

Velkommen
til medlemsmøde om

**Medicinsk symptombehandling
og
sidste nyt indenfor scleroseforskning**

Peter Vestergaard Rasmussen

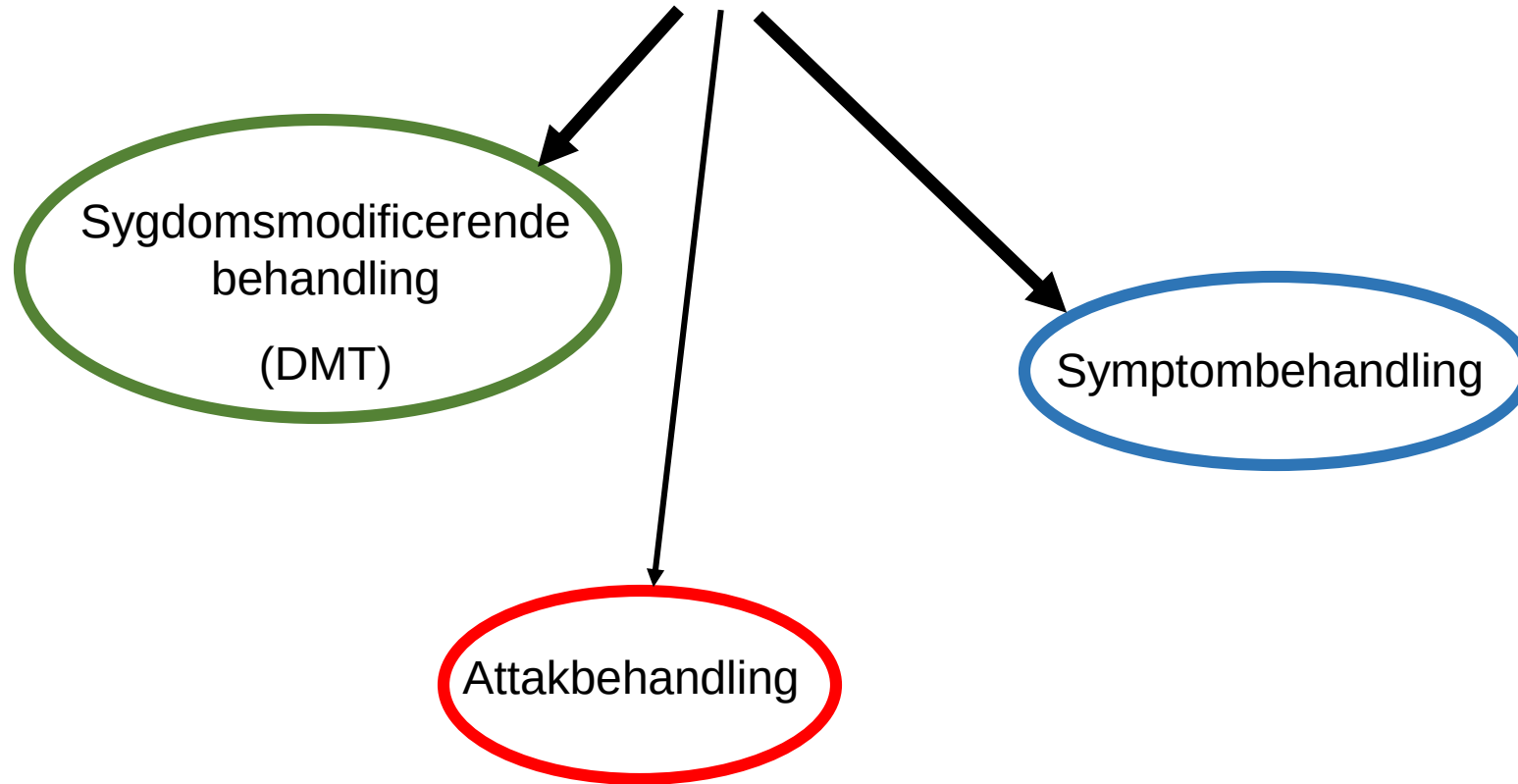
Overlæge, Ph.D.

Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

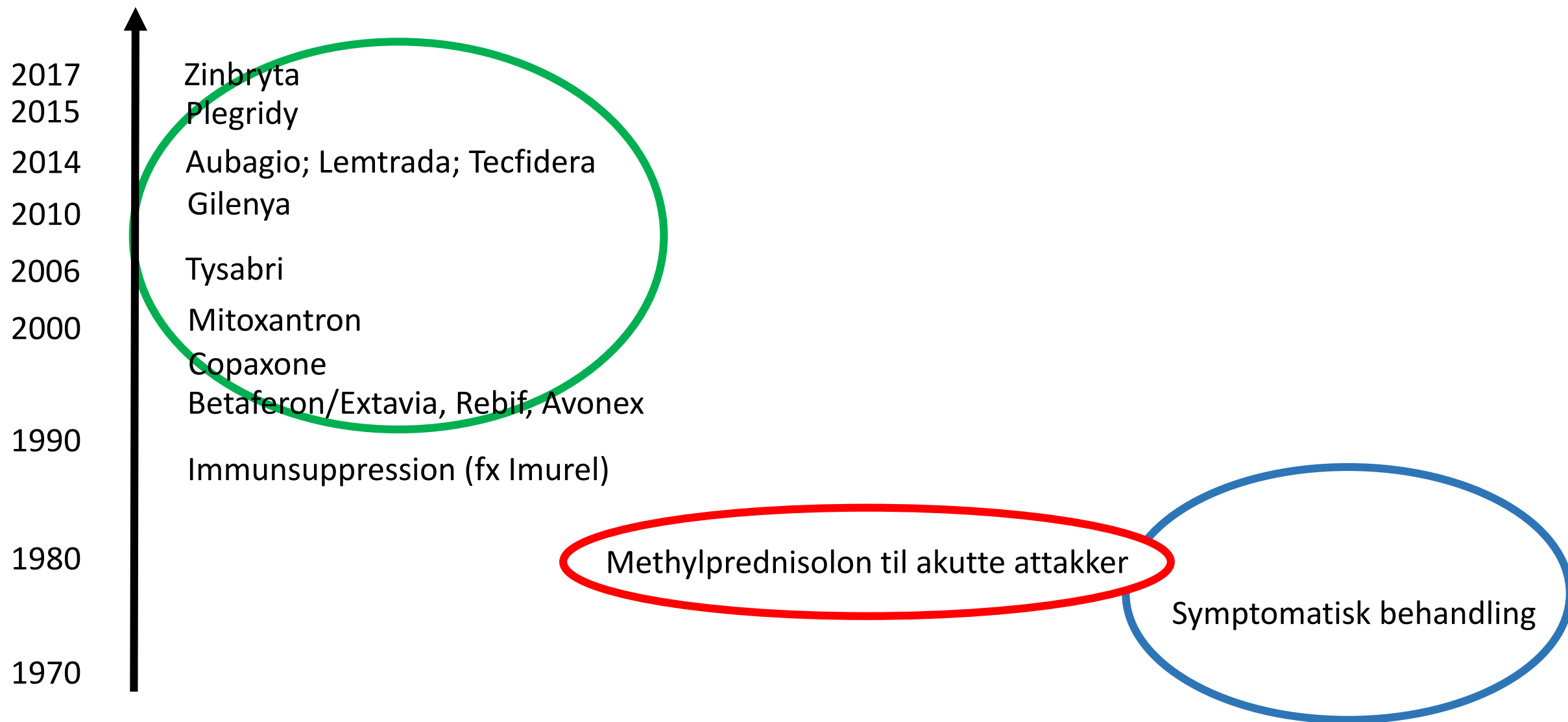
og

Sclerosehospitalet i Ry

MS – medicinsk behandling



Historisk udvikling



Formål med symptombehandling

- Fjerne eller reducere symptomer og deres påvirkning af funktion og livskvalitet
- Forebygge senfølger / afledte konsekvenser af symptomer

Symptombehandling

”Grundlov §1”

1. Symptom?
Er der behandlingsindikation?Begrundelse/behov for behandling
2. Effekt / gevinst af behandlingen?
Hvis nej - så stop behandlingen
3. Bivirkninger og omkostninger?
Hvis ja og for store – så juster eller stop behandlingen



Symptombehandling

”Grundlov §2”

”Start low – go slow”

...små skridt, et skridt ad gangen

(... så har du en chance for at vurdere effekten af behandlingen og du laver ingen ”ulykker”)

Symptomer ved MS -
hvilke kan behandles medicinsk?

Symptomer og funktionstab ved MS

- Træthed / Fatigue

- Øget søvnbehov
- Udtrætning mentalt og / eller fysisk
- Energimangel ("små batterier")
- Søvnanfald
- Søvnproblemer



- Kognitiv reduktion

- ↓ Hukommelse, ↓ koncentration og opmærksomhed, ↓ overblik, ↓ simultankapacitet (svært ved at have "flere bolde i luften samtidig"), ↓ initiativ og aktivitet, ↓ orientering, ↓ hastighed i tænkning...



- Depression

- Patologisk gråd (emotionel inkontinens)

- Ukontrolleret udbrud af gråd (eller latter) uden årsag



- Synspåvirkning / øjne

- Dobbeltsyn og dårlig koordination af øjenbevægelser
- Synsnervebetændelse (hurtigt indsættende øjensmerter og synsnedsættelse)
- ↓ Synsstyrke
- Synsfeltsdefekter ("huller" i synsfeltet)



Symptomer og funktionstab ved MS

- Svimmel, balanceproblemer
- Sprog og tale
 - ↓ Ordmobilisering (svært ved at finde ordene)
 - Utydelig, sløret tale
 - Lav, svag stemme
- Motorisk funktion
 - Kraftnedsættelse / udtrætning / lammelse
 - Styringsbesvær
 - ↓ Finmotorik, fummelfingret, taber ting
 - Spasticitet
- Sensorisk funktion / føleforstyrrelser
 - Prikken, summen, sovende fornemmelse i huden
 - ↓ følesans, "bedøvet"
 - Overfølsom



Symptomer og funktionstab ved MS

- Smerter

- Neuropatiske smerter / "nervesmerter"
- Trigeminusneuralgi (og andre neuralgier)
- Smerter sekundære til motorisk dysfunktion, spasticitet, overbelastning, kontrakturer, tryksår.....



- Blæredysfunktion

- Overaktiv ("spastisk") blære
- Tømnings- og startbesvær / slap blære
- Inkontinens
- Blærebetændelser



- Tarmdysfunktion

- Obstipation / forstoppelse og besværet afføring
- Inkontinens / ukontrolleret afføring



- Sexuel dysfunktion

- Nedsat lyst
- Impotens / rejsningsproblemer
- Sexuelfunktion påvirket af smerter, kraftnedsættelse, spasticitet, ændret følesans....



Medicinske behandlingsmuligheder



• Depression • Patologisk gråd • Spasticitet • Blære • Tarm • Smerter	• Træthed / Fatigue • Gangfunktion • Sexuel dysfunktion	• Kognitiv reduktion • Synspåvirkning • Talebesvær • Svimmel, balanceproblemer • Styringsbesvær
---	---	---

Fatigue / sclerosetræthed

Definition og omfang

- Subjektiv mangel på fysisk og / eller mental energi, der af patienten eller hjælpere menes at påvirke almindelige aktiviteter
- Der skelnes mellem *træthed* og *trætbarhed (udtrætning)*
- Der skelnes mellem *fysisk* og *mental* træthed
- 60-80% (måske endnu flere) af alle MS-patienter lider af fatigue
- Op mod en tredjedel rapporterer at fatigue var det første symptom på MS
- Personer med attakvis MS rapporterer fatigue i mindre grad end personer med progressive former
- Varme forværrer ofte fatigue

Træthed – medicinsk behandling

- Ingen gode veldokumenterede medicinske behandlinger
- Beskeden evidens for / nogle har effekt af
 - Modiodal / Modafinil 100-200 (400) mg dgl.
 - Amantadin 200-400 mg dgl.
 - Acetylsalisylsyre 300-500 mg
 - (Fampyra?)

