

*Systematisk oppfølging er
nødvendig for å dokumentere
langtidseffekt av
immunmodulerende behandling*

Behandling av multippel sklerose

Myhr og medarbeidere (1) har nylig vist at sannsynligheten for å greie seg uten rullestol er ca. 75 % etter 15 år med multippel sklerose. Sannsynligheten for å kunne gå uten hjelpemidler er ca. 60 %, mens sannsynligheten for å være uførepensjonist etter 15 år med sykdommen er ca. 54 %. Ingen tilgjengelig behandling stopper akkumulasjon av uforhet. Prognosen for den enkelte pasient er svært usikker ved diagnosetidspunktet. Det naturlige forløpet er svingende (remitterende-relapserende) initialt hos 85 % av pasientene og primært progredierende hos 15 %. Forløpet endrer ofte karakter underveis fra en svingende til en sekundært progredierende form. Kunnskapen om sykdommens patogenese er økende (2). Dette, sammen med ny teknologi og nye behandlingsmuligheter, har ført til revisjon av de diagnostiske kriteriene (3).

Store randomiserte placebokontrollerte studier har vist at betainterferoner og glatirameracetat har positiv effekt ved multippel sklerose (4). Optimalt tidspunkt for behandlingsstart, behandlingsvarighet, håndtering av terapivikt, ev. seponering og langtidseffekt av behandling er ikke avklart.

En signifikant funksjonsforverring av sykdommen, et såkalt angrep, er indikasjon for intervensjon. 1 g metylprednisolon intravenøst hvert døgn i tre til fem døgn anbefales. Dosering og behandlingsvarighet er mangelfullt dokumentert (5). Immunsuppressive medikamenter har vært lite benyttet i Norge på grunn av begrenset effekt og betydelig toksisitet (6).

Tre betainterferonpreparater er godkjent til bruk hos pasienter med aktiv sykdom, definert som to til tre angrep de siste to til tre år. Behandlingen reduserer angrekraften med en tredel og forsinket progrediering av funksjonssvikt (4). Magnetomografisk dokumentasjon av redusert sykdomsaktivitet i hjernen støtter den kliniske behandlingseffekt. Glatirameracetat har tilsvarende effekt og kan brukes på registreringsfritak.

Basert på en enkeltstående europeisk studie (7) er interferon β 1b godkjent til bruk ved sekundært progredierende multippel sklerose. Studien viser forlenget tid frem til redusert funksjonsevne bedømt ved Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ytterligere tre studier med interferon β 1a og 1b ved sekundært progredierende multippel sklerose er presentert. Disse upubliserte studiene som alle viser en ikke-signifikant effekt på akkumulert uforhet målt med EDSS-skalaen, reduserer tyngden i den medisinske indikasjon for betainterferon ved sekundært progredierende sykdom, som Johan Aarli fremførte i 1999 (8).

To pilotstudier med interferon β 1a og ri-

luzol ved primært progredierende sykdom har ikke vist signifikant effekt på sykdommens progrediering.

To studier (9, 10) har vist at tidlig intervensjon med betainterferon reduserer risikoen for og utsetter overgang til klinisk sikker sykdom sammenliknet med placebo-gruppen. Begge studiene er imidlertid avbrutt altfor tidlig til å kunne gi definitive svar om en mulig langsiktig behandlingsverdi. Behandlingsindikasjonen er så langt ikke godkjent.

Sykdommens uforutsigbare forløp, den beskjedne effekten av tilgjengelig behandling, samt mangel på pålitelige sykdomsaktivitetskriterier, gjør det vanskelig å evaluere behandlingsstrategier. Den helhetlige kliniske vurdering er viktig. Derfor bør pasientene følges med årlige kontroller der nye angrep registreres og funksjonen bedømmes. Magnetomografi som individuelt effekt mål er mangelfullt dokumentert og brukes ikke alene ved monitorering av sykdomsmodifiserende behandling.

Langtidsoppfølging av pasientene er nødvendig for å vise at behandling med betainterferoner har gunstig effekt på sykdomsutviklingen over tid. Det danske Scleroseregisteret følger alle danske pasienter under betainterferonbehandling. Det norske MS-registeret legger opp til en løpende registrering av behandling for kvalitetssikring av effekt.

Manglende behandlingseffekt av betainterferoner kan vise seg ved stadig tilbakevendende angrep eller tiltakende funksjonssvikt. Evaluering av mulig terapivikt krever tilstrekkelig lang observasjonstid, minst ett år. Vi har i dag ingen sikker dokumentasjon av hvilke forhold som skal legges til grunn for beslutning om terapivalg.

Noen pasienter kan være fri for nye angrep over en lengre tidsperiode etter oppstart av behandling med betainterferoner. Samtidig vet vi at om lag 20 % av pasienter med ubehandlet sykdom har et godartet forløp. Fravær av klinisk sykdomsaktivitet avhenger derfor ikke alltid av behandlingen som gis. Ved inaktiv sykdom i tre til fem år, mens behandling med betainterferoner pågår, kan dosereduksjon eller seponering av behandlingen overveies. Hvis magnetomografi av hjernen ikke kan påvise ny sykdomsaktivitet, vil dette styrke begrunnelsen for seponering/ending av terapi. Etter seponering av immunmodulerende behandling må pasienten følges nøye opp.

Pasientinformasjon er viktig for at behandling med betainterferon skal lykkes. Behandlingen skal igangsettes og følges opp av nevrolog. Angrep under pågående interferonbehandling behandles med kortikostero-

ider. Analyse av nøytraliserende antistoffer utføres ved kliniske tegn til terapivikt. Kostnadene ved behandling skal veies mot de positive effektene betainterferoner gir. De helseøkonomiske studiene som er utført, viser at de positive effektene nås til en høy kostnad.

Siden det ikke finnes noen kurativ behandling ved multippel sklerose, er det vesentlig å huske at symptomatisk behandling av for eksempel smerte, spastisitet og blærefunksjonsforstyrrelser fortsatt er viktig for å lindre plager og bedre funksjonen hos den enkelte pasient.

Rune Midgard
rune.midgard@fsm.mr-fylke.org
Nevrologisk avdeling
Fylkessjukehuset i Molde
6407 Molde

Rune Midgard (f. 1952) er spesialist i nevrologi. Han er overlege ved Fylkessjukehuset i Molde og ved Det nasjonale MS register, Haukeland Sykehus.

Litteratur

1. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning M, Midgard R et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 59–65.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–7.
4. Polman CH, Uitdehaag BMJ. Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2000; 321: 490–4.
5. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
6. Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 574–9.
7. European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–7.
8. Aarli JA. Betainterferon ved multippel sklerose – hvem skal behandles? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3114.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta –1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
10. 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.