

Nya läkemedel ger lindring vid täta skov

Ett flertal nya läkemedel och behandlingsprinciper har prövats för att påverka sjukdomsförloppet vid multipel skleros (MS). I Sverige finns nu två typer av betainterferonpreparat tillgängliga för patienter med täta och svåra skov. Vidare används behandling med metylprednisolonpuls i megadoser intravenöst för att lindra svåra skov och, i vissa fall, optikusneuriter.

En mer aktiv attityd till behandling av MS samt det ökande utbudet av tillgängliga terapier innebär nya och komplexa ställningstaganden vid handläggning av denna patientgrupp. För att kunna möta dessa behov kommer vården av MS-patienter i framtiden i hög grad att behöva centraliseras till team med speciell neuroimmunologisk kompetens.

Multipel skleros (MS) är en neurologisk sjukdom av okänd etiologi. Fallbeskrivningar förekommer från 1700-talet. Charcot beskrev vid senare delen av 1800-talet sambandet mellan den kliniska bilden och de neuropatologiska förändringarna, »scleros en plaque». Idag har vi, tack vare intensiv forskning, stor kunskap om patogenetiska mekanismer. Starka argument talar för en autoimmun patogenes med autoimmunitet riktad mot myelinbeståndsdelar. Tvillingstudier och associationen till HLA-typen Dw2 indikerar att ärftliga faktorer har betydelse för mottaglighet för sjukdomen. Prevalensen i vår del av världen är nära 1/800, ca 10 000 svenskar lider alltså av MS. Incidensen har uppskattats till 3–5/100 000.

Människor drabbas vanligen i livets mest aktiva period, mellan 20 och 40 års ålder. Majoriteten av MS-patienterna ackumulerar med tiden betydande neurologiska handikapp. Ett mått på detta är, enligt en amerikansk undersökning, att endast en minoritet av patienterna är fullt arbetsföra efter tio års sjukdom.

Motoriska handikapp, balans och synpåverkan är vanliga. Mindre känt men ofta förekommande är trötthet, depression och neuropsykologiska störningar, vilka inte sällan leder till nedsatt arbetsförmåga.

I detta perspektiv står det klart att det är mycket angeläget att finna medicinsk behandling som kan ändra förloppet av sjukdomen och på sikt förbättra prognosen för patienter som har drabbats av MS. De senaste åren har flera behandlingar prövats med denna målsättning. Terapi vid MS kan principiellt indelas i tre kategorier [1], vilka sammanfattas i separat ruta.

Vi skall här ge vår bild av behandlingsarsenalen vid MS rörande den första kategorin – behandlingar som påverkar sjukdomsförloppet vid MS – och närmare beskriva idag tillgängliga läkemedel i den gruppen.

Behandlingsalternativ

Ett stort antal studier har publicerats där målsättningen med behandlingen har varit att ändra sjukdomsförloppet vid MS. I de flesta fall har det emellertid varit svårt att påvisa entydigt positiva effekter av dessa behandlingar på grund av bl a metodologiska svårigheter att utvärdera behandlingseffekter. Användningen av magnetröntgen (MRT) som surrogatmarkör för behandlingseffekt har på senare tid öppnat nya möjligheter att primärt testa nya behandlingsprinciper avseende eventuell ef-

Författare

ANDERS SVENNINGSSON
med dr, specialistläkare

MAGNUS ANDERSSON
med dr, biträdande överläkare

TOMAS OLSSON
professor, överläkare; samtliga vid neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, samt enheten för neuroimmunologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm.

fekt på sjukdomsförloppet, för att i ett andra steg genomföra större studier med kliniska utvärderingsvariabler.

Moderna studier har därvidlag dokumenterat effekt på en eller flera variabler relevanta för sjukdomsförloppet vid MS, framför allt avseende två typer av preparat: beta-interferon (-IFN) och glatirameracetat. Även konventionella immunsuppressiva medel, t ex kortison i »megadoser», har studerats ytterligare under senare år.

Vi skall här sammanfatta dessa olika preparats effekter och dokumentation, samt diskutera deras plats i behandlingsarsenalen vid MS.

