

# MS-TAUDIN LÄÄKEHOITO

Tiina Mustonen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/  
Neurologia

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MUSTONEN TIINA: MS-taudin lääkehoito

Opinnäytetyö 45 sivua

Tutkielman ohjaaja: professori Anne Remes

Heinäkuu 2015

Asiasanat: MS-tauti, lääkehoito, haittavaikutus, teho

MS-tauti on yleisin keskushermoston immunologinen sairaus. Sairastumishuippu on 20–40-vuotiaana. Naisilla tauti on kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä. Tautiprosessille on tyypillistä inflammaatiosta johtuva demyelinaatio sekä neurodegeneraation aiheuttama aksonivaurio. Tauti voidaan jakaa relapsoiva-remittoivaan (RRMS) ja primaaris-progressiiviseen (PPMS). RRMS muuttuu ajan myötä sekundaaris-progressiiviseksi tautimuodoksi (SPMS).

MS-tauti on krooninen, etenevä sairaus eikä siihen toistaiseksi ole parantavaa lääkehoitoa. Lääkehoito perustuu tällä hetkellä pahenemisvaiheiden hoitoon kortisonipulsseilla, immunomoduloiviin lääkkeisiin sekä taudille spesifisten oireiden, kuten spastisuuden, uupumuksen, kivun ja masennuksen hoitoon. Nykyisin MS-taudin kulkua muuntavia, immunomoduloivia hoitoja on yhdeksän erilaista lääkeainetta, joilla on erilaiset turvallisuusprofiilit sekä teho. Lääkehoito on jaettu Käypä hoito -suosituksen mukaan ensimmäisen, toisen ja kolmannen linjan lääkehoitoihin.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää immunomoduloivien lääkehoitojen käyttöä sekä niiden hyötyä ja haittavaikutuksia Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2001–2012 diagnosoiduilla MS-potilailla (n=208). Potilaspapereista kerättiin tieto potilaiden mahdollisista lääkehoidoista, niiden kestoista, lääkävaihtoista sekä vaihdon syistä.

Seuranta-aikana vuosina 2001–2012 MS-taudin diagnoosin saaneille potilaille 67,8 %:lle aloitettiin jokin immunomoduloiva lääkehoito. Suurimmalla osalla (94,3 %) potilaista lääkkeinä käytettiin Käypä hoito -suosituksen mukaisia ensilinjan lääkkeitä (beetainterferoni 1a ja 1b, glatirameeriasetaatti). Ensilinjan lääkehoidon saaneista 54,1 % (n=133) jatkoi lääkkeen käyttöä seuranta-ajan lopussa. Lääkehoidetuista 4,3 %:lle MS-taudin diagnoosin saaneista aloitettiin ensihoidoksi natalitsumabi johtuen potilaiden aggressiivisesta taudinkuvasta. Tutkimuksen perusteella glatirameeriasetaattia käytettiin eniten ja sillä näytti olevan paras hyöty-haittasuhde. Käyttäjillä oli vähiten relapseja sekä lääkkeellä oli vähiten lääkityksen lopetukseen johtavia haittavaikutuksia.

MS-taudin immunomoduloivan hoidon toteutus Kuopion yliopistollisessa sairaalassa näyttää seurailevan hoitosuosituksia, ja iso osa potilaista jatkoi heille aloitettua ensilinjan hoitoa. Yllättävää kuitenkin oli, että yli neljäsosalle potilaista ei ollut aloitettu mitään immunomoduloivaa hoitoa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

MUSTONEN TIINA: Medical treatment of Multiple Sclerosis

Thesis, 45 pages

Tutor: Anne Remes, professor

July, 2015

Keywords: Multiple Sclerosis, medical treatment, effectiveness, adverse effect

Multiple Sclerosis (MS) is the most common inflammatory disease of the central nervous system characterized by demyelination and axonal loss. It affects twice as many women compared to men. The onset of MS occurs in the age of 20–40 years. The disease can be divided to relapsing-remitting MS (RRMS) and primary progressive MS (PPMS) form. During the time course of RRMS typically changes to secondary progressive form (SPMS).

MS is a chronic disease and there is not any healing medical treatment for that. Today the medical treatment can be divided to relapse, disease-modifying and symptomatic treatment. Relapses are treated with methylprednisolone pulses. Disease modifying treatment consists of first-line, second-line and third-line treatment. Today there are together nine different immunomodulative drugs, which have different safety profile and effectiveness.

Our objective was to evaluate the use of the immunomodulative medicine and their benefits and adverse effects. The patients were diagnosed in Kuopio University Hospital during 2001–2012. The information about medication and its length was gathered from the patient files. In addition we gathered information about exchange of the medication and the reasons for that.

During the follow-up-time 2001–2012, immunomodulative treatment was started to 67,8 % of the patients who were diagnosed with MS. Most of them (94,3 %) used the first line treatment (betainterferons, glatirameracetate). 54,1 % (n=133) of the patients who were treated with the first line medicine continued their treatment at the end of the follow-up-time. Natalizumab was initiated for 4,3 % of the MS-patients as the first line therapy because of their aggressive disease. The most common medicine was glatirameracetate and the patients treated with glatiramereacetate was the most well-being with low relapse rate and discontinuation of the treatment due to side-effect.

The use of the immunomodulative medicine in the Kuopio University Hospital seems to follow the treatment recommendations and most of the patients continued their first-line therapy. It was surprising that there were over 25 % of the MS-patients who didn't use any immunomodulative medicine.

# Sisällys

1 JOHDANTO .....	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....	6
2.1 MS-TAUDIN PATOGENEESI .....	6
2.2 EPIDEMIOLOGIA .....	8
2.3 ETIOLOGIA.....	8
2.4 OIREET JA TAUDINKUVA.....	9
2.5 KLIINISESTI ERIYTYNYT OIREYHTYMÄ (KEO).....	10
2.6 DIAGNOSTIIKKA .....	11
2.7 LÄÄKEHOITO .....	13
2.7.1 Akuutin pahenemisvaiheen hoito.....	14
2.7.2 Ensilinjan immunomoduloiva lääkehoito .....	15
2.7.3 Toisen linjan lääkehoito .....	18
2.7.4 Kolmannen linjan lääkehoito ja atsatiopriini .....	21
3 MENETELMÄT JA MATERIAALIT .....	22
4 TULOKSET .....	23
4.1 TUTKIMUSAINEISTO .....	23
4.2 ENSIOIREET .....	23
4.3 LÄÄKEHOITO .....	24
4.3.1 Kortisonipulssihoidot .....	24
4.3.2 Potilaat, joille immunomoduloivaa lääkitystä ei aloitettu .....	25
4.3.3 Immunomoduloiva lääkehoito.....	26
4.3.5 Natalitsumabi ensihoitona.....	31
4.3.6 Immunosuppressiivinen hoito .....	33
5 POHDINTA.....	34
6 LÄHDELUETTELO .....	40
LIITE 1 .....	44

## 1 JOHDANTO

MS-tauti on keskushermoston krooninen inflammatorinen sairaus, jonka oireet johtuvat vapautuvien tulehdusvälittäjäaineiden vaikutuksesta neuroneihin ja suoranaisesta hermokudoksen tuhosta. Parantavaa lääkettä ei toistaiseksi ole, vaan sairauden hoito perustuu pahenemisvaiheiden hoitoon sekä immunomodulatiivisiin lääkkeisiin, jotka hillitsevät sairauteen liittyviä tulehdusvasteita. Sairauteen liittyviä spesifisiä oireita, kuten spastisuutta ja uupumusta voidaan hoitaa oireenmukaisilla lääkkeillä (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Viime vuosina MS-taudin lääkitystä on kehitelty paljon. Koska lääkkeitä on nykyisin useita, on tulevaisuuden haasteena löytää yksilöllinen lääkitys. Lääkevasteen arviointi on tärkeää, jotta vältetään turhilta lääkityksiltä ja lääkehoidoista saataisiin paras hyöty. MS-taudin lääkitys perustuu siihen, että immunomoduloivat lääkkeet tappavat, lamauttavat tai vaimentavat yliaktiivisia autoreaktiivisia lymfosyyttejä. Mahdollisimman tehokas lääkitys olisi hyvä aloittaa riittävän varhain. Usein taudin alussa on kuitenkin vaikea sanoa, onko potilaan taudinkulku aggressiivista, hyvänlaatuista vai jotain siltä väliltä (Hauser 2013).

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2001–2012 diagnosoitujen MS-tautia sairastavien potilaiden lääkitystä ja mahdollisista lääkevaihtoista. Tutkimuksessa kerättiin tietoa immunomoduloivien lääkkeiden käytöstä ja mahdollisista lääkevaihtoista. Lääkevaihtojen yhteydessä kerättiin tiedot vaihtojen syistä esim. haittavaikutukset, tehon puute, raskaus. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös immunosuppressiivisen lääkityksen käyttöä.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 MS-TAUDIN PATOGENEESI

MS-taudin patogeneesissä on kaksi kilpailevaa käsitystä taudin alusta. Neuraalisen hypoteesin mukaan autoimmuunivaste kehittyy, kun hermosolujen kroonisen infektion seurauksena soluista vapautuu kudasantigeneja. Tällaisia kroonisen infektion aiheuttajia, jotka voivat olla latenttina elimistössä ovat mm. Epstein-Barrin virus, MS-retrovirus, ihmisen herpesvirus 6 (HHV6) ja ihmisen endogeeniset retrovirukset (HERV). Jos mikrobien ja hermokudoksen omat antigeenit muistuttavat paljon toisiaan, voi immuunipuolustus kohdistaa toimintansa hermoston antigeenideterminantteja kohtaan eikä mikrobien antigeneja kohtaan. Syntyy autoimmuunivaste elimistön omia rakenteita vastaan (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

Toisen käsityksen mukaan immuunijärjestelmässä tapahtuu häiriö, joka aiheuttaa tapahtumat hermosoluissa. Varhaisessa inflammatorisessa vaiheessa alkavat MS-taudin oireet ja paikallinen neuronien demyelinaatio. Myöhäisemmässä neurodegeneratiivisessa vaiheessa demyelinaatio jatkuu, mutta mukaan tulevat lisäksi makrofagit, mikroglia-solut ja lymfosyytit. Ne hyökkäävät elimistön oman myeliinitupen kimppuun, koska pitävät sitä antigeeninaan (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

CD4<sup>+</sup>-auttaja-T-solut ja CD8<sup>+</sup>-tappaja-T-solut aktivoituvat imukudoksessa, kun dendriittisolut esittelevät niille MS-taudin ehdokasantigeenit. Nämä ehdokasantigeenit ovat myeliinin emäksinen proteiini (MBP) ja proteoliproteiini (PLP). Myös B-solut voivat aktivoitua, koska antigeenit ovat liukoisia ja pääsevät imusolmukkeisiin ja pernaan, jossa B-solut sijaitsevat (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

Tulehdussolut pääsevät kulkeutumaan keskushermostoon veri-aivoesteen läpi. Veriaivoesteen verisuonten endoteelisolujen pinnalla on VCAM-1- ja ICAM-1-adheesiomolekyylejä, joihin leukosyytit tarttuvat omien VLA-4- ja LFA-1-

pintamolekyylinsä avulla. Läpäisevyyttä lisäävät matriksin metalloproteinaasit (MMP) (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

