

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.

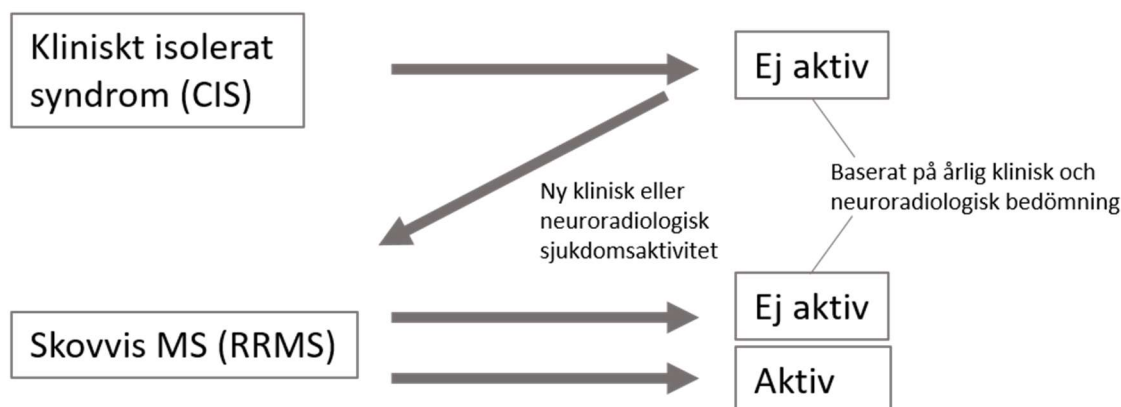
Den inflammatoriska sjukdomsprocessen vid MS sker i det centrala nervsystemet (CNS), som inbegriper hjärnan, lillhjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen. Varken det perifera nervsystemet eller andra kroppsliga organ är direkt påverkade av sjukdomen. Sjukdomen ger upphov till ett typiskt mönster av spridda 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. I den senare gruppen ingår infektioner, där särskilt infektion med Epstein-Barr virus (EBV) troligen utgör en förutsättning för att utveckla MS. Flertalet får EBV under barndomen men vid primärinfektion under ungdomsåren ger EBV upphov till infektiös mononukleos (körtelfeber) som tydligt utgör en riskfaktor till MS. Till omgivningsfaktorer som anses bidra till ökad sjukdomsrisk finns även rökning, låg solexponering, övervikt i unga år och låga nivåer av D-vitamin.