Behandlingsalternativ 1: interferoner

Interferoner och dessas antivirala egenskaper upptäcktes vid slutet av

Principiella målsättningar för behandling av MS

	Målsättning	Exempel på preparat och åtgärder
1. Sjukdomsmodulerande behandling	Påverka sjukdomsförloppet av skov eller prognosen på lång sikt	Beta-IFN Glatirameracetat Kortison Immunsuppressiva/-modulerare
2. Symtomatisk behandling	Möjliggöra bästa möjliga funktion med befintliga skador	Antispastisk behandling Urologisk behandling Antidepressiv terapi Rehabilitering/rådgivning
3. Restorativ behandling	Återvinna förlorad nervfunktion	Celltransplantat Tillväxtfaktorer

1950-talet. De indelas i typ I (bl a alfa- och beta-IFN) och typ II (gamma-IFN) [2]. Eftersom många har haft, och vissa fortfarande har, uppfattningen att MS orsakas av en virusinfektion föll det sig naturligt att pröva IFN-behandling vid MS. Initiala behandlingsförsök med alfa-IFN visade ingen säker effekt, medan senare studier med högre doser visade positiv effekt på såväl klinisk sjukdom som MRT-bild [3].

Behandling med gamma-IFN medförde försämring och studien fick avbrytas i förtid [4]. Intratekal injektion av beta-IFN gav däremot ett reducerat antal skov hos den behandlade gruppen [5].

Dessa positiva resultat tillsammans med att beta-IFN blev tillgängligt i rekombinant form ledde till ett antal stora studier med tillförsel av beta-IFN till MS-patienter, varav två finns publicerade idag [6, 7]. I den första studien gavs beta-IFN-1b (Betaferon) genom subkutan injektion varannan dag i doserna 8 MIU, alternativt 1,6 MIU [6], medan man i den andra studien administrerade beta-IFN-1a (Avonex) via intramuskulär injektion en gång per vecka i dosen 6 MIU (30 µg) [7]. Beta-IFN-1a kan betraktas som identiskt med naturligt humant beta-IFN, medan beta-IFN-1b avviker något i såväl aminosyrasekvens som glykosylering.

Patientpopulationerna bestod i båda studierna av MS-patienter med skovvis förloppande sjukdom med minst två skov de senaste två respektive tre åren, i bägge fallen med relativt lindriga handikapp. I Betaferon-studien följdes 372 patienter under tre till fem år, i Avonex-studien följdes 301 patienter i upp till två år.

Primär slutmättningspunkt i Betaferon-studien [6] var skovfrekvens, vilken föll med ca 30 procent för 8 MIU-gruppen de första två åren, varefter skillnaden mellan grupperna ej var signifikant. Även svårhetsgraden av skoven reducerades markant. Någon statistiskt säkerställd påverkan på handikapputveckling kunde ej påvisas. Mest dramatisk effekt sågs på MRT-bilden, där både tillkomst av nya förändringar och ökningen av totala antalet T2-lesioner stannade upp påtagligt.

Avonex-studien [7] hade progress av neurologiska defekter som primär slutmättningspunkt och kunde också påvisa en signifikant långsammare försämring i den behandlade gruppen, mätt som tiden till ett stegs kvarstående försämring enligt handikappskalan EDSS (Expanded Disability Status Scale). Positiv effekt på MRT-bild och skovfrekvens sågs också.

Nyligen presenterades som en kongressrapport resultaten från ytterligare en stor studie med administrering av

Tabell I. Sammanfattning av resultaten från stora behandlingsstudier med beta-IFN och glatirameracetat vid MS.

Preparat	Administrering	Dos/injektion	Positiv effekt på		
			Skov	MRT	Handikapp
Betaferon	subkutan, varannan dag	1,6 respektive 8 MIU	+	+	–
Avonex	intramuskulär, 1 g/vecka	6MIU ¹	+	+	+
Rebif	subkutan, 3 ggr/vecka	6 resp 12 MIU ¹	+	+	+
Copaxone	subkutan, dagligen	20 mg	+	ej analyserat	(+) ²

¹ Antalet units av beta-IFN-1a i beredningarna Avonex och Rebif är inte helt ekvipotenta. 6 MIU Avonex motsvarar 30 µg, medan 6 MIU Rebif motsvarar 22 µg aktiv substans.

