

# FRÆÐSLUFUNDUR

6. apríl 2019

LYF, RANNSÓKNIR og STOFNFRUMUR  
*Bergþóra Bergsdóttir*



# UMFJÖLLUN

- Almennt
- Væntanleg MS-lyf
- Rannsóknir og framtíðin
  - Ferill rannsókna
  - Staða núverandi rannsókna á MS-lyfjum
  - Stofnfrumurannsóknir
- Fyrirspurnir

*Aukaefni (aðgengilegt eftir fundinn)*

- *MS-lyf í notkun á Íslandi*
- *Önnur lyf*

***Glærur aðgengilegar á [msfelag.is](http://msfelag.is) / Félagið / Útgáfa***

***Fyrirvari: Ég er ekki menntaður heilbrigðisstarfsmaður***

# MS-LYF, MEÐFERÐ OG VIRKNI

*Hvaða lyfjameðferð hentar hverjum og einum er mjög mismunandi og taka þarf tillit til ýmissa þátta.*

*Það þarf því ekki að vera að kröftugasta lyfið henti öllum.*



# MS-LYF

## **Innrennslislyf:**

- Tysabri
- MabThera/Blitzima

## **Töflur/hylki:**

- Gilenya
- Tecfidera
- Aubagio

## **Stungulyf:**

- Interferon Beta
- Avonex
- Rebif
- Copaxone
- Plegridy
- Remurel

## **Væntanleg:**

- Ocrevus
- Mavenclad

# VÆNTANLEG LYF

- Ocrevus (ocrelizumab)
- Mavenclad (cladribine)

# OCREVUS (ocrelizumab)

- Ocrelizumab fékk flýtimeðferð hjá FDA í USA. Markaðsleyfi fyrir Evrópu en **tregi** er hjá heilbrigðisyfirvöldum í nágrennalöndum okkar til **að taka lyfið í notkun fyrir frumkomna versnun vegna kostnaðar og „lítils ávinnings“**.
- Ocrelizumab er **fyrsta lyfið sem lofar góðu fyrir frumkomna versnun** í MS. Er einnig fyrir MS í köstum. Ekki prófað á einstaklingum með síðkomna versnun.
- Hefur **nær sömu efnafræðilegu uppbyggingu** og MabThera/Blitzima.
- Niðurstöður Oratorio: Lyfið **hægir á fötlun og framsækni sjúkdómsins um 24% yfir 12 vikna tímabil hjá sjúklingum með frumkomna versnun** MS samanborið við þá sem fengu lyfleysu.
- Rannsókn á virkni lyfsins var einnig gerð fyrir MS í köstum og **fækkaði köstum um 50%**, samanborið við **MS-lyfið Rebif**.
- **Algengustu aukaverkanir** í rannsóknum á lyfinu voru innrennslisviðbrögð (viðbrögð við inngjöf lyfsins), sýkingar í efri öndunarvegi og herpes í munni. Einkennin voru að mestu væg til miðlungs alvarlegar.
- Lyfið mun verða **gefið í æð á sjúkrahúsi tvisvar á ári**.

# MAVENCLAD (cladribine)

- **Til meðferðar á MS í köstum með mikla sjúkdómsvirkni.**
- Með markaðsleyfi í Evrópu frá sept. 2017. Gekk hægt. Hætta var talin á krabba-meini sem aukaverkun en líklega er ekki svo. Notað sem krabbameinslyf (Litak).
- **Meðferðarlotan er 4 ár. Í byrjun eru teknar 1-2 töflur í 4-5 daga** (fer eftir þyngd einstaklingsins) og **svo aftur mánuði síðar.** Meðferðin er **endurtekin ári síðar** (ár 2), þ.e. 1-2 töflur í 4-5 daga og sami skammtur aftur mánuði síðar. **Engar töflur eru teknar á þriðja og fjórða ári.**
- Langtímaverkun og/ eða hvað tekur við eftir ár 4 er **ekki nógu vel þekkt.**
- **Fækkar köstum um 67% og minnkar líkur á aukinni fötlun um 82%, yfir 6 mánaða tímabil, samanborið við lyfleysu. Ávinningur minni ef ekki er mikil sjúkdómsvirkni.**
- **Helstu aukaverkanir** eru hvítkornafæð (fækkun eítílfrumna í blóði), sýkingar eins og ristill (*herpes zoster*), útbrot, hárlos og daufkyrningafæð (fækkun daufkyrndra hvítfrumna).
- **Nýtt lyf – aukaverkanir geta enn komið fram.**

# RANNSÓKNIR og FRAMTÍÐIN





# MISMUNANDI STIG RANNSÓKNA

- Uppfinning – tilraun gerð á dýrum til að kanna hvort lyfið sé mögulega hættulegt.
- Lítill öryggisrannsókn gerð á litlum hópi fólks sem ekki er með MS.
- Fasi-I: MS-sjúklingar teknir inn í litla rannsókn, sem miðar að því að skoða aukaverkanir og öryggi meðferðar.
- Fasi-II: Stærri rannsókn sem miðar að því að kanna verkun og gagnsemi lyfsins. Ekki er endilega verið að horfa á klínísk mælikvarða heldur er MRI-myndgreining notuð eða prótein skoðuð í blóði eða mænuvökva.
- Fasi-III: Stór, afmarkandi, klínísk rannsókn sem leiðir til markaðssetningar lyfs ef niðurstöður benda til þess að ávinningur af notkun þess er meiri en áhættan.

# MISMUNANDI STIG RANNSÓKNA

- **Þetta tekur allt sinn tíma, allt að 10-12 ár.** Ef hins vegar er talið að lyf sem þegar er í notkun fyrir aðra sjúkdóma gæti gagnast, þá tekur ferlið mun skemmri tíma, fer jafnvel beint í fasa-II eða fasa-III rannsókn.
- **Greining á niðurstöðum, aðallega:**
  - **MRI** (breytingar; köst, blettir, þéttleiki heila (heilarýrnun))
  - **EDSS-fötlunarkvarðiinn**, sem metur hve mikla fötlun einstaklingur hefur af sjúkdómi sínum og metur breytingar á ástandi yfir tímabil
  - **MSFC-kvarðiinn**, sem mælir hreyfanleika, handlagni og skilning
- Rannsakendur þurfa að **fá birta grein** um rannsóknina í vísinda-riti, síðan þarf að senda inn **umsókn um markaðsleyfi** til EMA.

