



Stavanger Universitetssjukehus
Helse Stavanger HF

Multippel sklerose – nevrologens innlegg
Tore Solbakken



Disposisjon

- Symptomer
- Årsak / sykdomsmekanisme
- Behandling

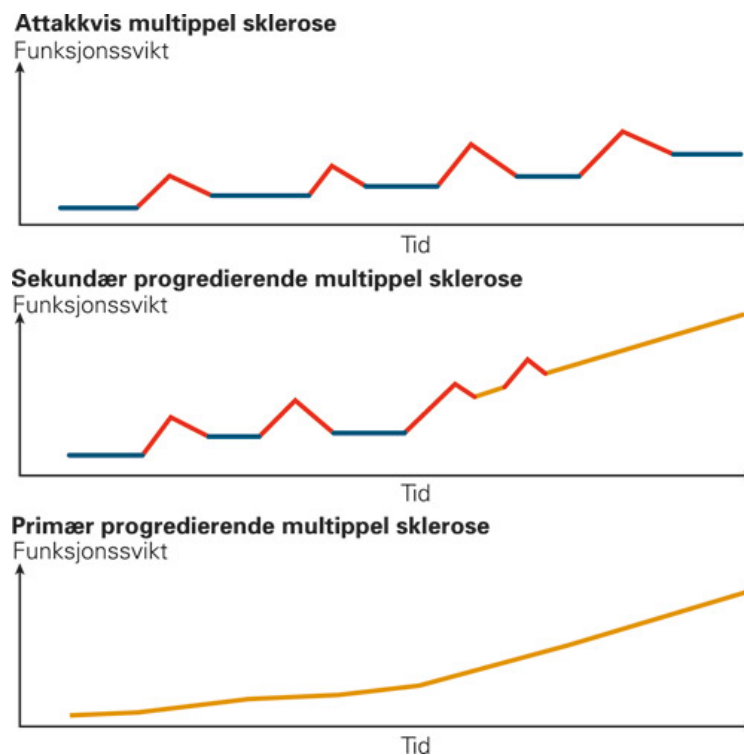


Multippel sklerose

- Kronisk sykdom i sentralnervesystemet
- Typisk rammes isoleringen rundt nervetrådene (myelin)
- Affiserer mest unge voksne
- Kan gi en rekke ulike symptomer
- Variert sykdomsbilde som svinger over tid
- Gir varierende grad av handicap
- Kan i de fleste tilfeller bremses med behandling

Forskjellige forløp av MS

- 80-90% debuterer som atakkvis MS (relapsing-remitting)
- Attakk ofte i 2-4 uker
 - Symptomer helt eller delvis tilbake
- Muligens forskjellige sykdommer
- Primær progressiv – ikke oppdaget sykdommen før i progressiv fase?
- Beslektede sykdommer: Neuromyelitis optica, NMO spectrum disorder, Balos sklerose, Marburg variant



Klinisk isolert syndrom (CIS)

- Et enkelt sykdomsattakk, men ikke MS-diagnose
- Risiko for MS:
 - 40-50% etter 5 år
 - risiko mindre ved synsnervebetennelse: kun 20% (3 år)
 - risiko øker ved stumme MR-lesjoner og funn i spinalvæske
- Sykdomsbremsende behandling vurderes hos noen (flere MR-lesjoner og samtidig funn i spinalvæske)



Radiologisk isolert syndrom (RIS)

- Bildefunn som ved MS, ikke MS-diagnose
- 10-30% risiko for utvikling til CIS, nye MR-lesjoner eller MS
- Særlig økt risiko ved lesjon i ryggmargen

- Ikke en del av "MS-spekteret"
- Sykdomsbremsende behandling ikke aktuelt
- Aktuelt å ta bildekontroller



Hvordan er utsiktene?

Ubehandlet:

- 20% får lite/ingen sykdomsutvikling
 - Halvparten får gangbegrensning etter 10 år
 - Noen få får betydelig handicap og tidlig død
 - Historisk: 7 år kortere levetid
-
- Markert bedre langtidsoverlevelse hos behandlede (tidlig behandling med interferon, 21 år)



Symptomer ved MS

- Mange og i ulik grad, ofte uspesifikke
- Avhenger av hvor lesjonene kommer
- Føleforstyrrelser (nummenhet, prikking)
 - evt halvsidige
 - kan forstyrre funksjon (dype sansekvaliteter)
- Kraft-/styrings svekkelse
 - evt halvsidige, helst hender
 - mest finmotorikk
- Smerter
 - nervesmerte
 - ansiktsnerven (trigeminus)
 - smertestøt langs ryggen (l'Hermites tegn)
- Varmeintoleranse (symptomforverring)



Symptomer ved MS forts.