² Effekten på handikapp endast visad i en jämförelse vad gäller proportion av patienter som förbättrats respektive försämrats vid studiens avslutande efter två år, medan ingen signifikant effekt kunde ses avseende bestående uppbromsning av handikapputveckling.

beta-IFN-1a (Rebif) till patienter med MS i skovfas [8]. Inklusionskriterierna var, som ovan, minst två skov under de senaste två åren; 560 patienter följdes under två år. Preparatet administrerades subkutan tre gånger per vecka i doserna 6 MIU (22 µg) alternativt 12 MIU (44 µg) per injektion. Tillgängliga data talar för att den aktiva substansen är identisk med beta-IFN-1a i Avonex. Primär slutmättningspunkt var skovfrekvens, vilken reducerades med minst 30 procent för de bägge doserna. Även i denna studie kunde man dokumentera både en signifikant fördröjning av bestående handikapputveckling och en dramatisk effekt avseende mängden aktiva lesioner på MRT.

En sammanfattning av de viktigaste data från dessa tre beta-IFN-studier finns i Tabell I.

Biverkningar

Biverkningsprofilen hos de olika beta-IFN-preparaten är likartad; generellt tolereras behandlingen väl av de patienter för vilka indikation föreligger. Vanligt förekommande är influensaliknande symtom, som uppträder efter injektion, vilka kan behandlas symtomatiskt med t ex paracetamol. De brukar upphöra när patienten haft sin behandling några månader. Blod och leverstatus bör följas; ibland ses påverkan, och dosen kan då behöva reduceras en period. En viktig biverkning att vara observant på är depression. Lokalreaktioner vid injektionsstället förekommer i varierande omfattning, vilka enligt vår erfarenhet är vanligare vid subkutan injektion.

Vem skall behandlas med beta-IFN?

Endast en minoritet, ca 10–15 procent, av patienter med MS faller inom indikationsområdet för beta-IFN så som det var definierat inom ovan beskrivna studier: dvs minst två skov de senaste två till tre åren. Det finns dessutom en rad andra frågor som gör att be-

slutet att behandla eller ej kan vara svårt att fatta:

1. *Vilken är effekten av behandlingen i ett längre perspektiv, decennier framåt?* Här finns flera osäkerhetsmoment, bl a sjukdomens växlande naturlförlopp, den långa sjukdomsdurationen och de i relation till detta korta observationstiderna i studierna. Tendens till god effekt har förekommit tidigt i andra behandlingsstudier. Vid uppföljning efter längre tid – fyra till fem år – har dock skillnaderna visavi placebo försvunnit. Detta sågs t ex, som nedan nämns, vid kortisonbehandling av optikusneurit [9].

2. *Antikroppsbildning.* En betydande andel av patienter med beta-IFN-behandling utvecklar neutraliserande antikroppar (NAB) mot preparatet. Det anses att dessa patienter svarar sämre på behandlingen, kanske till och med inte alls har någon nytta av den. Eftersom beta-IFN produceras endogent av den MS-sjuka och av många forskare uppfattas som ett sjukdomsmodulerande cytokin kan man spekulativt föreställa sig att sjukdomen skulle kunna försämrars genom att man med behandling skulle inducra NAB mot en skyddande cytokin.

Det skall framhållas att relativt stor erfarenhet av behandling nu finns; inga undersökningar har hittills indikerat annat än utebliven effekt av behandlingen vid förekomst av NAB. Uppgifterna om andelen behandlade patienter som utvecklar antikroppar varierar mellan olika preparat och analysmetoder. Undersökningar visar att mellan 5 och 40 procent utvecklar antikroppar.

3. *Verkningsmekanismen* för läkemedlet är okänd. Initialt antog man att antivirala egenskaper medierade effekten. Nu känner man till en rad effekter av beta-IFN-behandling: flera gener aktiveras, HLA klass II-uttryck motverkas, cytokinspegeln ändras. Vilken av

ANNONS

dessas som är avgörande är ej övertygande visat.

Trots dessa kvarstående frågetecken är vår uppfattning och erfarenhet att patienter relativt tidigt i sjukdomsförloppet med täta och svåra skov kan ha god nytta av beta-IFN-behandling. Man bör informera patienten noggrant före behandlingsstart och upprätta ett »muntligt kontrakt» att fortsätta behandlingen under minst ett år. Behandlande läkare bör förvissa sig om att patienten har realistiska förväntningar på behandlingen. Det är lämpligt att en specialutbildad sjuksköterska instruerar patienten vad gäller injektionsteknik, och gör viss uppföljning. Efter ett år utvärderas behandlingen. Vid vår klinik har behandlingen avbrutits i endast ett fåtal fall.

