

Prognos

Vid MS är sjukdomsförlopp och prognos oerhört varierande mellan individer. Vissa har enbart enstaka perioder med lindriga övergående symtom under en hel livstid, medan andra drabbas av svåra och snabbt tilltagande neurologiska funktionsnedsättningar. Men prognosen för personer med MS har ändrats dramatiskt på senare år. Idag är den kanske viktigaste faktorn för sjukdomsprognosen hos den enskilde patienten hur väl behandlad sjukdomen är. Behandlingsmål av typen "no evident disease activity" (NEDA) har blivit realistiska hos stora patientgrupper, och därmed är prognosen för MS-patienter helt annorlunda än tidigare. Snarare än att bara passivt göra en prognostisk förutsägelse vill man idag försöka identifiera markörer för hög sjukdomsaktivitet för att välja optimal behandling i tidigt skede, eller ändra en redan insatt behandling. Därigenom förändras prognosen för den enskilda patienten. Därför är prognos inte längre något förutbestämt och opåverkbart. Det är ändå viktigt att ha kännedom om sjukdomens naturalförlopp och prognosen utan behandling. Eftersom en majoritet av patienterna behandlas kan naturalförloppsstudier inte längre göras, men den kunskap som finns från tidigare studier är bl.a. viktig för att avgöra den långsiktiga effekten av läkemedel. Sådan kunskap får man inte från läkemedelsprövningar som sträcker sig över en mycket begränsad tid. Därför beskrivs kunskap om sjukdomens naturalförlopp nedan.

Naturalförlopp

Att studera MS-sjukdomens naturalförlopp och långsiktiga prognos är inte så enkelt som det kanske kan förefalla. För det första krävs att man studerar en representativ grupp av individer med MS. Om urvalet är exempelvis alla patienter vid en klinik eller mottagning kan bilden bli skev, eftersom det kan vara så att de allra sjukaste eller de allra friskaste aldrig besöker kliniken. En mer rättvisande bild kan man få genom att studera alla som insjuknat under en bestämd tidsperiod inom ett avgränsat geografiskt område. En sådan grupp brukar kallas för en incidenskohort. Det kan då vara svårt att identifiera samtliga individer som insjuknar. Dessutom måste man följa individerna under mycket lång tid, vilket också är krävande. Vår kunskap om naturalförloppet bygger på ett fåtal sådana undersökningar med lång uppföljning och där patienturvalet sannolikt är någorlunda representativt. De viktigaste undersökningarna av denna typ kommer från Frankrike, Kanada och Göteborg (1-4), och de ger en någorlunda samstämmig bild av sjukdomens långsiktiga naturalförlopp. Studierna bygger på kliniska iakttagelser och upprepade patientbesök, men innehåller tyvärr inte information om magnetresonanstomografi (MRT) som inte fanns tillgängligt när dessa patienter insjuknade. Denna typ av naturalförloppsstudier kan inte längre göras eftersom det stora flertalet av dem som insjuknar i MS idag behandlas.

Bild 1.

