

Ingen studie har undersøkt effekten av natalizumab som monoterapi hos pasienter med høy sykdomsaktivitet under annen MS-behandling. Pga. frykten for progressiv multifokal leukoencefalopati ved kombinasjon med annen behandling for multipel sklerose er natalizumab kun godkjent som monoterapi. Dette tilsier at annen MS-behandling i de aller fleste tilfeller bør prøves først – *til tross for* manglende dokumentasjon på effekten av natalizumab som monoterapi hos pasienter med utilstrekkelig effekt av annen MS-behandling.

Kunnskapssenteret røper mangelfull kjennskap til multipel sklerose når de setter likhetstegn mellom høy sykdomsaktivitet under behandling og ingen effekt av behandlingen. Intet medikament fjerner sykdomsaktiviteten helt. Det er fullt mulig at pasienter med hyppige angrep under behandling hadde hatt enda høyere sykdomsaktivitet uten behandling.

Natalizumab er sannsynligvis mer effektivt enn de medikamentene vi allerede har mot multipel sklerose, og har vært etterlengt både av pasienter og leger. Medikamentet er svært dyrt. Ett års behandling koster om lag 225 000 kroner. Det må gis intravenøst i sykehus og omfattes ikke av de samme refusjonsordningene som andre medikamenter mot sykdommen. Behandling med natalizumab har derfor vidtrekkelige implikasjoner, både for pasientene og for helsevesenet. Villedende informasjon om det vitenskapelige grunnlaget for hvem som bør behandles, bidrar til å forkludre de politiske beslutninger om finansieringen av behandlingen og i verste fall behandlingen av den enkelte pasient.

**Trygve Holmøy**  
**Elisabeth Gulowsen Celius**  
Ullevål universitetssykehus

#### Litteratur

1. Aaserud M, Gjertsen MK. Natalizumab ved behandling av multipel sklerose. Notat mars 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten, 2007.
2. National Institute of Clinical Excellence. Multiple sclerosis-natalizumab: Appraisal consultation document. <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=207025> [27.4.2007].
3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

## Kunnskapssenteret svarer:

Kunnskapssenteret utfører kunnskapsoppsummeringer av publisert dokumentasjon om et tema eller spørsmålsstilling. Vi utarbeider ikke retningslinjer for behandling. Vårt notat var et hasteoppdrag bestilt av Sosial- og helsedirektoratet hvor hensikten var å oppsummere publisert oversiktslitteratur om natalizumabbehandling hos pasienter med multipel sklerose (MS) (1). Et slikt hasteoppdrag utføres innenfor rammen av 1–2 uker og vil ikke ha den samme grundig-

heten som en fullstendig systematisk kunnskapsoppsummering eller en omfattende medisinsk metodevurdering (health technology assesment, HTA). Vi henviser til Kunnskapssenterets håndbok, *Slik oppsummerer vi forskning*, for en fremstilling av våre produkter og hva som ligger i dem (2).

Vårt notat omhandler de to publiserte fase 3-studiene som lå til grunn for at natalizumab fikk markedsføringstillatelse i Europa. Den første studien dokumenterer effekt av natalizumab som monoterapi hos MS-pasienter (3). Den andre studien viser, slik Holmøy & Celius også beskriver, effekt av natalizumab hos pasienter med høy sykdomsaktivitet under en annen MS-behandling (betainterferon) (4). Kunnskapssenteret trekker ikke generelle konklusjoner om annen MS-behandling ut fra denne studien, men viser i vårt notat kun til immunmodulerende legemiddelbehandling (betainterferon), slik studien dokumenterer (4).

Den samlede publiserte dokumentasjonen for bruk av natalizumab til MS-pasienter er foreløpig begrenset til noen tusen pasienter. Kunnskapssenteret konkluderer med at videre forskning derfor er nødvendig (1). For å få et vesentlig bedre kunnskapsgrunnlag for bruk og finansiering av natalizumab konkluderer vi med at en grundigere HTA-utredning av effekt, sikkerhet og helseøkonomiske aspekter bør gjennomføres.