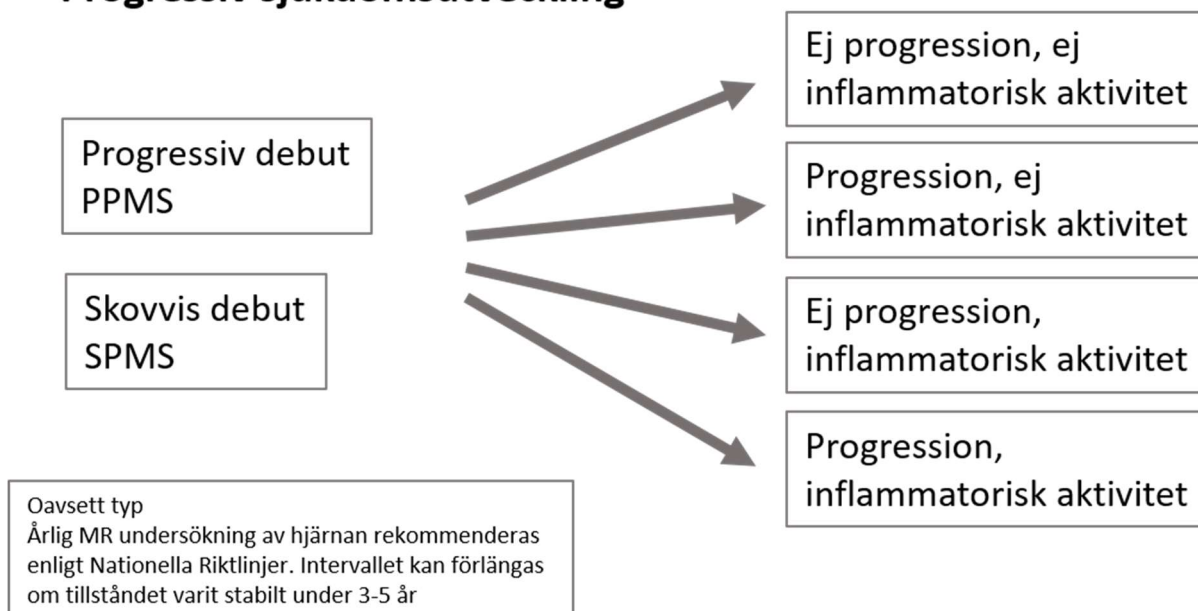
Sjukdomsförlopp och symptom

MS kan ha ett mycket skiftande sjukdomsförlopp. I stora drag kan man dock indela sjukdomen i tre huvudgrupper; skovvis, sekundär progressiv, och primär progressiv förloppande 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 försämrad neurologisk funktion som varar under dagar och veckor. Symptomen går så småningom helt eller delvis tillbaka och kliniskt förefaller tillståndet vara stabilt mellan skoven. Senare års forskning har dock uppmärksammat att många patienter uppvisar en långsam funktionsförlust utan skovaktivitet (se nedan). Skovfrekvensen varierar kraftigt mellan individer men avtar som regel under sjukdomsförloppet och med stigande ålder. Med immunmodulerande behandling har den årliga skovfrekvensen reducerats från tidigare ca 1 per år till ca 1 skov var femte till tionde 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 evidens för att hormonbehandling vid konstgjord befruktning kan öka risken för skov.

Symptomens karaktär avgörs av var i nervsystemet inflammation uppträder. Vanligast är känselstörningar (domningar), muskelsvaghet (pares) och synnervsinflammationer (oftast ensidig dimsyn och ögonrörelsesmärta). 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, vilket benämns progression independent of relapse activity (PIRA; motsatsen benämns relapse associated worsening; RAW) och som baseras på objektiva fynd vid en neurologisk undersökning. En alternativ benämning är smouldering associated worsening (SAW) eller smouldering MS, vilket speglar försämring i ett vidare begrepp som inkluderar t ex även känsla av energiförlust. Bakgrunden till denna typ av försämring är inte säkerställd, men mycket talar för att det rör sig om en mer kronisk typ av inflammation där mikroglia och astrocyter är aktiverade och som involverar hjärnvävnaden mer generellt. Det visar sig också att vissa lesioner, slowly expanding lesions (SEL), är kopplade till SAW och karaktäriseras av lesioner som tillväxer gradvis från år till år. Den andra lesionen som är associerad till SAW är paramagnetic rim lesions (PRL) vilka karaktäriseras av järninlagring i lesionens omkrets. SEL och PRL kan utvecklas på magnetkamera (MR) trots pågående sjukdomsmodifierande behandling och utan nya skov eller bildning av nya inflammatoriska MR-lesioner. Det är också känt att hjärnskrumpning (hjärnatrofi) kan uppkomma redan tidigt i sjukdomsförloppet, vilket indikerar att avgränsningen mellan skovformad och sekundärprogressiv MS är mindre tydlig än man tidigare trott. Sammantaget indikerar detta att det finns olika underliggande biologiska

processer, där skov och nya MR lesioner primärt styrs av immunceller från blodet där B- och T-celler (adaptiva immunsystemet) infiltrerar i CNS medan hjärnatrofi och kroniskt aktiva lesioner primärt engagerar lokala celler i hjärnvävnaden såsom mikroglia och astrocyter (medfödda immunsystemet). Detta kan då också inkludera immunceller som mer permanent etablerat sig i hjärnan. En rad studier har nu visat att andelen personer som drabbas av PIRA kraftigt överstiger den andel som försämras till följd av RAW även under den skovformade fasen av MS. Progression sker således kontinuerligt under hela sjukdomsförloppet och kan föreligga under tidig skovvis fas trots pågående sjukdomsmodifierande behandling.

