

MARJA NIIRANEN

LL, neurologian erikoislääkäri
Kuopion yliopistollinen sairaala,
neurologian klinikka

ANNE REMES

professori, tutkimusjohtaja
Oulun yliopisto, neurologia ja OYS,
Medical Research Center
professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto,
lääketieteen laitos, kliininen
lääketiede, neurologia ja
Kuopion yliopistollinen sairaala,
neurologian klinikka

MS-taudin hoito ja seuranta

- MS-tautiin on saatu uusia, teholtaan ja vaikutusmekanismeiltaan hyvin erilaisia taudinkulkuun vaikuttavia lääkkeitä. Hoitoa voidaan nyt suunnitella yhä yksilöllisemmin.
- Lääkehoitojen aloitus ja seuranta kuuluvat neurologille, mutta yleislääkärin on hyvä tietää lääkehoidon periaatteet ja mahdolliset haittavaikutukset.
- MS-taudin hoito on parhaimmillaan perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon yhteistyötä. Kuntoutus ja työkyvyn arviointi kuuluvat sekä neurologille että terveyskeskus- ja työterveyslääkärille. Tarvittaessa taudin oireita tulee aktiivisesti arvioida ja hoitaa myös avohoidossa.

MS-tautia sairastaa Suomessa yli 7 000 henkilöä (1). Sairaus alkaa tyypillisesti nuorella aikuisiällä 20–40-vuotiaana.

Sairauden oireet johtuvat keskushermoston tulehdusprosessista. Suurella osalla potilaista se johtaa merkittävään pysyvään invaliditeettiin, ja osa menettää työkykynsä (2). Pitkäaikaisraus vaikuttaa myös sosiaalisiin ja psyykkisiin seikkoihin, kuten parisuhteeseen ja perheen perustamiseen.

Useimmiten tauti alkaa kliinisesti eriytyneenä oireyhtymänä, joka paikantuu yhdelle keskushermostoalueelle (KEO, Clinically Isolated Syndrome, CIS). Se voi olla näköhermon tulehdus (n. 25–50 %), selkäytimen tulehdus eli myeliitti, isoaivojen tai aivorungon oireisto.

Tyypillisiä oireita ovat yhden tai useamman raajan voiman tai toiminnan heikkous tai halvausoireet, jäykkyys, ihon tuntohäiriöt, koordi-

topäätös oireiden ja tutkimuslöydösten kokonaisuudesta. Aivojen ja selkäytimen magneettikuvaus (MK) on keskeinen lisätutkimus diagnostiikassa ja taudin seurannassa. Selkäytimenestenyttutkimus on tärkeä lisätutkimus keskushermoston tulehdusprosessin osoittamisessa ja erotusdiagnostisesta.

Suurella osalla (85–90 %) potilaista tauti on alkuvaiheessa aaltomainen. Siinä esiintyy pahenemisvaiheita, joiden välillä potilas toipuu täysin tai osittain oireistaan (relapsoiva-remittova taudinkuva, RRMS). Kun tauti on kestänyt vuosia tai vuosikymmeniä, se muuttuu yleensä toissijaisesti eteneväksi (SPMS). 10–15 %:lla potilaista tauti alkaa heti etenevin oirein (primääris-progressiivinen tauti, PPMS). Taudinkulkuun vaikuttavaa eli immunomoduloivaa lääkitystä on tarjolla vain tautimuotoon, jossa esiintyy pahenemisvaiheita.

Tautityypistä riippumatta MS-taudin kokonaisvaltaiseen hoitoon kuuluu lääkinnällinen ja ammatillinen kuntoutus sitä tarvitseville. Vaikka potilas olisi motorisesti hyväkuntoinen, hänen toiminta- ja työkykään rajoittavat usein epätavallinen väsymys fyysisessä ja psyykkisessä rasituksessa sekä kognitiiviset ongelmat. Tässä artikkelissa emme tarkemmin käsittele kuntoutukseen liittyviä seikkoja.