Depression – medicinsk behandling

Behandles som depression generelt (uafhængigt af MS-diagnosen)

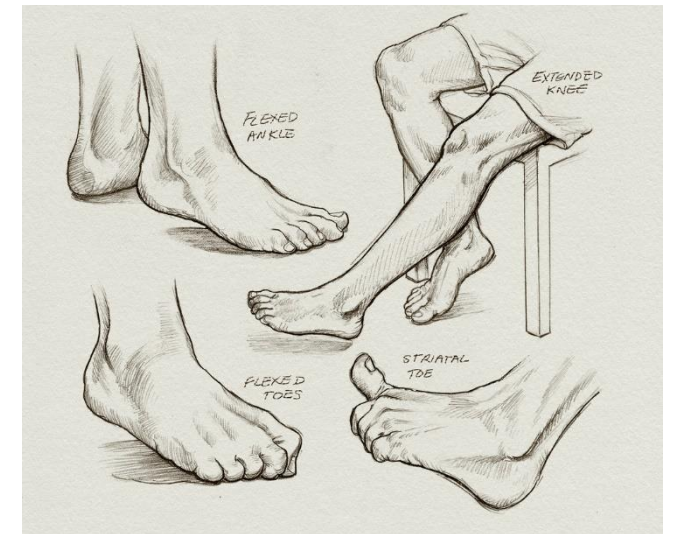
- Antidepressiva (depressionsmedicin)
 - SSRI, SNRI ("lykkepiller")
 - sertralin, citalopram m.fl.
 - venafoxin, duloxetin m.fl.
 - Tricycliske antidepressiva
 - Amitriptylin/Saroten, imipramin m.fl.

Patologisk gråd – medicinsk behandling

- SSRI
 - sertralin, citalopram m.fl. (lav dosis, virker hurtigt)

Spasticitet

- Flere definitioner, bl.a.
 1. Abnorm hastighedsafhængig tonusøgning i musklerne
 2. Forstyrret sensorimotorisk kontrol pga en øvre motorneurollesion visende sig ved intermitterende eller vedvarende spontan/ufrivillig aktivering af muskler
- Ca. 60-80% af alle MS-patienter lider af spasticitet
- Spasticitet kan forårsage smertefulde spasmer, søvnforstyrrelser, nedsat mobilitet / motorisk funktion, begrænse træningsmuligheder, påvirke sidde- og liggestillingen, medføre sidde-/liggesår, kontrakturer m.m.



Spasticitet - behandlingsmål

Reducere symptomer / bedre funktion / forhindre komplikationer

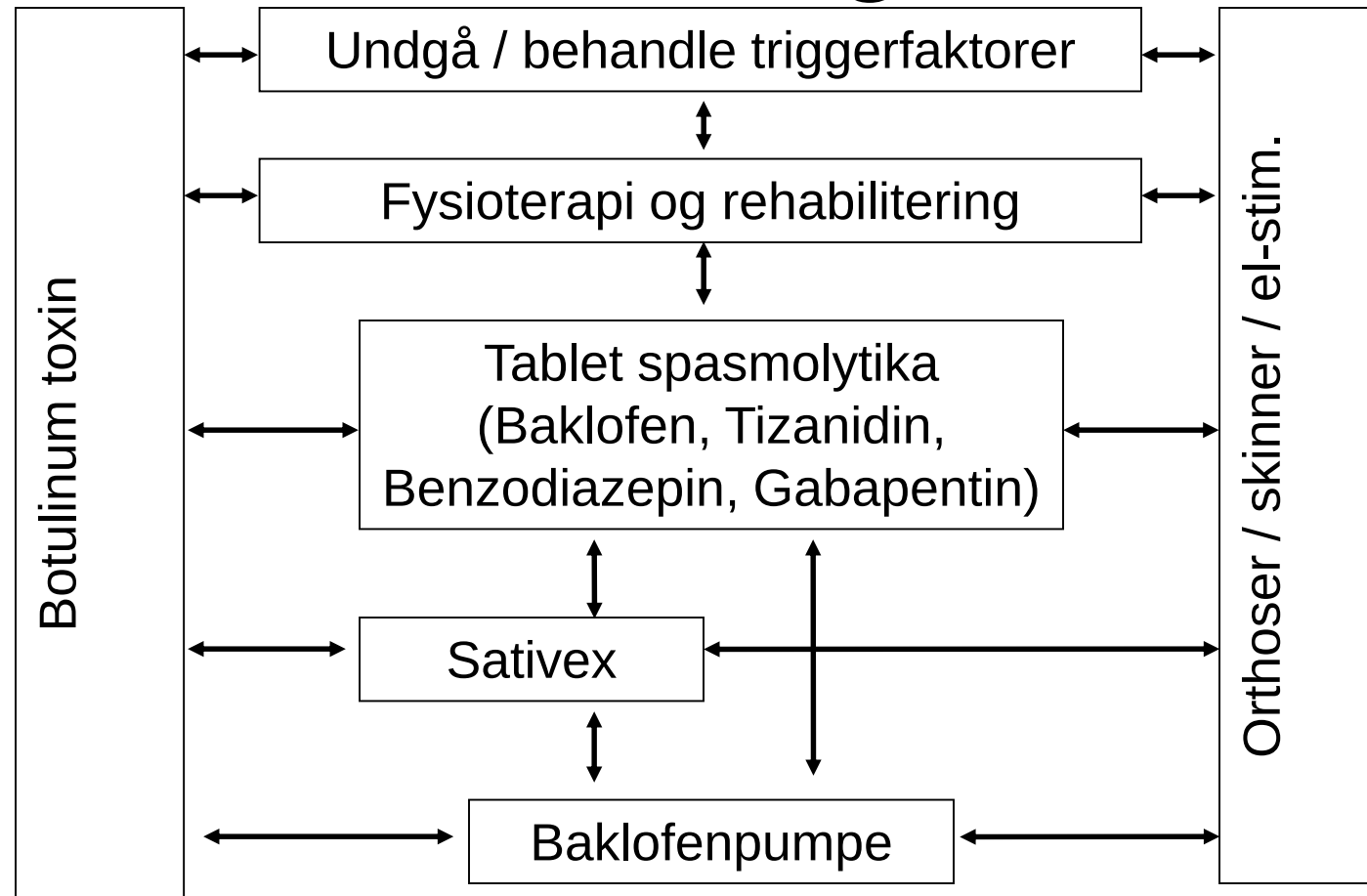
- Reducere smerter og ubehag
- Bedre sidde- og liggestilling / -komfort
- Bedre søvn
- Lette træning, rehabilitering, pleje...
- Bedre motorisk funktion, gang...
- Muliggøre / lette brug af skinner, orthoser...
- Forebygge kontrakturer, ligge-/siddesår

Spasticitet – medicinsk behandling

- **Generel** / udbredt spasticitet – brug systemisk / oral behandling
 - Tablet Baklofen / lioresal
 - Tablet Sirdalud / tizanidin
 - Kapsel Gabapentin
 - Mundhulespray Sativex
 - (Tablet benzodiazepiner, fx stesolid)
- **Fokal** spasticitet – brug lokal neuromuskulær blokkering
 - Botulinum toxin (Botox m.fl)
- **Svær** spasticitet (især i benene) – mest effektiv er
 - Baklofenpumpe

Spasticitetsbehandling

Oversigt



Baklofen

- Primært med virkning på rygmarven.
- Dosering
 - 5 mg dgl., optrapning med 5 mg hver 3. dag (evt. hurtigere) til vedligeholdelsesdosis (afhængig af bivirkninger og effekt), sjældent over 100 mg dgl. fordelt på (1-2) 3-4 doser
- Bivirkninger
 - Kvalme, sløvhed, træthed, kraftesløshed, mundtørhed, mavearmgener, hovedpine, svimmelhed, tremor, hallucinationer, konfusion...

Undgå brat ophør med behandlingen

Sirdalud

- Oftest anvendes depotformulering (længere virkningsvarighed)
- Dosering
 - Sirdalud Retard 6 mg, optrapning 6 mg med 1 uges interval (afhængigt af bivirkninger og effekt) til max. 12 mg x 2 dgl. (undtagelsesvis 12 mg x 3)
- Bivirkninger:
 - Mundtørhed, træthed, sløvhed, muskelsvagthed, svimmelhed, kvalme og andre mavetarm-gener, påvirkning af leverfunktionen...

Gabapentin

- Dosering
 - Gabapentin 300 mg x 1 dgl., optrapning 300 mg fx hver 3. dag til 300 mg x 3-4 dgl. (afhængigt af bivirkninger og effekt). Ved behov kan dosis yderligere til max. 3600 mg pr døgn.
- Bivirkninger
 - Træthed, svimmelhed, styringsbesvær (ataksi), ændret appetit, mavegener, synsforstyrrelser, konfusion.....

Benzodiazepin

Effektiv, men undgås helst på grund af bivirkninger

- Dosering
 - diazepam 5-15 mg. dgl. Helst kun til natten
- Bivirkninger
 - Fysisk og psykisk afhængighed, toleransudvikling, døsigthed, træthed, konfusion, muskelsvaghed, ataxi/styringsbesvær, svimmelhed, hukommelses- og koncentrationsbesvær...
- *OBS: Forbud mod bilkørsel*

Sativex

- Cannabinoid. Udvundet af hashplanter
- Indikation
 - Moderat til svær spasticitet ved MS, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med Baklofen og Sirdalud (d.v.s. at Sativex er en *tillægsbehandling*)
- Dosering
 - Mundhulespray
 - Optrappes over 2 uger til max. 12 pust dgl.
- Enkeltilskud fra Sundhedsstyrelsen
- Bivirkninger (generelt veltolereret)
 - Træthed, svimmel, mundhulegener/-sår, ændret appetit, mave-tarm-gener, depression, konfusion, koncentrationsbesvær....
- Ingen (minimal) ruseffekt. Ikke misbrugspotentiale
- *Bilkørselsforbud (nul-tolerance)*



Kriterier for tilskud til Sativex

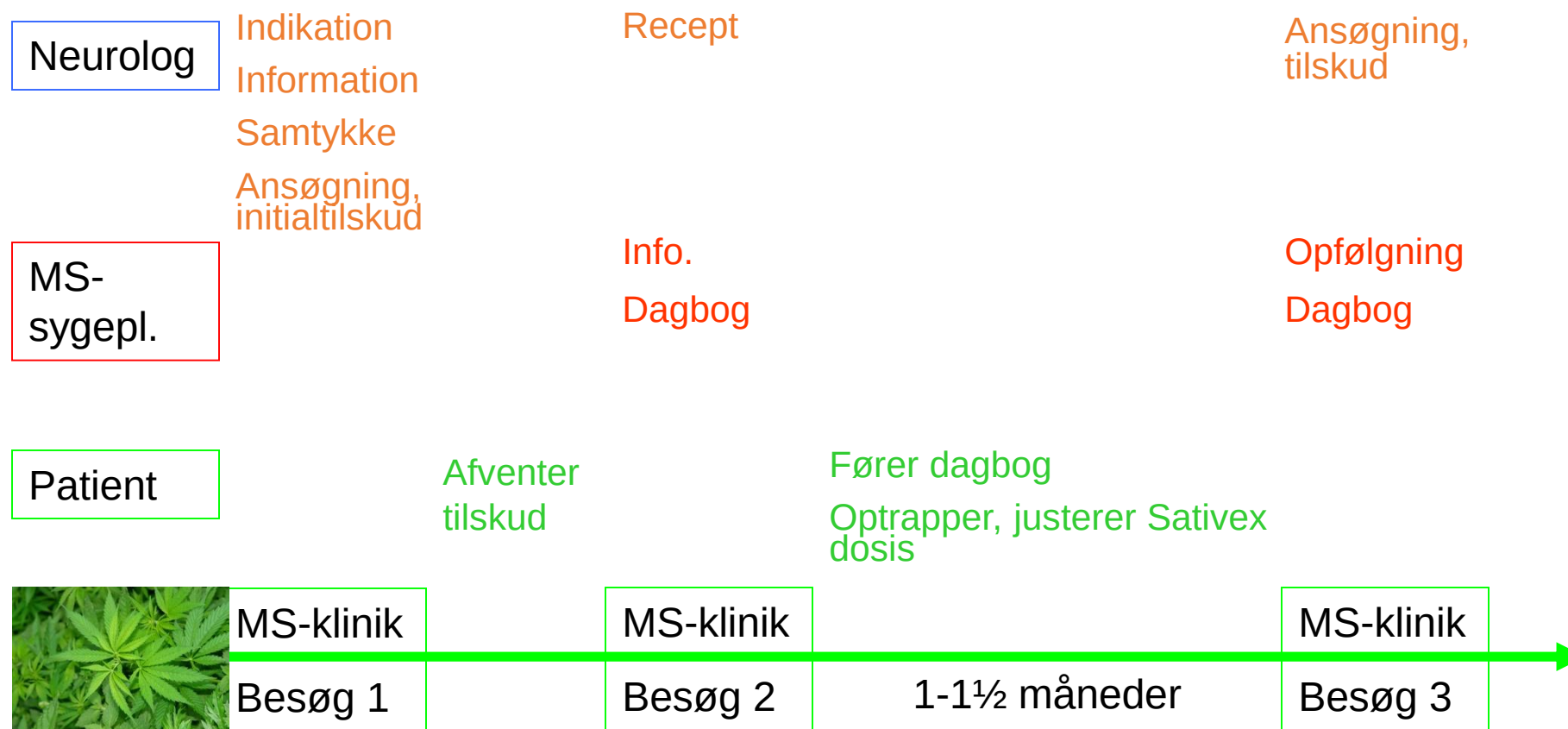
RADS*-kriterier

- Signifikant / moderat-svær spasticitet (patientoplevet spasticitet NRS** ≥ 4) trods bedst mulig behandling med Baklofen / Sirdalud
- Tillægsbehandling til Baklofen / Sirdalud
- Testperiode 4 uger: ≥ 30 % reduktion i NRS og klinisk relevant effekt
- Re-evaluering x 1 årligt

*RADS = Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

**NRS = Numerisk Rating Scale 0-10

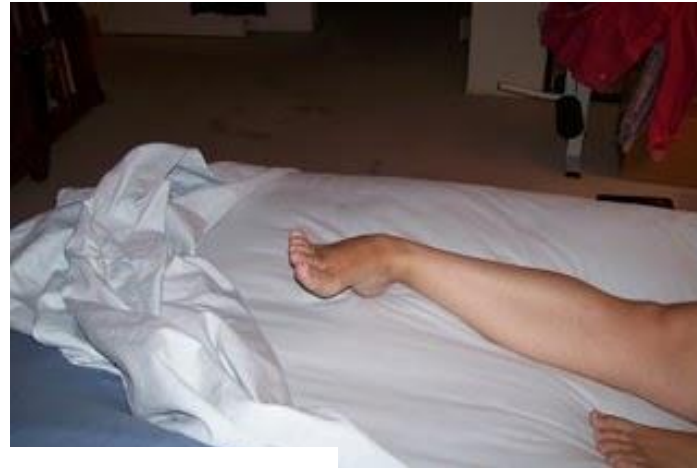
Behandlingsstart og test / afprøvning



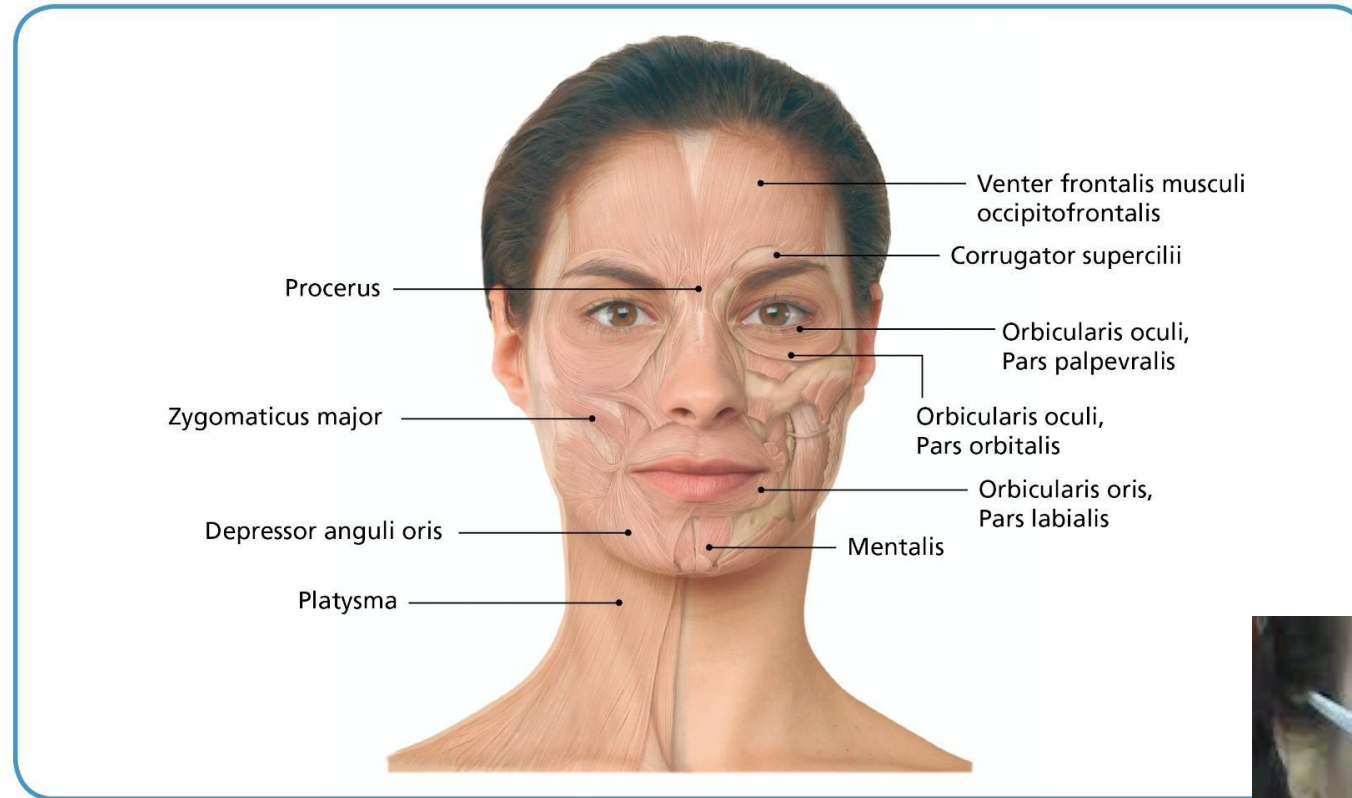
Botulinum toxin

- "Pølsegift"
- En nervegift dannes af bakterien Clostridium Botulinum
- "Drug of choice" ved fokal spasticitet
- Virkningsmekanisme
 - Neuromuskulær blokkade ved kemisk denervering = blokkering af signaloverførslen fra nerve til muskel medførende reduceret styrke i musklen
- Virkningsvarighed
 - Ca. 3 måneder ("depotmedicin")

Botulinum toxin behandling EMG- eller ultralydsvejledt



Halvsidige ansigtsspasmer (Hemifaciale spasmer)

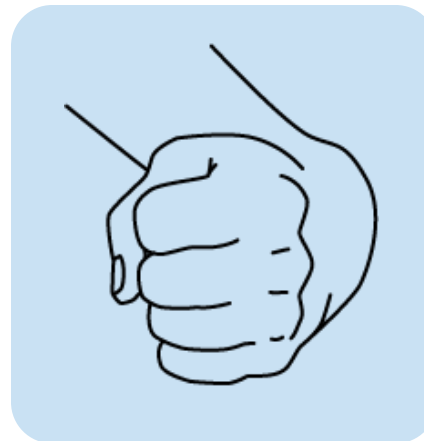
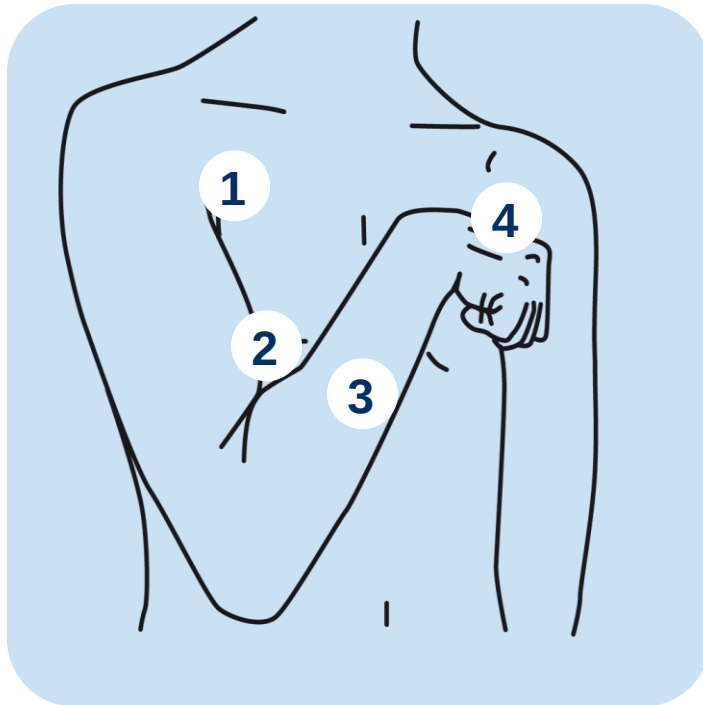