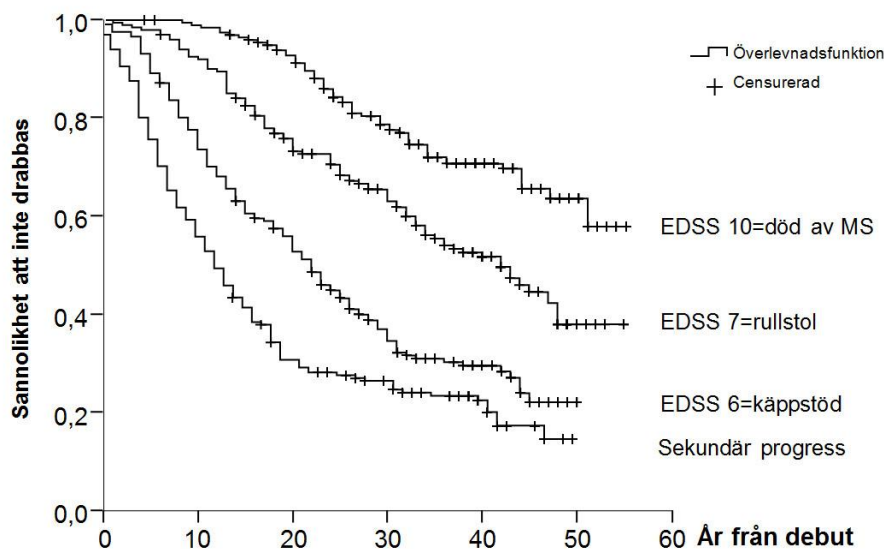


Bild 1 bygger på incidenskohorten från Göteborg och ger en uppfattning om prognosen upp till 50 år efter sjukdomsdebuten hos obehandlade patienter med kliniskt säkerställd MS, där sjukdomen debuterar med ett akut skov. Patienter med progressiv sjukdom från debuten (PPMS) är således undantagna. Bilden visar sannolikheten för några olika händelser under sjukdomsförloppet i form av överlevnadskurvor, eller närmare bestämt sannolikheten att ännu inte ha drabbats av ett visst tillstånd:

- 1) risken att förloppet går över i en progressiv fas (sekundärprogressiv MS, SPMS)
- 2) risken att behöva käppstöd vid gång, EDSS 6
- 3) risken att bli rullstolsburen, EDSS 7
- 4) risken att avlida på grund av MS eller snarare i komplikationer till MS, exempelvis svåra infektioner i lungorna eller urinvägarna (EDSS 10).

Man kan se att med tiden går fler och fler patienter över i ett progressivt sjukdomsförlopp och risken för att detta ska inträffa upphör aldrig, inte ens efter mycket lång tids sjukdom. Efter c:a 15 år har hälften av patienterna gått över i ett progressivt förlopp. 25 år efter debuten är det cirka en fjärdedel som inte gått över i en progressiv fas. Efter 50 år är det runt 15 % som är icke-progressiva. Efter så många år inträffar sällan skov och i denna grupp kan sjukdomen uppfattas som helt godartad. Sjuttio procent av patienterna kunde gå efter 25 år, och 40 % kunde gå 50 år efter debuten.

Hos 10-15 % av MS-patienterna debuterar sjukdomen inte med ett skov, utan har ett smygande, progressivt förlopp från starten (primärprogressiv MS). Hos dessa är prognosen genomsnittligt sämre än hos gruppen som debuterar med skov. En betydande funktionsnedsättning uppträder så småningom hos mer eller mindre samtliga med

primärprogressiv MS. Detta gäller också dem som går över i ett progressivt förlopp efter en initial fas med skov (sekundärprogressivt förlopp). Generellt gäller således att ett progressivt förlopp är kopplat till sämre prognos än ett förlopp med skov och remissioner.

Individualiserad prognos, kliniska prognosvariabler

Prognosen är alltså mycket varierande och sjukdomsförloppet kan vara oberäkneligt. Kan man då förutsäga prognosen hos en enskild individ, om den är relativt sett bra eller dålig? Flera studier visar att det finns ett samband mellan vissa kliniska variabler vid sjukdomsdebuten eller under de första sjukdomsåren, och den långsiktiga prognosen. Förloppstypen, d.v.s. om sjukdomen är progressiv eller förlöper med skov är troligen det mest avgörande. Progressiv sjukdom innebär en allvarligare prognos, medan utsikterna kan vara goda så länge sjukdomen förlöper med skov och remissioner. Vid skovvis förlöpande sjukdom har man framför allt studerat betydelsen av demografiska variabler (kön och ålder), typen av symtom vid debuten samt frekvensen av skov tidigt i sjukdomen. Tabellen nedan ger en sammanfattning av faktorer som talar i riktning mot bättre eller sämre prognos än genomsnittet när sjukdomen debuterar med ett skov. Med god prognos avses att den årliga risken är låg för att drabbas av ett progressivt förlopp eller en viss grad av funktionsnedsättning, t.ex. att man behöver gångstöd.

