

Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS)

– behandlingsrekommendation

Inledning

Mot bakgrund av att de tidigare rekommendationerna för läkemedelsbehandling av MS blivit inaktuella arrangerade Läkemedelsverket den 26–27 mars 2015 ett expertmöte för att ta fram en ny behandlingsrekommendation. De nya rekommendationerna baseras på de bakgrundsdokument som publiceras tillsammans med behandlingsrekommendationen, samt på de vetenskapliga underlag om läkemedelsbehandling av MS som tagits fram av Socialstyrelsen i samband med arbetet med de nya nationella riktlinjerna för vård vid MS. Rekommendationer för situationer där evidens saknas eller är otillräckligt baseras på konsensus i expertgruppen.

Behandlingsrekommendationen omfattar sjukdomsmodifierande läkemedelsbehandling vid de olika typerna av MS, behandling av MS-skov, behandling av MS hos barn, äldre och vid graviditet och amning, samt behandling av de olika symtom som kan uppträda vid MS.

Bakgrund, diagnostik, sjukdomsförlopp och symtomatologi

Epidemiologi

Multipel skleros (MS) är en av de mest frekventa orsakerna till neurologisk funktionsnedsättning i ung vuxen ålder. Närmare 1 000 personer i Sverige insjuknar i MS per år och totalt lever omkring 20 000 personer med diagnosen i Sverige. Sjukdomen är mer än dubbelt så vanlig hos kvinnor. Vanligen insjuknar man i 20- till 40-årsåldern, men sjukdomen kan också debutera hos yngre och äldre individer.

”Närmare 1 000 personer i Sverige insjuknar i MS per år”

Orsaker och sjukdomsmekanismer

MS, vars orsak i grunden är okänd, betraktas allmänt som en autoimmun sjukdom där immunsystemet angriper centrala nervsystemet (CNS). I likhet med andra autoimmuna sjukdomar tros MS uppstå som ett resultat av ett komplext samspel mellan gener och omgivningsfaktorer. Till de senare hör rökning, övervikt i unga år, låg solljusexponering, låg D-vitaminhalt i blodet samt Epstein-Barr-virusinfektion.

En central del i sjukdomsprocessen vid MS är att aktiverade lymfocyter migrerar från blodbanan ut i CNS-vävnaden. Den på det viset periodvis uppkommande fokala inflammationen är grunden för de neurologiska skovsymtom som karakteriserar den vanligaste formen av MS; skovformad MS.

Den patofysiologiska grunden för den progressiva försämringen över tid som drabbar personer med sekundär- eller primärprogressiv MS är dock mer oklar.

De flesta hypoteser om sjukdomsmekanismer vid MS talar för en autoimmun reaktion mot myelin, vilken involverar såväl T- som B-lymfocyter. Skademekanismerna involverar både demyeliniserande och axonala skador, varav den senare leder till irreversibel funktionsnedsättning. Den ökade kunskapen om dessa mekanismer har varit grunden för utveckling av en hel serie nya läkemedel mot MS.

Diagnostik

Diagnosen baseras på anamnes, klinisk neurologisk undersökning, likvoranalys samt magnetisk resonanstomografi (MR). Idag kan diagnosen ställas redan vid första skovet om MR-undersökningen stödjer förekomst av inflammatorisk sjukdom med spridning i tid och rum.

Skyndsamt utredning, som bör ske på neurologienhet, är viktig bland annat för att snabbt kunna ta ställning till behandling. Tiden från det att patienten söker sjukvård för symtom till behandlingsstart bör vara så kort som möjligt för att minimera sjukdomens påverkan på långsiktig hälsorelaterad livskvalitet. MS bör således utredas, behandlas och följas upp inom neurologisk specialitet, och diagnosen vara baserad på adekvata kliniskt neurologiska- och neuroradiologiska undersökningar. De diagnostiska kriterierna (McDonald-kriterierna) för MS har reviderats fortlöpande under åren, senast 2010. Även definitionen av de olika sjukdomsförloppstyperna har uppdaterats, den senast reviderade versionen publicerades 2014. Diagnostiken beskrivs närmare i bakgrundsdokumentationen till denna behandlingsrekommendation.

Kliniskt förlopp och symtomatologi

Sjukdomsförloppet vid MS karakteriseras av avgränsade episoder med nya eller förvärrade neurologiska symtom (skov), gradvis ökning av funktionsförlust (försämring eller progression) eller kombinationer av dessa. Hos en majoritet debuterar sjukdomen med ett skovformat förlopp (*relapsing-remitting MS*, RRMS). I sjukdomens naturalförlopp övergår majoriteten efter cirka 15–20 år i en sekundärprogressiv fas (SPMS). Ett sjukdomsförlopp som redan från starten karakteriseras av kontinuerlig försämring benämns som primärprogressiv sjukdom (PPMS). Sjukdomsmekanismer för SPMS och PPMS tros i grunden vara likartade, men är sämre karakteriserade än för RRMS. Vid ett första MS-typiskt skov där patienten inte uppfyller de radiologiska kriterierna för MS ställs diagnosen kliniskt isolerat syndrom (*clinically isolated syndrome*, CIS).

Vanliga debutsymtom för MS är regional sensorisk och/eller motorisk påverkan eller optikusneurit. Sjukdomen medför i många fall även ett antal associerade symtom såsom

fatigue, kognitiv svikt, smärta och sfinktersymtom. Senkomplikationer omfattar spastiska pareser, ataxi och pseudobulbär symtomatologi.

Negativa prognostiska faktorer för ett svårare sjukdomsförlopp är frekventa skov, ofullständig regress av skovsymtom, motoriska symtom, låg ålder vid sjukdomsdebut samt hög lesionbörda på MR.

Monitorering av sjukdomsförloppet

MS-patienter bör som regel följas upp med minst årliga kontroller för att värdera graden av inflammation samt göra en symtominventering. I uppföljningen ingår inventering av MS-relaterade symtom, biverkningar, funktionsskattning enligt EDSS-skalan samt MR. MR har i stora material visats vara ett surrogatmått för klinisk inflammatorisk sjukdomsaktivitet och kan därför indikera kvarstående behandlingskrävande inflammation innan denna resulterat i tydliga kliniska symtom. Tidigt i sjukdomsförloppet eller vid terapibyten på grund av behandlingssvikt bör man ha tätare kliniska kontroller och MR-monitorering, förslagsvis med 3–6 månaders intervall.

MS hos barn bör kontrolleras tätare på grund av den högre inflammatoriska aktivitet som oftast förekommer hos unga individer. Vid långvarigt inflammatoriskt inaktiv sjukdom kan dessa kontroller glesas ut.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en sällsynt opportunistisk virusjukdom som drabbar hjärnan och som har hög dödlighet. PML orsakas av JC-virus (JCV), ett polyomavirus som normalt hålls under kontroll av immunsystemet. I Sverige har omkring hälften av friska personer antikroppar mot JCV, som tecken på genomgången eller latent infektion. PML förekommer nästan uteslutande hos patienter med bristande immunkompetens orsakad av annan sjukdom eller vid långtidsanvändning av immunosuppressiva eller immunomodulerande läkemedel. Symtomen utvecklas normalt under loppet av veckor till månader och inbegriper progressiv utveckling av neuropsykiatriska symtom såsom personlighetsstörning, depression och kognitiv nedsättning i kombination med varierande fokalneurologiska bortfall. MR av hjärna visar vid PML vanligtvis utbredda multifokala förändringar i vit substans som relativt ofta också uppvisar kontrastuppladdning. PML diagnostiseras genom att detektera JCV-DNA i ryggmärgsvätska, där nivåerna initialt kan vara låga varför upprepad testning kan bli nödvändig. MS i sig är inte associerat med PML men en ökad risk för PML har uppmärksamats vid behandling med natalizumab, där det globalt nu påträffats över 500 fall. Risken för PML vid natalizumab-behandling kan värderas genom analys av JCV-antikroppar. Hos patienter med positiv serologi för JCV innebär tidigare immunosuppressiv behandling med till exempel mitoxantron en ytterligare förhöjning av risken för PML. Baserat på nuvarande kunskapsläge förefaller risken vara högre hos individer med högre titrar av JCV-antikroppar, med en årlig risk på cirka 1 % efter två års natalizumab-behandling. Stöd finns för att låga titrar av JCV-antikroppar ger fortsatt låg risk för PML. I dessa fall rekommenderas vid fortsatt natalizumab-behandling tätare MR-undersökningar

då tidig PML-diagnos sannolikt förbättrar prognosen. Mortaliteten vid PML associerad med natalizumab-behandling är hittills 23 %. Sammanlagt sex fall av PML har nu också rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod eller dimetylfumarat. Risken med dessa läkemedel bedöms dock vara betydligt lägre än för natalizumab.