Kun keskushermostoon kulkeutuneet T-solut aktivoituvat uudelleen, muodostuu MS-plakkeja. Aktivoiduttuaan T-solut alkavat lisääntyä runsaasti. T-solut tunnistavat antigeeneja, joita esim. mikroglia-solut ja astrocytit tarjoavat niille. Mikroglia-solujen HLA-2-molekyylit esittelevät antigeenin CD4<sup>+</sup>-auttaja-T-soluille. Näin mikroglia aktivoituvat ja alkavat sitten tuottaa sytokiineja ja kemokiineja, jotka houkuttelevat paikalle lisää tulehdussoluja esim. makrofageja. Makrofagit osallistuvat tulehdusreaktioon tuottamalla hermokudosta vaurioittavia glutamaattia, typpioksidia, vapaita happiradikaaleja sekä matriksin metalloproteinaaseja. Nämä aineet vaurioittavat oligodendrosyyttejä ja aksoneita aiheuttaen demyelinaatiota. Samalla kalsiumkanavien lisääntyvä määrä nostaa solunsisäistä kalsiumpitoisuutta. Se aiheuttaa lisää aksonivaurioita. Hermoimpulssien kulku hidastuu ja lopulta itse aksonit tuhoutuvat (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

On todettu, että CD8<sup>+</sup>-tappaja-T-soluja olisi MS-potilaan aivokudoksessa enemmän kuin CD4<sup>+</sup>-auttaja-T-soluja. Se todistaisi CD8<sup>+</sup>-solujen suuresta merkityksestä taudin patogeenisissä. CD8<sup>+</sup>-tappaja-T-solut tunnistavat antigeeneja HLA-1-molekyylin esittelemänä, joita löytyy mikroglia-soluista, endoteelisoluista, astrocyteistä, oligodendrosyyteistä sekä neuroneista. CD8<sup>+</sup>-tappaja-T-solut voivat tuhota neuroneita tai oligodendrosyyttejä heti, koska tappajasolut alkavat erittää tuhoavia sytokiineja antigeeninsa tunnistettuaan. Kalsiumille herkät entsyymit aktivoituvat haitallisten immuunitapahtumien seurauksena, jolloin myeliinin ja aksonien tukirakenne hajoaa (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

Hermokudokseen kertyy myös B-soluja. Siitä johtuen aivojen alueella havaitaan lisääntynyttä IgG:n tuotantoa. Diagnostisissa sitä voidaan käyttää apuna määrittämällä likvorin oligoklonaalisia vyöhykkeitä. Tällä voidaan osoittaa IgG:n lisääntymistä intratekaalisesta tilasta. Pinta-antigeenin ja IgG1-vasta-aineen välinen reaktio voi johtaa komplementtijärjestelmän aktivoitumiseen ja solukalvon tuhoamiskompleksin

syntymiseen. Se johtaa myös demyelinaatioon ja aksonivaurioon (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Korkeammilla leveyspiireillä on osoittautunut olevan suurempi MS-taudin prevalenssi kuin lähempänä päiväntasaajaa. MS-taudin keskimääräiseksi prevalenssiksi Pohjois-Euroopan maissa arvioidaan noin 100–150/100 000. Välimeren maissa se on noin 30–80/100 000. Suomessa prevalenssi on noin 130/100 000 ja vuosittain tautiin sairastuu noin 7/ 100 000 ihmistä. Miehiin verrattuna MS-taudin insidenssi naisilla on noin kaksinkertainen. Erityisen suuri MS-taudin prevalenssi maassamme on Etelä-Pohjanmaalla, kun taas maan itä- ja eteläosissa se ei ole niin suurta (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Lasten ja yli 50-vuotiaiden MS-taudin insidenssi on alhainen. Suurin esiintymishuippu on 20–40-vuotiailla. Naisilla tauti puhkeaa keskimäärin 2–5 vuotta miehiä aiemmin. Elinikää MS-taudin on arvioitu lyhentävän noin 7–10 vuotta (Kamm 2014).

## 2.3 ETIOLOGIA

MS-taudin etiologiaa ei vielä täysin tunneta. Sairastumisriskiä lisäävät geneettisen alttiuden lisäksi eräät ympäristötekijät, kuten tupakointi sekä ultraviolettisäteilylle altistumisen määrä (Sospedra 2005). Ympäristötekijät ovat usein sellaisia, että ne vaikuttavat yhdessä ja mukana on myös geneettinen alttius (Wingerchuk 2012). MS-taudin prevalenssi on kasvanut tautiin sairastuneen sukulaisilla. Monotsygoottisten kaksosten sairastumisriski on noin 30 %, kun taas ditsygoottisilla se on noin 14 %. Geneettisillä tekijöillä on siis osuutta MS-taudissa, mutta ne selittävät vain pienen osan MS-taudin synnystä (Kuusisto 2008).



HLA-DR ja HLA-DQ ovat geenejä, jotka lisäävät MS-taudin riskiä. Ne sijaitsevat kromosomissa 6p21 ja ne vastaavat noin 10–60 % geneettisestä riskistä. Myös muita riskiä lisääviä alleleja on olemassa. MS-taudin insidenssin on havaittu olevan suurempi kauempana päiväntasaajalta olevilla leveyspiireillä. Tähän voi liittyä se, että kauempana päiväntasaajasta ultraviolettivalon altistuksen määrä on pienempi ja samalla D-vitamiinin muodostuminen on vähäisempää. D-vitamiini voi olla siis MS-taudilta suojaava tekijä (Sospedra 2005).

Tupakoinnin on todettu lisäävän MS-taudin riskiä. Todennäköisesti riski on sitä suurempi, mitä enemmän ihminen tupakoi. Tupakointi voi vaikuttaa myös taudin vakavuusasteeseen sekä siihen kuinka nopeasti tauti muuttuu RRMS-tautimuodosta SPMS-muotoon. Runsas tupakointi voi lisätä myös PPMS-tautimuodon kehittymisen riskiä (Wingerchuk 2012).

## 2.4 OIREET JA TAUDINKUVA

MS-taudin oireita ovat mm. lihasheikkous, spastisuus, tuntopuutokset, neuralgia, parestesia, kävelyvaikeudet ja fatiikki. Oireet riippuvat siitä, missä MS-plakit sijaitsevat keskushermostossa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Noin 85–90 %:lla tauti alkaa aaltomaisesti käyttäytyvänä (relapsoiva-remittoiva tautimuoto, RRMS). Siinä potilaalla on pahenemisvaiheita eli relapseja, jotka ovat uusia neurologisia puutosoireita tai vanhojen oireiden pahenemisia. Ne kestävät vähintään 24 tuntia, mutta enintään neljä viikkoa ja niiden välissä potilaan tila on stabiili. Laukaisevana tekijänä voi olla esim. jokin tulehdus (Kuusisto 2012). Pahenemisvaiheet korjaantuvat taudin alkuvaiheessa lähes täydellisesti. Aivojen plastisuus kompensoi tulehdusmuutosten aiheuttamia vaurioita (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006)

Tauti muuttuu 10 vuoden kuluessa 75 %:lla potilaista sekundaaris-progressiiviseksi taudiksi (SPMS), jossa oireet pahenevat tasaisesti. Potilaalla voi silti esiintyä ajoittain relapseja. Mikään immunomoduloiva hoito ei estä taudin etenemistä tässä vaiheessa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Sekundaarisessa vaiheessa aksonien tuhoutuminen aiheuttaa aivoatrofiaa ja pysyvän toimintakyvyn heikkenemisen (Elovaara, Soilu-Hänninen 2006).

Harvinaisempi tautimuoto on primaaris-progressiivinen tauti (PPMS), jota esiintyy noin 15 %:lla potilaista. Tämän tautimuodon keskimääräinen alkamisikä on noin 40 vuotta. PPMS-tautimuodosta puuttuvat selkeät relapsit ja potilaan tilanne heikkenee tasaisesti taudin alusta alkaen (Kamm ym. 2014).

## 2.5 KLIINISESTI ERIYTUNYT OIREYHTYMÄ (KEO)

Kliinisesti eriytyneellä oireyhtymällä (KEO) tarkoitetaan MS-taudin ensioiretta, joka viittaa keskushermostossa olevaan tulehdukselliseen pesäkkeeseen (Kuusisto 2012). Se esiintyy yleensä näköhermossa, aivorungossa, pikkuaivoissa, selkäytimessä tai isoaivoissa (Polman 2011). Oireet voivat olla monofokaalisia, jolloin oireet tulevat vain yhdeltä keskushermoston alueelta tai multifokaalisia, jolloin oireet tulevat useilta eri keskushermoston alueilta. Oireiden laukaisijana voi olla jokin tulehdus esim. hengitys- tai virtsateissä (Kuusisto 2012).

Noin 50 %:lla KEO ilmenee myeliittinä eli selkäytimen tulehduksena. Tämä oireilee mm. alaraajojen tuntohäiriöinä, voimattomuutena, jäykkyytenä ja virtsarakon toiminnan häiriönä. Näköhermontulehduksena eli optikusneuriittina KEO oireilee noin 25 %:lla potilaista. Tämä saa aikaan silmän liikutteluarkuutta ja näön sumenemista. Noin 15 %:lla tulehduspesäke esiintyy aivorungossa, joka oireilee mm. kolmoishermostosärkynä tai internukleaarisen oftalmoplegiana. Lisäksi KEO voi olla pikkuaivoperäinen ataksia tai joskus puhdas ihotunnon häiriö (Kuusisto 2012).

KEO-potilaan tilaa tulee seurata, mikäli hänelle ei voida asettaa MS-taudin diagnoosia heti ensimmäisen otetun magneettikuvauksen jälkeen. Mikäli oireet ovat invalidisoivia, palautuminen oireilusta on puutteellista ja jos magneettikuvaus sekä selkäydinnestenäyte paljastavat demyelinoivan taudin muutoksia, on magneettikuvaus hyvä tehdä uudelleen esim. kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Jos vain jokin edellä mainituista kriteereistä täyttyy, riittää jos potilasta kontrolloidaan 6-12 kuukauden kuluessa ensimmäisestä kuvauksesta (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Invalidisoivan KEO:n hoitona käytetään suuriannoksista metyyliipredisolonihoitoa. On huomioitava, että mahdollinen selkäydinnestenäyte ja magneettikuvaus tulisi ottaa ennen steroidihoidon aloittamista, koska steroidihoito voi vääristää tulosta aiheuttamalla veri-aivoesteen vaurion väliaikaisen korjaantumisen. Mikäli hoito on kuitenkin ehditty jo aloittaa, tulisi selkäydinnestenäyte tai magneettikuvaus tehdä vasta noin kolmen kuukauden kuluttua, jolloin steroidin vaikutus on jo poistunut (Kuusisto 2012).