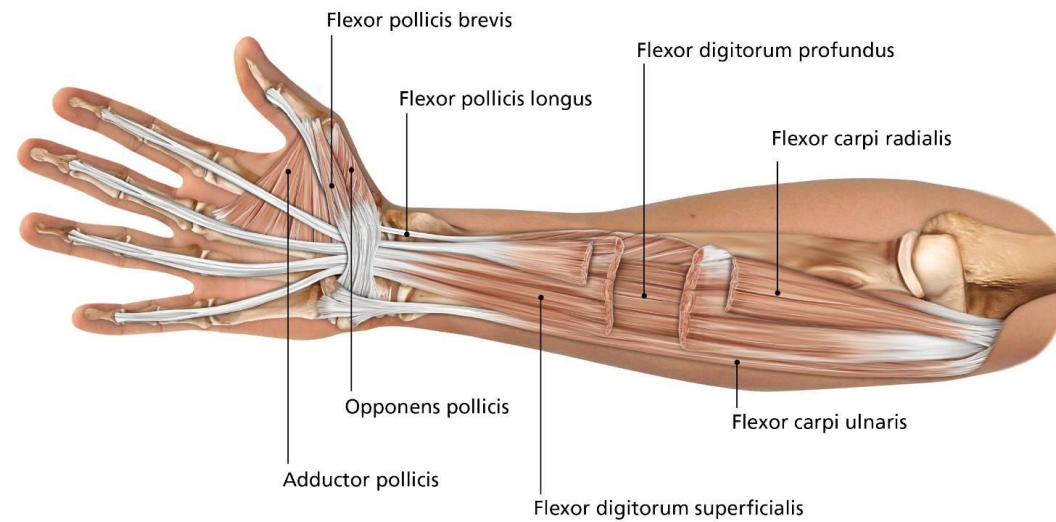
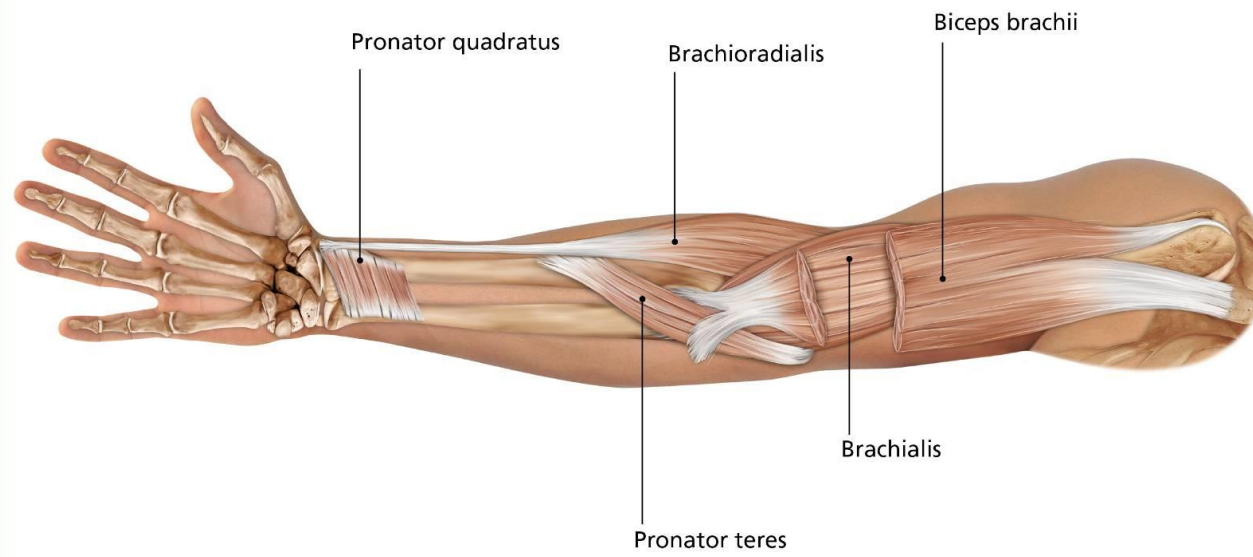
Spasticitet i arm-hånd



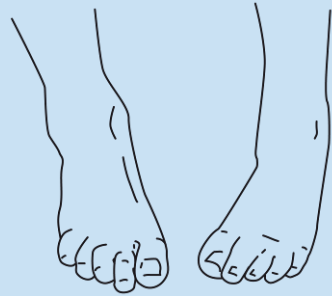
Typisk arm-hånd spasticitet

- 1) Indadtrukket, indadroteret skulder
- 2) Bøjet albue
- 3) Proneret underarm
- 4) Bøjet håndled og fingre

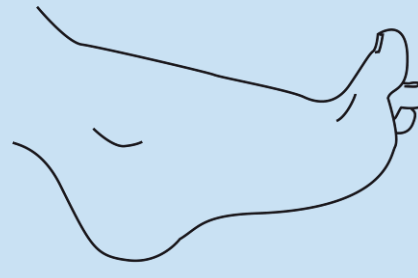




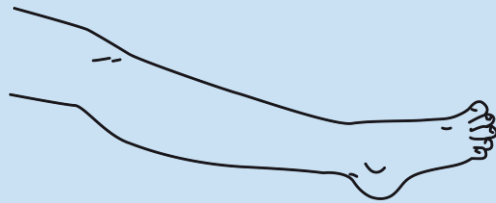
Spasticitet i ben-fod



Equinovarus
Deformitet (inversion)



Striatal tå



Knæ extension



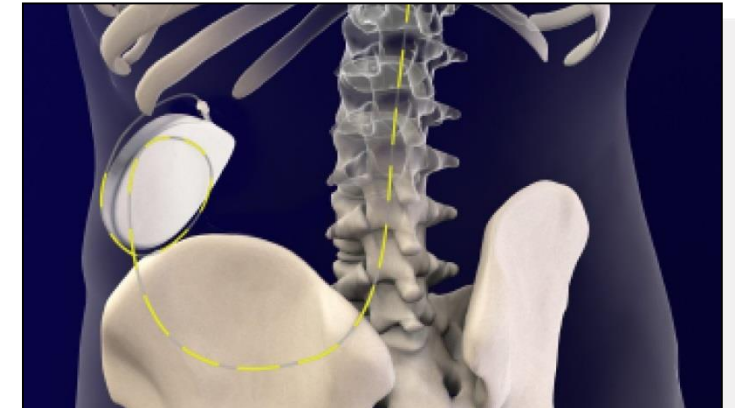
Knæ flexion



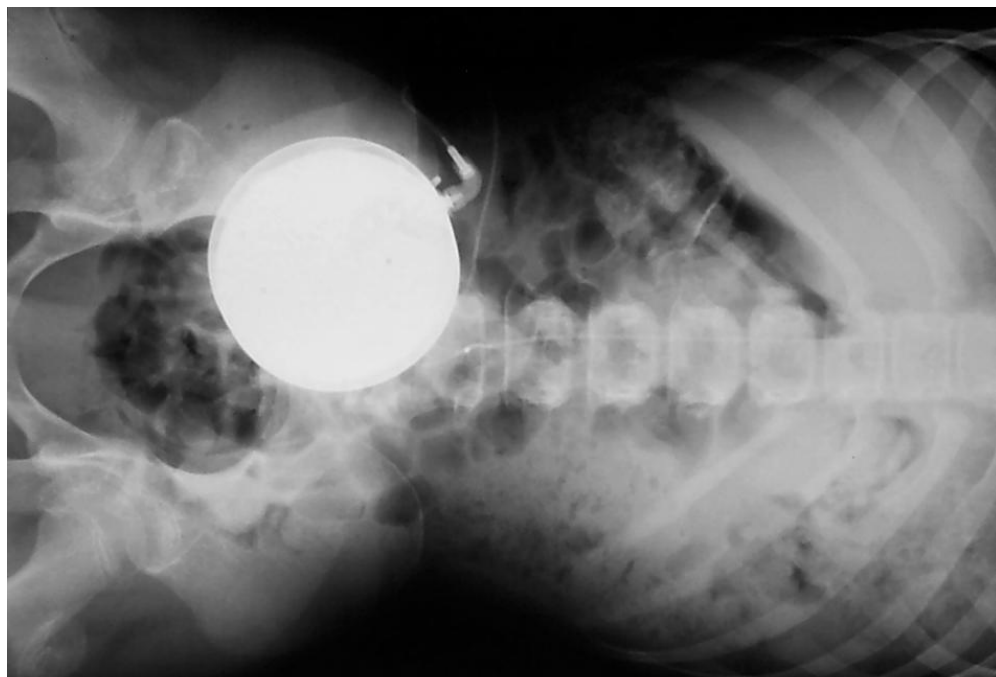
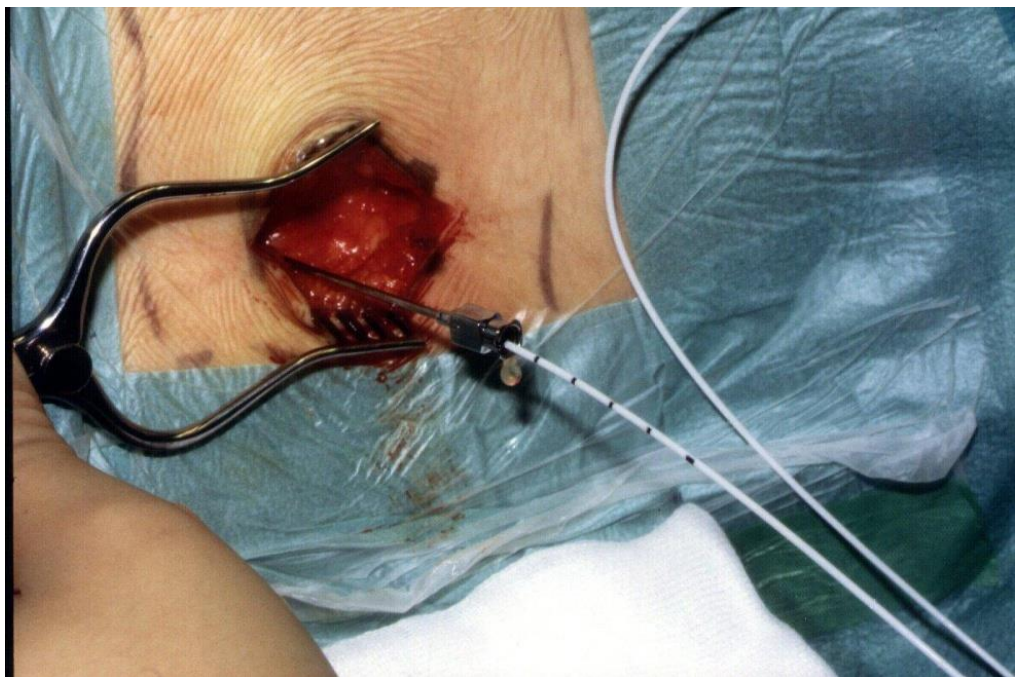
Adduktor
spasticitet

Baklofenpumpebehandling *kort fortalt*

- Målrettet behandling mod svær og udbredt spasticitet i benene, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med andre behandlinger
- Princip: Lille dosis Baklofen på rette sted => stor effekt og minimering af bivirkninger
- Implanterbar, programmerbar pumpe administrerer baklofen direkte i rygmarvsvæsken

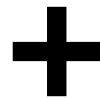






Baklofenpumper og MR-scanning

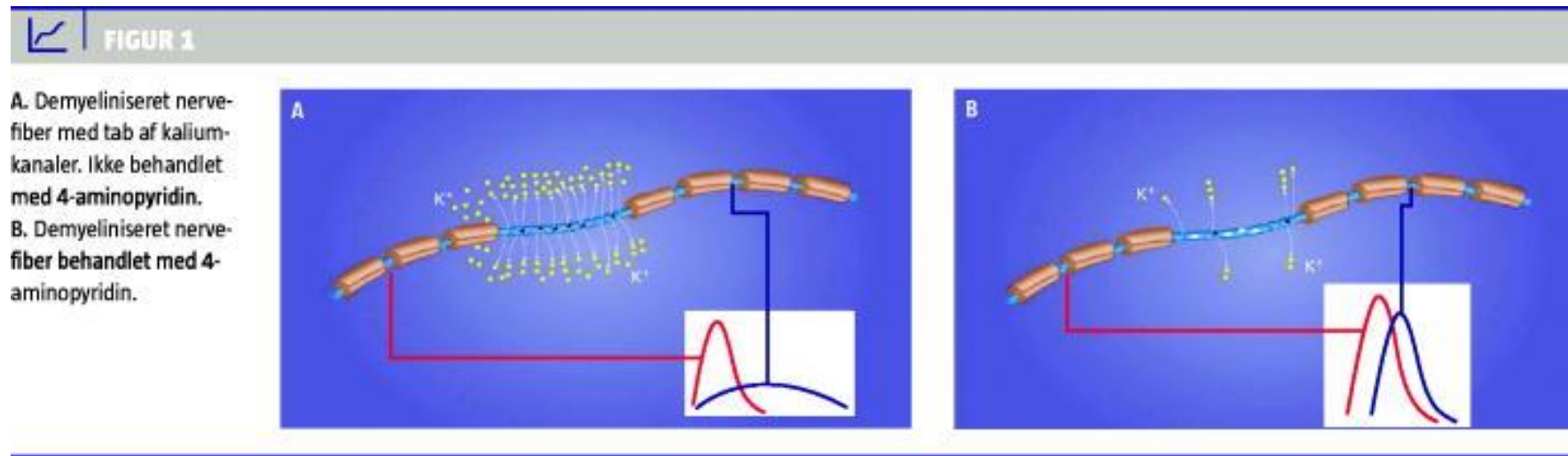
- **Patienter med baklofenpumper kan MR-scannes uden problemer**
- Elektroniske pumper skal kontrolleres (indstillingen/dosering) efter MR-scanningen!



