

# Aggressiv MS- försök till definition, och behandling

## Definition

Sjukdomsförloppet vid MS varierar stort mellan olika individer och över tid. För en liten andel patienter domineras bilden av ett aggressivt förlopp karakteriserat av hög frekvens av skov, svåra skov med ofullständig återhämtning och snabb utveckling av permanent funktionsnedsättning.

Klinisk effekt av aktuella MS sjukdomsmodifierande läkemedel har inte särskilt studerats vid aggressiv MS. I många länder måste patienten först uppvisa bristande effekt av "första linjens" läkemedelsbehandling innan initiering av högeffektiva läkemedel kan bli aktuellt. Detta är mycket problematiskt då behandlingsfönstret för att förhindra irreversibla skador kan vara smalare vid aggressiv MS jämfört patienter med mildare sjukdomsförlopp. Patienter med aggressiv sjukdom har troligen större nytta av tidigt insatt hög-effektiv behandling. Att tidigt kunna identifiera patienter som uppvisar ett aggressivt sjukdomsförlopp, eller faktorer med risk för aggressivare sjukdomsförlopp, är mycket angeläget för att optimera prognos.

Hur identifieras då aggressiv MS? Vilka faktorer indikerar risk för svårare sjukdomsförlopp? Tidigare konsensusarbete med syfte att definiera riskfaktorer för aggressivt sjukdomsförlopp vid MS har problematiserats pga flera orsaker som tex att vi idag saknar tillräckligt med tillförlitliga mått på sjukdomsaktivitet som kan indikera aggressiv sjukdom. I vissa fall har utgångspunkt för att definiera aggressiv MS gjorts utifrån respons på sjukdomsmodifierande behandling så att begreppet, utöver kliniska och MRI parametrar, också inbegriper att patienten ej har svarat på första -och /eller andra linjens behandling. Ett stort problem med att försöka definiera aggressiv MS är att det hittills gjorts utifrån retrospektiv synvinkel baserat på tidigare sjukdomsförloppet. I syfte att försöka definiera faktorer som tidigt i sjukdomsförloppet indikerar att patienten har en aggressiv MS arrangerade ECTRIMS ett sk "Focused Work shop" år 2018. Vid mötet konkluderades att det fortsatt föreligger svårigheter att definiera aggressiv MS pga bristande kunskapsläge. Dock nåddes konsensus kring faktorer som associerar med hög risk för aggressivt sjukdomsförlopp, vilka sammanfattas nedan<sup>1</sup>. I detta dokument har också en genomgång av senaste litteraturen gjorts vilket resulterat i några tillägg/uppdateringar av de kriterier som diskuterades vid ECTRIMS focused work shop<sup>2</sup>.

Nedan sammanfattas också behandlingsstrategier vid aggressiv MS baserat på diskussion vid ECTRIMS mötet och senare forskningsevidens<sup>3</sup>.

**Faktorer ("röda flaggor") som kan indikera ökad risk för aggressivt sjukdomsförlopp vid MS** (adapterat från Iacobaeus *et al.* MSJ 2020)<sup>1</sup>.

***Demografiska och kliniska parametrar:***

Manligt kön

Högre ålder vid insjuknande (> 35 år)

Svåra skov med

≥ 1 poäng ökning av EDSS eller ≥ 2 poäng i en FS domän

Behov av inläggande vård och/eller behandling med steroider

Multifokala symptom

Inkomplett remission

Motoriska eller cerebellära symptom, nedsatt kognitiv funktion, eller påverkan på sfinkterfunktion

Hög frekvens av skov inom de första 5 åren

Tidig ackumulering av funktionsnedsättning med pålagrade skov

EDSS ≥ 3 under första sjukdomsåret

***Magnetkamerafynd***

Hög T2 lesionsbörda (≥ 20 T2 lesioner vid diagnos)

≥ 2 Gd +lesioner vid sjukdomsdebut eller under sjukdomsförloppet

T1 black holes

infratentoriella lesioner, spinala lesioner

Tidiga fynd av atrofi

Kortikal atrofi eller atrofi i djup grå substans

"Smouldering lesions"

"Paramagnetic rim lesions"

### **Biomarkörer**

Höga nivåer av NFL i CSF eller serum

Förhöjt IgG index

### **Neuropatologiska fynd**

Axonala skador i samband med inflammation och demyelinisering, kronisk demyelinisering, kortikal demyelinisering, neuronöd, förlust av synapser och minskad densitet och skador på dendritutskott.

