

MS – en översikt

Vid sjukdomen MS, multipel skleros, föreligger en kronisk inflammation i det centrala nervsystemet (CNS). Trots att kunskapen om bakomliggande mekanismer för sjukdomen fortfarande i vissa stycken är bristfällig vet vi idag betydligt mer om vilka gener och vilka miljö- och livsstilsfaktorer som ökar risken för MS, möjliga inflammatoriska och degenerativa sjukdomsmekanismer, och vilka effekter sjukdomsmodifierande läkemedel har på förlopp och funktionsnedsättning.

MS är näst trauma den mest frekventa orsaken till neurologisk funktionsnedsättning hos yngre vuxna. Risken för att insjukna med MS i Sverige är ca 1 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. I relation till andra sjukdomar står MS för ca 1% av den totala sjukdomsrelaterade kostnaden i Sverige. Den höga kostnaden beror främst på förlust av arbetsförmåga under yrkesverksam ålder och att personer som drabbas av svårare funktionsnedsättning är berättigade till personlig assistans eller hemtjänst. Sjukdomsmodifierande läkemedel för MS är dyra, men står endast för en mindre del av de totala kostnaderna.

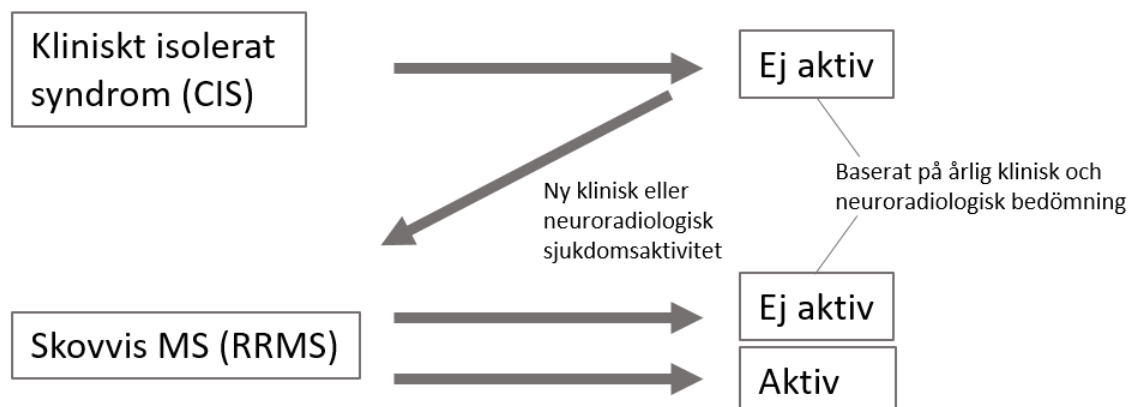
Den inflammatoriska sjukdomsprocessen vid MS sker i det centrala nervsystemet (CNS), som inbegriper hjärnan, lillhjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen. Varken det perifera nervsystemet eller andra kroppsliga organ är direkt påverkade av sjukdomen. Sjukdomen ger upphov till ett typiskt mönster av spridda 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 miljö- och livsstilsfaktorer till sjukdomsrisk. Faktorer som ökar risken för MS inkluderar vissa infektioner, i synnerhet körtelfeber (Epstein-Barr virus), rökning, låg solexponering, övervikt i unga år och låga nivåer av D-vitamin.