Gangfunktion – medicinsk behandling

Fampyra

- Hæmmer af spændingsafhængig kaliumkanaler => øger aktionspotentialets varighed og amplitude. D.v.s. beskadigede nervebaner får bedre funktion. Bedrer nerveimpulsudbredelsen i beskadigede nerver
- Øger ganghastigheden, bedring af gangfunktionen
- Effekt hos ca. 40 %



Indikation

- MS og reduceret gangfunktion
 - (EDSS 4-7, dvs. bevaret, men reduceret gangevne, gangdistance max. 500 m før behov for hvil eller hjælpemidler/støtte)

Kontraindikation

- Epilepsi / krampeanfald
- Nedsat nyrefunktion
- Graviditet

Behandlingsstart og test / afprøvning

Neurolog

Indikation
Information
Samtykke

Ordineres og
udleveres til
14 dages
beh.

Behandlings-
indikation
(RADS**-
kriterier)

MS-
sygepl.

EKG
Blodpr.

Information
MSWS-12*
Gangtest
(T25FW)

Opfølgning
MSWS-12
Gangtest
(T25FW)

Patient

MSWS-12
Fampyra 10 mg x 2 dgl.



MS-klinik

Besøg 1

MS-klinik

Besøg 2

2 uger

MS-klinik

Besøg 3

*MSWS-12 er et spørgeskema om mobilitetsbesvær

**RADS = Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

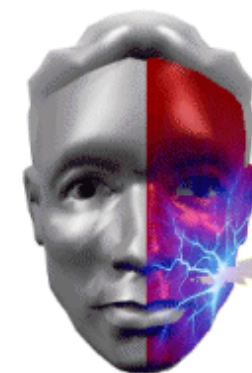
RADS-kriterier for Fampyra

- MS med reduceret gangfunktion (EDSS 4-7)
- 14 dages test (i stabil fase, ikke i attack), positiv hvis
 - Gangtest (T25FW) forbedret med ≥ 20 %
 - Og MSWS-12 score reduceret ved ≥ 4 points
 - Hvis markant klinisk effekt på dagligdags funktionsniveau er det nok at *enten* T25FW *eller* MSWS-12 er positiv
- Re-evaluering x 1 årligt

Smerter – medicinsk behandling



- Neuropatiske smerter
 - Antiepileptika (fx. carbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrigen...)
 - Antidepressiva (tricycliske antidepressiva og duloxetin)
 - dronabinol (Marinol)
 - morfika (bruges sjældent, sidste valg)
- Trigeminus neuralgi
 - carbamazepin og andre epilepsipræparater, evt. kirurgi
- Smerter sekundære til MS (spasticitet, muskuloskeletale smerter...)
- Smerter uden relation til MS
 - Behandles som andre "almindelige" smerter



Blæreforstyrrelser – medicinsk behandling



Overaktiv blæredysfunktion

- Blæredæmpende medicin
 - Antikolinergica (Tablet Detrusitol, Vesicare, Emselex, Spasmolyt, Toviaz...)
 - Selektiv β 3-adrenoceptoragonist (Tablet Betmiga)
 - Botulinum toxin (Botox)

Tømningsbesvær / startbesvær

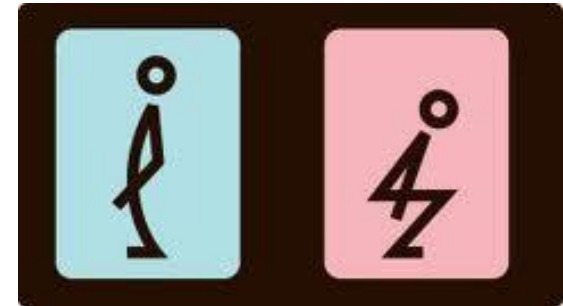
- Afslapning af blærelukkemusklens med
 - Alfablokkere (Tablet Carduran, Omnic, Sinalfa...)

Natlige vandladninger

- Desmopressin til natten kan reducere urinproduktionen (Tablet Minirin)

Gentagne blærebetændelser

- Haiprex 1 g x 2 dgl. (urinvejsdesinficerende)
- Evt. langtids lavdosis antibiotika (fx alternerende Nitrofurantoin, Trimopan, Selexid)



Tarm/afføring – medicinsk behandling

- Obstipation, tømningsbesvær
 - Diverse laxantia / afføringsmidler fx lactulose, macrogol (Movicol)
 - Suppositorier / Klysma fx Glyoktyl, Klyx
- Inkontinens
 - Peristaltikhæmmende (loperamid, fx. Imodium)

Sexuel dysfunktion – medicinsk behandling

- Impotens / erektil dysfunktion
 - Tablet-behandling (PDE-5-hæmmere)
 - Viagra, Cialis, Levitra
 - Injektionsbehandling
 - Caverject, MUSE
- Behandling af spasticitet, smerter, blæredysfunktion osv.

Forskningsnyheder – og opdatering på nye behandlinger

Udvalgte emner

1. Eksempler på kommende (forventede) forebyggende behandlinger
 - a. Ocrelizumab
 - b. Cladribin
 - c. Biotin
2. Stamceller (AHSCT)
3. D-vitamin, Fedme, Tobak...

Ocrelizumab (Ocrevus)

- B-celler har vigtig betydning i sygdomsprocessen ved MS
- Ocrelizumab er et monoclonalt antistof, der rammer CD20+ celler (B-lymfocytter)
- Gives som drop i blodåre på dag 1 + 15 og herefter en gang hver 24. uge.
- Dokumenteret effekt i store kliniske studier med
 - RRMS (To identiske studier OPERA I og OPERA II)
 - **PPMS** (ORATORIO-studiet)
- Forventes godkendt i 2017

ORIGINAL ARTICLE

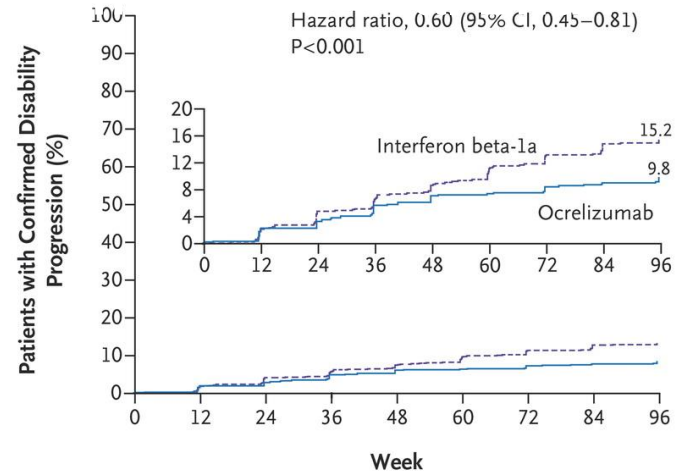
Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis

S.L. Hauser, A. Bar-Or, G. Comi, G. Giovannoni, H.-P. Hartung, B. Hemmer,
F. Lublin, X. Montalban, K.W. Rammohan, K. Selmaj, A. Traboulsee,
J.S. Wolinsky, D.L. Arnold, G. Klingelschmitt, D. Masterman, P. Fontoura,
S. Belachew, P. Chin, N. Mairon, H. Garren, and L. Kappos,
for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators*

OPERA I+II

- Blindede kontrollerede forsøg med sammenligning af Ocrelizumab med Rebif44 i 96 uger
- 821 + 835 patienter (**RRMS**, 18-55 år, EDSS 0-5,5, 1 attack indenfor seneste år eller 2 indenfor seneste 2 år)
- Efter lodtrækning behandlet med Rebif44 eller ocrelizumab i.v. (drop i blodåre) hver 24 uge (og matchende placebo)
- Resultater:
 - Attackrate 46 % og 47 % lavere i ocrelizumab behandlede grupper
 - Vedholdt progression over 12 og 24 uger 40 % lavere i ocrelizumab behandlede grupper
 - MR: kontrast-opladende læsioner 95 % lavere og nye eller forstørrede læsioner 77-83 % lavere i ocrelizumab behandlede grupper

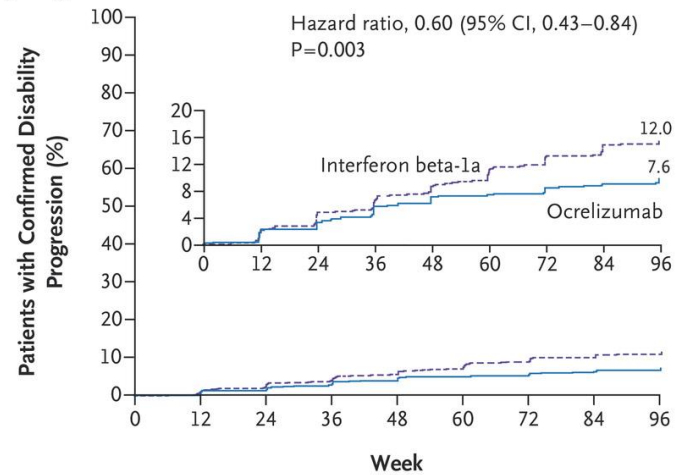
A Disability Progression (Confirmed at 12 Wk)



No. at Risk

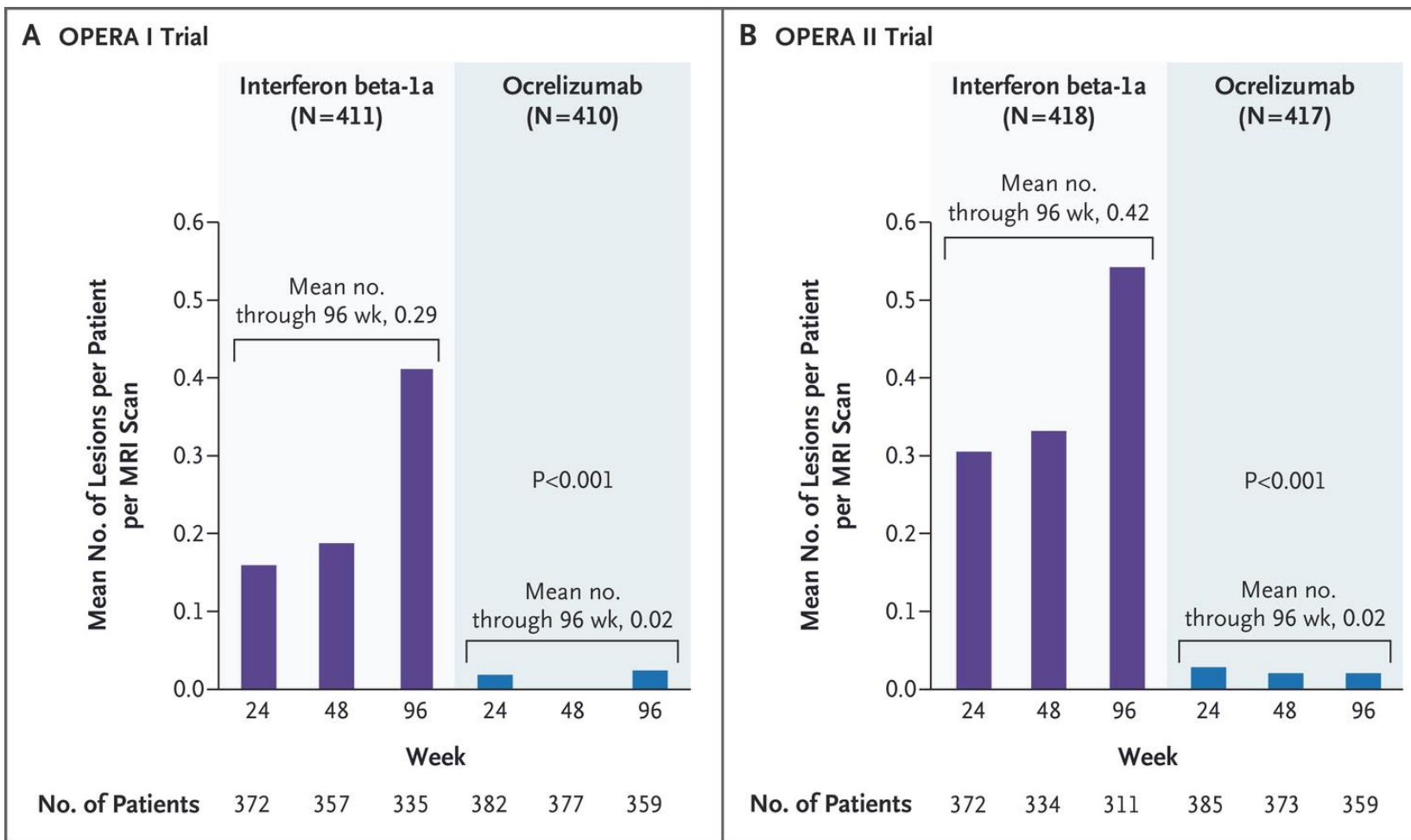
Interferon beta-1a	829	784	741	696	665	632	608	583	449
Ocrelizumab	827	795	765	737	716	702	688	672	526

