

## MS-specifik behandling

### GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER FÖR BEHANDLING AV MS

#### ***BEGREPPEN "INFLAMMATION" OCH "PROGRESSION" VID MS***

Det finns idag ett stort antal behandlingar med väl dokumenterad effekt på sjukdomsförloppet vid MS. Gemensamt för alla dessa behandlingar är att de har visat effekt på det som vi ofta benämner "den inflammatoriska komponenten" vid MS och avser då uppkomsten av nya skov samt nya och kontrastladdande förändringar på MR. För samtliga av dagens registrerade läkemedel vid MS finns även dokumenterat att behandlingen minskar den ackumulerade utvecklingen av funktionsnedsättning, vanligtvis mätt som minskad andel av patienterna ingående i studien som uppvisar försämring med ett steg på EDSS-skalan som är bestående tre månader eller längre jämfört med kontrollgruppen. Det är dock viktigt att inte se detta som ett bevis för att dessa behandlingar har effekt på *progressiv MS* på det sättet vi talar om det vid primär- och sekundärprogressiv MS (PPMS och SPMS) utan mer ser det som att behandlingarna minskar den ackumulerade funktionsnedsättning som uppkommer på grund av diskreta inflammatoriska processer i form av skov samt välavgränsade lesioner på T2-viktade bilder på MR. Den progress som är karaktäristisk för den successiva försämringen vid PPMS och SPMS åtföljs inte på samma vis av skovvisa försämringar eller fokala och kontrastladdande MR-lesioner. Omvänt kan man inte heller entydigt säga att allt som sker i den progressiva fasen är fritt från "inflammation" utifrån definitionen ovan. Man kan därför inte på ett ensidigt sätt utgå från den förloppstyp man bedömt att en viss patient har och utifrån detta avgöra i vilken mån immunomodulerande behandling är effektivt samt vilken behandling som kan vara relevant att sätta in. Den överlägset största informationskällan till grad av inflammatorisk aktivitet som föreligger fås via upprepade MR-undersökningar, vilket således alltid måste finnas med i beslutsunderlaget inför val av MS-specifik behandling.

På senare år har även mätning av Neurofilament i serum eller plasma (p/s-NfL) kommit att bli ett sätt att dokumentera pågående axonal skada i nervsystemet som framför allt korrelerar med graden av inflammatorisk aktivitet enligt ovan. Regelbunden mätning av p/s-NfL har därför potentialen att bli ett partiellt substitut till MR i att monitorera sjukdomsaktivitet under den skovvisa fasen av MS, men vi har ännu inte tillräcklig kunskap kring detta för att ge ut skarpa rekommendationer kring detta och det finns inte evidensbaserade behandlingsalgoritmer som inkluderar detta ännu.

Andra relativt nya begrepp för att beskriva försämring vid MS är PIRA (Progression Independent of Relapse Activity) samt RAW (Relapse-Associated Worsening). Dessa begrepp har vuxit fram som ett resultat av att studier med högaktiva läkemedel har funnit en diskrepans mellan effekt på den uppenbart inflammatoriska komponenten (skov och fokal MR-aktivitet) och bestående försämring mätt med EDSS. Det föreligger nämligen alltid en