# EFTIR MARKAÐSHEIMILD EMA

- **Áður en lyf er tekið í notkun hér á landi þarf markaðsleyfi EMA, lyfjastofnunar Evrópu, að fara í gegnum ákveðið ferli. Getur tekið allt að ár eða lengur.**
- **Tekur allt að 30 daga frá útgáfu markaðsleyfis í Evrópu að gefa út íslenskt markaðsleyfi (Lyfjastofnun).**
- **Lyfjafyrirtæki þarf þá að taka ákvörðun** um hvort það vilji markaðssetja viðkomandi lyf á Íslandi, en til þess að markaðssetja lyf þarf lyfið að uppfylla skilyrði markaðsleyfisins með tilliti til umbúða, m.a. þarf að útbúa notkunarleiðbeiningar á íslensku og síðan þarf að sækja um verð og greiðsluþátttöku til lyfjagreiðslu-nefndar. Verð þarf að liggja fyrir hjá minnst einu Norðurlanda.
- **Allt þetta ferli tekur a.m.k. þrjá til fjóra mánuði.**

# RANNSÓKNIR Á MÝELÍNI

*Heimild; aðallega MS Trust*

## Myelin repair or neuroprotection

Drug in development	Status
Bexarotene	Phase II



# Bexarotene

- **Bexarotene er prófað fyrir möguleika þess að gera við skemmt mýelin.**
- Bexarotene binst við retinoid X-viðtaka á fágriplufrumunum (oligodendrocytes), efnið sem myndar mýelín utan um taugasímana.
- Rannsóknir sýna að lyf sem virka á þessum viðtökum **geta hvatt fágriplufrumurnar til að endurnýja skemmt mýelín.**
- Bexarotene er nú notað til að meðhöndla ákveðnar gerðir af húðkrabbameini.
- **Ein tafla á sólarhring.**

# RANNSÓKNIR: MS Í KÖSTUM

## Relapsing remitting MS

Drug in development	Status
ATX-MS-1467	Phase II
Evobrutinib	Phase II
Ofatumumab	Phase III
Ozanimod	Phase III
Ponesimod	Phase III
Ublituximab	Phase III

# Ofatumumab

- **Sprauta undir húð. Aukaverkanir** aðallega frá húð.
- Ofatumumab er einstofna mótefni sem ætlað er að bindast CD20-viðtökum sem er að finna á yfirborði B-eitilfrumna og þannig eyða frumunum. Þessar B-frumur er ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem talin er hafa áhrif á óeðlilega ónæmissvörun líkamans sem veldur árásinni á mýelínið.
- **Fasa-II rannsóknir** sýndu að ofatumumab fækkar þessum ákveðnu B-frumum svo um munar. Niðurstaðan var mikil fækkun á nýjum virkum skellum hjá þátttakendum, séð á MRI (90-100%). **Fasa-III rannsókninni lýkur í maí 19.**
- Ofatumumab er notað sem meðferð við langvarandi eitilfrumuhvítblæði.

# Ozanimod

- **Ozanimod tilheyrir sömu tegund lyfja og Gilenya**, þ.e. virkar á ákveðnar tegundir hvítra blóðkorna (eítílfrumna) sem hafa áhrif í MS. Ozanimod veldur því að eítílfrumur haldist í eitlum.
- **Ein tafla á sólarhring.**
- **Algengustu aukaverkanir:** kvef, höfuðverkur, brjóst-verkur og þvagfærasýkingar. Ozanimod olli tímabundnum hækkun á lifrarensímum sem lækkaði þó yfirleitt aftur á eðlilegan hátt án þess að þurfa að stöðva meðferð.
- **Ólíkt Gilenya veldur ozanimod ekki hægfara hjartsláttartíðni við fyrstu meðferð.**
- Í samanburði við Avonex: Færri köst og minni heilaryrnun.



# Ponesimod

- **Ponesimod tilheyrir sömu tegund lyfja og Gilenya.**
- **Ein tafla daglega.**
- **Hægari hjartsláttur í fyrstu meðferð.** Til mótvægis er gefinn minni skammtur.
- **Fasa-II rannsóknir lofa góðu.**
- **Algengustu aukaverkanir í fasa-II:** Kvíði, svimi, mæði, hækkuð lifrarensím, inflúensa, svefnleysi og bjúgur í fótum.
- **Fyrirhugaðar III-fasa rannsóknir:**
  - **OPTIMUM** - ponesimod vs Aubagio. **Lýkur í apríl 2019.**
  - **POINT** - ponesimod vs Tecfidera. **Lýkur í mars 2020.**

# Ublituximab

- **Innrennslislyf. Aukaverkanir** helst innrennslisviðbrögð við fyrstu lyfjagjöf.
- Ublituximab er, eins og Ofatumumab, einstofna mótefni sem ætlað er að bindast CD20-viðtökum sem er að finna á yfirborði B-eitilfrumna og þannig eyða frumunum.
- **Fasa-II rannsóknir** sýndu að ofatumumab fækkar þessum ákveðnu B-frumum svo um munar. **Niðurstaðan var mikil fækkun á nýjum virkum skellum** hjá þátttakendum, séð á MRI og fækkun kasta.
- Áætlað er að **fasa-III** rannsókninni ljúki í **september 2021**.
- Ofatumumab er notað sem meðferð við ákveðnum tegundum blóðkrabbameins.

# RANNSÓKNIR: SÍÐKOMIN VERSNUN

## Secondary progressive MS

Drug in development	Status
Amiloride	Phase II
Fluoxetine	Phase II
Ibudilast	Phase II
Masitinib	Phase III
MD1003 (Biotin)	Phase III
Opicinumab (Anti-LINGO-1, BIIB033)	Phase II
Riluzole	Phase II
Simvastatin	Phase III
Siponimod	Licensing

# Masitinib

- **Rannsakað bæði við frumkominni og síðkominni versnun.**
- **Ein tafla á 12 tíma fresti.**
- Masitinib hindrar bólgu og ónæmissvörun.
- **Masitinib hefur leyfi í Evrópu til dýralækninga.** Það er **nú rannsakað í sjúkdómum manna**, þar með talið meðhöndlun æxla, iktsýki og fyrir versnun MS án kasta.
- **Eftir 3 mánaða meðferð höfðu þeir sem fengu masitinib bætt MSFC-stig sín** (MS Functional Composite), mælikvarða sem metur ganghæfileika, samhæfingu handa og handleggja og andlega virkni. **Þeim versnaði, mælt á MSFC, sem fengu lyfleysu.**
- **Fasa-III rannsókn: Lok 2019. Mælir eingöngu MSFC.**

# MD1003 (biotin)

- **MD1003 er háskammta biotín** (vatnsleysanlegt B-7 vítamín), 10.000 sinnum meira en ráðlagður dagskammtur.
- **Rannsakað bæði við** frumkominni og síðkominni versnun.
- **3 hylki á sólarhring.**
- Biotín er nauðsynlegt fyrir frumvöxt, framleiðslu á fitusýrum og umbrotum fitu og amínósýra, byggingareininga próteina.
- **Talið er að mjög stórir skammtar biotíns stuðli að viðgerðum** á skemmdu mýelíni með virkjun ensíms sem tekur þátt í myndun mýelíns og með því að örva skemmdar taugar.
- Alls ekki hella í sig heilum eða hálfum pilluglösum! Hættulegt!!
- Hafnað af EMA í desember 2017 vegna skorts á sönnunum um virkni. Lyfjafyrirtækið vill rannsaka betur.