B Disability Progression Confirmed at 24 Wk



No. at Risk

Interferon beta-1a	829	785	747	705	677	644	622	600	466
Ocrelizumab	827	797	772	748	731	717	704	688	540



ORATORIO studiet

- Blindet kontrolleret lodtrækningsforsøg, sammenligning af Ocrelizumab med placebo
- 732 patienter (**PPMS** i < 10 år, hvis EDSS < 5,0 ellers i <15 år; EDSS 3-6,5; forhøjet IgG-Index eller oligoklonale bånd i rygmarvsvæsken)
- Resultater:
 - 12 ugers vedholdt progression hos 32,9 % i ocrelizumab gruppen mod 39,3 % i placebo
 - 24 ugers vedholdt progression hos 29,6 % i ocrelizumab gruppen mod 35,7 % i placebo
 - Reduceret mængde T2-læsioner på MR ocrelizumab gruppen mod øget i placebo

Cladribin (Movectro)

- B og T celler (lymfocytter / hvide blodlegemer) har vigtig betydning i sygdomsprocessen ved MS
- Cladribin er et lille molekyle med markant effekt på immunsystemet. Medfører en hurtig og langvarig (måneder til år) reduktion i CD4+ og CD8+ T-celler og en reduktion i flere immunfremmende signalstoffer.
- Gives som tabletter dag 1, 5, 9, 13 og gentaget efter 48 uger
- Dokumenteret effekt i store kliniske studier med
 - RRMS (CLARITY studiet)
 - Debut af demyeliniserende sygdom (CIS) (ORACLE MS studiet)
- Forventes godkendt i 2017 (-18)

Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis



*Gavin Giovannoni, Stuart Cook, Kottil Rammohan, Peter Rieckmann, Per Soelberg Sørensen, Patrick Vermersch, Anthony Hamlett, Vissia Viglietta, Steven Greenberg, on behalf of the CLARITY study group**

Summary

Background On the basis of various clinical and MRI measurements, the phase 3 Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally (CLARITY) study in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) showed that short-course oral treatment with cladribine at cumulative doses of 3·5 and 5·25 mg/kg over 96 weeks was more effective than placebo. Achieving sustained freedom from disease activity is becoming a viable treatment goal in RRMS; we therefore aimed to assess the effects of cladribine on this composite outcome measure by doing a post-hoc analysis of data from the CLARITY study.

Lancet Neurol 2011; 10: 329–37

Published Online

March 11, 2011

DOI:10.1016/S1474-4422(11)70023-0

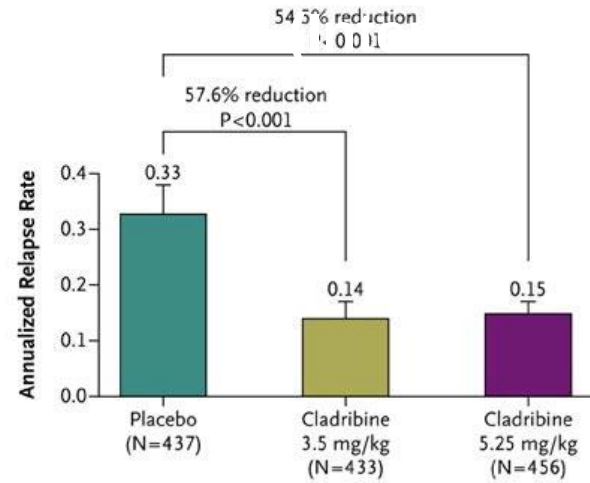
See [Comment](#) page 293

— — — — —

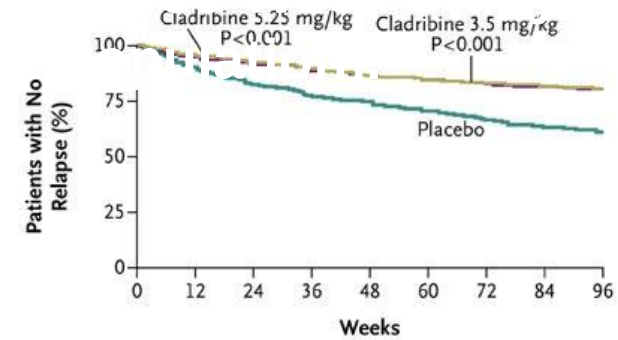
CLARITY studiet

- Dobbelt-blindet placebokontrolleret lodtrækningsstudie af 96 ugers varighed
- 1326 patienter (RRMS; EDSS 0-5,5; mindst 1 attack seneste år)
- Lodtrækning (1:1:1) til caldribin 3,5 mg/kg personvægt, cladribin 5,25 mg/kg eller placebo
- Resultater:
 - Årlig attackrate: 0,14-0,15 i caldribin gruppen og 0,33 i placebo (Relativ risikoreduktion på 55-58%)
 - Patienter uden attacker under studiet: 79,7 % og 78,9 % i caldribin grupperne og 60,9 % i placebo
 - 3 måneders vedholdt progression reduceret i cladribin grupperne
 - På MR 86-88 % relativ risikoreduktion i kontrastopladende læsioner og 73-77 % reduktion i aktive T2-læsioner. Reduceret årlig grad af hjerneatrofi (reduktion af hjernestørrelsen) i cladribin grupperne

A Annualized Relapse Rate



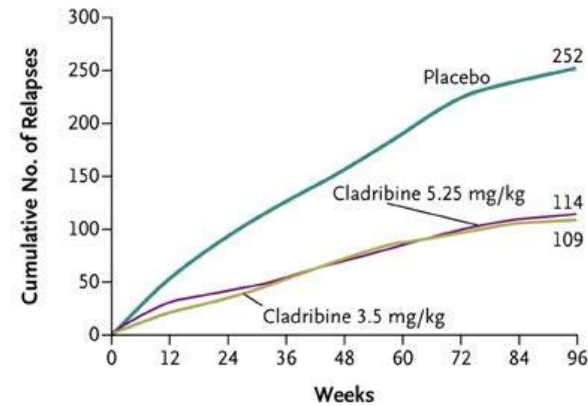
B Time to First Relapse



No. at Risk

Placebo	437	424	399	373	355	333	315	304	304
Cladribine 3.5 mg/kg	433	424	407	389	379	364	355	347	347
Cladribine 5.25 mg/kg	456	447	425	404	388	375	363	350	350

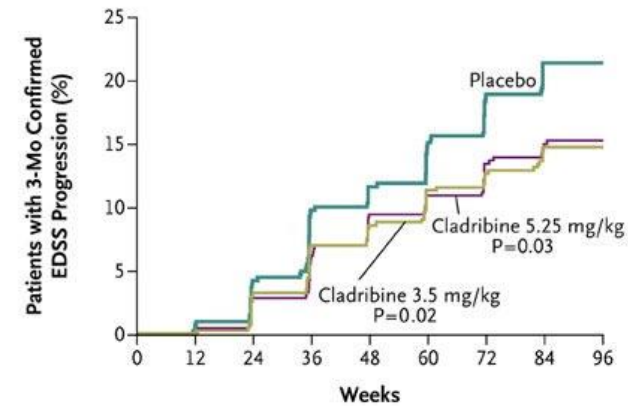
C Cumulative No. of Relapses



No. at Risk

Placebo	50	39	33	30	33	34	17	12
Cladribine 3.5 mg/kg	21	13	19	19	15	9	8	4
Cladribine 5.25 mg/kg	30	11	13	16	14	15	10	5

D Time to Progression



No. at Risk

Placebo	437	424	399	373	355	333	315	304	304
Cladribine 3.5 mg/kg	433	424	407	389	379	364	355	347	347
Cladribine 5.25 mg/kg	456	447	425	404	388	375	363	350	350

ORACLE MS studiet

- Dobbelt-blindet placebokontrolleret lodtrækningsstudie af 96 ugers varighed
- 616 patienter med klinisk isoleret syndrom (CIS)(Symptomdebut < 75 dage før deltagelse; EDSS 0-5; mindst mindst 2 klinisk stumme læsioner på MR)
- Lodtrækning (1:1:1) til caldribin 3,5 mg/kg personvægt, cladribin 5,25 mg/kg eller placebo
- Resultater:
 - Andel konverteret til klinisk sikker MS (dvs attack nr. 2) på 96 uger: 13-15 % i cladribin grupperne mod 34 % i placebo
 - På MR færre kontrastopladende samt nye eller forstørrede T2-læsioner

Biotin

MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study

Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group

Multiple Sclerosis Journal

2016, Vol. 22(13) 1719–1731

DOI: 10.1177/
1352458516667568

© The Author(s), 2016.



Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

- Biotin er et naturligt forekommende B-vitamin (vitamin B7)
- Studier har vist en mulig effekt af høj-dosis biotin på MS
- Studie: MD1003 (high-dose biotin) mod progressiv MS
- Dobbeltblindet placebokontrolleret lodtrækningsstudie. Tablet HD Biotin 100 mg x 3 dgl. overfor placebo. (Randomisering 2:1)
- 12 måneders varighed efterfulgt af 12 måneder open-label med HD Biotin til alle.
- 154 patienter (18-75 år; PPMS eller SPMS; EDSS 4,5-7; spastik lammelse af benene; progression over seneste 2 år målt ved EDSS-stigning)
- Resultat:
 - Forbedring: 13 patienter (12,6%) med reduceret EDSS (n=10) og/eller 20% forbedret T25FW (n=5) i biotin gruppen mod 0 i placebo ved tid 9 måneder bekræftet ved 12 måneder.
 - Forværring: 13,6 % i placebogruppen og 4,2% i biotin gruppen havde progression/EDSS-stigning ved tid 9 måneder bekræftet ved 12 måneder. Tilsv. Tal efter 18/24 måneder var 31,7 % hhv. 9,9 %

Stamcellebehandling

- Forskellige typer af stamceller
- Stamceller fra knoglemarv
 - Mesenchymale stamceller
 - Immunregulerende effekt og støttefunktion
 - Internationalt behandlingsforsøg pågår
 - Blodstamceller
 - Intensiv immunsuppression
 - Eksperimentel behandling på bl.a. Rigshospitalet
- Neurale stamceller