”Målsättningen med behandling är att få snabb kontroll över inflammatorisk aktivitet”

Behandlingsstrategier

Sjukdomsmodifierande behandling

Grunden för val av behandlingsstrategi baseras på kliniska faktorer såsom antal och svårighetsgrad av skov, antal och typ av lesioner på MR, sjukdomsförlopp/fenotyp och ålder. Den inflammatoriska aktiviteten påverkar frekvensen av skov och utvecklingen av bestående funktionsnedsättning. MS naturalförlopp talar för att den inflammatoriska aktiviteten är högre i yngre åldrar och avtar med åren. Värdering av risk för sjukdomsprogress och biverkningar samt administreringssätt behöver vägas in vid val av behandlingsstrategi.

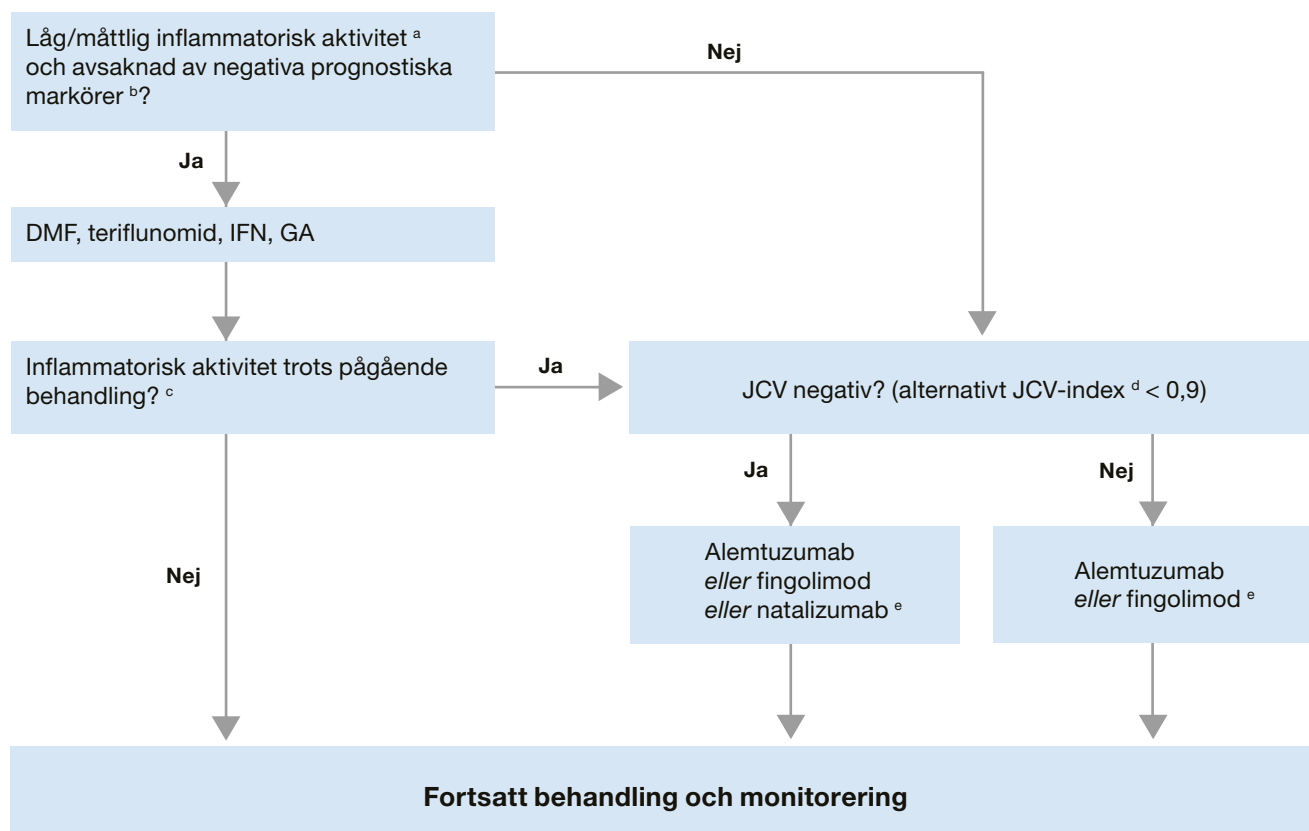
Ställningstagande till behandling bör göras i nära anslutning till sjukdomsdebuten, då tillgängliga data talar för att behandling har bäst effekt tidigt i sjukdomsförloppet. Målsättningen med behandling är att få snabb kontroll över den inflammatoriska aktiviteten. Det saknas formella kriterier för vad som karakteriserar låg och hög inflammatorisk aktivitet. Tecken på hög aktivitet anses dock vara förekomst av kontrastladdande lesioner (diagnostiserade med MR) eller täta skov. Alla hittills tillgängliga sjukdomsmodifierande läkemedel reducerar, via olika verkningsmekanismer, sjukdomens inflammatoriska komponent. Valet av preparat baseras på en sammanvägning av individuella faktorer i relation till publicerade effektdata från randomiserade kontrollerade prövningar (RCT), prognostisk bild samt risk- och biverkningsprofil. En översiktlig behandlingsalgoritm redovisas i Figur 1. Samtliga läkemedel med godkänd MS-indikation listas i Tabell I.

I situationer där godkända läkemedel för behandling av MS inte ger önskad effekt eller av andra skäl inte bedöms lämpliga, kan efter en individuell nytta-riskbedömning andra behandlingsalternativ övervägas.

Överväganden vid byte av behandling

Vid behandlingsbyte föreligger en risk för återkomst av inflammatorisk aktivitet i uppehållet mellan de båda behandlingarna. Hänsyn ska tas till halveringstid och verkningsmekanism av tidigare behandling för att vid terapibyten undvika en additiv immunosuppression. *Washout*-perioder bör dock minimeras vid terapibyten, eftersom det ökar risken för genombrottsskov och inflammatoriska lesioner. Risken för uppblossande sjukdomsaktivitet förefaller vara högst vid byte från natalizumab, även om jämförande studier mellan

Figur 1. Flödesschema för nyinsättning av sjukdomsmodifierande behandling vid MS.



^a < 3 Gd+ lesioner, < 2 skov senaste året.

^b Låg debutålder med hög lesionsvolym på MR, motoriskt debutskov, ofullständig remission av debutskov.

^c Under senaste året förekomst av minst ett skov, en Gd+ lesion eller minst två nya/förstorade T2-lesioner.