Data från behandlingsstudier av patienter med sekundärt progressivt sjukdomsförlopp med beta-IFN har tills nyligen saknats, men våren 1998 avbröts i förtid en stor europeisk multicenterstudie av patienter i denna sjukdomsfas med beta-IFN-1b på grund av en signifikant skillnad mellan behandlings- och placebogruppen till fördel för aktiv behandling. Resultaten presenterades som kongressrapport i juni 1998 [10]. Man kunde i studien påvisa en fördröjning av bestående progress av handikapp med i snitt nio till tolv månader samt även en minskning av den totala mängden T2-lesioner på MRT. Biverkningar var av samma karaktär som i tidigare studier, men möjligen något mer frekventa. En ej tidigare observerad biverkning var en tendens till ökande spasticitet i behandlingsgruppen.

Generella rekommendationer avseende beta-IFN-behandling vid sekundärt progressivt sjukdomsförlopp kan inte utfärdas på basen av denna enda redovisade studie. Resultat från ytterligare stora studier med beta-IFN-1a i denna sjukdomsfas är att vänta inom det närmaste halvåret, varefter större klarhet i denna fråga kan förväntas.

Behandlingsalternativ 2: glatirameracetat

Med utgångspunkt i sammansättningen av myelinbasiskt protein (MBP) syntetiserade man redan i början av 1970-talet på Weizmann-institutet i Israel syntetiska peptider med slumpvis sammansättning av aminosyrorna L-alanin, L-glutamin, L-lysin och L-tyrosin i vissa förbestämda proportioner, i syfte att försöka modulera immunsvaret mot MBP i djurförsök [11].

Det visade sig att man kunde hämma »MS-modellen» experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE) genom subkutan tillförsel av denna polymer. Detta ledde sedermera till kliniska prövning-

ar med preparatet på MS-patienter i skovfas.

Resultatet från fas III-prövningen publicerades 1995. Man rapporterade där en ca 30-procentig minskning av skovfrekvensen i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen, dvs motsvarande effekten av behandling med beta-IFN [12]. Författarna hävdar även att preparatet har en effekt på handikapputveckling, men detta påstående har ifrågasatts från många håll. Dels var detta inte en primär effektvariabel i studien, dels sågs ingen skillnad mellan grupperna när man analyserar andelen patienter med »bestående progression i handikapp», det mått som i andra studier ansetts bäst spegla preparatets förmåga att bromsa handikapputveckling.

Ytterligare en svaghet hos studien är att man inte utvärderade effekten av behandlingen på MRT-lesioner, vilket gör det svårare att jämföra resultaten med dem efter behandling med beta-IFN-preparaten. Verkningsmekanismen av glatirameracetat vid MS är fortfarande dåligt klarlagd, men man hävdar att den syntetiska polymeren interfererar med patogent immunsvaret mot MBP både genom att inducera regulatoriska suppressorceller med denna specificitet och genom att konkurrera med MBP om bindningen till HLA klass-II-molekylen. Bägge dessa hypoteser får ännu anses obevisade.

Glatirameracetat finns nu registrerat för förskrivning i USA (varunamn Copaxone) och förväntas snart registreras även inom EU. Med nu gällande regler för registrering av läkemedel inom EU kommer i sådana fall Sverige också att godkänna Copaxone. Det kan redan idag förskrivas på licens och har gjorts så i enskilda fall hittills. Detta preparats plats i behandlingsarsenalen vid MS är ännu något oklar, men medlet fungerar i nuläget som ett andrahandsval i de fall beta-IFN är indicerat men av någon anledning (biverkningar, behandlingssvikt, svår depression) inte kan ges.

Nackdelen med preparatet är dels dess fortfarande bristfälliga dokumentation av effekt på handikapputveckling, dels dess oklara verkningsmekanism, medan fördelen är en relativt gynnsam biverkningsprofil. Läkemedlet ges som daglig subkutan injektion (20 mg). Den vanligaste biverkningen är lindriga lokalreaktioner; de influensaliknande biverkningarna efter beta-IFN ses ej med glatirameracetat.

Sammanfattningsvis innebär en registrering av Copaxone för MS-patienter i skovfas att ytterligare ett behandlingsalternativ finns tillgängligt för denna patientgrupp, vilket i grunden får anses positivt. Få patienter ter sig dock för stunden aktuella för behandling med detta preparat. De viktigaste resultaten

från behandlingsstudien med Copaxone finns sammanfattade i Tabell I.