## 2.6 DIAGNOSTIIKKA

MS-taudin diagnosoiminen kuuluu erikoissairaanhoidon piiriin ja se tehdään vuonna 2010 päivitettyjen McDonaldin kriteerien mukaan. Diagnosoiminen lähtee aina selkeästä kliinisestä oireesta (KEO) tai jo ohittuneesta selkeästä KEO:sta. Uudet päivitetty McDonaldin kriteerit perustuvat Swantonin kriteereihin ja ne yksinkertaistavat diagnosointia ja vähentävät kontrollimagneettikuvauksen tarvetta. Oireiden ja tutkimuslöydösten perusteella tehdään diagnoosi, joka on kliininen johtopäätös löydöksistä. Varma diagnoosi voidaan tehdä vasta, kun muut sairaudet on poissuljettu ja keskushermostosta voidaan osoittaa ajallinen ja paikallinen hajapesäkkeisyys (Kuusisto 2012, MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Tärkein lisätutkimus MS-taudin diagnosoinnissa on magneettikuvaus. RRMS:n diagnoosi voidaan asettaa jo yhden magneettikuvauksen perusteella, mikäli samassa kuvauksessa nähdään gadoliniumtehosteinen muutos tai muutoksia sekä varjoaineella tehostumaton muutos. Gadoliniumtehosteiset muutokset ovat aktiivisia ja ne näkyvät T1-painotteisissa kuvissa. Varjoaineella tehostumattomat kirkassignaaliset muutokset ovat havaittavissa T2-painotteisissa kuvissa. Siten, jos samassa kuvassa nähdään sekä varjoainetehosteinen, että varjoainetehostumaton muutos, on ajallinen ja paikallinen hajapesäkkeisyys osoitettu (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Yleisimmin magneettikuvien muutokset ovat soikeita ja kooltaan 3-15 mm. Tyypillisimmillään MS-taudin muutosalueet sijaitsevat keskiaivoissa, pikkuaivovarressa ja neljännen aivokammion ympäristössä. Muita mahdollisia muutosalueita ovat periventrikulaari-, infratentoriaali- sekä jukstakortikaalialueet, mutta ne eivät ole MS-taudille spesifisiä paikkoja. Selkäytimen magneettikuvaus voidaan tehdä, jos potilaalla on selkäytimen alueen oireita tai jos diagnosikriteerit eivät täyty ajallisen ja paikallisen hajapesäkkeisyyden suhteen magneettikuvauksessa. Vaikka pään alueen magneettikuvaus olisikin ollut normaali, voi selkäytimen magneettikuvaus olla poikkeava. Jos magneettikuvausta ei voida tehdä tai jos se on normaali, voidaan lisätutkimuksena potilaalle tehdä herätepotentiaalitutkimus (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Selkäydinnestetutkimusta hyödynnetään varsinkin erotusdiagnostiikassa, kun MS-taudista halutaan erottaa esimerkiksi neuroborrelioosi tai muita immunologisia sairauksia. Sillä varmistetaan myös keskushermoston tulehduspatologiaa. Potilailla, joilla magneettikuvauksen tulos ei täytä MS-taudin diagnoosiin vaadittavaa hajapesäkkeisyyttä, selkäydinnestenäytetutkimus parantaa taudin ennustettavuutta ja ilmaantuvuutta. Selkäydinnestenäytteen positiivisena tuloksena MS-taudin suhteen voidaan pitää kohonnutta IgG-indeksiä tai vähintään kahta oligoklonaalista alajaoketta. Merkit eivät silti ole spesifisiä MS-taudille. MS-taudin riskiä voidaan pitää pienenä, jos sekä magneettikuvaus että selkäydinnestenäyte ovat normaalit (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

## 2.7 LÄÄKEHOITO

MS-taudin hoitoon ei ole toistaiseksi parantavaa lääkehoitoa. Lääkehoito perustuu tällä hetkellä pahenemisvaiheiden hoitoon, immunomodulatorisiin lääkkeisiin ja spesifisten oireiden, kuten spastisuuden, uupumuksen, kivun ja masennuksen hoitoon. Lääkehoidolla pyritään hillitsemään tulehdusvasteita, jotka edistävät demyelinaatiota ja neuronikatoa. Hoidon tehoa voidaan arvioida vuotuisten relapsien määrällä, tilanteen stabiilisuuden avulla, magneettikuvamuutoksilla ja toimintakyvyn arviolla EDSS:n asteikon mukaan (Damal ym. 2013).

RRMS-taudin kulkuun vaikuttavia lääkkeitä on tällä hetkellä käytössä useita ja ne jaetaan ensilinjan, toisen linjan sekä kolmannen linjan lääkkeisiin. Lääke valitaan taudinkuvan sekä taudin aktiivisuuden mukaan. Mitä varhaisemmin lääkehoito aloitetaan, sitä parempi vaste sillä on (Kamm ym. 2014).

PPMS-taudin hoitoon ei immunomoduloivista lääkkeistä ole todettu olevan hyötyä. Taudin edetessä RRMS tautimuoto muuttuu SPMS-tautimuotoon ja mikäli pahenemisvaiheita esiintyy vielä sekundaarisessa tautimuodossa, ensilinjan hoitoa jatketaan. Lääkitys voidaan lopettaa, jos akuutteja pahenemisvaiheita ei ole esiintynyt esimerkiksi kolmeen vuoteen tai jos pään magneettikuvauksessa ei ole havaittu aktiivisia gadolinium-tehosteisia muutoksia. Mikäli lääkitys on ehditty lopettaa ja pahenemisvaiheita ilmenee jälleen, voidaan lääkehoito aloittaa uudelleen. Ennen lääkehoidon aloitusta tehdään aina kliininen neurologinen tutkimus ja toimintakykytesti tilanteen arvioimiseksi (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

### 2.7.1 Akuutin pahenemisvaiheen hoito

Akuutti pahenemisvaihe on syytä hoitaa, mikäli potilaan oire on kivulias tai se aiheuttaa merkittävää toimintakyvyn haittaa. Merkittävästä toimintakyvyn haitasta kertoo vähintään yhden EDSS-pisteen kasvu (Kuusisto 2003). Myös optikusneuriitti on hoidettava, jos tulehdus on molemminpuolinen tai visus on heikentynyt alle 0,5. Hoidolla ei ole todennäköisesti vaikutusta taudin pitkäaikaisennusteeseen, mutta sillä voidaan lyhentää akuutin pahenemisvaiheen kestoa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Hoidon teho on syytä kontrolloida noin 2 kuukauden kuluttua akuutista pahenemisvaiheesta. Mikäli paraneminen on jo alkanut tai jos oire on lievä, ei hoitoa ole indisoitu (Kuusisto 2003).

Ensisijaisesti akuutteja relapseja hoidetaan suonensisäisellä metyyliiprednisolonilla tai vastaavalla annoksella suun kautta annettavaa metyyliiprednisolonia (Kuusisto 2003). Tarvittaessa hoito voidaan toistaa pahenemisvaiheen ollessa voimakas. Hoitoon liitetään aina mahan suojaksi protonipumppuinhibiittori- tai H<sub>2</sub>-salpaajalääkitys. Metyyliiprednisolonihoitoa ei tulisi käyttää, mikäli tilanteen paheneminen vanhojen oireiden korostumisesta infektion tai ruumiinlämmön nousun yhteydessä. Myös psykoosi ja vaikeat endokrinologiset sairaudet ovat vasta-aiheita metyyliiprednisolonihoitoon. Raskauden ja imetyksen aikana hoitoa voidaan käyttää (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Haittavaikutuksina hoidosta voi tulla palpitaatiota, unettomuutta, euforiaa, kasvojen punoitusta, närästystä ja turvotusta (Kuusisto 2003).

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää plasmafereesiä, mikäli metyyliiprednisolonihoito on vasta-aiheinen tai sillä ei todeta vastetta. Plasmafereesi on todettu tehokkaaksi erityisesti vaikeiden pahenemisvaiheiden hoidossa. Hoidon tarkoituksena on poistaa plasmasta erilaisia vasta-aineita, immuunikomplekseja ja välittäjäaineita. Hoidoissa käytetään plasman korviketta ja se toistetaan yleensä 3-5 kertaa. Kontraindikaationa plasmanvaihdolle on akuutti infektio, merkittävä infektioherkkyys sekä munuaisten

vajaatoiminta. Jos plasmanvaihtokaan ei auta tai se on vasta-aiheinen, voidaan potilaalle antaa suonensisäistä immunoglobuliinia (IVIG). Sen vasta-aiheina voidaan pitää IgA-puutosta, akuuttia infektiota tai yliherkkyyttä valmisteelle. Yleensä hoito on hyvin siedetty, vaikka vakavatkin allergiset reaktiot ovat mahdollisia (Kuusisto 2003).

### 2.7.2 Ensilinjan immunomoduloiva lääkehoito

Ensilinjan lääkkeitä ovat beetainterferoni 1a ja 1b, glatirameeriasetaatti, dimetyylifumaraatti sekä teriflunomidi (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Interferonit ovat proteiineja, jotka kuuluvat sytokiinien perheeseen. Beetainterferoni 1b on bakteereissa tuotettu, fermentoitu ja puhdistettu rekombinanttiproteiini. Beetainterferoni 1a:ta on kahta muotoa ja ne ovat nisäkässoluissa valmistettuja humanisoituja rekombinanttiproteiineja. Beetainterferonit estävät MBP:tä vastaan kohdistuvien T-solujen jakaantumisen, vähentävät proinflammatoristen sytokiinien (esim. IFN- $\gamma$ ) tuotantoa ja lisäävät anti-inflammatoristen sytokiinien (esim. IL-10) tuotantoa. Beetainterferonit estävät myös T-solujen kulkeutumista veriaivoesteen läpi aivoihin ja pyrkivät suojaamaan neuroneita demyelinaatiolta (Damal ym. 2013).

Beetainterferoni 1b hidastaa ilmeisesti diagnoosin asettamista potilaille, joilla on ollut KEO sekä aktiivisia muutoksia magneettikuvauksessa lumeryhmään verrattuna. Beetainterferoni 1b-ryhmäläisillä McDonaldin kriteerien mukainen MS-diagnoosi asetettiin 69 %:lle ja lumeryhmässä diagnoosi asetettiin 85 %:lle potilaista (Kappos 2006). Beetainterferoni 1b:n on todettu vähentävän myös relapsien määrää (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Beetainterferoni 1a:n on todettu pidentävän kliinisesti varman MS-taudin toteamiseen kuluvaa aikaa ja samalla se on vähentänyt potilaiden relapsien määrää (Comi 2001). Beetainterferoni 1a:lla sekä 1b:llä ei ole todettu olevan vaikutusta potilaan toimintakykyyn enää 8-10 vuoden kuluttua varhaisesta hoidon aloituksesta. Beetainterferoni 1b ei vaikuta RRMS:a sairastavien potilaiden toimintakykyyn. Viiden satunnaistetun tutkimuksen mukaan SPMS:sa beetainterferoni 1 b ei estänyt pysyvän

toimintakyvyn heikkenemisen muodostumista. Se on vähentänyt silti mahdollisten relapsien määrää ja niihin liittyvää lyhytaikaista toimintakyvyn heikkenemistä (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Glatirameeriasetaatti on neljän aminohapon synteettinen polymeeri ja muistuttaa rakenteeltaan MS-taudin ehdokasantigeenia MBP:tä. Se kilpailee MBP:n kanssa MHC2-molekyylisiin kiinnittymisestä. Kun glatirameeriasetaatti kiinnittyy MHC2-molekyylisiin, ei MBP voi enää sitoutua siihen ja T-soluvasteet eivät siten käynnisty. Proinflammatoristen sytokiinien tuotanto vähenee ja anti-inflammatoristen sytokiinien tuotanto lisääntyy. Siten neuronit ovat paremmin suojassa demyelinaatiolta. Glatirameeriasetaatti säätelee myös T-solujen jakaantumista (Damal ym. 2013). SPMS:ssa glatirameeriasetaatin ei ole todettu olevan lumelääkettä tehokkaampi. Glatirameeriasetaatti ilmeisesti pidentää MS-taudin diagnosoimiseen kuluvaan aikaan KEO-potilailla, joilla on todettu myös magneettikuvausmuutoksia. Diagnostiikka-aika on viivästynyt noin vuodella (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Glatirameeriasetaatti on vähentänyt myös merkittävästi (29 %) relapsien määrää RRMS:ssa. Vertailuryhmänä tutkimuksessa on ollut lumelääkettä käyttävät potilaat (Johnson ym. 1995). Glatirameeriasetaatin ja beetainterferonien välillä ei ole havaittu tehoeroja, kun on vertailtu relapsien määrää, taudin etenemistä sekä aktiivisten tai gadoliinitehosteisten magneettikuvausmuutosten määrää (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Dimetyylifumaraatti inhiboi VCAM-1-adheesiomolekyylien ilmentymistä veriaivoesteen verisuonten endoteelisolujen pinnalla ja aktivoi Nrf2-transkriptiotekijää, jolla on antioksidanttisia ominaisuuksia (Damal 2013). Dimetyylifumaraattia on tutkittu kolmessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Sen on todettu vähentävän 69 % aktiivisten gadoliniumtehosteisten muutosten määrää RRMS:ssa verrattuna lumelääkkeeseen (Kappos 2008). Dimetyylifumaraatin on todettu vähentävän myös relapsien määrää RRMS:ssa. Kontrolloitujen tutkimusten kesto on ollut korkeintaan 2 vuotta, joten pitkäaikaisesta käytöstä ei ole vielä tuloksia (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).



