Rekommendationer avseende behandling av progressiv multipel skleros

Bakgrund

Flera studier är genomförda med interferon beta vid sekundärprogressiv MS (SPMS) [1-4]. Enbart en av fyra studier visade effekt på variabeln tid till kvarstående försämring mätt med EDSS skalan [2]. I denna studie hade fler patienter skov under perioden före inklusion samt kortare sjukdomsduration än i de övriga studierna. I en av studierna såg man dessutom signifikant positiv effekt på utvecklingen av funktionsnedsättning om man tittade på subgruppen som hade skov under inklusionsperioden [1]. Konklusionen av dessa studier har varit att interferon beta inte har någon kliniskt meningsfull effekt vid rent progressiv sjukdom men har en positiv effekt på eventuellt fortfarande förekommande skov. Man bör poängtera att risken för svårare skov minskar successivt ju längre man har haft sjukdomen.

Det finns stöd från kontrollerade studier för användning av mitoxantrone vid svår skovvis förlöpande MS eller snabbt progredierande sekundärprogressiv MS [5]. För patienter med en mycket aktiv inflammatorisk sjukdom i form av snabb progress med MR-mässiga tecken på inflammation kan därför mitoxantrone övervägas tidigt under sjukdomsförloppet. Optimal dos är inte fastställd, men utifrån studierna har signifikant stabiliserande effekt på sjukdomsförloppet uppnåtts med dosen 12 mg/m^2 som intravenös infusion var tredje månad i två år, sammanlagt 8 kurer. Preparatet är potentiellt kardiotoxiskt och en ackumulerad dos på 100 mg/m^2 bör inte överskridas. Kontroll av vänsterkammarfunktion (MUGA-scint eller hjärtekokardiografi) bör göras före insatt behandling, samt efter kur 4, 6 och 8. Kontroll av blodstatus skall göras före varje kur och dosen reduceras eller uppskjutas om LPK < 3,5. Interferonpreparat skall utsättas före behandling med mitoxantrone.
Behandlingen kan med fördel genomföras i samråd med onkolog.

Behandlingsrelaterade biverkningar vid mitoxantronebehandling är vanligen lindriga i form av lätt illamående i samband med infusion, lätt leukopeni och lindrig alopeci. I en uppföljning av 802 franska patienter som erhållit behandling med mitoxantrone förekom två fall av sannolikt sekundär leukemi (AML). I 34 fall förekom en sänkning av vänsterkammar ejektionsfraktion (LVEF) till < 50% varav ca hälften var övergående. Om LVEF därför sjunker under denna nivå bör behandlingen avbrytas åtminstone tills detta värde har normaliserats igen. I en nyligen publicerad literaturstudie av över 5000 Mitoxantrone behandlade MS-patienter beräknades risken för behandlingsrelaterad leukemi (både AML och akut promyelocyt leukemi) till ca 0,3% vid en medeluppföljningstid på 3 år [6]. Dödligheten vid de här typerna av leukemi uppskattas till ca 25%. Man konstaterade även att 80% av alla leukemifall uppträdde vid ackumulerade doser över 60 mg/m2 varför behandlingsindikationen ytterligare bör värderas mot riskerna över denna dos.

Vid primärprogressiv sjukdom (PPMS) har inget läkemedel ännu visat sig kunna bromsa upp sjukdomsförloppet. Dock har endast mindre studier genomförts med interferon beta och ingen med mitoxantrone. En större studie är genomförd med glatirameracetat vid primärprogressiv MS vilken dock utföll negativt [7]. Vid primärprogressiv MS och tecken till aktiv inflammation i form av snabb progress och kontrastladdande förändringar på MR bör man dock följa samma behandlingsregim som vid SPMS.

SMSS rekommendationer:

Generellt:

- Sekundärprogressiv MS kan definieras som:
  - En fas av sjukdomen där man kan säkerställa ett sakta tilltagande pyramidalt para- eller tetrasyndrom alternativt ett sakta tilltagande cerebellärt syndrom.
  - Ett avgörande kriterium är att man i status registrerar tilltagande pyramidala (ev. cerebellära) fynd utan motsvarande uppgifter om skovartade försämringar i anamnesen.
  - I vissa fall kan en bild med tilltagande kognitiva symtom dominera eller vara en tydlig del av den kliniska bilden

- Primärprogressiv MS definieras som:
  - Motsvarande symtomutveckling som ovan redan från debuten

- Immunomodulerande behandling vid SPMS skall när det är indicerat påbörjas *så tidigt som möjligt*, helst före EDSS 5

Behandlingsrekommendationer:

Sammanvägning av data från studier vid progressiv MS talar för att idag tillgängliga läkemedel har ingen eller en mycket modest effekt på den rent progressiva sjukdomsutvecklingen. Vid långsam rent progredierande sjukdomsbild (SPMS och PPMS) är därför immunomodulerande behandling inte indicerad. Vid snabbare progressionstakt föreligger dock inte sällan ett inflammatoriskt inslag likt den vid skovvis MS vilket sannolikt legat till grund för de positiva resultat som framkommit i vissa behandlingsstudier vid SPMS.

- Läkemedelsbehandling vid progressiv MS är *inte* rekommenderad vid:
  - Långt framskriden sjukdom – EDSS ≥ 7,0
  - Långsam progresstakt utan skov – ökad funktionsnedsättning knappt märkbar på årsbasis, vanligtvis ökning av 1 EDSS steg på ≥ 2 år
  - Mångårigt sjukdomsförlopp – vanligtvis > 20 års sjukdomsduration

- Behandling vid SPMS med mitoxantrone, både med och utan förekomst av överlagrade skov kan övervägas om:
  - Progresstakten är snabb – ökning med minst 1 EDSS steg under senaste året.
  - EDSS ≤ 6,0
  - Behandlingsindikationen ökar vid
    - Kort sjukdomsduration (< 10 år)
    - Kort tid i SP fas (< 3 år)
    - Kontrastladdande lesioner på MR

- Behandling med interferon beta vid SPMS kan övervägas vid:
  - Långsam progresstakt men fortsatt förekomst av skov.

Referenser:

1. *Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.* Neurology, 2001. **56**(11): p. 1496-504.
2. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, *Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis.* Lancet, 1998. **352**(9139): p. 1491-1497.
3. Panitch, H., et al., *Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study.* Neurology, 2004. **63**(10): p. 1788-95.
4. Cohen, J.A., et al., *Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS.* Neurology, 2002. **59**(5): p. 679-87.
5. Hartung, H.P., et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial.* Lancet, 2002. **360**(9350): p. 2018-25.
6. Ellis R, Boggild M. *Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it?* Mult Scler 2009;15:505-08.
7. Wolinsky, J.S., et al., *Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Neurol, 2007. **61**(1): p. 14-24.