Taudinkulkuun vaikuttavan lääkehoidon aloitus ja seuranta

Taudinkulkuun vaikuttava (immunomoduloiva) lääkitys pyritään aloittamaan mahdollisimman pian diagnoosin varmistuttua (taulukko 1). Tavoitteena on keskushermoston tulehdustilan hillitseminen lääkityksellä, joka vähentää pahenemisvaiheita ja pysyvää hermo-vauriota.

Immunomoduloivaa lääkitystä on tarjolla vain tautimuotoon, jossa esiintyy pahenemisvaiheita.

naatiovaikeudet, tasapainohäiriöt, kaksoiskuvat, näköhermon tulehduksesta johtuva näön heikentyminen, rakon ja suolen toimintahäiriöt sekä poikkeava uupumus.

Usein oireiston laukaisee virusinfektio tai muu tulehdus. Nuorelle aikuiselle tulehduksen jälkeen ilmaantuvan puoliäkällisen (subakuutin) neurologisen puutosoireen tulisi herättää epäily MS-taudin ensioireista, ja potilaalle tulisi kirjoittaa lähete neurologian poliklinikalle diagnostisiin tutkimuksiin (3).

MS-tauti diagnosoidaan McDonaldin vuoden 2010 kriteerien mukaisesti. Se on kliininen joh-

TAULUKKO 1.

Immunomoduloiva lääkitys MS-taudissa.

Lääkkeet, seuranta ja haittavaikutukset.

	Annostelumuoto	Seuranta	Keskeiset haittavaikutukset	Muuta huomioitavaa
ENSILINJAN LÄÄKKEET				
Interferonit (Rebif, Betaferon, Avonex, Plegrixy)	Pistos ihon alle, lihakseen	Verenkuva ja maksa-arvot alussa 3 kk:n välein, sitten vuosittain. TSH vuosittain	Flunssan kaltaiset oireet, maksa-arvojen nousu, pistosreaktiot, mielialahaitat	
Glatirameeriasetaatti (Copaxone)	Pistos ihon alle	Ei edellytä seurantaa verikokein	Pistosreaktiot paikallisesti, puristava tunne rinnassa ja tykytys heti pistoksen jälkeen	
Teriflunomidi (Aubagio)	Tabletti suun kautta kerran päivässä	Maksa-arvojen seuranta kuukausittain, TVK 3 kk:n välein. Ennen hoidon aloitusta VZV-vasta-aineiden tarkistus	Suurentunut infektioriski, ripuli ja pahoinvointi, maksa-arvojen nousu, verenpaineen nousu, päänsärky, huustenlähtö	Lääke poistuu elimistöstä vasta 1-2 vuoden kuluttua, raskaus- toiveissa ja lääkevaihdossa tarvitaan nopeutettu eliminaatio kolestyramiinilla
Dimetyylifumaraatti (Tecfidera)	Tabletti suun kautta kahdesti päivässä	TVK 3 kk:n välein koko hoidon ajan. ALAT, GT, Krea ja PLV 3kk:n välein 1. vuoden ajan, sen jälkeen harvemmin	Suurentunut infektioriski, maksa-arvojen nousu, kasvojen ja ylävartalon punoitus lääkkeen oton jälkeen, hoidon alussa mahasuolikanavan oireet (ripuli, vatsakipu, pahoinvointi)	
TOISEN LINJAN LÄÄKKEET				
Fingolimodi (Gilenya)	Tabletti suun kautta kerran päivässä	TVK, ALAT, GT, bilirubiini 3, 6, 12 kk. Ennen hoidon aloitusta VZV-vasta-aineiden tarkistus	Hoidon aloituksessa bradykardia, eteiskammiokatkos, myöhemmin triglyseridiarvojen nousu, verenpaineen nousu, hengenahdistus, PRES, selkääkipu, makulaödeema, lymfopenia, suurentunut infektioriski	Lääkehoito aloitetaan sairaalassa, pulssin ja EKG:n seuranta 6 h, uusittava, jos myöhemmin lääketauko kestää yli viikon. Vesirokkorokotussarja ennen hoitoa, jos VZV-vasta-aineet puuttuvat
Daklitumabi (Zinbryta)	Pistos lihakseen kerran kuukaudessa	Maksa-arvojen seuranta kuukausittain hoidon ajan ja 6 kk sen jälkeenkin	Allergiset reaktiot, ylähengitystieinfektio, ihoreaktiot, maksan toimintahäiriöt, mielialaoireet	
Natalitsumabi (Tysabri)	Laskimoinfuusio kerran kuukaudessa	Ennen hoidon aloitusta ja hoidon alkuvaiheessa infektioiden poissulku veri- ja virtsakokein, maksa-arvojen tarkistus. Hoidon seurannassa tarpeen mukaan	Infuusioon liittyvät yliherkkyysreaktiot, päänsärky, huimaus, suurentunut infektioriski, suurentunut PML-riski	JC-virusvasta-aineet tutkitaan ennen hoidon aloitusta ja sen seurannassa säännöllisesti osana PML-riskiarviota
Alemtutsumabi (Lemtrada)	Laskimoinfuusio ainakin kahdesti vuoden välein: ensimmäinen jakso 5 peräkkäisenä päivänä, toinen 3 peräkkäisenä päivänä	5 vuotta hoidon alusta kuukausittain TVK, Krea, PLV + Uricult ja 3 kk:n välein TSH. Ennen hoidon aloitusta VZV-vasta-aineiden tarkistus	Suurentunut infektioriski. Autoimmuunitaudit: jopa kolmannes saa kilpirauhasen toimintahäiriöitä. ITP, glomerulonefriitti. Infuusio-reaktioina päänsärky ja kuume	Potilaan tulee tiedostaa mahdolliset vakavat haittavaikutukset ja sitoutua 5 vuotta kestävään seurantaan. Vesirokkorokotussarja ennen hoitoa, jos VZV-vasta-aineet puuttuvat
KOLMANNEN LINJAN LÄÄKE				
Mitoksantroni (Novantrone)	Laskimoinfuusio (20 mg) yksin tai yhdistettynä laskimoon annettuun metyyliiprednisoloniin kerta-annoksena 1-3kk välein yksilöllisesti suunniteltuna, elinikäinen maksimiannos 120 mg	Ennen jokaista hoitoa EKG ja sydämen kaikututkimus, veri- ja virtsakokeet infektioiden poissulkemiseksi	Sydäntoksisuus, leukemiariski	