^d JCV-index är ett antikroppsindex som är ett mått på hur höga titrar av antikroppar mot JCV som patienten har. Risken för PML förefaller lägre för personer med låga nivåer av JCV-antikroppar jämfört med de som har högre nivåer. Analys av JCV-index finns tillgängligt hos vissa kliniskt kemiska laboratorier.

^e Dessa läkemedel anges i bokstavsordning och är ej inbördes rangordnade.

DMF: Dimetylfumarat

IFN: Interferon beta

GA: Glatirameracetat

Gd+: Gadolinium-laddande

olika preparat för närvarande saknas. Vid byte från natalizumab på grund av positiva JCV-antikroppar ska MR utföras i samband med avslut och upprepas 3–6 månader därefter för att säkerställa att PML inte är under utveckling. En analys av fullständigt blodstatus med differentialräkning rekommenderas innan man inleder ny behandling. Vid byte från teriflunomid till annan behandling bör påskyndad elimination övervägas eftersom preparatet har en mycket lång eliminationstid (se bakgrundsdokumentation).

Utsättning av sjukdomsmodifierande behandling

Det är idag oklart om man kan avsluta sjukdomsmodifierande behandling och när det i så fall ska ske. De faktorer som behöver beaktas är tidigare sjukdomsaktivitet, sjukdomsduration, ålder och sjukdomsförlopp. Vid 55–60 års ålder bör man vid långvarigt inaktiv sjukdom överväga att avsluta behandlingen, då det föreligger en spontant avtagande inflammatorisk aktivitet med stigande ålder. Tätare MR-kontroller bör då vidtas för att kunna återinsätta behandling i händelse av återkomst av inflammatorisk aktivitet.

Strukturerad uppföljning, Svenska MS-registret

Svenska MS-registret (MSreg) är ett nationellt kvalitetsregister som är designat för att vara ett stöd i det kliniska arbetet med MS-patienter och som finansieras av staten och av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL). MSreg erbjuder ett strukturerat format för uppföljningen och har karaktär av beslutsstöd genom att den mest relevanta kliniska informationen sammanfattas på ett överskådligt och delvis grafiskt vis. Aktuella rekommendationer om uppföljningsvariabler finns i specialistföreningen Svenska MS-sällskapets policydokument "Kvalitetssäkring av MS-vården i Sverige", som finns tillgängligt på www.mssallskapet.se.

Standardiserad uppföljning är nödvändig för att erbjuda MS-patienter en kvalitetssäkrad vård grundad på evidensbaserad behandling. MSreg är ett viktigt verktyg för den kliniska verksamheten och erbjuder nya möjligheter att engagera patienterna i vården. Det är angeläget att registrets möjlighet till elektronisk biverkningsrapportering till Läkemedelsverket utnyttjas, särskilt för nya läkemedel där kunskap om säkerheten kan vara begränsad. MSreg har kommit att få en omfattande användning i Sverige och har genom en hög

Tabell I. Läkemedel med MS som godkänd indikation.

Läkemedelssubstans	Preparatnamn	Administrerings sätt	Dos
Interferon beta-1a	Avonex	i.m. injektion	30 mg en gång per vecka
Interferon beta-1a	Rebif	s.c. injektion	44 mg tre gånger per vecka
Pegylerat interferon beta-1a	Plegridy	s.c. injektion	125 mg en gång varannan vecka
Interferon beta-1b	Betaferon	s.c. injektion	250 mg varannan dag
Interferon beta-1b	Extavia	s.c. injektion	250 mg varannan dag
Glatirameracetat	Copaxone	s.c. injektion	20 mg dagligen eller 40 mg tre gånger per vecka
Dimetylfumarat	Tecfidera	peroralt	240 mg två gånger dagligen
Teriflunomid	Aubagio	peroralt	14 mg en gång dagligen
Fingolimod	Gilenya	peroralt	0,5 mg en gång dagligen
Natalizumab	Tysabri	i.v. infusion	300 mg var fjärde vecka
Alemtuzumab	Lemtrada	i.v. infusion	12 mg dagligen under två behandlingscykler om fem respektive tre dagar, med ett års intervall

täckningsgrad kunnat bidra till kunskapsutvecklingen inom MS-området. Även personer med MS som är under 18 år kan inkluderas i MS-registret, vilket är angeläget med tanke på att evidensunderlaget för behandling av MS hos barn och ungdomar är mycket begränsat.

”Under senare år har tre perorala behandlingar blivit godkända för RRMS”

Sjukdomsmodifierande läkemedel

Introduktion och översikt

Sjukdomsmodifierande behandling av MS reducerar skovaktivitet och risken för bestående funktionsnedsättning. Indikation för sjukdomsmodifierande behandling är begränsad till RRMS samt i vissa fall SPMS med kvarvarande skovaktivitet. Förstahandsval som sjukdomsmodifierande behandling har sedan 20 år tillbaka huvudsakligen varit injektionsbehandling med interferon beta (interferon beta-1a eller interferon beta-1b) eller glatirameracetat.

Under senare år har tre perorala behandlingar blivit godkända för RRMS (dimetylfumarat, fingolimod och teriflunomid). Jämfört med interferon beta och glatirameracetat förefaller effekten av dessa vara likvärdig eller bättre och tolerabiliteten god, men säkerhetsmonitoreringen skiljer dem åt.

Idag finns två godkända behandlingar med monoklonala antikroppar för behandling av aktiv RRMS; alemtuzumab och natalizumab. Behandlingseffekten är generellt bättre med dessa läkemedel, men till priset av ökad risk för allvarliga biverkningar.

En sammanställning av läkemedel med MS som godkänd indikation redovisas i Tabell I.

Interferon beta

Rekombinant interferon beta-1b (IFNB-1b) respektive interferon beta-1a (IFNB-1a) är indicerat för vuxna med RRMS eller efter ett första demyeliniserande skov med hög risk att få nya skov (Rekommendationsgrad A). IFNB-1b är därtill indicerat för patienter med SPMS med aktiv sjukdom i form av pålagrade skov (Rekommendationsgrad A). Nyligen godkändes en pegylerad form av IFNB-1a för vuxna med RRMS (Rekommendationsgrad A). Doseringar, doseringsintervall och administrerings sätt för interferon beta-preparaten redovisas i Tabell I.

De pivotala placebokontrollerade fas III-studierna för de olika interferon beta-preparaten har visat en 30–40 % relativ minskning av årlig skovfrekvens samt en minskad risk för utveckling av bestående försämring. Den senast utförda prövningen av interferoner (pegylerat IFNB-1a) vid RRMS har i en fas III-studie visat 40 % minskad relativ risk för bestående försämring över ett år.

Data från pivotala randomiserade, placebokontrollerade studier samt från öppna, långsiktiga uppföljningar av studiedeltagare visar att interferon beta har en gynnsam långsiktig säkerhetsprofil. Tolerabiliteten i klinisk rutin begränsas framför allt av injektionsrelaterade influensaliknande symptom samt hudbiverkningar vid det subkutana injektionsstället, vilket i sällsynta fall kan utvecklas till lokal hudnekros. Interferon beta kan påverka leverfunktionen samt mer sällsynt ge leukopeni, varför blodprover (lever-, tyroidea- och blodstatus med differentialräkning) kontrolleras inför insättning, 3 och 6 månader efter start och därefter årligen. Interferon beta ska användas med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva tillstånd och är kontraindicerat vid pågående allvarlig depression och/eller självmordstankar. I den första pivotala studien med interferon beta vid MS sågs en ökad förekomst av depression och även självmord i interferon-armen, varför svår depression och självmordstankar ingår bland kontraindikationerna för

interferon beta-preparat som är godkända för behandling av MS. Detta misstänkta samband har dock inte kunnat bekräftas i senare studier. I klinisk praxis anses därför inte idag att det föreligger någon koppling mellan depression och behandling av MS med interferon beta. Användande av läkemedel med interferon beta till patienter med depressiva symtom bör dock alltid ske först efter att en noggrann individuell nytta-riskbedömning genomförts.