Behandlingsalternativ 3: kortison

Kortikosteroider och ACTH (adrenocorticotropic hormone) har av och till använts för att behandla svåra skov av MS. I många länder har steroider sedan lång tid utgjort standardbehandling vid svårare skov av MS [1]. Att en kort kur med steroidbehandling i högdos vanligtvis påskyndar utläkningen av ett skov, samt sannolikt mildrar den maximala symtomintensiteten, får anses klarlagt, men meningarna går isär vad gäller framför allt förhållandet risknytta med denna behandling.

I Sverige har man traditionellt intagit en restriktiv hållning till steroidbehandling av MS, dels på grund av att man saknat bevis för långsiktigt positiva effekter på sjukdomsförloppet, dels på grund av att steroider inte tenderar att påverka slutresultatet jämfört med att det enskilda skovet går i spontan remission. Man har därför i Sverige bedömt att riskerna med ett frekvent användande av steroider i gängse högdoser vid MS inte kan motiveras utifrån dessas blygsamma kliniska effekter.

Debatten vad gäller nyttan av steroidbehandling vid MS tog ny fart efter den studie av kortisonbehandling vid akut optikusneurit som publicerades i en serie artiklar 1992–1993 [14, 15]. Man jämförde då behandling med »megadoser» metylprednisolon intravenöst (1,0 g/dag i tre dagar följt av en cirka tio dagars peroral nedtrappning) med peroral prednisolonbehandling i »standardhögdos» (1 mg/kg i 14 dagar) samt peroral placebo. De resultat som tilldrog sig den största uppmärksamheten var följande:

1. Efter två år hade signifikant färre patienter utvecklat nya optikusneuriter eller andra MS-relaterade symtom i gruppen som fått steroider intravenöst än i de övriga grupperna.

2. Gruppen som fick perorala steroider utvecklade signifikant fler optikusneuriter även i jämförelse med placebogruppen.

3. Man såg en snabbare restitution av synförmågan hos patienter som fått steroider intravenöst, men »slutresultatet» vad gäller visus efter genomgången optikusneurit skilde sig inte mellan grupperna.

I detta skede – vid tvåårsuppföljningen av studien – lanserades steroidpulser i gramdoser som ett sätt att fördröja, kanske förhindra, utveckling av MS om preparatet gavs i detta tidiga skede av sjukdomen, dvs vid optikusneuriter och misstänkta debutskov

av MS vid samtidigt förekommande riskfaktorer för MS-utveckling i form av MRT-lesioner och/eller likvorimmunosuppression. Entusiasmen dämpades sedermera då tre- och fyraårsuppföljningarna inte längre kunde påvisa någon skillnad mellan grupperna vad gäller utveckling av nya MS-symtom.

Vi tillämpar vid vår klinik intravenösa steroidpulser (1,0 g Solu-Medrol $\times$ 1 $\times$ III) vid MS restriktivt, men har också vid några tillfällen kunnat konstatera påtagliga positiva symtomatiska effekter av behandlingen, med påföljande kortare sjukhusvistelse och snabbare återgång till arbete som följd. Avgränsningen av »svåra skov» är naturligtvis subjektiv, men ett minimikriterium torde vara påtaglig motorisk påverkan (oförmåga att gå, hemipares), alternativt hjärnstamsskov med påverkan på medvetandegrad eller andra vitala funktioner. Enbart sensoriska skov utgör aldrig indikation för steroidbehandling.

Den enda frekventa biverkning vi upplevt hittills är de psykiska effekterna av preparatet, med bl a sömnsvårigheter och »uppvärning».

Ytterligare en utvecklingslinje av den intravenösa steroidbehandlingen som för närvarande testas på flera ställen är regelbundna, planerade steroidpulser var sjätte till var åttonde vecka med samma doser som beskrivits ovan. I dessa fall har man som primär målsättning att modifiera sjukdomsförloppet även långsiktigt.

