

MS – en översikt

Vid sjukdomen MS, multipel skleros, föreligger en kronisk inflammation i det centrala nervsystemet. Trots att kunskapen om bakomliggande mekanismer för sjukdomen fortfarande i vissa stycken är bristfällig vet vi idag betydligt mer om sjukdomens natur och tillgången på sjukdomsmodulerande läkemedel har successivt ökat (Filippi et al. 2018).

MS är näst trauma den mest frekventa orsaken till neurologisk funktionsnedsättning hos yngre vuxna. Risken för att insjukna med MS i Sverige är ca 2 på 1000, medan risken på andra håll i världen, till exempel i stora delar av Afrika och Asien, är betydligt lägre. Totalt lever knappt 20 000 personer med diagnosen MS i Sverige, där kvinnor löper mer än dubbelt så stor risk att insjukna som män. Vanligen sker den kliniska debuten mellan 20-40 års ålder, men MS kan debutera både under barnåren och i högre åldrar. Personer med mildare MS kan förväntas ha en i stort normal livslängd, men hos de som drabbas av allvarligare former och svårt funktionshandikapp finns stor risk för förtida död, ofta i infektioner. På gruppnivå är den genomsnittliga livstiden förkortad med 5-10 år pga MS. Samhällskostnaden för MS är mycket hög relaterad till andra sjukdomar, där de direkta och indirekta kostnaderna uppskattades till nära 6 miljarder kronor år 2005 och dessa har ökat ytterligare sedan dess. Den höga kostnaden beror främst på förlust av arbetsförmåga under yrkesverksam ålder och att personer som drabbas av svårare funktionsnedsättning är i behov av personlig assistans eller hemtjänst och hemsjukvård. Sjukdomsmodulerande läkemedel för MS är dyra, men står endast för en mindre del av de totala kostnaderna (Kobelt et al. 2017).

Den inflammatoriska sjukdomsprocessen vid MS involverar det centrala nervsystemet (CNS), som inbegriper hjärnan, lillhjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen (Filippi et al. 2018).

Varken det perifera nervsystemet eller andra kroppsliga organ är direkt påverkade av sjukdomen. Sjukdomen ger upphov till ett typiskt mönster av spridda inflammatoriska förändringar med åtföljande ärrbildning, skleros, i nervvävnaden, vilket också har gett sjukdomen dess namn. Orsaken till MS har varit omdebatterad genom åren, men det mesta tyder på att MS är en autoimmun sjukdom och därmed en i raden av olika tillstånd, där en eller flera felaktigheter i reglerande mekanismer gör att immunsystemet angriper den egna kroppens vävnader. I likhet med andra autoimmuna sjukdomar bidrar både ärftlighet och miljöfaktorer till sjukdomsrisk. Faktorer som tros bidra till ökad MS-risk inkluderar vissa infektioner, i synnerhet körtelfeber (Epstein-Barr virus), rökning och låga nivåer av D-vitamin.

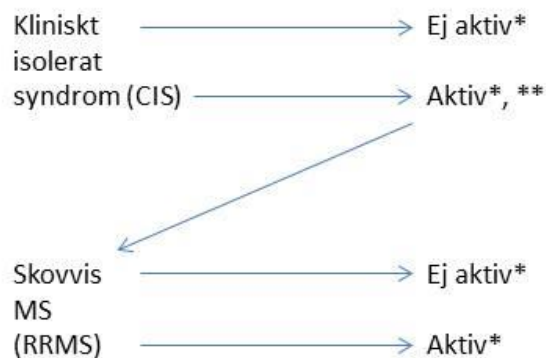
Sjukdomsförlopp och symptom

MS kan ha ett mycket skiftande sjukdomsförlopp. Under senare år har indelningen reviderats och förenklats och tidigare sjukdomsförlopp med benign respektive malign MS liksom progressiv skovvis och skovvis progressiv MS bedömdes som svårdefinierade och mindre meningsfulla och har därför tagits bort (Lublin et al. 2014). I stora drag kan man indela sjukdomen i två huvudgrupper; skovvis, respektive progressiv MS, primär progressiv MS

(PPMS) med progressiv debut och sekundär progressiv MS (SPMS) vid skovdebut. Indelningen har utökats med kliniskt isolerat syndrom (CIS) och man har uppmärksammat personer som saknar kliniska symtom på MS men som vid utredning av andra orsaker uppvisat på förändringar på magnetkameran som är förenliga med MS. Detta tillstånd kallas radiologiskt isolerat syndrom (RIS). Dessutom har man till förloppstypen adderat förekomst av sjukdomsaktivitet respektive progression (Figur 1).

