

Sjukdomsmodifierande behandling mot MS – framsteg med komplikationer

»Bromsbehandlingarna« är ett stort framsteg i kampen mot multipel skleros (MS), men effekten är tyvärr måttlig och behandlingen kostnadskrävande. Indikationerna måste beaktas seriöst – behandlingen skall ges då den kan förväntas vara medicinskt effektiv. När en sjukdomsfas uppnåtts där behandlingen inte kan förväntas ha fortsatt effekt måste realistiskt behandlingen avslutas. Enighet bland landets neurologer om detta är mycket angelägen.

JAN FAGIUS

docent, överläkare och klinikchef, neurologiska kliniken, Neurocentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
jan.fagius@neurologi.uu.se.

■ Sedan ett knappt decennium har vi tillgång till några substanser, beta-interferon (Betaferon, Avonex, Rebif) och glatirameracetat (Copaxone), som minskar skovfrekvensen vid multipel skleros (MS) med cirka 30 procent; dokumentationen för denna »bromsbehandling« är stark [1].

Detta är ett stort framsteg, som kan försvara ett storslaget ord som paradigmskifte. För några av medlen, men inte samtliga, har man också visat en minskning av tendensen till kvarstående funktionsnedsättning efter skov, men här är dokumentationen inte lika ensartad.

Sekundärprogressiv MS

Beträffande effekten av beta-interferon vid sekundärprogressiv MS (SPMS) har kunskapsläget varierat. 1998 kom en rapport om biologiskt blygsam men statistiskt signifikant minskning av sjukdomsaktiviteten, en observation som inte kunnat verifieras vid två efterföljande stora studier. Detta föranledde Läke-medelsverket att i april 2001 meddela, och nyligen påminna om, att behandling vid SPMS är medicinskt meningsfull endast om sjukdomen också fortfarande yttrar sig i skov [2].

Människor drabbade av MS är förstabeligt nog starkt angelägna att erhålla någon av dessa behandlingar, och tillverkarna är angelägna att sälja preparaten. Påståenden från såväl patientorganisationer som tillverkare om medlens effektivitet blir stundom snedvridna eller osakliga. Skilda förskrivningsrutiner vid olika neurologiska kliniker, trots fastslagna och klara behandlingskriterier, skapar förvirring. Medlen är dyra, särskilt i förhållande till sina modesta effekter, vilket hos patienter skapar osä-

kerhet om faktiska skäl till att hålla på kriterierna, kanske »doktorn sätter pengarna framför patientens bästa«.

Denna debattartikel syftar till att synliggöra några aktuella problem på flera nivåer: indikationsställning för behandling, dosering och om hur resultat av genomförda studier ska tolkas.

Gemensam syn på indikationerna

Från neurologiska kliniken vid Hudinge Universitetssjukhus utgick ett arbete december 1999, där man påpekade markanta regionala skillnader i förskrivningen av beta-interferon i landet [3]. Artikelns fick avsevärd uppmärksamhet, inte minst i patientföreningarna, och hög förskrivningsfrekvens kom att bli liktydigt med god MS-vård. Studien utmynnade i att förskrivningen var för låg i flertalet län; mera återhållsamma neurologer har i stället haft intrycket att man vid högförskrivande kliniker inte alltid beaktat kriterierna för behandling.

Då en patient nyligen offentliggjort ett exempel på sistnämnda skillnad i förskrivningssätt i Neurologiskt Handikappades Riksförbunds tidning Reflex [4, 5], finns skäl att ta upp problemet till debatt i Läkartidningen.

Konsensus om behandlingskriterierna

Indikationsställningen för behandling är sannolikt något varierande hos landets läkare vid behandling av många sjukdomar, men för en från patientens synpunkt så känsloladdad fråga som »bromsbehandling« av MS bör en reell konsensus om att beakta fastställda behandlingskriterier föreligga. En patient utan indikation för en kostsam behandling bör inte missnöjd kunna gå från det ena sjukhuset till det andra och erhålla behandlingen. Respekt för kriterier är inte liktydigt med behandlingsnihilism; bristande respekt kan däremot skapa trovärdighetsproblem.

Ett nationellt kvalitetsregister för MS håller på att upprättas; för närvarande är

drygt 4 000 av landets kanske 11 000 personer med MS införda i detta. En sammanställning av registret visar att drygt 130 patienter med funktionsgrad 7,5–9 enligt EDSS [6] erhåller sjukdomsmodifierande behandling. Alla erfarenheter av MS säger att skovvis förlöpande MS endast sällan är förenlig med så avancerad funktionsnedsättning; här finns alltså samlad dokumentation som antyder att behandling sker på felaktiga indikationer.

