

MS-sjúkdómurinn annó 2018

Frá því að ég byrjaði að læra taugalækningar í byrjun tíunda áratugs síðustu aldar hefur margt breyst hvað MS-sjúkdómurinn varðar. Þá var greining ótryggari, sérstaklega snemmgreining (þ.e. eftir fyrsta kast) og ekki til nein fyrirbyggjandi meðferð. Vegna þessa þótti ekki sjálfsgagt að ræða mögulega MS-greiningu við sjúklinga við fyrstu einkenni. Í dag er staðan gjörbreytt því síðustu árin hafa orðið miklar framfarir í þekkingu okkar og skilningi á MS-sjúkdómnum, ekki síst hvað varðar greiningu og meðferð. Nú er iðulega hægt að greina MS strax við fyrstu einkenni sjúklings og meðferðarmöguleikar ýmsir.

Hvað veldur MS?

Orsök MS er ekki þekkt enda sjaldnast um eina orsök sjúkdóma að ræða. Við vitum að MS er sjálfsöfnæmis-sjúkdómur sem felur það í sér að ónæmiskerfi sjúklings er með einhverjum hætti fært úr lagi og fer að vinna gegn eigin líkama; hvernig og af hverju vitum við þó ekki nema að við vitum að samspil erfða og umhverfis skiptir máli. Sterkastur er erfðabátturinn hjá eineggja tvíburum en þó ekki meiri en 30%, annars er hann sterkastur innan fjölskyldna milli móður og dóttur, 3-5%.

Við vitum að MS er sjúkdómur ungs fólks, að konur eru í meiri áhættu en karlar (3:1) og að flestir greinast á aldursbilinu 20-40 ára. Tíðni MS eykst eftir því sem lengra dregur frá miðbaugi jarðar og líklegt að sólarljós

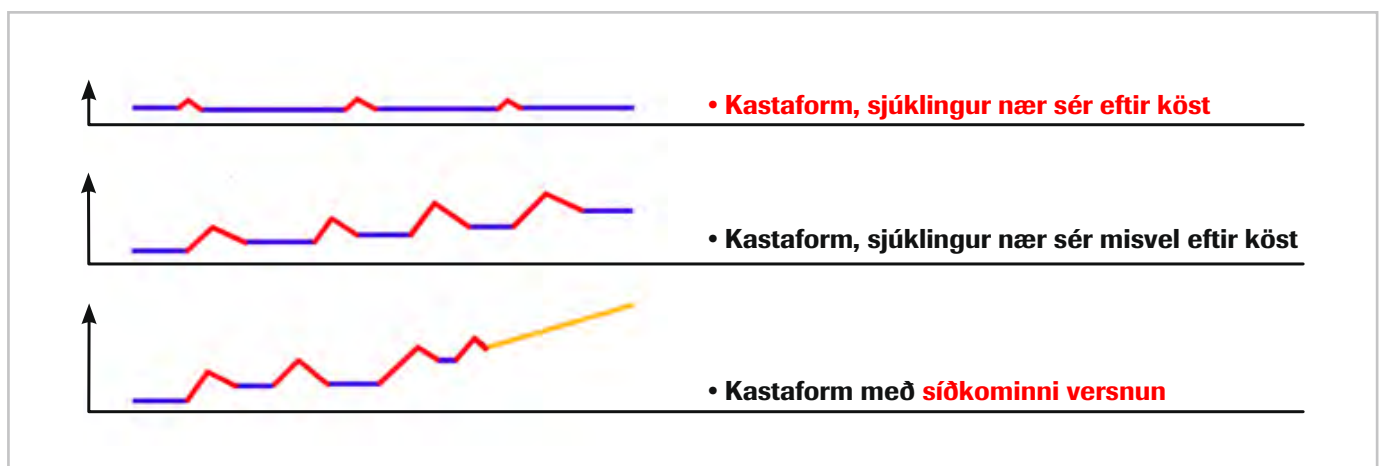
skipti máli, í öllu fall er lágt D-vítamíngildi í blóði áhættuþáttur bæði fyrir því að greinast með MS og að fá köst eftir greiningu. Á síðustu árum hefur komið í ljós að reykingar og ofþyngd eru áhættuþættir.