liten andel av patienterna som inte har vare sig några nya dokumenterade skov och inga nya dokumenterade MR-lesioner som trots det uppfyller kriterierna för ”bestående försämring” mätt med EDSS. Den gruppen har då benämnts PIRA och hypotesen som vanligen framläggs är att denna försämring förklaras av en låggradig pyrande inflammation i CNS som inte påverkas till fullo av det aktuella högaktiva MS-läkemedlet. Om den bestående ökningen av EDSS dock föregåtts av ett dokumenterat skov anser man att detta förklarar försämringen och denna benämns då RAW. Det skall dock betonas att det fortfarande finns en hel del oklarheter kring vad som skall vägas in i definitionen av framför allt PIRA och att det patofysiologiska substratet för detta till stor del är oklart. Ofta framläggs hypotesen att det är en låggradig inflammation som drivs av mikroglia och makrofager i kanten av kroniskt aktiva plack som leder till att dessa expanderar långsamt och på det viset orsakar försämring men detta återstår att bevisa samt är sannolikt inte hela förklaringen. I många sammanhang framställs det även som att mer eller mindre alla patienter med RRMS har en underliggande PIRA som inte svarar på dagens tillgängliga behandlingar, men detta stämmer inte överens med den kliniska erfarenheten att merparten av alla patienter som behandlas tidigt med högaktiva läkemedel håller sig helt stabila under många år. I en nyligen publicerad systematisk översikt bedömdes att ca 5% av alla pat med RRMS försämrades årligen på basen av PIRA vilket trots allt är en mindre andel av patienterna samt att flera av de ingående studierna som utgjorde underlag för översikten var retrospektiva samt omfattade personer behandlade med icke högeffektiva läkemedel. Därtill föreligger en signifikant positiv effekt även på den försämring som klassificeras som PIRA i flera studier där man analyserat detta.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att tillgängliga behandlingar vid MS idag har sin huvudsakliga effekt i att förhindra uppkomst av fokala inflammationer i CNS som uppstår på grund av att aktiverade lymfocyter migrerar från blodet över postkapillära venoler och där skapar härdar av inflammation som i sin tur leder till varierande grad av vävnadsskada lokalt beroende på var dom sitter. Därtill förekommer i varierande omfattning tecken på en mera låggradig inflammation som inte har sitt ursprung i den systemiska cirkulationen och som åtminstone i någon utsträckning drivs av det medfödda/innata immunsystemet i form av aktiverade mikroglia och makrofager. Denna senare typ av inflammation benämns i litteraturen ”compartmentalised” för att betona att den enbart försiggår inne i CNS. Den påverkas av allt att döma endast partiellt eller inte alls av dagens immunmodulerande behandlingar. Däremot kan man inte utesluta att mycket tidigt insatt högeffektiv behandling innan immunceller hunnit ”infiltrera” CNS annat än på några få ställen kan permanent förhindra att den ”instängda” låggradiga inflammationen någonsin uppträder, men detta återstår att visa och kommer att kräva mycket lång tids uppföljning av väl dokumenterade populationsbaserade kohorter. Eftersom majoriteten av Sveriges MS-patienter följs upp inom Svenska MS-registret och eftersom vi mer än något annat land följer principen av tidigt insatt högeffektiv behandling har vi i Sverige bra förutsättningar för att kunna bidra med svar på denna fråga.

***FÖRLOPPSTYP OCH MS-SPECIFIK BEHANDLING***

MS har traditionellt indelats i olika kategorier utifrån det kliniska förloppet baserat på förekomst av skov och/eller en successiv försämring som inte är kopplat till förekomst av skov. De flesta behandlingsstudier vid MS är gjord vid skovvist förlopp – RRMS – och är därtill kopplade till antingen en viss grad av sjukdomsaktivitet senaste 1 – 2 åren eller att studien är genomförd vid sjukdomens första kliniska yttring, ofta benämnt ”Clinically Isolated Syndrome” (CIS).

De primära utvärderingsvariablerna vid RRMS är vanligen minskning i skovfrekvens och minskad tendens till bestående försämring i EDSS. Det har vid samtliga studier vad gäller nu registrerade läkemedel vid MS förelegat en mycket god överensstämmelse mellan effekt på MR-variabler och kliniska variabler varför man i stort sett kan använda MR som en surrogatmarkör för behandlingseffekt vid RRMS. Det har å andra sidan varit desto svårare att påvisa positiva effekter av immunomodulerande läkemedel vid progressiv MS. Vid SPMS föreligger per definition både en längre sjukdomsduration och ett högre EDSS vid start av studien än i studier vid RRMS och detta bidrar säkerligen till att behandlingseffekter har varit svåra att fastställa mätt med kliniska variabler.