Lääkkeen seurantaan liittyvien laboratoriokokeiden ohjelmointi ja vastausten tarkistus kuuluu hoitavalle neurologille

ITP = idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, JC-virus = John Cunningham -virus, PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, PRES = posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. MS-tauti. Käypä hoito -suositus 16.12.2015. www.kaypa-hoito.fi
- 2 Ruutiainen J, Viita AM, Hhl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ* 2016;19:21–33.
- 3 Kuusisto H. Koska tulee epäillä MS-tautia ja kuinka se diagnosoidaan? *Suom Lääkäril* 2012;7:499–502.
- 4 Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2016 Sep 7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00415-016-8263-4

Immunomoduloivan lääkehoidon aloitus ja seuranta kuuluu neurologille. Poliklinikkakäynneillä seurataan lääkehoidon onnistumista, tehoa ja turvallisuutta sekä arvioidaan pahenemisvaiheet, jos niitä ilmenee, ja oireiden etenemistä. Toiminta- ja liikuntakyvyn mittarina tulisi käyttää EDSS-pisteytystä. Magneettikuvantamista käytetään apuna taudin aktiivisuuden arvioinnissa ja lääkehoidon riskien hallinnassa. Kokonaisvaltaiseen hoitoon kuuluu myös kivun, rakko- ja suolionneiden sekä muiden tyypillisten MS-taudin oireiden selvittely ja hoito (taulukko 2).