Sekundär progressiv MS (SPMS): 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 muskelsvaghet, 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

Primärprogressiv MS (PPMS): En minoritet (ca 10-15%) insjuknar redan från sjukdomsstart med successiv försämring utan skov, vanligen också här med symptom som drabbar gångfunktionen. Debutåldern är högre, ofta över 40 år, än för skovvis MS, och lika många män som kvinnor insjuknar med detta förlopp. Innan man ställer diagnosen PPMS är det viktigt att utesluta andra neurologiska sjukdomar med fortlöpande försämring som kan ge likartade symptom. MR av ryggmärgen ska ingå som del i utredningen av progredierande ryggmärgssymtom.

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv MS (SPMS/PPMS) är mer 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 förloppet 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

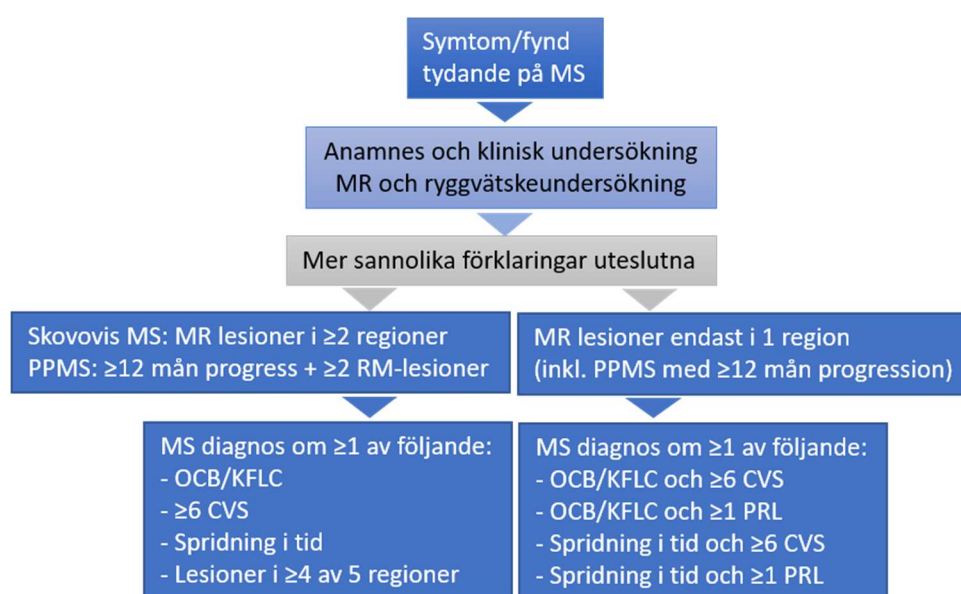
fastställa om sjukdomen kan rubriceras som godartad MS. Andelen patienter som efter flera decennier endast har liten neurologisk påverkan mycket liten (5-10%). Dessutom kan dessa personer ha "dolda" funktionsnedsättningar, t ex MS trötthet, depressioner och kognitiv påverkan. Begreppet benign MS kan 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