Det föreligger en mellan preparaten varierande risk för att utveckla neutraliserande antikroppar (Nab) mot läkemedlet, vilket kan påverka behandlingsresultatet. Kontroll av förekomst av Nab ska därför göras ett och två år efter insatt behandling. Pegylerat-IFNB-1a har en mycket låg risk för utveckling av Nab (< 1 % efter 2 år) och provtagning kan därför begränsas till situationer där behandlingssvikt misstänks.

”Glatirameracetat anses ha likartad effekt på skovrisken vid RRMS som interferon beta”

Glatirameracetat

Glatirameracetat (GA) består av en blandning av slumpmässigt sammansatta oligomerer av fyra aminosyror som är vanligt förekommande i myelinproteiner. Glatirameracetat i dosen 20 mg givet som en daglig självadministrerad subkutan injektion är indicerat för vuxna med RRMS eller efter ett första demyeliniserande skov med hög risk att få nya skov (Rekommendationsgrad A). Nyligen godkändes även glatirameracetat i dosen 40 mg givet som subkutan injektion tre gånger per vecka för vuxna med RRMS (Rekommendationsgrad A). Glatirameracetat anses ha likartad effekt på skovrisken vid RRMS som interferon beta. I likhet med interferon beta har öppna, långsiktiga uppföljningar av deltagare i de pivotala studierna visat att glatirameracetat uppvisar en gynnsam långsiktig säkerhetsprofil, men tolerabiliteten i klinisk rutin begränsas i någon mån av injektionsrelaterad lokal smärta, hudirritation och subkutan fettvävsdestruktion. En mer sällsynt biverkan är kortvariga reaktioner med tryck över bröstet, hjärtklappning och andfäddhet strax efter injektion av läkemedlet.

Blodprovskontroller är inte nödvändiga vid behandling med glatirameracetat.

Perorala läkemedel för behandling av skovvis förloppande MS

Dimetylfumarat

Dimetylfumarat (DMF) aktiverar transkriptionsfaktorn Nrf2, vilket medierar uttryck av både cytoprotektiva och anti-inflammatoriska proteiner. DMF kapslar 240 mg × 2 är indicerat för vuxna med RRMS (Rekommendationsgrad A). I två randomiserade, placebokontrollerade dubbelblinda fas III-studier har DMF reducerat skovaktiviteten med cirka 50 %, och i den ena studien sågs en 40 % minskad risk för kvarstående försämring. Hos cirka 20–35 % av patienterna

ger DMF biverkningar i form av flush (övergående ansiktsrodnad) och gastrointestinala besvär (illamående, smärta, diarré), framför allt i inledningsskedet av behandlingen. För att minska biverkningarna titreras dosen upp, kapslarna tas med eller efter föda och ASA kan reducera flush. Beskedlig lymfopeni och stegring av transaminaser förekommer. Enstaka fall av PML har diagnostiserats under DMF-behandling (tre fall fram till 29 oktober 2015). I samtliga fall har långvarig lymfopeni förelegat. En MR bör därför genomföras inom tre månader före insättning av DMF. Blodprover (kreatinin, lever- och blodstatus med differentialräkning) kontrolleras inför insättning och därefter var 3:e månad. I fall med uttalad lymfopeni (< 0,5 × 10⁹/l) bör provtagning ske tätare och vid långvarig lymfopeni bör utsättning av DMF övervägas. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA publicerade i oktober 2015 en uppdatering av rekommendationerna för att minska risk för PML vid behandling av MS med DMF. För ytterligare information se EMA:s säkerhetskommunikation och den uppdaterade produktinformationen.

Fingolimod

Fingolimod blockerar sfingosin-1-fosfatreceptorer, vilket förhindrar frisättning av aktiverade lymfocyter från lymfkörtlarna. Kapsel fingolimod 0,5 mg × 1 är indicerat för vuxna med RRMS och kvarstående sjukdomsaktivitet trots annan pågående sjukdomsmodifierande terapi, eller som nyinsättning hos behandlingsnaiva patienter med hög sjukdomsaktivitet (Rekommendationsgrad A). I två randomiserade, placebokontrollerade dubbelblinda fas III-studier minskade skovaktiviteten med cirka 50–55 %, och i den ena studien minskade risken för kvarstående försämring med cirka 30 %. I en tredje randomiserad fas III-studie förelåg 40 % skovreduktion jämfört med i.m. IFNB-1a (Avonex), men ingen skillnad påvisades mellan behandlingarna avseende risk för bestående försämring.

Fingolimod ger ofta måttlig till uttalad lymfopeni och något ökad infektionsrisk. I sällsynta fall förekommer levertoxiska effekter. Vid första dos föreligger risk för bradyarytmier varför minst sex timmars hjärtövervakning rekommenderas. Provtagning med differentialräkning och ASAT/ALAT görs innan start av behandling, därefter efter 2 veckor och sedan var 3:e månad. Då teratogena effekter inte kan uteslutas krävs tillförlitlig antikonception samt graviditetskontroll innan behandling påbörjas. Även om risken för makulaödem är låg (0,5 %) rekommenderas oftalmologisk undersökning efter 3–4 månaders behandling. Ökad risk för makulaödem föreligger vid diabetes mellitus och vid tidigare uveiter, och fingolimod ska hos dessa patienter användas med försiktighet. Enstaka fall av PML har beskrivits vid flerårig behandling med fingolimod (tre fall fram till 29 oktober 2015).

Teriflunomid

Teriflunomid hämmar mitokondriernas enzym dihydroorotat dehydrogenas, ett nyckelenzym involverat i pyrimidinsyntesen av DNA, vilket selektivt leder till reducerad proliferation av B- och T-lymfocyter. Tablett teriflunomid 14 mg × 1 är indicerat för behandling av vuxna med RRMS (Rekom-

mentationsgrad A). Teriflunomid har i två randomiserade placebokontrollerade studier visat cirka 30 % skovreduktion och signifikant minskning av bestående försämring (30 %). Teriflunomid kan ge biverkningar såsom gastrointestinala besvär (illamående, diarré), lätt förhöjda leverenzym, lättare neutropeni, lymfopeni och trombocytopeni, samt initialt tunnare hår eller något ökat håravfall. Då en teratogen effekt inte kan uteslutas krävs tillförlitlig antikonception samt graviditetskontroll innan behandling påbörjas. Teriflunomid interagerar med warfarin, preventivmedel och flera andra läkemedel. På grund av teriflunomids mycket långa halveringstid måste risk för interaktioner beaktas även efter utsättning. Påskyndad elimination av teriflunomid erhålls med kolestyramin alternativt med aktivt kol. Före behandling ska ASAT/ALAT, fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning samt blodtryck kontrolleras och graviditetstest tas. Under 6 månader följs ASAT/ALAT varannan vecka, därefter var 8:e vecka så länge behandlingen fortgår. Övriga labtester görs årligen eller vid behov.