Teriflunomidi on leflunomidin aktiivinen metaboliitti. Sillä on anti-inflammatorisia, antiproliferatiivisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. Se viivästyttää lymfosyyttien jakaantumista ja suojelee neuroneita tuhoisilta autoimmuunireaktioilta. Proinflammatoristen sytokiiniinien määrä vähenee ja anti-inflammatoristen sytokiiniinien määrä kasvaa (Damal 2013). Teriflunomidin tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Pitkäaikaisia tutkimuksia lääkkeen tehosta ei ole vielä julkaistu (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Lumelääkkeeseen verrattuna sen on todettu vähentävän vuotuisten pahenemisvaiheiden määrää, sairauden etenemistä EDSS-pisteillä arvioituna sekä aktiivisia magneettikuvausmuutoksia (Connor ym. 2011).

TAULUKKO 1. Ensimmäisen linjan immunomoduloiva lääkehoito

Lääkeaine (kauppanimi)	Indikaatio	Kontraindikaatio	Annostelu/käyttötapa	Haittavaikutukset	Huomioitavaa
Beetainterferoni 1a (Avonex, Rebif)	RRMS	Raskaus, munuaisvaurio, vaikea yleissairaus, hoitamaton vakava masennustila, diagnosoitu neuromyelitis optica	30 µg i.m. kerran viikossa (Avonex) tai 44 µg (22 µg) s.c. 3 kertaa viikossa (Rebif)	Pistokohtareaktiot, kuume, vilunväristykset, lihassärky, päänsärky, depressio	MxA-proteiinien pitoisuuden määräytyminen 12 ja 24 kk kuluttua hoidon aloituksesta
Beetainterferoni 1b (Betaferon)	RRMS	Samat kuin beetainterferoni 1a:lla	250 µg s.c. joka toinen päivä	Samat kuin beetainterferoni 1a:lla	MxA-proteiinien pitoisuuden määräytyminen 12 ja 24 kk kuluttua hoidon aloituksesta
Glatirameeriasetaatti (Copaxone)	RRMS	Raskaus, munuaisvaurio, vaikea yleissairaus	20 µg s.c. päivittäin	Pistokohtaärsytys, lipoatrofia, heti pistosta seuraava rintakipu, punoitus, hengenahdistus, sydämentykytys	
Dimetyylifumaraatti (Tecfidera)	RRMS	Raskaus, munuaisvaurio, vaikea yleissairaus	240 mg 2 kertaa vuorokaudessa p.o.	Punastuminen, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu	
Teriflunomidi (Aubagio)	RRMS	Immuunipuutostilat, anemiat, heikentynyt luuytimen toiminta, aktiiviset infektiot, vaikeat munuaisten toimintahäiriöt	14 mg p.o. päivittäin	Ylähengitystie- ja virtsatieinfektiot, ripuli, pahoinvointi, influenssan kaltaiset oireet	Poistuu elimistöstä hyvin hitaasti

MS-tauti: Käypä hoito-suositus, 2014 (viitattu 4.5.2015). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

### 2.7.3 Toisen linjan lääkehoito

Toisen linjan lääkehoidon vaihtoehtoina ovat alemtutsumabi, fingolimodi ja natalitsumabi. Näihin hoitoihin siirrytään, mikäli tauti osoittautuu aktiiviseksi magneettikuvauksen tai kliinisen kuvan perusteella. Tarvittaessa näitä lääkeaineita voidaan käyttää myös ensimmäisenä lääkehoitona, mikäli ensilinjan lääkevaihtoehdot eivät sovellu potilaalle tai jos tauti on osoittautunut erittäin aggressiiviseksi (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Eosinofiilien, makrofagien, monosyyttien, CD4<sup>+</sup>- ja CD8<sup>+</sup>-T-solujen sekä NK-solujen pinnalla on CD52-molekyylejä, joihin monoklonaalinen vasta-aine alemtutsumabi sitoutuu. Se aiheuttaa näiden solujen nopean hajoamisen vähentäen niiden määrää. Solujen uudelleen muodostuminen kestää kuukausia ja T-soluilla jopa vuosia (Pawate 2015). Alemtutsumabia on tutkittu kolmessa satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa sitä on verrattu beetainterferoni 1a:han (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Alemtutsumabi on vähentänyt pysyvän toimintakyvyn laskua sekä relapseja verrattuna beetainterferoni 1a:han. Alemtutsumabia käyttäneillä potilailla myös EDSS-pisteet ovat laskeneet, kun taas beetainterferoni 1a-ryhmässä EDSS-pisteet ovat keskimäärin hieman nousseet (Coles 2008). Toisaalta alemtutsumabin mahdolliset haittavaikutukset esim. suurentunut autoimmuunitautien riski ja infektiokerkyys ovat vakavampia kuin beetainterferoni 1a:n haittavaikutukset (taulukko 1 ja 2).

Fingolimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin antagonisti ja sen päävaikutus on estää naiivien T- ja B-solujen sekä muistisolujen poistumista kateenkorvasta. Se vähentää siten näiden solujen määrää perifeerisessä verenkierrossa ja keskushermostossa. Fingolimodin ajatellaan vähentävän myös itukeskusreaktioita, humoraalisia immuunivasteita sekä CD17<sup>+</sup>-T-solujen kulkeutumista keskushermostoon (Sanford 2014). Koska fingolimodi voi aiheuttaa bradykardiaa (taulukko 2), on lääkityksen aloitus tehtävä sairaalassa. Potilaalta on otettava EKG ennen hoitoa ja 6 tuntia sen jälkeen. Fingolimodin tehoa on tutkittu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus, 2014). Lumelääkkeeseen verrattuna fingolimodi vähentää vuotuisten relapsien määrää sekä toimintakyvyn heikkenemistä. Myös magneettikuvauksessa fingolimodiryhmässä on ollut vähemmän leesioita kuin lumeryhmässä (Kappos 2010). Beetainterferoni 1a:han verrattuna fingolimodi on ollut myöskin tehokkaampi, koska vuotuisia pahenemisvaiheita sekä uusia magneettikuvan T2-leesioita on ollut vähemmän fingolimodiryhmässä (Cohen 2010).

Natalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen VLA-4-molekyylin vasta-aine. VLA-4-integriiniä löytyy kaikkien muiden leukosyyttien paitsi neutrofiilien pinnalta ja se sitoutuu aivojen ja selkäytimen verisuonten endoteelin pinnalla oleviin VCAM-1-molekyyleihin. Näiden molekyylin interaktio on ratkaisevassa asemassa monosyyttien pääsemisessä keskushermostoon veriaivoesteen läpi. Antamalla natalitsumabia estetään siis VCAM-1- ja VLA-4-molekyylin tarttumisen toisiinsa. Tämä estää leukosyyttien kulkeutumista veriaivoesteen läpi aivoihin ja selkäyttimeen (Damal ym. 2013). Jos MS-tauti on erityisen aggressiivinen, voidaan natalitsumabia käyttää myös ensilinjan lääkkeenä, vaikka normaalisti se on vasta sekundaarinen vaihtoehto. Lääke annetaan kerran kuukaudessa infuusiona sairaalassa. Ensimmäisen kerran hoitovastetta voidaan arvioida puolen vuoden kuluttua annoksesta. Hoidon aikana ei saa käyttää muita immunomoduloivia tai immunosuppressiivisia lääkkeitä. Natalitsumabia vastaan voi kehittyä vasta-aineita, jotka heikentävät lääkkeen tehoa. Mikäli vasta-aineita löydetään kahdesta määrittämisestä, on natalitsumabihoito lopetettava (Elovaara 2008). Yksi vakavimmista haittavaikutuksista, joka natalitsumabihoiton aikana voi kehittyä on progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (taulukko 2). JC-virusvasta-ainepositiivisuus, aikaisempi

immunosuppressiivinen lääkitys ja yli 24 kuukauden lääkehoito kasvattavat sen riskiä huomattavasti (Damal ym. 2013).

Natalitsumabin tehoa on selvitetty kolmessa suuressa satunnaistetussa tutkimuksessa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus, 2014). Natalitsumabiryhmässä relapsien määrä sekä taudin eteneminen EDSS-pistein mitattuna on ollut vähäisempää kuin lumeryhmässä (Polman 2006).

## TAULUKKO 2. Toisen ja kolmannen linjan immunomoduloivat lääkehoidot

Lääkeaine (kauppanimi)	Indikaatio	Kontraindikaatio	Annostelu/ käyttötapa	Haittavaikutukset	Huomioitavaa
Alemtutsumabi (Lemtrada)	Aktiivinen RRMS	Aktiivinen hoitoa vaativa infektio, HIV- kantajuus	Ensimmäisessä hoitosykliä 12 mg i.v. 5 peräkkäisenä päivänä. Vuoden kuluttua 3 peräkkäisenä päivänä.	Infuusioreaktioina päänsärkyä, ihottumaa, kuumeilua, pahoinvointia, unettomuutta kutinaa, suurentunut infektio- ja autoimmuunitautiris- ki.	Potilasta seurattava 5 vuotta hoidon alusta alkaen autoimmuuni- tautien riskin vuoksi
Fingolimodi (Gilenya)	Aktiivinen RRMS	Ei suositella diabeetikoille, koska diabetes lisää makulaturvotuksen riskiä	0,5 mg p.o. päivittäin	Bradykardia, suurentunut tulehdusriski, maksa-arvojen poikkeavuudet, makulaturvotus	Aina ennen hoidon aloitusta EKG. Seurattava poliklinikalla 6 tuntia, infektioiden tarkka seuraaminen
Natalitsumabi (Tysabri)	Vaikea, nopeasti etenevä RRMS	Ei aloiteta JC- virusvasta- ainepositiivisille tai jos potilas on saanut aiemmin immuno- suppressiivista lääkitystä tai sytostaatteja	3000 mg i.v. 4 viikon välein	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML), uupumus, allergiset reaktiot	
Mitoksantroni (Mitoxantron Ebewe, Novantrone)			20 mg i.v. 1-3 kk välein, korkeintaan 6 kk. Voidaan yhdistää metyylipredni- soloniin.	Sydäntoksisuus, leukemiariski	EKG ja sydämen UÄ ennen jokaista hoitoa

MS-tauti: Käypä hoito-suositus, 2014 (viitattu 4.5.2015). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

#### 2.7.4 Kolmannen linjan lääkehoito ja atsatiopriini

Kolmannen linjan lääkehoidon vaihtoehtona on mitoksantroni, mikäli edellisille hoidoille ei ole saatu vastetta tai jos tauti on etenemässä SPMS:ksi. Mitoksantronia voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä metyyliiprednisolonin kanssa. Hoito annetaan potilaan tilanteen mukaan 1–3 kuukauden välein toistettavina kerta-annoksina. Hoitoa voidaan antaa korkeintaan kuusi kertaa. Mitoksantronihoiton tehoa on tutkittu kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa ja niiden lisäksi avoimissa tutkimuksissa. RRMS:ssa mitoksantroni on ilmeisesti vähentänyt relapsien määrää ja hidastanut taudin etenemistä (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014).