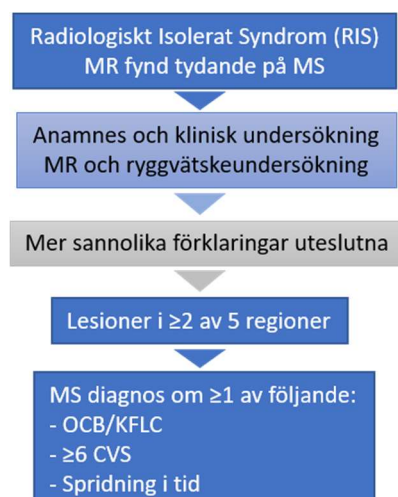
Diagnoskriterierna för MS kallas för McDonald-kriterierna efter den första publikationen 2001. Kriterierna har genomgått upprepade revideringar (2005, 2010, 2017) och nyligen lanserades 2024 års revision. I tidigare kriterier har förutsättningar för en MS diagnos byggts på två fundamentala parametrar, nämligen att sjukdomen uppvisar spridning i det centrala nervsystemet såväl i *tid* och *rum*. Med detta menas att man med kliniska eller stödjande undersökningsfynd kan visa att sjukdomen har manifesterats med minst två inflammatoriska härdar vid minst två skilda tillfällen, t ex först en synnervsinflammation och senare en domning i en arm. Det är viktigt att poängtera att en korrekt MS diagnos förutsätter att mer sannolika alternativa förklaringar har uteslutits. Detta gäller även efter diagnos, dvs tillkommer ny information kan MS diagnosen behöva revideras. Förbättrade undersökningstekniker har nu gjort att större vikt läggs på biomarkörer i de nya kriterierna, som i större grad syftar mot att ställa diagnosen baserat på biologiska snarare än kliniska fynd. Detta innebär att man i vissa fall vid radiologiskt isolerat syndrom (RIS; bild som vid MS på undersökning med MR hjärna utan typiska kliniska symtom) kan ställa diagnosen MS. De schematiska bilderna visar hur diagnosen MS kan ställas vid; 1) kliniska symtom/fynd och 2) RIS. Ett viktigt syfte med att revidera de diagnostiska kriterierna är att snabbare kunna sätta en korrekt diagnos. Fördelen är att fördröjningen mellan diagnos och sjukdomsmodulerande behandling då 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. Observera dock att benämningen kliniskt isolerat syndrom (CIS) fortfarande gäller i de fall där fynden inte räcker för att ställa diagnosen MS. En mer detaljerad beskrivning av förändringar i diagnoskriterier finns bilagt som en fotnot sist i detta dokument.

Diagnos av MS vid kliniska symptom på demyeliniserande sjukdom



Diagnos av MS vid radiologisk bild så som vid demyeliniserande sjukdom



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. Hos personer upp till 60 år ska MR av hjärnan normalt göras med ett intervall på 1-2 år enligt nationella riktlinjer. Det längre intervallet gäller för personer med stabil sjukdomsbild. Även lösliga biomarkörer kan användas för att bedöma sjukdomsaktivitet. Det är här framförallt bestämning av neurofilament-light (NF-L) i cerebrospinalvätska eller blod, som är av värde. NF-L är en nervskademarkör som stiger vid inflammatorisk aktivitet som skadar nervfibrer (axon) hos MS patienter. NfL är inte specifikt för MS utan stiger vid trauma eller 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. Observera att NF-L stiger vid normalt åldrande, och sjunker med ökande vikt (BMI) varför man ska ta hänsyn till både ålder och BMI vid tolkningen. Upprepade kliniska kontroller och MR undersökningar, eventuellt också med NF-L bestämning i ryggvätska eller blod, är viktigt, framför allt i det tidiga sjukdomsförloppet, för att bedöma om den sjukdomsbromsande behandlingen är tillräckligt effektiv. Vid analys av NF-L i blod blir koncentrationsintervallet mycket mindre än i ryggvätska, vilket gör att det informativa värdet på individnivå blir mer osäkert.

Orsaker till MS

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 beleggen 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. Nyligen har det även kommit data som visar att andra ärftliga faktorer än de som associerar till sjukdomsrisk påverkar risken för att ackumulera funktionsnedsättning under MS sjukdomsförloppet. Detta indikerar att det delvis är andra sjukdomsprocesser som styr denna risk och att dessa skiljer sig från de som leder till att sjukdomen uppkommer.

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). I princip är kopplingen så stark att det förefaller som att det inte går att insjukna med MS om man inte exponerats för EBV. Utöver EBV utgör både rökning och passiv rökning 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. Stödet för att D vitamin substitution kan minska sjukdomsaktiviteten vid MS är dock begränsat och detta ska under alla förhållanden inte ersätta behovet av MS-inriktad sjukdomsmodifierande behandling. 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 symtom 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 luftkonditionering i hemmet/arbetsplatsen eller bära kylväst under sommarhalvåret.

