

Ny era för MS-behandling

Men svårt avbräck i entusiasmen – högeffektivt medel gav allvarliga bieffekter



TOMAS OLSSON, professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
tomas.olsson@cmm.ki.se

Nyligen presenterades effekt- och säkerhetsdata över två år för behandling med natalizumab (Tysabri), antingen kontrollerat gentemot placebo [1] eller i kombination med interferon beta-1a och kontrollerat gentemot interferon beta-1a enbart [2] vid skovvis multipel skleros (MS). Behandlingsresultaten – men även sällsynta och allvarliga sidoeffekter – ger dramatiska paradigmskiften i MS-vården.

Sedan ett tiotal år har vi haft tillgång till sjukdomsmodifierande behandling i form av interferon beta-preparat eller glatirameracetat vid MS. Dessa behandlingar har måttliga effekter och reducerar grovt sett antalet skov med en tredjedel. Effekterna på sikt vad gäller utveckling av handikapp är mer osäkra, och en genomförd Cochranegranskning av interferon beta kunde inte säkerställa effekter mot MS bortom ett års behandling. Bättre terapi är alltså mycket angelägen.

Natalizumab först på plan

Vid MS förekommer inflammation i centrala nervsystemet och angrepp på såväl myelinskidor som nervfibrer. Den hypotetiska patogenesen består i en systemisk aktivering av CNS-autoreaktiva immunkompetenta celler, som efter igenkänning av adhesionsmolekyler på blod-hjärnbarriärens endotel tar sig in i CNS, där de återaktiveras och bildar proinflammatoriska cytokiner. Aktiverade makrofager är därefter viktiga effektorceller i skador på myelin och axon.

Med denna förmodade inflammatoriska patogenes är det därför väntat att den explosionsartade utvecklingen inom immunologin, med allt vassare instrument för att manipulera inflammation, förr eller senare skulle avspeglar sig i effektivare terapi i kliniken.

Natalizumab är ett första exempel på en sådan utveckling. Det är en monoklonal antikropp riktad mot $\alpha 4\beta 1$ integrin

(VLA-4), som uttrycks på leukocyter. Molekylen interagerar med VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1) och medger extravasation av leukocyten. För mer än tio år sedan visades denna interaktion vara kritisk för inflammation i CNS vid experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE), en modell för MS hos gnagardjur.

Lovande resultat av fas 3-studier

För ett par år sedan publicerades en fas 2-studie av månatliga infusioner av antikroppen under en 6-månadersperiod med mycket uppmuntrande resultat. Magnetkamerapåvisade lesioner reducerades med drygt 80 procent och antalet skov med 60–70 procent.

Nu har resultaten av två fas 3-studier publicerats, med behandlingstid över 2 år. I den ena kontrollerades effekten mot placebo, knappt 1 000 patienter rekryterades, varav två tredjedelar fick aktivt läkemedel och en tredjedel placebo [1]. Primära effektmått var skovfrekvens efter 1 år och skillnad i kvarstående funktionsnedsättning efter 2 år. Ännyo påvisades 67 procent sänkning av skovfrekvens och en högsignifikant sänkning av neurologiska funktionsbortfall med 42 procent.

I den andra studien, som publicerades samtidigt, jämfördes natalizumabterapi i kombination med interferon beta-1a med interferon beta-1a enbart [2]. I denna studie rekryterades en annan population personer med MS, dvs de som haft minst ett skov året före studiestart under behandling med interferon beta. Reduktionen av skovfrekvens var lika uttalad i denna studie, medan effekten på neurologiska funktionsbortfall inte var lika imponerande, 24 procent, men signifikant.

Teoretiskt perspektiv

I praktisk klinik är terapin enkel och odramatisk att genomföra, och de svenska centra som deltagit – Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Huddinge samt Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska – har mycket goda erfarenheter.

Utifrån ett teoretiskt perspektiv kan det vara intressant med ett par reflektioner kring behandlingsresultatet.