Atsatiopriini on immunosuppressiivinen lääke, jonka vaikutus kohdistuu eniten T-soluihin. Lääkkeen ei ole todettu vaikuttavan taudinkulkuun, mutta se on vähentänyt hieman relapsien määrää. Atsatiopriinia voidaan kokeilla hoitona, mikäli muut ensilinjan tai toisen linjan lääkehoidot eivät ole tehonneet (Elovaara 2008). Atsatiopriinia ei ole enää uusimmassa Käypä hoito-suosituksessa, mutta sitä käytetään silti jossain tapauksissa edelleen (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Tällä hetkellä ei ole tutkimustietoa atsatiopriinin yhdistämisestä muihin MS-taudin hoitoon kuuluvista lääkkeistä. Haittavaikutuksista leukopenia ja trombosytopenia johtuvat luuytimen toiminnan heikkenemisestä. Siksi verenkuvaa on seurattava hoidon aikana säännöllisin väliajoin. Jos hoidolle ei ole havaittavissa selkeää vastetta kuuden kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta, on lääkityksen lopettamista harkittava (Elovaara 2008).

### 3 MENETELMÄT JA MATERIAALIT

Tutkimuksen koko aineisto käsitti 12 vuoden ajanjaksolta ne potilaat, jotka olivat saaneet MS-taudin (G35) tai muun keskushermoston demyelinisoivan taudin (G37.9) diagnoosin aikavälillä 1.1.2001–31.12.2012 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Viimeisimmäksi kerätty aineisto käsitti 1.1.2001–31.12.2003 diagnosoidut potilaat. Tilastollisena analysointimenetelmänä käytettiin SPSS-tiedonkäsittelyohjelmaa.

Potilaista kerättiin tiedot paperiselle lomakkeelle (liite 1). Magneettikuvauksista kerättiin tiedot pään, kaula- ja rintarangan alueelta. Livornäytteistä kerättiin tiedot näytteiden lukumääristä sekä niiden oligoklonaalista jaokkeista, leukosyyteistä ja IgG-indeksistä. Myös magneettikuvausten sekä livornäytteiden mahdolliset muutokset kirjattiin. Lääkehoidoista tallennettiin tiedot kortisonipulssihoidoista, immunomodulatiivisesta lääkehoidosta ja niiden mahdollisista vaihdoksista ja syistä. Lisäksi kerättiin tiedot immunosuppressiivisesta lääkityksestä, MxA-vasteesta sekä akvaporini-4-vasta-aineista. Myös EDSS-pisteet kerättiin viimeisimmästä poliklinikkakäynnistä. Ensioireet kirjattiin ylös esiintymispäivämäärineen. Myös relapsien lukumäärät kirjattiin. Relapsit kirjattiin koko seuranta-ajalta, joten niitä saattoi esiintyä potilailla myös ennen lääkehoidon aloitusta.

## 4 TULOKSET

### 4.1 TUTKIMUSAINEISTO

Kohortissa oli mukana yhteensä 229 potilasta. Heistä 74,2 % (n=170) oli naisia ja 25,8 % (n=59) oli miehiä. Naisten ja miesten välinen suhde oli 2,88. MS-taudin diagnooseja (G35) tehtiin vuosina 2001–2012 yhteensä 208 kappaletta. Diagnoosin saaneista naisia oli 153 potilasta (73,6 %) ja miehiä 55 potilasta (26,4 %). Muiden demyelinisoivien sairauksien (G37.9) osuus kaikista tutkimusaineiston potilaista oli vain 9,2 % (n=21). Naisia heistä oli 10 % (n=17) ja miehiä oli 6,8 % (n=4).

MS-taudin diagnoosin saaneilla selvästi yleisempi oli RRMS (n=183, 88 %) verrattuna PPMS-tautimuotoon (n=25, 12 %). RRMS-tautimuotoa sairastavista naisia oli 73,2 % (n=134) ja PPMS-tautimuotoa sairastavista 12,4 % (n=19). RRMS-tautimuotoa sairastavien naisten ja miesten välinen suhde oli 2,73 ja PPMS-tautimuotoa sairastavien 3,17.

### 4.2 ENSIOIREET

MS-taudin diagnoosin saaneilla ensioireista yleisimpiä olivat sensorinen oire, myeliitti ja optikusneuriitti. Selvästi harvinaisimpia olivat isoivo-oire, kortikaalinen oire sekä pikkuaivo-oire. Miehillä yleisimmät ensioireet olivat sensorinen oire ja myeliitti. Naisilla

taas sensorinen oire ja optikusneuriitti olivat yleisimmät ensioireet. Miehillä ei todettu yhtään isoavo-oiretta (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Ensioireiden piirteitä sukupuolittain

Ensioire	Miehet n (%)	Naiset n (%)	Yhteensä n (%)
Optikusneuriitti	9 (16,4)	32 (20,9)	41 (19,7)
Sensorinen oire	11 (20,0)	34 (22,2)	45 (21,6)
Raajaheikkous	6 (10,9)	13 (8,5)	19 (9,1)
Pikkuaivo-oire	2 (3,6)	6 (3,9)	8 (3,8)
Aivorunko-oire	6 (10,9)	19 (12,4)	25 (12,0)
Myeliitti	12 (21,8)	26 (17,0)	38 (18,3)
Multifokaalinen	7 (12,7)	20 (13,1)	27 (13,0)
Isoavo-oire	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)
Kortikaalinen oire	2 (3,6)	2 (1,3)	4 (1,9)
Yhteensä	55	153	208 (100,0)

## 4.3 LÄÄKEHOITO

### 4.3.1 Kortisonipulssihoidot

Suurin osa MS-taudin diagnoosin saaneista potilaista ei saanut lainkaan kortisonipulssihoitoja (39,9 %, n=83) tai he saivat vain yhden pulssihoidon (35,1 %, n=73). Yhden kortisonipulssihoidon saaneista 37,3 % (n=57) oli naisia ja 29,1 % (n=16) oli miehiä. Vaihteluakin oli, koska enimmillään yhdelle naiselle annettiin hoitoja yhteensä 13 kertaa



(n=1, 0,5 %). Suun kautta otettavaa kortisonipulssihoitoa sai ainoastaan 6,3 % (n=13) MS-potilaista. Peroraalista kortisonihoitoa saaneista vain 15,4 % (n=2) oli miehiä ja 84,6 % (n=11) oli naisia. Tutkimuksessa ei huomioitu sellaisia suun kautta otettavia kortisonikuureja, joita oli jatkettu suonensisäisen kortisonipulssin jälkeen alenevin annoksin.

#### 4.3.2 Potilaat, joille immunomoduloivaa lääkitystä ei aloitettu

Seuranta-aikana 32,2 %:lle (n=67) MS-taudin diagnoosin saaneista potilaista ei aloitettu mitään immunomoduloivaa lääkitystä. Heistä 80,6 % (n=54) naisia ja 19,4 % (n=13) oli miehiä. Naisten ja miesten välinen suhde oli 4,15. Taulukossa 4 on kuvailtu näiden potilaiden ensioireprofiilia. Keskimääräinen ensioireikä lääkitysemättömillä potilailla oli 39,0 vuotta (vaihteluväli 18–59 vuotta). Keskimääräinen diagnoosi-ikä heillä oli 42,9 vuotta (vaihteluväli 20–64 vuotta). Lääkitysemättömistä MS-diagnoosin saaneista potilaista 73,1 % (n=49) sairasti RRMS:a. Heistä 59,7 % oli naisia (n=40). PPMS-tautimuotoa sairasti yhteensä 26,9 % (n=18) lääkitysemättömistä potilaista. Heistä 77,8 % oli naisia (n=14).

RRMS:a sairastavat lääkehoidottomat potilaat saivat keskimäärin 1,98 relapsia seuranta-aikana. Enimmillään yksi potilas sai kahdeksan relapsia. Kaikki heistä saivat vähintään yhden relapsin. Suonensisäisiä kortisonipulsseja ei annettu lainkaan 63,3 %:lle (n=31) lääkehoidottomista RRMS-potilaista, vaikka heillä esiintyikin ajoittain relapseja. 3,4 % lääkehoidottomista RRMS-potilaista (n=2) sai enimmillään kolme suonensisäistä pulssihoitoa. Peroraalisia kortisonipulsseja annettiin 6,1 %:lle lääkehoidottomista RRMS-potilaista (n=3). Viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS oli keskimäärin 2,4 (vaihteluväli 0-8,5). Kahden potilaan viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS-pisteet olivat 8,5, mikä osoittaa taudin edenneen jo pitkälle. Heidän taudinkuvakseen todettiin PPMS. Toiselle heistä annettiin yksi kortisonipulssihoito, vaikkei hänellä ollutkaan varsinaisia relapseja ja toiselle potilaalle annettiin kaksi pulssihoitoa kahteen todettuun relapsiin.

TAULUKKO 4. Ensioireet niiltä RRMS-potilailta, joille immunomoduloivaa lääkitystä ei aloitettu

Ensioireet	% (n)
Optikusneuriitti	20,4 (10)
Sensorinen oire	32,7 (16)
Raajaheikkous	14,3 (7)
Pikkuaivo-oire	2,0 (1)
Aivorunko-oire	8,2 (4)
Myeliitti	12,2 (6)
Multifokaalinen	10,2 (5)
Isoaivo-oire	0,0 (0)
Kortikaalinen oire	0,0 (0)

#### 4.3.3 Immunomoduloiva lääkehoito

Seuranta-aikana immunomoduloiva hoito aloitettiin yhteensä 67,8 %:lle (n=141) MS-taudin diagnoosin saaneelle potilaalle. Heistä 95,0 % (n=134) sairasti RRMS:a. Ensilinjan lääkeshoidoista suosituimpia olivat beetainterferoni 1a (Avonex, Rebif) ja beetainterferoni 1b (Betaferon) sekä glatirameeriasetaatti (Copaxone). Glatirameeriasetaattia aloitettiin hiukan enemmän kuin muita hoitoja, mutta merkittäviä eroja näiden ensilinjan lääkkeiden välillä ei havaittu. Fingolimodia (Gilenya) ei aloitettu ensihoitona kenellekään (taulukko 5).

Selvästi eniten käyttäjiä (n=76) lääkehoidettujen MS-potilaiden joukossa oli seuranta-aikana glatirameeriasetaatilla (Copaxone). Beetainterferoneista suosituin oli Rebif (beetainterferoni 1a). Sitä käytti yhteensä 46 potilasta jossain vaiheessa lääkohoitoaan. Avonexin (beetainterferoni 1a) ja Betaferonin (beetainterferoni 1b) välillä ei ollut suurta eroa käyttäjämäärissä (taulukko 5).