# SIMVASTATIN

- **Kólesterol-lækkandi lyf** (statins)
- Talið er að lyfið minnki bólgur og hafi taugaverndandi áhrif.
- **Fasa-III rannsókn** er ætlað að kanna hvort inntaka simvastatin í stórum skömmtum í 3 ár geti hægt á fötlun. **Lýkur í ágúst 2023.**
- **Tekin er tafla á dag** (80 mg, sem er hámarks skammtur gegn háu kólesteróli).
- **Algengar aukaverkanir** eru m.a.: svimi, yfirlið, nefslímur, liðverkir eða vöðvaverkir, höfuðverkur, ógleði og meltingarvandamál. Hætta á vöðvaverkjum.
- **80 mg getur valdið** vöðvaskemmdum. Ekki fyrir fólk með lifravandamál, ófrískar konur og konur með barn á brjósti.

# BAF312 (Siponimod (Mayzent))

- **BAF312, mögulega fyrsta lyfið við síðkominni versnun. Markaðsleyfi væntanlegt síðla árs 2019 og ef vel gengur, komið hingað 2020.**
- Frétt á vefnum 31. ágúst 2016 og 26. mars 2018.
- **Virgni svipuð og fingolimod (Gilenya).** Siponimod hindrar för bólgufrumna (B- og T-frumna) úr eitlum í blóðrás og þaðan inn í miðtaugakerfið svo þær valdi ekki skaða á mýelíni.
- **1 tafla á dag**
- Bráðabirgðaniðurstöður birtar á ECTRIMS 2016: EXPAND-rannsóknin: **Siponimod dregur úr fötlun um 21% sé borið saman við lyfleysu.** Lyfið dregur einnig verulega úr heilaryrnun og MS-köstum.
- **Aukaverkanir** tilkynntar í fasa-II rannsókninni: Höfuðverkur, hægari hjartsláttur, svimi og sýkingar í nefi og hálsi

# RANNSÓKNIR: FRUMKOMIN VERSNUN

## Primary progressive MS

Drug in development	Status
Ibudilast	Phase II
Idebenone	Phase II
Laquinimod	Phase II
Masitinib	Phase III
MD1003 (Biotin)	Phase III
Ocrelizumab	NHS appraisal
Opicinumab (Anti-LINGO-1, BIIB033)	Phase II



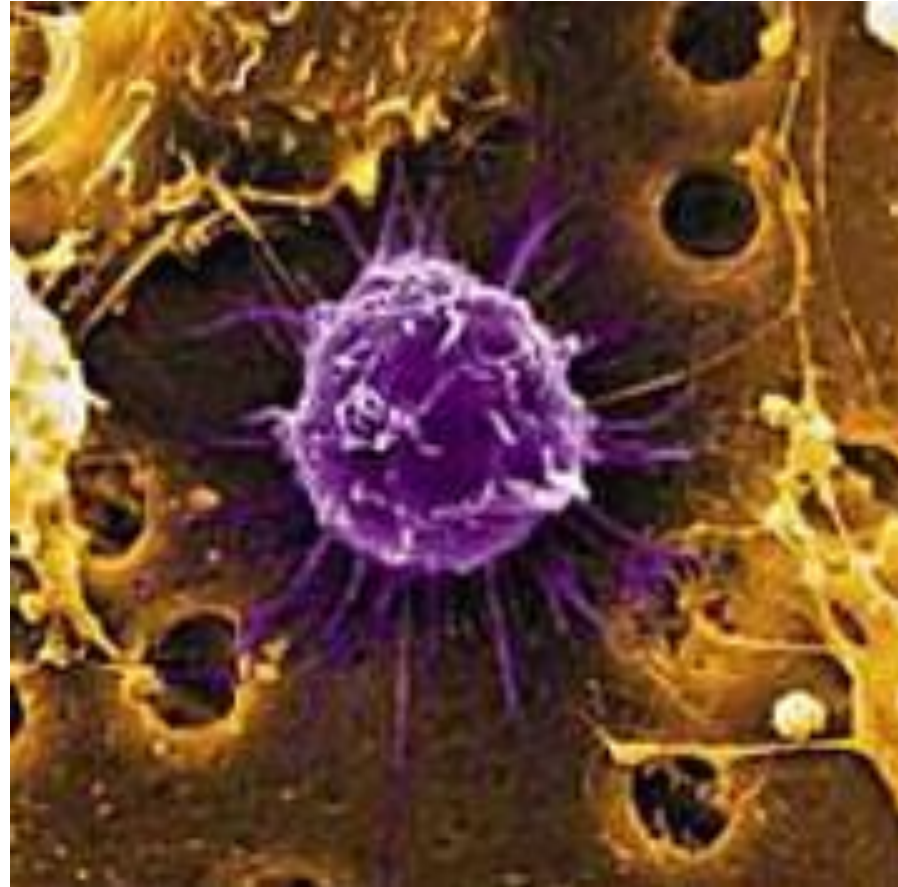
# Masitinib

- **Rannsakað bæði við frumkominni og síðkominni versnun.**
- **Ein tafla á 12 tíma fresti.**
- Masitinib hindrar bólgu og ónæmissvörun.
- **Masitinib hefur leyfi í Evrópu til dýralækninga.** Það er **nú rannsakað í sjúkdómum manna**, þar með talið meðhöndlun æxla, iktsýki og fyrir versnun MS án kasta.
- **Eftir 3 mánaða meðferð höfðu þeir sem fengu masitinib bætt MSFC-stig sín** (MS Functional Composite), mælikvarða sem metur ganghæfileika, samhæfingu handa og handleggja og andlega virkni. **Þeim versnaði, mælt á MSFC, sem fengu lyfleysu.**
- **Fasa-III rannsókn: Lok 2019. Mælir eingöngu MSFC.**

# MD1003 (biotin)

- **MD1003 er háskammta biotín** (vatnsleysanlegt B-7 vítamín), 10.000 sinnum meira en ráðlagður dagskammtur.
- **Rannsakað bæði við** frumkominni og síðkominni versnun.
- **3 hylki á sólarhring.**
- Biotín er nauðsynlegt fyrir frumvöxt, framleiðslu á fitusýrum og umbrotum fitu og amínósýra, byggingareininga próteina.
- **Talið er að mjög stórir skammtar biotíns stuðli að viðgerðum** á skemmdu mýelíni með virkjun ensíms sem tekur þátt í myndun mýelíns og með því að örva skemmdar taugar.
- Alls ekki hella í sig heilum eða hálfum pilluglösum! Hættulegt!!
- Hafnað af EMA í desember 2017 vegna skorts á sönnunum um virkni. Lyfjafyrirtækið vill rannsaka betur.