Sjukdomsförlopp och symptom

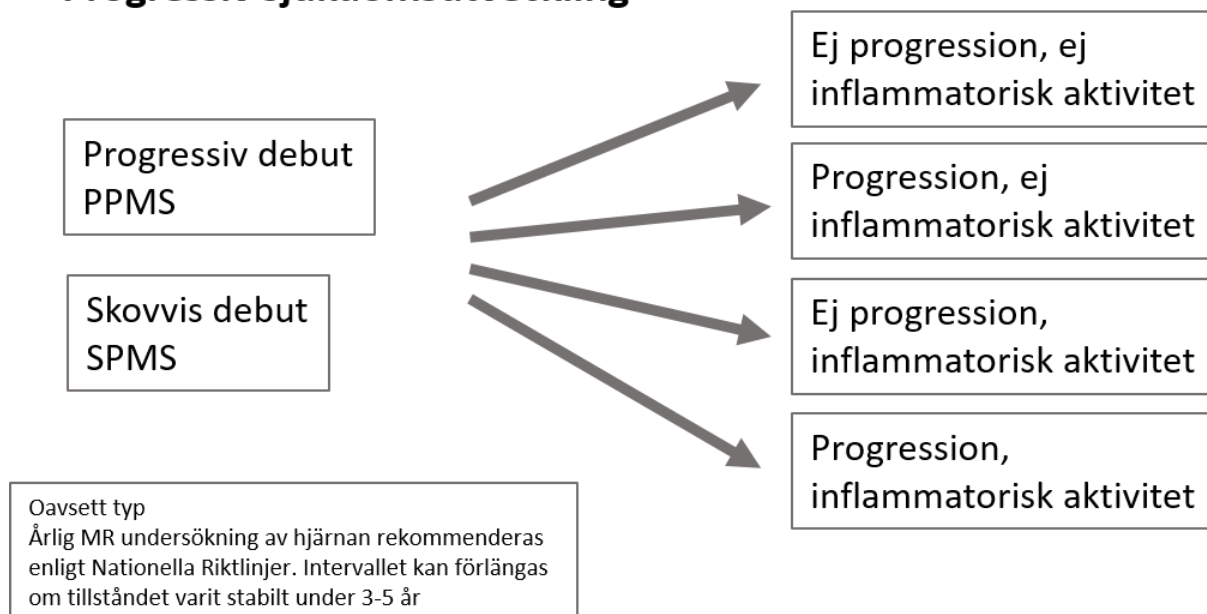
MS kan ha ett mycket skiftande sjukdomsförlopp. I stora drag kan man dock indela sjukdomen i tre huvudgrupper; skovvis, sekundär progressiv, och primär progressiv förlöpande MS (se bild nedan). Om det finns ytterligare en variant; benign (eller mild) MS har ifrågasatts då andelen med ingen eller liten påverkan av neurologiskt status minskar med uppföljningstiden och funktionsnedsättningar med trötthet, depressioner och bristande kognitiv förmåga visat sig vara vanliga även i denna grupp. Under senare år har det skett en gradvis förskjutning från tidigare strikta uppdelning mellan skovvis och

progressiv MS till en mer nyanserad bild grundad på nya kunskaper om patofysiologin vid MS. Till tidigare förloppstyper har förekomst av inflammation och progression adderats (se bild nedan). Syftet har varit att identifiera inflammatoriskt aktiva bland progressiv MS där sjukdomsmodifierande behandling även kan ha effekter på förlopp och funktionsförsämringen.

Debut med skov



Progressiv sjukdomsutveckling



Skovvis MS: En majoritet (85-90%) insjuknar med skov och har vanligtvis under flera år ett skovvist förlopp, med återkommande perioder av försämrade neurologisk funktion som varar under dagar och veckor. Symptomen går så småningom 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 att utlösa skov. Under graviditet, ffa under den senare delen, minskar risken för skov, medan risken ökar månaderna just efter att man fött sitt barn. Det finns också stöd för att hormonbehandling vid konstgjord befruktning kan öka risken för skov.

Symptomens karaktär avgörs av var i nervsystemet inflammation uppträder. Vanligast är känselstörningar (domningar), muslelsvagheter (pares) och synnervsinflammationer (oftast ensidig dimsyn och ögonrörelsesmäta). Andra symptom vid skov är dubbelseende, yrsel, nedsatt balans, bristande koordination, impotens och störd kontroll av blåsa och tarm. Många upplever också onormal trötthet. 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. Denna aktivitet är i själva verket 5-10 gånger högre än skovaktiviteten. Det är därför viktigt att inte enbart förlita sig på kliniska mått för att värdera sjukdomsaktivitet.

Nyare studier visar att sjukdomsförsämring (progression) som uppkommer hos personer med skovformad MS vanligen inte förklaras av skovaktivitet. Det visar sig också att lesioner tillväxer gradvis (slowly expanding lesions) under pågående sjukdomsmodifierande behandling utan nya skov eller nya lesioner. Flera studier visar att hjärnatrofi uppkommer tidigt i sjukdomsförloppet, vilket indikerar att avgränsningen mellan skovformad och sekundärprogressiv MS är mindre tydlig än man tidigare trott. Det förefaller finnas degeneration och progression även under det skovvisa förloppet.

