

Allmän neurologi och multipel skleros

Jan Lycke, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mats Elm, Primärvården Södra Älvsborg, Borås

Inledning

Nervsystemets sjukdomar bedöms få en allt större betydelse i sjukvården i framtiden. De utgör redan en betydande del av patientbesöken inom primär- och akutsjukvård. Under senare år har effektivare terapier utvecklats för flera neurologiska sjukdomar. Till dessa hör Parkinsons sjukdom, epilepsi, cerebrovasikulär sjukdom och huvudvärk/migrän, vilka tillsammans med yrsel tas upp i separata kapitel.

Det har visat sig att tidigt inledd behandling kan förbättra sjukdomsförloppet och prognosen för flera neurologiska sjukdomar. Detta ökar intresset för att i tid identifiera misstänkta fall för vidare remiss till neurologspecialist.

I detta kapitel ges vägledning i primär neurologisk diagnostik samt presenteras översiktliga råd om terapival vid behandling av vanliga neurologiska sjukdomar och tillstånd (polyneuropati, trigeminusneuralgi, perifer facialis pares, neuroborrelios, restless legs-syndrom, dystoni, spasticitet och tremor).

Därtill tar kapitlet upp utvalda neurologiska sjukdomar där det primära omhändertagandet inom akut- och primärvård är av stor betydelse (amyotrofisk lateralskleros, myasthenia gravis, inflammatoriska neuropatier). Multipel skleros tas speciellt upp med detaljerade anvisningar om diagnostik, sjukdomsmodifierande och symtomatisk behandling.

Neurologisk diagnostik

Trots avsevärda metodologiska framsteg inom neurologisk diagnostik bygger den fortfarande till stor del på kunskaper om nervsystemets anatomi, organisation och patofysiologi. Skadans lokalisering i nervsystemet och dess sannolika orsak kan ofta härledas från symtom och kliniska undersökningsfynd. Hastigheten i symtomens utveckling kan ge fingervisning om sjukdomsprocessens orsak (Tabell 1). Vid den primära diagnostiska analysen kan också utbredningen av symtom liksom karaktären av dessa inge misstankar om det centrala eller perifera nervsystemet är engagerat (Tabell 2) och om skadans lokalisering i nervsystemet (Tabell 3).

Tabell 1. Hastigheten vid sjukdomsdebut ger vägledning om sjukdomsprocess/sjukdom

Hastighet	Sjukdomsprocess	Exempel på sjukdomar
Urakut (sekunder till minuter)	Vaskulär, epilepsi	Stroke, epilepsi
Akut (timmar)	Infektion	Meningit/encefalit/myelit
Subakut (dagar till veckor)	Inflammation	GBS ^a , MS-debut
Remitterande (skovvis)	Inflammation, vaskulär, epilepsi	MS, MG ^b , migrän, TIA, epilepsi
Kronisk (veckor, månader till år)	Tumörer	Hjärntumörer
	Neurodegenerativa sjukdomar	Parkinsons sjukdom, ALS

a.
GBS = Guillain-Barrés syndrom.

b.
MG = myasthenia gravis.

Tabell 2. Fynd som pekar på antingen en central eller perifer skada

Statusfynd	Central (övre motorneuronskada)	Perifer (nedre motorneuronskada)
Muskeltonus	Ökad (spastisk)	Minskad (slapp)
Senreflexer	Stegrade	Minskade/saknas
Babinskis tecken	Positiv	Saknas
Muskelatrofier	Nej	Ja
Rörelsehastighet	Sämre än paresgrad	Motsvarande paresgrad
Finmotorik	Sämre än paresgrad	Motsvarande paresgrad

Tabell 3. Lokalisering av skadan – förenklad topisk diagnostik

Skada	Syndrom	Symtomutbredning relaterad till skadan	Associerade symtom
Storhjärna	Hemisyndrom med pareser och/eller sensorisk störning	Kontralateral (motsatt) arm + ben + ansikte	Kortikala (t ex hemianopsi, afasi)
Hjärnstam	"Korsat" hemisyndrom	Kontralateral arm + ben, ipsilateral (belägen på samma sida) ansikte	Yrsel, dubbelseende, dysartri, dysfagi
Cerebellum	Hemiataxi (balans- och koordinationsstörning)	Ipsilateral arm och/eller ben Falltendens åt skadesidan	Ögonmotorikstörning, talstörning
Ryggmärg	Para- eller tetrasyndrom	Bilateral benpares (skada nedanför halsrygg) inklusive pares av båda armarna (skadad halsryggmärg) med sensorisk nivå nedanför skadenivån	Påverkan på miktions och defekation
Perifera nerver	Polyneuropati	Distal handsk-strumpformig	Ibland smärta
	Nervrotspåverkan Sakralrotspåverkan	Följer enskilda dermatom Ridbyxeanestesi	Ofta smärta Hypoton blåspares
	Plexuspåverkan	Engagerar ofta hel extremitet	Ibland smärtsam
	Mononeuropati	Enskild nerv	
		Medianuskompression (Karpaltunnelsyndrom)	Svag och domnad hand dig I–III
		Ulnariskompression	Svag fingerspretning, domnad ½ dig IV+V
		Cutaneus femoralis lateralis komprimeras under inguinalligamentet (meralgia parestetica)	Känslnedsättning lårets lateralsida, smärtsamma parestesier

Skadans omfattning, dvs om den är lokaliserad eller diffust utbredd eller om den har ett fokus eller är multifokal, påverkar naturligtvis symtomatologin. Neuropatier ger ofta distala pareser i händer och fötter med samtidig sensorisk påverkan medan myopatier engagerar proximala muskler i t ex skuldror och bäckengördel men ger aldrig känslnedsättning.

Vanliga neurologiska sjukdomstillstånd i akut-

och primärvård

Polyneuropatier

Vid polyneuropatier (PNP) föreligger störningar av funktion och struktur av flera motoriska, sensoriska och autonoma perifera nerver.

Symtom

PNP ger oftast upphov till symmetrisk distal handsk-strumpformig symtomatologi. Oftast drabbas de nedre extremiteterna, först med spridning av symtomen från fötter och i proximal riktning. Ibland engageras inte de övre extremiteterna. Patienterna söker oftast för parestesier, domningar och kraftnedsättning i fötterna med droppfot och snubblingstendens som följd. Nedsatt balans pga bristande proprioception är vanligt och missfärgad, torr och glansig hud förekommer sekundärt till den autonoma störningen. Karaktären av neuropatisk smärta är ofta brännande, svidande, ilande, stickande och diffust obehaglig. Perifera statusfynd, se Tabell 2, och Tabell 3.

Primär utredning

Vid den primära utredningen, som bör ske inom primärvården, är det som regel effektivast att vid den första kliniska bedömningen och basala laboratorieutredningen täcka in de vanligaste orsakerna till PNP (Tabell 4). Den bakomliggande orsaken behandlas och ytterligare utredning är inte nödvändig. Patienten bör remitteras till neurologspecialist för utvidgad utredning vid försämring om:

1. Den bakomliggande orsaken till PNP inte kan fastställas.
2. Insatt terapi saknar effekt.
3. Symtomutvecklingen är atypisk eller associerad med svåra terapiresistenta symtom.

Tabell 4. Utredning av polyneuropati i primärvården

Vanliga orsaker	Basal laboratorieutredning/anamnes
Diabetes mellitus	P-glukos, HbA _{1c} , eventuell glukosbelastning
Alkoholöverkonsumtion	Leverstatus, gamma-GT, CDT
Läkemedelsbiverkning	Vissa cytostatika, nitrofurantoin, mitronidazol, disulfiram m fl
Hereditet	Släktanamnes
Maligniteter, kollagenoser	SR, CRP, S-elfores, blodstatus, F-Hb, eventuell lungröntgen, mammografi, gynekologisk undersökning
Vitaminbrist	B ₁₂ , folsyra, (B ₁ , B ₆)
Njur- och leversvikt	Leverstatus, S-kreatinin
Exponering för lösningsmedel och metaller	Akrylamid, n-hexan, bly, kvicksilver, arsenik, tallium, koppar
Tyreoidearubbnig	TSH, fritt T ₄
Infektioner	LPK, differentialräkning, CRP, eventuell Borrelia- och hiv-serologi

Utvidgad utredning

Neurofysiologisk undersökning med ENeG (elektroneurografi) och EMG (elektromyografi) görs för att kartlägga neuropatins utbredning och typ (axonal eller demyeliniserande). De inflammatoriska neuropatierna svarar ofta på behandling och är viktiga att identifiera (se avsnittet om inflammatoriska neuropatier). Trots kompletterande utredning kommer man hos 25–50% av de remitterade patienterna inte att kunna fastställa någon bakomliggande orsak.

