
MS-specifik behandling

Grundläggande principer för behandling av MS

Begreppet ”inflammation” 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 progressiva 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 indicerat 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.

Förloppstyp och MS-specifik behandling

MS har traditionellt indelats i olika kategorier utifrån det kliniska förloppet baserat på förekomst av skov och/eller en successiva 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 inte ansetts vara av sådan grad att man generellt kan rekommendera dessa behandlingar vid SPMS och PPMS. 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 kontinuerliga 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. Eftersom vi i dagsläget inte kan göra en bra skattning av vilken av dessa processer som dominerar kommer jag för enkelhets skull att referera till denna process som "den progressiva processen".

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 föreligger ett så pass stort inslag av inflammatorisk sjukdom att det är indicerat att påbörja MS-specifik behandling, även om förloppet är rent progressivt. Detta går således delvis mot de randomiserade kontrollerade studierna (RCT) som är genomförda vid progressiv MS men resultaten av dessa studier måste också sättas i relation till den omfattande samlade kunskap som kommit från alla RCT att immunomodulerande läkemedel har en mycket god effekt på inflammatoriska processer mätta med MR enligt ovan och att detta uppenbarligen är kopplat till kliniska behandlingsvinster om populationen är mera homogen vad gäller hög grad av inflammatorisk aktivitet, så som den har varit i studier vid RRMS. 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 enbart pågår i vanligtvis två år. Det är därför farligt att dra alltför långtgående slutsatser om vilka effekter, såväl positiva som negativa, man kan förvänta utifrån resultaten i de genomförda randomiserade studierna. Det faktum att MR uppvisar en avsevärt högre känslighet än kliniken för de komponenter i sjukdomen som visat sig svara på immunomodulerande behandling måste därför vägas in i den individuella

bedömning som görs för varje patient vad gäller indikation och nytta av MS-specifik behandling.

Ålder och behandling av MS

I stort sett samtliga behandlingsstudier vid MS är genomförda med ålder 18 – 55 år som inklusionskriterium. Det innebär alltså att det inte finns formellt vetenskapligt stöd för behandling utanför detta åldersintervall. Även i detta fall måste man utnyttja den kunskap man fått både inom de genomförda läkemedelsstudierna samt från annan forskning för att kunna agera på ett så rationellt sätt som möjligt för varje enskild patients bästa. 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 då flera skäl till att man skall vara minst lika behandlingsaktiv hos mycket unga patienter, det vill säga barn med MS, som hos vuxna. Följande speciella omständigheter bör betraktas vid behandling av MS hos barn.

- Erfarenhet av MS som sjukdom samt dess specifika behandlingar finns huvudsakligen inom vuxenneurologin varför både utredning och behandling av MS hos barn bör bedrivas som ett aktivt samarbete mellan pediatrik neurolog och vuxenneurolog.
- 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 den så kallade "andra linjens behandling" (se nedan) och i många fall bör detta göras från start. Dessa behandlingar är dokumenterat både effektivare och har dessutom färre biverkningar än behandlingar baserade på självadministrerade injektioner, vilka idag utgör "första linjens behandling".

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 kan det finnas 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 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.

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. 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. Den regelbundna 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 hel MR-undersökning till vid varje tillfälle för att täcka detta. Extra kontroller av ryggmärgen kan dock bli aktuell på enskilda patienter med spinalt dominerad symptomatologi.

Med vilka intervall man genomför MR-kontroller beror huvudsakligen på hur hög sjukdomsaktivitet en individuell patient har. Som tumregel bör emellertid MR-kontroll genomföras årligen på alla patienter där det finns skäl att misstänka en kvarstående inflammatoriskt aktiv sjukdom och där behandlingen i grunden bedöms välfungerande. 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.

Det framförs ofta som ett skäl att inte genomföra en regelbunden MR-monitorering att det inte finns resurser inom radiologin för att göra detta enligt de principer som anges ovan. Detta är ett argument som inte bör accepteras. Vi måste i stället arbeta med att hitta lösningar för att klara av denna viktiga övervakning av sjukdomsaktiviteten. Det finns bland annat flera sätt att avsevärt minska administrationen runt en kontrollundersökning eftersom denna mer eller mindre görs enligt ett schema och därmed inte behöver granskas och prioriteras av radiolog. Det är också viktigt att vederbörande radiologer är medvetna om vikten av att dessa undersökningar görs för att de i övrigt kostsamma behandlingarna skall användas så effektivt som möjligt och att de därför prioriterar att upprätta ett effektivt system för genomförande av dessa kontroller. Svaren på en MR genomförd som behandlingsmonitorering behöver inte heller innehålla en noggrann beskrivning av det totala antalet lesioner utan kan inskränka sig till antal av eventuella nya eller kontrastladdande lesioner jämfört med föregående underökning. Det pågår dessutom utveckling av MR-tekniker som har möjlighet att automatiskt kvantifiera

både lesionsmängd och atrofigrad och samtidigt bara tar 5 – 10 minuter av maskintid i anspråk.