Vid PPMS kan man teoretiskt hävda att sjukdomsdurationen vid behandlingsstart inte behöver vara så lång men i många fall är detta nog en illusion eftersom ålder vid symtomdebut för PPMS ligger i genomsnitt 10 år högre än vid RRMS och speglar sannolikt att det pågått en asymtomatisk inflammatorisk fas innan progressfasen startar. Vad gäller MR-parametrar har man dock även vid flertalet av studierna vid progressiv MS kunnat påvisa en tydlig positiv behandlingseffekt, men detta har således inte avspeglats i signifikant positiva effekter på sjukdomsprogress inom tidsramen för de kontrollerade studierna. Det finns alltså stöd för att immunomodulerande läkemedel har en mätbar effekt även vid progressiva former av MS men det kliniska värdet av denna effekt har länge inte ansetts vara av sådan grad att man generellt kan rekommendera dessa behandlingar vid SPMS och PPMS. Detta synsätt har ändrats något de senaste åren då två läkemedel (ocrelizumab och siponimod) nyligen har fått indikation PPMS respektive SPMS på basen av randomiserade fas 3-studier med bestående försämring som primär endpoint. Fortfarande pågår dock diskussionen kring om resultaten egentligen innebär att man påvisat någon ny effekt på den progressiva fasen än den rent antiinflammatoriska beskriven ovan. Eventuellt kan de positiva resultaten till stor del förklaras av studiernas storlek samt val av studiepopulation.

En av förklaringarna till den kliniskt betydligt svagare effekten vid progressiv MS är sannolikt att det i denna fas förekommer patofysiologiska processer som inte drivs av systemisk inflammation. De två hypoteser till varför så är fallet är att den kontinuerligt progressiva försämringen antingen kan förklaras av en rent degenerativ process eller att den underliggande inflammationen är inkapslad i CNS och ej åtkomlig via läkemedel som ges systemiskt och därmed måste korsa en väsentligen intakt blod-hjärn-barriär. Det är också

oklart om de läkemedel som har god effekt på fokal inflammation skulle ha effekt på den typ av inflammation som är inkapslad i CNS, och sannolikt mest drivs av det innta immunsystemet, även om de korsar blod-hjärn-barriären, se resonemanget runt PIRA ovan.

Vid både SPMS och PPMS föreligger i de flesta fall en blandning av inflammatoriska och progressiva processer och man måste då i varje enskilt fall göra en värdering av i vilken grad det ändå föreligger ett så pass stort inslag av inflammatorisk sjukdom att det är indicerat att påbörja MS-specifik behandling, även om förloppet är rent progressivt. Man måste också ha i åtanke att MS är en livslång sjukdom, oftast med ett totalt sjukdomsförlopp på 40 år eller mer, och att randomiserade studier vanligtvis pågår i två år. Det framstår således som att MR med sin avsevärt högre känslighet än kliniken bör vägas in i den individuella bedömning som görs för varje patient vad gäller indikation och nytta av MS-specifik behandling, även om förloppet ”på ytan” är progressivt. Förekomst av kontrastladdande lesioner på MR utgör därför nästan alltid ett skäl att påbörja behandling oavsett förloppstyp.

#### **ÅLDER OCH BEHANDLING AV MS**

De allra flesta behandlingsstudier vid MS är genomförda med ålder 18 – 55 år som inklusionskriterium. På senare år har också genomförts ett antal studier vid pediatrik MS (POMS; ”Pediatric Onset MS”) och dessa visar minst lika god effekt på sjukdomen som studier på vuxna. Detta innebär att det inte finns formellt vetenskapligt stöd för de flesta av behandlingsalternativen över 55 års ålder. När det gäller förekomst av inflammatorisk aktivitet finns det stabilt stöd för att denna är högre ju yngre patienten är både mätt via skovfrekvens och förekomst av kontrastladdning på MR. Det finns därför flera skäl till att man skall vara extra behandlingsaktiv hos unga patienter, särskilt hos barn med MS.

Följande speciella omständigheter bör betraktas vid behandling av MS hos barn.