Fenomenet »behandlingssvikt«

Sjukdomsaktivitet kvarstår tyvärr hos patienter trots sjukdomsmodifierande behandling. Formuleringar som »vissa patienter har fortfarande skov trots pågående behandling« förekommer i anslutning till diskussion av behandlingssvikt. Därvid är det mycket viktigt att hålla i minnet att enligt tillgänglig dokumentation förväntas genomsnittspatienten med behandling utveckla 70 procent av spontanförloppetets skov.

Ett dilemma med behandlingen är därför att dess effekt inte låter sig utvärderas hos enskilda individer, särskilt som ett långt uppehåll i utveckling av skov dessutom kan uppträda spontant i det starkt variabla sjukdomsförloppet. Vi måste upplysa patienterna om dessa förhållanden för att ge realistisk förväntan på behandlingseffekten.

»Avonex minskar risken med 44 procent«

Tillverkaren av Avonex lät genomföra en placebokontrollerad studie i Nordamerika av personer som presenterade ett förstagångssymtom, förenligt med MS, samt vid cerebral MRT minst två lesioner förenliga med MS. Studien pågick i upp till tre år [7]. Enligt diagnoskriterier har en sådan patient inte MS [8], men okonventionellt kan man säga att i praktiken är MS-diagnosen ställd – formellt sägs patienterna vara i högriskzon att utveckla MS.

Huvudresultatet var att risk-ratio att utveckla ett andra skov under studieperioden var 0,56 för behandlingsgruppen jämfört med placebopatienterna. Tillverkaren sammanfattar vid läkemedelsinformationsmöten detta med formuleringen »Avonex minskar risken att utveckla MS med 44 procent«.

Påståendet är givetvis inte sant; det är inte en fråga om förändrad risk. Vad studien visade är att behandlade patienter med denna höga risk för MS under en

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

treårsperiod manifesterade sin sjukdom med ett andra skov i 44 procent lägre omfattning än kontrollgruppen.

En rimlig tolkning är att resultatet i realiteten endast är en variant av tidigare dokumentation, dvs att beta-interferon minskar antalet skov och därmed förlänger tidsintervallet mellan skov; om behandlingen sätts in efter det första skovet blir det således genomsnittligt en fördröjning tills det andra inträffar.

»Adekvat Rebif-dos 44 µg/dostillfälle«

Rebif saluförs i två styrkor, 22 µg/dos och 44 µg/dos. I den behandlingsstudie som medförde att Rebif registrerades för behandling av skovvis förlöpande MS [9] användes de båda doserna under en tvåårsperiod. Den lägre dosen medförde en skovreduktion jämförbar med konkurrentprodukternas, den högre dosen medförde inte bättre effekt.

I en uppföljande studie [10] med ytterligare två års behandling med de båda doserna (nu inte längre placebokontrollerad) erhöles några effekter till den högre dosens förmån som nådde statistisk signifikans. De faktiska siffrorna är föga skilda och det kan säkert diskuteras om den statistiska signifikansen avspeglar en biologisk.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och därmed Läkemedelsverket synes dock i sin analys av resultaten ha satt tillräcklig tilltro till dem för att acceptera att den högre dosen betraktas som förstahandsrekommendation.

Kostnaderna

Ovedersägligt är däremot att kostnaden för den högre dosen av Rebif är 35 procent högre än för den lägre (11 413 respektive 8 490 kr per tolv engångssprutor, motsvarande 148 777 respektive 110 673 kr i årsbehandlingskostnad; beräknat efter Fass 2002). I aktuell Fass-text anges att den högre dosen är rekommenderad dos och att den lägre kan användas till de patienter som inte tolererar den högre. Då infinner sig en viktig fråga: Varför fortsätter man att till sannolikt stora logistikkostnader saluföra en dos som man inte rekommenderar till användning? Vari ligger det medicinskt grundade motivet för detta?

Om den lägre dosen dras bort från marknaden, kan företaget då göra rationaliseringsvinster så att priset för 44 µg-styrkan kan närma sig den nivå som 22 µg nu betingar? Eller bibehåller företaget den lägre styrkan för att kunna försvara ett högre pris för »den dos som ger tillräcklig effekt«? Att den lägre styrkan skulle behövas för de fåtaliga patienter som inte tolererar 44 µg/dos är inte ett argument, eftersom det i en sådan situation är mycket lätt att ge endast halva dosen – behöver man inte en hel aspirin-tablett kan man som bekant ta en halv.

Att dosen är delbar illustreras av företagets egna rekommendationer i Fass för upptitrering av dosen vid behandlingsstart. Med det lägre priset på den enda saluförda styrkan skulle detta inte medföra något »slöseri«, som också vore ett tänkbart motargument. Slöseriet ur samhällets synvinkel ter sig mångfalt större i dagsläget.