Sjukdomsförlopp/Fenotyper vid multipel skleros

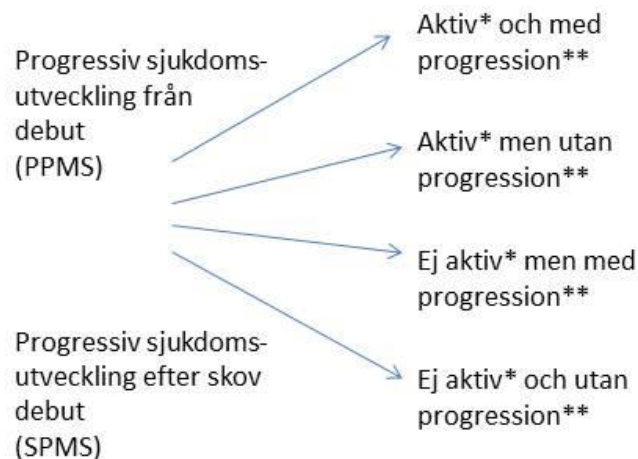
Skovdebut



*Aktivitet bedöms minst en gång årligen utifrån klinisk skov och/eller MR aktivitet (kontrastförstärkta lesioner, nya eller tillväxande T2 lesioner)

**CIS, övergår till RRMS vid ny klinisk aktivitet och/eller MRI aktivitet förenliga med diagnoskriterierna för MS.

Progressiv sjukdomsutveckling



*Aktivitet bedöms minst en gång årligen utifrån klinisk skov och/eller MR aktivitet (kontrastförstärkta lesioner, nya eller tillväxande T2 lesioner)

**Progression värderas kliniskt minst en gång årligen.

Figur 1 Sjukdomsförlopp

Skovvis MS: En majoritet (85-90%) insjuknar med skov med en genomsnittlig debutålder på ca 30 år. Vanligtvis föreligger ett skovvist förlopp under flera år, med återkommande perioder av neurologiska symtom eller försämrad neurologisk funktion. Skoven varar under dagar och veckor men går efter så småningom, ibland efter flera månader, helt eller delvis tillbaka och kliniskt är tillståndet stabilt mellan skoven. Skovfrekvensen varierar kraftigt mellan individer men avtar som regel under sjukdomsförloppet. Med immunmodulerande behandling har den årliga skovfrekvensen reducerats från tidigare ca 1 per år till ca 1 skov var femte år. Generellt minskar skovfrekvensen med längre sjukdomsduration, men kronologisk ålder är möjligen en ännu viktigare faktor. På gruppnivå sjunker skovfrekvensen trefaldigt från 20 till 50 års ålder, vilket speglar den inflammatoriska aktiviteten under sjukdomen. Olika typer av infektioner kan bidra till att utlösa skov, men vanliga vaccinationer (t ex mot influensa och TBE) kan ges utan risk. Under graviditet, ffa under den senare delen, minskar risken för skov, medan risken ökar månaderna efter förlösningen. Det finns också stöd för att hormonbehandling vid IVF behandling d.v.s. konstgjord befruktning kan öka risken för skov.

Symptomens karaktär avgörs av var i nervsystemet inflammation uppträder. Vanligast är känselstörningar (domningar), muslsvaghet (pares) och synnervsinflammationer. Andra symptom vid skov är dubbelseende, yrsel, nedsatt balans, bristande koordination, impotens och störd kontroll av blåsa och tarm. Många upplever också onormal trötthet (MS Fatigue). En mycket viktig observation är att många kan ha en känsla av att tillståndet är stabilt mellan skoven trots att man med magnetkamera (MR) kan påvisa pågående inflammation i nervsystemet. Det är därför viktigt att inte enbart förlita sig på kliniska mått för att värdera grad av inflammatorisk aktivitet.

Sekundär progressiv MS: Om inte behandling ges kommer en majoritet av personer med skovvis MS övergå till sekundär progressiv MS, där symptomen gradvis försämras över tid utan att denna försämring kan förklaras av skov (även om pålagrade skov dock kan förekomma även i denna fas). Symptomen vid progressiv sjukdom rör ofta gångfunktionen, med tilltagande muskelsvaghet och domningar i benen. Tiden till start av sekundär progressiv MS varierar mycket från person till person, och är i genomsnitt ca 20 år men vanligen betydligt kortare hos individer med sen sjukdomsdebut.

Primär progressiv MS: En minoritet (ca 10-15%) insjuknar redan från sjukdomsstart med progredierande försämring utan skov, vanligen också här med symptom som drabbar gångfunktionen. Debutåldern är högre, ca 40 år, än för skovvis MS, och lika många män som kvinnor insjuknar med detta förlopp. Innan man ställer diagnosen primär progressiv MS är det viktigt att utesluta andra neurologiska sjukdomar med fortlöpande försämring som kan ge likartade symptom.

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv MS är ofullständigt kartlagda, men hos en andel förekommer behandlingsbar inflammation liknande den som ses vid skovvis MS. Även här är det således viktigt att inte enbart förlita sig på kliniska mått för att bedöma grad av behandlingsbar inflammation.

Kliniskt isolerat syndrom (CIS): CIS är den första kliniska episoden eller skovet som uppvisar symptom som är vanliga vid MS men där de diagnostiska kriterierna inte är uppfyllda. Efter

2017 års revision av de diagnostiska MS kriterierna utgör gruppen som debuterar med CIS en allt mindre del och de som uppfyller kriterierna för MS redan vid debutskovet har ökat.

