsuppehållande åtgärder om de blir hjälplöst skadade eller sjuka.

Ricardo Edström
med dr, Stockholm

Honungsburkar och UVI-diagnostik – kvalitetsarbete i uppförsbacke

■ I tidskriften Apoteket, nr 5 2000, en kundtidning för apotekens kunder, med som man får hoppas ambitionen att informera apotekens kunder om bra sätt att förhålla sig till läkemedel, står att läsa goda råd om urinvägsinfektioner.

I faktarutan »Så lämnar du urinprov« meddelas bland annat: »Använd en burk av glas eller koktålig plast med lock. Burken ska helst kokas ur eller sköljas med kokhett vatten och lufttorkas«.

Här spolieras årtionden av enträget kvalitetsarbete utfört av de laboratorieinstruktörer som undervisar i konsten att minimera preanalytiska variabler i kliniskt bakteriologisk diagnostik!

Det är ju ganska självklart att patienterna skall erhålla adekvat provtagningsmaterial från sin läkare så att man slipper de stora felkällor som till exempel en ur-