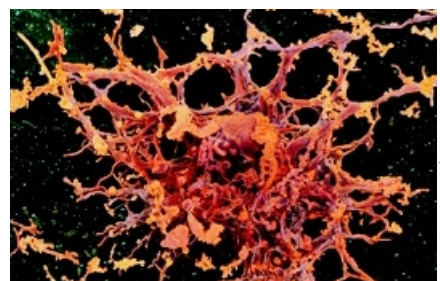


Foto: John Zajicek/Science Photo Library

Den hypotetiska patogenesen vid MS är en inflammatorisk process där nervvävnad bryts ned (bilden visar en förstörd neuroglialcell). Med den monoklonala antikroppen natalizumab manipulerades inflammationen ... kanske för effektivt.

För det första borde behandlingsresultatet visa att inflammation vid MS verkligen i hög grad är orsak till en stor del av skadeprocessen, ett antagande som inte varit helt okontroversiellt. Tankar har framförts om att MS kanske i första hand är en neurodegenerativ sjukdom och att förekommande inflammation skulle kunna vara ett epifenomen.

För det andra visar resultatet att utprovning av terapi i försöksdjursmodellen för MS (EAE) faktiskt kan ha prediktivt värde. Detta är inte oväsentligt, eftersom vi framför oss ser ett stort antal nya terapier vid MS, mot andra patogenetiska mekanismer, som bygger på denna modell.

Medlet drogs in omedelbart

Ett första och kanske väntat problem var att cirka 6 procent av patienterna ut-

SAMMANFATTAT

Den monoklonala antikroppen natalizumab har prövats för behandling av multipel skleros (MS) i två fas 3-studier. Resultaten tyder på att medlet ger den hittills mest effektiva MS-behandlingen.

Tre fall av den mycket allvarliga, opportunistiska infektionen progressiv multifokal leukoencefalopati innebar dock att medlet omedelbart drogs in.

En omfattande säkerhetsutvärdering har gjorts, och möjligheten finns att medlet ändå godkänns för behandling under vissa förutsättningar.

Den explosionsartade utvecklingen inom immunologin kan innebära en ny era för MS-behandling, där natalizumab är ett första exempel.

vecklade antikroppar mot natalizumab, vilket också neutraliserade behandlings-effekten. Infusionsreaktioner förekom också hos dessa personer. Om behandlingen kommer till klinisk rutin bör man alltså ha möjlighet att mäta sådana antikroppar. Beredskap måste i så fall också finnas för behandling av överkänslighetsreaktioner. Dessa kom i regel tidigt efter insatt behandling.

Behandlingen med natalizumab innebär ett stort ingrepp i generella inflammationsmekanismer, bl a ses ökad mängd leukocyter i blodet beroende på minskat flöde ut i vävnader. Man skulle därför kunna vänta sig ökat antal infektioner, men märkligt nog såg man i studierna ingen signifikant skillnad mellan natalizumabbehandlade patienter och övriga vad gäller frekvens av allmänna infektioner. Inte heller förelåg någon skillnad i tumörfrekvens.

Däremot uppkom i slutskedet av kombinationsbehandlingsstudien två fall av den mycket allvarliga, opportunistiska infektionen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Eftergranskning av dödsfall i en studie av natalizumab vid Crohns sjukdom visade också att det som hos en person primärt diagnostiserats som astrocytom i själva verket var PML. Den personen hade sedan lång tid före studien behandlats med immunsupprimerande medel.

Hittills finns inget PML-fall kopplat till natalizumab som monoterapi.

Dock innebär den tänkbara risken för PML ett mycket svårt avbräck i entusiasmen för behandlingen, och all administration av medlet drogs omedelbart in för cirka ett år sedan.

»För effektiv« behandling

PML beskrevs första gången på 1950-talet av den svenske neuropatologen Karl-Erik Åström. Sjukdomen beror på en lytisk JC-virusinfektion av oligodendrocyter i CNS. Cirka 80 procent av oss bär på detta virus latent i njurar. Sjukdomen uppkommer främst hos immunsupprimerade individer, vid aids hos cirka 5 procent av patienterna, men även vid immunsuppressiv terapi. Uppkomstmekanismen är i övrigt i hög grad okända.

Med tanke på verkningmekanismen är det logiskt att natalizumab kan ha orsakat PML-fallen. Rimligen har bortfall av normal immunkontroll i vävnader medverkat till uppkomsten. Varför just dessa tre personer, och inga andra, drabbats är oklart. Men det är anmärkningsvärt att infektionen i alla dessa tre fall uppkommit vid kombinationsbehandling med interferon eller immunsuppression. Det ligger nära till hands att

anta att detta inneburit en »för effektiv« behandling.