Radiologiskt isolerat syndrom (RIS): Ibland utreds personer för symtom (t.ex. huvudvärk eller ryggvärk) eller händelser (t.ex. hjärnskakning) med MR som visar inflammatoriska förändringar som ser likartade ut med de man ser vid MS. Om symtom saknas som inger misstanke om MS så kallas detta tillstånd radiologiskt isolerat syndrom (RIS). Om man vid utredningen också påvisar tecken på inflammation i ryggvätskan, eller om det finns kontrastladdande MS misstänkta förändringar, eller om MS misstänkta förändringar föreligger på MR undersökningen av ryggmärgen så ökar risken för att personen skall få skov och därmed uppfylla kriterierna för MS diagnos.

Diagnos

De nyaste diagnoskriterierna för MS från 2017 baseras i större utsträckning än tidigare på MR undersökning och möjliggör att man ibland redan efter första skovet kan fastställa en MS diagnos (Thompson et al. 2018). I dessa kriterier har också tecken på inflammation i ryggvätskan tagits in i diagnostiken vilket medfört att fler personer uppfyller kriterierna för MS redan vid debutskovet. Fortfarande bygger MS diagnosen på att sjukdomen uppvisar spridning i det centrala nervsystemet i tid och rum. Med detta menas att man med symptomen/skoven och MR-bilderna kan visa att minst två inflammatoriska härdar tidsmässigt uppkommer vid minst två skilda tillfällen. Till exempel kan först en synnervsinflammation och senare domning i en arm leda till MS diagnos, men även enbart en synnervsinflammation om MR undersökningen visar härdar av olika ålder (kontrastladdande och icke kontrastladdande härdar), eller om upprepad MR undersökning visar nya härdar, så uppfylls kriteriet för spridning i tid och rum. I tillägg kan påvisande av inflammation, så kallade oligoklonala band (se nedan) i ryggvätska användas som belägg för spridning i tid.

Vid MS diagnostik är således två undersökningstekniker viktiga: Analys av tecken på inflammation i ryggvätska och MR undersökning av hjärna och ibland även ryggmärg. Vid ryggvätskeundersökningen letar man efter ett avvikande antikroppsmonster (förhöjda antikropps nivåer (IgG) och/eller oligoklonala IgG band), vilket är ett mycket vanligt fynd vid MS. På MR bilderna kan man se de inflammatoriska förändringar, även kallade MS-plack, som uppträder i hjärna och ryggmärg. Om den första MR undersökningen uppvisar ≥ 1 lesion (inflammatorisk förändring; symtomgivande eller ej symtomgivande) i ≥ 2 av följande områden; runt ventriklarna, hjärnbarken eller i övergången mellan vit och grå substans, i hjärnstam eller lillhjärna, eller i ryggmärg, så uppfylls ”spridning i rum” och om både kontrastladdande och icke kontrastladdande MS härdar kan påvisas så uppfylls ”spridning i tid”. Föreligger inte kontrastladdande härdar vid MR undersökningen kan diagnoskriteriet för spridning i tid uppfyllas om oligoklonala IgG band påvisas i ryggvätska eller om minst en ny MS-lesion kan påvisas vid ny MR undersökning. Diagnostiskt är det viktigt att utesluta annan neurologisk sjukdom. Det finns ett flertal andra sjukdomstillstånd vars symptom kan likna MS, men MR kan vanligen skilja ut dessa från MS. Ett exempel är förträngning i

halskotpelaren med tryck på ryggmärgen, som kan likna symptomen vid primär progressiv MS.

Utöver den rent diagnostiska nyttan har MR också blivit ett allt viktigare verktyg för att bedöma sjukdomsaktivitet och effekten av insatt sjukdomsmodulerande behandling. Antal nya härdar som kan påvisas med upprepad MR undersökning är 10 gånger fler än antalet skov under samma tidsperiod. De flesta härdarna är således asymtomatiska. Nya kontrastladdande härdar på MR undersökningen talar för pågående inflammation medan mörka fläckar (black holes) talar för äldre härdar som givit bestående vävnadsskador. Även biomarkörer i ryggvätska kan användas för att bedöma sjukdomsaktivitet (Lycke and Zetterberg, 2017). Det är här framförallt bestämning av neurofilament-light (NF-L) som är av värde. NF-L är en nervskademarkör som stiger vid pågående nervskada. Detta kan bero på MS inflammation, men kan också orsakas vid andra nervskadande sjukdomar. Eftersom ackumulerad nervskada är det som tydligast kan kopplas till permanent funktionsnedsättning kan NF-L bestämning vara betydelsefull för att värdera värdet av behandling när den kliniska och neuroradiologiska bilden inte är tydlig. Upprepade kliniska kontroller och MR undersökningar, eventuellt också med NF-L bestämning i ryggvätska, är viktigt, framför allt i det tidiga sjukdomsförloppet, för att bedöma om den sjukdomsbromsande behandlingen är tillräckligt effektiv. Ny ultrakänslig metodik har möjliggjort att NF-L kan detekteras i blod. I framtiden kan sannolikt sjukdomsaktivitet och behandling utvärderas med upprepade blodprov.