Det finns numera ett konsensusdokument för hur MR bör användas vid utredning och uppföljning av MS, vilket man bör eftersträva att följa. Där finns även rekommenderade MR-protokoll för utredning respektive uppföljning.

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 att de positiva resultaten är större i studier där man behandlat redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet. Om behandlingsstart dröjer ända till sekundärprogressivt skede är det som nämnts ovan till och med svårt att påvisa några kliniskt meningsfulla effekter alls. Så i princip bör alla patienter med en skovvis MS 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 PPMS kan ett inslag av aktiv inflammation på MR (kontrastladdande lesioner eller nya fokala T2-lesioner vid upprepade underökningar) utgöra skäl för immunomodulerande behandling även om entydigt stöd från RCT saknas för behandlingseffekt vid denna förloppsform.

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 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 innan kvinnan har blivit gravid och 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 som innan graviditeten medan andra halvan innebär en tilltagande minskad 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.

De flesta är idag överens om att inte rekommendera att immunomodulerande behandling kvarhålls efter konstaterad graviditet annat än om man befarar mycket aktivt sjukdomsförlopp. 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 behandling (interferon och glatirameracetat) där det också idag finns en relativt stor erfarenhet från ett stort antal graviditeter. Det är därför enligt mitt tycke rimligt att rekommendera kvinnor att kvarhålla behandling med dessa läkemedel fram till konstaterad graviditet och därefter rekommendera 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. Dock bör betonas att det hittills inte påvisats några teratogena effekter av Tysabri och risken med utsättning av detta läkemedel bör sättas i relation till återfall i MS-sjukdomen. Ett alternativ är att byta från Tysabri till interferon inför planerad graviditet eftersom data är betydligt mera säkra för interferon vad gäller risker under graviditet. Gilenya rapporterades under studierna kunna vara reproduktionstoxiska vilket dock inte kunnat bekräftas med säkerhet.

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 enligt mitt tycke är dock att man skall se till moderns säkerhet i första hand i och med att det idag finns fullgoda ersättningar till bröstmjölk så i situationer där kvinnan i grunden har en aktiv inflammatorisk sjukdom bör man rekommendera att återinsätta behandling direkt postpartum och således avstå från amning. För att uppnå bästa möjliga effekt på den ökade skovrisk som föreligger under denna period är det rimligt att erbjuda alla kvinnor i postpartumfasen behandling med Tysabri, vilket bör påbörjas inom den första veckan efter förlossningen.

Sammantaget är det mycket viktigt att man inte negligerar den inte alls obetydliga risk för återfall i inflammatorisk aktivitet som föreligger om man innan en graviditet sätter ut immunomodulerande läkemedel med avsikt att minimera fosterskadande effekter. Risken för sådana effekter har dock visat sig vara väldigt låga med de läkemedel vi har idag och om det rör sig om en kvinna med en aktiv MS-sjukdom skall man göra allt som är möjligt för att minimera tiden utan immunomodulerande behandling i samband med en planerad graviditet och amning.

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) delas de idag tillgängliga MS-läkemedlen in 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”, vilket skulle motsvara tidigare terminologi första linjens behandling, eller ”skovvis förlöpande MS med aktiv sjukdom”, vilket motsvarar tidigare andra linjens behandling. 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. Dock vet man inte om det på lång sikt kan vara värt att ta denna högre risk för att få en kraftigare uppbromsande effekt på sjukdomsutvecklingen. Denna typ av värdering bör diskuteras individuellt med varje patient eftersom vi inte har vetenskapligt stöd som visar säkert vilken strategi som ger den bästa balansen av effekt och risker. Vad gäller Tysabri är det risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som är den viktigaste orsaken till att detta är en andra linjens behandling men i och med att vi nu mer eller mindre kan utesluta risken för denna allvarliga komplikation hos närmare hälften av alla personer med MS blir detta inget hållbart argument för de som är serologiskt negativa för JCV. När det gäller Gilenya 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 Gilenya jämfört med matchade kontroller. Lemtrada, ett av de senast registrerade läkemedlen, innebär kända risker för att utveckla andra autoimmuna sjukdomar vilket innebär att man måste följa ett strikt uppföljningsschema med täta provtagningar under 5 års tid.