Själv är jag kritisk till att kombinationsbehandlingsstudien genomfördes parallellt med den placebokontrollerade studien. Studierna ger inga belägg för att kombinationsbehandling är effektivare än monoterapi, även om någon direkt jämförelse inte går att göra. Dessutom är det naturligt att undersöka effekten av monoterapi innan kombinationsbehandlingar provas.

Extensiv säkerhetsutvärdering

Efter PML-fallen har man gjort en mycket extensiv säkerhetsutvärdering av nästan alla personer som fått natalizumab under studier [3]. Neurologisk undersökning och magnetkameraundersökning har genomförts i de flesta fall. Hos många har även undersökning med polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) för upptäckt av JC-virus i blod och likvor genomförts. Inga ytterligare »subkliniska« fall har påvisats.

Vi har själva från vår biobank vid Karolinska Universitetssjukhuset bidragit med likvor och plasma från cirka 200 personer med MS och från 200 personer med annan neurologisk sjukdom. I inget fall påvisades JC-virus. Bärarskap av JC-virus kan alltså inte användas som kriterium för att identifiera någon riskgrupp för behandling.

I slutändan innebär detta att behandling med natalizumab kan innebära risk för PML i kombinationsbehandling, vilken därmed är utesluten. Risken vid monoterapi är okänd men kan vara upp till 1/1 000, vid terapi under längre tid än två år är den okänd.

Vi står alltså inför en situation med den hittills mest effektiva terapin vid MS, men med en relativt sällsynt risk för en allvarlig sideeffekt. Såväl amerikanska som europeiska myndigheter utvärderar nu denna situation, och slutliga beslut väntas de närmaste månaderna.

Början på en ny era

I nuläget är det sannolikt att behandling med natalizumab kommer att godkännas. Om, och när, medlet godkänns bör behandlingen till en början reserveras för MS med allvarligt förlopp, t ex täta och svåra skov och/eller terapivikt med nu tillgänglig immunmodulerande terapi. Vidare krävs noggrann klinisk bevakning av behandlade personer.

PML ger symtom som delvis överlappar MS-symtomen: ofta tilltagande kognitiv svikt, hemipares, synstörning eller cerebellära symtom. Det är viktigt att tidigt upptäcka misstänkt PML genom magnetkameraundersökning och att ha

en sådan före terapi tillgänglig för jämförelse. PCR-diagnostik i likvor är högspecifik.

PML är potentiellt reversibelt. Hos en av de drabbade patienterna läkte infektionen cirka 3 månader efter utsättning av natalizumab, vilket ungefär motsvarar tiden för elimination av läkemedlet. Förslagsvis kan man göra plasmabyte på personer som drabbats under terapi för att på så sätt snabbt eliminera läkemedlet.

Om medlet skall börja användas krävs således hög kompetens vad gäller neurologisk diagnostik, magnetkameraundersökning, PCR-diagnostik och möjligheter till plasmautbyte. Behandlingen bör därför till en början begränsas till större kliniker. Vidare är det angeläget att från början noggrant och långsiktigt monitorera såväl effekter som bieffekter hos alla behandlade patienter. Vi bör även vara uppmärksamma på andra komplikationer, särskilt med hänsyn till det långa förloppet av MS över tiotals år, medan publicerade studier löper över endast två år. Sådan monitorering kan relativt enkelt göras via det webbaserade svenska MS-registret.

Slutligen är nog natalizumab förhoppningsvis bara början på en ny era i behandlingen av MS. En rad fas 2- och fas 3-studier av nya möjligheter till effektivare terapi är på gång. Praktiskt taget samtliga dessa metoder innebär dock manipulationer i immunsystemet. Vi måste därför göra en balanserad bedömning av effektiv terapi kontra sideeffekter och noggrant följa behandlade personer – också efter myndighetsgodkännande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarens forskningsenhet har fått obundet forskningsstöd till StopMS-projektet från BiogenIdec, Serono och Schering. Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, har deltagit i flera läkemedelsprövningar sponsrade av ovanstående bolag samt Teva, BMS, AstraZeneca, Novartis och BioMS.*

REFERENSER

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9):899-910.
2. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23.
3. Youstry TA, Major EO, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006; 354(9):924-33.