Sekundär progressiv MS: Hos en majoritet av personer med skovvis MS övergår sjukdomen med tiden i 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 muskelsvagheter, spasticitet och domningar i benen (spastisk parapares). Tiden till start av sekundär progressiv MS varierar mycket från person till person, men är i genomsnitt ca 20 år och 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, >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.

Benign (godartad) MS: Tidigare ansågs förlopp som kännetecknades av få skov och ingen eller ringa neurologisk påverkan efter många sjukdomsår (10-15 år) som benign MS. I början av sjukdomen är det svårt att förutsäga det framtida sjukdomsförloppet och därmed tar det många år innan man kan fastställa om sjukdomen kan rubriceras som godartad MS. Andelen patienter som efter flera decennier endast har liten neurologisk påverkan mycket liten (5-10%). Dessutom kan dessa personer ha "dolda" funktionsnedsättningar, t ex MS trötthet, depressioner och kognitiv påverkan. Begreppet benign MS kan därför på dessa grunder ifrågasättas. Istället kan man beskriva det som att vissa har ett mildare sjukdomsförlopp, där funktionsnedsättning inte kan påvisas med ett vanligt neurologiskt status, utan att det kan kräva andra utredningsmetoder. Faktorer som anses vara prognostiskt gynnsamma för ett mildare sjukdomsförlopp är om det tar lång tid mellan de första skoven, lindriga skovsymptom med t.ex. synnervsinflammation eller enbart känselstörningar, och att man blir helt återställd efter skoven. Prognosen är också mer gynnsam om man med upprepade MR undersökningar inte ser nya MS inflammationer.

Diagnos

Aktuella diagnoskriterier för MS lanserades 2017 och baseras i större utsträckning än tidigare på MR undersökning, vilket möjliggör att man ibland redan efter första skovet kan fastställa en MS diagnos. 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 kan uppfylla kriteriet för spridning i tid och rum. I tillägg kan påvisade av så kallade oligoklonala IgG band (se nedan) i ryggvätska användas som belägg för spridning i tid. Diagnostiskt är det viktigt att utesluta annan neurologisk sjukdom, där ffa två undersökningstekniker är viktiga: Analys av ryggvätska och MR. Vid ryggvätskeundersökningen letar man efter ökad immunoglobulinproduktion (förhöjt antikroppsindex (IgG index), ökad nivå av så kallade fria kappakedjor (FKLC) 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 minst en ny MS-lesion kan påvisas vid ny MR undersökning. 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.

Således kan MS diagnosen nu baseras på MR-bilden i samband med det första skovet eller på uppföljande MR undersökningar och i många fall kan spridning i tid uppfyllas genom påvisande av

oligoklonala IgG band i ryggvätskan. 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.

Monitorering av sjukdomsaktivitet och behandling

Utöver den rent diagnostiska nyttan har MR också blivit ett allt viktigare verktyg för att bedöma sjukdomsaktivitet och behandlingseffekter, eftersom inflammation kan förekomma utan tydliga skovsymptom. Även biomarkörer i ryggvätska kan användas för att bedöma sjukdomsaktivitet. Det är här framförallt bestämning av neurofilament-light (NF-L), som är av värde. NF-L är en nervskademarkör som stiger vid pågående nervskadande inflammation hos MS patienter, men som också ökar 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. Förbättrade tekniker har gjort att NF-L också kan analyseras i blod. Vid analys i blod blir koncentrationsintervallet mycket lägre än i ryggvätska, vilket gör att det informativa värdet på individnivå är mer osäkert. Utvärderingen kompliceras ytterligare av att NFL värdet är beroende av ålder och i blod även av BMI.

Orsaker

Det kan nu anses klarlagt att utvecklingen av MS sannolikt uppstår som ett resultat av ett komplext samspel mellan arvsanlag (gener) och omgivnings- och livsstilsfaktorer.

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 arvsanlagens 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 vitamin D. 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 har genomförts eller pågår för att se om tillskott av D-vitamin när sjukdomen väl brutit ut kan ha positiva effekter. Hittills uppnådda resultat visar emellertid inte på en tydligt positiv effekt på inflammatorisk sjukdomsaktivitet, varför allmän D vitamin substitution inte kan rekommenderas. 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.