- Spastisitet
 - spasmer, typisk i beina om natten
 - ”stivhet i muskler” (men skyldes nervesystemet)
- Blæreforstyrrelser
 - overaktiv (urge, lekkasje)
 - dyssynkron blære
 - Urinveisinfeksjon
- Seksuelle forstyrrelser
 - Ereksjonsproblemer
- Fatigue (utmattelse)
- Synsnervebetennelse
 - Vanlig debutsymptom
- Kognitiv svekkelse (sjelden demens)



Sykdomsutbredelse (epidemiologi)

- Geografisk:
 - Forekomst globalt høyere i nordlige strøk
 - 5 ganger hyppigere i Nord-Europa enn i tropene
 - Norge: ujevnt, størst i Trøndelag
- Tid:
 - Økt forekomst fra 1940-tallet
- Kjønn:
 - Hyppigst hos kvinner, mest uttalt hos menn
- Miljøfaktorer påvirker trolig tidlig i livet
 - Folk som flytter til lavrisikoområder får mindre risiko – hvis de flytter tidlig (før 15 år)

Hva er årsaken til MS?

- Ukjent
 - Studert siden 1830-årene
- Antakelig sammensatt forklaring: Ytre faktorer hos genetisk disponerte
 - Mange faktorer samvarierer med MS
- Mye kunnskap om sykdomsmekanismene
 - Studier direkte på vev fra pasienter
 - Dyreforsøk
 - Immunologiske studier
 - Medikamenter

Årsaker - arvelighet

- Risiko ved førstegradsslektning med MS 1/30
- Risiko ved enegget tvilling med MS 1/3
- Flere hundre genvarianter er assosiert med økt risiko
 - ingen enkeltgen er årsak
 - ingen enkelt gentest nyttig
- Genetikk forklarer ca 30 % av forekomsten
 - Sterkeste genetiske risikofaktor i Nord-Europa: vevstype HLA-DRB1*1501



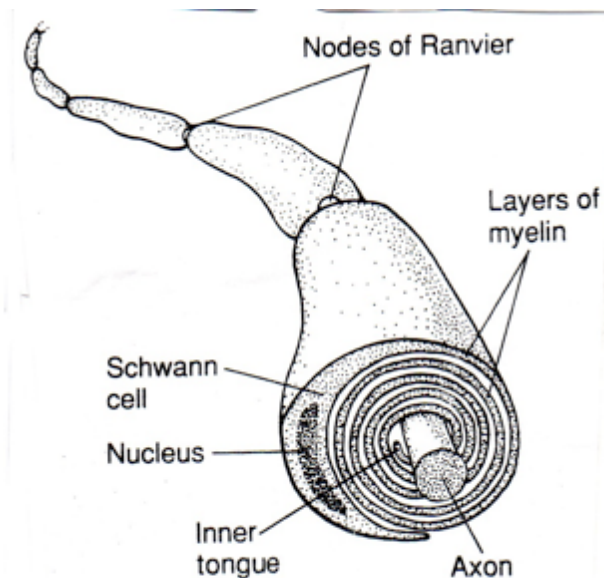
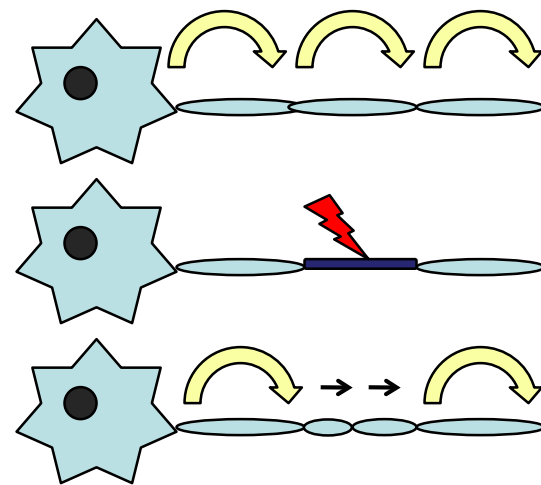
Årsaker - miljø

- Mikrober
 - mange undersøkt, ingen direkte sammenheng med MS
 - Epstein Barr-virus (kysseesyke) dobler MS-risiko, antakelig hos genetisk disponerte. Størst betydning ved infeksjon tidlig i livet
- Bakterier i naturlig tarmflora mistenkt
 - dyremodeller
 - parasittinfeksjoner demper attack
- Vitamin D / sol antatt gunstig
 - høyt inntak assosiert med bedre utkomme
 - ingen klar effekt ved studier hvor pasienter fikk vitamin D
- Røyking dobler risiko
- Toksiner, særlig løsemidler - uklart