- Erfarenhet av MS som sjukdom samt dess specifika behandlingar finns i varierande grad inom pediatriken varför utredning och behandling av MS hos barn med fördel bedrivs som ett aktivt samarbete mellan pediatrik neurolog och vuxenneurolog. Samtliga patienter kommer med tiden att följas inom vuxenneurologin varför det är bra att skapa samsyn vad gäller behandlingsprinciper över specialiteterna.
- Med tanke på den förväntade långa tid en ung person med MS skall leva med sin sjukdom är det av högsta vikt att snabbt uppnå en total frihet från inflammation. Detta mäts bäst via MR (se nedan).
- Behandlingsföljsamhet är av största vikt för att uppnå denna effekt.
- Av ovan nämnda skäl bör man tidigt överväga att behandla med högeffektiva läkemedel redan från start även hos barn.

I den andra änden av åldersspektrat råder snarast det motsatta, det vill säga att den inflammatoriska aktiviteten tenderar att minska med åren och därmed även behovet av aktiv immunomodulerande behandling. Vid ålder över 55 år kan man därför överväga att minska

behandlingsintensiteten och vid ytterligare högre ålder finns skäl att göra utsättningsförsök. Det är dock mycket viktigt att betona att det inte går att uttala sig med säkerhet rörande ålder och inflammatorisk aktivitet för varje enskild patient varför en minskning av behandlingsintensitet eller utsättning av behandling alltid måste åtföljas av minst årlig MR-monitorering i åtminstone 3 – 5 år för att säkerställa att det inte sker en återkomst av inflammatorisk aktivitet av den grad att behandlingen bör återinsättas. Graden av sjukdomsaktivitet tidigare måste också vägas in i besluten om nedtrappning och utsättning av immunmodulerande behandling.

#### ***MONITORERING AV SJUKDOMSAKTIVITET***

För att säkerställa att insatt behandling har avsedd effekt måste någon form av kontroll av sjukdomsaktivitet kontinuerligt upprätthållas. Det finns två etablerade sätt att göra så, kliniska kontroller och MR-kontroller. För närvarande testas och valideras analys av p/s-NfL som ett möjligt sätt att monitorera sjukdomsaktivitet genom ett enkelt blodprov och har på olika ställen införts som ett komplement till klinisk och radiologisk monitorering. Olika former av algoritmer har presenterats för utvärdering av behandlingseffekt, vilka i stort sett undantagslöst innehållit en kombination av kliniska variabler, vanligtvis skov, och MR-variabler. Det är dock väl visat att inflammationsaktivitet mätt med MR är avsevärt mera känsligt än skovaktivitet samt att klinisk effekt i de stora läkemedelsstudierna korrelerar mycket väl med MR-parametrar, framför allt nya lesioner på T2-viktade bilder samt kontrastladdande lesioner. Enklast är därför att använda MR som sitt främsta utvärderingsinstrument vad gäller behandlingseffekt med målsättning att uppkomsten av nya lesioner på T2-viktade sekvenser samt kontrastladdande lesioner skall upphöra helt. Denna målsättning måste naturligtvis ställas mot de eventuella risker en ökad behandlingsintensitet skulle innebära, men för de flesta patienter är det fullt rimligt att sträva efter ett i princip totalt upphörande av sjukdomsaktivitet även mätt med MR. Inom kort kommer sannolikt även ett normalt värde på regelbundet utförda analyser, till exempel var 6:e – 12:e månad, av p/s-NfL ingå som ett behandlingsmål vid RRMS. MR-monitoreringen bör framför allt göras avseende hjärnan och den del av halsryggmärgen som täcks i samband med en kraniell MR. Resterande del av ryggmärgen utgör en mycket liten del av CNS och motiverar inte att man gör en MR-undersökning till vid varje tillfälle för att täcka hela ryggmärgen. Kliniska känsligheten för nya lesioner i ryggmärgen är dessutom så hög att man sannolikt inte missar någon meningsfull inflammatorisk aktivitet av att monitorera ryggmärgen primärt kliniskt. Patient skall därför ombes höra av sig vid nya symptom hen inte haft förut och om dessa indikerar en ny spinal lesion bör man genomföra en extra kontroll av ryggmärgen. För patienter som redan har lesioner spinalt, och speciellt om de har gett vissa restsymptom, bör dock genomgå mer regelbunden undersökning av ryggmärgen eftersom det är svårare att urskilja kliniskt nya symptom i dessa fall.