AHSCT

Autolog Hæmatopoetisk StamCelle Transplantation

Rigshospitalet. Standardindikationer for behandling: Aggressiv attackvis MS

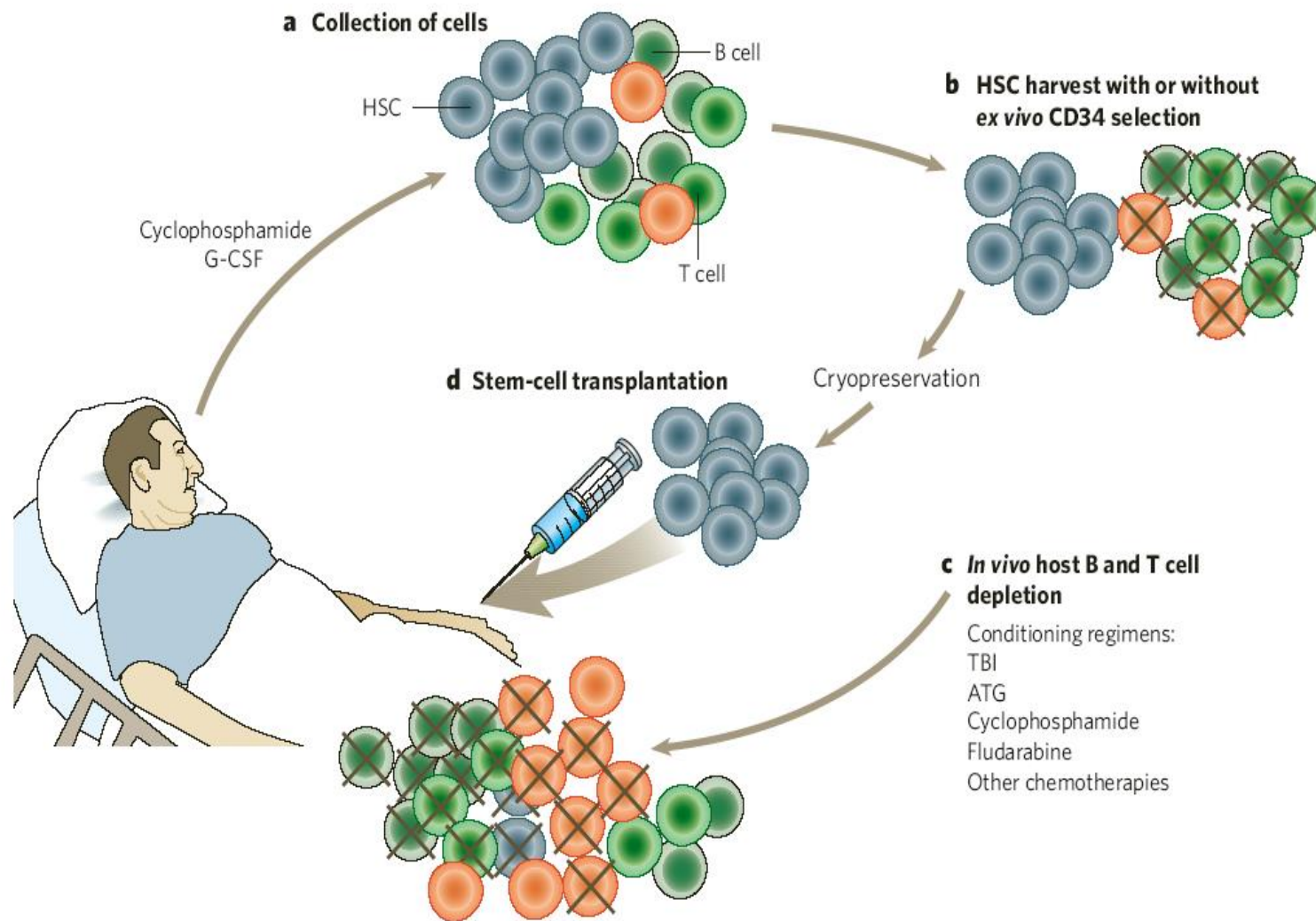
Vejledende **inklusionskriterier**:

1. Aggressiv attackvis MS, typisk karakteriseret ved: a) Svære invaliderende attacker og betydelig MR aktivitet hos ubehandlede b) Mindst to alvorlige, dokumenterede attacker og typisk MR aktivitet på 1. linje behandling c) Dokumenteret alvorligt attack og typisk MR aktivitet på 2. linje behandling
2. Alder 18-50 år
3. Expanded disability status scale (EDSS) 3,0-6,0 (inkl.)

Eksklusionskriterier:

1. Progressiv MS.
2. Det må i hvert enkelt tilfælde overvejes, om tidligere eller aktuel immunsupprimerende eller immunmodulerende behandling kontraindicerer den planlagte behandling
3. Perfomancescore > 2
4. LFU med diffusionskapacitet mindre end 40%
5. Hjertheinsufficiens med LEVF > 45%
6. Flere fysiske handikap, der øger risikoen for procedurerelateret mortalitet

Autolog hæmatopoetisk stamcelletransplantation



Resultater med autolog stamcelle transplantation

Positive effekter

- Aktive læsioner forsvinder
- Ingen nye MR læsioner
- Næsten ingen nye attakker
- EDSS stabil eller bedret

Problemer

- Mortalitet 2-8% i ældre undersøgelser
- Fortsat progression og attakker hos nogle patienter
- Fortsat hjerneatrofi de første år
- Bedst egnet hos unge tidligt i forløbet?



Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial

Harold L Atkins, Marjorie Bowman, David Allan, Grizel Anstee, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Isabelle Bence-Bruckler, Paul Birch, Christopher Bredeson, Jacqueline Chen, Dean Fergusson, Mike Halpenny, Linda Hamelin, Lothar Huebsch, Brian Hutton, Pierre Laneuville, Yves Lapierre, Hyunwoo Lee, Lisa Martin, Sheryl McDiarmid, Paul O'Connor, Timothy Ramsay, Mitchell Sabloff, Lisa Walker, Mark S Freedman

Summary

Background Strong immunosuppression, including chemotherapy and immune-depleting antibodies followed by autologous haemopoietic stem-cell transplantation (aHSCT), has been used to treat patients with multiple sclerosis, improving control of relapsing disease. We addressed whether near-complete immunoablation followed by immune cell depleted aHSCT would result in long-term control of multiple sclerosis.

Lancet 2016; 388: 576–85

Published Online

June 9, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30169-6)

[S0140-6736\(16\)30169-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30169-6)

- Single-arm fase 2 studie udført på 3 hospitaler i Canada.
- Studiestart i år 2000
- 24 patienter med meget aktiv MS
 - 18-50 år
 - Vedvarende klinisk sygdomsaktivitet (2 svære angreb seneste år eller 3 de seneste 2 år eller progression mindst 1 EDSS-points seneste 1½ år) trods medicinsk forebyggende behandling i > 1 år
 - EDSS 3-6
- Procedure
 - Stamcelle mobilisering med cyclofosmid + filgrastim
 - Autolog CD34 selekteret hæmatopoietisk stamcellegraft
 - Immunablation (busulfan + cyclofosamid + anti-thymocyt globulin
 - AHSCT

Resultater

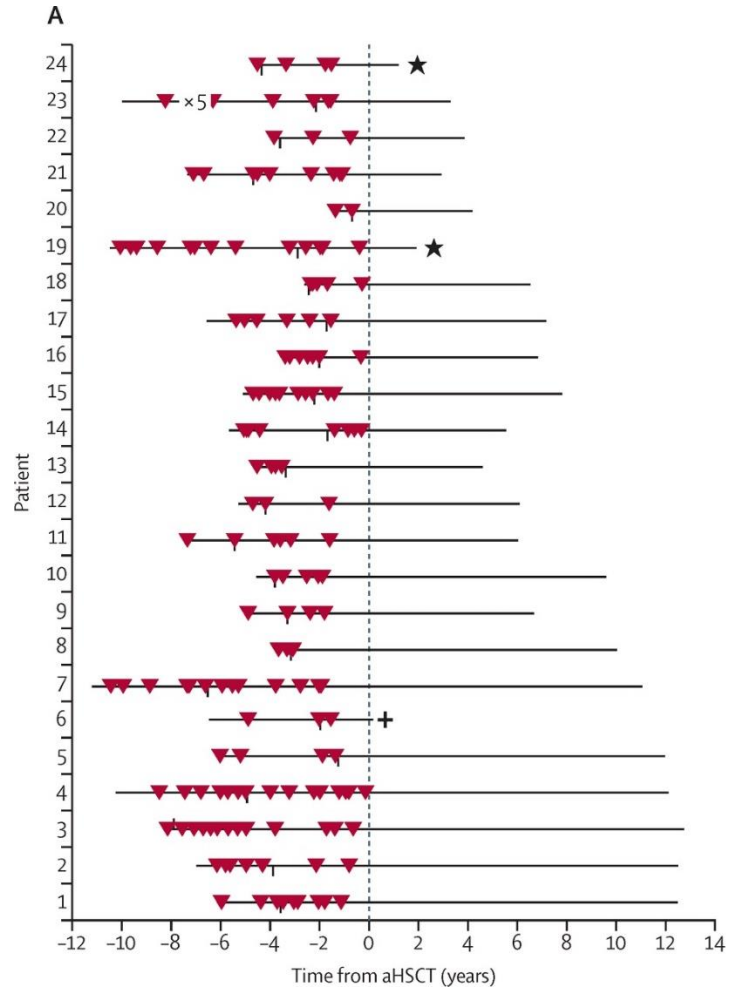
- Før behandling:
 - 167 angreb/140 patientår (gennemsnit 1,2 angreb/år)
 - 188 kontrast-opladende læsioner på 48 MR-scanninger
- I opfølgningsperioden (3,9-12,7 år; median 6,7 år) efter behandling:
 - 3 år efter beh. **havde 69,6% ingen tegn på sygdomsaktivitet** (ingen angreb, ingen nye eller opladende læsioner på MR og ingen EDSS-progression). 7 patienter havde progression
 - **Angreb: Ingen**, dvs. 0/179 patientår
 - **MR-aktivitet: Ingen** opladende læsioner eller nye T2-læsioner på 324 MR-scanninger. Normalisering af graden af atrofiudvikling (hjerneskumpning pr. år)
 - 35% havde vedvarende EDSS forbedring
- *Indlæggelsesvarighed i forb. m. behandlingen: 21-170 dage (median 29 dage)*
- *1 patient døde af behandlingen*
- *6 patienter udviklede sekundær anden autoimmunsygdom (5 med sygdom i skjoldbruskkirtelen/stofskiftesygdom; 1 med immune trombocytopeni/destruktion af blodplader medførende blødningstendens). Alle kunne behandles.*