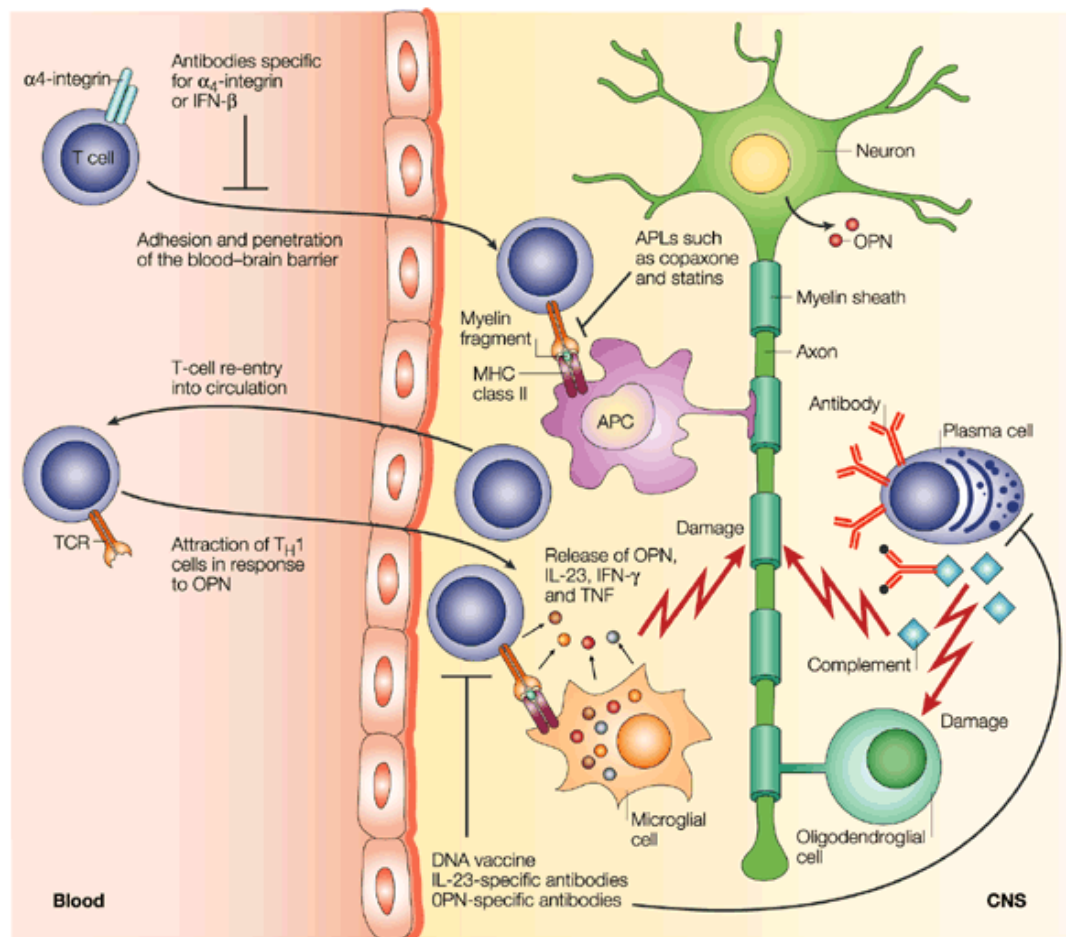
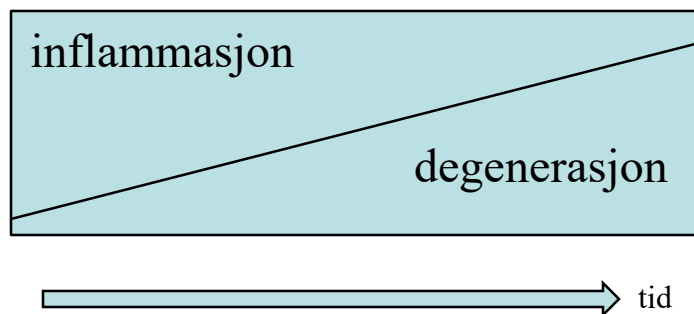
Hva skjer i hjernen?