Med vilka intervall man genomför MR-kontroller beror huvudsakligen på hur hög sjukdomsaktivitet en individuell patient har. Som tumregel bör emellertid MR-kontroll

genomförs årligen på alla patienter där det finns skäl att misstänka en kvarstående inflammatoriskt aktiv sjukdom och där behandlingen i grunden bedöms välfungerande. Efter flera år av stabil sjukdom och pågående högeffektiv behandling kan dock MR-kontroller glesas ut ytterligare till 18 eller 24 månader. I dessa lägen kan mätning av p/s-NfL mellan MR-kontrollerna bidra till en trygghet för både patient och behandlande läkare att det inte föreligger någon signifikant subklinisk inflammatorisk aktivitet. I situationer då det råder osäkerhet kring den inflammatoriska aktiviteten, till exempel i början av sjukdomsförloppet samt efter ett terapibyte, kan det finnas skäl att genomföra nästa kontroll efter 3 – 6 månader. Generellt gäller att man bör vara mera aktiv med MR-kontroller i sjukdomens tidiga skeden än senare under förloppet på grund av att den inflammatoriska aktiviteten överlag är högre hos yngre personer samt att man bör vinnlägga sig om att så snabbt som möjligt få en fullständig kontroll över den inflammatoriska aktiviteten. Kontrastmedel har sitt huvudsakliga syfte för att ställa diagnos och bedöma inflammatorisk aktivitet under tidig sjukdomsfas. När en patient har en väl fungerande behandling, särskilt om den är högeffektiv, kan kontroller ske utan kontrasttillförsel.

Det är viktigt att kunna genomföra en regelbunden MR-monitorering. Det är fastslaget i de nationella riktlinjerna för MS att detta skall göras årligen vid MS i inflammatoriskt aktiv fas. Över tid har förståelsen inom radiologin ökat så att det numera brukar gå relativt smidigt att ha överenskommelser med bilddiagnostikerna kring rutiner för detta. Svaren på en MR genomförd som behandlingsmonitorering behöver inte heller innehålla en noggrann beskrivning av det exakta antalet lesioner och dess lokalisation utan kan inskränka sig till antal av eventuella nya eller kontrastladdande lesioner jämfört med föregående underökning. Det är en fördel om man kan komma överens om en svarsmall som är anpassad efter de behov man har som kliniker och som dessutom harmonierar med hur data dokumenteras i Svenska MS-registret.

Det finns numera ett konsensusdokument för hur MR bör användas vid utredning och uppföljning av MS, vilket man bör eftersträva att följa (<http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2018/03/MS-konsensusdokument.pdf>). Där finns även rekommenderade MR-protokoll för utredning respektive uppföljning liksom förslag på svarsmallar vid de olika typerna av undersökningar.

#### ***NÄR SKALL BEHANDLING MED IMMUNOMODULERANDE LÄKEMEDEL PÅBÖRJAS?***

Det generella svaret på denna fråga är ”så tidigt som möjligt”. Vid sammanvägning av samtliga läkemedelsstudier genomförda vid MS ser man en tydlig trend åt att de positiva resultaten är större i studier där man behandlat redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet. Det finns numera även studier vid presymptomatisk MS, så kallad RIS (”Radiologically Isolated Syndrome; se kapitlet om MS-diagnostik) som talar för ytterligare högre behandlingseffekt då än vid det första skovet. Om behandlingsstart dröjer ända till sekundärprogressivt skede är det som nämnts ovan till och med svårt att påvisa några kliniskt