Således kan MS diagnosen nu baseras på MR-bilden och ryggvätskeprovet i samband med det första skovet eller på uppföljande MR undersökningar. Fördelen är att fördröjningen mellan diagnos och sjukdomsmodulerande behandling kan minimeras. Det är viktigt att tidigt ge information om MS-diagnosen, prognos och de olika behandlingsalternativen. Det kan också finnas behov av att i ett tidigt stadium sätta in symptomatisk behandling mot de ibland mångfacetterade symptomen. Tidig information motverkar även att patientens symptom misstolkas av andra vårdgivare, arbetsgivare, försäkringskassan med flera.

Orsaker

Det kan nu anses klarlagt att utvecklingen av MS sannolikt uppstår som ett resultat av ett komplext samspel mellan arvsanlag (gener) och omgivningsfaktorer (Olsson et al. 2017).

Ärftlighet: Endast en MS-patient av fem har en nära släkting med sjukdomen. Studier av förekomst av MS i familjer visar att en enäggstvilling har mycket större risk (ungefär 30 procent) att insjukna om syskonet har MS jämfört med tvåäggstvillingar (ungefär 2–4 procent, samma som för helsyskon). Detta är ett mycket starkt belägg för att MS har en ärftlig komponent, men också ett bevis för att andra faktorer inverkar. MS liknar därmed många av våra andra folksjukdomar, som till exempel ledgångsreumatism, psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom och hjärt-kärlsjukdomar, som just kännetecknas av ett komplext samspel mellan arvsanlag och omgivningsfaktorer. Flera mycket stora undersökningar av arvsanlagets betydelse vid MS har utförts de senaste åren. Resultaten visar att det finns en dominerande ärftlig riskfaktor i de så kallade transplantationsantigenen (humant leukocytantigen; HLA).

HLA är ett komplex av flera hundra arvsanlag lokaliserat på människans kromosom 6, varav vissa har utomordentligt viktiga funktioner för immunsystemet. Den riskökande HLA-varianten DRB1*1501 är vanlig i nordisk befolkning, vilket sannolikt är en av orsakerna till att MS förekomsten här är bland de högsta i världen. Utöver HLA har man nu identifierat >200 andra arvsanlag som ökar risken för MS, vart och ett med endast liten påverkan av sjukdomsrisk, vilket stödjer att många olika arvsanlag bidrar med den ärftliga sjukdomskomponenten. Därmed finns det idag inget värde med att på individnivå gentesta för MS-risk hos nära släktingar till MS patienter. Kunskapen om vilka arvsanlag som bidrar till MS har dock stor betydelse för förståelsen av varför sjukdomen uppkommer. Många av de arvsanlag som har identifierats har betydelse för immunsystemets funktion, vilket är ett av de starkaste belegen för att MS primärt är en autoimmun sjukdom. På sikt kan denna kunskap vara värdefull för utvecklingen av nya behandlingar och kanske även för att kunna skraddarsy behandlingen utifrån de sjukdomsdisponerande arvsanlag en MS-patient bär på.

Livsstil och omgivningsfaktorer: Kunskapen om faktorer i vår livsstil och omgivning som medverkar till uppkomst av MS har ökat på senare år. Till de främsta hör infektioner under uppväxten (eller kanske redan under fosterstadiet via infektioner som drabbar mamman), eftersom dessa bidrar med att forma vårt immunsystem. Den infektion som tydligast kan kopplas till ökad risk är infektion med Epstein-Barr-virus (EBV är ett virus i herpes-familjen som orsakar körtelfeber, men infektioner utan tydliga symptom är vanliga). Det har också visat sig att både rökning och passiv rökning är betydande riskfaktorer. Intressant nog är denna risk kopplad till HLA-typen (DRB1*1501), och sjukdomsrisk ökar mångdubbelt då de förekommer tillsammans. En liknande observation har gjorts vid ledgångsreumatism, men då med andra HLA-typer. Detta visar att en gemensam omgivningsfaktor (rökning) kan bidra till att en autoimmun sjukdom uppkommer, men att arvsanlag (HLA) avgör om inflammationen drabbar lederna eller nervsystemet. Mekanismen för detta är ännu okänd, men man kan spekulera i att kemiskt reaktiva ämnen i tobaksröken kan modifiera kroppsegna proteiner i luftvägarna så att de blir immunologiskt reaktiva eller på annat sätt bidrar till aktivering av immunceller. Det verkar också som att fortsatt rökning efter att sjukdomen brutit ut är förknippat med ett allvarligare sjukdomsförlopp. Det är därför viktigt att uppmana till rökstopp både för patienter med MS och personer som har ärftlig risk för MS. I sammanhanget är det viktigt att notera att rökfri tobak eller nikotin-ersättningsmedel inte har kunnat kopplas till förhöjd sjukdomsrisk, vilket stödjer att röken och inte nikotin i sig är sjukdomsdrivande. Ytterligare en faktor som har förknippats med ökad risk för MS är brist på solljusexponering och låga vitamin D nivåer. Solljus leder till aktivering av D vitamin i huden och det är svårt att helt säkert veta om det är solljuset i sig eller D vitaminet som utövar en skyddande effekt. Möjligen kan det också vara så att brist på solljus/D-vitamin under uppväxten (eller redan under fosterlivet) kan leda till senare risk att insjukna i MS. Flera studier pågår för att se om tillskott av D-vitamin när sjukdomen väl brutit ut kan ha positiva effekter. Generellt är det så att flera livsstilsfaktorer av betydelse för MS risk som nu uppmärksammas synes ha störst inverkan under uppväxten och före 20 års ålder. Det har bland annat visats att både övervikt och nattskiftsarbete före 20 års ålder, men ej i samband med diagnos, ökar risken för MS jämfört med populationsbaserade kontroller.