# STOFNFRUMURANNSÓKNIR



# UMFJÖLLUN UM STOFNFRUMUR

FORSÍÐA / EINKENNI OG MEÐFERÐIR / LYF / RANNSÓKNIR OG NÝJUNGAR / STOFNFRUMUR



## Stofnfrumur

### Stofnfrumur

Hér er að finna fréttir um stofnfrumurannsóknir og stofnfrumuaðgerðir sem skrifað hefur verið um á MS-vefnum:

08.02.2019: [RAM-MS: Stofnfrumurannsókn á Norðurlöndunum](#)

20.09.2018: [Stofnfrumumeðferð við MS](#) (viðtal í MS-blaðinu)

20.03.2018: [Stofnfrumumeðferð við MS í köstum](#) (MIST-rannsóknin)

09.01.2018: [Daniel fær stofnfrumumeðferð](#) (þáttur á DR1, danska sjónvarpinu)

12.06.2017: [Þáttur á RÚV 13. júní: Er hægt að lækna MS-sjúkdóminn? – Nokkrar staðreyndir um stofnfrumumeðferð við MS](#)

25.04.2017: [Uppgötvun fyrir stöðuga versnun MS \(PPMS\)](#) (frumrannsókn)

### Einkenni og meðferðir

#### Lyf

MS-lyf

Önnur lyf

#### Rannsóknir og nýjungar

Mismunandi stig rannsókna

EDSS-fötlunarmælikvarðinn

Ferill nýrra lyfja á markað

Stofnfrumur

# STOFNFRUMURANNSÓKNIR

- Meðferð með eigin stofnfrumum, HSCT (**AHSCT**), mest rannsakaðar.
- Meðferðin **læknar ekki þegar áorðinn taugaskaða eða fötlun** og gagnast ekki þeim sem eru með stöðuga versnun sjúkdómsins.
- **MIST-rannsóknin (Svíþjóð, UK, USA og Brasilía).**
- **Einnig verið að prófa að einangra stofnfrumur úr blóði utanaðkomandi**, fjölga þeim á rannsóknarstofu og sprauta þeim í sjúklinga án þess að ónæmiskerfi þeirra sé tekið úr sambandi á meðan. Hættuminni aðgerð. **Siðferðilegar spurningar** hafa vaknað.
- **Rannsóknir á stofnfrumum sem endurnýja myelin.**
- **Mörg ár munu líða áður** en stofnfrumuáðgerðir verða almennar fyrir MS-fólk.
- Lengsta eftirfylgni vísindamanna með fólki eftir meðferð **er um 9,5 ár.**
- Ýmsir misvitrir aðilar bjóða upp á stofnfrumumeðferðir. **Alls ekki ráðlegt** að fara í slíkar áðgerðir **nema að þær séu hluti af viðurkenndu rannsóknaverkefni.**

# STOFNFRUMURANNSÓKNIR - AHSCT

- **Fyrir meðferð** eru teknar blóðprufur, sneiðmyndir af heila og mænu (MRI), hjarta- og lungna-starfsemi rannsökuð og sæði/egg fryst vegna hættu á ófrjósemi
- **Í byrjun meðferðar** er einstaklingi gefin lyf sem örva stofnfrumur til að flytja sig úr beinmerg inn í blóðrásina..
- **10 dögum síðar** er blóði einstaklingsins streymt út úr blóðrásinni inn í gegnum skilvindu sem lagskiptir blóðinu. Stofnfrumurnar eru sogaðar frá í sérstakan poka en afgang blóði samtímis streymt aftur inn í blóðrásina. Stofnfrumurnar eru yfirfarnar m.t.t. sýkinga, blandaðar frostlegi og síðan djúpfyrstar með köfnunarefni.
- **Síðan er sjúklingur ofnæmisbældur í 5 daga** með stórum skömmtum af krabbameinslyfjum. Lyfin eyða/slá út beinmerg sjúklings og T-frumurnar (hvít blóðkorn), sem eru ónæmisfrumur og ráðast á mýelín taugaþráðanna.

# STOFNFRUMURANNSÓKNIR - AHSCT

- **Tveimur dögum síðar** er heilbrigðum stofnfrumum sprautað aftur í blóðrás sjúklingsins eftir að þær eru hitaðar varlega upp, þar sem þær rata aftur í beinmerginn og endurnýja ofnæmiskerfið.
- **Þremur vikum síðar**, eða um það bil, er einstaklingur útskrifaður ef blóðgildi eru í lagi.
- **Við tekur endurhæfing** til að freista þess að ná einhverjum bata. Þær taugabrautir sem þegar eru eyðilagðar er ekki hægt að þjálfu upp. Með þjálfun og endurhæfingu má kenna heilanum að nota nýjar taugabrautir svo taugaboð skili sér frá heila til útlíma.
- AHSCT-aðgerðir henta enn sem komið er **nýlega greindum (>10 ár) með takmarkaða fötlun og erfið köst**. Sjúklingur þarf að vera tiltölulega hraustur. Erfið aðgerð. Eftirköst líka.
- **Sýkingarhætta** í a.m.k. 3 vikur eftir að ónæmiskerfið hefur verið endurræst.
- **Endurnýja þarf allar bóluasetningar.**

# MIST-RANNSÓKNIN

- **Bráðabirgðaniðurstöður MIST-rannsóknarinnar** (ekki lokaniðurstöður sem hafa verið birtar í vísindariti að undangenginni fagumfjöllun vísindaráðs), sem kynntar voru 17. mars 2018, **sýna góðan árangur AHSCT fyrir fólk með mjög virkan MS-sjúkdóm í köstum.**
- **MS-köstum þátttakenda fækkaði svo um munaði og margir fengu einhvern bata.**
- Þátttakendur voru **110 einstaklingar með mjög virkan MS**, þ.e. höfðu fengið tvö eða fleiri köst yfir 12 mánaða tímabil áður en rannsóknin hófst, þrátt fyrir ónæmisbælandi lyfjameðferð. 103 þátttakendur luku þátttöku.