meningsfulla effekter alls. I princip alla patienter med en skovvis MS bör erbjudas eller rekommenderas behandling redan efter första skovet om utredningen pekar entydigt på att det rör sig om MS-debut. Vilket läkemedel man väljer blir en sammanvägning av de kliniska yttringarna och fynden man gör på MR samt olika typer av patientspecifika överväganden. Det viktigaste är emellertid att man informerar patienten om vikten av kontroll av den inflammatoriska aktiviteten samt utifrån detta i samråd väljer lämplig behandlingsstrategi. I enstaka fall då kliniken och MR-fynden är förenliga med ett mera godartat förlopp (framför allt mycket få lesioner på MR) kan det vara ett alternativ att enbart följa förloppet med MR men det är viktigt att ha i åtanke att äkta benigna förlopp är ovanligt, enligt olika studier 10 – 20 % av samtliga personer med MS-diagnos.

Vid progressiv MS utgör ett inslag av aktiv inflammation på MR (kontrastladdande lesioner eller nya fokala T2-lesioner vid upprepade underökningar) vanligtvis skäl för immunomodulerande behandling.

#### ***GRAVIDITET OCH BEHANDLING AV MS***

MS är en sjukdom som framför allt har hög prevalens hos kvinnor i fertil ålder. Frågor kring behandling vid graviditet är därför vanligt förekommande vid MS. En mera utförlig genomgång av specifika frågor kring detta finns på denna hemsida, här kommer endast några övergripande frågor att beröras.

Generellt finns ingen anledning att avråda kvinnor med MS att bli gravida men det är viktigt att man har en noggrann diskussion kring hur man skall förhålla sig kring läkemedelsbehandlingen inför ett försök att bli gravid. Graviditeten i sig innebär ingen ökad risk för ökad sjukdomsaktivitet men i den mån man överväger utsättning av läkemedel innan konception uppstår en obestämd tid utan behandling innan kvinnan har blivit gravid. Om denna tid visar sig bli lång uppstår av naturliga skäl risk för nya skov. Under första halvan av graviditeten kvarstår risken för skov väsentligen på samma nivå som innan graviditeten medan andra halvan innebär en successivt minskande risk för skov fram till förlossningen. Efter partus inträder därefter en tydligt ökad risk för skov vilken kvarstår 3 – 6 månader postpartum. I vilken mån amning skulle ha någon skyddande effekt på nya inflammationer har diskuterats men sammantaget finns det inte data som talar entydigt för att så är fallet.

Det vanligaste är att inte rekommendera att immunomodulerande behandling kvarhålls efter konstaterad graviditet annat än om man befarar aktivt sjukdomsförlopp även under graviditeten. Däremot föreligger lite olika uppfattning kring vad man skall rekommendera innan konstaterad graviditet samt postpartum. Av de läkemedel som finns registrerade idag ter det sig som om risken för fosterskadande effekter är mycket låg vid första linjens injektionsbehandlingar (interferon och glatirameracetat) där det också idag finns en relativt stor erfarenhet från ett stort antal graviditeter. Det är därför rimligt att rekommendera kvinnor att kvarhålla behandling med dessa läkemedel fram till konstaterad graviditet och därefter ta

ställning till utsättning. Biologisk effekt av samtliga immunomodulerande läkemedel vid MS som har testats har visat sig kvarstå i minst 3 månader efter utsättning varför man kan räkna med en viss kvardröjande effekt fram till att de positiva effekterna av graviditeten sätter in. När det gäller övriga immunomodulerande behandlingar är situationen lite mera svårvärderad eftersom det finns betydligt färre personer som blivit gravida under pågående behandling.

En speciell situation uppstår vid behandling med natalizumab och fingolimod inför önskad graviditet då utsättning av dessa läkemedel innebär en inte försumbar risk för så kallad "rebound" inflammation, det vill säga återkomst av mycket hög inflammatorisk aktivitet (skov och aktiva MR-lesioner) 2 – 3 månader efter att behandlingen avslutats. Det har därför förekommit allvarliga skov även under den tid av graviditeten man normalt sätt har en skyddande effekt på inflammationen om patienten stått på natalizumab eller fingolimod och dessa har utsatts före graviditet. Motsvarande allvarlig aktivering av sjukdomen har skett postpartum i dessa situationer om inte högeffektiv behandling sätts in omedelbart efter partus. Eftersom man inte påvisat några teratogena effekter av natalizumab rekommenderas därför att kvarstå på natalizumab under de första 30 veckorna av graviditeten om man inte hinner byta till annat läkemedel före konception. Fingolimod bedöms kunna ha teratogena effekter och därför inte ges alls under graviditet.

