

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Nr. 4 • April 2010

Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose

Af Per Soelberg Sørensen*

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet og den hyppigste ikke-traumatisk betingede årsag til neurologisk invaliditet hos yngre voksne. I tempererede regioner er prævalensen mere end 1:1.000, og der er mere ca. 10.000 i Danmark. Den gennemsnitlige debutalder er 30 år, og sygdommen forekommer 2-3 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd.

Diagnosen MS kræver sædvanligvis 2 kliniske episoder (atakker) dissemineret i tid og sted, men i dag kan diagnosen ofte stilles ved MR-skanning efter det første attack (klinisk isoleret syndrom). Omkring 85 % af patienterne har en attackvis sygdomsstart karakteriseret ved episoder med neurologiske symptomer, der i starten ofte remitterer fuldstændigt og senere kun delvist. Symptomerne omfatter synstab, nedsat kraft og styringsbesvær i arme og ben, paræstesier og føleforstyrrelser, dysfunktion i blære eller tarm og seksuel dysfunktion samt kognitive problemer.

Omkring 15 % af patienterne har primær progressiv MS med gradvis forværring af neurologiske symptomer,

typisk en spastisk paraplegi uden tegn på remission. De fleste patienter med en attackvis sygdomsdebut vil efter 10-12 år udvikle sekundær progressiv MS, der er karakteriseret ved gradvis forværring af de neurologiske symptomer med eller uden overlejlrede attackker.

Behandling af akutte attackker

Indtil 1970'erne fandtes udelukkende symptombehandling, men herefter blev det påvist, at intramuskulær ACTH eller intravenøs methylprednisolon kunne afkorte varigheden af akutte attackker, hvorimod det ikke syntes at have nogen effekt på sygdomsforløbet over længere tid.

Intravenøs methylprednisolon 1.000 mg daglig i 3 dage har længe været standardbehandling af akutte attackker med en sværhedsgrad, der påvirker almindelige daglige aktiviteter.

Et alternativ er oral methylprednisolon 500 mg daglig i 5 dage eventuelt efterfulgt af 10 dages aftrapning, og flere små undersøgelser har ikke kunnet påvise forskel på effekten på intravenøs og oral administration.

Behandling af attackvis MS

Førstevalgspræparater:

Interferon-β 1b: Betaferon, Extavia.

Interferon-β 1a: Avonex, Rebif.
Glatirameracetat: Copaxone.

Andetvalgspræparater:

Natalizumab: Tysabri.
Mitoxantron

I Figur 1 er angivet en behandlingsalgoritme til behandling af attackvis MS. Som førstevalgsbehandlinger er IFN-β og glatirameracetat ligeværdige præparater med en moderat effekt på sygdomsaktivitet og progression, men uden alvorlige langtidsbivirkninger. Andetvalgspræparaterne natalizumab og mitoxantron har kraftigere virkning, men også potentielt alvorlige bivirkninger.

Førstevalgspræparater

Interferon-β

Gennembruddet i sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose kom i 1993, hvor en placebokontrolleret undersøgelse viste, at behandling med interferon (IFN)-β 1b (Betaferon) havde effekt på hyppigheden af nye attackker og sygdomsaktiviteten på MR-skanning. IFN-β er et cytokin med mange effekter på immunsystemet.

Der findes 2 forskellige rekombinante IFN-β-præparater: IFN-β 1b (Betaferon, Extavia) og IFN-β 1a (Avonex, Rebif). Alle IFN-β-præparater har i placebokontrollerede fase III

* Dansk Multipel Sclerose Center, Neurologisk Klinik 2082, Rigshospitalet

studier medført en absolut reduktion af attackhyppigheden og en relativ risikoreduktion på omkring 34 % (Tabel 1). Der sås en beskedent reduktion i antallet af patienter med sygdomsprogression målt på EDSS-skalaen (*Expanded Disability Status Scale*), der er den mest anvendte MS-rating skala.