# MIST-RANNSÓKNIN

- **Helmingur þátttakenda fékk AH SCT-meðferð og hinn helmingurinn fékk hefðbundna (mismunandi) lyfjameðferð til samanburðar.**
- **Meðalaldur þátttakenda var 35 ára (á aldrinum 18 ára til 54 ára) með fötlun á kvarðanum 2 til 6 á EDSS.**
- Ef einkenni versnuðu eftir a.m.k. 12 mánaða meðferð hjá þeim sem fengu meðferð með hefðbundnum MS-lyfjum í upphafi, þá fengu þeir að fara á AH SCT-meðferð. Það gerðist í 60% tilfella (30 af 50) samanborið við 6% útfall hjá AH SCT-hópnum. **Staðfestir góða virkni AH SCT.**

# MIST-RANNSÓKNIN

- **Að loknu fyrsta meðferðarárinu hafði aðeins einn þátttakandi í AHSCT-hópnum fengið MS-kast samanborið við 39 einstaklinga í lyfjahópnum.**
- **Auk þess hafði færnisskerðing einstaklinga í AHSCT-hópnum minnkað að meðaltali um 1,1 EDSS-stig (lækkað úr 3,5 stigum í 2,4 stig (bati)) en aukist að meðaltali um 0,6 EDSS-stig hjá lyfjahópnum (hækkað úr 3,3 stigum í 3,9 stig (versnun)).**
- **Rannsókninni er ekki enn lokið en þátttakendum verður fylgt eftir í 5 ár eftir meðferð. Hingað til hefur þátttakendum verið fylgt eftir í 3,5 ár að meðaltali frá upphafi meðferðar.**

# STOFNFRUMUADGERÐIR Á ÍSLANDI ?

- Íslensk kona búsett í Noregi undirgekkst stofnfrumumeðferð vorið 2018 þar sem lyfjameðferð með Lemtrada virkaði ekki og hún gat ekki verið á Tysabri vegna hættu á PML
  - Lemtrada er ekki notað á Íslandi. Er fyrir mjög virkan MS, fækkar köstum um 70%.  
**Langtímaverkun. Meðferð á ári 1 og 2 og síðan ekkert á ári 3 og 4. Aukaverkanir** eru aukin hætta á sýkingum og 35% hætta á sjúkdómi í skjaldkirtli, sem þýðir ævilanga lyfjagjöf, auk þess þekkist tilhneiging til blæðinga. Ný **viðvörðun frá FDA** um tilfelli heilablóðfalla í kjölfar Lemtrada. **Aukaverkanir koma oft ekki í ljós fyrr en eftir nokkur ár** og því þurfa einstaklingar í meðferð með Lemtrada að vera í mánaðarlegu eftirliti í a.m.k. 4 ár.
- Íslenskir læknar eru ekki neikvæðir gagnvart AHSCT en varfærnir. Ennþá rannsóknarverkefni.
- Enn ekki almennt meðferðarúræði sem strax er reynt.

# STOFNFRUMURANNSÓKN RAM-MS

- Rannsókn í Noregi, Svíþjóð og Danmörku: **AHSCT vs. Lemtrada.**
- 100 manns taka þátt í rannsókninni: ca. 50/50 AHSCT vs. Lemtrada.
- **Skilyrði fyrir þátttöku** eru að vera á aldrinum 18-50 ára
  - Hafa sjúkdómsgerðina MS í köstum
  - Vera metin/n á bilinu 0 til 5,5 á EDSS-fötlunarskalanum
  - Hafa fengið MS-kast þrátt fyrir ónæmisbælandi meðferð síðasta árið, sem hefur verið meðhöndlað með sterum og staðfest á MRI (a.m.k. ein segulskær skemmd eða a.m.k. þrjár nýjar eða stækkandi T2-skemmdir)
  - Kastid/köstin verða að hafa átt sér stað a.m.k. 3 mánuðum eftir að einstaklingur hóf meðferð á MS-lyfi.
- **Frábending:** Einstaklingar sem verið hafa á MabThera, Ocrevus og Mavenclad. **Rannsóknir hafa m.a. sýnt fram á** aukna hættu á fækkun hvítu bóðkornanna löngu eftir AHSCT-meðferðina hjá þeim sem áður hafa verið á MabThera.

TAKK FYRIR



# EINKENNI MS geta verið:

## SÝNILEG

Talerfiðleikar  
Jafnvægisleysi  
Erfiðleikar við gang  
Máttminnkun/máttleysi  
Skerðing á samhæfðum hreyfingum/skjálfti

## ÓSÝNILEG

Breytingar á persónuleika og háttalagi  
Sjóntaugabólga, tvísýni, augntin  
Spasmi og vöðvaspenna  
Þvagblöðruvandamál  
Hugrænir erfiðleikar  
Tilfinningasveiflur  
Hægðavandamál  
Dofi/náladofi  
Skyntruflanir  
Svefnröskun  
Preyta  
Verkir  
Svimi

MS-SJÚKDÓMURINN ER ÁSKORUN – *fræðsla eykur skilning*



AUKAEFNI – ekki kynnt á fundinum

 MS) félagið

# FJÖLDI TAUGALÆKNA Í EVRÓPU

	Áætlaður fjöldi MS-greindra	Áætlaður fjöldi taugalækna	Fjöldi MS-greindra á hvern taugalækni*
Eistland	1.400	100	14
Finnland	7.500	320	23
Noregur	11.000	354	31
Þýskaland	200.000	6.095	33
Ísland	650	17	38
Danmörk	13.532	324	42
Svíþjóð	19.500	400	49
Malta	300	6	50
Bretland	107.000	500	214
Írland	9.308	34	274**

Heimild: EMSP, Barometer 2015

\* Taugalæknar sinna ekki aðeins MS-greindum og því fleiri sjúklingahópar sem berjast um lækna!

\*\* Meðalbiðtími eftir viðtali við taugalækni eru 23 mánuðir í Belfast/N-Írlandi.



# MS-MEÐFERÐIR

- **Miklar framfarir** hafa orðið í meðhöndlun MS á síðustu árum. Ný og kröftug lyf við MS í köstum hafa bætt lífsgæði verulega.
  - Lyfin milda einkenni,
  - fækka köstum og/eða
  - stytta tímann sem köstin standa yfir.
- **Margt er að gerast** í rannsóknum. Lyf og stofnfrumumeðferðir.
- Til eru lyf til að **meðhöndla** hinu margvíslegu **einkenni MS**.
- **Fylgja tilmælum** um lyfjameðferð. Ef lyfjameðferð skilar ekki tilætluðum árangri er mögulegt að **skipta þurfi um lyf**.