Behandling

Om möjligt fokuseras behandlingen på den underliggande orsaken till PNP. I genomsnitt kan 30–40% av patienterna med perifer neuropatisk smärta uppnå 50% smärtreduktion av behandlingen (NNT 3–5). Behandling av smärtsam neuropati med amitriptylin/nortriptylin eller gabapentin som förstahandsval och pregabalin som andrahandsval är numera väletablerad (1) (se Terapirekommendationerna om behandling av neuralgi och smärtsam neuropati). Tredjehandsval är duloxetin 60–120 mg/dag som är godkänt för behandling av smärtsam diabetesneuropati, samt venlafaxin (1, 2).

Terapirekommendation 1. Behandling av neuralgi och smärtsam neuropati (1, 2, 5, 6)(successiv dosupptrappning)

Läkemedel	Indikation	Startdos	Dosering	Måldos (dygnsdos)
Amitriptylin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	10–25 mg till natten	Till natten alt x 3	25–75 mg
Nortriptylin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	10–25 mg till natten	Till natten alt x 3	25–100 mg
Karbamazepin	Trigeminusneuralgi	100–200 mg till natten	x 2 (depot)	400–1 400 mg
Oxkarbazepin	Trigeminusneuralgi	150–300 mg till natten	x 2	300–2 400 mg
Gabapentin	Neuropatisk smärta Neuralgier	300 mg till natten	x 3	900–3 600 mg
Pregabalin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	25–50 mg x 2	x 2	150–600 mg

Opioider och tramadol kan i terapiresistenta fall prövas med försiktighet. Lokalt applicerat lidokain eller capsaicin har visat effekt och cannabinoider vid neuropatisk smärta är under utprovning. Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) används, trots otillräckligt vetenskapligt stöd, som behandlingsalternativ. Vid nedsatt känsel föreligger risk för att stimuleringen kan åstadkomma hudskador.

Trigeminusneuralgi och andra neuralgier

Neuralgier är vanligtvis idiopatiska och kännetecknas av svåra kortvariga huggande smärtor i en nervs utbredningsområde. Trigeminusneuralgin (TN) (ansiktssmärta) är vanligast, medan glossopharyngeusneuralgi (smärta i svalget) och occipitalisneuralgi (smärta i nacken) är ovanliga. Postherpetisk neuralgi kan bli följd av en herpes zosterinfektion (bältros) vilken även kan drabba ansiktet.

Prevalensen av TN är 15–30 fall/100 000 invånare. Sjukdomen är dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män och debuterar oftast efter 50 års ålder.

Symtom och diagnos

TN är oftast unilateral, drabbar vanligtvis andra eller tredje grenen och ofta finns en triggerpunkt som vid beröring, tandborstning, rakning eller födoingtag kan provocera fram smärtattackerna. Dessa är intensiva och varar sekunder till någon minut och uppträder flera gånger per dygn.

Vid yngre debutålder, atypisk symtomatologi eller patologiska statusfynd ska patienten remitteras till neurologspecialist för vidare utredning (bakre skallgropstumör? MS?)

Behandling

Karbamazepin/oxkarbazepin är förstahandsval vid samtliga neuralgier och ca 70% av patienterna uppnår fullgod smärtlindring (1, 2). Dosen reduceras till äldre och vid njurinsufficiens. Vid överkänslighet eller om behandlingseffekten är otillräcklig kombinera eller prova med gabapentin (se Terapirekommenda-

tionerna nedan), pregabalin, baklofen, lamotrigin eller fenytoin. Observera att kombinationsbehandling kan leda till interaktioner mellan olika läkemedels metabolism, ändra plasmakoncentrationerna och därmed öka risken för biverkningar. Spontanremission är vanligt. Utsättningsförsök görs med någon månads ytterligare behandling efter uppnådd smärtfrihet. Vid terapivikt remitteras patienten för ställningstagande till neurokirurgisk behandling.

Postherpetisk neuralgi (PHN) behandlas i första hand med amitriptylin. Andrahandsval är gabapentin och pregabalin (se Terapirekommendationerna nedan) (1, 2). Lokal behandling med lidokain plåster 5% har liksom capsaicin kräm 0,075% visat effekt vid PHN (3, 4). Den senare dock med vanligt förekommande initial hudirritation och brännande sensationer.

Perifer facialispares/ansiktsförflamning

Incidensen av perifer facialispares är 20–30 fall/100 000 invånare, lika för män och kvinnor, med ökad risk för diabetiker, hypertoniker och under graviditetens sista trimester. Vid okänd orsak (70%) benämns den perifera facialisparesen för Bells pares. I ca 60% av fallen föregås den av en virusinfektion.

Symtomatologi och diagnostik

Den perifera facialisparesen (skada från facialiskärnan till och med nerven) som oftast är halvsidig, ska skiljas från den centrala facialisparesen (supranukleär skada oftast belägen i kontralaterala hjärnhemisfären, t ex efter stroke) som kännetecknas av minskad mimik i den nedre kvadranten av ansiktet. Perifer facialispares är vanligtvis ensidig med hängande mungipa, utslätad nasolabialfåra, oförmåga att sluta ögat (ökat tårflöde) och att rynka pannan. Ibland föreligger värk bakom örat. Beroende på skadelokaliseringen kan också smaknedsättning, mins-

kat tårflöde och salivation samt obehag vid starka ljud (hyperakusis) förekomma. Vid Bells pares kan förutom perifer facialis pares också initialt föreligga en övergående trigeminuspåverkan med nedsatt känsel, men i övrigt ingen annan neurologisk påverkan.

Samtidig rekurrent oral eller labial herpes simplex-virusinfektion (HSV), och/eller varicella zoster-virusinfektion (VZV) såsom zoster oticus (Ramsay Hunts syndrom) med blåsbildning på ytteröra, hörselgång eller trumhinna ska uppmärksammas för tidig antiviral behandling. Neuroborrelios som orsak till perifer facialis pares ska framför allt misstänkas hos barn (50% av fallen, jämfört med 10% hos vuxna) (7), bilateral perifer facialis pares, anamnes på fästingbett och erytem (se neuroborrelios för diagnostik). Barn med perifer facialis pares bör remitteras för lumbalpunktion.

Andra orsaker till perifer facialis pares kan vara trauma (skallbasfraktur), kronisk otit, kolesteatom, parotistumör eller annan malignitet. Patienten remitteras då till öronklinik för utredning. Vid bilateral perifer facialis pares misstänk neuroborrelios, neurosarkoidos, andra inflammatoriska sjukdomar eller maligniteter.

Behandling

Vid Bells pares inriktas behandlingen på att skydda ögat genom lateral tejpning av ögonlocket eller med fuktkammare beroende på paresens svårighetsgrad. I förekommande fall ges tårsubstutit i form av öngongel dagtid och ögonsalva till natten.

Perifer facialis pares med samtidig HSV- respektive VZV-infektion behandlas inom 72 timmar från symtomdebut med aciklovir 400–800 mg 4–5 gånger/dag eller valaciklovir 500–1 000 mg 2–3 gånger/dag under 5–10 dagar för HSV-infektion respektive 7 dagar för VZV-infektion (den lägre dosen vid HSV, den högre vid VZV). Dosen ska reduceras vid njurinsufficiens (se Fass/produktresumé). Ofta kombineras den antivirala terapin med prednisolonbehandling (för dosering se nedan). Vid behov av antiviral behandling till barn ska barn-/infektionsläkare konsulteras.

Antiviral terapi utan samtidig herpesinfektion har ingen visad nytta(8). Däremot har prednisolon effekt om behandlingen påbörjas inom 10 dagar från sjukdomsdebuten. Två randomiserade, placebokontrollerade studier har visat att prednisolon under 10 dagar (25 mg 2 gånger/dag (9), respektive 60 mg/dag under 5 dagar med dosreduktion 10 mg/dag under efterföljande 5 dagar (10)) påskyndar en fullständig återhämtning. Resultaten från de båda studierna var väsentligen likartade. För behandling av neuroborrelios som orsak till perifer facialis pares se Terapirekommendationerna .

Terapirekommendation 2. Behandling av neuroborrelios (11)

Läkemedel	Vuxna	Gravida	Barn < 8 år	Barn 8–12 år
Doxycyklin peroralt	200 mg x 1–2 i 14 dagar (den lägre dosen vid vikt < 50 kg)	Undvik, se Fass	Undvik, se Fass	4 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10 dagar. Eventuellt dubbel dos dag 1–2.
Ceftriaxon intravenöst ^a	2 g x 1 i 14 dagar	2 g x 1 i 14 dagar	50–100 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10–14 dagar Max 2 g/dag	50–100 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10–14 dagar Max 2 g/dag

a.