Faktorer som talar för bättre prognos	Faktorer som talar för sämre prognos
Kvinna (denna faktor är relativt svag)	Man (denna faktor är relativt svag)
Relativt låg ålder vid debut	Relativt hög ålder vid debut
Debutskovet går helt tillbaka	Debutskovet efterlämnar restsymtom
Debutskovet påverkar endast inåttledande (afferenta) bansystem	Debutskovet påverkar andra bansystem än inåttledande (afferenta)
Debutskovet drabbar bara en region i CNS	Debutskovet drabbar flera regioner i CNS

Beträffande debutålder kan sägas att lägre debutålder visserligen innebär en lägre årlig risk för övergång till progressivt förlopp och för handikapputveckling, å andra sidan har patienten med låg debutålder fler sjukdomsår. Det kan uppväga den gynnsamma faktorn så att åldern då progressivt förlopp börjar kan vara densamma som hos patienten med högre debutålder. Vissa har tolkat detta som att övergången till progressiv sjukdomsfas är en åldersberoende degenerativ process.

Skovfrekvensen tycks också ha betydelse på så sätt att patienter med en mycket hög initial skovfrekvens har en sämre prognos.

Senare under förloppet kan prognosbedömningen modifieras. Den viktigaste prognosfaktorn är fortfarande förloppstypen, d v s om förloppet är skovartat med remissioner, eller progressivt. Trots att betydande restsymtom ibland ackumuleras efter

upprepade skov är det relativt sällan som verkligt svåra neurologiska funktionshinder utvecklas under skovfas. Detta är däremot vanligt vid progressivt förlopp. När ett progressivt förlopp har startat innebär det således i sig en sämre prognos. En etablerad progress tenderar att fortsätta, men progresshastigheten kan ibland avta med åren.

Det finns möjlighet att göra prognosbedömning fortlöpande under sjukdomsförloppet för patienter som inte gått över i ett progressivt förlopp. En metod för detta har publicerats (5). Med denna kan man göra en beräkning av risken för en enskild individ att gå över från skovförlopp till progressivt förlopp. Metoden bygger på data som vanligen är lättillgängliga. Man behöver veta patientens ålder, tiden sedan senaste skov, om detta skov gick helt tillbaka eller inte, och vilka huvudsakliga symtom detta skov innefattade. Man kan på ett enkelt sätt använda en kalkylator tillgänglig på internet för denna riskberäkning (**msprediction.com**).

Även om beskrivna faktorer ger en fingervisning om prognosen går det inte att dra några säkra slutsatser om prognosen hos en enskild individ med MS. Observera också att denna kunskap om kliniska prognosfaktorer i första hand bygger på studier av obehandlade patientgrupper. Iakttagelser av behandlade patientgrupper pekar dock i samma riktning när det gäller vilka faktorer som är bättre eller sämre.

Parakliniska prognosvariabler: MR, ryggvätskeprov, biomarkörer

Magnetresonanstomografi (MR) används allmänt som diagnostiskt instrument vid MS. Metoden används också för att återkommande kontrollera behandlingseffekten och för att bedöma eventuell sjukdomsaktivitet. MR har även värde som prognosinstrument. Insjuknande med ett första misstänkt MS-symtom brukar betecknas klinisk isolerat syndrom (CIS). Vid ett sådant görs i regel MR av hjärnan och ibland, men inte alltid, kan MS-diagnosen ställas direkt beroende på utfallet av MR-undersökningen. Resultatet av MR vid CIS har prognostisk betydelse. En stor studie med 20 års uppföljning visar att förekomsten av MR-förändringar i samband med CIS i mycket hög grad förutsäger sannolikheten för senare återinsjuknande med nya MS-symtom (6). Av de patienter som hade MS-förändringar på den initiala MR utvecklade 82 % klinisk MS, men bara 21 % av dem som hade normal MR initialt. MR är alltså ett kraftfullt prognostiskt instrument för att förutsäga framtida MS-sjukdom vid ett första insjuknande i MS-misstänkta symtom. Det är av detta skäl som resultatet av MR inkluderats som en viktig del i diagnoskriterierna för MS.