Immunsystemet

En central del i sjukdomsprocessen vid MS är att vita blodkroppar från blodbanan periodvis passerar barriären mot centrala nervsystemet och går ut i nervvävnaden och angriper nervtrådar (Filippi et al. 2018). Dessa omges av ett fettrikt skikt (myelin), som anses vara det primära målet för de vita blodkropparnas angrepp. Den akuta inflammationen kan skada blod-hjärn barriären och detta kan påvisas genom att kontrast läcker ut vid MR undersökning. Inflammationen försvinner normalt efter någon eller några veckor varefter en läkningsprocess initieras i takt med att skovsymptomen klingar av. Ofta bildas det ett ärr vid platsen för inflammationen, vilket kan synas som ett MS-plack på MR-bilder. Även om nervfunktionen återkommit kan man vid till exempel infektioner med feber återfå de symptom som man hade vid skovet. Dessa så kallade pseudo-skov beror på att funktionen hos de skadade nervtrådarna är känslig även för små förändringar av kroppstemperaturen. Många personer med MS upplever också en generell försämring vid varm omgivningstemperatur. De som upplever mycket sådana symptom kan använda kylväst under sommarhalvåret.

Grunden för att immunsystemets celler angriper myelinet är inte känd. Förekomst av vita blodkroppar som reagerar mot myelin är i sig inte ett specifikt sjukdomsfenomen, eftersom sådana celler kan ses även hos friska. Det som skiljer sig hos MS-patienter verkar snarare vara att reglerande mekanismer i immunsystemet är för svaga för att hålla de myelinreaktiva cellerna i schack. För immunsystemet är det en svår balansgång att å ena sidan försvara organismen mot olika typer av ständigt föränderliga infektionsbärande virus och bakterier och å andra sidan undvika att reagera mot den egna kroppens vävnader. Ur ett evolutionärt perspektiv är det rimligt att anta att de arvsanlag som idag främjar uppkomsten av autoimmuna tillstånd under tidigare generationer utgjorde en överlevnads fördel, eftersom infektioner under större delen av människans historia varit det dominerande hotet mot vår existens. I det perspektivet kan autoimmuna sjukdomar kanske ses som det pris människan får betala för att vi har utvecklat ett effektivt försvar mot infektioner. Detta stöds av att vissa studier visat att patienter med MS har mindre risk för infektioner. Eventuellt gäller detta även risk för tumörsjukdomar, där immunsystemet också har en viktig funktion. Tillsammans gör detta att man på goda grunder kan anta att de immunologiska mekanismer som är relevanta vid MS är intimt förknippade med immunsystemets normala (och livsviktiga) funktioner. Detta försvårar möjligheten att utveckla rent botande behandlingar och förklarar varför högeffektiva sjukdomsbromsande behandlingar ibland är förknippade med ökad risk för opportunistiska infektioner.

Sjukdomsmodulerande behandlingar

Sedan lång tid har man vid funktionspåverkande skov behandlat med kortison. Korta behandlingar med höga doser i tablettform eller intravenöst kan i vissa fall leda till att skovsymptomen försvinner snabbare. Det finns också studier som visar att behandling med högdos kortison som upprepas månatligen kan ha en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Vid svåra, funktionspåverkande skov som inte svarar på behandling med puls av kortison bör plasmaferes övervägas.

Med sjukdomsmodulerande behandling avser man läkemedel som påverkar sjukdomens långsiktiga förlopp (Piehl, 2014; Filippi et al. 2018). Ett problem i sammanhanget är att de studier som ligger till grund för godkännande vanligen löper över 2 år, vilket gör att effekterna över längre tid kan vara svåra att värdera. Det är också i viss grad vanskligt att jämföra effekten av olika läkemedel om detta inte gjorts i en och samma studie. Fram till nyligen har man indelat olika behandlingar i första, andra och ibland även tredje linjens behandlingar. Tillkomst av allt fler behandlingar, var och en med skilda egenskaper för risk och nytta, gör att detta synsätt inte kan appliceras. Det är istället viktigt att göra en sammanvägd bedömning av många olika faktorer för att på bästa sätt försöka skraddarsy behandlingen efter den enskilda individens behov och att involvera denne i beslutsprocessen.

Nedan ges en kort övergripande sammanfattning över nu tillgängliga sjukdomsmodulerande behandlingar. Mer detaljerad information ges i kapitel 4, samt under läkemedelsavsnittet på MS Sällskapets hemsida (<http://www.mssallskapet.se/Lakemedel.html>).