Påståenden om Copaxones långtidseffekt

Den svenska återförsäljaren av Copaxone har under året sänt ut påminnelse-reklam med beskedet att Copaxonebehandlade patienter under en sexårsuppföljning visat mycket låg sjukdomsaktivitet. Detta påstående grundar sig på en publikation som förtjänar stark vetenskaplig kritik.

Efter den grundläggande fas III-studien, där man påvisade en reduktion av skovfrekvens i paritet med effekten av beta-interferon [11], erbjöds samtliga patienter – såväl de som stått på Copaxone som de som erhållit placebo – en öppen fortsättning där samtliga erhöles behandling [12]. Flertalet accepterade att fortsätta, några avböjde.

Författarna presenterar utvecklingen under den kontrollerade studien för dem som valde att fortsätta respektive inte fortsätta [12]. En tabell återges här (Tabell I), och man ser att de som valde att fortsätta hade haft en signifikant effekt av behandlingen; de som avstod däremot inte. Man ser också att de placebopatienter som valde att fortsätta hade haft en starkt signifikant effekt av placebobehandling under tre år!

Även beträffande bestående funktionsnedsättning hade inom såväl be-

handlings- som placebogrupp de som valde att fortsätta signifikant bättre utveckling än de som avstod.

Slutsatsen är att man – oavsiktligt men ovedersägligt – kommit att selekttera MS-patienter med relativt godartad sjukdom. När denna observation gjordes borde man ha stoppat studien. I stället jämförs dessa patienters utveckling med spontanförloppet hos oselekterade, historiska kontroller, vilket leder till påståendet att man dokumenterat en långtidseffekt. Det är en gåta hur denna studie alls accepterats av välnomerade tidskrifter (studien har rapporterats i omgångar, här citeras endast den senaste).

Summering

»Bromsbehandlingarna« är ett stort framsteg i kampen mot den handikappande sjukdomen MS. Effekten är dock tyvärr måttlig och behandlingen medför en hög kostnad. Slutsatser av i studier gjorda observationer bör vara vetenskapligt sunda, utan förskönande omskrivningar som inte låter sig genomskådas av den som inte granskat originalrapporten.

I dagsläget ter det sig mycket viktigt att indikationsställningar beaktas seriöst. Behandlingen ska ges då den kan förväntas vara medicinskt meningsfull, vilket är fallet i tidigt skede av aktiv sjukdom. Då en sjukdomsfas uppnåtts, där behandlingen enligt tillgänglig evidensbaserad kunskap inte förväntas ha effekt, måste realistisk praktisk slutsats dras och behandlingen avslutas. Enighet om detta bland landets neurologer är mycket angelägen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Fagius är medlem i den (f n vilande) nationella Expertgruppen för multipel skleros.

Referenser

- Goodin DS, Frohman EM, Garmany Jr GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
- Läkemedelsverket. Behandling av sekundär progressiv MS med interferon beta är meningsfull endast när sjukdomen manifesterar sig med skov. Information från Läkemedelsverket 2002;13:7.
- Andersson A, Persson PM, Fredrikson S. Bostadsort avgör om MS-sjuk får interferon beta-behandling. *Läkartidningen* 1999;96:5492-5.
- Eriksson I. Våga utmana din auktoritära läkare. *Reflex* 2002;18(4):29.
- Fagius J. Gensvar: Vi avslutar behandling som är verkningslös. *Reflex* 2002;18(5):4-5.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment

Tabell I. Årlig skovfrekvens under kontrollerad fas av Copaxone-studien [10] hos patienter som accepterade respektive avböjde att fortsätta öppen studie. (Tabellen hämtad från Johnson et al, 2000 [12]).

	Skovfrekvens före kontrollerad studie	Skovfrekvens under kontrollerad studie	P-värde
Copaxone initialt			
Fortsatte (n=101)	1,49 ± 0,65	0,61 ± 0,68	0,0001
Avstod (n=24)	1,33 ± 0,55	1,05 ± 0,94	NS
Placebo initialt			
Fortsatte (n=107)	1,45 ± 0,56	0,81 ± 0,88	0,0001
Avstod (n=19)	1,55 ± 0,62	1,47 ± 1,14	NS

in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.

7. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.

8. MacDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the interna-

tional panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-7.

9. PRISMS Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-504.

10. The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56:1628-36.

11. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford

CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-76.

12. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler* 2000; 6:255-66.

Replik:

Problemet är underbehandlingen!