Hvað eru margir með MS?

Tíðni MS er ekki alls staðar sú sama. Ísland telst til hátíðnisvæðis. Samkvæmt rannsókn Ólafar Jónu Elíasdóttur og Elíasar Ólafssonar greindust á árinu 2007 7,6 sjúklingar með MS á hverja 100.000 það árið og að fjöldi MS-sjúklinga var þá 161 á hverja 100.000 Íslendinga. Ef þessar tölur eru heimfærðar upp á fjölda Íslendinga í dag (330 þús.) samrýmast þær því að fjöldi MS-sjúklinga sé nú 531 og að 25 greinist árlega. Líklega eru þessar tölur þó eitthvað hærri.

Hvað er MS?

Það sem einkennir MS er *tilhneiging til endurtekinnar bólgu í miðtaugakerfi (heila og mænu) án merkja um sýkingu*. Þessi tilhneiging er þó mjög mismunandi milli sjúklinga og þar af leiðandi sjúkdómsgangur. Köst skilja alltaf eftir sig einhvern vefjaskaða, og stundum einkenni en oftast engin (sjá mynd 1). Með hækkandi aldri dregur oftast úr kastatíðni en þá getur orðið það sem kallast *síðkomin versnun* (m.ö.o. versnun án kasta) og orsakast



Mynd 1.

líklega af varanlegum vefjaskemmdum, (sjá gulu línuna í neðsta hluta myndar 1). Síðkomin versnun verður ekki hjá nema hluta sjúklinganna en hvað stýrir því er ekki fyllilega vitað. Flestir þeir lækna og vísindamenn sem með MS vinna telja þó að með því að halda kastatíðni niðri (eins og gert er með meðferð í dag) megi komast hjá eða seinka slíkri síversnun.

Rétt er að benda á að sumir MS-sjúklingar (um 10–15%) fá einkenni og versnar án nokkurra kasta (*frumkomin síversnun*). Um orsök og áhættuþætti þessa forms sjúkdómsins vitum við lítið sem ekkert. Stundum er jafnvel deilt um hvort það form MS sé sami sjúkdómur og kastaformið. Síversnun, af hvorri tegundinni sem er, getur verið mismunandi; þegar verst lætur er versnunin hröð en oftar þó hæg og vægari. Það er almennt álitnið að fyrirbyggjandi lyf hafi minni verkun þegar versnun hefur átt sér stað í einhvern tíma og fötlunarstig sjúklings hækkar.

Lengst af hafa köst sjúklinga verið afgerandi í mati á sjúkdómsvirkni. Það er hins vegar vel þekkt að sjúklingar geta verið með bólgubreytingar í segulómun (sem sjást þar sem skuggaefnishlaðandi eða nýtilkomnar breytingar) án þess að finna til einkenna eða vera í kasti. Í mínum huga á hugtakið *sjúkdómsvirkni*, metin með bæði kastaeinkennum sjúklings og nýjum eða skuggaefnihlaðandi breytingum á segulómun, að vera leiðandi í ákvarðanatöku um meðferð. Það er ekki alltaf auðvelt að meta hvort einkenni sjúklings eru nýtt kast eða ekki. Í slíkum tilvikum er segulómun til mikillar hjálpar, hvort þá sjáist nýjar eða skuggaefnishlaðandi breytingar. Engin ein regla segir til um hversu oft sjúklingar eiga að fara í segulómun. Eftir byrjun meðferðar, og við meðferðarbreytingar er oft miðað við að segulómun sé gerð einu sinni á ári en þann tíma má fljótlega lengja ef vel gengur og stöðugleiki ríkir.