Ett bättre alternativ om man står på natalizumab eller fingolimod och andra sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer är att byta till anti-CD20 terapi (i Sverige i första hand rituximab) före konception eftersom dessa ger ett mycket långt skydd som vanligtvis räcker över hela graviditeten. Observationsstudier har kunnat konstatera att risken för skov inte ökar jämfört med före graviditet om patienterna står på anti-CD20 terapi innan. Ett annat läkemedel som har lång effekt utan att själva läkemedlet kvarstannar i kroppen är kladribin men hur väl detta skyddar under en graviditet och post-partum period är idag inte lika väl dokumenterat.

Under amning gäller på motsvarande vis att risken för sjukdomsåterfall, vilken då är klart ökad, skall ställas emot den biologiska nytta det innebär för ett barn att få bli ammad. Grundregeln är dock att man bör se till moderns säkerhet i första hand i och med att det idag finns fullgoda ersättningar till bröstmjök så i situationer där kvinnan i grunden har en aktiv inflammatorisk sjukdom bör man rekommendera att återinsätta behandling direkt postpartum och eventuellt avstå från amning. Ett fåtal läkemedel bedöms dock kunna ges med hög säkerhet för det diande barnet under förutsättning att barnet är fullgånget. Rituximab, som är det mest använda läkemedlet i Sverige idag, tillhör dessa läkemedel varför det bedöms vara riskfritt att återinsätta rituximab direkt post-partum även om modern ammar sitt barn. Det är viktigt att en grundlig diskussion förs med mamman om detta så att hon känner sig trygg med det alternativ som väljs.

Samtliga dokument som beskriver de olika läkemedlen vid MS på denna hemsida har information om tillgängliga kunskapsläget rörande behandling under graviditet och amning och rekommenderas därför att läsas när man står inför sådana frågor.



**IMMUNOMODULERANDE LÄKEMEDEL VID MS**

I detta avsnitt kommer jag huvudsakligen att beröra de olika läkemedelsgrupperna utifrån ett övergripande perspektiv. När det gäller detaljerade uppgifter rörande indikation, biverkningar, doser mm hänvisas till de olika rekommendationsdokument som finns tillgängliga på denna hemsida.

***”FÖRSTA OCH ANDRA LINJENS BEHANDLING”***

Enligt de indikationer som fastställts av de Europeiska Läkemedelsmyndigheterna (EMA) och sedermera Svenska Läkemedelsverket (LMV) har det traditionellt skett en uppdelning av tillgängliga MS-läkemedel i första respektive andra linjens behandling. Uppdelningen har blivit mindre tydlig i och med att det registrerats allt fler läkemedel mot MS och för de senast registrerade preparaten uttrycks indikationen snarare i termer av ”skovvis förlöpande MS”, eller ”skovvis förlöpande MS med aktiv sjukdom”, vilket ger betydligt mera frihet i hur läkemedlen kan användas ur ett regulatoriskt perspektiv. Det finns olika motiv för att ha någon form av nivåstrukturering av behandlingsprinciperna där den mest rationella är att de mera effektiva behandlingarna också innebär mera risker som inte är motiverade att ta om patienten inte har så aktiv sjukdom. Eventuellt kan det dock på lång sikt vara värt att ta denna högre risk för att få en kraftigare uppbromsande effekt på sjukdomsutvecklingen. På senare tid har framkommit stöd från stora populationsbaserade studier att tidigt insättande av högeffektiv behandling innebär mindre risk för ackumulerad försämring på lång sikt vilket för de flesta patienter uppfattas som det viktigaste när det gäller behandlingsval. Vad gäller natalizumab var det risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som motiverade att detta läkemedel klassificerades som en andra linjens behandling. I och med att vi nu kan riskstratifiera med hjälp av att mäta antikroppar mot JCV (som orsakar PML), kan vi mer eller mindre utesluta risken för denna allvarliga komplikation hos närmare hälften av alla personer med MS. När det gäller fingolimod har risken för hjärtarytmier fått en stor uppmärksamhet även om det inte kunnat påvisas någon trend till ökad risk för hjärtdöd hos personer som startat behandling med fingolimod jämfört med matchade kontroller. Alemtuzumab innebär kända risker för att utveckla andra autoimmuna sjukdomar samt även allvarliga leverreaktioner, vilket har lett till att detta läkemedel mycket sällan används i Sverige idag. Det mest använda läkemedlet i Sverige, rituximab, har ingen MS-indikation (är så kallat off-label) och därmed ingen officiell kategorisering vad gäller specifik behandlingsindikation. För rituximab och andra anti-CD20 terapier är det risken för infektioner och utvecklandet av hypogammaglobulinemi som måste vägas in i risk-nytta kalkylen.