Monoklonala antikroppar för behandling av skovvis förlöpande MS

Natalizumab

Natalizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG4-typ som binder till VLA-4-receptorn på cirkulerande lymfocyter och därigenom blockerar deras bindning till en struktur (VCAM-1) på kärlväggarna i CNS. Det förhindrar lymfocytmigration över blod-hjärnbarriären och medför en påtagligt hämmande effekt på uppkomsten av nya inflammationshärdar i CNS. Natalizumab 300 mg givet i.v. en gång per månad är godkänt för vuxna med RRMS definierat som kvarstående kliniska eller radiologiska tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet trots behandling med interferon beta eller glatirameracetat. Dessa patienter kan definieras som de som inte svarat på en fullständig och adekvat genomförd första linjens behandling (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid). Natalizumab är också indicerat hos behandlingsnaiva patienter med initialt hög sjukdomsaktivitet (Rekommendationsgrad A). Den kliniska effekten är beskriven i två randomiserade, kontrollerade dubbelblinda fas III-studier, en med jämförelse mot placebo, i den andra som tillägg till interferon beta-1a. I monoterapi sågs cirka 70 % skovreduktion och cirka 40 % minskad risk för bestående försämring av EDSS jämfört med placebo.

Natalizumab tolereras generellt väl. Allergiska reaktioner finns rapporterat hos cirka 5 %, och allvarliga anafylaktoida reaktioner hos < 1 % av patienterna. Risken för herpesvirus-infektioner är något ökad. Behandling med natalizumab innebär i jämförelse med annan sjukdomsmodifierande behandling av MS en påtagligt ökad risk att utveckla PML. De viktigaste riskfaktorerna för PML vid MS är positiv serologi mot JCV i kombination med kontinuerlig behandlingstid > 2 år och/eller tidigare behandling med immunosuppressiva läkemedel. Om positiv serologi mot JCV samt en av övriga riskfaktorer föreligger är den årliga risken för PML cirka 1 %. Fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning och leverstatus bör kontrolleras före behandling och därefter var 6:e månad. Hos JCV-negativa patienter kontrolleras JCV-serologi var 6:e månad. Vid högt JCV-index (> 0,9) bör

behandling med natalizumab endast undantagsvis pågå längre än två år. Vid JCV-index < 0,9 förefaller risken för PML vara lägre. Om natalizumab-behandling övervägs till patient med positiv JCV-serologi kan tätare kontroller med MR-undersökning vara befogat eftersom PML vid tidig upptäckt har bättre prognos. Den europeiska läkemedelsmyndigheten har startat en utredning med syftet att se över rekommendationerna för hantering av risken för PML vid behandling av MS med natalizumab. Mer information om denna utredning finns på EMA:s webbplats www.ema.europa.eu.

Alemtuzumab

Alemtuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG1-typ riktad mot ytantigenet CD52 som uttrycks på samtliga mogna former av T- och B-lymfocyter. Cellerna lyseras genom aktivering av komplement och cellmedierad cytotoxicitet. Infusion alemtuzumab är godkänt för vuxna patienter med aktiv RRMS (Rekommendationsgrad A). Alemtuzumab är indicerat för vuxna patienter med RRMS med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. Målgruppen är huvudsakligen patienter med kvarstående kliniska eller radiologiska tecken på sjukdomsaktivitet trots pågående sjukdomsmodifierande behandling. Den kliniska effekten av alemtuzumab utvärderades i två randomiserade, kontrollerade och undersökarblindade (ej dubbelblindade) fas III-studier, båda gjorda med IFNB-1a (Rebif; 44 µg) som aktiv komparator. Båda studierna visade minskad årlig skovfrekvens (cirka 50 %) och i en av de två studierna sågs en 40 % relativ reduktion av risken för att utveckla bestående funktionsnedsättning.

Alemtuzumab ges i.v. i dosen 12 mg dagligen under två behandlingscykler på fem respektive tre dagar, med ett års intervall mellan dem. Vid återkomst av klinisk eller neuro-radiologisk sjukdomsaktivitet kan ytterligare behandling ges. Till skillnad från andra godkända sjukdomsmodifierande behandlingar är den immunomodulerande effekten av alemtuzumab långvarig. Infusionsrelaterade biverkningar är vanliga men oftast milda till måttliga, och består bland annat av frossa, huvudvärk, urtikaria och andra hudutslag. För att minska dessa ges antihistamin och högdos steroider innan alemtuzumab-infusionen. Det föreligger en lätt ökad risk för infektioner, framför allt herpesvirus-infektioner. Det finns också en riskökning för andra autoimmuna tillstånd, framför allt tyroideasjukdomar (cirka 35 %), immunmedierad trombocytopeni (ITP, cirka 1 %) och autoimmun nefrit (0,3 %), oftast av anti-GBM-typ. Patienterna ska därför inför första behandlingsomgången erhålla noggrann information om de autoimmuna biverkningarna, lära sig att känna igen dessa, samt förstå behovet av månatliga säkerhetsprover under minst fyra år efter sista alemtuzumab-kuren.

Fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning, S-kreatinin, TSH och U-sticka/sediment kontrolleras före behandling och därefter månatligen fram till fyra år efter sista givna infusion. HPV-screening årligen rekommenderas för kvinnor som behandlas med alemtuzumab.

Övriga sjukdomsmodifierande behandlingar

Monoklonala antikroppar riktade mot CD20

Rituximab

Rituximab är en komplementaktiverande monoklonal antikropp som binder till CD20 och leder till snabb elimination av cirkulerande B-celler. Trots att rituximab inte är godkänt för behandling av MS finns i Sverige över 1 000 behandlade patienter och en omfattande erfarenhet vid flera större MS-centra. Svenska MS-sällskapet har föreslagit att behandling kan erbjudas patienter med aktiv RRMS eller inflammatoriskt aktiv progressiv sjukdom i dosen 500–1 000 mg rituximab i.v. var 6:e månad om annan behandling bedöms olämplig. Vid stabil sjukdom kan eventuellt behandlingsintervallen ökas och de med snabb återhämtning av sina B-celler kan behöva frekventare dosering. Trots den spridda användningen är det vetenskapliga underlaget för behandlingen fortfarande svagt och baseras på en placebokontrollerad fas II-studie vid RRMS där signifikant lägre skovfrekvens och färre MR-lesioner påvisades. En större fas II/III-studie av rituximab vid PPMS var negativ, men i en undergrupp av patienterna (< 51 år med ≥ 1 kontrastladdande lesion på MR vid inklusion) sågs en sänkning av bestående funktionsförsämring.

Nyligen har två svenska observationella studier av effekt och säkerhet för rituximab som sjukdomsmodifierande behandling vid MS presenterats. Resultat från dessa studier som tillsammans omfattar 1 079 patienter redovisas i bakgrundsdocumentet ”Terapier under utveckling”.

De vanligaste biverkningarna vid rituximab-behandling är infusionsrelaterade reaktioner. I Sverige finns inga PML-fall rapporterade vid rituximab-behandling av MS.

Läkemedelsverket har inte haft möjlighet att granska fullständiga data från studier av rituximab som sjukdomsmodifierande behandling vid MS och har därför inte kunnat göra den nytta-riskbedömning som krävs för att utfärda en värdering av rituximabs roll som sjukdomsmodifierande behandling av MS. För att bredda kunskapsbasen kring behandlingen är det av stor vikt att patienter som behandlas med rituximab systematiskt följs upp i Svenska MS-registret, samt att i förekommande fall biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket.

Ocrelizumab

Ocrelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp vilken fungerar som CD20-antagonist och likt rituximab orsakar eliminering av cirkulerande B-celler. Cytolysen är dock i högre grad cellmedierad och mindre komplementberoende. Nyligen presenterades effekt- och säkerhetsdata från två fas III-studier på RRMS där ocrelizumab jämfördes med interferon beta-1a, samt från en fas III-studie av ocrelizumab vid PPMS. Information om dessa studier redovisas i bakgrundsdocumentet ”Terapier under utveckling”. Ocrelizumab har inte genomgått procedur för godkännande och finns inte tillgängligt på marknaden.