Greining

Fyrir tilkomu segulómunar gilti sú regla fyrir MS-greiningu að sjúklingur hefði fengið *tvö köst aðskilin í tíma og rúmi*.

Kastaeinkenni þurfa að vera dæmigerð einkenni um MS og að hafa varað a.m.k. í einn sólarhring. Sum einkenni eru dæmigerð fyrir MS en önnur ekki. Sjóntaugarbólga með sjónskerðingu og verk í auga er t.d. dæmigert einkenni, höfuðverkur og flogaköst ekki. Þetta metur taugalæknirinn. Yfirleitt byrja einkenni kasts á 1–2 dögum og standa svo í daga eða vikur. Krafan um einn sólarhring var hins vegar ákveðin sem lágmarkstími m.t.t. afmörkunar þeirra sjúklinga sem gjaldgengir væru í rannsóknir.

Frekari kröfur eru að köstin séu:

- Aðskilin í tíma: a.m.k. einn mánuður sé á milli kasta.
- Aðskilin í rúmi: köstin orsakist af truflun frá mismunandi stöðum í heila eða mænu.

Auk þessa þarf að útiloka aðrar skýringar á einkennum sjúklings (sem er algeng krafa við sjúkdómsgreiningar).

En hvað ef sjúklingur hefur einungis fengið eitt kast?

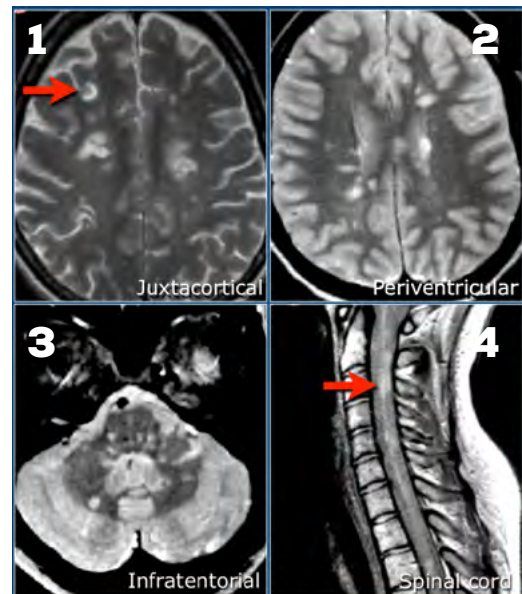
Jú, sjúklingur getur fengið MS-greiningu án annars kasts sé vissum skilyrðum fullnægt við segulómun (svokölluð McDonald viðmið sem gefin hafa verið út í nokkur skipti frá 2001, síðast í des. 2017), sjá mynd 2.

Sjúklingur getur fengið MS greining án annars kasts sé vissum skilyrðum fullnægt við segulómun.

Útbreiðsla í rúmi

A.m.k. ein breyting í tveimur af eftirfarandi fjórum anatómísku svæðum:

- 1 Rétt undir heilaberki
- 2 Meðfram vökvahólfum
- 3 Í heilastofni eða litla heila
- 4 Í mænu



Útbreiðsla í tíma

(Nóg að hafa eitt af þremur)

- Ný breyting á segulómunarmynd í samanburði við fyrstu/fyrri mynd
- Ef breytingar sjást samtímis sem hlaða skuggaefni og ekki hlaða skuggaefni.
- Bólgubönd í mænuvökva

Mynd 2

Hafi sjúklingur fengið dæmigerð einkenni og þar með sitt fyrsta kast getur hann fengið MS-greiningu sýni segulómun a.m.k. eina breytingu á a.m.k. tveimur af fjórum tilgreindum svæðum eins og sést á mynd 2 (útbreiðsla í rúmi). Annað skilyrði tekur til tímabáttar og felst í að við segulómun sjáist misgamlar breytingar (með og án skuggaefnis), nýjar breytingar frá einni segulómunarmynd til þeirrar næstu, eða þá að bólgubönd sjáist í mænuvökva sjúklings (útbreiðsla í tíma). Eins og sést á þessu skiptir segulómun miklu við snemmgreiningu á MS. Á Íslandi má segja að allir sjúklingar fari í segulómun fyrir eða við greiningu.