- Hvite blodlegemer (T-celler) angriper myelin utenpå nerveceller
- Signaloverføring blir svakere og langsommere
- Reparasjon gir suboptimal nervefunksjon
- Etterlater områder (plakk) med skadet nervevev
- Typiske steder: dypt i hvit substans i hjernen, rundt ventriklene
 - grå substans i hjernen, særlig i dypet av hjernevindingene (sulcus)



Hva skjer i hjernen?

- Forstyrret regulering av immunsystemet
- Mange deler av immunapparatet involvert – ”spiller på hele orkesteret”



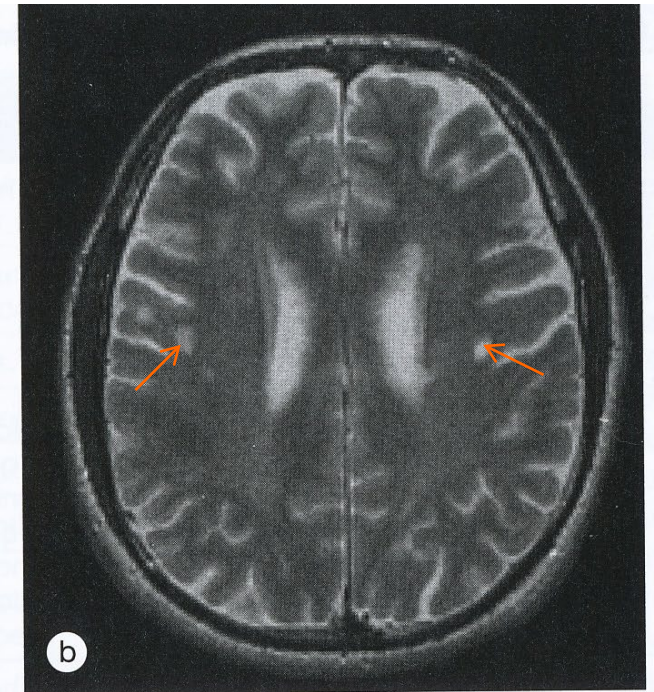
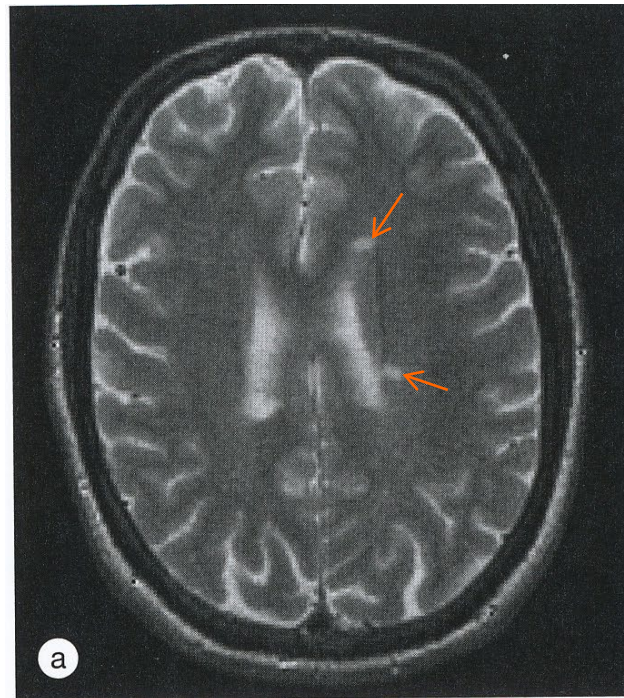
Diagnose

- Symptomer og nevrologiske utfall ved undersøkelse
- Typiske funn ved MR-bilder
- Spinalvæske
- Enkelte andre undersøkelser (VEP av synet, BAEP av hørsel)
- Multiplisitet
 - flere sykdomsepisoder
 - flere steder i nervesystemet affisert
- Utelukke andre tilstander



Diagnose - MR

- Bilder av hjerne (evt ryggmarg)
- Forandringer er typiske, men ikke diagnostiske
- Følsom for sykdomsaktivitet



Å måle MS

- Vanskelig å sammenligne/vurdere effekt pga
 - multiple utfall, ulik grad, varierer mellom pasienter
 - svingende naturlig forløp
 - forskjellig design mellom studiene
 - Få sammenlignende studier
- I forskning:
 - Årlig atakkrate (AAR)
 - Funksjonsstatus (EDSS)
 - MR-aktivitet – nytilkommete hjernelesjoner, evt også kontrastladende (aktive)
 - Ingen sykdomsaktivitet av noe slag: NEDA (ingen angrep, funksjonsforverring, MR-aktivitet, hjernevevstap)