### **Behandling**

Prospektiva randomiserade kliniska studier på behandling av MS subgrupper med aggressivt sjukdomsförlopp saknas till stor del. Flera observationsstudier har under senare år påvisat att tidigt insatt högeffektiv behandling (sk "induction strategy") bättre bromsar utveckling av funktionsnedsättning över tid vid MS, över lag, jämfört med behandling motsvarande "escalation strategy" <sup>5,6</sup>. Nyligen publicerades en systematisk review, från Kanada, gällande klinisk effekt och säkerhet vid behandling med högeffektiva läkemedel (alemtuzumab, natalizumab, cladribin, fingolimod, and rituximab) jämfört med så kallade första linjens behandlingar (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomide) vid aggressiv MS<sup>7</sup>. Studieresultaten påvisade svårigheter att dra säkra slutsatser kopplat till skillnader mellan de inkluderande studierna och små patientkohorter. Författarna konkluderade dock att mot bakgrund av dagens gängse behandlingsriktlinjer, och resultat från studien, finns stöd för att natalizumab, cladribin, alemtuzumab, och fingolimod bättre kan förhindra framtida utveckling av neurologisk funktionsnedsättning?, jämfört första linjens behandling. Kunskapen gällande rituximab var för begränsad för att kunna dra säkra slutsatser. Rituximab har dock visats kunna kontrollera sjukdomsaktivitet hos MS patienter med persisterande sjukdomsaktivitet under behandling med annat högeffektivt läkemedel som fingolimod, natalizumab eller mitoxantrone. Alemtuzumab har visats mycket effektivt kunna bromsa MS men har potentiella svåra biverkningar. Studier indikerar att cladribin har något sämre effekt jämfört andra högeffektiva läkemedel men tillräckligt vetenskapligt stöd saknas<sup>8</sup>. Post-hoc analyser av resultat från CLARITY studien visade dock att patienter med högaktiv MS hade bättre klinisk respons jämfört de med mildare sjukdomsförlopp.

Just nu pågår (mars 2025) två randomiserade kliniska studier: (TREAT-MS och DELIVER-MS) med syfte att jämföra tidig hög-effektiv behandlingsstrategi jämfört eskaleringsstrategi vid skovformad MS som också inkluderar en subgrupp med aggressiv fenotyp vilket kommer ge mer kunskap.

Autolog hematopoetisk stamcellsbehandling (aHSCT) rekommenderas idag specifikt för aggressiv MS i Sverige. Den enda randomiserade kontrollerade fas III studien som idag finns, (MIST studien), visade att patienter med sjukdomsgenombrott under behandling med godkänd immunomodulerande terapi som randomiserats till aHSCT hade 93% reducerad risk att försämrans i EDSS jämfört patienter som randomiserats till standardbehandling.

**Rekommendation immunomodulerande behandling:** Vid tecken till aggressiv MS fenotyp hos behandlingsnaiv patient eller patient med pågående behandling med första linjens terapi rekommenderas skyndsamt initiering av högeffektiv behandling: anti-CD20 terapi, natalizumab eller alemtuzumab. aHSCT är också ett bra alternativ, för vidare rekommendation hänvisas till SMSS särskilda dokument.

**Skovbehandling:** Höga doser kortison (Solu-Medrol 1g x l x 3-5) är första linjens behandling även vid aggressiv MS. Det finns bristande evidens gällande kompletterande effekt av plasmaferes vid MS skov. En relativt färsk observationsstudie påvisade att plasmaferes hade tydlig additiv effekt gällande återhämtning efter skov i MS patienter med aggressivt skov och bristfällig effekt av kortison<sup>8</sup>. Tilläggsbehandling med plasmaferes efter kortison bedöms kunna tillämpas med låg tröskel vid aggressivt skov.

### Referenser:

1. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. E. Iacobaeus, G. Arrambide, M.P. Amato, et al. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. *Mult Scler.* 2020 Jun 12;26(9):1352458520925369.
2. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. C. B. Malpas, A. Manouchehrinia, S. Sharmin, et al. *Brain.* 2020 May 1;143(5):1400-1413.
3. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. G. Arrambide, E. Iacobaeus, M.P. Amato, et al. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. *Mult Scler.* 2020 Jun 12;26(9):1352458520924595.
4. Cerebrospinal fluid biomarkers as predictors of multiple sclerosis severity M. Tolentino, F. Pace, D. C. Perantie et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2025 Jan 11;94:106268.
5. Alemtuzumab, cladribine, fingolimod, natalizumab, and rituximab as first-line treatments in adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: Health Technology Assessment. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 May. CADTH Health Technology Review. PMID: 38985901
6. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. P. Iaffaldano, G. Lucisano, F. Caputo et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211019574
7. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. *Neurology.* 2020;95(8):e1041-e1051.
8. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from 2 different national strategies. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.
10. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with an aggressive relapse: an observational analysis in a high-volume center R. Bunganic, S. Blahutova, K. Revendova, et al. *Sci Rep.* 2022 Nov 1;12(1):18374.