Stundum greinast breytingar sem líkjast MS við segulómun hjá sjúklingum án þess að sjúklingur hafi nokkur dæmigerð einkenni um MS (t.d. sjúklingar sem hafa farið í segulómun vegna brjós-kloss eða höfuðverkja). MS-einkenni er forsenda greiningar og því fá þessir sjúklingar ekki þá greiningu. Í þessum tilvikum er notuð skammstöfunin RIS (Radiologically Isolated Syndrome) og þar með lögð áhersla á að um einangruð merki sé að ræða við segulómun. Hluti þessara sjúklunga greinist svo síðar með MS.

Meðferð

Almennt

Meðferð við MS má skipta í þrennt:

- Meðferð við köstum.
- Fyrirbyggjandi meðferð við köstum og framþróun sjúkdóms.
- Meðferð við þeim einkennum sem MS-sjúklingar hafa s.s. verkjum, þreytu, aukinni vöðvaspennu og þvagblöðrutruflunum.

Meðferð við köstum felst í sterameðferð sem gefin er ýmist á formi inndælingar á sjúkrahúsi eða þá í töfluformi sem sjúklingur getur tekið heima við. Sterameðferð er einkum beitt þegar kastaeinkenni trufla daglegt líf sjúklings. Fyrir sterameðferð er mikilvægt að útiloka að um sýkingar sé að ræða, einkum þvagfærasýkingar eða algengar veirusýkingar sem valda t.d. kvefi og almennum slappleika. Mikilvægt er að mistúlka slíkt ekki sem köst og vita vel af því að sterameðferð getur verið hættuleg ef um sýkingu er að ræða.

Hér verður ekki frekar rakin meðferð við mismunandi einkennum en þó minnst á lyfið Fampyra® sem er tiltölulega nýtt. Þetta lyf getur bætt göngugetu sumra MS-sjúklunga að nokkru. Skilyrði greiðsluþátttöku Sjúkratrygginga Íslands er að um skerta göngugetu sé að ræða án þess þó að hún sé horfin. Krafist er lyfjaskírteinis og árlegs gönguprófs hjá sjúkrabjálfa.

Fyrirbyggjandi meðferð á Íslandi í dag

		Árangur gegn köstum
Flokkur 1	Beta interferon <ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1b (Betaferon®) • IFNB-1a (Avonex®) • IFNB-1a (Rebif®) 	30%
	Glatiramer acetate (Copaxone®)	30%
	Teriflunamide (Aubagio®)	um 30%
	Dimethyl fumarate (Tecfidera®)	um 50%
Flokkur 2	Natalizumab (Tysabri®) 2006	68%
	Fingolimod (Gilenya®)	54%
	Rituximab (Mabthera®)	?

Mynd 3

Fyrirbyggjandi meðferð

Tilgangur fyrirbyggjandi meðferðar er að minnka *sjúkdómsvirkni*:

- Fækka köstum eða fyrirbyggja.
- Hindra versnun einkenna.
- Koma í veg fyrir nýjar breytingar á segulómunarmyndum.

Þessi þrjú viðmið eru þeir þrjú þættir eða breytur sem oftast er miðað við í rannsóknum á gagnsemi lyfja við MS.