Betainterferon (IFNb): IFNb har sedan mitten av 1990-talet använts som sjukdomsbromsande behandling vid skovvis MS och har länge ansetts som ett förstahandspreparat. I Sverige finns idag flera olika IFNb-preparat; Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif. Dessutom finns ett modifierat (PEGylerat) preparat, Plegridy, som kan administreras mer sällan. IFNb är ett syntetiskt framställt kroppseget protein som ges i form av injektioner i underhudsfettet eller i muskel. Frekvensen allvarliga biverkningar är mycket låg även efter lång tids användning, men det är vanligt att man får injektionsrelaterad hudreaktioner och influensaliknande biverkningar med muskelvärk och feberkänsla. IFNb minskar risken för skov med omkring 30 % på gruppnivå, men effekten kan på individnivå vara både bättre och sämre. Omkring hälften av de som startar behandling med IFNb uppvisar behandlingssvikt, definierat som nya skov och/eller fortsatt inflammatorisk sjukdomsaktivitet synlig på MR, inom 2 år. Det är därför viktigt att noggrant utvärdera behandlingseffekten med upprepade MR och kliniska kontroller, ev också med NF-L bestämning i ryggvätska. Ett problem med IFNb är att vissa personer efter några års behandling utvecklar antikroppar mot medicinen, vilket minskar behandlingseffekten. Förekomst av dessa antikroppar kan kontrolleras med blodprov och bör regelmässigt genomföras efter ett och två års IFNb-behandling för att undvika onödig medicinering

Glatirameracetat (Copaxone): Copaxone är liksom IFNb ett injektionspreparat, som antingen tas dagligen eller i dubbel dos under 3 dagar/vecka i underhudsfettet. Copaxone består av molekyler där basiska aminosyror (byggstenar för proteiner) slumpvis blandats. Man tror att behandlingen i viss grad vänjer immunsystemet vid myelinlika ämnen. Copaxone ger ett likvärdigt behandlingsresultat som IFNb, men är i motsats till IFNb inte förknippad med utveckling av antikroppar mot läkemedlet. Det är vanligt med smärta och hudreaktioner vid injektionerna men i motsats till IFNb förekommer inga influensaliknande reaktioner. Eftersom effekten på sjukdomsaktivitet är måttlig är det viktigt att utvärdera behandlingseffekten på liknande sätt som för IFNb.

Natalizumab (Tysabri): Tysabri lanserades 2006 för behandling av skovformad MS, främst för patienter som uppvisat otillräcklig effekt på IFNb eller Copaxone. Tysabri är en monoklonal antikropp som blockerar molekylen VLA-4 på vita blodkroppar, vilket gör att dessa inte längre kan migrera ut från blodkärlen ut i nervvävnaden. Behandlingen har visats sig vara betydligt mer effektiv än tidigare MS behandlingar (IFNb och Copaxone). I det svenska uppföljningsregistret med >3000 behandlade patienter (ca 1150 med pågående behandling) ser man att läkemedlet hos flertalet helt bromsar sjukdomsutvecklingen över flera år. Yngre ålder och lägre grad av ackumulerad funktionsnedsättning är förknippade med bättre behandlingsresultat. Behandlingen ges som intravenös infusion var 4-6:e vecka och tolereras väl hos det stora flertalet. Tyvärr medför behandlingen en ökad risk för en potentiellt dödlig virusinfektion (PML). Genom att testa för om man kan vara bärare av det virus (JC virus) som orsakar PML kan man bedöma risken för att få PML på individnivå. Risken för att vara JC virus bärare är ca 50 % vilket betyder att denna behandling med god säkerhet kan ges till ungefär varannan MS-patient. För de som kan vara bärare av JC virus ska man noggrant överväga risk/nytta med fortsatt behandling. Riskpatienter för PML utgör de som är JC virus antikroppspositiva (ffa de med höga antikropps nivåer), de som tidigare behandlats med immunosuppressiv behandling (cellgifter) och de som behandlats med Tysabri under >2 års tid. Vid höga antikropps nivåer för JC virus avråds starkt från användning av Tysabri mer än 1-2 år.

Fingolimod (Gilenya): Gilenya är en tablettbehandling för skovis MS som lanserades 2011. Behandlingen blockerar sfingosin-1-fosfat signalering på vita blodkroppar, vilket medför att färre sjukdomsdrivande vita blodkroppar cirkulerar i blodet och kan nå hjärnan och ryggmärgen. De studier som hittills gjorts visar att Gilenya har en bättre sjukdomsbromsande effekt än IFNb. Behandlingen medför i viss grad ökad risk för infektioner, varav vissa i sällsynta fall kan vara mycket allvarliga, samt vid insättningen risk för hjärtarytmier, vilket gör att första dosen skall tas under hjärtövervakning. Risk för svullnad i näthinnan (makulaödem) föreligger framförallt hos patienter som har diabetes. Kontroll av ögonbotten skall göras efter 3 månaders behandling. Behandlingen är främst avsedd för patienter med svårare sjukdom eller otillräcklig svar på IFNb eller Copaxone.