TAULUKKO 5. Immunomoduloivien lääkeroitojen käyttö ensilinjan hoitona sekä lääkkeen vaihtuessa toiseen tai kolmanteen hoitoon MS-potilailla

	1. hoito % (n)	2. hoito % (n)	3. hoito % (n)	Käyttäjiä yhteensä
<b>Avonex</b>	14,9 (31)	1,4 (3)	0 (0)	36
<b>Betaferon</b>	14,9 (31)	0,5 (1)	0,5 (1)	33
<b>Rebif</b>	15,4 (32)	5,8 (12)	1,0 (2)	46
<b>Copaxone</b>	18,8 (39)	13 (27)	4,3 (9)	76
<b>Tysabri</b>	2,9 (6)	2,9 (6)	2,4 (5)	18
<b>Extavia</b>	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	2
<b>Gilenya</b>	0 (0)	1,0 (2)	1,4 (3)	6
<b>Yhteensä</b>	141	51	20	

Taulukkoon 6 on kerätty MS-potilaiden piirteitä niiden potilaiden osalta, joilla ensilinjan lääkeroito jatkui aloituksen jälkeen. Lääkeroito jatkui samana koko seuranta-ajan yhteensä 51,1 %:lla (n=72) potilaista, joille lääkerohito aloitettiin. Vertailuun ei otettu mukaan Gilenyyä (fingolimodi) ja Extaviää (beetainterferoni 1b), koska niiden osuus ensihoitoina oli niin pieni, ettei niitä olisi ollut mielekäästä vertailla. Natalitsumabia (Tysabri) ensihoitona käsitellään jäljempänä. Glatirameeriasetaatti oli yleisin aloitettu

ensilinjan lääke ja sen käyttäjät vaihtoivat lääkitystä harvimmin. Sen lopetti ainoastaan 25,6 % (n=10) potilaista (taulukko 10). Ensihoitoaan jatkaneilla potilailla EDSS-pisteet säilyivät alle kahden pisteen 61,5 %:lla (n=8) Avonexin käyttäjistä, 71,4 %:lla (n=10) Betaferonin käyttäjistä, 93,8 %:lla (n=15) Rebifin käyttäjistä ja 58,6 %:lla (n=17) Copaxonen käyttäjistä. Suonensisäisten kortisonipulssien määrät vaihtelivat eri lääkkeillä hoidetuilla potilailla.

TAULUKKO 6. Potilaiden piirteitä, joilla ensimmäinen immunomoduloiva lääkehoito jatkui aloituksen jälkeen

	Ensihoito jatkuu % (n)	Ensioireikä-keskiarvo	Diagnoosi-ikä-keskiarvo	EDSS-keskiarvo (viimeisin vastaanottokäynti)	Relapsien määrät	Vähintään yksi kortisonipulssi % (n)
<b>Avonex</b>	41,9 (13)	32,4 (17–47)	37,3 (19–51)	1,5 (0-5,5)	3,69	61,5 (8)
<b>Betaferon</b>	45,2 (14)	38,4 (22–57)	40,4 (24–60)	1,1 (0-6)	3,07	64,3 (9)
<b>Rebif</b>	50,0 (16)	29,6 (12–55)	30,5 (13–56)	0,5 (0-3)	3,31	81,3 (13)
<b>Copaxone</b>	74,4 (29)	33,8 (24–55)	37,4 (25–64)	1,5 (0-6,5)	2,55	51,7 (15)

Taulukossa 7 on eritelty ensihoitoaan jatkaneiden potilaiden ensioireet lääkeaineittain. Yleisimmiksi ensioireiksi osoittautuivat optikusneuriitti ja myeliitti.

TAULUKKO 7. Ensioireprofiili potilailla, joilla ensimmäinen immunomoduloiva lääkehoito jatkui

	Avonex % (n)	Betaferon %	Rebif % (n)	Copaxone %	Yhteensä
--	--------------	-------------	-------------	------------	----------

		(n)		(n)	% (n)
<b>Optikusneuriitti</b>	30,8 (4)	14,3 (2)	37,5 (6)	6,9 (2)	19,4 (14)
<b>Sensorinen oire</b>	7,7 (1)	21,4 (3)	6,3 (1)	24,1 (7)	16,7 (12)
<b>Raajaheikkous</b>	15,4 (2)	14,3 (2)	6,3 (1)	6,9 (2)	9,7 (7)
<b>Pikkuaivo-oire</b>	0,0 (0)	7,1 (1)	6,3 (1)	0,0 (0)	2,8 (2)
<b>Aivorunko-oire</b>	23,1 (3)	0,0 (0)	12,5 (2)	24,1 (7)	16,7 (12)
<b>Myeliitti</b>	7,7 (1)	7,1 (1)	18,8 (3)	29,6 (8)	18,1 (13)
<b>Multifokaalinen</b>	15,4 (2)	28,6 (4)	6,3 (1)	6,9 (2)	12,5 (9)
<b>Isoaivo-oire</b>	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	3,4 (1)	1,4 (1)
<b>Kortikaalioire</b>	0,0 (0)	7,1 (1)	6,3 (1)	0,0 (0)	2,8 (2)
<b>Yhteensä</b>	13	14	16	29	72

Taulukkoon 8 on kerätty tietoa magneettikuvista niiden potilaiden osalta, joilla immunomoduloiva lääkehoito jatkui ensihoidon aloituksen jälkeen. Merkityt magneettikuvauksen muutokset ovat MS-taudille tyypillisiä. Magneettikuviltaan poikkeavat potilaat on suhteutettu ensihoitoa jatkaneiden potilaiden kokonaismäärään. Suurimmalla osalla potilaista pään magneettikuvauksen tulos oli poikkeava ja muutokset painottuivat isoihin aivoihin. Selkäytimen muutokset eivät olleet niin yleisiä kuin pään alueen muutokset.

TAULUKKO 8. Magneettikuvauksen piirteitä potilailla, joilla ensimmäinen immunomoduloiva lääkehoito jatkui aloituksen jälkeen

	<b>Avonex</b>	<b>Betaferon</b>	<b>Rebif</b>	<b>Copaxone</b>
<b>Poikkeava pään löydös % (n)</b>	92,3 (12)	100,0 (14)	100,0 (16)	93,1 (27)
<b>Normaali pään löydös % (n)</b>	7,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	6,9 (2)
<b>Pikkuaivot % (n)</b>	23,1 (2)	42,9 (6)	18,8 (3)	31,0 (9)
<b>Isoaivot % (n)</b>	92,3 (12)	100,0 (14)	100,0 (16)	82,8 (24)
<b>Aivorunko % (n)</b>	23,1 (3)	50,0 (7)	12,5 (2)	34,5 (10)
<b>Poikkeava cervikaali % (n)</b>	46,2 (6)	57,1 (8)	37,5 (6)	55,2 (16)

<b>Poikkeava thorakaali (n)</b>	15,4 (2)	14,3 (2)	12,5 (2)	31,0 (9)
<b>Lääkehoito jatkuu yhteensä</b>	13	14	16	29

#### 4.3.4 Lääkityksen haittavaikutukset ja lopetussyyt

Lääkityksen lopettaminen johtui yleisimmin haittavaikutuksista tai tehon puutteesta. Vain yhden potilaan kohdalla syynä olivat raskaussuunnitelmat. Silloin potilaalla oli käytössään beetainterferoni 1a (Rebif). Lääkkeestä johtuvia lopetussyytä olivat mm. Rebifin korvauksen väliaikainen lopettaminen, MS-taudin diagnoosin varmistumattomuus sekä natalitsumabihoitojen lopetus JC-virusvasta-ainepositiivisilla potilailla, joiden PML-riski oli kasvanut huomattavasti yli kahden vuoden hoidon jälkeen. Lääkkeestä johtuvaksi syyksi luokiteltiin myös tapaus, jossa potilas koki säännöllisen pistämisen hankalaksi, vaikei lääkkeellä varsinaisesti ollut mitään haittavaikutuksia (taulukko 9). Ainoastaan kaksi MS-taudin diagnoosin saaneista potilaista koko aineistosta sai immunomoduloivia hoitoja kuusi tai yli.

TAULUKKO 9. Immunomoduloivien lääkkeiden lopettamissyit yhteensä

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Haittavaikutus</b>	44	42,3
<b>Tehon puute</b>	47	45,2
<b>Lääkkeestä johtuvat syyt</b>	12	11,5
<b>Raskaussuunnitelmat</b>	1	0,96
<b>Yhteensä</b>	104	100,0

Taulukkoon 10 on koottu yleisimmät ensihoidon lääkkeet ja niiden lopettamissyyt. Avonexin ja Betaferonin käyttäjät lopettivat lääkityksensä useimmin. Heillä lääkityksen lopettaminen johtui lähinnä tehon puutteesta. MxA-vaste ei silti ollut negatiivinen kenelläkään Avonexia tai Betaferonia loppuun asti käyttäneistä potilaista. Glatirameeriasetaatin käyttäjät lopettivat lääkityksensä harvimminkin, vaikka käyttäjiä oli yhteensä eniten. Heillä lopetuksen yleisin syy oli haittavaikutus. Tehon puutteen vuoksi glatirameeriasetaatin lopetti ainoastaan kaksi potilasta (2,6 %). Raskaussuunnitelmien takia vain yksi potilas lopetti Rebif-lääkityksensä, vaikka periaatteessa Rebifiä voisi käyttää siihen asti, kunnes raskaus todetaan.

TAULUKKO 10. Ensilinjan immunomoduloivan lääkehoidon lopettamiseen johtaneita syitä suhteutettuna lääkkeiden käyttäjiin yhteensä

	Avonex % (n)	Betaferon % (n)	Rebif % (n)	Copaxone % (n)
<b>Lopetettu haittavaikutus</b>	16,7 (6)	21,2 (7)	10,9 (5)	9,2 (7)
<b>Lopetettu tehon puute</b>	27,8 (10)	24,2 (8)	21,7 (10)	2,6 (2)
<b>Lopetettu lääkkeestä johtuva</b>	5,6 (2)	6,1 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)
<b>Lopetettu yhteensä</b>	50,0 (18)	51,5 (17)	32,6 (15)	11,8 (9)
<b>Lääkkeen käyttäjiä yhteensä n</b>	36	33	46	76

#### 4.3.5 Natalitsumabi ensihoitona

Ainoastaan 4,3 %:lle (n=6, joista 5 naista) aloitettiin natalitsumabi (Tysabri) ensihoitona. Potilaat olivat saaneet MS-taudin diagnoosin. Poikkeavan hoidon syynä oli potilaiden

aktiivinen ja aggressiivinen taudinkuva hoitavan lääkärin arvioimana. Natalitsumabipotilaista 83,3 % (n=5) oli RRMS-muotoisia. Yhdelle PPMS-tautimuotoa sairastavalle potilaalle haluttiin kokeilla natalitsumabia ensihoitona, vaikka PPMS:n hoitoon ei varsinaisesti ole hyväksytty mitään immunomoduloivaa lääkehoitoa.

Kaikkien natalitsumabia ensihoitona saaneiden potilaiden likvorin IgG-indeksi oli poikkeava. Neljällä potilaalla IgG-indeksi oli suurempi kuin yksi. Oligoklonaalaisia fraktioita löydettiin neljän potilaan (66,7 %) likvorista, yhdeltä potilaalta (16,7 %) niitä ei löytynyt ja yhden potilaan (16,7 %) tuloksia ei ollut tiedossa. Kahden potilaan (33,3 %) likvorin leukosyyttiarvot olivat viitearvojen rajoissa, mutta neljällä muulla potilaalla (66,7 %) ne olivat poikkeavat. Kaikille potilaille oli tehty pään, cervikaali- ja thorakaalialueen magneettikuvaus (taulukko 11). Pään magneettikuvauksessa 50 %:lla natalitsumabilla ensihoidetuista potilaista MS-taudin muutokset lisääntyivät lääkehoitoon liittyvien kuvausten myötä. Yhdellä potilaalla (16,7 %) pään alueen magneettikuvaus oli normaali eikä hänellä ollut muutoksia selkäytimessäkään. Tältä potilaalta otettiin yhteensä kuusi likvornäytettä, mikä on suuri määrä verrattuna muihin potilaisiin. Hän sai yhteensä kymmenen relapsia ja seitsemän kortisonipulssihoitoa, mikä osoittaa taudinkuvan olevan aggressiivinen. Potilaan natalitsumabihoito lopetettiin myöhemmin tehon puutteen vuoksi, eikä tilalle aloitettu enää uutta immunomoduloivaa lääkehoitoa.