Grunden för att immunsystemets celler angriper myelinet är inte känd, men en hypotes är att vita blodkroppar som tränats att känna igen proteinkomponenter i EBV viruset korsreagerar (molecular mimicry) med kroppsegna proteiner i nervtrådarna i det centrala nervsystemet. 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 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 och parasitsjukdomar 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 undersökningar av arkeologiskt DNA, som bland annat visat att regioner i arvsmassan som ökar risken för MS och andra autoimmuna sjukdomar ökade i förekomst under digerdöden på medeltiden. 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 leda till att skovsymptomen försvinner snabbare. En efterföljande uttrappning av po kortison har däremot inte visat positiva effekter på återhämtning eller förlopp. Vid svåra, funktionspåverkande skov som inte svarar på behandling med kortisonkurer 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 skraddarsy 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. Samtidigt visar en nylig stor svensk populationsbaserad studie (CombatMS) att långtidsutfallet är likvärdigt avseende funktionspåverkan och livskvalitet oavsett vilket läkemedel man börjat med, så länge som behandlingen utvärderas regelbundet och behandlingsbyte sker vid tecken till behandlingssvikt.

Nedan ges en kort övergripande sammanfattning över nu tillgängliga sjukdomsmodulerande behandlingar.

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 injektionsrelaterade 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 blod. 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. I CombatMS studien kvarstod färre än 1 på 5 på behandlingen 3 år efter behandlingsstart. Andelen patienter med pågående INFb och glatirameracetat (GA) har gradvis minskat och utgör endast några få procent av den totala behandlingen.

Glatirameracetat (GA): GA är liksom IFNb ett injektionspreparat, som antingen tas dagligen eller 3 dagar/vecka i underhudsfettet. GA består av molekyler där basiska aminosyror (byggstenar för proteiner) slumpvis blandats. Man tror att behandlingen i viss grad vänjer immunsystemet vid myelinlika ämnen. GA ger ett likvärdigt behandlingsresultat som IFNb, men är i motsats till IFNb är GA 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. I CombatMS studien kvarstod drygt 1 på 5 på behandlingen 3 år efter behandlingsstart. Andelen patienter med pågående INFb och glatirameracetat (GA) har gradvis minskat och utgör endast några få procent av den totala behandlingen.

Natalizumab (Tysabri): Natalizumab lanserades 2006 för behandling av skovformad MS, främst för patienter som uppvisat otillräcklig effekt på IFNb eller GA. Natalizumab 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 GA). 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. Även om båda beredningarna rekommenderas att ges på en sjukvårdsinrättning, har man på vissa centra givit patienter möjlighet att sköta de subkutana insjektioner självständigt. Detta efter injektionsinstruktioner och strikta säkerhetskontroller. 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 däremot behandlingen avslutas och ersättas av annan sjukdomsmodifierande behandling. Riskpatienter för PML utgör de som är JC virus antikroppspositiva (ffa 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. Ökat doseringsintervall till 6 veckor minskar risken för PML samtidigt som behandlingseffekten är oförändrad jämfört med 4 veckorsintervall. 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. I CombatMS studien kvarstod knappt hälften på behandlingen 3 år efter behandlingsstart (första linjen).

Under senare år har indikationen för natalizumab breddats. Det snabba tillslaget med natalizumab har gjort behandlingen attraktiv av patienter som debuterar med mkt aktiv inflammatorisk MS. I de fall man avser att starta eller byta till anti-CD20 terapier, som innebär ökad risk för svåra och frekventare infektioner rekommenderas att vaccinationer genomförs innan terapistart. Anti-CD20 terapier ger ett T-cells svar men förhindrar adekvat antikropps svar efter vaccination. Hos patienter med aktiv sjukdom kan en period med natalizumab

behandling, antingen som första behandling eller som överbyggande behandling, vara ett alternativ. Eftersom natalizumab behandling inte påverkar vaccinationssvaret negativt kan vaccinationer genomföras under natalizumab behandling innan anti-CD20 terapin påbörjas.

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 utgör patienter som har diabetes och eller haft uveiter. Behandlingen är främst avsedd för patienter med svårare sjukdom eller otillräcklig svar på IFNb eller GA. 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 kan ske i hemmet och blir vid dessa behandlingar betydligt mindre krävande då kontinuerlig kardiell övervakning inte behövs. Vid fingolimod behandling finns en låg risk för PML och också risk för rebound fenomen vid utsättning. Data är ännu ofullständiga men rebound fenomen har ännu inte setts för de mer selektiva S1P hämmarna. Risker föreligger för fosterskadande effekter med fingolimod och även övriga S1P hämmarna. I CombatMS studien kvarstod drygt hälften på behandlingen 3 år efter behandlingsstart (andra linjen).