Vid pc- och cefalosporinallergi typ 1 finns inget bra behandlingsalternativ till barn < 8 år. Man får då använda doxycyklin peroralt trots de relativa kontraindikationerna.

Uppföljning och prognos

Symtomen vid Bells pares går i fullständig remission inom 2 månader i 80% av fallen och 10% får återfall. Sämre prognos föreligger vid kompletta pareser, hög ålder, hypertoni och diabetes. Facialis pares med långsam eller bristfällig remission kan remitteras till specialiserad sjukgymnast för neuromuskulär träning och vid kvarstående pares efter minst 6 månader kan plastikkirurgisk behandling övervägas.

Defektläkt perifer facialis pares kan efter 4–6 månader ge upphov till ofrivilliga medrörelser av ansiktsmuskulaturen (synkinesier). Om sjukgymnastisk behandling inte har tillräcklig effekt kan intramuskulär botulinumtoxinbehandling övervägas.

Neuroborrelios

Borrelia burgdorferi, en spiroket, sprids via fästingar vanligtvis under perioden maj–november och kan efter fästingbett infektera nervsystemet och ge upphov till neuroborrelios. Detta sker inom 2 veckor efter bittet men tar längre tid, upp till 2–3 månader, om spridningen sker via en föregående hudinfektion, erythema migrans.

Ungefär 1/6 av alla som diagnostiseras med borreliainfektion i Sverige har en neuroborrelios. Det är därmed den vanligaste orsaken till meningit hos både barn och vuxna i Sverige.

Symtom och diagnos

Anamnes på fästingbett eller erythema migrans föreligger i ca hälften av fallen. Neuroborreliosens huvudvarianter är meningit, radikulit (Bannwarths syndrom) och kranialnervsneurit som förekommer var för sig eller samtidigt. Meningiten är ofta relativt lindrig med långdragen huvudvärk, trötthet, subfebrilitet och illamående. Radikuliten ger ofta intensiv smärta i ett eller flera nervrotssegment och både sensorisk och motorisk påverkan kan förekomma. Kranialnervsneurit med perifer facialis pares är vanligt.

Vid neurologiska symtom och misstanke om neuroborrelios ska lumbalpunktion genomföras. I spinalvätskan ses en lymfocytär pleocytos samt en intratekal antikroppsproduktion. Det kan ta upp till 4–8 veckor för antikroppstitrarna att stiga. Antikroppstitern i serum kan vara svårvärderad men en negativ IgG-serologi efter 8 veckors ospecifika neurologiska symtom utesluter i regel en neuroborrelios. Med ökande ålder ses en ökad frekvens av ospecifika antikropps nivåer i serum och förhöjda IgM-titrar är ofta falskt positiva hos vuxna. Förhöjda IgM-titrar utan samtidigt förhöjd IgG-titer talar emot borreliainfektion. Vid misstanke om neuroborrelios bör lumbalpunktion göras i stället för att följa antikropps nivåer i serum.

Behandling

Doxycyklin är förstahandsbehandling hos vuxna, se Terapirekommendationerna ovan (7). Det finns idag inte vetenskapligt stöd för att långvarig antibiotikabehandling har effekt mot kvarstående symtom efter genomförd antibiotikakur. Vid misstänkt terapivikt ska uppföljande lumbalpunktion genomföras.

Restless legs-syndrom

Restless legs-syndrom (RLS) drabbar 5–15% av den vuxna befolkningen med debut oftast i 30–40-årsåldern och med ökande prevalens med ökande ålder. Diagnosen är försummad och tiden från symtomdebut till diagnos är ofta 10–20 år.

Hälften av patienterna har en primär form och hälften en sekundär form. Ärftlig orsak, företrädesvis autosomt dominant, föreligger framför allt bland de primära formerna och dessa har också lägre debutålder. Debutålder över 45 år är vanligare bland de sekundära formerna som ofta är associerade till en kronisk sjukdom: perifer neuropati, nervrotspåverkan, ryggmärgssjukdom, diabetes mellitus, tyreoidasjukdomar och kronisk njursjukdom med uremi (behandlas i kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Symtomatisk behandling och palliativ vård). Sekundär RLS kan också orsakas av järnbrist, B₁₂- och folsyrarbrist och är vanligt hos gravida.

Läkemedelsbehandling med dopaminantagonister (antihistaminer, fentiaziner och propiomazin), antidepressiva (SSRI, SNRI, TCA), vissa antiepileptika (fenytoin, valproat), statiner och litium kan orsaka RLS.

Faktaruta 1. Diagnoskriterier för RLS enligt International Restless Legs Syndrome Study Group (12)

1. Ett starkt behov av att röra benen, vanligen åtföljt eller orsakat av obehagliga känsel-förnimmelser i benen.
2. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel-förnimmelserna börjar eller förvärras av vila eller inaktivitet.
3. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel-förnimmelserna lindras helt eller delvis av rörelse, åtminstone så länge aktiviteten pågår.
4. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel-förnimmelserna är värre på kvällen eller under natten, jämfört under dagen, eller inträffar endast under natten.

Symtom och diagnos

RLS karakteriseras av myrkrypningar/parestesier, lokaliserade framför allt till underbenen, som upphör vid rörelse. Besvären förvärras eller uppträder vid vila på kvällar och nattetid. Insomnia liksom störd sömn är vanligt. De sensoriska symtomen kan ha olika karaktär och varierande intensitet, hälften upplever dem som smärtsamma och de kan spridas till lår och armar. Rörelse av benen lindrar momentant besvären vilket skiljer RLS från neuropatisk och cirkulatoriskt betingad symtomatologi. I 80–90% av fallen tillkommer rytmiska muskelkontraktioner, 0,5–10 sekunder långa, och med 20–90 sekunders intervaller (Periodic Limb Movements – PLM) nattetid.

RLS-diagnosen ställs med hjälp av en karakteristisk anamnes, normalt neurologiskt status och en basal laboratorieutredning för den sekundära formen: Hb, ferritin, B₁₂, folsyra, fastglukos och kreatinin. Fyra diagnostiska kriterier ska vara uppfyllda för RLS (International Restless Legs Study Group, se Faktaruta 1). Sekundär RLS kan missas då den ibland orsakas av annan neurologisk sjukdom (se ovan) vars symtomatologi grumlar bilden. Natliga vadmkrampor är vanliga men har inget med RLS att göra.

Behandling

Icke-farmakologisk behandling med god sömnhygien, massage, stretching, kall avspolning, akupressur eller TNS kan vara tillräckligt vid lindriga former (13). Koffein, nikotin och alkohol kan försämra RLS och fysisk träning kvällstid ska undvikas. Bakomliggande orsaker till sekundär RLS ska utredas och behandlas. Fastän låga järndepåer, med eller utan påvisad anemi, är vanligare vid RLS, saknas ännu övertygande vetenskapligt stöd för att järnterapi mot RLS är effektivt. Klinisk erfarenhet talar för att järnbehandling vid ferritinnivåer < 50 mikrog/L, oberoende av om samtidig anemi föreligger, kan reducera RLS-symtomen.

Vid svårare RLS ska farmakologisk behandling övervägas (14). Intermittenta RLS-besvär behandlas med L-dopa 50–200 mg, 1 timme innan sänggående, högst 1–2 gånger/vecka. L-dopa kan ge rebound-effekter på natten och morgonen med behov av extradoser. Regelbunden användning av L-dopa

kan ge augmentation med ökade RLS-besvär på eftermiddag och kvällar. Följden kan bli att allt större doser för symtomlindring krävs. Måttlig till svår kronisk RLS ska därför behandlas med dopaminagonister (ergotalkaloider ska undvikas pga biverkningsrisk med fibros i lungor och hjärta), andrahandsval är anti epileptika och tredjehandsval är bensodiazepiner (klonazepam) samt opioider (Terapirekommendationerna – Farmakologisk behandling av RLS).

Terapirekommendation 3. Farmakologisk behandling av RLS^a (13, 14)

Förstahandsmedel

Vid intermittenta besvär	L-dopa 50–200 mg
Kontinuerliga besvär	Pramipexol 0,18–0,54 mg Ropinirol 0,25–4 mg Rotigotinplåster 1–3 mg

Andrahandsmedel

	Gabapentin 600–2 400 mg Karbamazepin 100–300 mg Valproat (slow release) 600 mg
--	--

Tredjehandsmedel

	Klonazepam 0,5–2 mg Kodein + paracetamol (30 + 500 mg) 1–2 tabletter Tramadol 50–100 mg Oxikodon 10–20 mg
--	--

a. Doserar som regel till natten, ofta 1–3 timmar innan sänggåendet.