Som första linjens behandling klassificeras idag de preparat som man i samtliga fall måste administrera själv i form av sprutor (interferon och glatirameracetat) samt tablettorna Tecfidera och Aubagio. Andra linjens behandling utgörs av Tysabri, Gilenya, Lemtrada och Mabthera. Indikation för dessa behandlingar anses föreligga när det skett sjukdomsgenombrott i form av skov trots behandling med första linjens behandling alternativt om man redan vid sjukdomsdebuten ser tecken till en inflammatoriskt mycket aktiv sjukdom i form av täta skov eller hög inflammatorisk aktivitet på MR. För personer med mycket aktiv sjukdom kan även en ”tredje linjens” behandling övervägas i form av autolog stamcellstransplantation (HSCT).

Eftersom det rimligen är patienten själv som skall få avgöra vilka risker man är villig att ta för att få del av de fördelar som följer med de nyare andra linjen-terapierna återstår

egentligen endast ekonomiska argument för att vara återhållsam med insättandet av dessa. Det kan ur behandlingssynvinkel inte vara någon nackdel att få en mera effektiv behandling tidigt i förloppet, snarare tvärtom. I vilken mån det är ekonomiskt mera lönsamt att alltid börja behandla med mindre effektiva men billigare läkemedel är en hittills obesvarad fråga, särskilt på lång sikt. Som vanligt är det oerhört viktigt att väga in hela patientens livssituation och hans/hennes känslomässiga reaktion gentemot de olika behandlingarna för att hitta bästa möjliga behandling för varje patient. Om man kan befara följsamhetsproblem med självadministrerade sprutor eller om dessa ger besvärande biverkningar får man inte låta den artificiella indelningen i första respektive andra linjens behandling förhindra att man överväger alla de idag tillgängliga preparaten för att uppnå en bra behandlingseffekt med minsta möjliga biverkningar för varje patient.

Kort om läkemedel vid behandling av MS

Interferon beta

Effekten av interferon beta vid MS är väl dokumenterad i flera studier. De så kallade ”pivotala” studierna dokumenterar samstämmigt en skovreducerande effekt på cirka 30% för de på marknaden fem registrerade preparaten Betaferon, Extavia (generiskt Betaferon), Avonex, Rebif och Plegridy (pegylerat Avonex). En bromsande effekt på ackumulerat handikapp kunde även uppmätas i studierna med Avonex och Rebif, dokumenterat för 2-4 års behandling.

I fyra publicerade studier har interferon blivit insatt redan efter första skovet då det samtidigt förelåg MS-typiska förändringar på MR. Storleken på den positiva effekten var generellt högre i dessa studier jämfört med dem där behandling startade efter några års sjukdom, vilket kan tala för att effekten på sjukdomsprocessen är bättre ju tidigare man startar behandlingen.

Huruvida en högre dos generellt sett ger bättre effekt på sjukdomsförloppet har varit föremål för en del motstridiga åsikter. Fyraårsuppföljningen av PRISMS-studien kunde emellertid påvisa en signifikant skillnad mellan 22 µg och 44 µg givet subkutant 3 ggr per vecka till förmån för den högre dosen, men skillnaden i absoluta värden är liten. I en direkt jämförande studie mellan Rebif givet subkutant 44 µg 3 ggr per vecka och Avonex givet intramuskulärt 30 µg en gång per vecka var effekten signifikant bättre för det högre doserade Rebif. Sammantaget talar data från studier med olika doser att en högre dos uppdelat på frekventare doseringstillfällen har något kraftfullare antiinflammatorisk effekt än lägre doser men skillnaden är inte så stor att det kan ligga till grund för behandlingsrekommendationer baserat bara på denna parameter.

Glatirameracetat (copaxone)

Preparatet är sedan 2001 godkänt för förskrivning vid skovvis förloppande MS och utgör ett behandlingsalternativ vid sidan av interferonbehandling. Dokumentationen avseende Copaxones kliniska effekt bygger framförallt på två kontrollerade dubbelblinda studier. Den skovreducerande effekten ter sig på två års sikt likvärdig med interferonets, det vill

säga cirka 30%. Studerat i så kallade sekundära endpoints synes också Copaxone dämpa graden av neurologisk funktionsnedsättning något.