Graviditet

- Påvirker graviditet MS-sykdommen?
 - færre angrep under graviditet, noe økt etterpå
 - påvirker ikke forløpet på lang sikt
 - svangerskap og fødsel kan oftest gjennomføres på vanlig måte
 - Noe oftere at fødsel må settes i gang, forløses med sug/tang eller keisersnitt
- Påvirker MS-sykdommen barnet?
 - Oftere lav fødselsvekt, ellers ingen betydning
- Kan man behandles under graviditet?
 - De fleste medikamenter stoppes under svangerskap
 - Kan oftest gi angrepsbehandling

Atakkbehandling

- Vurderes ved forverring oppstått over dager/uker
 - ved funksjonstap av en viss betydning
 - utelukke bl.a infeksjon
- Høydose steroidkur (Solu-Medrol intravenøst i 3-5 dager)
 - Etterbehandling med steroidtabletter noen dager videre
 - kan få akutte steroidbivirkninger (uro/søvnvansker, magesår, høyt blodsukker, ´flushing´)
- Raskere bedring, men ingen effekt på sykdomsutviklingen på sikt



Symptombehandling

- Spastisitet
 - Fysioterapi, varme, behandle smerter
 - Medikamenter: baklofen, Rivotril, Sativex
 - Lokalisert: botox-injeksjoner
 - Noen få: ryggmargstimulator
- Smerte
 - epilepsimedisiner
 - nevrokirurgisk smerteblokade ved trigeminusnevralgi
- Gangvansker
 - Fysioterapi
 - Hjelpemidler
 - Fampyra ("gangpillen")



Symptombehandling forts

- Blæreforstyrrelser
 - Viktig å avklare om blæren tømmes
 - unngå nyreskade
 - måle resturin (ultralyd/tømme med kateter), urodynamisk undersøkelse
 - Tabletter ved overaktiv/dyssynkron blære (Detrusitol, Vesicare, Omnic, Minirin)
 - Noen: botox-injeksjoner i blæren i tillegg
- Fatigue
 - Lure tiltak (søvnhygiene, kost, energiøkonomisering, korte pauser, hjelpemidler)
 - Trening/fysisk aktivitet
 - Forsøksvis medikamenter (Symmetrel)



Fampyra

- Bedrer signaloverføring mellom nerveceller (blokkerer spenningsstyrte kalium-kanaler)
- Bedrer gangfunksjon
 - Ved alle MS-former
 - Omtrent 30-50% har effekt (uforutsigbart)
 - Ikke ved nyresvikt eller epilepsi
 - Bivirkning: urinveisinfeksjon, depresjon
 - Gangtest før og noen uker etter oppstart



Ernæring / livsstil

- Ingen spesielle dietter har bevist fortrinn
- Normalvekt og begrenset animalsk fett
- Vitamin D
 - Høyere MS-forekomst på høyere breddegrader og i mørkeperioder på nordkalotten
 - Forebygger MS, men usikkert om det forbedrer sykdomsforløp
 - Dose ukjent (400 – 4000 enheter)
 - Kontrolleres ved blodprøve – helst vinterstid
 - Tran 1 ss gir 800 enheter /20 µg.
- Røyking vist å forverre forløpet av MS



Forebyggende behandling

- Bør startes ved attack
- Virker ved å endre /bremse immunsystemet
- Kan brukes ved attackvis MS
 - Ett attack, eller nye MR-lesjoner senere år
 - ingen kontinuerlig progresjon
- Antakelig gunstig å starte tidlig
 - behandler flere med ett attack og mye forandringer på MR/spinalvæske
- SUS: Ca 250 pasienter i behandling
- Sekundær progressiv MS med attack: Noen behandles forsøksvis
- Primær progressiv: ingen tilgjengelig behandling enda



Forebyggende behandling

- Tidligere: Eskalering
 - Starte forsiktig, skifte til mer potent behandling ved sykdomsgjennombrudd
 - Mindre effekt, mindre risiko
 - Første-, andre- og tredjelinjebehandling
- Vanligere nå: Induksjonsbehandling
 - Starte intenst, trappe ned til mindre intens behandling når sykdommen er stabilisert
 - Raskere sykdomskontroll, mer risiko
- Tilpasses sykdommen



Finansiering og styring

- Kostnad ca 70.000 – 300.000 kr/år
- Nasjonal prisavtale (LIS) årlige anbud
- Nye (dyre) medikamenter må godkjennes av Beslutningsforum og få prisavtale med Sykehusinnkjøp (LIS-anbud)
- Avtaleperioder varer 1-2 år
- Finansieres gjennom sykehusene (H-resept eller rammetilskudd)
 - Ingen egenbetaling
- Resept kun fra nevrolog (sykehus eller avtalespesialist)



Begrensninger

- April -19: Legemiddelverket: Granskning av Lemtrada pga meldt alvorlige bivirkninger. Begrenset bruk nå
- November -19: Beslutningsforum: Gilenya og Tysabri utfases pga ikke kostnadseffektive. Igangsatt behandling fortsettes, men ingen nye startes i behandling
 - Ocrevus: Ikke innført. Pris for høy i forhold til dokumentert effekt
 - Rituximab kostnadseffektivt.
- Neste prisavtale forventes en gang i 2022.