RLS under graviditet är vanligtvis lindrig, uppträder oftast under sista trimestern, och är oftare associerad till järn- eller folsyrabrist och upphör efter förlossningen.

Dystoni

Dystonisyjukdomar ger upphov till ofrivilliga toniska kramper, felställningar och ofta rytmiska muskelkontraktioner. Dessa kan omfatta ett begränsat område, t ex ansikte eller hals (fokala dystonier), ett mer utbredd område (segmentell dystoni), flera olika områden (multifokal dystoni), vara halvsidig (hemidystoni) eller mer omfattande (generell dystoni) (15). Dystonin kan vara arvet, förekomma vid andra neurologiska tillstånd eller vara idiopatisk. Till den senare gruppen hör de fokala dystonierna blefarospasm (ögonlockskontraktioner), hemifaciolispasm (halvsidiga ansikts- och ögonlockskontraktioner), cervikal dystoni (huvudvridning i sidled, bakåt eller framåt), skrivkramp och spasmodisk dysfoni (talstörning).

Botulinumtoxin intramuskulärt var 3–4:e månad är förstahandsbehandling vid fokala och segmentella dystonier (15) och som tillägg eller vid mer utbredda dystonier används ibland antikolinergika (framför allt trihexyfenidyl), baklofen, L-dopa, diazepam eller klonazepam (16).

Vid refraktär generaliserad dystoni kan intratekal/intraventriculär baklofenbehandling eller neurokirurgisk intervention med elektrostimulering av globus pallidus bli aktuellt (17).

Spasticitet

Symtom

Spasticitet orsakas av CNS-skada och ger upphov till en hastighetsberoende tonusökning, stegrade reflexer och spasmer. Obehandlad kan spasticiteten leda till kontrakturer och felställningar vilka kan försämra funktion och möjligheter till rehabilitering.

Behandling

Sjukgymnastik och arbetsterapi ingår traditionellt i behandlingen av spasticitet men har oftast en begränsad effekt. Innan behandling inleds ska faktorer som urinvägsinfektioner, kronisk obstipation, trycksår och vissa läkemedel (SSRI, beta-interferon) uppmärksammas, eftersom dessa kan förvärra spasti-

citeten. Den spasmolytiska effekten av farmakologisk behandling måste avvägas då den ofta uppnås på bekostnad av sämre muskelstyrka. All peroral spasmolytisk behandling ska ske genom successiv dosökning för att minska biverkningsfrekvensen.

Baklofen är förstahandsval med startdos 5 mg 2–3 gånger/dag och med en måldos ofta på 40–100 mg fördelat på 4 doseringstillfällen (halveringstid 3,5 timmar). Plötsligt terapistopp kan ge upphov till konfusion, hallucinos och epileptiska kramper.

Diazepam, 5–10 mg, och klonazepam, 0,5–2 mg, är lämpliga mot nattliga spasmer. De undviks ofta dagtid pga den sederande effekten och risken för toleransutveckling. Gabapentin i upptrappande dos till 300–1 200 mg 3 gånger/dag är andrahandsval liksom licenspreparaten dantrolen (Dantrium kapslar 25 mg) och tizanidin (t ex Sirdalud tableter 2 mg, 4 mg och 6 mg, Sirdalud Retard depotkapslar 6 mg). Vid dessa licensförskrivningar måste risken för levertoxicitet beaktas och leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) kontrolleras under behandlingen.

Vid fokal spasticitet, t ex i en hand/arm eller fot, är oftast intramuskulära injektioner med botulinumtoxin effektivast. Terapieresistenta fall med svår och mer omfattande kronisk spasticitet, eller där de farmakologiska biverkningarna inte tolereras, kan remitteras till specialiserad enhet för ställningstagande till intratekal baklofenbehandling, blockadbehandling eller neurokirurgisk intervention.

Tremor

Indelning och karakteristik

Tremor brukar indelas enligt följande:

- Vilotremor som är grovvågig, långsam, avtar vid aktivitet och ses i hand/arm vid Parkinsons sjukdom.
- Postural tremor som är snabbare och ses när patienten sträcker ut och försöker hålla armar och händer stilla.
- Intentions- eller aktionstremor som uppträder vid rörelse när ett visst mål ska nås.

Ofta förekommer blandbilder med samtidig postural- och aktionstremor. Hit hör fysiologisk tremor, som ökar vid psykisk anspänning och accentueras vid metabola rubbningar (tyreotoxikos, hypoglykemi), alkohol- och drogabstinens samt som biverkningar vid läkemedelsbehandlingar (litium, neuroleptika, betareceptorstimulerare, valproat).

Essentiell tremor

Essentiell tremor uppträder vanligtvis efter 40 års ålder. Svårighetsgraden ökar med stigande ålder och vid sen debut kallas den ibland senil tremor. I 50% av fallen föreligger hereditet varför den också benämns familjär tremor. Tremorn är postural, men är störande också vid rörelse, drabbar oftast båda armarna och i ca en tredjedel av fallen även huvudet. Typiskt är att alkohol brukar lindra tremorn.

Behandling

I Sverige har endast propranolol indikationen. Vanligtvis används dagsdoser på 120 mg, ibland högre, fördelat på 1–3 tillfällen. I 50–70% av fallen uppnås en reduktion av tremorn. Primidon (licenspreparat, t ex Primidon Era Medical APS, tableter 50 mg och 250 mg och Primidon Holsten Pharma, oral lösning 50 mg/ml) 25–250 mg till natten kan vara ett behandlingsalternativ. Andrahandsval utgör betablockerarna atenolol och sotalol, vissa antiepileptika (topiramet, gabapentin) och bensodiazepiner som samtliga visat effekt i enstaka och mindre studier. Farmakologiskt terapieresistenta fall och av tremorn handikappande fall kan remitteras till neurokirurgisk klinik för ställningstagande till talamusstimulering (18).

Ofrivillig muskelaktivitet utan behov av utredning eller farmakologisk behandling

Tics

Tics är stereotypa snabba återkommande svårkontrollerade blinkningar, ryckningar, grimaser, smackningar eller harklingar med i övrigt normal motorik.

Myokymier

Myokymier är övergående småryckningar runt ögonen, ibland i bål- eller extremitetsmuskler och uppträder främst vid uttrötning.

Benigna fascikulationer

Benigna fascikulationer är kortvariga ofrivilliga muskelkontraktioner av enskilda muskelfibrer i skelettmuskulatur utan andra associerade symtom. Problemen ses framför allt efter muskelansträngning. Vid samtidig muskelsvaghet eller atrofier ska motorneuronsjukdom misstänkas (se ALS).

Neurologiska sjukdomar som ska remitteras till neurologspecialist för diagnos och behandling

Amyotrofisk lateralskleros

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en motorneuronsjukdom (19). I Sverige insjuknar årligen drygt 200 personer varav 5–10% har familjär disposition. Debuten sker i vuxen ålder med högst frekvens vid 50–60 års ålder.

Symtom och prognos

Symtomen karakteriseras av en progressiv förlamning med samtliga symtom på övre (central) och nedre (perifer) motorneuronskada (se Tabell 2) med avsaknad av sensoriska symtom, sfinkterpåverkan och ögonsymtom. Kognitiv dysfunktion förekommer i 30–40% av fallen och demens i ca 5%. Huvudtyperna är följande:

- Klassisk ALS, där central och perifer pares av armar, ben och bål dominerar och senare även bulbära symtom.
- Progressiv bulbärpares (PBP) som domineras av tal- och sväljningsbesvär.
- Progressiv spinal muskeltrofi (PSMA) med tilltagande perifera pareser i armar och ben.

Femårsöverlevnaden är 25% men ca 10% av patienterna lever minst 10 år med övervikt för dem med PSMA.