Biverkningsprofilen vid Copaxonebehandling är gynnsam med övergående lokala hudbiverkningar som vanligaste reaktion. Efter flera års behandling utvecklar en del patienter så kallade lipodystrofier vid injektionsställena vilket innebär en förtvining av underhudsfett med gropighet i huden som följd vilket bara delvis är reversibelt. Till skillnad från interferonbehandling ses inte influensaliknande symtom vid behandling med Copaxone. Preparatet ingår numera inte i läkemedelsförmånen som förstahandsbehandling. För att Copaxone skall vara rabattberättigat skall således annan behandling provas först eller bedömas olämplig. För genomförande och uppföljning av behandlingen v g se interferon beta ovan samt under rubriken Checklistor på denna hemsida.

Natalizumab (tysabri)

Tysabri är sedan 2006 godkänt för behandling av skovvist förlöpande MS med hög sjukdomsaktivitet. Detta har definierats som skov trots pågående första linjens behandling alternativt att man innan någon behandling påbörjats redan haft två kliniskt betydelsefulla skov under det senaste året. Även förekomst av ett flertal kontrastladdande lesioner vid diagnos innebär skäl till att överväga Tysabri som första behandling. Vikten av inflammatorisk kontroll är särskilt viktig hos unga individer med MS. Det finns därför anledning att tidigare överväga Tysabri hos unga patienter förutsatt att de inte är bärare av JCV.

Ett fenomen som diskuterats mycket är så kallad rebound inflammation i om Tysabri sätts ut. Det är väl dokumenterat att den inflammatoriska aktiviteten återkommer vid utsättning av Tysabri cirka 3- 6 månader efter sista dosen. Uppföljning av de initiala studierna gav inget stöd för att den inflammatoriska aktiviteten efter utsättning var högre än före påbörjandet av Tysabribehandling men det finns beskrivet ett flertal fall av kraftigt återfall i både klinisk och radiologisk sjukdomsaktivitet vid avbrytande av behandling med Tysabri. Oavsett om det förekommer rebound inflammation eller om det är återgång i tidigare inflammatorisk aktivitet så är det oerhört viktigt att man inte gör uppehåll i behandlingen annat än vid till exempel graviditet om man befinner sig i den inflammatoriska fasen av sjukdomen. Enligt vissa rekommendationer anges att det skall göras en washout period på upp till tre månader vid övergång från Tysabri till Gilenya eller andra immunhämmande behandlingar. Risken med en kort tids dubbelbehandling får dock betraktas som försumbar jämfört med att tillåta MS-sjukdomen att bli aktiv varför någon washout period i princip inte bör genomföras.

Den viktigaste risken att beakta med Tysabribehandling risken att utveckla PML. Under första årets behandling är risken nära noll oavsett JCV serostatus men ökar därefter successivt bland personer som är bärare av JCV. Man kan idag beräkna ett antikroppsindex som har visat sig vara en indikator på hur hög PML-risken är. Vid behandling med Tysabri bör det i varje enskilt fall göras en värdering avseende risk för PML i relation till MS-sjukdomens inflammatoriska aktivitet, mera detaljerad hjälp i den riskvärderingen

finns på denna hemsida som ett SMSS rekommenderar dokument. För personer som är negativa för JCV antikroppar är risken att utveckla PML försumbar.

Fingolimod (gilenya)

Gilenya godkändes 2011 och erhöll av EMA och LMV exakt samma indikation som Tysabri, det vill säga patienter som uppvisar tecken till klinisk sjukdomsaktivitet trots någon av första linjens behandlingar alternativt som första behandling vid tecken på svår inflammatorisk sjukdom. Gilenya är den första per orala behandlingen mot MS och har i jämförande studier visats ha en bättre effekt än interferon vad gäller inflammatoriska manifestationer av sjukdomen. Det finns inga jämförande studier med Tysabri varför det i dagsläget inte går att säga om någon av dessa två behandlingar är effektivare än den andra.

Behandling med Gilenya har lett till utveckling av PML vid ett fåtal tillfällen men risken betraktas så låg varför detta läkemedel kan vara ett alternativ vid seropositivitet mot JCV. På grund av att det i registreringsstudierna förekom ett fall med fatal generaliserad varicella-infektion måste man innan behandling påbörjas med Gilenya säkerställa att patienten är immun mot varicella och eventuellt vaccinera patienten mot detta virus innan behandlingsstart. I övrigt har det inte framkommit något som talar för en ökad infektionsrisk vid behandling med Gilenya.

