

ANNE REMES

Professor, överläkare

Neurologiska kliniken, Östra Finlands universitet och Kuopio universitetssjukhus

Läkemedelsbehandlingen av MS BLIR MÅNGSIDIGARE

Man har redan länge velat ha effektivare och mångsidigare alternativ för behandling av MS och speciellt för behandling av patienter som lider av en mer aggressiv symtombild. Utvecklingen av läkemedelsbehandlingar för MS har tagit stora steg framåt under de senaste åren och flera nya läkemedel har lanserats på marknaden. Utvecklingen ser ut att fortsätta i samma riktning under de närmaste åren.

MS eller multipel skleros är den allmännast förekommande framskridande neurologiska sjukdomen hos unga vuxna. I Finland finns omkring 7 000 MS-sjuka och årligen diagnosticeras cirka 350 nya patienter.

Det finns regionala skillnader i förekomsten av MS så att i Seinäjokiregionen är antalet MS-fall dubbelt större jämfört med de övriga delarna av landet. Sjukdomens symtombild varierar och den vanligaste formen av sjukdomen är skovvis förlöpande (relapserande-remitterande).

Multipel skleros har en multifaktoriell etiologi och man känner inte ännu till de exakta etiologiska och immunologiska mekanismerna. De centrala komponenterna i patogenesen är demyelinisering till följd av en autoimmun reaktion och en framskridande axonskada med en mer diffus etiologi. De nuvarande läkemedelsbehandlingarna som inverkar på sjukdomsförloppet påverkar i första hand sjukdomens inflammatoriska komponent och indikationen för dem är behandling av skovvis förlöpande MS.

Av de immunmodulerande läkemedelsbehandlingarna som förändrar förloppet av MS började det första betainterferonet användas redan för 15 år sedan. Betainterferonerna 1a och 1b hör tillsammans med glatirameracetat, som också redan länge funnits på marknaden, fortfarande till första linjens läkemedelsbehandlingar av MS. Preparaten är mycket säkra även i långvarig användning, men de har en relativt svag effekt och behandlingar i form av injektioner orsakar problem i vissa situationer.

De mångsidigare läkemedelsbehandlingarna gör det möjligt att planera en ännu mer individuell läkemedelsbehandling för patienter med MS.

Den bästa effekten uppnås när behandlingen inleds i ett tidigt skede

Målet är att inleda medicinering som inverkar på förloppet av MS i ett så tidigt skede som möjligt eftersom läkemedlen har bevisats ha en avsevärd effekt framför allt på den inflammation som är förhärskande i det första skedet av sjukdomen. Medicineringen minskar avsevärt

Immunmodulerande behandling bör inledas genast när diagnosen multipel skleros har fastställts.

försämringsfaser i anknytning till den inflammatoriska komponenten av MS. Medicineringen har även påvisats minska uppkomsten av nya förändringar orsakade av MS som syns på magnetavbildning av hjärnan.

Enligt den finländska vådrekommandationen bör immunmodulerande behandling inledas genast när diagnosen multipel skleros har fastställts. Även om medicinering minskar försämringsfaserna är läkemedlets inverkan på bevarandet av patientens funktionsförmåga på lång sikt delvis oklar eftersom det inte finns många långtidsundersökningar.

Biologiska läkemedel som behandling av aggressiv MS

Det första biologiska läkemedlet för behandling av MS lanserades på marknaden 2008 då natalizumab (Tysabri), som var effektivare än de tidigare använda immunmodulerande medicineringarna, ledde till en avsevärd omvälvning av MS-behandlingsfronten. Natalizumab-behandlingen ges som infusion på sjukhus en gång i månaden. Det finns redan mycket användningserfarenhet av läkemedlet och användningen av natalizumab är etablerad i situationer där första linjens behandlingar inte ger ett tillräckligt terapivar. Natalizumab har använts som första linjens läkemedel även i sådana fall när symtombilden för MS har börjat mycket aggressivt.