Behandling

Riluzol, en glutamathämmare, i dosen 50 mg 2 gånger/dag förlänger överlevnaden och fördröjer symtom med några månader och har störst effekt vid tidigt inledd behandling. Symtomatisk behandling av hypersalivation (skopolamin, glykopyrrolon, amitriptylin), sekretstagnation (acetylcystein), nutritions- (PEG) samt andningssvårigheter (ventilator) är betydelsefull och lindrar inte bara symtomen utan förlänger överlevnaden och förbättrar livskvaliteten (20). Vid misstänkt motorneuronsjukdom bör patienten snarast remitteras till neurolog för säkerställande av diagnos, behandling och uppföljning.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) är en autoimmun sjukdom med abnorm muskulär uttrötbarhet som i 85% av fallen är orsakad av antikroppar riktade mot nikotineriga acetylkolinreceptorer (AKR-ak) i motoriska ändplattor. Av de som saknar AKR-ak har 40% antikroppar riktade mot muskelspecifikt tyrosinkinase (MuSK-ak). Vanligt är samtidig tymushyperplasi (80%) eller tymom (10%) samt i 10% av fallen andra autoimmuna sjukdomar (tyreotoxikos, reumatoid artrit, pernicios anemi). I Sverige finns drygt 1 000 individer med MG, varav 2/3 är kvinnor mellan 20 och 40 år, medan män med MG oftare är äldre än 50 år. MG är således ovanlig men är viktig att känna igen då den kan behandlas framgångsrikt och numera saknar överdödlighet.

Symtom

Utbredning och svårighetsgrad av den muskulära uttrötbarheten varierar stort. Oftast sker en försämring under dagen eller efter ansträngning med återhämtning efter vila. Okulära symtom (dubbelseende, ptos) är vanliga debutsymtom, 15% debuterar med bulbära symtom (svårighet att tala, tugga, svälja) men i flertalet fall generaliseras symtomen till framför allt proximal muskulatur (svårighet att hålla huvudet upprätt, gå i trappor samt hålla ut armar). Patienter med MuSK-ak har ofta fokal muskelsvaghet av ansikts- (från tuggmuskulatur), nack-, eller svalgmuskulatur.

Misstänkta fall remitteras till neurolog där positivt edrofontest (kortverkande kolinesterashämmare), positivt AKR-ak- eller MuSK-ak-test och neurofysiologisk utredning säkerställer diagnosen. Patienter med MuSK-antikroppar har negativt edrofoniumtest eller blir paradoxalt sämre.

Behandling

MG behandlas med kolinesterashämmare (undantag MuSK-ak-positiva patienter), generaliserade fall genomgår tymektomi och vid bristande effekt adderas immunsuppressiv behandling (21). Minskad muskeltrötthet kan också uppnås med adrenerga β_2 -receptoragonister (terbutalin) och vid låga 25-hydroxy-D-vitamin nivåer kan D-vitamin substitution ge förbättrad muskelstyrka. Det är viktigt att känna till att infektioner, menstruation och graviditet kan förvärra symtomen och att vid för-

lossning och operation ska speciella åtgärder vidtas. Nyfödda till mödrar med MG kan de första levnadsdygnen uppvisa myasten muskelsvaghet som kan vara livshotande. Accentuerad muskelsvaghet kan vara uttryck för ökad sjukdomsaktivitet (myasten kris), men kan också vara en konsekvens av övermedicinering av kolinesterashämmare (kolinerg kris). Patienten får då muskelryckningar, ökat svett-, saliv- och tårflöde, magknip, ökad tarmmotorik, diarré och bradykardi. Antikolinerg behandling lindrar besvären.

Myastena symtom kan förvärras av vissa antibiotika (aminoglykosider, linkosamider, fluorokinoloner, telitromycin) samt magnesiumsulfat, litium, kinin och klorokin. Zolpidem såväl som zopiklon kan förvärra myastenin vilket bör beaktas vid val av insomningsläkemedel. Konsultera neurolog om osäkerhet råder vid terapival.

Inflammatoriska neuropatier

De inflammatoriska neuropatierna är viktiga att uppmärksamma då de är behandlingsbara (22).

Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati

Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP), också kallad Guillain-Barrés syndrom (GBS), ska misstänkas vid snabbt progredierande slapp tetrapares, nedsatta reflexer, perifer facialispares (50%) och liten eller ingen sensorisk påverkan. Patienterna ska remitteras akut för inläggning, utredning och övervakning. I upp till en tredjedel av fallen finns behov av respiratorvård. Risk för autonom dysfunktion med hjärtarytmi samt tromboembolism förekommer. I ca 2/3 av fallen uppträder GBS efter en infektion, varav den vanligaste orsaken är *Campylobacter jejuni*.

Behandling

Behandling med högdos immunglobuliner intravenöst (IVIG) 0,4 g/kg kroppsvikt/dag under 5 dagar ger snabbare remission av symtom, mindre behov av respiratorvård och förkortad intensiv- och sjukhusvård. IVIG är förstahandsval pga färre biverkningar och enklare administration men plasmaferes har i jämförande studier visat likvärdig effekt. Trots behandling är mortaliteten i GBS ca 5%. För övriga är prognosen som regel god med 70% av patienterna helt återställda eller med små restsymtom, 20% med måttliga funktionshinder och 10% med svåra funktionshinder.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati

Om sjukdomsförloppet progredierar mer än 8 veckor eller antar ett skovvist förlopp (en tredjedel av fallen) kallas neuropatin kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP). Denna har symmetriskt proximalt och distalt engagemang och ofta förekommer även sensorisk påverkan. CIDP behandlas med IVIG eller prednisolon och ibland med annan immunsuppressiv behandling.

Multifokal motorisk neuropati (MMN) är en rent motorisk variant som progredierar under flera år, är asymmetrisk, distal och drabbar oftare armarna mer än benen. MMN behandlas med IVIG.

Multipel skleros

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet (CNS) där miljöfaktorer och genetiska riskfaktorer identifierats utan att den definitiva orsaken kunnat säkerställas. MS är efter trauma den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsförlust hos unga vuxna. Incidensen är ca 5 fall/100 000 invånare och prevalensen har under senare år justerats upp till ca 190 fall/100 000 invånare vilket medför att det idag finns 17 500 MS-sjuka i Sverige. De flesta insjuknar mellan 10 och 60 års ålder (vanligtvis mellan 20 och 40 år, median 30 år) och kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män. Symnen på MS har påtagligt ändrats under de senaste decennierna. Numera vet vi följande:

- Sjukdomen är mer eller mindre kontinuerligt aktiv trots perioder av klinisk stabilitet.
- Inflammatoriska sjukdomsmekanismer dominerar initialt medan mer neurodegenerativa processer styr sjukdomsutvecklingen senare.
- Utan behandling kommer flertalet patienter att utveckla påtagliga funktionsnedsättningar, endast ett fåtal får ett godartat sjukdomsförlopp.
- MS är en demyeliniserande sjukdom i den vita substansen men redan tidigt föreligger även axonal skada och lesioner i djup grå substans och hjämbarken.
- MS kan sedan mitten av 1990-talet behandlas med immunmodulerande läkemedel vilka påverkar sjukdomsförloppet.

Numera eftersträvas tidig diagnos och ofta inleds behandling tidigt efter sjukdomsdebuten. Nya misstänkta fall bör därför snarast remitteras till neurolog för utredning.

Sjukdomsförlopp

Sjukdomsförloppet varierar stort mellan olika individer och är svårt att förutsäga. Initial hög skovaktivitet och/eller många cerebrala MS-lesioner på den diagnostiska MR-undersökningen talar för ett allvarligare sjukdomsförlopp. Naturalförloppet medför att den genomsnittliga tiden till behov av gånghjälpmedel är 15–20 år och medellivslängden är 5–10 år kortare än förväntat. De olika förloppstyperna har betydelse för prognos och behandling.

Skovvis MS (Relapsing-remitting, RRMS)

Bland patienterna är det 80–90% som debuterar med skovvis MS. I genomsnitt förekommer ½–1 skov/år med avtagande skovfrekvens med tiden. Benigna fall med liten eller ingen kvarstående funktionsförlust efter lång tids sjukdom (> 15 år) utgör 10–20% av patienterna.

Sekundär progressiv MS (SPMS)

För 80% av patienterna med RRMS övergår sjukdomen i SPMS med gradvis ökande funktionsförlust med eller utan pålagrade skov. Vanligtvis dominerar symtomatologin av en progressiv spastisk para- eller hemipares och/eller cerebellär ataxi. I genomsnitt tar det 15–20 år från sjukdomsdebut till progression, kortare tid vid sen sjukdomsdebut.

Primär progressiv MS (PPMS)

Bland patienterna insjuknar 10–20% med gradvis ökande funktionsförlust likartad den vid SPMS. MS-debuten vid PPMS inträffar senare (ca 40 år), drabbar relativt fler män (50%, jämfört med 30% för all MS) och ger en snabbare funktionsförsämring jämfört med MS med skovdebut.

Progressiv skovvis MS

Sjukdomen debuterar med progressiv utveckling med senare pålagrade skov.

När ska MS misstänkas?