Ensioireiltaan natalitsumabilla ensihoidetut potilaat vaihtelivat paljon, eikä yhteisiä ensioireita löytynyt. Kahdella potilaalla (33,3 %) MS-tauti oli alkanut oireilla myeliittinä. Loput neljä potilasta saivat kukin optikusneuriitin, sensorisen oireen, aivorunko-oireen tai kortikaalisen oireen. Yhtään multifokaalista ensioiretta ei havaittu, mikä olisi viitannut aktiivisempaan taudinkuvaan.

Natalitsumabia ensihoitona saaneiden potilaiden relapsien määrä vaihteli melko paljon. Keskimäärin se oli 3,3. Yksi potilas (16,7 %) sai jopa 10 relapsia seuranta-aikana. Vähiten relapseja saanut potilas sai ainoastaan yhden relapsin (16,7 %). Keskiarvoinen EDSS



viimeisimmällä vastaanottokäynnillä oli neljä. Kahdella potilaalla EDSS jäi alle kahden pisteen. Enimmillään EDSS oli yhdellä potilaalla 6,5.

TAULUKKO 11. Magneettikuvauksen löydökset natalitsumabilla ensihoidetuilla potilailla

	<b>Pikkuaivot % (n)</b>	<b>Isoaivot % (n)</b>	<b>Aivorunko % (n)</b>	<b>Cervikaali % (n)</b>	<b>Thorakaali % (n)</b>
<b>Poikkeava</b>	16,7 (1)	83,3 (5)	50,0 (3)	66,7 (4)	83,3 (5)
<b>Normaali</b>	83,3 (5)	16,7 (1)	50,0 (3)	33,3 (2)	16,7 (1)
<b>Yhteensä</b>	6	6	6	6	6

Seuranta-aikana yhteensä neljän potilaan natalitsumabihoito lopetettiin. Lääkehoidon lopettamissyynä kolmella potilaalla (50 %) olivat lääkkeestä johtuvat syyt, koska potilailla todettiin JC-virusvasta-ainepositiivisuus ja sen myötä pitkän hoidon tuoma PML-riski oli kasvanut. Neljännen potilaan lääkehoito lopetettiin tehon puutteen vuoksi. Hänen taudinkuvansa oli RRMS. Kahdelle natalitsumabin lopettaneelle potilaalle aloitettiin natalitsumabihoidon jälkeen vielä uusi immunomodulatorinen lääkehoito. Toiselle heistä aloitettiin fingolimodi (Gilenya) ja toiselle glatirameeriasetaatti (Copaxone). Uutta immunomodulatorista lääkehoitoa ei enää aloitettu kahdelle natalitsumabihoidon lopettaneelle potilaalle. Toinen heistä sairasti RRMS-tautimuotoa ja toinen PPMS-tautimuotoa. Molempien potilaiden viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS-pisteet olivat 6,5.

#### 4.3.6 Immunosuppressiivinen hoito

Immunosuppressiivista lääkehoitoa (mitoksantroni, atsatiopriini) sai seuranta-aikana vain 3,4 % (n=7) MS-taudin diagnoosin saaneista potilaista. Yhdeltä potilaalta tieto mahdollisesta immunosuppressiivisesta hoidosta puuttui. Tarkempaa tietoa

immunosuppressiivisesta lääkehoidosta ei kerätty, koska sen osuus lääkehoidosta on niin pieni.

## 5 POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää MS-taudin ensilinjan immunomoduloivien lääkehoitojen käyttöä käytännön kliinisessä työssä sairaalapohjaisessa aineistossa ja hoidon jakaumaa sekä ensilinjan lääkehoidon tehoa ja haittoja potilailla, joilla ensimmäiseksi valittu ensilinjan hoito jatkui tutkimuksen seurannan ajan. Tutkimuksen kohteena olivat vuosina 2001–2012 diagnoosin saaneet potilaat. Käypä hoito -suositus päivittyi vuosina 2012 ja 2014, jolloin pistoshoitojen suhteen ei suosituksessa tapahtunut muutosta. Aineiston uusimmat diagnoosit olivat vuodelta 2012, joten kaikkia nykyisin saatavilla olevia lääkehoitoja ei ollut aineiston potilailla vielä käytettävissä. Vuoden 2012 jälkeen markkinoille tuli vielä dimetyylifumaraatti (Tecfidera), teriflunomidi (Aubagio) ja alemtutsumabi (Lemtrada). Suurelle osalle Kuopion yliopistollisessa sairaalassa hoidetuille potilaille lääkitys aloitettiin Käypä hoito -suosituksen mukaisesti. Yllättävän suuri osa (yli 25 %) aineiston potilaista ei kuitenkaan ollut immunomoduloivan lääkehoidon piirissä, vaikka Käypä hoito -suosituksen suosituksen mukaan lääkehoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhain diagnoosin varmistuttua.

Tutkimusaineiston potilaille ensihoidoksi valittiin yleisimmin joku beetainterferoneista tai glatirameeriasetaatti, mikä on yhteneväinen voimassa olevan Käypä hoito -suosituksen kanssa. Glatirameeriasetaatti valittiin hieman useammin ensihoidoksi potilaille, vaikka suuria eroja glatirameeriasetaatin ja beetainterferonien käyttäjämäärissä ei havaittu. Beetainterferonivalmisteista suosituin oli ihonalaisesti pistettävä beetainterferoni 1a (Rebif). Beetainterferoni 1a:lla (Rebif) oli eniten käyttäjiä koko seuranta-aikana sekä vähiten lopetuksia verrattuna muihin beetainterferonihoitoihin. Kahden muun beetainterferonivalmisteen (Avonex, Betaferon) lopettamisprosentit olivat hyvin lähellä toisiaan. Extavian (beetainterferoni 1b) osuus ensihoidoista oli pieni, koska se tuli markkinoille vasta vuonna 2008. Tutkimusaineiston potilaiden pahenemisvaiheet hoidettiin tuon aikaisen Käypä hoito -suosituksen mukaisesti yleisimmin suonensisäisellä metyyliprednisolonihoitolla.

Pistoshoidetut ja ensihoitoaan jatkaneet potilaat olivat ensioireiltaan melko lieviä. Esimerkiksi multifokaalinen ensioire ei ollut kovin yleinen. Se osoittaa taudinkuvan olleen ainakin alussa melko rauhallinen. Lähes kaikilla lääkkeitään jatkaneilla potilailla pään magneettikuvauksen tulos oli alussa poikkeava. Tyypillisimmillään muutokset sijoittuivat isojen aivojen alueelle. Muualla selkäytimessä (cervikaali, thorakaali) poikkeavuudet olivat vähäisempiä. Ihonalainen beetainterferoni 1a näyttäisi hidastavan taudin etenemistä (Freedman 2011). Aineistossamme ensihoitoaan jatkaneista beetainterferoni 1a:lla (Rebif) hoidettujen potilaiden viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS-pisteet olivat parhaimmat verrattuna muihin ensilinjan pistoshoitoihin. Tässä tutkimuksessa beetainterferoni 1 a:lla (Avonex, Rebif) esiintyi eniten relapseja verrattuna muihin pistoshoitoihin. Erot eivät olleet suuria beetainterferoneiden kesken. Aiempien tutkimusten mukaan ensilinjan pistoshoidoista beetainterferoni 1a:lla (Avonex) esiintyi eniten relapseja (Khan 2001). Avonex on ns. matala-annoksinen beetainterferoni, joten annos voi selittää suuremman relapsitiheyden. Tutkimuksessa laskentaan otettiin mukaan kaikki potilaan saamat relapsit (myös ennen lääkähoidon aloitusta). Tarkempaa tietoa relapseista olisi saatu, mikäli tutkimuksessa olisi huomioitu vain lääkähoidon aikana potilaiden saamat relapsit. Vaikka relapsien määrissä beetainterferonien välillä ei havaittukaan suuria eroja,

beetainterferoni 1a:n käyttäjät (Rebif) saivat suhteessa eniten suonensisäisiä kortisonipulsseja seuranta-aikana. Heidän relapsinsa olivat mahdollisesti niin aggressiivisia, että kortisonipulsseja katsottiin potilaille hyödyllisiksi.

Natalitsumabi (Tysabri) aloitettiin ensihoitona pienelle osalle MS-diagnoosin saaneista tutkimusaineiston potilaista (n=6). Natalitsumabi voidaan aloittaa ensihoitona potilaille, mikäli heidän taudinkuvansa on poikkeuksellisen aktiivinen. Heidän magneettikuviinsa voi olla muutoksia aivorungossa ja/ tai selkäytimessä ja relapsit voivat olla merkittävän invalidisoivia (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Tutkimuksessa ei kerätty tarkemmin tietoja magneettikuvausten tuloksista. Sen vuoksi on vaikea sanoa, osoittivatko potilaiden magneettikuvausten tulokset niin suurta tautiaktiivisuutta, että natalitsumabihoito päädyttiin aloittamaan. Tutkimusaineiston potilaista usealla oli silti magneettikuvamuutoksia juuri edellä mainituilla keskushermoston alueilla. Natalitsumabilla hoidetuilla potilailla relapsien määrä ei ollut kovin suuri, mutta relapsit olivat mahdollisesti niin invalidisoivia, että klinikko päätyi niidenkin takia kyseiseen hoitoon. Aiempien tutkimusten mukaan natalitsumabi vähentää relapsien lukumäärää (Chataway 2013). Tutkimusaineiston potilailla natalitsumabihoito ei kuitenkaan vähentänyt relapsien määrää verrattuna lääkehoidottomiin potilaisiin. Se voi selittyä mahdollisesti hyvin pienellä potilasmäärällä, koska tässä tarkasteltiin vain potilaita, joille natalitsumabi aloitettiin ensihoitona. Natalitsumabi on tutkimusten mukaan hidastanut toimintakyvyn heikkenemistä (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Sama voitaisiin todeta tutkimusaineiston potilailla koska kolmella potilaalla viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS-pisteet olivat alle kolme pistettä. Mikäli natalitsumabihoito päädytään lopettamaan, on tulevalle lääkehoidolle kolme vaihtoehtoa. Lääkehoito voidaan lopettaa kokonaan, vaihtaa se ensilinjan hoitoihin (beetainterferonit, glatirameeriasetaatti) tai toisen linjan hoitoihin (fingolimodi, dimetyylifumaraatti). Selkeä näyttö vaihtoehtojen paremmuudesta puuttuu (Chataway 2013). Natalitsumabihoiton lopettaneista tutkimusaineiston potilaista kaikkien kohdalla päädyttiin eri vaihtoehtoon.