Attakker og MR-aktivitet før og efter AHSCT

Start ved diagnose

Trekant = attack

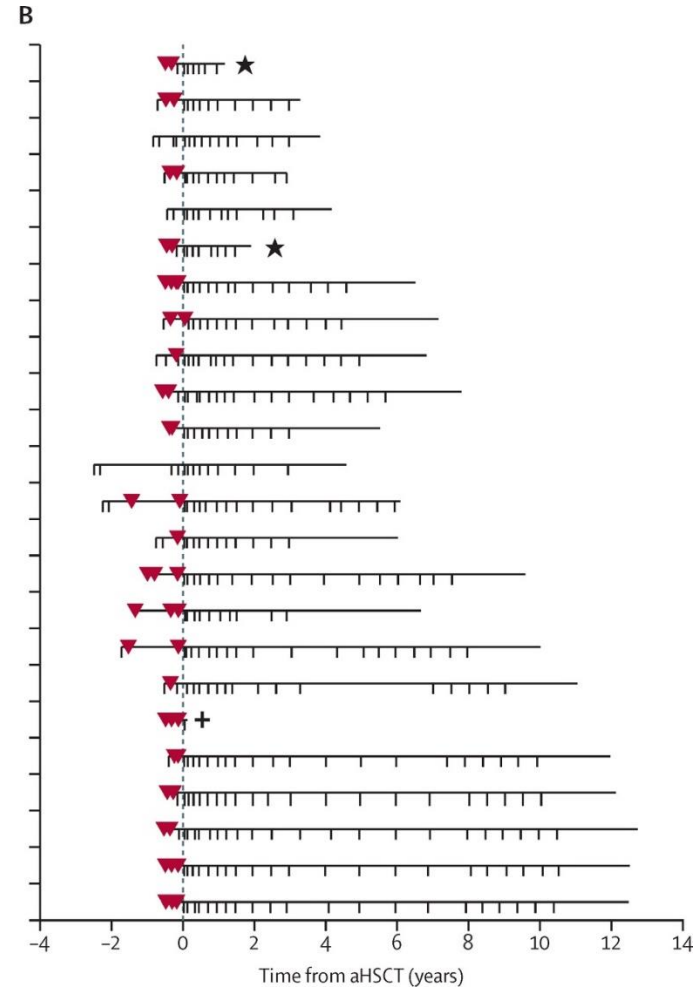
Mærke = Vedv. EDSS 3



Start ved første studie MR

Trekant = MR med kontrastopladende læsion og/eller ny T2 læsion

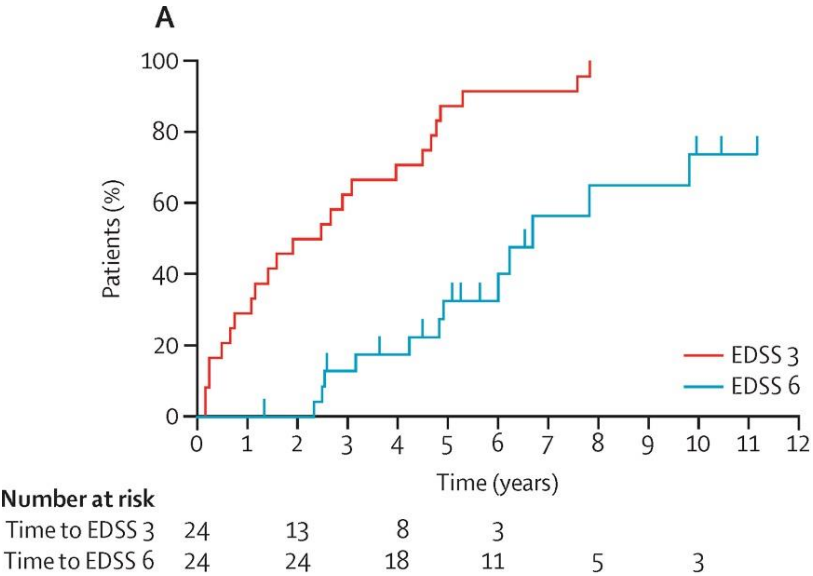
Mærke = MR uden aktivitet



Handicapudvikling/EDSS-progression før og efter AHSCT

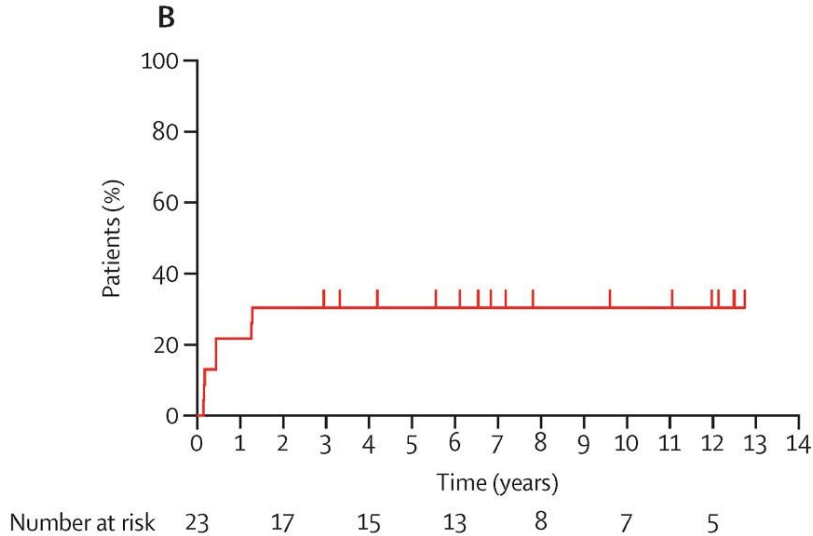
A

Tid fra MS-diagnose til EDSS 3 hhv. 6

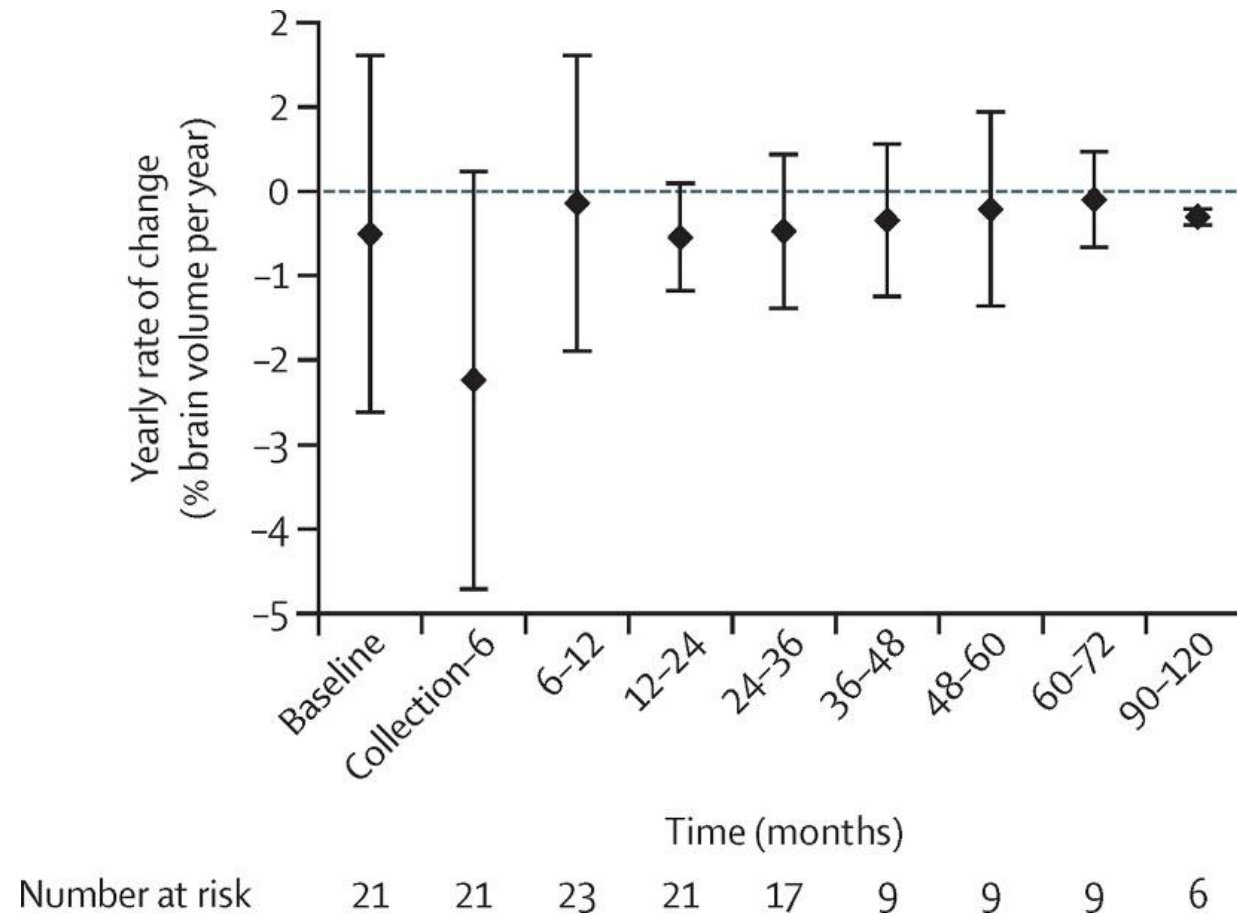


B

Tid fra AHSCT til akkumuleret vedholdende EDSS-stigning/progression



Årlig grad af hjerneatrofi (skrumpning) før og efter AHSCT



BMI og MS risiko



Et svensk population-based case-control studie

- 1571 cases and 3371 kontroller
- Personer med BMI over 27 kg/m² ved 20 års alderen havde dobbelt så høj risiko for udvikling af MS sammenlignet med normalvægtige personer
- Konklusion: Høj BMI før 20 års alderen er associeret med øget risiko for MS hos både kvinder og mænd

Hedström et al. Multiple Sclerosis, 2012

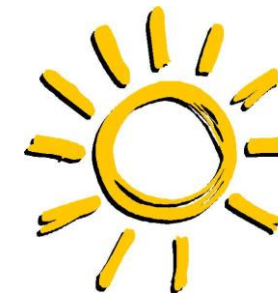
Et dansk studie • 302.043 børn (7-13 years) - fra "Copenhagen school health records" – blev undersøgt for sammenhæng mellem BMI og udvikling af MS

- 774 udviklede MS (501 piger og 273 drenge)
- For piger (7-13 år) • Stigning med 1 enhed i BMI var associeret med øget risiko for MS • Associationen var svagere hos drenge
- Konklusion: Høj BMI i barnealderen øger risikoen for MS

Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. Mult Scler. 2013



Vitamin D og sol



- D-vitamin og solesponering synes at have betydning for udvikling og forløb af MS
- Personer med højt D-vit. har lavere risiko for at udvikle MS end personer med lavt D-vit.
- Sammenhæng mellem D-vit. og attackrisiko hos personer med MS
- Vitamin D er involveret i mange processer i immunsystemet

- Vitamin D3 >75nM (vs. <75nM) medfører signifikant reduktion i MS risiko
Salzer J et al, Neurology 2012; 79:2140 - 2145
- Lavt Vitamin D3 er signifikant associeret med MS risiko hos patienter med CIS (clinically isolated syndrome)
Martinelli V et al, Mult.Scler 2013, Jul 8
- For hver 10nM øgning i Vitamin D3 niveau hos RRMS patienter ses op til 12% reduktion i attackforekomst
Simpson S, Taylor B et al, Ann Neurol . 2010; 68: 193 - 203
- Add-on behandling med vitamin D3 (500µg/uge) til IFN-beta medfører signifikant reduktion i MRI aktivitet (Gd-opladende læsioner)
Soilu - Hänninen M et al. JNNP, 2012 ;83(5): 565 - 71



Tobak



- Tobak øger risikoen for MS
- Relativ risiko for MS blandt rygere = 1,5 -1,8
- Positiv dosis-respons sammenhæng
- Association mellem tidlig MS og tobaksrygende forældre
- MS + rygning giver større risiko for udvikling fra RRMS til SPMS

Betyder påvirkning af risikofaktorer noget for sygdomsprogression?

MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

Systematic Review

A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis

Susanne Hempel, Glenn D Graham, Ning Fu, Elena Estrada, Annie Y Chen, Isomi Miake-Lye, Jeremy N V Miles, Roberta Shanman, Paul G Shekelle, Jessica M Beroes and Mitchell T Wallin

Multiple Sclerosis Journal

2017, Vol. 23(4) 513–524

DOI: 10.1177/
1352458517690271

© The Author(s), 2017.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

A systematic review of the effect of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis

Hempel S et al

Multiple Sclerosis Journal 2017, 23 (4): 513-524

Et litteraturstudie med undersøgelse af om der er dokumentation for effekt på MS-sygdomsprogression ved påvirkning af risikofaktorer.

- **Fysisk træning** (aerob træning, styrketræning, fysioterapi)
 - 18 kontrollerede studier
 - Varighed 2-26 uger
 - Ingen effekt på sygdomsprogression
- **Kost/diæt** (fedtsyrerindtag)
 - 9 kontrollerede studier
 - Varighed 6-30 måneder
 - Ingen effekt på sygdomsprogression
- **D-vitamin tilskud**
 - 6 kontrollerede studier
 - Varighed 6-24 måneder
 - 23-68 patienter
 - Ingen signifikant effekt på sygdomsprogression (dog en trend mod en lille effekt)

Tak for i dag
og kom godt hjem