Övriga cytostatika eller »immunmodulerare»

Ett flertal cytostatika eller tunga immunsuppressiva läkemedel har prövats mot MS, framför allt vid svårt progressivt sjukdomsförlopp. Det har varit svårt att påvisa så pass övertygande positiva effekter att det i Sverige ansetts kunna motivera bruk av dylika läkemedel annat än i undantagsfall. En något annorlunda hållning har man emellertid till dessa läkemedel i bl a USA, där både metotrexat och cyklofosfamid används i fall av snabbt progredierande sjukdom där annan behandling inte har visat sig framgångsrik [16]. Ett visst stöd för detta finns från studier där man har påvisat en tendens till avstannande progress efter sådan behandling [1, 16, 17].

Vi känner inte till om dessa preparat över huvud taget har använts vid MS i Sverige, men med tanke på den i övrigt mycket dåliga prognosen kan de övervägas i fall av påtagligt malignt sjukdomsförlopp där andra behandlingsförsök har misslyckats.

Azatioprin har studerats upprepade gånger, men aldrig uppvisat någon entydigt positiv effekt i enskilda studier. I en metaanalys över dessa framkom

emellertid en viss behandlingsrelaterad minskning av både risk för skov och progress av sjukdom, men med anledning av preparatets potentiella toxicitet har det använts i mycket liten omfattning vid MS [18].

Behandling med intravenöst immunoglobulin (IVIG) har under de senaste åren visat sig vara verksamt vid flera neurologiska sjukdomar med misstänkt immunologisk patogenes. IVIG har även provats vid MS. En intressant studie därvidlag publicerades nyligen [19]. Man randomiserade 150 patienter med MS i skovfas till infusion med antingen 0,15–0,20 g/kg IVIG eller placebo en gång per månad i två år. Resultaten antyder att behandlingen kan ha en positiv effekt på både skovfrekvens och handikapputveckling i samma omfattning som ovan beskrivna studier med beta-IFN och glatirameracetat.

Viss kritik har emellertid framförts mot studien på grund av att behandlande neurolog inte var blindad avseende patientens behandling. Det känns därför angeläget att bekräftande studier med IVIG vid MS genomförs, och att dessa i så fall även inkluderar MRT-undersökningar.

Behandlingsrekommendationer

Sjukdomsförloppet vid MS kan idag förändras med hjälp av farmakologisk behandling. Det är viktigt att alla patienter som kan falla inom något av de godkända indikationsområdena blir bedömda på en så kvalificerad nivå som möjligt. En första förutsättning för detta är att MS-vården är organiserad så, att speciellt MS-inriktade neurologer finns lätt tillgängliga för konsultation. Med tanke på hur ovanlig sjukdomen är torde läsnivå vara den lägsta organisatoriska nivå på vilken MS-patienter bör handläggas. MS-team på regionnivå skall snabbt kunna aktiveras vid mer komplexa ställningstaganden till behandling.

Med utgångspunkt i detta samt ovan beskrivna behandlingsstrategier vill vi ge följande förslag till handläggning i olika skeden av MS-sjukdomen:

1. Behandling av enstaka skov.

Vid svåra motoriska skov och svåra optikusneuriter, framför allt bilaterala, ges Solu-Medrol puls 1 g $\times$ 1 $\times$ tre dagar intravenöst. Denna behandling kan även ges under pågående långsiktig behandling enligt nedan.

Vårdnivå: Länsneurolog.

2. Långsiktig behandling av patienter med skov.

Vid täta skov (minst två skov de senaste tre åren), särskilt om dessa varit svåra och krävt steroidbehandling, bör behandling med beta-IFN prövas. Be-

handlingsindikationen ökar ju svårare skovet varit samt om skoven efterlämnat restsymtom. Någon generell rekommendation avseende specifika beta-IFN-preparat kan på basis av tillgängliga data inte ges.

Vårdnivå: Kan i de flesta fall mycket väl genomföras via MS-intresserad länsneurolog.

3. Behandling av patienter med skov vid behandlingssvikt med beta-IFN.

Om patienten är motiverad för fortsatt kontinuerlig behandling kan glatirameracetat övervägas (idag på licens). Ett alternativ är möjligen månatliga IVIG-behandlingar eller byte till annat beta-IFN-preparat med annan administration och/eller dos.

Vårdnivå: Om möjligt MS-team på regionnivå, alternativt länsneurolog i samråd med regionklinik.