Høyintens - Mavenclad

- Kladribin
 - Utsletter lymfocytter (en undertype hvite blodceller)
 - Nye celler må dannes (tar flere måneder)
 - Langvarig redusert inflammatorisk MS-respons (år)
 - Virkningsmekanismen ligner stamcellebehandling
 - Også brukt for leukemi
 - To 5-dagers tablettkurer med en måneds mellomrom. Gjentas etter ett år
 - Hyppigste bivirkninger:
 - Svært lave lymfocytter
 - helvetesild (herpes-virus)
- Kreft: Ingen kjent økt risiko (trukket en periode av produsenten i 2011 pga bekymring)
- Så langt ikke sett uventede, alvorlige bivirkninger

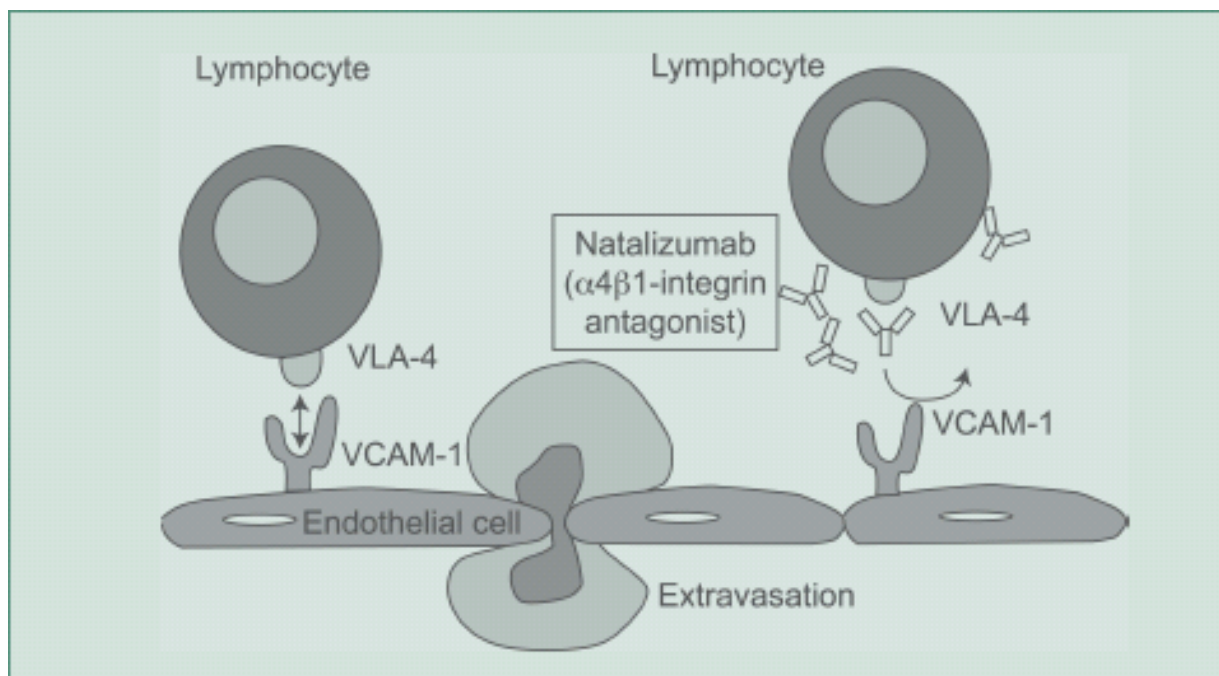
Rituximab (Mabthera)

- Immunsupprimerende
 - Virker på B-celler på en spesifikk reseptor (CD20)
 - Brukes også for blodkreft (leukemi og lymfom)
- Infusjon hver 6. måned (senere 9 mnd)
 - Gis på dagpost
- Svakere dokumentasjon for effekt. “Off-label behandling”
- Regnes som trygg i bruk
 - Blodprøvekontroller, årvåken for infeksjon etter kurer
 - Antistoff: Forekommer - antakelig mindre effekt og kan gi serumsyke
 - Lave immunglobuliner: Utsette kur
- Studie pågår i Bergen (OVERLORD)