# MS-LYF

- **Halda „dagbók“.** Láta vita um allar breytingar sem verða á einkennum eða viðbrögðum við lyfjunum.
- Mikilvægt að **gera sér grein fyrir aukaverkunum** og ræða við hjúkrunarfræðing eða lækni ef spurningar vakna. **Ef um ný lyf er að ræða geta enn komið fram óþekktar aukaverkanir.**
- **Heimilislæknir** getur oft leyst úr mörgum vandamálum MS-fólks og verið tengiliður við taugalækni og heilbrigðisstofnanir.
- MS-lyf eru ónæmisbælandi lyf, mismikið þó. Við bólusetningar þarf að fullvissa sig um að bóluefni **innihaldi „dauðar“ veirur.**
- Upplýsingar um verkun og notkun MS-lyfja er að finna **á msfelag.is eða á serlyfjaskra.is.** Flestum MS-lyfjum fylgja **öryggiskort.**

# MS-LYF - öryggiskort



# VEFSÍÐA: LYF OG MEÐFERÐIR

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://www.msfelag.is>. The page header features the MS Félag Íslands logo on the left and the MS Setrið logo on the right, which includes a triangle with the text 'Þekking - Þjálfun - Þjónusta' and a small UK flag. Below the header is a navigation menu with the following items: 'MS-sjúkdómurinn', 'Einkenni og meðferðir', 'Lifað með MS', 'Félagið', and a search icon. The main content area is divided into four columns, each with a title and a list of links:

<b>Lyf</b>	<b>Einkenni</b>	<b>Hjálpartæki</b>	<b>Endurhæfing</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>MS-lyf</li><li>Önnur lyf</li><li>Rannsóknir og nýjungar</li><li>PML-heilabólga</li><li>Fréttasafn: Lyf og meðferðir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Líkamleg einkenni</li><li>Hugræn einkenni</li><li>Góð ráð</li><li>Fréttasafn: MS-einkenni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Verslanir með ýmis hjálpartæki</li><li>Listi yfir hjálpartæki</li><li>Viðgerðarþjónusta hjálpartækja</li><li>Gagnlegar vefsíður</li><li>Greinar um hjálpartæki</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Námskeið fyrir líkama og sál</li><li>Æfingar fyrir líkamlega og hugræna færni</li><li>Greinar um meðferð og þjálfun</li><li>Fréttasafn: Endurhæfing</li></ul>

# MS-LYF

## Innrennslislyf:

- Tysabri
- MabThera/Blitzima

## Töflur/hylki:

- Gilenya
- Tecfidera
- Aubagio

## Stungulyf:

- Interferon Beta
- Avonex
- Rebif
- Copaxone
- Plegridy
- Remurel

## Væntanleg:

- Ocrevus
- Mavenclad

# MS-LYF

Innrennslislyf:

- Tysabri
- MabThera

# TYSABRI (natalizúmab)

- Frá 2008 á Íslandi. Almenn ánægja með lyfið. Orkumeiri.
- Innrennslislyf á sjúkrahúsi, á fjögurra vikna fresti.
- Gefið sem önnur meðferð nema ef um mikla bólguvirkni sé að ræða
- Fækkar köstum um 70% og hægir á fötlun
- Frábending eru aðallega sjúklingar í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar, þ.m.t. sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi
- Tysabri er einstofna mótefni sem hindrar innrás hvítfrumna inn í miðtaugakerfið og kemur þannig í veg fyrir að nýjar bólguskellur myndist
- Hægt að mynda mótefni (engin virkni, innrennslisviðbrögð – mótefni mæld með blóðprufu)
- Aukaverkanir geta verið; sundl, velgja, ofsakláði og kuldahrollur í tengslum við innrennslid.
- PML-heilabólga er sjaldgæf en alvarleg aukaverkun Tysabri. Öryggiskort.
- Blóðprufur eru teknar á a.m.k. 6 mánaða fresti hjá öllum sem eru á Tysabri
- Ræða Tysabri-meðferðina og kynna einkenni PML fyrir fjölskyldu og vinum

# PML - heilabólga

- Einkenni PML eru svipuð MS-kasti en þróast almennt hægar, þ.e. einkenni geta þróast í marga daga eða vikur:
  - Breytingar á hugrænni færni og einbeitingu
  - Breytingar á hegðun
  - Máttleysi í öðrum helmningi líkamans
  - Sjóntruflanir
  - Ný einkenni frá taugakerfi
- Hættan á að fá PML virðist aukast með:
  - Lengd meðferðartíma hjá sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru og
  - hjá þeim sem hafa áður verið á annarri ofnæmisbælandi meðferð,
  - sérstaklega þegar sjúklingur hefur notað Tysabri í yfir 2 ár
- Að hafa mótefni gegn veiru í blóði (jákvæður) þýðir í raun að hafa sýkst af veirunni einhvern tímann á lífsleiðinni og að ónæmiskefið hafi myndað mótefni til varnar veirunni



# PML, frh.

- Rúmlega helmingur fólks er með JC-veiruna í sér en fá ekki heilabólgu nema ónæmiskerfi þeirra veiklist
- Meðferð við PML felst í því að notkun Tysabri er hætt strax og stundum er lyfið fjarlægt úr líkamanum með plasmaskiptum (blóðskiljun)
- PML leiðir venjulega til alvarlegrar fötlunar eða dauða en horfur eru háðar skjótri greiningu og réttum viðbrögðum
- Frá árinu 2012 hefur verið hægt að mæla styrk JC-veiru í blóði
  - Gildin eru mæld á ákveðnum skala. Hjá einstaklingum sem ekki hafa verið á annarri ónæmisbælandi meðferð er talið að áhætta á PML aukist töluvert þegar gildið fer yfir 1,5 og en ef gildið er undir 0,9 er áhættan er lítil.
  - Áhættan er almennt lítil fyrstu tvö ár meðferðar fyrir þennan sama hóp.
- Þó einstaklingur mælist neikvæður á einum tímapunkti getur hann orðið jákvæður síðar
- Ekki hika við að hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk ef minnsti grunur vaknar
- Bera á sér lyfjakort og vera á varðbergi í 6 mánuði eftir að meðferð er hætt