MR kan även förutsäga svårighetsgraden av framtida sjukdom. Antalet förändringar på den initiala MR i nämnda studie korrelerade med sjukdomens svårighetsgrad efter 20 år, och liknande iakttagelser har gjorts i ett flertal andra studier. Även förekomst av kontrastuppladdande förändringar talar för mer aktiv sjukdom och allvarligare prognos. I praktiken används återkommande MR-kontroller (ofta årligen) för fortlöpande monitorering av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt. Nyttillkomna och/eller

kontrastuppladdande förändringar brukar då tolkas som tecken på sjukdomsaktivitet, vilket i sin tur signalerar ogynnsammare prognos. MS-läkaren kan då föreslå en mer effektiv och kraftfull behandling, vilket kan hämma sjukdomsaktiviteten med en mer gynnsam prognos som följd. Prognosen för personer med MS är följaktligen inte statisk, den ändras över tid och är påverkbar.

Ryggvätskeprov (lumbalpunktion) genomförs oftast i den primära utredningen vid misstänkt MS. Påvisande av s.k. oligoklonala IgG-band är starkt kopplat till hög risk för återinsjuknande i nya MS-skov, och är alltså ett prognostiskt instrument. Detta fynd har därför inkluderats i diagnoskriterierna för MS, och bidrar i vissa fall till att diagnosen kan ställas. Man kan även analysera s.k. biomarkörer i ryggvätska, och av särskilt intresse är proteinet **Neurofilament**. Stegning av detta ämne signalerar sjukdomsaktivitet, och därmed förhöjd risk för klinisk försämring. Analys av neurofilament är därför ett prognostiskt instrument och kan påverka behandlingsval. Det har kommit metoder att analysera neurofilament i blod vilket förstås är mycket enklare än att göra ryggvätskeprov. Det är troligt att denna metod i framtiden kommer att kunna användas för att regelbundet följa sjukdomsaktivitet, bedöma prognos och ta ställning till om en insatt behandling är verkningsfull, eller behöver bytas.

Prognosen med behandling

Det är väl belagt att sjukdomsmodifierande behandling påverkar förloppet på ett avgörande sätt, sett över en begränsad tid. Det är framför allt effekten på skovfrekvens och aktiviteten på MRT som är bevisad, men också effekten på utvecklingen av neurologiskt handikapp. Eftersom läkemedelsprövningar inte brukar sträcka sig över längre tid än 2-3 år är vår kunskap om läkemedlens effekt över längre tid ofullständig. I en svensk studie har man jämfört behandlade patienter ur Svenska MS-registret med obehandlade patienter ur naturalförloppsstudien från Göteborg. Sådana jämförelser med historiska material är vanskliga och behäftade med ett flertal tänkbara fallgropar. Efter försök att statistiskt kompensera för sådana fallgropar talar studien för att sjukdomsmodifierande behandling har en även långsiktigt gynnsam effekt på förloppet genom att minska risken för övergång till ett progressivt sjukdomsförlopp (7). Studien avser effekten av de äldre injektionspreparat som idag anses tillhöra "första linjens behandling" och det är sannolikt att effekten på långtidsprognos är ännu starkare med nyare och högeffektiva läkemedel. Det har också kommit data från andra källor som styrker att MS-behandling verkligen har en långsiktigt gynnsam effekt, och effekten är troligen ännu större med nyare högeffektiva behandlingar.

Referenser

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606–16.

2. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146
3. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134
4. Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, Runmarker B, Nerman O, Andersen O. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *J Neurol* 2015;262:1148-1163
5. Skoog B, Tedeholm H, Runmarker B, Odén A, Andersen O. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and related disorders* 2014;3:584-592
6. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiet KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-817
7. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, Lisovskaja V, Hillert J, Dahle C, Fagius J, Fredrikson S, Landtblom A-M, Malmeström C, Martin C, Piehl F, Runmarker B, Stawiarz L, Vrethem M, Nerman O, Andersen O. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(6):765-774