Á mynd 3 er yfirlit yfir fyrirbyggjandi meðferð við MS. Beta-interferon og glatiramer acetat eru sprautulyf sem notuð hafa verið í mörg ár. Árangur þeirra felst í um 30% vörn gegn köstum en dæmi eru um sjúklunga sem verið hafa á þessum lyfjum í mörg ár með góðum árangri enda eiga árangurstölnar á myndinni við um hópa en ekki einstaka sjúklunga. Þrátt fyrir gott langtímaöryggi þessara lyfja hefur dregið úr notkun þeirra samhliða því sem ný lyf hafa komið til. Aubagio® og Tecfidera® eru dæmi um nýrri lyf í flokki 1. Meginviðmið er að sjúklingur fari í fyrstu á eitthvert lyf í þeim flokki en dugi það ekki til að hefta sjúkdómsvirkni er skipt yfir lyf í flokki 2. Til lyfja í þeim flokki er reyndar stundum gripið strax í byrjun ef sjúkdómsvirkni er mikil, t.d. ef sjúklingur hefur fengið tvö fatlandi köst á innan við einu ári.

Með tilkomu Tysabri® hér á landi fyrir um 10 árum urðu viss straumhvörf. Þar með var komin árangursrík en jafnframt áhættusöm meðferð við MS. Tysabri® getur valdið hættulegri heilabólgu af völdum JC veiru. Þessarar tegundar heilabólgu hefur líka orðið vart með öðrum lyfjum en ekki í sama mæli og með Tysabri. Með blóðprufum er hægt að meta áhættu á þessari heilabólgu. Mabthera® er gamalt lyf sem notað hefur verið við ýmsum gigtar- og blóðsjúkdómum. Þrátt fyrir að það

lyf hafi ekki farið í gegnum allar þær formlegu rannsóknir sem krafist er áður en lyf er skrásett með ábendinguna MS hefur lyfið reynst afar árangursríkt og höfum við gerst sporgöngumenn Svía hvað Mabtherameðferð við MS varðar. Svíar hafa gert viðamiklar rannsóknir á þessu lyfi sem sýna góðan árangur og gott öryggi í samanburði við önnu MS lyf.

Ocrevus[®] er lyf sem er nýskráð í Evrópu en hefur verið notað um skeið í Bandaríkjunum. Því lyfi svipar mjög til Mabthera. Auk góðrar virkni á kastasjúkdóm MS er Ocrevus[®] fyrsta lyfið sem rannsóknir hafa sýnt að skilar árangri í MS þegar um frumkomið síðversnunarform er að ræða. Lemtrada[®] er lyf sem hefur einnig verið notað í allmörg ár en ekki skráð á Íslandi. Gjöf þess er nokkru flóknari en hinna og aukverkanir algengar. Mavenclad[®] er krabbameinslyf sem var nýlega skráð sem MS lyf í Evrópu.

Af þessari upptalningu sést góð framþróun í lyfjameðferð við MS. Ný lyf eru gleðiefni en það er líka ástæða til að fara fram með gát þegar um þau er að ræða. Til að mynda er ekki langt síðan að lyfið Zinbryta[®] var skráð sem MS-lyf. Það hefur nú verið tekið úr notkun vegna alvarlegra aukaverkana sem hafa komið í ljós við frekari notkun þess.

Stofnfrumumeðferð hefur verið beitt og til eru margar rannsóknir á þeirri meðferð sem sýna misjafnan árangur. Þegar um yngri sjúklinga er að ræða með velafmörkuð köst virðist stofnfrumumeðferð geta skilað mjög góðum árangri en hún er ekki hættulaus og reynir á sjúklinginn.

Sjúkdómur með mörg andlit

MS er margbreytilegur, kannski margræður sjúkdómur. Hann er breytilegur frá einum sjúklingi til annars og getur líka verið breytilegur milli tímaskeiða eins og sama sjúklings. Ég get tekið dæmi af ungri konu sem ég hitti fyrir um 15 árum. Hún fékk tvö fatlandi köst með stuttu millibili. Á þeim tíma var ekki fjölskrúðug meðferð í boði en þó einhver. Hún hefur sprautað sig allar götur síðan með lyfi sem þá var í boði og fékk ekki kast í langan tíma þar á eftir og reyndar ekki fengið neitt kast síðan sem hún hefur fundið alvarlega fyrir. Þessi kona hefði sennilega farið á aðra og kröftugri meðferð ef til hefði verið á sínum tíma.