MS ska framför allt misstänkas hos unga vuxna med gradvis ökande (dagar) och vanligtvis övergående neurologiska symptom (veckor till månader). Symtomen kan orsakas av en (monofokal) eller flera (multifokala) CNS-skador. Patienten söker ofta primärsjukvård, medicinsk akutsjukvård eller ögonsjukvård beroende på symtomatologin (Se Tabell 5).

Tabell 5. Vanliga symtom vid MS

Vanliga symtom	Vid debut	Någonsin
Muskelsvaghet i en eller flera extremiteter	++	+++
Sensorisk störning och parestesier	++	+++
Gång- och balanssvårigheter	+	+++
Ensidig synnedsättning (dimsyn) och ögonrörelsesmärta	++	+++
Dubbelseende	+	+
Yrsel	+	++
Påverkan på miktion och defekation samt sexuell dysfunktion	+	+++
Trötthet	+	+++
Kognitiv dysfunktion	(+)	++
Psykiatriska symtom	(+)	++

Diagnos

MS-diagnosen bygger på sjukhistoria, neurologisk status, MRI av hjärna och ibland ryggmärg samt stöds ofta av undersökning av cerebrospinalvätska. Bevis för att sjukdomen drabbat 2 eller flera områden i CNS vid minst 2 olika tillfällen ska vara uppfyllda utan att någon annan uppenbar förklaring finns. MS-diagnosen kan ställas redan efter debutskovet genom att påvisa nya, icke symtomgivande lesioner av olika ålder, antingen genom en MRI-undersökning som samtidigt påvisar både kontrastladdande (nya) och icke kontrastladdande (äldre) CNS-lesioner eller genom upprepad MRI-undersökning som påvisar en eller flera nya CNS-lesioner.

Ögonsymtom vid MS-debut

Synergsvinflammation, oftast ensidig, utgör debutsymtom hos ca 20% av patienterna med MS. Under dagar till veckor föreligger dimsyn med samtidig ögonrörelsesmärta. Patienter ska bedömas av ögonläkare för att utesluta andra orsaker till synnedsättningen. Samtliga patienter med synergsvinflammation utan känd bakomliggande sjukdom ska remitteras till neurolog för utredning. Isolerat dubbelseende orsakat av hjärnstamslesion är betydligt ovanligare som debutsymtom vid MS.

Barn och MS

MS under barnåren är ovanligt och endast ca 5% insjuknar före 16 och 1% före 10 års ålder. Nästan alla insjuknar i den skovvisa formen.

Antalet differentialdiagnoser till MS är omfattande men till skillnad från vuxna, där den differentialdiagnostiska utredningen nästan alltid är negativ, så är andra CNS-engagerande sjukdomar betydligt vanligare hos barn vid akuta demyeliniserande tillstånd och framför allt akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) bör uppmärksammas. I det typiska ADEM-fallet insjuknar barnet efter en föregående infektion. Symtomen kan vara monofokala men oftare multifokala, och till skillnad från

MS är medvetandegraden och vakenheten påverkad, och samtidig feber och meningism kan föreligga. Utredning med MRI och analys av cerebrospinalvätska kan ofta säkerställa diagnosen. ADEM är oftast övergående men i ovanliga fall kan efterföljande skov förekomma.

Det finns flera mindre rapporter som visar att betainterferon och glatirameracetat har likartad sjukdomshämmande effekt på barn som hos vuxna. Numera bör tidig MS-behandling uppmärksammas även under barnåren (23) och natalizumab ska övervägas för de barn som trots immunmodulerande behandling har fortsatt sjukdomsaktivitet (24).

MS-skov

Skoven utgörs av nya eller förvärrade symtom som varar i minst 1–2 dygn. Vanligtvis pågår de under dagar till veckor för att övergå i perioder med relativ symtomfrihet under månader till år (remission). Skoven kan antingen helt gå över eller lämna kvarstående symtom (se Tabell 5). Akuta neurologiska försämringar kan vid MS också betingas av infektioner med feber (s k pseudoskov).

Steroidbehandling av skov

Steroidbehandling ges i högdos vid akuta funktionsnedsättande skov som nedsätter t ex gångförmågan eller ger svåra symtom, t ex svårt smärttillstånd. Behandlingen med metylprednisolon, 1 000 mg dagligen intravenöst, ges under 3 dagar och påbörjas snarast innan spontan förbättring av skovet har skett. Skovets varaktighet förkortas och sannolikt minskas skovens svårighetsgrad men ännu saknas övertygande bevis för att

- långtidseffekt uppnås
- risken för ytterligare skov minskas eller
- att sekvele av skovet minskas (25).

Immunmodulerande behandling vid MS

Idag finns sju immunmodulerande behandlingar vid MS (Terapirekommendationerna – Immunmodulerande behandling vid MS,). Samtliga har visat effekt på skovvis förlöpande MS. Inget av preparaten har ännu visat övertygande effekt på PPMS eller SPMS. Behandlingen bör skötas av neurolog. Behandlingskostnaden/patient och år är 85–200 000 kronor men hälsoekonomiska studier visar att läkemedelskostnaden utgör endast ca 10% av den totala kostnaden för MS i Sverige.

Terapirekommendation 4. Immunmodulerande behandling vid MS

Läkemedel	Substans	Administration	Dosering	Risk för NAB ^a
Första linjens behandling				
Avonex	Interferon beta-1a	Intramuskulärt	30 mikrog 1 gång/vecka	Låg
Betaferon	Interferon beta-1b	Subkutant	250 mikrog varannan dag	Måttlig
Copaxone	Glatirameracetat	Subkutant	20 mg dagligen	?
Extavia	Interferon beta-1b	Subkutant	250 mikrog varannan dag	Måttlig
Rebif	Interferon beta-1a	Subkutant	22/44 mikrog 3 gånger/vecka	Måttlig
Andra linjens behandling				
Gilenya	Fingolimod	Peroral	0,5 mg dagligen	Ingen
Tysabri	Natalizumab	Intravenöst	300 mg 1 gång/månad	Låg

a.
Neutraliserande antikroppar

Betainterferon och glatirameracetat utgör första linjens behandling och fingolimod och natalizumab utgör andra linjens behandling. Indikation för byte till andra linjens behandling föreligger vid tecken på fortsatt sjukdomsaktivitet (skov och/eller nya MS-lesioner påvisade med MRI) trots pågående första linjens MS-behandling. Behandling med fingolimod och natalizumab kan också vara indicerat, utan att tidigare immunmodulerande behandling givits, i fall med hög sjukdomsaktivitet redan från sjukdomens tidiga skede.

Interferon beta-1a och -1b

De olika betainterferonpreparaten ger samtliga ca 30% reduktion på skovfrekvensen, en moderat hämning på utvecklingen av neurologisk deficit och 60–80% reduktion av nya cerebrala MS-lesioner. De vanligaste biverkningarna är influensaliknande reaktioner, vilka ofta avtar med tiden och kuperas med paracetamol eller ibuprofen, och hudbiverkning vid subkutan administrering. Blod- och leverstatus kontrolleras pga risk för lymfopeni, trombocytopeni och aminotransferasstegring. Hypoty-

reos kan utvecklas i ett fåtal fall. Risken för utveckling av neutraliserande antikroppar (NAB) mot betainterferon skiljer sig åt mellan preparaten (Terapirekommendationerna ovan). Vid höga nivåer blockeras behandlingseffekten. Kontroll ska därför göras efter 1 respektive 2 års behandling (26).

Två publicerade studier visar att kombinationsbehandling med interferon beta-1a och cykliskt givet peroralt metyprednisolon 1 gång per månad gav lägre sjukdomsaktivitet än enbart interferonbehandling (27, 28).

Glatirameracetat

Glatirameracetat utgörs av 4 aminosyror som bildar myelinproteïnliknande peptider. Vid behandling av MS tros glatirameracetat förskjuta T-cellsbalansen vilket leder till antiinflammatoriska effekter vid reaktivering av T-cellerna i CNS. Två jämförande studier visar att glatirameracetat och betainterferon har likvärdig klinisk effekt (29, 30). Injektionsreaktioner i huden är vanliga och hos ca 15% av patienterna kan en självbegränsande post-injektionsreaktion utvecklas med ansiktsrodnad, hjärtklappning, tryck över bröstet, andnöd och oro.

Natalizumab

Natalizumab utgörs av humaniserade monoklonala antikroppar som blockerar leukocyternas migrationsförmåga genom kärnväggen genom att binda till en adhesionsmolekyl VLA-4. Vid MS blockerar därmed leukocyternas passage över blod-hjärnbarriären. Natalizumab ger ca 70% reduktion av skovfrekvensen, en tydlig hämning av risken för ökat neurologiskt deficit samt en uttalad reduktion av nya cerebrala MS-lesioner.