Alemtuzumab (Lemtrada): Alemtuzumab lanserades i Sverige 2014 för behandling av skovis 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 och urinprover 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.

Dimetylfumarat (Tecfidera): Dimetylfumarat 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 GA, men bristande tolerabilitet med ansiktsrodnad och magtarmsbesvär gör att ett relativt stort antal väljer att byta behandling. Låga lymfocyt nivåer (<0,5) ger risk för PML varför utsättning rekommenderas vid kvarstående lymfocytopeni (>6 månader). En fumaratvariant, diroximelfumarat (Vumerity) har tagits fram vilken ger något mindre gastrointestinala biverkningar. I CombatMS studien kvarstod 2 av 5 på sin behandling 3 år efter behandlingsstart (första linjen).

Teriflunomid (Aubagio): Teriflunomid är liksom dimetylfumarat en 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 GA. Vanliga biverkningar utgörs av lättare magtarmsbesvär, lättare övergående håravfall samt beskedlig leverpåverkan. Risken för fosterskadande effekter ska uppmärksammas hos kvinnor i fertil ålder. I CombatMS studien kvarstod knappt 2 av 5 på sin behandling 3 år efter behandlingsstart (andra linjen). Teriflunomid kan påvisas i blod månader efter utsatt behandling. Vid behov av att sänka koncentrationen snabbt t.ex. pga biverkningar, önskan om graviditet eller byte till annan behandling kan forcerad elimination med kolestyramin eller aktivt kol genomföras.

Kladribin (Mavenclad): Kladribin är en tablettbehandling för MS som agerar som en induktionsbehandling/immunrekonstitutionsterapi (se alemtuzumab). Kladribin är en purin-analog som specifikt är toxiskt för delande lymfocyter (ett slags vita blodkroppar). Behandlingen tas i två omgångar vid start av behandlingen och ånyo efter ett år, där dosen är viktbaserad. Behandlingen ger upphov till en temporär lymfopeni (låga nivåer lymfocyter) och övergående ökning av risken för ffa vissa virusinfektioner, så som herpes och bältros. Det finns däremot ingen säkert ökad risk för infektioner på längre sikt. En fördel är att man slipper regelbunden behandling. Samtidigt är det viktigt att kontrollera behandlingseffekten regelbundet med kliniska kontroller och MR, för att i tid påvisa ny sjukdomsaktivitet. Man kan då välja att ge en ny behandlingskur alternativt överväga byte till en mer effektiv behandling.

Anti-CD20 terapier. För närvarande finns tre olika biologiska läkemedel tillgängliga i Sverige som slår ut B lymfocyter (ett slags vita blodkropp); Rituximab (Mabthera, Rixathon, Ruxience, Truxima), ocrelizumab (Ocrevus) och ofatumumab (Kesimpta). Även ublituximab (Briumvi) är godkänt för skovvis MS, men marknadsförs inte i Sverige. 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 randomiserad placebo-kontrollerad fas 2 studie och en svensk mindre fas 3 studie med aktiv komparator (Rifund; jämförelse mot dimetylfumarat), empirisk erfarenhet och registerbaserade uppföljningsstudier som visar på en god nytta-riskprofil. De prövningar som genomförts med ocrelizumab och ofatumumab visar att effekten på skov och MR lesioner 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 försämrade 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 betydligt (1-2 år) hos de som har haft behandlingen under ett par år med stabila symtom. 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. Ur ett risk-nyttaperspektiv är det viktigt att vara medveten om att risken för infektioner ökar med stigande ålder, särskilt >60 år och att episoder med sjukhusvårdade infektioner ökar risken för bestående försämring i funktionsnivå vid MS. Den fördel rituximab hade jämfört med flertalet andra behandlingsalternativ avseende risk för skov och nya MR lesioner i CombatMS

studien var betydligt mindre i åldersgrupper med behandlingsstart >50 års ålder. Som helhet, i CombatMS studien, kvarstod dock knappt 4 av 5 på rituximab 3 år efter behandlingsstart (både första och andra linjen), vilket var en betydligt högre andel än samtliga andra undersökta behandlingar.