Høyintens behandling - Tysabri

- Natalizumab (Tysabri)
 - rekombinant monoklonalt antistoff
 - hemmer lymfocytter å gå gjennom karveggen og i hjernen



Tysabri

- Godkjent bruk:
 - Sykdomsaktivitet tross førstelinjebehandling
 - Fra sykdomsstart: Aggressiv MS (alvorlige angrep, vedvarende funksjonssvikt, MR-aktivitet)
- Intravenøs behandling hver 4. uke
- God effekt:
 - Reduserer atakrisiko (70%), nye MR-lesjoner (90%), vedvarende funksjonssvikt (40-50%)
 - Bedring av symptomer/funksjon hos ca 30%
- Ca 30 pasienter på SUS
- For tiden startes ikke ny behandling
 - Unntak for pasienter med risiko for alvorlig covid



Tysabri – bivirkninger/uønskede hendelser

- Sjeldne
 - Overfølsomhetsreaksjon
- Viktigst: Progressiv multifokal leukencephalopati (PML)
 - Alvorlig hjerneinfeksjon med JC-virus
 - Vanligvis ufarlig, påvises hos ca 50%
 - risiko avhenger av virusstatus, tidligere immunsuppresjon og behandlingstidslengde
 - Årlig risiko ca 0,5-2 ‰
 - Overvåkningsprogram (jevnlig virustest, årlig MR)
- Nøytraliserende antistoffer
 - Sjelden, utvikles hos ca 6%
- Tilbakefall ved stopp i behandling



Gilenya, Ponvory, Zeposia

- Sfingosin-1-fosfatreseptormodulator
 - Holder tilbake lymfocytter i lymfeknuter
 - Effekt
 - Færre relaps (50-60%), MR-aktivitet og sykdomsprogresjon
 - Bedre effekt enn interferon
 - Tabletter, en gang daglig
 - Oppstart: opptrapping eller overvåkning noen timer
 - Bivirkninger:
 - Generelt godt tolerert
 - langsom puls (oppstart)
 - infeksjoner (vannkopper, helvetesild)
 - makulaødem (øye)
 - lave lymfocytt-tall i blod (prøve å redusere dose)
- For tiden: Fingolimod Accord førstevalg



Høyintens behandling: Lemtrada

- Alemtuzimab
- Immunsupprimerende, ligner stamcellebehandling
 - B-celler i sirkulasjon drepes
 - B-celler nydannes fra beinmargen (uker/måneder)
- Kur gis intravenøst i 5 dager
- Ny kur etter ett år (kan evt gjentas flere år)
- Bivirkninger
 - Visse infeksjoner (listeria)
 - Infusjonsreaksjon
 - Immunsykdommer (skjoldbruskkjertel-sykdom, blodplatemangel (ITP), nyresykdom)
 - Sjelden: hjerneslag, hemofagocytisk lymfocytose,
- Krever lang oppfølging (5 år)
- For tiden sterkt innskrenket bruk



Ocrevus

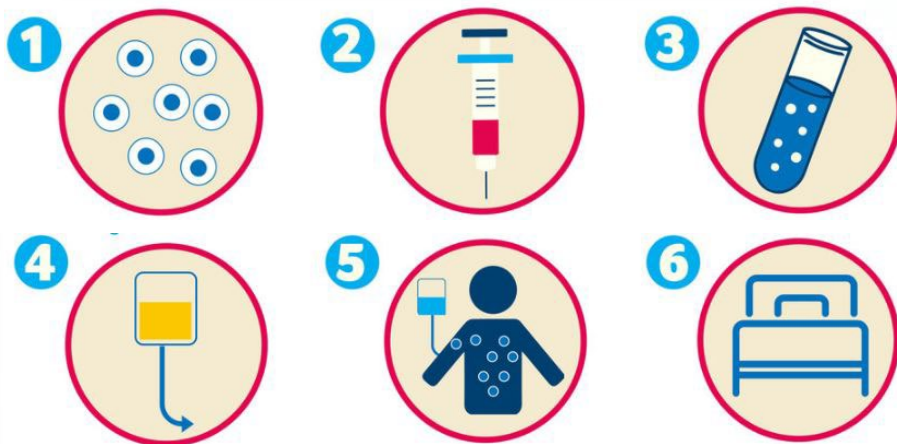
- Videreutviklet versjon av MabThera
- Gis på samme måte som MabThera
 - Infusjon på sykehus hver 6. måned
 - Forbehandling Forebyggende mot allergisk reaksjon
- Vist effekt også på primær progressiv MS
 - Tidlig fase, MR-aktivitet