Fingolimod har vid första dosen en effekt på hjärtat som i princip är identisk med en vagusstimulering och därmed en sänkning av hjärtfrekvensen. I vilken mån detta innebär risk för kardiella komplikationer är inte helt klarlagt men som en säkerhetsåtgärd är det föreskrivet att första dosen tas under kardiell övervakning samt att läkemedlet inte används i händelse av känd hjärtsjukdom, särskilt tillstånd som kan leda till rytmrubbningar. Effekten på hjärtfrekvensen är snabbt övergående och har helt upphört inom 2 – 3 veckor.

Teriflunomide (aubagio)

Teriflunomid är den aktiva metaboliten till leflunomide som används för behandling av reumatoid artrit. Aubagio godkändes 2013 med indikation skovvis förlöpande MS utan specifikation avseende sjukdomsaktivitet. Två stora fas 3 studier visar på en reduktion av skovfrekvens på cirka 30% jämfört med placebo, det vill säga på samma nivå som interferon och Copaxone. I en fas 3 studie av patienter med CIS reducerades konvertering till kliniskt definitiv MS med 40% jämfört med placebo, vilket ytterligare stödjer tanken att effekten är bättre vid tidigt insatt behandling.

Doseringen av Aubagio är en tablett 14 mg dagligen. Läkemedlet har lång halveringstid och elimineras mycket långsamt på grund av återresorption i den enterohepatiska cirkulationen. Vid byte från Aubagio eller inför graviditet kan man därför behöva genomföra aktiv elimination av läkemedlet med hjälp av kolestyramin eller aktivt kol, vilket beskrivs närmare i *SMSS rekommenderar* dokumentet om Aubagio på denna hemsida.

Dimetylfumarat (tecfidera)

Tecfidera är ytterligare ett per oralt läkemedel mot MS som administreras i form av kapslar på 240 mg två gånger dagligen. Det godkändes 2014 på indikation skovvis förlöpande MS, också utan angivelse av någon specifik sjukdomsaktivitet. Tecfidera godkändes på basen av två fas 3 studier som visade 53% respektive 44% relativ skovreduktion jämfört med placebo.

Tecfidera ger en karaktäristisk biverkan i form av flush (rodnad och värmekänsla i ansiktet), vilket i princip alla patienter upplever och därmed skall upplysas om. Besvären kan mildras av salicylsyra och är i de flesta fall övergående. Hos en mindre andel uppstår besvärande gastrointestinala biverkningar som delvis begränsar användningen av läkemedlet.

Alemtuzumab (lemtrada)

Alemtuzumab (Lemtrada®) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot ytantigenet CD52 vilket sitter på cellytan av både T- och B-lymfocyter. Behandlingen leder till omedelbar eliminering av bägge dessa celltyper; B-cellerna återkommer på ungefär 6 månader medan T-cellsnivåerna är sänkta under upp till flera år. Lemtrada godkändes 2013 med indikation skovvis förlöpande MS med aktiv sjukdom. Två fas 3 studier omfattande mer än 1400 patienter kunde visa en signifikant bättre effekt på inflammatorisk aktivitet mätt som både minskning av skov och nya eller aktiva magnetkameralesioner jämfört med interferon beta-1a 44 ug 3 ggr/vecka på ungefär 50%. Lemtrada doseras i form av två kurer med ett års mellanrum, den första bestående av fem dagliga infusioner och den andra av tre dagliga infusioner. Efter detta uppstår i en stor andel av fallen långtidsremission så att endast ca 30% av patienterna behöver ytterligare kurer under de kommande fem åren.

Lemtrada är vanligtvis väl tolererat men lätta till måttliga infusionsbiverkningar är vanliga. Det föreligger en lätt ökad risk för infektioner i allmänhet vid behandling med Lemtrada vilken är mest framträdande för virus inom herpesgruppen, bland annat Herpes Zoster. Inget fall med PML finns ännu inte rapporterat (december 2016).

Den mest påfallande biverkan av Lemtrada är emellertid en riskökning för andra autoimmuna tillstånd. Den vanligaste är autoimmuna rubbningar i thyroidea vilket förekommer i cirka 30 % av alla behandlade, ungefär lika stor andel hypo- som hyperthyreos. I cirka 1 % av Lemtradabehandlade patienter uppkommer immunmedierad trombocytopeni (ITP). Den mest ovanliga och även allvarligaste biverkan består i en autoimmun nefrit, så kallad anti-GBM nefrit, vilken uppkommer på grund av antikroppar mot glomerulära basalmembran. Tillståndet är rapporterat i 0,2–0,5 % av behandlade patienter och kräver snabb behandling med cytostatika. På grund av risken för dessa autoimmuna komplikationer måste patienterna lämna blod- och urinprover till och med fyra år efter sista infusionen varefter risken för dessa tillstånd inte längre bedöms ökad.