Autolog blodstamcellstransplantation

Autolog blodstamcellstransplantation (aBMT) har använts vid MS i Sverige sedan 2004. Sedan dess har knappt 100 patienter behandlats nationellt. Behandlingen ges med en kombination av biologiska läkemedel och cytostatika som en

induktionskur. Syftet med denna behandling är att slå ut immunologiska autoreaktiva lymfocyter och att med blodstamceller bygga upp ett nytt, normal fungerande immunförsvar. Omkring två tredjedelar av patienterna som genomgått behandlingen har stabiliserats och flera har förbättrats. Risken för sjukdomsreakivering är låg och ingen efterföljande immunomodulerande behandling krävs som regel. I Sverige har ingen behandlingsrelaterad mortalitet setts men ökad frekvens av tyreoidasjukdom (2,6–15 %) och herpes zoster (4,0–8,4 %). Det begränsade underlaget gör att säkra uppgifter på biverkningar och långtidsrisker fortfarande saknas.

aBMT kan övervägas, även tidigt i sjukdomsförloppet, vid aggressivt förloppande skovvis MS där andra högeffektiva behandlingsalternativ inte givit tillfredsställande kontroll på inflammatorisk sjukdomsaktivitet. En utförligare beskrivning av dokumentationen för aBMT finns i bakgrunds-dokumentationen.

”Inga läkemedel är idag godkända för behandling av PPMS eller SPMS utan pålagrade skov”

Speciella patientpopulationer

För vissa patientkategorier gäller särskilda överväganden avseende behandlingen. Detta kan bero på speciella fysiologiska förutsättningar eller brist på evidens. För de grupper där evidens saknas finns ett stort behov av kliniska prövningar och strukturerad uppföljning i register över längre tid.

Progressiv MS

Inga läkemedel är idag godkända för behandling av PPMS eller SPMS utan pålagrade skov eftersom det saknas övertygande evidens i form av randomiserade kontrollerade fas III-studier. För SPMS med pålagrade skov har en studie visat på en reducerad risk för bestående funktionsförlust vid behandling med interferon beta-1b. Baserat på i nuläget tillgänglig evidens kan följande rekommendationer ges:

- Patienter med progressiv MS utan inflammatorisk sjukdomsaktivitet bör inte behandlas med sjukdomsmodifierande läkemedel (Rekommendationsgrad A).
- Hos patienter med SPMS med pålagrade skov har behandling med interferon beta-1b visats ha effekt på risk för fortsatt försämring (Rekommendationsgrad A).

I avsaknad av andra tillgängliga behandlingsalternativ kan för yngre PPMS-patienter (< 51 år) med radiologisk sjukdomsaktivitet (≥ 1 gadolinium-laddande lesion) sjukdomsmodifierande behandling med rituximab övervägas (Rekommendationsgrad D).

MS hos äldre

Det stora flertalet randomiserade kontrollerade fas III-prövningar för RRMS har använt sig av en övre åldersgräns på 50–55 år. Det är därför svårt att dra slutsatser om be-

handling av äldre patienter. Subgruppsanalyser av ålderseffekter i senare studier visar en svagare eller ej statistiskt säkerställd effekt på olika utfallsmått hos den äldre patientgruppen (över 40 år). På grupp-nivå indikerar tillgängliga data att den relativa nyttan av sjukdomsmodifierande behandling minskar med stigande ålder och sjukdomsduration innan förloppet blivit kliniskt progressivt, och avtar kraftigt vid övergång till sekundär progression (Rekommendationsgrad B).

Det är viktigt att på individnivå söka fastställa grad av inflammatorisk sjukdomsaktivitet och därmed den potentiella behandlingsnyttan.

”Pediatrik MS inträffar under en ålder då hjärnan fortfarande är under utveckling”

MS hos barn

Hos cirka 3–5 % av patienterna med MS debuterar sjukdomen innan 18 års ålder och i princip samtliga har den skovvis förlöpande formen, som också tenderar att vara mer inflammatoriskt aktiv än hos vuxna. Pediatrik MS inträffar under en ålder då hjärnan fortfarande är under utveckling och kognitiv påverkan är vanligt, i synnerhet hos prepubertala barn. Därmed kan både de inflammatoriska processerna och hjärnans biologi vara skild från situationen hos den vuxne. Detta ställer också särskilda krav på ett multidisciplinärt omhändertagande med medicinsk, psykologisk, psykiatrisk och pedagogisk kompetens.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av sjukdomsmodifierande terapier för barn med MS. För nyare typer av behandling saknas ofta underlag fullständigt, vilket gör det svårt att skapa klara rekommendationer för effektiv behandling. Utifrån ett teoretiskt resonemang där den inflammatoriska aktiviteten hos barn är högre och den totala tiden med sjukdom kommer att vara längre, finns dock anledning att anta att effektiv behandling är särskilt värdefull hos barn och ungdomar. De observationsstudier som finns visar också generellt på en likartad effekt och tolerabilitet hos barn och vuxna.

Det förefaller därför rimligt att läkemedelsbehandlingen vid MS hos barn är densamma som hos vuxna, vilket också i ökande utsträckning sker i klinisk praxis. Då tydliga data liksom doseringsrekommendationer saknas bör omhändertagandet av barn med MS ske i samråd med kliniker med stor erfarenhet av sådan behandling och med tillgång till specifik pediatrik kompetens enligt ovan (Rekommendationsgrad D).

Behandling av fertila kvinnor och vid graviditet och amning

Då MS oftast drabbar unga vuxna är graviditet en vanlig diskussionsfråga för patienter och behandlande läkare. Effekter av sjukdom och behandling på graviditetsutfall samt barnets utveckling är därmed mycket viktig.

Allmänt rekommenderas att sjukdomsmodifierande läkemedel undviks när patienten försöker bli gravid, under själva

graviditeten samt under amning (riskerna ser olika ut för de olika preparaten, se bakgrundsdokumentation och respektive läkemedels produktresumé). En noggrann avvägning behöver göras mellan risken för läkemedelsbiverkningar hos barnet och risker med otillräckligt behandlad sjukdom hos den blivande mamman. I de fall man befarar en aktiv inflammatorisk sjukdom under graviditeten bör man överväga att kvarstå på sjukdomsmodifierande behandling inför och under graviditet samt efter förlossning (för ytterligare information se produktresumé för respektive läkemedel).

På grund av en ökad risk för reaktivering av sjukdomen efter förlossningen behöver behandlingsstrategin för denna period diskuteras i god tid. Kvinnor med befarat hög sjukdomsaktivitet bör informeras om detta och erbjudas sjukdomsmodifierande behandling omedelbart efter förlossningen.

Vid skov under graviditet kan behandling med metylprednisolon ges enligt samma principer som för icke-gravida (Rekommendationsgrad D). Under första trimestern bör dock steroider undvikas.

Behandling vid MS-skov

MS-skov definieras som en relativt snabb (timmar till dagar) försämring av neurologisk funktion, antingen med nya symtom eller med försämring av befintliga symtom, som varar minst ett dygn. Det är viktigt att utesluta pseudoskov (till exempel på grund av infektion) innan behandling inleds.

Kortikosteroider

Skov kan behandlas med kortikosteroider, antingen i.v. eller peroralt. De mest studerade doserna är metylprednisolon 500–1 000 mg/dag i 3–5 dagar. Behandling av skov bör övervägas om skovet medför besvärande symtom eller funktionsnedsättning. Lindriga skov av sensorisk typ behandlas normalt inte. Steroidbehandling förkortar skovduration men det finns idag inget vetenskapligt stöd för att effekten av kortikosteroider vid MS-skov påverkar det långsiktiga förloppet (Rekommendationsgrad A). Några säkra skillnader i effekt mellan peroral respektive i.v. terapi föreligger inte.