Effekten på sygdomsaktiviteten på MR-skanning var væsentlig stærkere, og der sås kun beskedent sammenhæng mellem den kliniske og radiologiske behandlingseffekt. IFN- β har også effekt hos patienter med klinisk isoleret syndrom (dvs. når de diagnostiske kriterier for MS endnu ikke er opfyldt), hvor det forsinker tiden til det næste attack.

Et væsentligt problem ved behandling af MS med IFN- β er udviklingen af neutraliserende antistoffer (NABs), der optræder hos 5-35 % af patienterne behandlet med IFN- β med stor forskel mellem præparaterne. Det betyder, at de fleste patienter behandles med Avonex, og såfremt et højdosis interferon anvendes, foretrækkes Rebif frem for Betaferon/Extavia.

NABs nedsætter, og i moderat til

højre koncentrationer ophæver det, effekten af IFN- β . NABs udvikles hyppigst efter 6-12 måneders behandling, og de fleste patienter, der udvikler NABs, vil forblive NAB-positive i flere år. Under fortsat behandling med IFN- β vil en stor del af de NAB-positive patienter blive NAB-negative i løbet af nogle år, hyppigst ved behandling med IFN- β 1b. Selv efter ophør med IFN- β -behandling persisterer antistofferne ofte i flere år. Antistoffer udviklet mod et IFN- β -præparat udviser krydsreaktion over for andre IFN- β -præparater, og det er således ikke muligt at skifte præparat for at opnå behandlingseffekt. Behandlingen bør ophøre, såfremt patienterne har høje koncentrationer af NABs i blodet, målt ved mindst 2 målinger med 6 måneders interval.

Bivirkninger

Injektion af IFN- β medfører ofte bivirkninger i form af influenzalignende symptomer med feber, muskelsmerter og kuldefornemmelse. Disse symptomer kommer kort efter injektionen og er en direkte følge af cytokinvirkningen. Symptomerne kan behandles med paracetamol eller ibuprofen 1

time før injektionen og gentaget 6 timer efter injektionen. Mange patienter tager deres injektion om aftenen, således at de influenzalignende symptomer oftest er svundet næste morgen. De influenzalignende symptomer har en tendens til at aftage med tiden, specielt ved præparaterne med hyppig injektionsfrekvens.

Den anden hyppige bivirkning ved IFN- β -behandling er irritation, rødme og smerte på injektionsstedet, specielt ved præparater til subkutan administration. I enkelte tilfælde ses svære injektionsstedsreaktioner med nekrose.

Leverpåvirkning med enzymstigning forekommer hyppigt, men sjældent i udtalt grad. Der er rapporteret enkelte tilfælde med akut fulminant levernekrose.

Reversibel lymfopeni ses ikke sjældent. Sjældnere forekommer påvirkning af thyreoideafunktionen både i tyreotoksisk og hypothyroid retning. Dette ses hyppigst hos patienter med forudbestående antistoffer mod TPO (thyreoideaperoxidase).

Psykiske bivirkninger i form af ængstelse og følelsesmæssige svingninger og i sjældnere tilfælde depres-

Tabel 1. Godkendte sygdomsmodificerende behandlinger til attackvis MS.