4. Patienter i kronisk progressiv fas med snabbt förlöpande försämring.

Nya data talar för att beta-IFN kan vara aktivt även under sekundärt progressivt skede av sjukdomen, men är ännu ej godkänt på denna indikation. I övrigt är detta en mycket svårbehandlad grupp, för vilken det idag saknas väldokumenterad effektiv terapi. Vid snabbt progredierande handikapp kan det bli aktuellt att även prova behandlingar där säker vetenskaplig dokumentation saknas, då prognosen för dessa patienter utan behandling annars är mycket dålig. Möjliga behandlingar kan vara peroralt metotrexat, alternativt återkommande pulsbehandlingar med kortison eller IVIG.

Vårdnivå: MS-team på regionnivå.

Konklusion

Vi vill med denna artikel belysa vilka farmakologiska behandlingsalternativ som står till buds med målsättningen att förändra sjukdomsförloppet vid MS. Både grundforskning inom autoimmunitet samt MS-forskningen i sig är för närvarande inne i ett dynamiskt skede, och det kommer att ställas allt större krav på specifik kompetens inom dessa områden för att patienter med MS skall få bästa möjliga behandling.

Vi har inte i denna artikel berört det stora antal symtomatiska behandlingsalternativ som regelbundet tillämpas idag; även där sker en snabb utveckling.

Det enda sättet att möta dessa behov är, enligt vår åsikt, att MS-vården i största möjliga utsträckning centraliseras till team med specifik neuroimmunologisk kompetens. Sådana team bör förutom neurologer omfatta specialutbildade MS-sjuksköterskor, kuratorer samt sjukgymnaster/rehabiliteringspersonal.

Idag finns specialinriktade MS-team ►

ANNONS

ANNONS

på ett flertal neurologkliniker på universitetssjukhusen i landet. Av praktiska skäl kan naturligtvis inte alla patienter skötas på dessa mottagningar; dessa skulle i så fall kunna fungera som konsultinstanser för neurologer utanför storstadsregionerna.

Vi kan också förvänta oss att flera behandlingsstudier kommer att genomföras under de närmaste åren avseende helt nya behandlingsprinciper; detta beskrivs i detalj i efterföljande artikel i detta nummer av Läkartidningen. Ett problem som kan tänkas uppstå då är att MS-patienterna inte kommer att »räcka till» för att ge bärkraftiga studier för alla preparat.

Även av detta skäl är det väsentligt att MS-vården centraliseras, så att en så väl avvägd prioritering som möjligt kan göras mellan olika terapier och studier.

Referenser

- Weiner HL, Hohol MJ, Khoury SJ, Dawson DM, Hafler DA. Therapy for multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13(1): 173-96.
- Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: Biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37(1): 7-15.
- Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF et al. Chronic systemic high dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 406-13.
- Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: Exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1097-102.
- Jacobs L, Salazar AM, Herndon R, Reese PA, Freeman A, Josefowics R et al. Multicenter double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of MS. *Lancet* 1986; 2: 1411-3.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-85.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-94.
- The PRISMS-Study Group. The PRISMS study: Prevention of relapses and disability by interferon-beta 1a, Rebif, subcutaneously in multiple sclerosis. Proceedings of The 13th European Congress on Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Istanbul, Turkey, november 1997.
- Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1504-8.
- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Summary of results of the European. Interferon beta-1b trial in secondary progressive MS.

8th meeting of the European Neurological Society (ENS), Nice, France, June 1998.

- Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971; 1(4): 242-8.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
- Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 773-5.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MMJ, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326(9): 581-8.
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329(24): 1764-9.
- Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1604-11.
- Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Mendendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37(1): 30-40.
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-5.
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B, the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 589-93.

Summary

Pharmacological treatment of multiple sclerosis

Anders Svenningsson, Magnus Andersson, Tomas Olsson

Läkartidningen 1998; 95: 5623-30

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, central nervous system disease, of putative autoimmune pathogenesis. Although no effective pharmacological therapy has been available for this often disabling disease until recently, several studies have now confirmed that subcutaneous or intramuscular administration of β -interferon may reduce the frequency and severity of relapses in relapsing MS, and may also inhibit disease progression. Studies are under way to determine the possible efficacy of β -interferon during the progressive phase of the disease. Three β -interferon formulations are currently available in Sweden. Another drug, glatiramer acetate, also shown to have some effect on the disease course, is expected to be registered for use in Sweden shortly.

Correspondence: Anders Svenningsson, Dept of Neurology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

KVINNORNA OCH MÄNNEN BAKOM SYNDROMEN II

Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm.
Telefax 08-20 76 19