Intravenös behandling: metylprednisolon 1 g (barn 30 mg/kg [max 1 g]) dagligen i 3–5 dagar.

Peroral behandling: prednison 20 tabletter à 50 mg som morgondos i 3 dagar (Rekommendationsgrad B).

Plasmaferes

Vid svårt skov som inte svarar på steroider kan plasmaferes övervägas (Rekommendationsgrad D).

Symtomatisk behandling

Det finns hittills ingen botande behandling av MS och behandling riktad mot sjukdomens symtom har därför fortfarande en stor betydelse för att minska dessa och därigenom öka patientens funktionsförmåga och livskvalitet. Läkemedelsbehandlingen av symtom vid MS följer ofta riktlinjer för behandling av andra sjukdomstillstånd, som exempelvis depression, neurogen smärta, sexuell dysfunktion, urinträngningar och förstoppning. Idag finns emellertid också mer specifikt inriktade behandlingar för exempelvis gångsvårigheter

heter och spasticitet vid MS. Det finns också flera icke-farmakologiska symtomatiska behandlingar vid MS men dessa tas inte upp i denna behandlingsrekommendation. För mer information om symtom och symtombehandling hänvisas till bakgrundsdokumentationen för denna behandlingsrekommendation och till Läkemedelsboken 2014. Läkemedel förskrivna på licens har tagits med i beskrivningen i de fall då godkänd behandling saknas eller som andra- eller tredjehandsalternativ. Alla doser som anges avser vuxna personer.

Fatigue (asteni/abnorm trötthet)

Det finns inget godkänt läkemedel för behandling av MS-fatigue. Modafinil 100 mg 1+1+0 kan provas men risken för hjärt-kärlsjukdomar ska beaktas. Amantadin och amfetamin förskrivs på licens och doser som vanligen används (i särskilda fall kan högre doser behövas) är 50–100 mg 1+1+0, respektive 5 mg 1–2 + 1–2 + 0. Man bör också se över biverkningsmönstret för eventuella andra läkemedel som till exempel antidepressiva, bensodiazepiner, spasmolytika och antiepileptika. Depression ska också uteslutas.

Depression

Läkemedelsbehandlingen följer gällande rekommendationer för behandling av depression.

Smärta

Smärtsyndromen vid MS kan indelas i två huvudkategorier – nociceptiva respektive neurogena smärtsyndrom. Nociceptiv smärta behandlas efter gängse principer. En översikt av läkemedelsbehandling av paroxysmala och kroniska neurogena smärtor beskrivs i Tabell II. Doseringar av dessa läkemedel anges i Tabell III.

De akuta eller subakuta smärtsyndromen, som innefattar trigeminusneuralgi, Lhermitte-parestesier, smärtsamma toniska kramper, tics-liknande dysestetisk extremitetssmärta

och akuta radikulära smärtor, behandlas oftast med karbamazepin men andra antiepileptika som gabapentin, pregabalin, fenytoin, och lamotrigin kan också användas. De vanligaste kroniska smärtsyndromen utgörs av dysestetisk extremitetssmärta, ofta av brännande karaktär, men smärtsamma benspasmer och spasticitet hör också hit. De behandlas i första hand med tricykliska antidepressiva, gabapentin, baklofen eller bensodiazepiner.

”Av de perorala läkemedlen utgör baklofen förstahandsval vid spasticitet”

Spasticitet

Av de perorala läkemedlen utgör baklofen förstahandsval. Diazepam har en etablerad användning på denna indikation, speciellt som kvällsmedicin. Som alternativ till diazepam mot spasticitet finns erfarenhet av användning av klonazepam. Gabapentin används mer internationellt och har en plats speciellt vid kombinationen spasticitet/neurogen smärta. *Cannabis sativa* (Sativex) ges som munspray och är godkänt för behandling av medelsvår till svår spasticitet orsakad av MS där annan anti-spasticitetsbehandling inte givit tillfredsställande effekt. Tizanidin och dantrolen förskrivet på licens kan övervägas om baklofen och gabapentin inte haft effekt eller varit behäftade med intolerabla biverkningar.

Vid svår spasticitet kan man överväga intratekal baklofenterapi. Vid fokal och segmentell spasticitet utgör intramuskulära injektioner med botulinumtoxin ett alternativ och är ett komplement till annan spasmolytisk terapi.

En översikt av läkemedel för peroral behandling av spasticitet redovisas i Tabell IV och dosering av dessa redovisas i Tabell V.

Tabell II. Läkemedelsbehandling vid kronisk och paroxysmal neurogen smärta vid MS.

Kronisk neurogen smärta	Frekvens	Förstahandsterapi	Andra läkemedel
Vanligen extremitetssmärta, företrädesvis i benen	Upp till 25 %	Amitriptylin Gabapentin	Pregabalin Opioidanalgetika
Paroxysmal neurogen smärta			
Trigeminusneuralgi (TN)	Cirka 5 %	Karbamazepin	Fenytoin Baklofen Gabapentin Lamotrigin
<i>Painful tonic seizures</i>		Som vid TN	
Lhermittes syndrom		Som vid TN	
Smärtsam muskelkrampe i benen och spasticitet	Upp till 15 %	Baklofen	Diazepam Klonazepam

Tabell III. Dosering av peroral medicinering vid neurogen smärta.

Läkemedel	Startdos	Dosökning	Doseringstillfällen/ dygn	Maxdos/dygn
Amitriptylin	10 mg till natten	10 mg/3–5 dagar	Till natten	75–100 mg
Karbamazepin	100 mg × 2	100 mg/3–5 dagar	2	1 000 mg
Diazepam	2 mg × 2 alt. 5 mg till natten	2–5 mg/3–5 dagar	1–3	60 mg
Gabapentin	100 mg × 3	300 mg/1–3 dagar	3–4	3 200 mg
Pregabalin	75 mg × 2	75 mg/3–7 dagar	2	600 mg
Fenytoin	100 mg × 2	100 mg/3–5 dagar	2	500 mg
Baklofen	5 mg × 2–3	5 mg/4–7 dagar	4	80–125 mg
Lamotrigin	25 mg × 1	25 mg/4–7 dagar	4	400 mg
Klonazepam	0,5 mg till natten	0,5 mg/4–7 dagar	Till natten	4–8 mg

Tabell IV. Peroral läkemedelsbehandling av spasticitet; verkningsmekanismer och biverkningar.

Läkemedel	Verkningsmekanism	T _{1/2} (tim)	Vanliga biverkningar	Observera!
Baklofen	GABA-B-agonist	3,5	Sedering, omtöckning, konfusion, nedsatt kognition, illamående, ataxi	Plötslig utsättning kan ge konfusion, hallucinos, epileptiska kramper
Diazepam	GABA-A-agonist	20–80	Sedering, omtöckning, konfusion, nedsatt kognition, depression, ataxi	Risk för ackumulering. Risk för toleransutveckling, abstinens, beroende
Klonazepam	GABA-agonist	30–40	Sedering, förvirring	Risk för toleransutveckling, beroende, abstinens
Gabapentin	Okänd, GABA-liknande	5–7	Sedering, omtöckning, ataxi, nedsatt kognition	Reducerad dos vid nedsatt njurfunktion
Sativex (<i>cannabis sativa</i> , munspray)	Agonist till cannabinoida receptorer CB1 och CB2	Se produktinformationen för Sativex	Sömninghet, upprymdhet, depression, desorientering, yrsel	Psykiatriska och neurologiska biverkningar

Tabell V. Dosering för vuxna av peroral spasmolytisk behandling.