Præparat	Indholdsstof	Dosis	Godkendte indikationer	Effekt på årlig attackrate (ITT)*		Effekt på sygdomsprogression (EDSS)		Pris per måned
				ARR	RRR	ARR	RRR	
<i>Førstevalgspræparater</i>								
Betaferon	IFN- β 1b	250 μ g s.c./2.dag	CIS, RRMS, SPMS	0,43 ^d	34 % ^d	0,08 ^{# a}	29 % ^{# a}	8.752 kr.
Extavia	IFN- β 1b	250 μ g s.c./2.dag	CIS, RRMS, SPMS	0,43 ^d	34 % ^d	0,08 [#]	29 % [#]	10.293 kr.
Avonex	IFN- β 1a	30 μ g i.m. ugentlig	CIS, RMS					9.863 kr.
Rebif	IFN- β 1a	44 μ g s.c. 3 \times ugentlig	CIS, RMS	0,37 ^b	29 % ^b	-0,25 ^{§ c}	-52 % ^{§ c}	13.112 kr.
		22 μ g s.c. 3 \times ugentlig		0,41 ^b	32 % ^b	-0,24 ^{§ c}	-50 % ^{§ c}	10.091 kr.
Copaxone	Glatirameracetat	20 mg s.c. daglig	CIS, RRMS					10.657 kr.
<i>Andetvalgspræparater</i>								
Tysabri	Natalizumab	300 mg i.v./4. uge	RRMS	0,55 ^d	68 % ^d	0,12 [#]	41 % [#]	16.353 kr.
Mitoxantron	Mitoxantron	12 mg i.v./m ² /3. måned	RRMS, SPMS	0,67 ^d	68 % ^d	0,14 ^{# b}	64 % ^{# b}	ca. 5.000 kr.

* Data fra oprindelige registreringsstudier ved attackvis MS. # Proportion with ≥ 1 point progression on EDSS; § Δ EDSS; CIS: klinisk isoleret syndrom; RRMS: attackvis MS; RMS: MS med attacker; SPMS: sekundær progressiv MS; ARR: absolut risikoreduktion; RR: relativ risikoreduktion; ITT: intention-to-treat analyse; a: ikke signifikant; b: $p < 0,05$; c: $p < 0,01$; d: $p < 0,001$.

sion med suicidale impulser forekommer under behandling med IFN- β .

Herudover er beskrevet menstruationsforstyrrelser, vægtøgning og udtynding af hår. Yderst sjældent forekommer alvorlige overfølsomhedsreaktioner med bronkospasmer, urticaria og anafylaksi. Under behandling med IFN- β skal patienterne følges med regelmæssig undersøgelse af leukocyt-tal, differentialtælling, leverenzymmer og bilirubin samt TSH.

Glatirameracetat

Glatirameracetat (Copaxone) er en syntetisk standardiseret blanding af polypeptider.

Under behandling med glatirameracetat ændres nogle T-celler i det perifere blod fra et pro-inflammatorisk Th1- til et anti-inflammatorisk Th2-mønster. Når disse T-celler aktiveres i blodet, kan de passere blodhjernebarrieren, og når de i CNS præsenteres for deres specifikke myelin-antigen, medfører dette en sekretion af anti-inflammatoriske cytokiner, der skaber et anti-inflammatorisk miljø omkring T-cellen og herved undertrykker inflammation i nærområdet, hvilket kaldes *bystander suppression*.

Herudover er det også vist, at glatirameracetat-reaktivitetsceller kan secernere en vækstfaktor, der kan fremme remyelinisering.

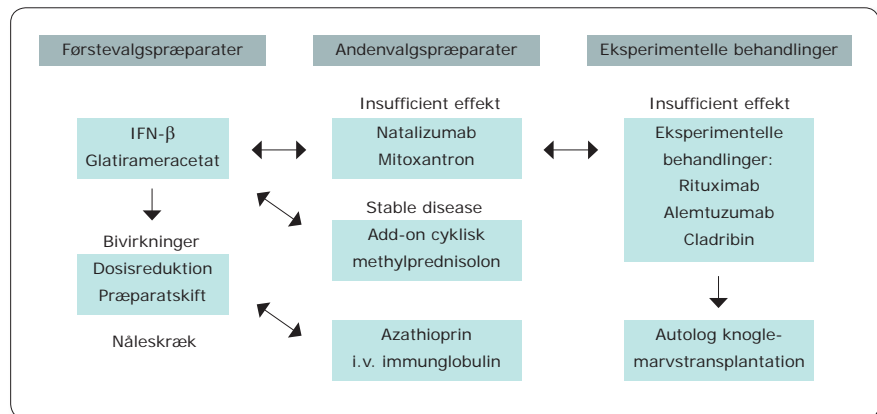
Glatirameracetat reducerede i fase III undersøgelser den årlige attackfrekvens med 0,25, absolut risikoreduktion (ARR), svarende til en relativ reduktion (RRR) på 29 %. Der fandtes en ikke-signifikant effekt på sygdomsprogression, mens antallet af aktive MR-læsioner mindskedes. Glatirameracetat anvendes i en dosis på 20 mg daglig injiceret s.c.

Bivirkninger

Der kan ses reaktion på injektionsstedet og smerter i forbindelse med injektionen, og der kan opstå subkutane noduli, der kan vanskeliggøre injektionen ved langtidsbehandling.

Sjældent ses en akut systemisk reaktion kort efter injektion af glatira-

Figur 1. Behandlingsalgoritme for attackvis MS.



meracetat med hjertebanken, trykken for brystet, utilpashed, åndenød og svedtendens, der består i nogle minutter og herefter svinder spontant. Der er aldrig rapporteret skade på hjerte, lunge eller kredsløb, men symptomerne er skræmmende for den enkelte patient.

INF- β versus glatirameracetat

Der er for nylig foretaget 2 store komparative undersøgelser, hvor IFN- β 1a er sammenlignet med glatirameracetat. Der var ingen forskel i de kliniske effekter i undersøgelserne, men IFN- β havde som ventet en kraftigere virkning på sygdomsaktiviteten set på MR-skanning. En forsigtig konklusion vil være, at der ikke er forskel i effekten af IFN- β og glatirameracetat på reduktion af attacker og sygdomsprogression.

Hverken glatirameracetat eller IFN- β må gives til gravide eller kvinder, som ammer. Derfor anvendes undertiden behandling med intravenøs immunglobulin (IVIG) under graviditet og efter fødslen, hvor der er en spontan opblussen af sygdomsaktivitet. Evidensen for effekt af IVIG ved MS er begrænset. De fleste undersøgelser har vist en effekt på attacker og MR-skanning, men enkelte undersøgelser har været negative.

Andenvælgspræparater

To præparater er registret til behandling af attackvis multipel sklerose, hvor

der er en suboptimal effekt af førstevalgspræparaterne IFN- β og glatirameracetat. Det er natalizumab og mitoxantron.

Natalizumab

Natalizumab (Tysabri) er et humaniseret monoklonalt antistof rettet imod lymfocytter. Natalizumab blokerer lymfocytters kontakt til endotelceller, og herved hæmmes inflammatoriske T-lymfocytters passage over blodhjernebarrieren. Natalizumab givet som månedlige infusioner 300 mg intravenøst reducerede den årlige attackrate i forhold til placebo (ARR: 0,55; RRR: 68 %, $p < 0,001$) ligesom proportionen af patienter med sygdomsprogression reduceredes (ARR: 0,12; RRR: 41 %, $p < 0,001$), og der var en endnu kraftigere effekt på forekomsten af nye læsioner på MR-skanningen.

Bivirkninger

De umiddelbare bivirkninger var sjældne i form af infusionsreaktion, hyppigst urticaria og i sjældne tilfælde anafylaktoide reaktioner. Dette ses specielt hos patienter, som har udviklet antistoffer mod natalizumab (ca. 6 % af behandlede patienter). Antistoffer blokerer for effekten af natalizumab, og antistof-positive patienter skal stoppe behandlingen.

I forlængelsesfasen af et af de randomiserede forsøg fik 2 patienter den sjældne JC-virusinfektion med

progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som ellers kun ses hos svært immuninkompetente patienter fx patienter med AIDS.

I Danmark har Sundhedsstyrelsen bestemt, at behandling med natalizumab aktuelt er begrænset til enkelte, større universitetsafdelinger. I sjældne tilfælde kan natalizumab hos patienter med meget aggressiv MS anvendes som førstevalgspræparat. Behandlingen foregår under nøje observation af tegn på udvikling af PML, og ved mistanke om PML foretages MR-skanning, og spinalvæsken undersøges for forekomst af JC-virus. Der er aktuelt (januar 2010) rapporteret 31 tilfælde af PML under behandling med natalizumab. Risikoen for at udvikle PML synes at afhænge af behandlingsvarigheden.

