

# Multipel sklerose

## Dansk Selskab for Forskning i Multipel Sklerose (DAREMUS)

Overlæge Mads H. Ravnborg

Forskning i multipel sklerose (MS) blev i løbet af 1990'erne oprustet kraftigt i kølvandet på påvisningen af  $\beta$ -interferons positive effekt på sygdomsforløbet. I Danmark blev det i 1996 besluttet, at de nye behandlinger skulle varetages af neurologiske afdelinger. Dette har bevirket, at de neurologiske ambulatorier blev åbnet for regelmæssig kontrol af skleroseramte, hvilket har medført en forbedret service og en styrkelse af mulighederne for at rekruttere patienter til videnskabelige undersøgelser.

Multipel sklerose er en kronisk inflammatorisk sygdom i centralnervesystemet af formodet autoimmun natur. Sygdommens årsag er ukendt, men den fremherskende teori er, at dele af immunsystemet, efter at være aktiveret af ikkeidentificerede vira, krydsreagerer med epitoper på myelinmembranernes overflade. I de seneste års neuropatologiske forskning er der påvist mindst fire forskellige typer af inflammatoriske læsioner i hjernevæv fra MS-patienter. Den enkelte patient har en og samme type læsioner, hvilket er med til at forklare den udtalte heterogenitet i patientpopulationen. Disse data rejser blandt andet mistanke om, at primær progressiv MS er en oligodendrocytopati med sekundær inflammation, hvilket kan forklare, at denne forløbsform er refraktær over for antiinflammatorisk behandling. I forbindelse med den akutte inflammatoriske proces beskadiges aksonerne i varierende grad. Mens oligodendrocytforstadier giver et vist po-

tentiale for remyelinisering og dermed funktionsforbedring efter angreb, medfører aksontab permanente skader.

Der er tre  $\beta$ -interferon-præparater på markedet med hver sit doseringsmønster. Effekten af  $\beta$ -interferon er moderat, idet behandlingen reducerer antallet af angreb og udviklingen af permanente neurologiske deficit med ca. 30%. Siden tilkom et andet behandlingsprincip i form af glatiramer, et syntetisk polypeptid, som formentlig inducerer immunologisk tolerans og dermed dæmper inflammationen. Dette stof reducerer angrebshyppigheden i samme grad som  $\beta$ -interferon.

Et væsentligt problem ved  $\beta$ -interferon-behandlingen har vist sig at være udviklingen af neutraliserende antistoffer. Derfor testes  $\beta$ -interferon-behandlede patienter for antistoffer hvert halve år. Et nyt landsdækkende projekt skaber grundlag for fælles standard for håndtering af patienter med høje neutraliserende antistoftitre: Blodprøver, der er udtaget 10-12 timer efter  $\beta$ -interferon-injektion, indsendes til Neuroimmunologisk Laboratorium på Københavns Sclerosecenter på Rigshospitalet til analyse for genaktivering ved måling af MxA-RNA, en ud af hundreder af genprodukter, som induceres af  $\beta$ -interferon. Findes der ingen stigning i MxA-RNA, er  $\beta$ -interferon virkningsløst, og behandlingen bør stoppes.

To store fase III-undersøgelser af en ny behandlingsform er tæt på at afsluttes. Stoffet, som i studieperioden har båret navnet Antegren, er et monoklonalt antistof, der er rettet mod VLA4, et adhæsionsmolekule på overfladen af aktiverede lymfocytter, som gør det muligt for disse at adhærere til endotelet for siden at trænge ud i det omgivende væv. Denne diapedese er en væsentlig mekanisme i udviklingen af inflammation. Lymfocytter, som er »imprægneret« med Antegren kan ikke adhærere til karvæggen, hvorved inflammationen begrænses. Antegren gives intravenøst en gang om måneden. Foreløbig foreligger der kun etårsdata, som viser en reduktion af angrebshyppigheden med 68% i forhold til placebo og relativt få og acceptable bivirkninger. Den væsentligste usikkerhed knytter sig til eventuelle bivirkninger ved længere tids behandling. Stoffet er netop blevet godkendt af Food and Drug Administration (FDA) og markedsført i USA under navnet Tysabri på betingelse af at også toårsdata viser sig at være positive. Disse forventes offentliggjort i marts 2005, og Tysabri vil formentlig være tilgængeligt i Europa i løbet af efteråret 2005.

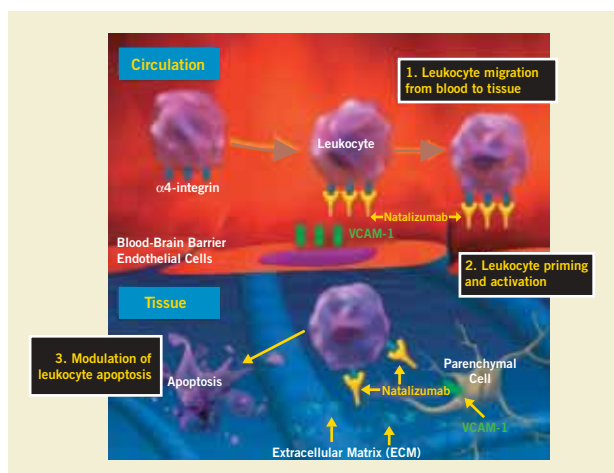


Illustration af mekanismen bag Antegrens antiinflammatoriske effekt. Det monoklonale immunglobulin G (IgG) bindes til VLA4 på overfladen af lymfocytterne, hvorved kontakten mellem VLA4 og dets ligand, VCAM, på endotelet forhindres. Såfremt Antegren trænger ud igennem blod-hjerne-barrieren, kan det interferere med den inflammatoriske proces i vævet (publiceres med tilladelse fra Biogen-Iddec).

Korrespondance: Mads H. Ravnborg, Klinik for Neurofysiologi NF, Neurocentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: mads.ravnborg@rh.hosp.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet