

# Uetisk av nevrologene ikke å tilby pasienter med multippel sklerose cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte

Siden 1995 er over 1 000 pasienter med multippel sklerose blitt behandlet med cytostatika med autolog stamcellestøtte internasjonalt. Resultatene er nå klart bedre enn for bremsemedisinbehandling og tyder på at behandlingen kan stoppe sykdommen.

Multippel sklerose er en autoimmun sykdom i sentralnervesystemet hvor autoreaktive lymfocytter skader oligodendrocytter (myelinskjeder) og aksoner. Cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) er etablert kreftbehandling og utføres rutinemessig i universitetssykehus. Det er mindre kjent at denne behandlingen virker mot multippel sklerose og andre autoimmune sykdommer (1, 2).

I løpet av snart 20 år er protokollene for cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte ved multippel sklerose forbedret. Behandlingsresultatene er gode (3, 4) og mortalitet og bivirkninger på et forsvarlig nivå. Ved sentre der man har erfaring med metoden er behandlingssmortaliteten godt under 1 % (og godt under 0,5 % for ikke-myeloablative cytostatikaprotokoll) (5, 6). Fem år etter behandling er det hos 70 % ingen tegn til sykdomsaktivitet (5). Etterspørselen etter behandlingen skyldes svært lav livskvalitet hos mange pasienter med multippel sklerose samt metodens behandlingssvindu: Effekten er størst tidlig i sykdomsforløpet og mindre eller fraværende senere.

## Den mest effektive behandlingen for multippel sklerose anvendes knapt

Hos mange pasienter med multippel sklerose er livskvaliteten så lav at HSCT-behandling fremstår som det beste alternativet – en engangsbehandling med mellomdose/lavdose (myeloablative/ikke-myeloablative) cytostatika som utradierer autoreaktive lymfocytter. Dette gir en god sjanse til å slippe kroniske plager på grunn av sykdomsaktivitet, fallende funksjonsnivå, medikamentbivirkninger og overgang til sekundær progredierende multippel sklerose (kronisk nevrodegenerasjon) (3).

Bremsemedisinene har det samme behandlingssvinduet som HSCT-behandling, men har kun immunmodulerende/immunsuppressiv effekt på autoreaktive lymfocytter og kan verken stoppe sykdommen eller hindre overgang til sekundær progredierende multippel sklerose (3). Bivirkningene forringer livskvaliteten betydelig hos mange, og de mest virkningsfulle bremsemedisinene har alvorlige bivirkninger som tidsbegrensere bruken. Ofte vedvarer plager på grunn av fortsatt sykdomsaktivitet.

Internasjonalt betrakter imidlertid de fleste nevrologer fortsatt cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte som eksperimentell behandling, selv om det i over ti år har foreligget gode resultater (7). Mange land krever at slik behandling utføres innen-

«Når fase 1–2-studier på alvorlige sykdommer viser at den nye behandlingen er moderat til betydelig bedre enn den etablerte, er prospektive, randomiserte, kontrollerte studier uetisk»

for prospektive, randomiserte, kontrollerte studier, hvor kontrollgruppen får bremsemedisiner og intervensjonsgruppen HSCT-behandling. Nevrologene forventer at det vil ta flere år før det foreligger tilstrekkelige forskningsresultater til å avgjøre om behandlingen kan tilbys utenfor slike studier.

Inklusjonskriteriene til disse studiene er svært strenge – de er basert på type multippel sklerose, alder, antall årlige angrep, kontrastladende lesjoner på MR og bruk av minst to bremsemedisiner uten tilstrekkelig effekt. Fase 2-studier fra universitets- sykehus i Sverige, Italia, Israel, Russland med flere tyder på at HCST-behandling har effekt også på progredierende multippel sklerose, hos eldre pasienter, hos dem som ikke har årlige angrep og hos dem som ikke har kontrastladende lesjoner (8). Disse har i dag få eller ingen steder å henvende seg for å få HSCT-behandling.

For meg er det uforståelig at ett av inklusjonskriteriene er at man må ha brukt to bremsemedisiner. For mange innebærer dette at kriteriene for alder og sekundær progredierende multippel sklerose ikke lenger innfris, at de får tiltakende irrever-

sibel nerveskade og at behandlingen kommer for sent.

## Hindre

De første HSCT-studiene inkluderte hovedsakelig pasienter med langkommet primær- og sekundær progredierende multippel sklerose. Hos disse var det mindre behandlingseffekt og flere komplikasjoner. Mange nevrologer tror fortsatt at behandlingssmortaliteten ligger på flere prosent og at HSCT-behandling kun er indisert hos yngre med svært hyppige angrep eller når all annen behandling har feilet (3). Anmodninger om å få denne behandlingen avvises med at den er for farlig eller at sykdommen er for stabil. Også det siste synes jeg er vanskelig å forstå, siden sykdomsforløpet hos pasienter med multippel sklerose som oftest ikke lar seg forutsi (9). Av pasienter med atakkvis sykdom utvikler 80–85 % sekundær progredierende multippel sklerose i årenes løp (3). Over halvparten er helt ute av arbeidslivet 20 år etter sykdomsdebut (10).