**Marianne Klemp Gjertsen**  
**Morten Aaserud**  
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

#### Litteratur

1. Aaserud M, Gjertsen MK. Natalizumab ved behandling av multipel sklerose. Notat mars 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten, 2007.
2. Bjørndal A, red. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.
3. Polman CH, O'Conner PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
4. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

## Når kan TNF- $\alpha$ -hemmere mot inflammatorisk tarmsykdom seponeres?

Antall pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt som får behandling med biologiske legemidler, bl.a. tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hemmere, øker sterkt. Behandlingen kan kombineres med annen immun-suppressiv behandling. Behandlingsrespons må vurderes fortløpende på grunnlag av kliniske symptomer, men CRP- og kalprotektinmålinger kan gi nyttig tilleggsinformasjon. Pasienter som ikke har respondert etter induksjonsterapi, skal ikke fortsette

behandlingen, men kan forsøke en annen TNF- $\alpha$ -hemmer. Det er ikke indikasjon for å gjenta samme behandling senere hos dem som ikke responderer. Flere nye biologiske legemidler er under utprøving.

Man diskuterer nå om utvalgte pasienter med moderat sykdom også bør behandles for å hindre utvikling av komplikasjoner. Mens tidlige bivirkninger sjelden forekommer når dagens behandlingsretningslinjer blir fulgt, bl.a. med kontroll for tuberkulose og sanering av ev. infeksjoner, er sikkerheten ved langtidsbruk mer usikker. Det er til nå ikke vist økt forekomst av kreft, men det er mulig at kombinasjonsbehandling med immunsuppressiver kan gi økt risiko for lymfom hos yngre personer og økt infeksjonsfare. I så fall kan det være ønskelig å gi monoterapi med TNF- $\alpha$ -hemmer eller azatioprin, merkaptopurin eller metotreksat. Det innebærer at man må vurdere behandlingseffekten i hvert enkelt tilfelle. Det er imidlertid uklart hvem som har økt sannsynlighet for tilbakefall og når man kan forsøke å avslutte behandlingen. Til nå har vi følt at det er tryggest å fortsette behandling, gjerne med både TNF- $\alpha$ -hemmer og azatioprin i kombinasjon.

Det kommer nå data om langtidssikkerhet ved bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere. I en rapport fra Leuven, Belgia avsluttet nesten en tredel av pasientene (29%) TNF- $\alpha$ -hemmerbehandlingen uten å få tilbakefall (1). Dette kan forklares ved at pasienter etter initial sykdomsaktivitet gikk i varig remisjon, at behandlingen ga en immunmodulerende effekt, at sykdommen ble mindre aktiv eller en kombinasjon av dette (2, 3). Der man valgte å gi TNF- $\alpha$ -hemmer alene, var det ikke behov for doseøkning over tid eller å korte ned behandlingsintervallene. Det ble ikke påvist økt forekomst av lymfom, men noen pasienter fikk hudbivirkninger (1).

På grunnlag av slike data bør behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt vurderes avsluttet etter ett år, alternativt at behandlingsintervallene økes under nøye overvåking av eventuelle residivsymptomer. Der det gis kombinasjonsbehandling, bør overgang til monoterapi vurderes.

**Bjørn Moum**  
Aker universitetssykeus

#### Litteratur

1. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 2007; 1 [Suppl 1]: 1–3.
2. Solberg IC, Jahnsen J, Vatn M et al. Clinical course in Crohn's disease: A prospective population based follow-up study in southeastern Norway from January 1990 to December 2004 (The IBSEN study). *Gastroenterology* 2006; 130: A85.
3. Solberg IC, Jahnsen J, Vatn M et al. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis (UC). A prospective population based study in South-eastern Norway from January 1990 to December 2004 (Ibsen study). *Gastroenterology* 2005; 128: A114.