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 300 behandlingar utförts utan att några direkt behandlingsrelaterade dödsfall inträffat. 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. Den sista aspekten bör beaktas innan behandlingsstart med infrysning av spermier resp ägg så att framtida barnönskemål kan tillgodoses.

Behandling vid progressiv MS: Siponimod (Mayzent) och ocrelizumab (Ocrevus) är godkända för användning vid SPMS respektive PPMS. 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 eller blod.

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 skräddarsy 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 förfina 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 riskzonen. Den läkemedelsklass som ligger främst i klinisk utveckling för progressiv MS är hämmare av Brutons tyrosinkinaser (BTK-inhibitorer, BTKi). Data från fas 3 studier visar att tolebrutinib fördröjer tiden till uppkomst av funktionsnedsättning med omkring 30% både i skovvis MS (jämfört med teriflunomid) och SPMS utan pålagrade skov (jämfört med placebo). Detta indikerar att vi 2026 möjligen kan få tillgång till ytterligare ett läkemedel som kan ha effekt på den progressiva sjukdomskomponenten vid MS.

Fotnot – detaljerad sammanställning av förändringar i diagnoskriterier

De reviderade kriterierna innebär följande förändringar:

- En MS diagnos kan ej ställas utan stöd av MR som visar på typiska MS lesioner.
- Synnerven tillkommer som en femte topografisk region vid sidan om hjärnbarksnära (juxtakortikala), ventrikelnära (periventrikuära), lillhjärna/hjärnstam (infratentoriella) och ryggmärgslesioner. Engagemang av synnerven kan konfirmeras med MR, visual evoked potentials (VEP) eller optisk koherenstomografi (OCT). Engagemang av minst 2 av 5 (tidigare 2 av 4) topografiska regioner ska normalt föreligga för MS diagnos.
- Radiologiskt isolerat syndrom (RIS), dvs MR bild så som vid MS i avsaknad av kliniska symtom och undersökningsfynd, kan i vissa situationer klassificeras som MS.
- Det absoluta kravet på spridning i tid tas bort och definitionen på spridning i rum modifieras, så att MS-liknande MR lesioner i 4 av 5 regioner och typiska kliniska symtom räcker för MS diagnos.
- Detektion av ökad koncentration av fria kappa-kedjor i ryggvätska (KFLC) kan ersätta detektion av oligoklonala band (OCB).
- Vid typiska kliniska symtom och MR lesioner endast i en region kan MS

diagnos ställas vid förekomst av minst 6 CVS eller minst 1 PRL och spridning i tid *eller* ≥ 6 CVS/ ≥ 1 PRL samt typiska ryggvätskefynd (OCB/KFLC).

-MR lesioner runt en central venol (central vein sign, CVS) och de med paramagnetiska ring-lesioner (PRL) tillmäts särskilt vikt.

-Samma kriterier gäller för att diagnosticera skovvis MS och PPMS.

Dessutom har man försökt öka den diagnostiska säkerheten genom att öka kraven i vissa situationer:

-Mer strikta kriterier för MS diagnos *i åldrar >50 år och vid samtidig huvudvärkssjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom*. Här rekommenderas följande extra krav: förekomst av ryggmärgslesion, KFLC/OCB eller ≥ 6 CVS.

-*Hos barn och ungdomar (<18 år)* stärks den diagnostiska specificitet om $>50\%$ av lesionerna är CVS. Ett negativt MOG-IgG test med cell-baserad metod rekommenderas hos barn <12 år och vid atypisk MS presentation ≥ 12 år. Vid bild av ADEM krävs en ytterligare episod av inflammation >90 dagar efter den första episoden.

-Vid PPMS räcker två ryggmärgslesioner för att påvisa spridning i rum.

-För radiologiskt isolerat syndrom (RIS) krävs:

-Uppfylls kriterier för spridning i tid och rum kan MS diagnos ställas.

-Uppfylls kriterier för spridning i rum vid förekomst av typiska ryggvätskefynd kan MS diagnos ställas.

-Uppfylls kriterier för spridning i rum vid förekomst av ≥ 6 CVS bild kan MS diagnos ställas.