Forskerne mangler forskningsmidler. De får lite fra det offentlige og ingenting fra legemiddelfirmaene, som fokuserer på egne bremsemedisiner. Resultatet er en altfor langsom fremdrift i kliniske studier på HSCT-behandling av multippel sklerose. Eksempelvis møttes europeiske og amerikanske forskere i 2008 for å diskutere designen av en prospektiv randomisert, kontrollert multisenterstudie. Etter et nytt møte i 2009 publiserte de i 2012 *fremskrittene* i utarbeidingen av en slik studie (11). Den er ennå ikke påbegynt.

Nevrologene avgjør om det foreligger indikasjon for HSCT-behandling og hematologene utfører den. Dette krever samarbeid. I Norge stiller begge faggruppene spørsmål ved om det foreligger nok ressurser til å utvide behandlingstilbudet.

## HSCT-behandling i Norge

Kun tre pasienter med multippel sklerose har fått HSCT-behandling i Norge (Haukeland universitetssykehus). Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose i Bergen har svært strenge inklusjonskriterier, og de har ingen kliniske studier på HSCT-behandling. I Sverige har man hatt kliniske studier siden 2004 og har behandlet over 70 pasienter, herav flere nordmenn

som ikke fikk behandlingen i Norge. Resultatene har vært gode, og behandlingstilbudet utvides (5). Flere nordmenn som ikke oppfylte inklusjonskriteriene i Norge, har fra 2011 fått HSCT-behandling i utlandet med godt resultat – de har kommet seg tilbake i jobb og fått livskvaliteten tilbake (12). Likevel har MS-forbundets anmodninger til Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose om å starte kliniske studier på HSCT-behandling og ha mindre strenge inklusjonskriterier, vært forgyeves.

### Etikk

Hematologer og nevrologer som har forsket på HSCT-behandling av multipel sklerose, har i over ti år etterlyst midler til prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. I mellomtiden er det kommet stadig flere resultater fra fase 2-studier. Når fase 1–2-studier på alvorlige sykdommer viser at den nye behandlingen er moderat til betydelig bedre enn den etablerte, er prospektive, randomiserte, kontrollerte studier uetisk. I stedet har man for eksempel anvendt historiske kontrollpersoner, slik at flest mulig snarest skal få den beste behandlingen.

En etisk forutsetning for randomiserte, kontrollerte kliniske studier, er at det på forhånd ikke foreligger noen klar formening om hvem – behandlings- eller kontrollgruppen – som vil komme best ut (13–16). Jeg mener at denne forutsetningen ikke lenger innfris når det gjelder HSCT-behandling ved multipel sklerose. Historiske kontrollpersoner fra bremsemedisinstudier (forskningsdata fra mange tusen pasienter med multipel sklerose) utgjør et tilstrekkelig sammenlikningsgrunnlag (17, 18).

**Sigbjørn Rogne**  
sigbjorn.rogne@unn.no

Sigbjørn Rogne (f. 1965) er spesialist i fordøyelsesykdommer og i geriatri og arbeider som rådgivende lege ved Legeavdelingen, Medisinsk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Han har selv multipel sklerose.

### Litteratur

1. Farge D, Labopin M, Tyndall A et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010; 95: 284–92.
2. Burt RK, Marmor A, Oyama Y et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3750–60.
3. Pfender N, Saccardi R, Martin R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 270–80.
4. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 68–76.
5. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1116–21.
6. Coles AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 29–33.
7. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12: 814–23.
8. Muraro P, Pasquini M, Atkins H et al. Long-term outcomes after autologous haematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a joint study from the Center for International Blood and Marrow Research (CIBMTR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 39th Annual Meeting of the European-Group-for-

Blood-and-Marrow-Transplantation (EBMT). London: Nature Publishing Group (NPG), 2013.

9. Schlaefer R, D'Souza M, Schindler C et al. Prediction of long-term disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 31–8.
10. Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N et al. Employment among patients with multiple sclerosis – a population study. *PLoS ONE* 2014; 9: e103317.
11. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler* 2012; 18: 825–34.
12. Førde O. Snart stamcelletransplantasjon i Norge? *MS-bladet* 2014.
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–4.
14. Edwards SJ, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ* 1998; 317: 1209–12.
15. Lilford RJ. Ethics of clinical trials from a bayesian and decision analytic perspective: whose equipoise is it anyway? *BMJ* 2003; 326: 980–1.
16. Kerridge I, Lowe M, Henry D. Ethics and evidence based medicine. *BMJ* 1998; 316: 1151–3.
17. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012; 18: 932–46.
18. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2000; 95: 7–11.

Mottatt 20.8. 2014, første revisjon innsendt 23.9. 2014, godkjent 30.9. 2014. Redaktør: Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)