Det stora etiska problemet är att alltför få MS-patienter erbjuds förloppsmodifierande behandling. Eftersom multipel skleros sannolikt drabbar hårdare än vi tidigare föreställt oss bör även måttligt effektiva terapier ses i detta ljus. Alltför låg förskrivning av förloppsmodifierande läkemedel är inte förenlig med god MS-vård, och frågan är därför hur sjukvården ska nå de MS-patienter som idag inte erbjuds adekvat behandling.

JAN HILLERT
professor, neurologkliniken och MS-centrum vid Huddinge Universitetssjukhus; ordförande i SMS-registret
jan.hillert@admin.ki.se

II Jan Fagius pekar i sitt inlägg på problem kring användandet av de nya immunmodulerande och sjukdomsmodifierande läkemedlen mot MS, i första hand interferon-beta (IFN-b) och glatirameracetat (GA).

I flera avseenden delar jag hans uppfattning, men Fagius har fel i sin problembeskrivning.

För få patienter får behandling

Jag vill således hävda att:

1. Det stora problemet är att *för få* MS-patienter erbjuds förloppsmodifierande behandling. Förskrivningen av IFN-b och GA är fortfarande ojämnt fördelad över landet. Drygt 3 000 personer är nu under behandling, av landets 10 000–12 000 MS-sjuka, en siffra som av allt att döma är alldeles för låg.

American Academy of Neurology har efter en genomgång med evidensbaserad medicin-metodik funnit att behandling med IFN-b och GA skall övervägas hos alla patienter («any patient») med skovvist förlöpande MS liksom vid sekundärprogressiv MS om skov fortfarande förekommer, och hos personer som bedöms ha hög risk att utveckla MS (dvs har haft ett första skov av MS-typ) (typ A-rekommendation) [1].

Konsekvent genomfört skulle detta

innebära ett betydligt större antal behandlingar än idag.

Underskattad underbehandling

2. Det stora etiska problemet är därför underbehandling. Mycket av den inomprofessionella diskussionen i Sverige har kretsat kring en oro för att för många MS-patienter skulle behandlas och för de kostnader som detta skulle föra med sig. Förskräckande få kolleger förefaller ha oroat sig för att vi ofta missar att behandla personer som faktiskt borde behandlas.

Överdriven optimism

3. Vi har länge haft en alltför optimistisk syn på naturalförloppet vid MS. Detta har lett till ett relativt ointresse för de partiellt verksamma behandlingar vi har att tillgå. Nästan fullständigt samstämmiga studier under de senaste åren talar för att MS drabbar hårdare än vi hittills tillåtit oss att inse. Mätbar hjärnatrofi, mätbara kognitiva försämringar och dramatiskt sänkt livskvalitet drabbar redan tidigt i förloppet. Även måttligt effektiva terapier måste ses i detta perspektiv.

Kunskapsutvecklingen

4. Kunskap utvecklas fort. Riktlinjer kommer snart i konflikt med nya rön. Våra nationella riktlinjer överensstämmer i nuläget bra med kunskapsläget för avancerad MS, men har hamnat på efterkälken vad gäller tidig behandling. Som enskilda läkare avkrävs vi att basera vår förskrivning på vad som är vetenskapligt

välgrundat, även när detta kolliderar med riktlinjer. Om alla följer vad som är vetenskapligt belagt kommer kvarstående skillnader att bero på hur kunskapsläget tolkas och variationerna i praktisk handläggning bli acceptabla.

Fri förskrivningsrätt förpliktigar

5. Vi har i Sverige en fri förskrivningsrätt som inkluderar dyra behandlingar som IFN-b och GA. Detta är ett förtroende som förpliktigar. Om överbehandling kontinuerligt skulle bedrivas i strid med kunskapsläget riskerar vi på sikt denna förskrivningsrätt. Ett av huvudskälen till initiativet att skapa ett nationellt MS-register (SMS-registret) var just att kvalitetssäkra förloppsmodifierande behandling. De siffror som Fagius pekar på härrör från denna ansträngning och ger skäl till analys och eftertanke. Ändå talar data ur SMS-registret för att en överväldigande majoritet av behandlingarna sker enligt riktlinjerna.

Steg i fel riktning

6. God MS-vård är inte förenlig med en alltför låg förskrivningstendens av förloppsmodifierande läkemedel. Jan Fagius väljer att betona det motsatta resonemanget. Det är därför som hans inlägg, trots förtjänster, är ett steg i fel riktning. Frågan är istället: Hur ska sjukvården nå de stora grupper MS-patienter som idag inte erbjuds adekvat behandling?

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Hillert uppbar forskningsanslag från Biogen, Serono och Schering och har eller har haft rådgivaruppdrag från Biogen och Aventis.

Referens

1. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002 Jan 22; 58:169-78.