Förra hösten fick även ett annat biologiskt preparat, alemtuzumab (Lemtrada), försäljningstillstånd. Det är en monoklonal antikropp som identifierar och förstör T- och B-celler som uttrycker CD52-tytanten. Detta minskar effektivast försämringsfaserna av MS. Användningsindikationen för alemtuzumab är aktiv, skovvis förlöpande multipel skleros. Läkemedlet har betydande biverkningar och därför används det i första hand för patienter vars sjukdomsbild är speciellt aggressiv. Medicineringen ges intravenöst 5 dagar i följd. Eftersom inverkan på celler-





“Utvecklingen av läkemedelsbehandlingar för MS har tagit stora steg framåt under de senaste åren”, konstaterar professor Anne Remes.

nas funktion är långvarig upprepas en 3 dagar lång behandlingsperiod först efter ett år. Läkemedelssvaret kan ses ännu flera år efter den senaste infusionen.

De biologiska läkemedlen är mycket effektiva och minskar försämringsfaserna av MS med 80–90 % jämfört med placebo. Utmaningen ligger dock i att användningen av dessa läkemedel är förenad med betydande och allvarliga biverkningar som kan framkomma till och med flera år efter att patienten använt läkemedlet och som måste tas i beaktande när behandlingarna inleds.

Det är överraskande att biverkningsprofilen för biologiska läkemedel verkar vara annorlunda för olika sjukdomsgrupper. Av den orsaken gäller en biverkningsprofil som observerats i samband med behandlingen av andra sjukdomar inte direkt på MS-patienter. Riskhantering har stått i fokus för denna läkemedelsgrupps del.

Behandling med tabletter – ett länge emotsett alternativ

Vi har redan länge sett fram emot att få läkemedel i tablettform för behandling av MS. Den första tabletten som lanserades på marknaden var fingolimod (Gilenya) 2012. Medicineringen riktas i första hand till patienter med skovvis förlöpande MS som inte fått hjälp av behandlingar med injektioner. Läkemedlet kan även påbörjas som ett första linjens läkemedel om MS-symtomen börjar särskilt aggressivt. Fingolimod är tydligt effektivare än första linjens injektionsbehandlingar men förlorar i effekt mot de biologiska läkemedlen.

Förra hösten gav Europeiska kommissionen försäljningstillstånd även till teriflunomid (Aubagio). Teriflunomid förhindrar uppkomsten av T- och B-lymfocyter och deras funktion. Det har nästan lika stor effekt som injektionsbehandlingar (betainterferoner och glatirameriacetat), men biverkningar förekommer oftare. Indikationen för teriflunomid är skovvis förlöpande MS. Läkemedlet kan övervägas att användas som första linjens läkemedelsbehandling med beaktande av dess nytta och biverkningar. I skrivande stund ersätts läkemedlet inte ännu av FPA och därför har vi inte ännu någon erfarenhet i praktiken av läkemedlet.

Europeiska kommissionen förväntas till följande bevilja försäljningstillstånd till dimetylfumarat (BG-12,

Tecfidera). Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) gav i följande rekommendation om beviljande av försäljningstillstånd för dimetylfumarat för behandling av skovvis förlöpande MS. Dimetylfumarat minskar oxidativ stress och har antiinflammatoriska och neuroprotektiva verkningar. Läkemedlet har konstaterats vara effektivare än första linjens injektionsbehandlingar och dess biverkningar har konstaterats vara relativt små och därför kommer dimetylfumarat sannolikt att börja i enlighet med sin indikation användas som första linjens behandling för skovvis förlöpande MS.

Användning av laquinimod för behandling av skovvis förlöpande MS har också gett lovande resultat. Undersökningar i fas 3 pågår dock ännu och i skrivande stund har preparatet inte försäljningstillstånd i Europa.

Paletten av läkemedel i tablettform kommer att vara intressant under de närmaste åren eftersom det finns ett urval preparat som har såväl mycket olika effekt som biverkningsprofil. I Finland styrs användningen av behandlingar i tablettform i praktiken av om de är godkända för grundersättning eller inte, eftersom vårdkostnaderna utan grundersättning är avsevärt höga. Preparat i tablettform kommer förhoppningsvis att tas med i första linjens läkemedelsbehandlingar.

