

## Behandling av skov

Ett stort antal immunmodulerande läkemedel finns nu tillgängliga vid MS, vilka leder till en årlig skovreduktionen mellan ca 30 och 90 %. Även om ett skifte är på väg, dvs trend mot att använda de mer effektiva behandlingarna tidigt vid MS, så är användningen fortfarande omfattande av de immunmodulerande behandlingarna som ger lägre skovreduktion. Vidare debuterar ju MS oftast med skov, innan någon förebyggande terapi kunnat sättas in. MS skov är alltså ett kvarvarande problem.

Kliniska skov reflekterar en akut inflammation åtföljt av skada på blod-hjärnbarriären fokalt i CNS<sup>1</sup>. Det uppstår skador på myelinsidor och axon. Medan myelinsidor kan läkas med remyelinisering så är axonskadorna permanenta, med kvarstående funktionella deficit som följd. Sannolikt finns viss återhämtning även här genom funktionell plasticitet. Antalet avklippta axon är relaterat till graden av lokal inflammation och kan uppgå till så mycket som ca ~11000 avskurna axon per kubikmillimeter i aktiva lesioner<sup>2</sup>. Axonskadan reflekteras också i ökade nivåer av proteinet Neurofilament Light i cerebrospinalvätska<sup>3</sup>.

MS skov definieras kliniskt som nya eller förvärrade fokala bortfallssymptom under mer än 24 timmar i avsaknad av feber eller infektion. Symptomen brukar vanligtvis öka under loppet av dagar. Mindre ofta över timmar eller veckor. Utöver bortfallssymptom kan skov också kännetecknas av irritativa fenomen (såsom Lhermitte parestesier, trigeminusneuralgi, epilepsianfall). Till och med kognitiva skov finns redovisade<sup>4</sup>. För detaljer om vanliga skovtyper hänvisas till allmän MS litteratur.

Ökad kroppstemperatur eller annan form av stress kan "avmaskera" symptom från tidigare drabbade områden i CNS och symptomen hänförs då till kategorin pseudoskov. Särskilt i senare delar av MS förloppet kan det vara svårt att särskilja äkta skov från pseudoskov. Bedömningen kan då underlättas av magnetkameraundersökning<sup>5</sup> och kanske också mätning av NFL i CSF.

Särskilt i tidiga stadier av MS är återhämtning vanlig. Förutom att ett akut uppträdande ödem går tillbaka så sker detta genom remyelinisering, funktionell plasticitet och avklingad inflammation. I en relativt hög proportion, ca 40 % så finns ett kvarvarande funktionellt bortfall med nedsatt livskvalitet som följd, och kanske även tidigare debut av sekundär progressivt förlopp<sup>6</sup>.

I en Cochrane-granskad meta-analys av Methyl Prednisolon (MP) givet intravenöst (IV) i doser om 1000 mg tre till fem dagar i följd förelåg en protektiv effekt gentemot placebo genom stabilisering eller förhindrande av förvärring med ett Odds ratio om 0.39, om behandlingen gavs inom fem veckor efter symtomdebut. Några mer långsiktiga effekter av sådan skovbehandling finns inte dokumenterade. En studie tyder på att det ett år efter skovet inte finns skillnad mellan passiv observation av skovet och Metylprednisolonbehandling vare sig i grad av bortfall, eller risk för nya skov<sup>7,8</sup>. Det finns inga säkra skillna-

der mellan oral administrering av lika höga doser som vid iv administration<sup>9</sup>. Högre andel gastrointestinala biverkningar kan förekomma vid den orala doseringen. Lättare psykiska biverkningar i samband med kuren är vanliga, såsom sömnsvårigheter, oro och hjärtklappning.

Två studier har inte visat några tilläggseffekter av intravenöst immunglobulin vid skov<sup>10,11</sup>. Plasma utbyte, 5-10 sessioner, har rapporterats ha goda effekter vid svåra, steroidresistenta skov, och vid en subtyp av MS med trolig antikropps-komponent, något som dock är svårt att fastställa in vivo<sup>12-14</sup>

Sammantaget kan man vid skov av måttlig eller allvarlig svårighet rekommendera Metylprednisolon 1000 mg 3 dagar i följd, antingen intravenöst eller oralt då det åtminstone finns god evidens för lindring av symptom på kort sikt. Allt givet att kontraindikationer mot steroider saknas. Vidare kan plasma utbyte övervägas vid svåra skov då man bedömer effekter av metylprednisolon som otillräcklig. I övrigt är utveckling av bättre skovbehandling angeläget.

## Referenser

1. Steinman, L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* **32**, 257-281 (2014).
2. Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mork, S. & Bo, L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* **338**, 278-285 (1998).
3. Lycke, J.N., Karlsson, J.E., Andersen, O. & Rosengren, L.E. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**, 402-404 (1998).
4. Pardini, M., Uccelli, A., Grafman, J., Yaldizli, O., Mancardi, G. & Roccatagliata, L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**, 1035-1037 (2014).
5. Sormani, M.P. & Bruzzi, P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* **12**, 669-676 (2013).
6. Lublin, F.D., Baier, M. & Cutter, G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* **61**, 1528-1532 (2003).
7. Filippini, G., Brusafferri, F., Sibley, W.A., Citterio, A., Ciucci, G., Midgard, R. & Candelise, L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001331 (2000).
8. Myhr, K.M. & Mellgren, S.I. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 73-80 (2009).
9. Burton, J.M., O'Connor, P.W., Hohol, M. & Beyene, J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD006921 (2012).
10. Sorensen, P.S., Haas, J., Sellebjerg, F., Olsson, T., Ravnborg, M. & Group, T.S. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* **63**, 2028-2033 (2004).

11. Visser, L.H., Beekman, R., Tijssen, C.C., Uitdehaag, B.M., Lee, M.L., Movig, K.L. & Lenderink, A.W. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* **10**, 89-91 (2004).
12. Weinshenker, B.G., O'Brien, P.C., Petterson, T.M., Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C.F., Dodick, D.W., Pineda, A.A., Stevens, L.N. & Rodriguez, M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* **46**, 878-886 (1999).
13. Keegan, M., Konig, F., McClelland, R., Bruck, W., Morales, Y., Bitsch, A., Panitch, H., Lassmann, H., Weinshenker, B., Rodriguez, M., Parisi, J. & Lucchinetti, C.F. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* **366**, 579-582 (2005).
14. Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Cantor, F., Cornblath, D.R. & Rae-Grant, A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **76**, 294-300 (2011).