Keväällä 2017 valittavana on jo kymmenkunta eri lääkevalmistetta, jotka poikkeavat toisistaan teholtaan ja haittavaikutuksiltaan. Ne vaikuttavat taudin tulehdukselliseen komponenttiin, mutta niiden vaikutuksesta aksonivaurioon ja toimintakyvyn pysyvään heikkenemiseen tiedetään toistaiseksi varsin vähän.

Lääkevalinnassa noudatetaan MS-taudin Käypä hoito -suosituksen linjauksia (4). Valintaan vaikuttavat taudin tulehduksellinen aktiivisuus,

oirekuva, potilaan mahdolliset muut sairaudet, elämäntilanne (esim. naisella raskaustoiveet lähitulevaisuudessa) sekä sitoutuminen hoitoon ja laboratorioseurantoihin.

Ensilinjan lääkkeiksi voidaan valita beeta-interferoni (useita eri valmisteita), glatirameeri-asetaatti, teriflunomidi tai dimetyylifumaraatti. Ns. toisen linjan lääkitykseen edetään, jos ensilinjan lääkitys ei tehoa. Toisen linjan lääkkeitä ovat fingolimodi, natalitsumabi, daklitsumabi ja alemtutsumabi. Lääkitys voidaan aloittaa suoraan toisen linjan lääkkeellä, jos tauti alkaa poikkeuksellisen aktiivisena. Kolmannessa vaiheessa hoidoksi voidaan valita mitoksantroni-infuusioita, joskin mitoksantronin käyttö on vähäistä ja vakavien sivuvaikutusten vuoksi väistymässä.

Pahenemisvaiheen hoito

Pahenemisvaiheella tarkoitetaan oirejaksoa, jossa sairaudesta johtuva uusi neurologinen oireisto tai vanhojen oireiden selvä vaikeutuminen kestää vähintään 24 tuntia ja enintään 4 viikkoa. Pahenemisvaihe voi siis olla esimerkiksi näkö-

TAULUKKO 2.

MS-tautiin liittyvien oireiden ja ongelmien oireenmukainen hoito.

Oire	Lääkkeellinen hoito	Ei-lääkkeellinen hoito
Kipu	Neuroopaattisen kivun lääkkeet: gabapentinit, lamotrigiini, trisykliset antidepressantit, duloksetiini ja venlafaksiini Trigemini-neuralgiassa karbamatsipiini ja okskarbatsepiini	Ei-lääkkeelliset kivunhallintakeinot, esim. kipuryhmät, liikunta
Spastisuus	Baklofeeni, titaanidiini, klonatsepaami, diatsepaami, gabapentinit Intratekaalinen baklofeenihoito pumpun avulla Botuliinitoksiini-pistokset rajatussa spastisuudessa	Fysioterapia
Rakko-oireet		
Virtsankarkailu, tiheävirtsaisuus	Antikolinergiset lääkkeet: tolterodiini, solifenasiini, trospium Botuliinitoksiinipistokset rakkoon hankalassa oireessa	Toistokatetrointi
Rakon tyhjenemishäiriö	Alfasalpaajalääkitys: alfutsosiini, tamsulosiini	Toistokatetrointi
Ummetus	Suolensisältöä lisäävä laksatiivi	Riittävä nesteensaanti (huolimatta rakko-oireista)
Uupumus	Lääkehoitokokeilu: amantadiini, eräät masennuslääkkeet (mm. venlafaksiini, bupropioni, milnasipraani, duloksetiini)	Oiretta pahentavien tekijöiden tunnistaminen ja mahdollinen vaikuttaminen niihin Työaikatarkaisut, työnkuva yms. Unihäiriöiden arviointi ja mahdollinen hoito

SIDONNAISUUDET

Marja Niiranen: julkaistavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta; apurahat (MS-säätiö), luentopalkkiot (Merck), matka-, majoitus- tai kokouskulut, työnantajan nimeämänä edustajana, maksettu laitokselle (Biogen, TEVA, SanofiGenzyme, Merck, Novartis).
Anne Remes: MS-taudin Käypä hoito -työryhmän puheenjohtaja.
Julkaistavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta; luentopalkkiot (Sanofi, TEVA, Biogen, Novartis), työmatka-, majoitus- tai kokouskulut, työnantajan nimeämänä edustajana, maksettu laitokselle (Sanofi, TEVA, Biogen).

hermon tulehdus, raajan tai raajaparin heikkous tai kömpelyys sekä kävely- tai tasapainovaikeudet.