Lemtradas erbjuder således en möjlighet till stabil remission av sjukdomen utan att behöva ta någon underhållsbehandling men dess potentiellt allvarliga biverkningar gör att en noggrann risk/nytta värdering måste göras i relation till andra möjliga behandlingsalternativ. En målgrupp som av många anses kan ha stor nytta av behandlingen är yngre patienter med hög inflammatorisk aktivitet.

Daclizumab (zinbryta)

Daclizumab (Zinbryta®) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot ytantigenet CD25 och modulerar det intracellulära svaret på interleukin-2. I en fas 3 studie med 1841 patienter hade patienter behandlade med Zinbryta 45% lägre skovfrekvens än patienter behandlade med interferon beta-1a 30 ug/vecka. Antalet nya eller förstörade T2-lesioner minskade med 54% medan andelen patienter med bestående försämring av EDSS inte minskade signifikant i Zinbryta-gruppen.

Zinbryta tas som självadministrerade subkutana injektioner på 150 mg var 4:e vecka. Läkemedlet godkändes av Europeiska läkemedelsmyndigheterna EMA med indikation skovvis förlöpande MS juli 2016 men är ännu inte tillgängligt för försäljning i Sverige (per december 2016) då prissättningen i Sverige inte är fastställd.

Enskilda injektioner tolereras i allmänhet väl men allvarliga biverkningar från hud och lever har rapporterats. Orsaken till dessa reaktioner är sannolikt immunologiska men exakta mekanismer är ännu okända. Av denna anledning rekommenderas en hög uppmärksamhet på dermatologiska symptom samt att leverprover skall kontrolleras varje månad vid behandling med Zinbryta.

Andra immunomodulerande läkemedel mot ms

Det finns ett stort antal läkemedel som inte har formell MS-indikation som i olika studier visat sig ha effekt på den inflammatoriska komponenten av MS. Användandet av dessa läkemedel är alltså off-label rörande MS men några av dem bör ändå omnämnas eftersom dess användning utgör mer eller mindre accepterade alternativ vid olika situationer som behandling vid MS.

Anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab)

Rituximab (Mabthera®) är en chimär monoklonal antikropp riktad mot det B-lymfocyt-specifika ytantigenet CD20 och leder till en snabb eliminering av samtliga B-celler i cirkulationen. Läkemedlet är registrerat som behandling mot reumatoid artrit och det finns en fas 2-studie vid MS som visar en påtagligt positiv effekt på den inflammatoriska komponenten av MS. Mabthera är också studerat vid PPMS och kunde då inte påvisa någon positiv effekt på den primära utvärderingsvariabeln bestående progress av funktionsnedsättning. Det var dock i förväg planerat ett antal subgruppsanalyser i vilka man kunde konstatera att det förelåg en signifikant effekt på sjukdomsprogress om patienten var under 51 år eller hade kontrastladdande lesioner på MR. Användningen av Mabthera har successivt ökat i Sverige och är 2016 det vanligaste

läkemedlet vid MS. Ett antal svenska studier är publicerade och pågår för att stärka det vetenskapliga underlaget för Mabthera eftersom produkten inte längre är intressant att utveckla för läkemedelsindustrin i och med att patentet har utgått. Däremot utvecklas två nyare CD20 antikroppar mot MS vilka i fas 2 (ocrelizumab och ofatumumab) och fas 3 (ocrelizumab) visat mycket hög effekt på den inflammatoriska aktiviteten vid MS. Det anses därför numera säkerställt att anti-B-cellsbehandling är ett effektivt behandlingsalternativ i den inflammatoriska fasen av MS, sannolikt i nivå med effekten av Tysabri och Lemtrada.

Vid PPMS har det genomförts en stor fas 3 studie med ocrelizumab som visat positiva resultat på bestående försämring mätt på hela behandlingspopulationen men de positiva effekterna drivs tydligt av de patienter som hade aktiva MR-lesioner vid screening respektive de som var yngre än 45 år. Således stödjer dessa resultat tidigare studier med rituximab att det kan vara meningsfullt att behandla progressiv MS om det samtidigt finns tecken till pågående inflammatorisk aktivitet.