# MABTHERA (rituximab)

- Ekki markaðssett sem MS-lyf (enn) en hefur verið notað á Íslandi síðan 2012
- Innrennslislyf, gefið á 6 mánaða fresti
- Gefið þeim sem ekki þola Tysabri eða Gilenya eða lyfin virka ekki sem skyldi
- Rituximab er mótefni sem eyðileggur B-frumur í blóði, þ.e. hefur áhrif á hvítu blóðkornin (krabbameinsmeðferð)
- Frábending: Ef þú ert með virka sýkingu eða verulega bælt ónæmiskerfi
- Krabbameinslyf sem einnig hefur verið notað við nýrnaskipti og sem gigtarlyf með góðum árangri. Markaðssett 1997. Ódýrt lyf miðað við ný MS-lyf.
- Um fjórðungur Svía með MS nú á lyfinu. Svíar byrjuðu að nota lyfið árið 2008 fyrir þá sem ekki gátu verið á Tysabri. Sífelld meira notað.
- Góður árangur af notkun og í rannsóknum. Þolist almennt vel og engar alvarlegar aukaverkanir. Vera samt á varðbergi gagnvart PML. Engin PML-tilfelli (enn) hjá MS- en þekkist hjá gigtar- og blóðsjúkdómasjúklingum.
- Biðtími er almennt 5-6 vikur á milli MabThera og Tysabri/Gilenya.

# MS-LYF

Töflur/hylki:

- Gilenya
- Tecfidera
- Aubagio

# GILENYA (fingolimod)

- Á Íslandi frá 2011
- Hylki, 1 hylki á dag, með eða án matar
- Gefið sem önnur meðferð nema ef um mikla bólguvirkni sé að ræða
- Gilenya fækkar köstum um rúmlega 50% á ári
- Gilenya hindrar för bólgufrumna úr eitlum í blóðrás og þaðan inn í miðtaugakerfið. Þetta minnkar bólgumyndun í miðtaugakerfi, fækkar köstum, dregur úr heilarýrnun og vaxandi fötlun.
- Þeir sem þurfa að hætta á Tysabrimeðferð hafa fengið að skipta yfir í Gilenya
- Biðtími er almennt 3 mánuðir á milli Tysabri og Gilenya og almennt 5-6 vikur á milli MabThera og Tysabri/Gilenya.
- Alvarlegar aukaverkanir Gilenya eru slæmar sýkingar og áhrif á hjarta og blóðþrýsting. MS-einstaklingar með sögu um hjartavandamál og mikinn kæfisvefn ættu ekki að vera á Gilenya.

# GILENYA, frh.

- Einnig verið tilkynnt um grunnfrumukrabbamein (vera á varðbergi gagnvart sárum á húð), PML og eitilfrumukrabbamein.
- Önnur sjaldgæf aukaverkun Gilenya er sjónudepilsbjúgur sem lýsir sér sem versnun á sjón.
  - Einstaklingar með sykursýki eða með sögu um æðubólgu í aukinni áhættu. Regluleg augnskoðun.
- Fyrstu töfluna þarf að taka á sjúkrahúsi vegna hættu á að hjartsláttur hægist og blóðþrýstingur lækki. Sjúklingur er lagður inn á Hjartagátt til eftirlits.
- Ef hætta verður meðferð í meira en 2 vikur, t.d. vegna alvarlegra sýkinga, verður að endurtaka vöktun á Hjartagátt áður en meðferð er hafin að nýju
- Fylgjast þarf með hvítfrumum í blóði, mæla lifrargildi. Augnskoðun.
- Nauðsynlegt er fyrir konur á barnseignaraldri að hafa örugga getnaðarvörn þar sem Gilenya getur valdið fósturskaða
- Það tekur um 2 mánuði fyrir Gilenya að hverfa úr líkamanum

# TECFIDERA (dímethylfúmarat)

- Á Íslandi frá 2014
- Fyrsta-meðferðar lyf
- Taka á 2 töflur á dag með mat, þ.e. ein tafla tvisvar á dag. Upphafsskammtur er 120 mg tvisvar á dag en eftir 1-2 vikur er skammtur aukinn að ráðlögðum skammti, 240 mg tvisvar á dag.
- Tecfidera dregur úr virkni og áhrif bólgufrumna í miðtaugakerfinu og hefur taugaverndandi áhrif
- Fækkar köstum um rúmlega 50% og hægir á versnandi fötlun (38% DEFINE)
- Frábendingar eru þungaðar konur og konur með börn á brjósti
- Helstu aukaverkanir eru húðroðaköst, kviðverkir, ógleði og niðurgangur sem minnkar eða hverfur með tímanum. Nýtt lyf – aukaverkanir geta enn komið fram.
- Þrjú PML-tilfelli. Samnefnari eítílfrumnafæð og ekki önnur ónæmisbælandi meðferð. Því þarf að fylgjast vel með hvítfrumum og lifrargildum í blóði.
- Lyfið hefur áður verið notað gegn psoriasis

# AUBAGIO (tereflunomide)

- Á Íslandi frá 2015
- Fyrsta-meðferðar lyf
- Aubagio fækkar MS-köstum um 30% og hægir á versnandi fötlun
- 1 tafla á dag. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með nægilegu vatni. Má taka með eða án matar.
- Engin bið á milli Aubagio-Betaferon-Aubagio
- Allt að 3ja mánaða bið vegna skipta á milli Aubagio og Tysabri/Gileyna
- Tekur 2 ár að hreinsast úr líkamanum og því ekki æskilegt fyrir konur á barneignaraldri
- Aubagio hindrar m.a. fjölgun hvítfrumna ónæmiskerfisins
- Helstu aukaverkanir eru ógleði, niðurgangur og hárlos. Einkennin eru yfirleitt væg til miðlungs alvarleg og skammvinn.
- Þarf að taka lifrarpróf reglulega, fylgjast með blóðmynd og blóðþrýstingi.
- Hefur áður verið notað við iktsýki (gigt)

# MS-LYF

Stungulyf:

- Interferon Beta
- Avonex
- Rebif
- Copaxone
- Remurel
- Plegridy



# INTERFERONLYF

- Voru tekin í notkun á Íslandi á árunum 1998-1999
- Þrjú MS-lyf eru í flokki interferon-beta lyfja frá þessum árum;
  - **Avonex**, er sprautað í vöðva einu sinni í viku
  - **Betaferon**, er sprautað undir húð annan hvorn dag
  - **Rebif**, er sprautað þrisvar í viku undir húð
- Lyfin fækka köstum um 30% og draga úr alvarleika kasta auk þess að lengja tímabil á milli kasta
- Gefið sem fyrsta meðferð
- Í upphafi meðferðar er mikið um aukaverkanir en að jafnaði dregur úr þeim þegar meðferðinni er haldið áfram
- Þær aukaverkanir sem oftast koma fram eru influensulík einkenni (sótthiti, kölduhrollur, liðverkir, slappleiki, sviti, höfuðverkur eða verkur í vöðvum) og óþægindi á stungustað. Margir taka verkja- og hitalækkandi lyf með.
- Frábendingar eru konur á meðgöngu og fólk með alvarlegt þunglyndi