Positiivisimpana lääkkeenä tässä tutkimuksessa kuvastui glatirameeriasetaatti, jota jatkettiin seurannan aikana eniten muihin pistoshoitoihin verrattuna. Glatirameeriasetaatilla oli vähiten lopetuksia tehon puutteen vuoksi ja myös siedettävyyttä näytti olevan parempi beetainterferoneihin verrattuna. Aiemmissa tehovertailuissa beetainterferoneiden ja glatirameeriasetaatin välillä ei ole havaittu eroja. Vertailukohteina olivat pahenemisvaiheiden lukumäärä, taudin eteneminen ja aktiiviset magneettikuvausmuutokset (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Tässä tutkimuksessa glatirameeriasetaatin käyttäjillä oli seuranta-aikana keskimäärin hieman vähemmän relapseja ja potilaille annettuja kortisonipulssihoitoja kuin beetainterferonien käyttäjillä, mikä saattaa selittää glatirameeriasetaatin pientä lopettamisprosenttia. Kirjallisuuden mukaan glatirameeriasetaatilla hoidetuista potilaista täysin relapsittomia on enemmän verrattuna lumehoidettuihin potilaisiin. Tässä tutkimuksessa ei ollut kuitenkaan yhtään glatirameeriasetaatilla hoidettua pahenemisvaiheetonta potilasta, joskaan nyt kerätty tieto ei kerro sitä kuinka monta relapsia potilailla oli varsinaisen lääkehoidon aikana. Khanin (2001) mukaan glatirameeriasetaatilla hoidetuilla potilailla olisi vähemmän relapseja kuin beetainterferoni 1b:llä hoidetuilla. Myös nyt kerätyssä aineistossa glatirameeriasetaatti pärjäsikin paremmin kuin beetainterferoni 1b, kun vertailtiin näillä lääkeaineilla hoidettujen potilaiden relapsien määrää. Glatirameeriasetaatilla hoidettujen potilaiden EDSS-pisteet kuitenkin heikkenivät enemmän beetainterferoneihin verrattuna. EDSS-pisteet säilyivät alle kahden pisteen pienemmällä osalla potilaista verrattuna beetainterferoneilla hoidettuihin potilaisiin, joten glatirameeriasetaatin teho taudinkulun hidastamisessa olisi näin ollen beetainterferoneita huonompi. Glatirameeriasetaatti on yleensä hyvin siedetty ja sivuvaikutukset ovat lieviä (Caporro 2014). Tutkimusaineiston potilaista glatirameeriasetaatin käyttäjät lopettivat lääkityksensä harvimminkin haittavaikutusten vuoksi.

EDSS näytti säilyvän matalana niillä, joilla ensilinjan hoito jatkui, mutta EDSS:n muutosta ei tämän tutkimuksen valossa pystytäkään arvioimaan, koska diagnoosivaiheen EDSS-pisteitä ei kerätty tutkimusaineiston potilaista. Tuloksista ei saada myöskään selville, kuinka kauan ensilinjan lääkehoito keskimäärin kesti. Lääkehoidottomia ja lääkehoidettuja potilaita tässä tutkimuksessa ei voida vertailla keskenään, koska ryhmät ovat keskenään

niin erilaiset. Myös seuranta-aikana lääkehoidon pituuden suhde vaihteli eri potilailla ja lääkehoidon kesto ei kirjattu tutkimuksessa.

Tulevaisuudessa lääkehoidon vasteen arviointi tulee olemaan yhä tärkeämmässä asemassa. Olisi hyvä löytää uusia keinoja, esim. biomarkkereita, joita voisi käyttää lääkevalinnan tukena. Ongelmana on, että taudin alussa on vaikea tietää onko potilaan MS-tauti aggressiivinen vai ei, vaikka ennustavia merkkejä tunnetaankin (multifokaalinen ensioire, runsaat magneettikuvamuutokset). Jos aggressiiviset tautimuodot löydettäisiin jo varhain taudin alussa, voitaisiin lääkehoito aloittaa jo suoraan tehokkaimmilla lääkkeillä, jolloin aikaa ei menisi hukkaan kokeiltaessa miedompia lääkkeitä. Valitun hoidon seurantaan tullaan myös kiinnittämään entistä enemmän huomiota. Pahanemisvaiheiden ja EDSS:n arvioimisen lisäksi magneettikuvauksen osuus tulee kasvamaan kontrolloinnissa. Sen avulla taudin aktiivisuutta voitaisiin ehkä arvioida rutiininomaisesti.

Yllättävän suuri osa tutkimusaineiston potilaista jäi lääkehoidon ulkopuolelle, vaikka he sairastivat RRMS tautimuotoa, johon immunomoduloiva hoito tulisi aloittaa. Vaikka lääkehoidottomia ja lääkehoidettuja potilaita ei voi täysin vertailla keskenään, oli relapseja lääkehoidottomilla seuranta-aikana selvästi vähemmän kuin lääkehoidetuilla, mikä kertoo lievemmästä taudinkuvasta. Toisaalta nykyisten suositusten mukaan tulisi päästä tilanteeseen, jossa relapseja ei esiinny lainkaan. Lääkehoidottomien potilaiden lievemmistä relapseista kertoo myös se, että suurimmalle osalle potilaista ei annettu yhtään kortisonipulssihoitoa relapseista huolimatta. Viimeisimmän vastaanottokäynnin EDSS oli heillä kuitenkin korkeampi kuin lääkehoidetuilla, vaikka näitä ryhmiä ei voi suoraan vertaillakaan. Ensilinjan lääkehoito on siten voinut hidastaa taudin etenemistä, mikä on todettu myös aiemmissa tutkimuksissa (MS-tauti: Käypä hoito-suositus 2014). Lääkehoidottomuuteen on voinut olla syynä lievän taudinkuvan lisäksi potilaan pelot lääkehoitoa kohtaan (esim. haittavaikutukset, pistospelko) sekä raskaussuunnitelmat. Lääkehoidottomista potilaista myös suuremmalla osalla (26,9 %, n=18) taudinkuvana oli PPMS verrattuna lääkehoidollisiin potilaisiin (5,0 %, n=7).

Viime vuosina pistoshoitojen rinnalle on tullut useita tablettimuotoisia ensilinjan lääkityksiä ja on keskusteltu, jäävätkö pistoshoidot kokonaan pois käytöstä niiden antotavan vuoksi. Ensilinjan pistoshoidot ovat hyvin siedettyjä ja niiden turvallisuus pitkäaikaiskäytössä on hyvä. MS-taudin hoidon tavoite tautiaktiivisuuden suhteen on päästä täydelliseen remissioon, mikä tarkoittaa sitä, että potilaalla ei ole pahenemisvaiheita eikä uusia MS-taudille tyypillisiä magneettikuvalöydöksiä. Myöskään potilaan toimintakyvyssä ei ole silloin havaittavissa heikkenemistä. Keskustelua onkin käyty, riittääkö ensilinjan hoitojen teho laannuttamaan MS-taudin inflammatorisen aktiivisuuden, vai tulisiko potilaille aloittaa enemmän ns. toisen linjan lääkehoitoja. Toisen linjan lääkehoitojen teho on ensilinjan hoitoa parempi, mutta myös haittavaikutukset ovat suuremmat sekä hinta selvästi pistoshoitoja kalliimpi. Tämän tutkimuksen valossa voidaan kuitenkin todeta, että noin puolet MS-potilaista, joille aloitetaan ensilinjan pistettävä lääkehoito, jatkoi ensimmäiseksi valitulla lääkkeellä. Heidän tautiaktiivisuus ei ollut merkittävän suuri ja haittavaikutukset olivat vähäisiä. Tämä kertoo siitä, että ensilinjan pistoshoidoilla on vielä asema MS-taudin hoidossa. Jatkossa olisi hyvä tarkastella tätä potilasryhmää tarkemmin. Kliinisiin aineistoihin pohjautuvat tutkimukset kertovat tärkeää käytännön tietoa lääkehoitojen onnistumisesta varsinaisten kaksoissokkoutettujen ja satunnaistettujen lääketutkimusten lisäksi.

## 6 LÄHDELUETTELO

Cohen JA, Barkhof F, Comi G ym. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15

Comi G, Filippi M, Barkhof F ym. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–82

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C ym. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303

CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA ym. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786–801

Chataway J, Miller DH. Natalizumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013; 10:19–28

Damal K, Stoker E, Foley J. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics: Targets and therapy* 2013;7:247–58

Elovaara I, Soilu-Hänninen M. Nykykäistys multippelikleroosin patogeneesista. *Duodecim* 2006;122:2239–47



Elovaara I, Pirttilä T, Färkkilä M, Erälinna J-P. Immunologinen lääkehoito MS-taudin eri vaiheissa. *Duodecim* 2008; 124:1615–22

Freedman M.S.: Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 2011; 76:S26-S34

Hauser SL ym. Multiple Sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74: 317–27

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA ym. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268–76

Kamm C, Uitdehaag Bernard M, Polman Chris H. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol* 2014;72:132–141

Kappos L, Radue EW, O'Connor P ym. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401

Kappos L, Gold R, Miller DH ym. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463–72

Kappos L, Polman CH, Freedman MS ym. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9

Krökki O, Bloigu R, Reunanen M ym. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17:133-8

Kuusisto H, Elovaara I. MS-taudin akuutin pahenemisvaiheen hoito. *Suomen lääkärilehti* 2003;58:5043-46

Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elovaara I. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *European Journal of Neurology* 2008;15:1106-10

Kuusisto H. Koska tulee epäillä MS-tautia ja kuinka se diagnosoidaan? *Suomen Lääkärilehti* 2012;67(7):499-502

MS-tauti. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 (päivitetty 3.12.2014). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of Multiple Sclerosis. *The Neurologist* 2015;19:104-117

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E ym. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910

Polman C, Reingold S, Banwell B ym. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302

Sanford M. Fingolimod: A Review of its use in Relapsing remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* 2014;74:1411–13

Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2005;23:683–747

Wingerchuk D. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2012;5:13–22

## LIITE 1

### Potilaskoodi

#### Milloin tiedot poimittu papereista (pvm)

MS-dg G35 1=kyllä 2=ei  
 Muu diagnoosi G36 (demyelinaatio, neuromyelitis optica)

Sukupuoli 1=mies 2=nainen

Syntymävuosi

Oireiden alkamisvuosi /Kuukausi

DG: vuosi

#### ENSIOIRE:

opticus neuriitti (visus heikkenee)	1=kyllä	2=ei	
sensorinen oire (puutuminen)	kyllä	ei	mikä oire
raajaheikkous	kyllä	ei	mikä oire
pikkuaivo (tasapaino, kömpelyys)	kyllä	ei	mikä oire
aivorunko- oire (kaksoisk, nielu, kuulo jne)	kyllä	ei	mikä oire
myeliitti (parapareesi; sens, motor)	kyllä	ei	mikä oire
multifokallinen	kyllä	ei	mikä oire

**Suvussa MS-diagnooseja** 1=kyllä(kenellä) 2= ei 3=ei  
 mainintaa

#### TUTKIMUS LÖYDÖKSET

##### MRI

pää (pvm) 1=normaali 2=poikkeava (ms-tyypillinen)  
 muutosten alue: pikkuaivot, isoivot, aivorunko

cervicaali (pvm) 1=kyllä 2=ei  
 1=normaali 2=poikkeava

thorakaali (pvm) 1=kyllä 2=ei  
 1=normaali 2=poikkeava

Jos tehty 2. MRI

Milloin  
 Mikä alue  
 Löydös

<b>LIKVOR</b> (pvm)	IgG-indeksi	arvo (jos ei löydy norm/koholla)
	OG	+ -
	Leuc	arvo (jos ei löydy norm/koholla)

**LÄÄKEHOITO**

relapsien lukumäärä	vuosi/kk, vuosi/kk
---------------------	--------------------

i.v. **Metyyliprednisoloni** vuosi/kk (luettele jokainen)

p.o. MP vuosi/KK

ei MP-hoitoa

<b>Immunomodulatiivinen hoito</b>	kyllä (aloituskk/v, valmiste)
-----------------------------------	-------------------------------

ei

(Avonex, Betaferon, Copaxone, Tysabri, Rebif, Gilenya, Extavia)

Jos vaihto, mihin, milloin ja miksi 1) tehon puute 2) haitta 3) raskaus 4) muu mikä

<b>Immunisuppressiivinen hoito</b>	kyllä (aloituspvm, valmiste)
------------------------------------	------------------------------

ei

(mitoksantroni, atsatiopriini)

<b>MxA-vaste</b>	määritetty (pos/neg)
------------------	----------------------

ei

<b>Akvaporiini-4-vasta-aineet</b>	määritetty (pos/neg)
-----------------------------------	----------------------

ei

**TAUDINKULKU**

RELAPSOIVA-REMITTOIVA

PRIMAARIS-PROGRESSIIVINEN

**EDSS viimeinen käynti**

**VUOSI/kk**