Säkerhetsprofilen avseende Mabthera har visat sig vara mycket förmånlig. Den långa erfarenhet som behandlingen har vid reumatoid artrit (RA) gör att riskbilden är väl studerad och dessa data stämmer väl med de svenska erfarenheterna av behandling med Mabthera vid MS. Vad gäller risken för PML bedöms den vara ca 1 per 25 000 behandlade patienter med RA, vilka som grupp är både äldre och har fler immunosuppressiva läkemedel än vad som är fallet med den genomsnittliga MS-patienten. Det föreligger inte heller någon säker ökad risk för andra infektioner jämfört med placebogrupperna vid de kontrollerade studier med Mabthera som är gjorda vid RA eller MS. I en svensk observationell studie av säkerhet och effekt omfattande mer än 800 patienter behandlade med Mabthera framkom inga signaler på att biverkningsprofilen skulle vara annorlunda vid MS än vid andra diagnoser.

Det finns ingen officiell dosering vad gäller Mabthera vid MS eftersom det inte är genomfört någon fas 3 studie med preparatet vid denna sjukdom. Olika doseringsregimer har därför förekommit vid MS som förändrats både över tid och mellan orter. Det har utvecklats en praxis att ge underhållsdoser var 6:e månad i åtminstone 3 år, vilket är det rekommenderade protokollet här på SMSS hemsida. Studier pågår för att bättre förstå sambandet mellan halten B-lymfocyter och antiinflammatorisk effekt men i nuläget doseras preparatet inte primärt utifrån nivåer av B-lymfocyter i perifert blod. Vi rekommenderar dock att detta monitoreras regelbundet för att kunna utvärdera eventuella skillnader i behandlingseffekt på lång sikt.

Humant immunglobulin för intravenöst bruk (IVIG)

IVIG är ett registrerat läkemedel, dock inte på indikationen MS. Ett flertal kontrollerade randomiserade studier har genomförts med IVIG vid MS i skovfas, i samtliga fall har olika doser samt utvärderingskriterier använts. I den största studien användes en dos av

0,15 - 0,2 g/kg en gång per månad på patienter i åldersgruppen 15-64 år och EDSS 1,0 - 6,0. I en annan studie gavs IVIG efter det första demyeliniserande skovet och kunde då signifikant skjuta upp konverteringen till definitiv MS jämfört med placebo. Bland annat på grund av olika doseringsregimer samt bitvis små studier är IVIGs effekt på MS-inflammation inte att betrakta som säkerställd.

IVIG har framför allt diskuterats som ett behandlingsalternativ inför planerad graviditet och i post partumperioden på grund av att det anses kunna ges utan risk för fostret/barnet i dessa situationer. Endast mindre och okontrollerade studier av IVIG i samband med graviditet och amning finns publicerade men rapporterar ändå en skyddande effekt mot skov i framför allt postpartum då risken för skov annars är ökad. Det finns inte stöd för specifika dosrekommendationer men använd dos i en av studierna var uppladdning med totaldos 2g/kg direkt postpartum och därefter 0,4 g/kg var 6:e vecka.

Det huvudsakliga användningsområdet idag för IVIG vid MS är således inför och efter planerad graviditet. Man bör dock beakta att effektiviteten av denna behandling sannolikt inte är lika god som de registrerade MS-läkemedlen vilket måste vägas in i risk – nytta kalkylen med att byta till IVIG i dessa situationer.

Högdos cytotatika med stamcellsstöd (HSCT)

Principen bakom denna behandling är att med mycket höga doser cytotatika eliminera så många autoreaktiva celler i immunsystemet som möjligt och därefter återföra blodstamceller som isolerats och lagrats fryst innan cytotatikabehandlingen. När immunsystemet på detta vis rekonstitueras finns förutsättning för att autoreaktiviteten har reducerats till en nivå att spontana inflammationer inte uppstår och patienten således gått in i en form av autoimmun remission. Initiala försök med denna behandling gjordes på svårt sjuka patienter i progressivt skede varför effekterna blev mycket begränsade och risken för komplikationer hög. På senare år har man emellertid betonat vikten av att denna typ av behandling likt all annan antiinflammatorisk MS-behandling skall göras så tidigt som möjligt under sjukdomsförloppet om det visar tecken på att vara mycket aggressivt. Effekten av behandlingen ter sig vara bättre ju mera tecken till pågående inflammatorisk aktivitet som föreligger vid behandlingen i form av täta skov och kontrastladdande lesioner på MR. Under sådana förutsättningar finns förutsättning för långtidsremission med total frihet från inflammation i flera år efter genomförd behandling.