Mitoxantron

Mitoxantron er et cytostatikum med virkning på DNA-molekylet gennem en kompleksdannelse, der resulterer i en hæmning af DNA- og RNA-syntesen og medfører celledød. Mitoxantron udøver en kraftig uspecifik immunsuppression med hæmning af de fleste af immunsystemets celler. Der er dokumentation for effekt af flere dosisregimer. Hyppigst anvendes en dosis på 12 mg/m² legemsoverfladeareal indgivet intravenøst med 3 måneders intervaller. Mitoxantron har i klinisk kontrollerede forsøg vist at kunne reducere antallet af angreb (ARR: 0,55; RRR: 0,68, p<0,001), sygdomsprogression (ARR: 0,14; RRR: 0,66; p<0,05) og aktivitet på MR-skanning hos patienter med angreb MS.

Bivirkninger

Mitoxantron kan have mange bivirk-

ninger. De generelle cytostatiske bivirkninger som mucositis, alopeci, kvalme og opkastninger ses sædvanligvis kun i mild grad. Mitoxantron påvirker sædproducerende celler, og derfor skal mandlige patienter, som senere ønsker at få børn, have foretaget nedfrysning af sæd. Mitoxantron kan påvirke fosteret, og behandling må ikke gives under graviditet eller amning. Sekundær amenoré forekommer hos 7-15 % af de fertile kvinder.

Efter infusion af mitoxantron ses knoglemarvssuppression med maksimal leuko- og trombocytopeni 10-12 dage efter infusionen. Mitoxantron er kardiotoxisk og kan medføre en degenerativ kardiomyopati relateret til den kumulerede dosis af mitoxantron, der ikke bør overstige 120 mg/m² legemsoverfladeareal.

Patienterne skal regelmæssigt følges med ekkokardiografi eller hjerteskatintografi. Den mest alvorlige bivirkning er induktion af akut myeloid leukæmi, der forekommer hos 0,5-1 % af de behandlede. Mitoxantronbehandling er derfor i væsentlig grad afløst af behandling med natalizumab hos patienter med angreb MS.

Behandling af progressiv MS

IFN- β havde kun klinisk effekt i 1 af 4 placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med sekundær progressiv MS, mens der var klar effekt på angreberne og MR-forandringerne. IFN- β virker kun i den fase af sekundær progressiv MS, hvor der fortsat er stor inflammatorisk aktivitet med sygdomsangreb overvejret af den gradvise progression. Kun IFN- β 1b (Betaferon) har indikationen sekundær progressiv MS, mens IFN- β 1a er godkendt til MS, hvor der fortsat er angreb.



IFN- β og glatirameracetat er anvendt i mindre randomiserede kliniske forsøg ved primær progressiv MS, uden at der har kunnet påvises nogen effekt af behandlingen. Mitoxantron og natalizumab er ikke gennemprøvet ved primær progressiv MS.

Fremtidig sygdomsmodificerende behandling

Aktuelt er flere meget effektive monoklonale antistoffer under afprøvning i fase III til behandling af angreb MS, herunder den humaniserede udgave af rituximab, ocrelizumab, der er et anti-CD20-antistof, der specifikt rammer B-lymfocytter. Alemtuzumab er et antistof mod CD52, som har en kraftig effekt på alle mononukleære celler i blodet. Daclizumab er et antistof mod CD25, der er en del af IL2 receptoren.

Der er også 5 orale behandlinger i fase III afprøvning: cladribin, fingolimod, laquinimod, teriflunomide og BG12. Introduktionen af orale behandlinger vil medføre væsentlige ændringer i behandlingspraksis af angreb MS.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.