Läkemedel	Startdos	Dosökning	Doseringstillfällen/dygn	Maxdos/dygn
Baklofen	5 mg × 2–3	5 mg/4–7 dagar	4	80–125 mg
Diazepam	2 mg × 2 alt. 5 mg till natten	2–5 mg/3–5 dagar	1–3	60 mg
Klonazepam	0,5 mg till natten	0,5 mg per vecka	1	2 mg på denna indikation
Gabapentin	100 mg × 3	300 mg/1–3 dagar	3–4	3 200 mg
Sativex (<i>cannabis sativa</i> , munspray)	1 dos till natten	Se produktinformationen för Sativex	Medel = 8	12 doser

Ataxi

Ataxi är mycket svårbehandlat där behandling med klonazepam har bäst dokumentation. Dosen 2–5 mg/dag kan provas.

Gångsvårigheter

Dalfampridin (4-aminopyridin) är en kaliumkanalblockerare i *slow release*-form som förbättrar impulsöverledning i demyeliniserade nervfibrer. Substansen har visat effekt som symptomatisk behandling av bland annat gångsvårigheter. Behandling med dalfampridin 10 mg × 2 kan övervägas vid MS-relaterade gångsvårigheter med begränsad gångsträcka upp till några steg, alltså där funktionsbortfallet inte är totalt (EDSS 4–7). Absolut kontraindikation utgörs av kramper i anamnesen, epilepsi eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/minut). Behandlingen bör utvärderas efter 2–4 veckor.

Aminopyridin (4-aminopyridin) APL 5 mg, utan *slow release*, finns tillgänglig som extempore-beredning. Doseringen är då vanligen 1–2 kapslar à 5 mg 2–3 gånger dagligen.

Urologiska symtom

Behandlingen av trängningar och läckage på grund av hyperreflexi består i första hand av antikolinergika ensamt eller i kombination med ren intermitterent kateterisering (RIK) beroende på hur blästömningen fungerar. De antikolinergika som används är tolterodin, solifenacin, darifenacin och fesoterodin, vilka anses vara likvärdiga. Ibland kan dock patienter uppleva olika god effekt av dessa preparat och man kan därför prova att byta antikolinergika om effekten inte upplevs tillräcklig. Peroralt oxybutynin används numera knappt alls eftersom det anses ha mer biverkningar än de moderna preparaten. Det kan användas som plåster eller som intravesikal instillation hos patienter som använder RIK (apotekstillverkat). Mirabegron är en selektiv beta-3-adrenoceptoragonist som används för behandling av överaktiv blåsa med symtom som brådskanie (*urge*-episoder) och ökad urineringsfrekvens med eller utan inkontinens. Antidiuretiskt hormon, desmopressin, som tablett eller nässpray kan användas nattetid eller som tillfällig medicinering för att förhindra läckage i vissa situationer, dock högst en gång per dygn. Vid detrusorsfinkter-dyssynergi (DSD) som är vanligt vid MS blir blästömningen ofullständig och då används ofta RIK, ensamt eller som komplement till läkemedelsterapi, för att avlasta blåsan och samtidigt minska urinläckage.

När antikolinergika har otillräcklig effekt är botulinumtoxininjektioner i blåsväggen förstahandsvalet som kompletterande behandling. Denna behandling har bra effekt på överaktiv detrusor men behandlingen måste upprepas och patienterna måste kunna utföra RIK.

Sexuella dysfunktioner

PDE5-hämmarna är förstahandsmedel vid erektil dysfunktion. De tre substanser som förekommer är sildenafil, tadalafil och vardenafil. Om de perorala medlen visat sig vara ineffektiva eller kontraindicerade kan erektionsstödande läkemedel för lokal behandling, som alprostadil, användas. Man bör också se över biverkningsmönstret för eventuella andra läkemedel som exempelvis antidepressiva, bensodiazepiner och antiepileptika. Läkemedel med indikationen sexuell dysfunktion hos kvinnor saknas.

”Läkemedel med indikationen sexuell dysfunktion hos kvinnor saknas”

Förstoppning, fekal inkontinens

Obstipation behandlas enligt generella riktlinjer: dietreglering (fiberrik kost), tillräckligt vätskeintag, motion och farmakologisk behandling (bulkmedel och laxantia), se Faktaruta 1.

Fekal inkontinens behandlas också med bulkmedel genom att förbättra avföringens konsistens och öka volymen vilket underlättar den viljemässiga kontrollen.

Faktaruta 1. Läkemedelsbehandling av förstoppning vid MS.

Förstahandsalternativ:

Makrogolinhållande medel som till exempel Movicol, Omnicol eller motsvarande är ett bra alternativ vid kronisk obstipation.

Bulkmedel (innehållande sterkuliagummi eller ispaghulaskal) i dosgranulat eller pulver.

Laktitol 10–20 g/dygn som laxantia.

Andrahandsalternativ:

Mikrolavemang 1 gång/dygn.

Bisakodyl i form av 1–2 suppositorier eller natriumpikosulfat 10 orala droppar på kvällen.

Klyx rektallösning ges vid behov om ovanstående ej fungerar.

Vattenlavemang används sällan men kan provas tillfälligt vid svår obstipation.

Kvalitetsgradering av evidens

Rekommendationsgrad i denna behandlingsrekommendation är baserad på ett kvalitetsgraderingssystem efter *Oxford-Centre for Evidence Based Medicine*, 2001; www.cebm.net.

- 1a** Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b** Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c** "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a** Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b** Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c** "Utfallsstudier" ("*Outcomes Research*")
- 3a** Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b** Individuella fall-kontrollstudier
- 4** Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5** Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A** Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B** Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C** Baseras på evidensgrad 4
- D** Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Professor Oluf Andersen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Neurologen
413 45 Göteborg

Professor Lou Brundin
Karolinska Universitetssjukhuset
Neurologkliniken
171 76 Stockholm

Överläkare Joachim Burman
Akademiska sjukhuset
Neurologkliniken
751 85 Uppsala

Apotekare Pia Bylund*
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Mats Elm
Primärvårdskansliet
Ekenäsgatan 15
504 55 Borås

Överläkare Pierre de Flon
Östersunds sjukhus
Neurologmottagningen
831 31 Östersund

Docent Nils Feltelius
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare i neurologi, med.dr Katharina Fink
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Överläkare Martin Gunnarsson
Region Örebro län
Box 1613
701 16 Örebro

Professor Jan Hillert**
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Överläkare Sven Jackmann
Gävle sjukhus
Neurologmottagning
801 88 Gävle

Överläkare Rune Johansson
Centralsjukhuset i Karlstad
Neurologi- och Rehabkliniken
651 85 Karlstad

Professor Richard Levi
Umeå Universitet
Rehabiliteringsmedicin
Neurocentrum NUS
901 87 Umeå

Farmaceut Lotta Lindqvist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Jan Lycke
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Neurologiska kliniken
413 45 Göteborg

Specialistläkare i neurologi Darius Matusevicius
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Sandra Minnema
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Petra Nilsson
Skånes universitetssjukhus
Verksamhetsområde neurologi och rehabiliteringsmedicin
221 00 Lund

Professor Tomas Olsson**
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Professor Fredrik Piehl
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Specialistläkare, med.dr Peter Rosenberg (projektledare)
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Elisabeth Rubbetoft
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Anders Svenningsson
Danderyds Sjukhus
Neurologmottagningen
182 88 Stockholm

Professor Magnus Vrethem
Universitetssjukhuset Linköping
Neurologkliniken
581 85 Linköping

Överläkare Ronny Wickström
Karolinska Universitetssjukhuset
Neuropediatrik
171 76 Stockholm

* Deltog inte på mötet.

** Deltog inte på mötet men har författat bakgrundsdocument.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se