Pahenemisvaiheen laukaisee usein infektio esimerkiksi ylähengitysteissä tai virtsateissä. Se tulee diagnosoida ja hoitaa ensisijaisesti avoterveydenhuollossa.

Kortisonipulssi ei paranna pahenemisvaihetta, mutta voi nopeuttaa oireista toipumista.

Suosittelavaa on, että potilas ohjataan pahenemisvaiheessa neurologille kortisonipulssihoidon tarpeen arvioon seuraavana arkiamuna, jos hän selviytyy oireidensa kanssa kotona siihen asti. Hoitona käytetään suuriannoksista kortisonia: metyyliprednisoloni 1g laskimoon kolmena perättäisenä päivänä vatsansuojälääkityksen kera. Jos potilas on aiemmin saanut kortisonipulssihoitoa, hänelle voidaan vaihtoehtoisesti antaa yhtä suuri annos suun kautta kotona.

Kortisonipulssi ei paranna pahenemisvaihetta eikä vaikuta pitkäaikaisennusteeseen, vaan voi nopeuttaa oireista toipumista. Suuriannoksisella kortisonilla on merkittäviä haittavaikutuksia (unettomuus, maha-suolikanavan oireet ja jopa psykoosi), joten sitä tulisi käyttää vain, jos potilaan toimintakyky on heikentynyt pahenemisvaiheen aikana. Kortisonipulssihoidon voi antaa myös raskaana olevalle tai imettävälle potilaalle.

Pahenemisvaiheen jälkeen arvioidaan oirekuvan ja magneettikuvausten perusteella, miten immunomoduloivaa lääkitystä jatketaan.

MS-potilaan infektiot

Osaan uusista immunomoduloivista lääkityksistä liittyy leukopenia ja lymfopenia (erityisesti fingolimodiin, alemtutsumabiin ja dimetyylifumaraattiin). Näiden lääkkeiden käytölle on määriteltäviä lääkeainekohtaisia lymfopenian riskirajat. Tavoitteena olevan hoitovaikutuksen vuoksi verenkuvan voi olla vahvasti poikkeava, ilman että kyseessä on infektio.

Jos MS-potilaalla on kuumeinen infektio ja hänellä on lääkityksenä dimetyylifumaraatti, alemtutsumabi, fingolimodi tai teriftunomidi, on syytä tarkastaa valkosolujen erittelylaskenta (TVK). Verenkuvaa seurataan lääkehoidon yhteydessä myös rutiininomaisesti (taulukko 1).

MS-potilaan infektiot hoidetaan kuitenkin samoin periaattein ja perustein kuin muidenkin potilaiden infektiot. Antibioottihoidoa ei siten tulisi aloittaa varmuuden vuoksi, vaikka potilas sitä vaatisi.

Toisen linjan immunomoduloivat lääkkeet suurentavat vakavien herpesinfektioiden riskiä, ja akuutin herpesinfektion hoidon jälkeen tulisi herkästi aloittaa estolääkitys. Alemtutsumabihoidossa potilaalle määrätään herpestulehduksen estolääkitys infuusion ajaksi ja neljäksi sitä seuraavaksi viikoksi. Jos epäillään mitään tahansa aktiivista infektiota, ei toisen tai kolmannen linjan lääkitystä voida aloittaa, ennen kuin infektio on hoidettu.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML-tauti) on vaikea aivojen valkean aineen tauti. Sen aiheuttaa piilevän JC-viruksen aktivoituminen immunosuppressiivisen lääkityksen takia, ja sen oireita voi olla vaikea erottaa MS-taudin pahenemisvaiheesta. PML-tautia on todettu natalitsumabilla hoidetuilla sekä erittäin harvinaisena fingolimodilla ja dimetyylifumaraatilla hoidetuilla potilailla. PML-taudin riskin arviointi kuuluu hoitavalle neurologille.