Grunden till all behandling är en aktiv utvärdering av läkemedelssvaret

Under de senaste åren har allt mer uppmärksamhet fästs vid utvärdering av läkemedelssvaret. Multipel skleros är en framskridande och invalidiserande sjukdom som behandlas med dyra läkemedel. Av denna orsak utgör hornstenen för behandlingen av en aktiv utvärdering av läkemedelssvaret och ingripande i behandlingarna för att optimal nytta ska fås av de olika medicineringarna och inga onödiga medicineringar användas.

Vid utvärdering av läkemedelssvaret och sjukdomens aktivitet fästs uppmärksamhet vid försämringsfaserna, sjukdomens framskridande och funktionsförmågan. Magnetavbildning av hjärnan används normalt inte för uppföljning av sjukdomsaktiviteten, men avbildning kan vara till nytta i oklara situationer och vid planering av läkemedelslinjer.

En behandlingslinje av induktionstyp

Läkemedelsbehandlingen inleds direkt med effektivare behandlingar varvid inverkan skulle vara maximal på den i början av sjukdomen rådande inflammationen.



Mot individuella behandlingslösningar

De närmaste åren kommer att föra med sig mycket intressanta utsikter inom behandlingen av MS-patienter. Läkemedelsutbudet kommer att omfatta preparat med olika slags verkningsmekanismer, effekt och administreringsätt. Valet av läkemedel är dock varken entydigt eller enkelt. För närvarande är det inte möjligt att i samband med patientens första symtom förutspå karaktären hos individens MS och dess framskridande.

Rekommendationen vid behandling av MS har traditionellt varit att läkemedelsbehandlingarna inleds med första linjens medicineringar för att sedan övergå till andra linjens medicineringar om sjukdomen är aktiv under behandlingen med första linjens läkemedel. I sådana situationer där de första MS-symtomen är speciellt häftiga eller återhämtningen från de första symtomen sker endast delvis, kan behandlingen även inledas med nyare, andra linjens läkemedelsbehandlingar.

En ändring av behandlingslinjerna beträffande nya medicineringar har diskuterats även på ett mer omfattande internationellt plan. Diskussionen har handlat om en behandlingslinje av induktionstyp där läkemedelsbehandlingen inleds direkt med effektivare behandlingar varvid inverkan skulle vara maximal på den i början av sjukdomen rådande inflammationen. När inflammationen har lugnat sig kan man övergå till lättare alternativ eller vid behov fortsätta med den påbörjade medicineringen. Denna princip iakttas redan nu i situationer när patientens MS har en mycket aggressiv början. Behandlingar avsedda som induktionsbehandlingar är effektiva, men effekten för alltid med sig biverkningar och risker som man bör vara medveten om.

Verktyg för planering av medicinering på önskelistan

Den växande paletten av läkemedelsbehandlingar för med sig möjligheter men även utmaningar för de parter som vårdar patienterna. Det allt mångsidigare läkemedelsurvalet ger utmärkta möjligheter till en mer individuell behandling.

För närvarande har vi dock inte tillgång till biomarkörer eller andra verktyg med hjälp av vilka det skulle vara möjligt att för varje patient välja den bästa möjliga behandlingen för hans eller hennes sjukdomstyp. Valet av behandlingar baserar sig i stället på symtombilden. I egenskap av kliniskt behandlande läkare hoppas jag att vi i framtiden har tillgång till verktyg som identifierar den immunologiska profilen hos MS och som vi kan utnyttja i planeringen av läkemedelsbehandlingar. ■

Litteratur

Damal K, et al. *Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. Biol Targets Ther* 2013; 7: 247–58.

Hauser SL, et al. *Multiple sclerosis: Prospects and promise. Ann Neurol* 2013; 74: 317–27.

Mera svensk-
språkiga artiklar
på sic.fimea.fi