Inflammationen vid MS och skadan på nervsystemet

En central del i sjukdomsprocessen vid MS är att aktiverade vita blodkroppar från blodbanan periodvis passerar barriären mot centrala nervsystemet och går ut i nervvävnaden och efter re-aktivering angriper nervtrådar. Dessa omges av ett fettrikt skikt (myelin), som anses vara det primära målet för de vita blodkropparnas angrepp (demyelinisering). Den akuta inflammationen kan skada blod-hjärn barriären och detta kan påvisas genom att kontrast läcker ut vid MR undersökning. Inflammationen försvinner spontant efter någon eller några veckor varefter en läkningsprocess med nybildning av myelin (remyelinisering) 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. Remyeliniserade nervtrådar ger sämre nervledning och vid högre kroppstemperatur avtar hastigheten ytterligare. Även om nervfunktionen återkommit och symptom från skov upphört kan man vid till exempel infektioner med feber återfå de symptom som man hade vid tidigare skov. Dessa så kallade pseudo-skov beror på att funktionen hos de skadade nervtrådarna är känslig även för små förändringar av kroppstemperaturen.. Detta är sannolikt också förklaringen till att många personer med MS upplever en generell försämring vid varm omgivningstemperatur. Dem som besväras av sådana symptom kan använda aircondition i hemmet/arbetsplatsen eller bära kylväst under sommarhalvåret.

Grunden för att immunsystemets celler angriper myelin 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 överlevnadsfördel, 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.

Sjukdomsmodifierande 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 kortison kurer bör plasmaferes övervägas.

Med sjukdomsmodifierande behandling avser man läkemedel som påverkar sjukdomens långsiktiga förlopp. 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 längre är tillämpligt. Det är istället viktigt att göra en sammanvägd bedömning av många olika faktorer för att på bästa sätt försöka skräddarsy behandlingen efter den enskilda individens behov och att involvera denne i beslutsprocessen. Nyare studier där man analyserat nationella och internationella MS registerdata med stora patientmaterial indikerar att långtidsutfall i form av funktionspåverkan är gynnsammare för de som tidigt påbörjar högeffektiv behandling jämfört med dem som påbörjar traditionell ”första linjens terapi” och bytt till effektivare behandling vid behandlingssvikt.

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 (IFN β): IFN β 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 IFN β -preparat; Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif). Dessutom finns ett modifierat pegylerat preparat (Plegridy), med längre intervall mellan injektionerna. IFN β 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. IFN β 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 IFN β 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 IFN β 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 IFN β -behandling för att undvika onödig medicinering

Glatirameracetat (Copaxone): Copaxone är liksom IFN β ett injektionspreparat, som antingen tas dagligen eller 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 myeliniska ämnen. Copaxone ger ett likvärdigt behandlingsresultat som IFN β , men är i motsats till IFN β inte förknippad med utveckling av antikroppar mot läkemedlet. Det är vanligt

med smärta och hudreaktioner vid injektionerna. 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 1300 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. Under 2021 lanserades en subkutan beredning som kan ges med samma dosintervall som den intravenösa beredningen. I båda fall ska läkemedlet administreras på en sjukvårdsinrättning. Tyvärr medför behandlingen en ökad risk för en potentiellt dödlig sjukdom i hjärnan (PML) som orsakas av JC virus. Infektionen är vanlig i befolkningen och ger endast PML när immunsystemet är hämmat. Genom att testa för om man har antikroppar mot JC virus, och därmed är bärare av JC virus kan man bedöma risken för att få PML på individnivå. Risken för att vara bärare är ca 50 % vilket betyder att denna behandling med god säkerhet kan ges till ungefär varannan MS-patient. För de med låga antikropps nivåer mot JC virus (JC virus antikropps index <0,9) är riskerna för PML också mycket låga. Vid förhöjda JC virus antikropps nivåer ska man däremot noggrant överväga risk/nytta med fortsatt behandling. Riskpatienter för PML utgörs de som är JC virus antikroppspositiva (särskilt de med högt JC antikropps index >0,9) som behandlats med Tysabri under >2 år, och de som är JC virus antikroppspositiva (oavsett index nivå) och tidigare behandlats med immunosuppressiv behandling (cellgifter). Vid höga antikropps nivåer för JC virus avråds således starkt från användning av Tysabri mer än 1-2 år. Det andra problemet vid Tysabri behandling är risken för rebound fenomen vid utsättning. Ersätts inte Tysabri med annan effektiv sjukdomsmodifierande behandling finns risk för att sjukdomsaktiviteten återkommer och i vissa fall kan denna vara ökad i jämförelse med innan Tysabri behandlingen påbörjades.