Alemtuzumab (Lemtrada): Lemtrada lanserades i Sverige 2014 för behandling av skovvis MS. Behandlingen är den första som bygger på principen för induktion snarare än underhållsbehandling, med vilket man menar en behandling som trots att den ges kortvarigt ger mycket långverkande behandlingseffekter. Lemtrada består av monoklonala antikroppar som är riktade mot vita blodkroppar som kallas T- och B-celler, binder och skadar dessa, vilket därmed eliminerar dessa från blodcirkulationen. En omställning sker immunologiskt och de nybildade T- och B-cellerna angriper i många fall inte längre nervsystemet. Behandlingen ges som en 5- respektive 3-dagars droppbehandling med ett års mellanrum, varefter ytterligare behandling endast ges vid förnyade tecken på sjukdomsaktivitet. Behandling med Lemtrada har en förhållandevis hög risk för att utveckla andra autoimmuna sjukdomar, främst i form av störning av sköldkörtelns funktion (ca 40 %), men mer sällsynt även potentiellt allvarlig påverkan av njurarnas och blodplättarnas funktion. Regelbunden månadsvis uppföljning av blodprover och urinprov under minst 4 år efter sista infusionen är

därför obligatorisk och ställer krav på följsamhet både hos behandlare och patient. Behandlingen bör begränsas till personer med hög inflammatorisk sjukdomsaktivitet, företrädesvis tidigt i sjukdomsförloppet och till de som inte svarat på eller tolererat annan MS behandling.

Dimethylfumarat (Tecfidera): Tecfidera är en tablettbehandling för skovvis MS som lanserades i Sverige under 2014. Läkemedlet agerar inflammationshämmare på immunsystemet och kan möjligen även ha cellskyddande egenskaper. Ett liknande läkemedel (Fumaderm) har under lång tid använts för behandling av psoriasis, ffa i Tyskland. Effekten förefaller ligga minst i nivå eller bättre än den som IFNb och Copaxone har. Biverkningar med ansiktsrodnad och magtarmsbesvär är vanligt förekommande vid insättning av behandlingen. Beskedlig leverpåverkan kan också förekomma. I ett fåtal fall har PML utvecklats och uttalat låga nivåer av vita blodkroppar (lymfocyter) under lång tid (<6 månader) utgör en riskfaktor. Lymfocyttalet skall därför följas.

Teriflunomid (Aubagio): Aubagio är liksom Tecfidera en nyare tablettbehandling för skovvis MS. Läkemedlet hämmar delning och aktivering av vissa vita blodkroppar och bygger på en tidigare godkänd behandling för ledgångsreumatism (leflunomid, Arava). De studier som har gjorts i MS visar att läkemedlet generellt har en låg risk för allvarliga biverkningar och en effekt som ligger i nivå med IFNb och Copaxone. Vanliga biverkningar utgörs av lättare magtarmsbesvär, lättare övergående håravfall samt beskedlig leverpåverkan. Risken för fosterskadande effekter ska uppmärksammas hos kvinnor i fertil ålder.

Kladribin (Mavenclad): Mavenclad tillhör i likhet med Lemtrada och stamcellstransplantation induktionsbehandlingarna. Behandlingen ger långvarig hämning av sjukdomsaktiviteten efter några korta kurer. Den kortvariga immunosuppressionen följs av en rekonstitution av immunsystemet med lägre benägenhet att angripa nervsystemet. Mavenclad ges per oralt under 4-5 dagar och ånyo under 4-5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år och sjukdomsaktiviteten följs därefter kliniskt och med MR. Erfarenheten är begränsad vad gäller ytterligare kurer. Till skillnad från Lemtrada finns ingen förhöjd risk för sekundär autoimmunitet. Något ökad risk för bältros föreligger. Behandlingen är lämplig för patienter som har bristfällig effekt på annan sjukdomsmodulerande behandling men kan också tänkas vara lämplig tidigt i förloppet om patienten uppvisar tecken på hög sjukdomsaktivitet.

Anti-CD20 terapier. För närvarande finns tre olika biologiska läkemedel som slår ut B lymfocyter (ett slags vit blodkropp); Rituximab (Mabthera), Ocrelizumab (Ocrevus) och ofatumumab (Arzerra). Av dessa är ocrelizumab den enda som är godkänd för användning i MS (både skovformad och primärprogressiv MS). Rituximab är i Sverige godkänd för behandling av blodcancer (lymfom) och ledgångsreumatism och ofatumumab enbart lymfom. Tidiga prövningar av rituximab har utförts både i skovformad och primärprogressiv MS, men det kliniska utvecklingsprogrammet har inte slutförts fram till ett godkännande. . Data som föreligger från kontrollerade prövningar och omfattande klinisk erfarenhet indikerar att rituximab uppvisar en mycket god effekt och att denna behandling kan övervägas om andra, för MS godkända, behandlingar bedöms som mindre lämpliga. Det är då viktigt att informera patienten om skälen för detta.