Rokotukset

MS-potilaan on syytä huolehtia tavanomaisesta rokotussuojasta. Kansallisen rokotusohjelman mukaisten rokotusten tulisi olla voimassa ennen toisen linjan MS-lääkityksen aloittamista. Rokotusohjelman kehittyminen kestää noin kuusi viikkoa viimeisestä rokotuskerrasta. Kausi-influenssarokotuksen ottaminen on suositeltavaa.

Tähänastisten rekisteritutkimusten perusteella ei ole näyttöä, että yleisimmät rokotteet laukaisivat MS-taudin kehittymisen tai vauhdittaisivat taudin etenemistä (5), mutta eläviä heikennettyjä viruksia ei suositella toisen linjan MS-lääkkeitä käyttäville.

MS-taudin lääkkeitä alemtutsumabi muuntaa immuunijärjestelmää niin, että rokotusvaste heikkenee usean kuukauden ajaksi lääkiefuusiosta. Rokotuksia ei suositellakaan annettavaksi ennen kuin lääkkeen infusoinnista on kulu- nut 6 kk.

Raskaus ja imetus

Immunomoduloivat lääkehoidot yleensä lopetetaan, kun potilas tulee raskaaksi. Joidenkin valmisteiden käyttö lopetetaan jo raskautta suun-

niteltaessa. Interferonihoitoja voi käyttää, kunnes raskaustesti on positiivinen. Glatirameeri-asetatti ei ole enää millään annosvahvuudella vasta-aiheinen raskauden aikana. Nämä valmisteet eivät todennäköisesti imeydy äidinmaitoon merkittävästi, joten niitä voidaan varsin turvallisesti käyttää imetyksen aikana, toisin kuin muita immunomoduloivia lääkkeitä.

Muiden lääkkeiden käyttö lopetetaan riittävän aikaisin, ennen kuin ehkäisy jätetään pois, tai tehdään nopeutettu eliminaatio lääkevalmisteesta riippuen.

MS-potilaan hoitotiimi

Pitkäkestoinen hoitosuhde perusterveydenhuollossa on MS-potilaalle tärkeä ja tukee erikoissairaanhoidon työtä. Potilaan työnkuva ja sen aiheuttama kuormitus tunnetaan parhaiten työterveyshuollossa. Työterveyslääkärillä onkin keskeinen tehtävä työkykyä arvioitaessa ja mukauttaessa työtehtäviä sekä tarvittaessa järjestäessä osa-aikatyöratkaisuja. Hyvä hoito rakentuu potilaan, työterveyslääkärin, terveyskeskuslääkärin sekä neurologin ja MS-hoitajien yhteistyöllä. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

How to treat and follow up a patient with multiple sclerosis (MS)

English summary

MARJA NIIRANEN
M.D., neurologist
Kuopio University Hospital,
Neurology Outpatient Clinic

ANNE REMES

How to treat and follow up a patient with multiple sclerosis (MS)

MS is the most common long-term neurological disease affecting young adults. In Finland there are more than 7000 patients with MS. The diagnosis is made by a neurologist according to the McDonald criteria. Immunomodulatory drugs, of which there are already about ten different pharmaceuticals available, are only indicated for relapsing-remitting MS. The decision on immunomodulatory treatment, as well as the decision when to treat exacerbation of MS symptoms with corticosteroids, is made by a neurologist. Doctors working in primary health care centres or in occupational health care should know the basics of these drugs as they have several potential risks and side effects. New immunomodulatory drugs increase the risk of infections, but these infections are treated in the same way as in any other patients. MS patients face problems not only in motor function; pain, spasticity, depression, cognitive dysfunction, bladder and bowel problems are also common. In addition to symptomatic medical treatment, rehabilitation and working part-time may also positively affect functional ability and quality of life.