S1P hämmare: Fingolimod (Gilenya) är det första i en helt ny klass av läkemedel som via hämning av Sfingosin 1-fosfat förhindrar frisättningen av lymfocyter från lymfkörtlar. Gilenya lanserades som den första tablettbehandlingen för skovis MS 2011. De studier som hittills gjorts visar att Gilenya har en bättre sjukdomsbromsande effekt än IFNb. Behandlingen medför i viss grad ökad risk för infektioner, nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner men även herpesinfektioner såsom bältros. Vid insättningen finns risk för hjärtarytmier, vilket gör att första dosen skall tas under hjärtövervakning. Risk för svullnad i näthinnan (makulaödem) föreligger fr.a. under första 3 månaderna. Riskgrupp utgörs patienter som har diabetes och eller haft uveiter. Behandlingen är främst avsedd för patienter med svårare sjukdom eller otillräcklig svar på IFNb eller Copaxone. Helt nyligen har tre nya läkemedel som tillhör samma klass godkänts. Siponimod (Mayzent) är det första läkemedlet som har indikationen aktiv sekundärprogressiv MS, medan ponesimod (Ponvory) och ozanimod (Zeposia) är godkända för skovis MS. I stora drag kan effekt och säkerhet mellan preparaten anses vara likvärdig, men pga selektivare verkningsmekanism, annan farmakokinetik och användning av upptrappande dosering är risken för kardiell biverkan lägre. Initiering av behandlingen blir vid dessa behandlingar mindre

krävande då kontinuerlig kardiell övervakning inte behövs. Vid Gilenya behandling finns en låg risk för PML och också risk för rebound fenomen vid utsättning. Data saknas för huruvida dessa risker även finns för de senaste, mer selektiva S1P modulatorerna. Risker föreligger för fosterskadande effekter med Gilenya men detta gäller sannolikt även för de övriga S1P modulerande behandlingarna.

Alemtuzumab (Lemtrada): Lemtrada lanserades i Sverige 2014 för behandling av skovvis MS. Behandlingen är den första som bygger på principen för induktion eller immunrekonstitution snarare än underhållsbehandling, med vilket man menar en behandling som ges kortvarigt och leder till ”omställning” av immunsystemetger med mycket långverkande behandlingseffekter. Den 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 biverkningar, främst i form av störning av sköldkörtelns funktion (ca 40%), men mer sällsynt även potentiellt allvarlig påverkan av njurarnas och blodplättarnas funktion. Uppföljningsdata som tillkommit efter lanseringen har visat på förhöjd risk för visserligen mycket ovanliga men livshotande biverkningar, så som hjärnblödningar och opportunistiska infektioner. Vid behandling ska ett noggrant uppföljningsprotokoll med månatlig uppföljning av blodprover under minst 4 år efter sista infusionen genomföras. Biverkningsprofilen för alemtuzumab innebär att behandlingen blivit mycket begränsad fr.a. då det nu finns andra mindre riskfyllda högeffektiva läkemedel med betydligt bättre nytta-risk balans i behandlingsarsenalen.

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 i CNS. Ett liknande läkemedel (Fumaderm) har under lång tid använts för behandling av psoriasis, ffa i Tyskland. Effekten förefaller vara betydligt bättre än för IFNb och Copaxone, men bristande tolerabilitet med ansiktsrodnad och magtarmbesvär gör att ett relativt stort antal väljer att byta behandling. Låga lymfocytnivåer (<0,5) ger risk för PML varför utsättning rekommenderas vid kvarstående lymfocytopeni (>6 månader)

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 vid skovvis MS visar att läkemedlet generellt har en låg risk för allvarliga biverkningar och en effekt som ligger minst i nivå med IFNb och Copaxone. Vanliga biverkningar utgörs av lättare magtarmbesvär, lättare övergående håravfall samt beskedlig leverpåverkan. Risken för fosterskadande effekter ska uppmärksammas hos kvinnor i fertil ålder.