Ég get svo tekið dæmi af öðrum sjúklingum sem voru greindir með MS á svipuðum tíma og konan umrædda, fengu í byrjun vægari köst en hún og fóru á sams konar meðferð en fengu svo áfram köst þrátt fyrir þá meðferð. Enn annar sjúklingur fékk sína MS-greiningu fyrir um þremur áratugum, fékk nokkur köst í framhaldinu sem ekki ollu neinni fötlun. Þá var ekki til nein meðferð. Þennan sjúkling hitti ég fyrir um 5 árum, þá áfram meðferðarlaus og án nokkurra teljandi einkenna. Tveimur

árum síðar fær hann svo fatlandi mænukast með dofa og helti í fæti sem ekki hefur gengið alveg til baka. MS er sannarlega sjúkdómur sem á sér mörg andlit.

Bylting síðustu áratuga

Með slíkan fjölbreytileika í huga hefur ekki alltaf verið einfalt undanfarin ár að velja sjúklingum með MS meðferð. Sem betur fer hefur þó meðferðarmöguleikum stöðugt fjölgað en það hefur líka kallað á aukid framlag og sérhæfingu taugalækna við að halda utan um mat á sjúkdómsvirkni og meðferð sem verið hefur í boði. En ekki er víst að allt þurfi þetta að verða flóknara og flóknara. Með nýrri viðmiðum hefur t.d. greining MS orðið einfaldari hin síðari árin. Það er líka ástæða til að trúá því að meðferðarval geti orðið einfaldara. Mér sýnist að vissar vísbendingar geti verið í þá átt og á þá við að meðferð geti verið bæði árangursrík og án mikillar áhættu. Eftir því sem árangursrík meðferð verður einfaldari og áhættuminni fjölgar þeim sjúklingum sem byrja á slíkrri meðferð án þess að við bíðum eftir því að meta frekar hvernig sjúkdómur þeirra þróast.

Á síðustu tveimur áratugum má segja að hafi orðið bylting í þekkingu okkar á MS-sjúkdómnum. Við skiljum betur tilurð hans, getum bæði öruggar og fyrr greint hann og svo höfum við ekki síst yfir að ráða fjölbreyttum meðferðarmöguleikum. Landslagið er gjörbreytt frá því þegar ég var að læra taugalækningar í Stokkhólmi á tíunda áratug síðustu aldar. Þróunin verður líklega áfram hröð og innan fárra ára munum við vita meira um hverju öll þessi nýja meðferð skilar til langframa. Við munum vita meira um hvort síðkomin versnun verði fátíðari; vonandi heyrir hún sögunni til. Svo vantar okkur líka svör við því hve lengi halda eigi meðferð áfram, t.d. hjá sjúklingum sem farnir eru að reskjast og hafa verið kastalausir í langan tíma.

Í öllu falli þá hef ég lifað tímana tvenna hvað MS varðar. Fyrri tímabilið fólst í greiningu sem var sein og meðferð sem var ónóg, seinna tímabilið hefur falist í stöðugum framförum í greiningu og meðferð. Gaman að hafa verið taugalæknir og upplifað svona! Full ástæða er til að taka ekki mark á öllum gömlum tölum um horfur og fötlunarstig sjúklinga eftir svo og svo mörg ár með MS-sjúkdómminn. Með því rýnum við aftur í tímann en ekki fram á við.

Þakkir: Ég þakka kærlega þeim Ólafi Á. Sveinssyni, Torfa Magnússyni og Þóru Steingrímsdóttur fyrir yfirlestur og gagnlegar ábendingar.



Haukur Hjaltason,
taugalæknir