I de pivotala studierna (31, 32) förelåg ingen ökad risk för infektioner men en ökad risk för en mycket ovanlig opportunistisk JC-virusencefalit, kallad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som är associerad till behandlingen. PML uppträder enbart vid uttalad immunsuppression.

Ett nytt kvalitativt test av IgG-antikroppar mot JC-virus visar att ca 60% av Sveriges befolkning och 50% av personer med MS, är bärare av infektionen. Vid negativt test är PML-risken mycket låg. Eftersom ca 2% serokonverterar årligen ska emellertid ny serologisk testning upprepas 1 gång/6 månader.

Risken för PML är mycket låg även för JC-virus-antikroppspositiva patienter under första behandlingsåret med natalizumab. Under tredje till fjärde året stiger dock risken till 0,46% och om tidigare immunsuppressiv behandling givits är risken ca 1% (beräknat på data från 29 januari 2012) (33). Tidig identifiering och behandling av nya PML-fall är sannolikt avgörande för prognosen. Överkänslighetsreaktioner är associerade till utveckling av NAB och kan uppträda vid de första infusionerna och i ca 1% som anafylaktisk reaktion.

Natalizumab ges som monoterapi och är förbehållen patienter med RRMS med antingen initialt hög sjukdomsaktivitet eller kvarstående hög sjukdomsaktivitet trots betainterferon- eller glatirameracetatbehandling (34). Behandlingsinstruktioner och ett nationellt säkerhetsprogram för natalizumab har tagits fram av svenska MS-sällskapet (www.mssallskapet.se).

Fingolimod

Fingolimod är en peroral behandling som blivit tillgänglig för förskrivning hösten 2011. Indikationen är identisk med den som gäller för natalizumab. Behandlingen ges som 1 kapsel 0,5 mg dagligen.

Fingolimod verkar genom hämning av sfingosin 1-fosfatreceptorn. Denna är nödvändig för att aktiverade lymfocyter ska kunna frigöras från lymfoid vävnad ut i blodcirkulationen. Vid fingolimodbehandling erhålls en relativ lymfopeni. I en pivotal studie (35) erhöles 55% reduktion av skovaktiviteten, en moderat effekt på progressionen av neurologiskt deficit och en uttalad hämning på antalet nybildade cerebrala MS-lesioner. I en jämförande studie med intramuskulärt givet interferon beta-1a var behandlingseffekten tydligt bättre med fingolimod (36).

Behandlingen har effekter på flera andra organ som hjärta, lungor, ögon och lever. Fingolimod ger bradykardi som är mest uttalad vid första dosen och det finns även en risk för AV-block. Av denna anledning ska behandlingen startas på mottagningen med 6 timmars kontinuerlig hjärtövervakning. En kontroll av ögonbottenstatus ska genomföras efter 3 månaders behandling. Blodprovskontroller av leukocyter, lymfocyter och leverstatus ska också genomföras. Behandlingsinstruktioner och ett nationellt säkerhetsprogram för fingolimod har tagits fram av svenska MS-sällskapet (www.ms-sallskapet.se).

När ska behandlingen påbörjas?

Effekten av betainterferon och glatirameracetat förefaller vara störst tidigt i sjukdomsförloppet och 4 oberoende studier visar att behandlingseffekten är större vid påbörjad behandling redan efter första skovet jämfört med senare start av behandlingen (37, 38, 39, 40).

När ska behandlingen avslutas eller ändras?

Ingen av de immunmodulerande behandlingarna har en kvarstående långvarig behandlingseffekt efter avslutad terapi. Rekommendationen är att fortsätta behandlingen om effekt, tolerans och säkerhet är tillfredsställande. Vid progression trots behandling bör utsättning övervägas. Vid hög skovfrekvens och/eller hög sjukdomsaktivitet mätt med MRI, oacceptabla biverkningar eller utveckling av höga nivåer av NAB bör behandling om möjligt ersättas av annan MS-behandling.

Graviditet och amning

Sjukdomsaktiviteten avtar under graviditeten, framför allt under sista trimestern, för att ånyo öka efter förlossningen. Tidigare misstankar om förhöjd risk för spontanaborter vid betainterferonbehandling har kunnat avskrivras. Betainterferonbehandling ska inte sättas in under graviditet men pågående behandling kan eventuellt fortsätta även under graviditeten om fortsatt hög sjukdomsaktivitet misstänks. Natalizumab och glatirameracetat ska sättas ut innan graviditet. Fingolimod har i djurförsök visat teratogena effekter på fostret. Övriga MS-behandlingar har inte visat någon ökad risk för missbildningar.

Inget av preparaten kan rekommenderas under amning i brist på tillräcklig erfarenhet av effekter på barnet.

Symtomlindrande MS-behandling

Symtomen vid MS är mångfacetterade och omfattningen och svårighetsgraden ökar ofta under sjukdomsförloppet (41). Ibland uppträder de dock tidigt och är då oftare övergående och associerade till skovaktivitet men som regel är behovet av symptomlindrande behandling störst och mest betydelsefull under det progressiva förloppet. Flertalet symptom kan framgångsrikt behandlas och behandlingen skiljer sig inte väsentligt vid MS från symtomatisk behandling vid andra neurologiska tillstånd. De vanligaste symtomen med tillhörande behandlingar tas upp nedan och förstahandsbehandling anges i Terapirekommendationerna ovan.

Terapirekommendation 5. Förstahandsval vid farmakologisk symtomatisk MS-behandling

Symtom	Förstahandsbehandling	Dosering
Spasticitet	Baklofen	10–25 mg x 3–4
Ataxi och aktionstremor	Klonazepam	0,5–2 mg x 1–3
Överaktiv blåsa	Tolterodin SR	4 mg x 1
	Solifenacin	5 mg x 1
	Darifenacin	7,5 mg x 1
	Fesoterodin	4–8 mg x 1
Neurogen tarmrubbing	Bulk laxativa	x 1
Erektill dysfunktion	Sildenafil	50 mg vb
	Tadalafil	10 mg vb
	Vardenafil	10 mg vb
MS-trötthet	(Modafinil)	100–200 mg x 1 alt 1+1+0
Depression	Citalopram	20–40 mg x 1 ^a
Paroxysmala symtom	Karbamazepin	100–200 mg x 1–2
Kronisk neuropatisk smärta	Amitriptylin	25–75 mg tn

a.

Ny rekommenderad maxdos av citalopram är 40 mg/dygn för vuxna och 20 mg/dygn för äldre och patienter med nedsatt leverfunktion (www.lakemedelsverket.se).

Nyligen har två symtomatiska behandlingar blivit godkända exklusivt för MS. Det ena läkemedlet är peroralt fampridin (Fampyra) för nedsatt gångförmåga och det andra läkemedlet är en cannabisinnehållande munspray (Sativex) för spasticitet.

Nedsatt gångförmåga

Fampridin är en ”sustained release”-beredning av substansen 4-aminopyridin (4-AP) som har kaliumkanalblockerande effekt. I demyeliniserande axon kan 4-AP återställa den skadade impulsöverledningen.

I 3 randomiserade studier visade fampridin att gångförmågan kan förbättras hos MS-patienter (42, 43, 44). En förbättrad gångförmåga på ca 25% uppnåddes hos ca 35% av patienterna vilka betecknades som ”responders”. Vid nedsatt gångförmåga, som mest begränsad till några meters gångsträcka med stöd (EDSS 4–7), är fampridin indicerat (45). Behandlingseffekten ska utvärderas efter 2 veckors behandling med gångtest och vid tydligt förbättrad gångförmåga kan behandlingen fortsätta (se www.mssallskapet.se). Fampridin ingår inte i högkostnadsskyddet.

Kontraindikationer utgörs av tidigare epileptiska krampanfall och njurinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/min) och försiktighet gäller vid samtidig behandling med läkemedel som är substrat för den organiska katjontransportören 2 (OCT2), t ex propranolol, karvedilol och metformin.

Spasticitet

Spasticitet är vanligt vid MS och ca 30% av patienterna får mer uttalade problem framför allt under det progressiva förloppet, oftast i form av en spastisk parapares som kan vara funktionshinderande, leda till komplikationer och kräva stora vårdinsatser. Man bör observera att MS-patienter ibland nyttjar sin spasticitet vid förflyttningar varför en spasmolytisk behandling i vissa fall kan försämra funktionsförmågan. (För behandling, se även avsnittet om spasticitet.)