# COPAXONE

- Notað frá árinu 2000
- Ætlað að draga úr tíðni kasta hjá sjúklingum sem hafa fótavist (þ.e. sem geta gengið hjálparlaust)
- Spautulyf daglega undir húð
- Köstum fækkar um 30-32%
- Gefið sem fyrsta meðferð
- Algengar aukaverkanir eru viðbrögð í húð, erting eða ofurviðkvæmni á stungustað. Um er að ræða m.a. hörundsroða, verk, þykkildi, kláða, bjúgurbólgu og ofnæmisviðbrögð á stungustað.
- Þessi viðbrögð á stungustað eru ekki óalgeng og venjulega dregur úr þeim smám saman
- **Frá maí 2017: Niðurstöður rannsókna benda til að meðferð með Copaxone á meðan á meðgöngu stendur sé örugg og hafi ekki skaðleg áhrif á fóstur.**
- **Ráðfærið ykkur samt alltaf við lækni**

# REMUREL

- Aðgengilegt hér frá 2017 en enginn á lyfinu. Aðrir kostir betri.
- Fyrsta-meðferðar lyf til meðferðar á MS í köstum
- Ein áfyllt sprauta undir húð, einu sinni á sólarhring
- Lyfið fækkar köstum um þriðjung
- Lyfið virðist ekki hafa gagnleg áhrif á framvindu fötlunar
- Algengustu aukaverkanirnar eru viðbrögð á stungustað, svo sem hörundsroði, verkur, þykkildi, kláði, bjúgur, bólga og ofnæmi.

# PLEGRIDY

- Á Íslandi 2016. Ekki notað svo vitað sé.
- Fyrsta-meðferðar lyf, skylt interferonlyfjum sem nú eru á markaði
- Plegridy fækkar MS-köstum um 30% og hægir á versnandi fötlun
- Plegridy er sprautað undir húð með lyfjapenna á 14 daga fresti. Kemur í einnota fylltum lyfjapennum í þremur mismunandi styrkleikum; 63, 94 eða 125 µg.
- Dempur ónæmiskerfið og dregur úr eða kemur í veg fyrir skaða í miðtaugakerfinu.
- Algengar aukaverkanir: höfuðverkur, vöðvaverkir, liðverkir, hiti, inflúensulík einkenni, kuldaþrollur, slappleiki, roði í húð og verkir eða kláði á stungustað
- Alvarlegri aukaverkanir geta verið lifrabólga og alvarlegt þunglyndi
- Ófrískar konur eða konur með börn á brjósti mega ekki vera á lyfinu. Heldur ekki fólk sem á við alvarlegt þunglyndi að stríða.
- Búið er að binda interferonið í Plegridy með ákveðnu kemísku efni, polyethylenglycol, sem gerir að virka efni Plegridy leysist upp hægar í líkamanum en betaferonlyfin sem fyrir eru.

# ÖNNUR LYF

- Famþyra – göngupíllan
- Sterar
  
- D-vítamín

# FAMPYRA-GÖNGUPILLAN (fampridine)

- Á Íslandi frá 2011
- Fampyra er ekki fyrirbyggjandi MS-lyf en er ætlað að bæta göngugetu MS-fólks með skerta gönguhæfni
- Fampyra getur gagnast MS-einstaklingum með mismunandi form sjúkdómsins
- Fampyra hindrar starfsemi ákveðinna saltganga í taugum og eykur leiðnihraða taugaboða í sködduðum taugasímum sem stuðlar að bættri göngugetu
- Frábendingar:
  - Sjúklingar með sögu um flog eða sem haldnir eru flogum
  - Sjúklingar með vægt skerta, miðlungsskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi

# FAMPYRA -GAGNSEMI

- Lyfið bætir gönguhraða hjá um 35 % fólks með MS
- Hjá þeim getur gönguhraði aukist um 25%
- Aðrir finna ekki fyrir aukinni göngugetu eða finna fyrir aukaverkunum
- Sumir finna fyrir jákvæðum hliðarverkunum
- Lyfið gagnast ekki þeim sem þegar hafa misst göngugetuna og eru komnir í hjólastól en sumum finnst styrkur sinn þó aukast

# FAMPYRA -AUKAVERKANIR

- Aukaverkanir eru ekki hættulegar en geta verið óþægilegar
- Svefntruflanir, svimi, höfuverkur, ónot í maga, aukin þreyta, aukið jafnvægisleysi o.fl.

# FAMPYRA - UMSÓKNARFERLI

- Sótt er um lyfið hjá taugalækni og gefinn er út lyfseðill fyrir 2 vikur
- Sækja þarf um greiðsluþátttöku SÍ
- Einstaklingur fer í göngupróf hjá sjúkraþjálfara (á spítala) og byrjar eftir gönguprófið að taka lyfið
- Skammtur er 2 töflur á sólahring með 12 klst. millibili
- Taka skal töfluna á tóman maga, þ.e. a.m.k. klukkutíma fyrir mat eða tveimur klukkustundum eftir mat
- Eftir 2 vikur er göngupróf endurtekið og metin framför í göngugetu og styrk
- Ef framför er mælanleg eftir ákveðnum skala er gefið út lyfjaskíteini



# STERAR

- Í alvarlegri köstum, þ.e. þeim sem hafa í för með sér fatlandi einkenni (bráð versnun, þ.á m. lömum eða sjóntaugabólga), er oft gripið til steragjafar
- Sterar milda einkenni og stytta tíma kastsins
- Innrennslismeðferð er algengust en þó eru sterar stundum gefnir í töfluformi
- Best er að hefja meðferðina sem fyrst eftir að kastið/versnunin byrjar
- Það má gefa sterameðferð þrátt fyrir meðferð með hefðbundnum MS-lyfjum
- Stundum gefið í stað MS-lyfja
- Hásteraskammtar eru yfirleitt gefnir í 3 daga en í allt að 5 daga
- Sjaldnast gefið oftar en þrisvar á ári
- Hætta á beinþynningu, sérstaklega eftir endurteknar steragjafir. Mótvægisaðgerðir, sjá [beinvernd.is](http://beinvernd.is).

# D-VÍTAMÍN

- Meginreglan er að MS-fólk skortir D-vítamín:
  - Taka 1 matskeið af lýsi á dag eða lýsistöflu
  - Taka 1 teskeið af Omega-3 á dag eða töflu
  - Taka 1.000 einingar af D-3 á dag
- ECTRIMS 2016 – Áhersla var lögð á D-vítamín