Det protokoll som initialt användes var det så kallade BEAM-protokollet, vilket i princip är det protokoll som används vid myelom. Det har således även en kraftig effekt på benmärgsceller förutom på de lymfoida celler som anses vara de viktigaste målcellerna vid behandling av autoimmuna sjukdomar. Protokollet benämns därför ”myeloablativ” och innebär en relativt lång sjukhusvistelse och inte obetydliga risker, procedurrelaterade dödsfall har förekommit.

Sedan några år används därför vanligtvis ett modifierat protokoll baserat på mycket hög dos cyklofosamid samt anti-thymocytglobulin (ATG) vilket inte ger samma benmärgsuppression men en mycket kraftfull effekt på lymfoida celler och har därför benämns

”lymfoablativt”. I Sverige föreligger numera en stor erfarenhet av HSCT med Uppsala Akademiska Sjukhus som ledande center. I en långtidsuppföljning av närmare 50 personer med MS som genomgått HSCT i Sverige sågs bland annat att över 60% var helt fria från sjukdomsaktivitet, såväl kliniskt som radiologiskt, i minst 10 år efter behandlingen.

Sammantaget kan HSCT övervägas i en situation där en patient uppvisar en mycket hög inflammatorisk aktivitet men ännu inte ådragit sig irreversibel funktionsnedsättning. Det är viktigt att i sådana fall komma igång snabbt med de första stegen i behandlingen för att minimera bestående skador. Om man överväger behandling med HSCT kan man med fördel ta kontakt med Dr Joakim Burman på Neurologiska Kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala (joachim.burman@akademiska.se) där man har störst erfarenhet av denna behandling i landet samt även deltar i en internationell studie som patienten eventuellt kan rekryteras till.

Sammanfattande kommentarer

Data från läkemedelsstudier de senaste åren talar entydigt i riktning åt att idag tillgängliga immunomodulerande behandlingar är betydligt mera effektiva under sjukdomens tidiga (skovvis förlöpande) skede. De långsiktiga effekterna av behandlingarna är emellertid fortfarande ofullständigt kända. Det är därför viktigt att patienter med misstänkt MS utreds aktivt vid de första tecknen på sjukdomen för att tidigt kunna säkerställa diagnos. Efter prognostisk värdering utifrån kliniska och MR-mässiga variabler bör därefter tidigt insättande av immunomodulerande behandling rekommenderas för alla patienter där utredningen entydigt talar för MS med skovvist förlöpande sjukdom. Vid progressiv debut bör behandling övervägas om det finns hållpunkter för inflammatorisk aktivitet på MR i form av kontrastladdande lesioner.

Referenser

Bomprezzi, R., D.T. Okuda, Y.J. Alderazi, O. Stuve, and E.M. Frohman, *From injection therapies to natalizumab: views on the treatment of multiple sclerosis*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2012. **5**(2): p. 97-104.

Buck, D. and B. Hemmer, *Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives*. Journal of neurology, 2011. **258**(10): p. 1747-62.

Katrych, O., T.M. Simone, S. Azad, and S.A. Mousa, *Disease-modifying agents in the treatment of multiple sclerosis: a review of long-term outcomes*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009. **8**(6): p. 512-9.

Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, Investigators AS. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):657-65.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(5):387-401.

Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT, Investigators DS. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.

Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, Group TT. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-56.

Killestein, J., R.A. Rudick, and C.H. Polman, *Oral treatment for multiple sclerosis*. *Lancet neurology*, 2011. **10**(11): p. 1026-34.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899-910.

Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014; 76: 802-12.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380: 1819-28.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380: 1829-39

Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, Kaufman M, Rose J, Greenberg S, Sweetser M, Riester K, O'Neill G, Elkins J. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1418-28.

Hauser, S.L., E. Waubant, D.L. Arnold, T. Vollmer, J. Antel, R.J. Fox, A. Bar-Or, M. Panzara, N. Sarkar, S. Agarwal, A. Langer-Gould, and C.H. Smith, *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(7): p. 676-88.

Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova I, Björck A, Fink K, Islam-Jakobsson P, Malmstrom C, Axelsson M, Vågberg M, Sundström P, Lycke J, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016:DOI 10.1212/WNL.0000000000003331.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234

Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, Vrethem M, Fredrikson S, Martin C, Sandstedt A, Ugglå B, Lenhoff S, Johansson JE, Isaksson C, Hagglund H, Carlson K, Fagius J. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1116-21.

Sandberg-Wollheim, M., D. Frank, T.M. Goodwin, B. Giesser, M. Lopez-Bresnahan, M. Stam-Moraga, P. Chang, and G.S. Francis, *Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis*. *Neurology*, 2005. **65**(6): p. 802-6.