För personer med mycket aktiv sjukdom kan även en ”tredje linjens” behandling övervägas i form av autolog stamcellstransplantation (HSCT). Men även vad gäller denna mycket kraftfulla behandling mot immunsystemet finns det anledning att överväga att ge den tidigt under förloppet. Framför allt bör man överväga det till unga personer som debuterar med

mycket inflammatoriskt aktiv MS (stort antal kontrastladdande lesioner), även som initial behandling, med tanke på att det idag är den enda behandling som har en god förutsättning att permanent kunna bota sjukdomen om den ges tidigt.

Det finns numera en trend åt att alltmer effektiva läkemedel sätts in från start även när prognosfaktorer inte indikerar hög risk för allvarligt förlopp. Det är framför allt den omfattande erfarenhet och svenska forskningen kring anti-CD20 monoklonala antikroppen rituximab som har drivit den utvecklingen. Denna glidning åt tidig högeffektiv behandling till det stora flertalet personer som får MS-diagnos får stöd i flera studier både från Sverige och internationellt i form av data som visar på ett mer gynnsamt sjukdomsförlopp med denna strategi. En viktig observation som gjorts i dessa studier är nämligen att majoriteten av patienterna som startar med ”första linjens behandling” redan inom 1 – 2 år kommer att byta till ett annat läkemedel på grund av bristande effekt eller biverkningar. Att genomföra ett antal preparatbyten innan sjukdomen stabiliseras eller på grund av biverkningarna innebär en påtaglig stress för både patienter och sjukvården som kan undvikas om en mera effektiv behandling sätts in från start. Uppföljningsdata från RCT talar också för att den skada som skett hos patienter som fått mindre effektiv behandling är bestående och byte till den effektivare behandlingen redan inom 2 år inte räcker för att ”komma i kapp” funktionsmässigt jämfört med de som fått effektivare behandling från start.

Sammanfattningsvis har det skett en rasande snabb utveckling av MS-behandling i världen de senaste 20 åren, till stor nytta för patienterna. Det är dock viktigt att skilja mellan ren skovvis MS (RRMS) eller MS där den ”progressiva processen” har börjat. Förhoppningsvis förhindrar vi den mesta progressiva utvecklingen genom tidig effektiv behandling, men sannolikt måste vi utnyttja de bästa verktyg vi har (högeffektiva MS-läkemedel) direkt från start för att förhindra så många konverteringar som möjligt till progressiv sjukdom. Vid progressiv sjukdom från start eller senare under förloppet får vi inte skapa förväntningar att vi helt kan stoppa förloppet med de behandlingar som är tillgängliga idag. Försämring i den fasen under pågående behandling är inte ”behandlingssvikt” utan mest ett uttryck för ett naturalförlopp vi inte kan påverka. Att då ge kraftfullare läkemedel i ett desperat försök att bromsa förloppet innebär bara onödiga risker. För de allra flesta med MS har dock prognosen förbättrats radikalt med en korrekt tidig behandlingsintervention.