

Ansvarig: Fredrik Piehl (20151028), uppdaterat av Fredrik Piehl (20160512), Anders Svenningsson (20191127)

SMSS rekommendationer avseende höginflammatorisk multipel skleros

Bakgrund

Det finns ingen allmänt vedertagen definition på vad som menas med aggressiv MS, men enligt MSSS matrisen uppnår 10% EDSS $\geq 6,5$ inom fem år från sjukdomsdebut och 30% EDSS ≥ 6 inom 10 år från sjukdomsdebuten. I sällsynta fall har sjukdomen ett fulminant förlopp redan från start och har då kallats för Marburg varianten av MS. I takt med att allt mer effektiva behandlingar har blivit tillgängliga är det också allt viktigare att tidigt i sjukdomsförloppet identifiera omständigheter som talar för ett allvarligare förlopp eftersom tidigt insatt högeffektiv behandling får stor prognostisk betydelse.

Naturalstudier av sjukdomsförloppet visar att skov som är multifokala, motoriska eller som lämnar kvarstående restsymptom är förknippade med sämre prognos, liksom initialt hög skovfrekvens. MRT mått med negativ prognostisk betydelse är snabbt ökande lesionsbörda, ffa T1 viktade "svarta hål", kontrastladdning och global hjärnatrofi. I Sverige har neurofilament-mätningar(NFL) i cerebrospinal vätska kommit att användas i ökande utsträckning. Det finns idag även vetenskapligt stöd för att höga NFL värden i serum eller plasma har negativ prognostisk betydelse.

I FASS används två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera kontrastladdande lesioner vid MRT som definition på en sjukdom där högeffektiv behandling kan övervägas redan från start. Därutöver tillkommer patienter som trots initial terapi tidigt uppvisar genombrottssjukdom med kliniska skov och/eller neuroradiologisk sjukdomsaktivitet (och/eller förhöjda NFL värden; SMSS tillägg). Eftersom ett mindre antal (≤ 3) kontrastladdande lesioner är ett vanligt fynd vid tidig MS kan en mycket stor grupp av personer med MS klassificeras som "höginflammatoriska" med ovan definition. Rekommendationerna nedan avser därför i första hand patienter i den kliniska praxisen där den inflammatoriska aktiviteten överstiger denna kategori, typiskt patienter med svåra motoriska skov utan eller med annan behandling och/eller > 3 kontrastladdande lesioner på MRI.

SMSS rekommendationer:

Det saknas randomiserade studier där man specifikt studerat högaktiv MS och då patientunderlaget för fleratalet fas III studier har utgjorts av behandlingsnaiva patienter, sannolikt anrikade för de med mildare sjukdom, saknas formell evidensgrund för att gradera olika terapier eller rekommendera en specifik terapi inom gruppen högeffektiva läkemedel. Baserat på tillgängliga data anser SMSS att natalizumab (Tysabri) [1], rituximab (Mabthera; Obs ej formellt godkänt för MS) eller ocrelizumab (Ocrevus) [2] bör övervägas i första hand ur effektsynpunkt. Alemtuzumab (Lemtrada) kan endast övervägas om andra alternativ av olika skäl inte kan användas med tanke på de ökade riskerna som föreligger vid denna behandling (se "rekommendationer om alemtuzumab" för detaljer). Fingolimod (Gilenya) [3-5] har sannolikt något lägre effekt, och rituximab har i en svensk observationell studie uppvisat betydligt bättre effekter vid behandling av höginflammatorisk MS [6]. Kladrinin är godkänt för högaktiv MS men den kliniska erfarenheten och det vetenskapliga stödet för denna indikation är ännu bristfälligt. Vid ett aggressivt initialt sjukdomsförlopp utgör autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT) ytterligare ett behandlingsalternativ [7, 8]. AHSCT kan övervägas om kvarvarande sjukdomsaktivitet föreligger trots försök med 1-2 högeffektiva läkemedel alternativt som ett initialt behandlingsalternativ hos unga patienter vid mycket hög inflammatorisk aktivitet. Det är också av stor vikt med tät MRT monitorering (varje 3-6 mån första året) efter insatt terapi för att på ett tidigt stadium detektera tecken till terapivikt.

Referenser

1. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
2. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2016.
3. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
4. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
5. Calabresi, P.A., et al., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(6): p. 545-56.
6. Alping, P., et al., *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients*. Ann Neurol, 2016.
7. Burt, R.K., et al., *Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study*. Lancet Neurol, 2009. **8**(3): p. 244-53.
8. Burman, J., et al., *Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(10): p. 1116-21.