Ikke godkjent av Beslutningsforum pga pris (mai 2022)



Stamcellebehandling

- Ta ut egne stamceller fra blod/beinmarg, som gis tilbake etter å ha slått ut immunsystemet med cellegift
- Restarter/nullstiller immunsystemet
- Ulike metoder brukt
 - Lett-intensitiv kondisjonierungsregime
- Antakelig mest effektiv tidlig i sykdomsforløpet
- Betydelige bivirkninger (infeksjoner, allergi, annen autoimmun sykdom) og risiko (dødelighet 0-1%)



Stamcellebehandling

- Kunnskapssenteret 2015: Kan ikke konkludere om effekten
- Behandling i Norge så langt: kun i Bergen
 - Få pasienter, strenge nasjonale kriterier
- Pågår: Norsk stamcellestudie i Bergen (RAM-MS)
 - Stamcellebehandling versus Mavenclad/Ocrevus
 - Ca 25 pasienter pr år, etter kriterier
 - Resultater forventes fra 2023
 - Pilotstudie: 82% sykdomsfrie (vanligvis 40-50%)
- Utenlandsbehandling for egen regning i bl.a Israel, Mexico, Russland
 - De fleste fornøyd, få trenger ny behandling (på kort sikt)



Mesenchymal stamcellebehandling

- Stamceller settes inn spinalkanalene. Ingen utsletting av beinmargen
- Mildere behandlingsform
- Ikke rutinebehandling enda

- Studie pågår i Bergen (SMART-MS)



Lavintens - Aubagio

- Teriflunamid
- Immunmodulerende, reduserer antall lymfocytter
- En tablett daglig
- Mulige bivirkninger:
 - Hårtynning, prikkende hudfølelse, diare, leverpåvirkning, økt blodtrykk
- Hyppige blodprøver (hver 2.uke i 1/2 år, deretter hver 2.måned)
- Svært lang utskillelse (-> 8 måneder)
- Komplisert ved planlagt/mulig graviditet



Lavintens- Tecfidera

- Dimetyl-fumarat
- Immunmodulerende, anti-inflammatorisk
- Opprinnelig brukt for psoriasis
- Attakkrate redusert med 40-50%
- Tablett to ganger daglig
- Mulige bivirkninger: Flushing, mageplager, leverpåvirkning



Lavintens - injeksjonspreparater

- Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif, Plegridy)
 - Blandet virkning, hemmer T-celler
 - Injeksjon annen hver uke / annenhver dag
 - Nøytraliserende antistoffer – må skifte behandling
- Glatirameracetat (Copaxone)
 - pool av syntetiske petider
 - Injeksjoner daglig
- Effekt: reduserer attack 30%, MR-lesjoner 70-80%
- Bivirkninger
 - Lokale
 - Influensalignende (interferon)
 - Injeksjonsreaksjon (glatirameracetat)



Progressiv MS

- Lite tilgjengelig behandling
- Mange medikamenter prøvd uten effekt tidligere
- Betaferon og Novantrone kan prøves ved sekundær progressiv MS
- Ocrevus (ocrelizumab)
 - Påvist effekt for PP-MS i to studier.
 - Godkjent i EU juni 2017
 - Uvisst når tilgjengelig
 - Uvisst hvilke pasienter som blir aktuelle for behandling



MS i koronatiden

- MS-pasienter ga ikke spesielt alvorlig covid-19 sykdom
- Høyintens behandling: Utsette kurer noe (Tysabri, rituximab)
- Framdrift av studier forsinkes

- Trygt å ta covid19-vaksine
- Justeringer:
 - Høyintens MS-behandling kan redusere vaksineresponsen
 - Starte behandling, ikke vent på vaksine først
 - Utsette Lemtrada, rituximab med noen uker etter vaksine



Tilbud i spesialisthelsetjenesten

- Nevrologisk avdeling SUS
 - MS-sykepleier
 - Lege i poliklinikken
 - Nevrologisk sengepost 6D
- Lassa rehabiliteringssenter
- MS-kompetansesenteret, Haukeland sykehus (forskning)
- Kurs Lærings- og mestringssenteret
- MS-senteret Hakadal
 - Informasjonskurs (2 uker)
 - Rehabiliteringsopphold (4 uker)
- Eiksåsen MS-hjem (Bærum)