En munspray innehållande delta-9-tetrahydrocannabinol och cannabidiol (Sativex) har i en metaanalys av 3 randomiserade, placebokontrollerade studier visat god tolerans och effekt på spasticitet orsakad av MS (46). Sativex är godkänt för måttlig till svår spasticitet där tidigare spasticitetsbehandling inte givit tillfredsställande effekt. Förskrivningen förutsätter att en försöksbehandling på ca 4 veckor visar signifikant sänkning av spasticiteten på en 10-gradig självskattningsskala (motsvarande ca –20% eller i genomsnitt –3,0, se www.ms.sallskapet.se).

Det kan ta ca 2 veckor att titrera upp dosen till optimal effekt. Mediandosen i kliniska studier är 8 sprayningar per dag och antalet sprayningar ska inte överstiga 12 per dag.

De vanligaste biverkningarna är yrsel och trötthet framför allt under den inledande behandlingen och ökad fallrisk föreligger även då. Försiktighet ska gälla vid tidigare epileptiska anfall, psykiatriska sjukdomar och missbruksproblem.

Sativex omfattas inte av högkostnadsskyddet.

Ataxi och tremor

Cerebellär ataxi och aktionstremor är gravt funktionshindrande och mycket svårbehandlade vid MS. Sjukgymnastik och arbetsterapeutisk behandling inklusive utprovning av hjälpmedel kan förbättra livsbetingelserna.

Behandling med propranolol eller flertalet antiepileptika har oftast ingen eller bristfällig effekt. Klonazepam 0,5–4 mg/dag kan ge viss lindring. Ingen varaktig effekt har uppnåtts efter stereotaktisk operation med anläggning av talamusstimulering.

Neurogen blåsrubning

Neurogen blåsrubning drabbar ca 80% av patienterna. Vanligast är överaktiv blåsa med begränsad fyllnadskapacitet, trängningar som är ”tvingande”, frekventa miktationer, nokturi och ibland inkontinens. Ofta förekommer detrusor-sfinkter-dyssynergi med fördröjd och ofullständig tömning. Basal utredning innefattar anamnes, uteslutande av urinvägsinfektion och förhöjd residualurin (> 100 ml).

Antikolinerga läkemedel (tolterodin, solifenacin, darifenacin, fesoterodin) är förstahandspreparat. Oxybutynin har pga påtagligare antikolinerga biverkningar minskad användbarhet, dock minskar dessa vid transdermal administrering med depåplåster. Vid nokturi eller vid behovsmedicinering, t ex vid flygresor och teaterbesök, kan desmopressin ges under samtidig vätskerestriktion. Hypoton blåsa med tömningssvårigheter och förhöjd residualurin är ovanligare. Tillståndet behandlas med ren intermitterent katetrisering (RIK) 4–5 gånger/dag. Kvarstående svår blåsrubning ska utredas och behandlas av urolog. Flera behandlingsalternativ finns: oxybutynin instillationer direkt i blåsan, elektrostimulering, intravesikala injektioner med botulinumtoxin och kirurgisk behandling.

Neurogen tarmdysfunktion

Kronisk obstipation är vanligt och kan förvärras av bristfällig vätskeintag, bristfällig rörelseförmåga och antikolinerg behandling. Om inte kostråd räcker får i första hand bulk laxantia insättas.

Sexuell dysfunktion

Sänkt sexuell lust och förmåga förekommer vid MS. Kvinnor kan besväras av nedsatt sensibilitet, nedsatt lubrikation och smärta vid samlag. Behandlingen är glidmedel och eventuell östrogeninnehållande salva. Män besväras av erektil dysfunktion. Behandling med antidepressiva, neuroleptika, bensodiazepiner, betablockare och antiepileptika kan nedsätta erektionsförmågan. Peroral behandling (saknar läkemedelsförmån) med sildenafil, tadalafil och vardenafil har ofta god effekt. Injektion av alprostadil i penis corpus cavernosum eller som uretralstift (båda med läkemedelsförmån) utgör behandlingsalternativ.

Trötthet (fatigue)

Trötthet (fatigue) är vanligt förekommande, ofta funktionshindrande och föreligger ibland även tidigt i sjukdomsförloppet. Bakomliggande depression ska uppmärksammas vilken kan maskeras av MS-trötthet. Fatigue kännetecknas av orkeslöshet, uttrötthet och försämras av värme, psykisk eller fysisk ansträngning. Tröttheten ökar ofta på eftermiddagen och kommer ibland relativt plötsligt utan specifik orsak. Problemen minskas av ”energiushållning”, kortare arbetspass och vilopaus. Kyla kan ha kortvarig effekt.

Amantadin 200–400 mg/dag (licenspreparat, t ex Amantadin Stada, tabletter 100 mg) har visat effekt medan resultatet i studier med modafinil varit motsägelsefulla (47, 48). Behandlingsförsök med modafinil 100–200 mg som en dos (morgon) eller två doser (morgon och mitt på dagen) görs ofta, trots bristande bevis för att modafinil är effektivt mot MS-fatigue.

Depression

Hälften av MS-patienterna utvecklar depression under sjukdomsförloppet. Denna svarar ofta bra på sedvanlig antidepressiv behandling med citalopram eller annat SSRI-preparat.

Paroxysmala symtom

Hos 10–20% av patienterna uppträder besvärande paroxysmala symtom som trigeminusneuralgi, stereotypa smärtsamma sensoriska, ibland motoriska symtom. De uppträder ofta spontant eller triggas igång av något stimulus upprepade gånger om dagen och varar sekunder till några minuter. I första hand ges karbamazepin, i andra hand gabapentin (Terapirekommendationerna). Uppträder symtomen vid skov kan högdos metylprednisolon prövas (se avsnittet MS-skov).

Smärta

Smärta i någon form uppträder hos 50–80% av patienterna. Den kan vara såväl akut som kronisk. Akut, ibland paroxysmalt uppträdande smärta (trigeminusneuralgi, smärtsamma kramper, radikulär smärta) behandlas ofta framgångsrikt med karbamazepin, gabapentin eller pregabalin (se paroxysmala symtom och Terapirekommendationerna). Hos upp till en tredjedel av patienterna uppträder en kronisk dysestetisk svidande-brännande smärta i nedre extremiteterna, oftare hos kvinnor och framför allt nattetid. Förstahandsmedel är amitriptylin/nortriptylin, andrahandsval är gabapentin/pregabalin och tredjehandsval är duloxetin/venlafaxin (Terapirekommendationerna). Mer utvecklade funktionshinder, ofta hos rullstolsburna patienter, kan ge kronisk nociceptiv smärta, ofta ryggvärk som behandlas på sedvanligt sätt med sjukgymnastik och med NSAID-preparat.

Referenser

1. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2007;6:9–55.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological

- treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113–e88.
3. Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2009;69:2149–65.
 4. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007393.
 5. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5 Suppl):S31–5.
 6. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252–61.
 7. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:91–102.
 8. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD001869.
 9. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357:1598–607.
 10. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkäranta A, Hultcrantz M, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:993–1000.
 11. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion. Information från Läkemedelsverket. 2009;(20)4.
 12. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003;4:121–32.
 13. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol*. 2006;13:1049–65.
 14. Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS – Ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2009;3:9–17.
 15. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol*. 2004;11:361–70.
 16. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:5–15.
 17. Ozelius LJ, Lubarr N, Bressman SB. Milestones in dystonia. *Mov Disord*. 2011;26:1106–26.
 18. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77:1752–5.
 19. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology*. 2007;6:913–25.
 20. Van Damme P, W Robberecht. Recent advances in motor neuron disease. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:486–92.
 21. Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2007;6:373–8.
 22. Finsterer J. Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:115–25.
 23. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet neurology*. 2007;6:887–902.
 24. Tenenbaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:633–40.
 25. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005;12:939–46.
 26. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005;12:817–27.
 27. Sørensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, et al. NORDIC trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:519–29.
 28. Ravnborg M, Sørensen PS, Andersson M, Celius EG, Jongen PJ, Elovaara I, et al. Methylprednisolone in

- combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:672–80.
29. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:903–14.
 30. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8:889–97.
 31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
 32. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911–23.
 33. BiogenIdec. Global natalizumab safety update. In 2012. Data on file.
 34. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6:431–41.
 35. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
 36. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15.
 37. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503–11.
 38. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357:1576–82.
 39. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle 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.
 40. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67:1242–9.
 41. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology.* 2006;56:78–105.
 42. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;71:1134–41.
 43. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68:494–502.
 44. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373:732–8.
 45. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
 46. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:707–14.
 47. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:179–83.
 48. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005;64:1139–43.

För vidare läsning:

1. Fagius J, Nyholm D, red. Neurologi. 5:e uppl. Liber; 2013. ISBN13 9789147107902.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2015-08-27 20:36