Anti-CD20 terapier. För närvarande finns tre olika biologiska läkemedel som slår ut B lymfocyter (ett slags vita blodkropp); Rituximab (Mabthera, Rixathon, Ruxience, Truxima...), Ocrelizumab (Ocrevus) och ofatumumab (Kesimpta). Rituximab är inte formellt godkänt för behandling av MS, men har trots det blivit det vanligast använda läkemedlet i Sverige baserat på resultat från en randmiserad kontrollerad fas 2 studie, empirisk erfarenhet och registerbaserade uppföljningsstudier som visar på en god nytta-riskprofil. De prövningar som genomförts med ocrelizumab och ofatumumab visar att effekten är betydligt bättre än jämförelsebehandlingen teriflunomid. Ocrelizumab har också visats minska progressionsrisken jämfört med placebo vid primärprogressiv MS. Biverkningar av anti-CD20

behandling inkluderar ffa ökad risk för infektioner (inklusive Covid-19), liksom försämrat svar på vaccinationer. Både rituximab och ocrelizumab ges i form av infusioner var 6:e månad, men preliminära data indikerar att dosintervallet kan glesas ut till årsvis behandling utan ökad skovrisk. Detta skulle även kunna medföra minskad risk för infektioner och förbättrade svar på vaccination. Ofatumumab ges istället som en låg dos i månatliga subkutana injektioner som kan tas hemma.

Högdos immunosuppressiv behandling med autologt stamcellsstöd (AHSCT): Det som ibland kallas benmärgstransplantation, men egentligen bör benämnas högdos immunosuppressiv behandling med blodstamcellstöd, 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 250 behandlingar utförts utan att några dödsfall har noterats. Vid behandlingen tar man efter benmärgsstimulering först tillvara och fryser ned blodstamceller. Man slår sedan ut benmärgen och immunförsvaret med höga doser av cellgifter. Genom att ge tillbaka blodstamcellerna 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 sjukdomsförlopp. I och med att benmärgen och immunförsvaret 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, men tillgängliga data indikerar att betydande infektionsrisk föreligger första året men att risken därefter avtar. Samtidigt förefaller de positiva effekterna i form av minskad risk för skov och sjukdomsförsämring (progression) överträffa de man ser vid användning av reguljära högeffektiva MS läkemedel. Ökad risk för sekundär autoimmunitet föreligger liksom förhöjd risk för infertilitet.

Behandling vid progressiv MS: Siponimod (Mayzent) och ocrelizumab (Ocrevus) är godkända för användning vid sekundär respektive primärprogressiv MS. I båda fallen gjordes studier i yngre patientgrupper (medelålder ca 45 år), där objektiva tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet (skov och/eller kontrastladdning på magnetkamera) var relativt vanligt. Oavsett typ av progressivt sjukdomsförlopp bör därför behandling i första hand övervägas hos de som uppvisar tecken till behandlingsbar inflammation i form av pålagrade skov, kontrastladdande eller nytillkomna MS plack på MR 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, trötthet/fatigue, motoriska symptom med spasticitet, depression, rörelserubbningar 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, 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 enskilde 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. Det finns också en ökad medvetenhet om betydelsen av hälsobefrämjande livsstilsfaktorer, så som regelbunden och varierad motion samt bra kost, för att upprätthålla bra livskvalitet och funktion över tid. Detta har betydelse bland annat genom att minska risk för kroppslig och psykiatrisk samsjuklighet, men också genom att minska MS symptom, inte minst MS-fatigue.

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 de olika sjukdomsmekanismer som leder till funktionsnedsättning. Sedan mitten av 90-talet har nya läkemedel godkänts för skovvis MS och senare år också för inflammatoriskt aktiv progressiv MS. Flera studier talar för att tidig insatt effektiv behandling ändrar sjukdomens förlopp och ger bättre prognos. Fortfarande lever emellertid 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 som skyddar från de sjukdomsprocesser som föreligger under 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.