Högdosbehandling med stamcellsstöd (HSCT): Det som ibland kallas benmärgstransplantation, men egentligen bör benämnas högdos med immunosuppressiv behandling med stamcellstöd, används i sällsynta fall för behandling av aggressiv skovvis MS. Den utgör ett alternativ när andra högeffektiva behandlingar har visat sig otillräckliga eller är mindre lämpliga. I Sverige har närmare 200 behandlingar utförts utan att några dödsfall har noterats. Vid behandlingen tar man först tillvara och fryser ned blodstamceller. Man slår sedan ut benmärgen med höga doser av cellgifter. Genom att ge tillbaka stamcellerna kan den livsviktiga benmärgen byggas upp igen. Behandlingen innebär en mycket kraftig uppbromsning av ny sjukdomsaktivitet, men påverkar inte redan uppkomna nervskador. Högdosbehandling är därför mest lämplig för personer med ett kort, men mycket aktivt inflammatoriskt sjukdomsförlopp. I och med att benmärgen under en period är helt utslagen, finns en betydande risk för svåra infektioner i samband med behandlingen. Risken för biverkningar på längre sikt är inte helt klarlagd.

Behandling vid progressiv MS: Övertygande dokumentation för effekter av läkemedel för skovvis MS på progressiv sjukdom saknas till stora delar. De studier som gjorts för IFNb och Copaxone visar på avsaknad, eller mycket marginella effekter på progressionen av funktionsförlusten, och studier av Gilenya och Tysabri vid primär respektive sekundärprogressiv sjukdom har inte visat på någon övertygande klinisk nytta. Vid primärprogressiv sjukdom har en mindre studie med rituximab visat på lovande effekter hos de som är yngre än 50 år och har tecken för inflammation på MRT (kontrastladdande härdar). Dessa data har nyligen validerats i en större prövning med ocrelizumab (Ocrevus), vilket legat till grund för godkännande på denna indikation. Oavsett typ av progressivt sjukdomsförlopp är det rimligt att starkt överväga behandling hos patienter som uppvisar tecken till behandlingsbar inflammation i form av pålagrade skov, kontrastladdande eller nytillkomna MR plack och/eller förhöjt NF-L i ryggvätska.

Symptomlindrande behandlingar: MS kan ge upphov till en rad olika symptom som i varierande utsträckning kan bli föremål för symptomlindrande behandlingar, t ex smärta, påverkan av blås- och tarmfunktioner, erektionsrubbingar, trötthet/fatigue, motoriska symptom med spasticitet, depression, rörelserubbingar med skakningar/tremor. Detaljerad information om detta område kan hittas i kapitel 5.

Rehabilitering: Många patienter får med tiden funktionsnedsättningar som gör att behov av rehabiliteringsmedicinska åtgärder uppkommer. I och med att symptombilden vid MS är komplex och varierar mycket från person till person, men även att behovet hos enskilda patienter varierar över tid, är det viktigt med ett teambaserat omhändertagande med tillgång till fysio- och arbetsterapi, kurator och neuropsykolog. Ibland kan det också föreligga behov av mer specialiserad kompetens, t ex inom sexologi, urologi, logopedi, gastroenterologi eller psykiatri. Ofta kan kombinationer av olika rehabiliteringsformer behövas; egen träning, öppenvårdsrehabilitering och ibland avgränsad slutenvårdsrehabilitering, i vilket så kallad klimatrehabilitering inkluderas. Liksom för den läkemedelsbaserade behandlingen är det viktigt att skraddarsy de rehabiliteringsåtgärder som vidtas efter den enskilda patientens behov och förutsättningar, men också med ett uttalat mål om att den som blir föremål för

rehabilitering ska uppnå en hög grad av aktiv medverkan. Detaljerad information om rehabilitering vid MS ges i kapitel 6.

Framtidsperspektiv

De senaste årtiondena har burit med sig en snabb och omfattande ökning av våra kunskaper om MS. Från att ha varit ett gåtfullt sjukdomstillstånd utan möjlighet till effektiv behandling, står vi idag på tröskeln både till en mer detaljerad förståelse av sjukdomens orsaker och nya läkemedel som om de insätts i tidigt skede i grunden ändrar sjukdomens förlopp. Samtidigt lever idag tusentals personer som har haft MS under många år med betydande funktionsnedsättningar. Detta gör att det föreligger ett fortsatt stort behov av att förfinas och kvalitetssäkra MS sjukvården. En mycket viktig uppgift för läkemedelsutvecklingen är att utveckla behandlingar som kan reparera eller mildra konsekvenserna av tidigare uppkomna nervskador, liksom att ta fram effektiva behandlingar för progressiv MS. Det finns också ett stort behov av att utveckla bättre biomarkörer för att tidigt kunna förutsäga sjukdomsförlopp och svar på behandling. En förhoppning på längre sikt är förstås att finna rent botande behandlingar eller behandlingar som kan minska risken för att utveckla MS för personer i riskzon.

Referenser

Filippi et al. 2018 Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 4(1):43.

Kobelt G et al. 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 23(8):1123-1136

Lublin et al. 2018. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 83(3):278-86.

Lycke & Zetterberg. 2017. The role of blood and CSF biomarkers in the evaluation of new treatments against multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 13(12):1143-1153.

Olsson et al. 2017. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 13(1):25-36.

Piehl. 2014. A changing treatment landscape for multiple sclerosis: challenges and opportunities. *J Intern Med*. 275(4):364-81

Thompson et al. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 17(2):162-173.