

MS – en översikt

Vid sjukdomen MS, multipel skleros, föreligger en kronisk inflammation i det centrala nervsystemet. Trots att kunskapen om bakomliggande mekanismer för sjukdomen fortfarande i vissa stycken är bristfällig vet vi idag betydligt mer om sjukdomens natur och tillgången på sjukdomsmodulerande läkemedel har successivt ökat.

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 omkring 18 000 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 både debutera under barnaåren liksom i äldre 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. I genomsnitt på gruppnivå är livstiden förkortad med 5-10 år pga MS. Samhällskostnaden för MS är mycket hög relaterad till andra sjukdomar, där de direkta och indirekta kostnaderna uppskattades till nära 6 miljarder kronor år 2005 och dessa har ökat ytterligare sedan dess. 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. Sjukdomsmodulerande läkemedel för MS är dyra, men står endast för en mindre del av de totala kostnaderna.

Den inflammatoriska sjukdomsprocessen vid MS involverar 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 idag 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.

Sjukdomsförlopp och symptom

MS kan ha ett mycket skiftande sjukdomsförlopp. I stora drag kan man dock indela sjukdomen i tre huvudgrupper; skovvis, sekundär progressiv, och primär progressiv förlöpande MS. 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.

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 är tillståndet stabilt mellan skoven. Skovfrekvensen varierar kraftigt mellan individer men avtar som regel under sjukdomsförloppet. Med immunmodulerande behandling har den årliga skovfrekvensen reducerats från tidigare ca 1 per år till ca 1 skov var femte år. Generellt minskar skovfrekvensen med längre sjukdomsduration, men kronologisk ålder är möjligen en ännu viktigare faktor. På gruppnivå sjunker skovfrekvensen trefaldigt från 20 till 50 års ålder, vilket speglar den inflammatoriska aktiviteten under sjukdomen. Olika typer av infektioner kan bidra till att utlösa skov, men vanliga vaccinationer (t ex mot influensa och TBE) kan ges utan risk. Under graviditet, ffa under den senare delen, minskar risken för skov, medan risken ökar månaderna just efter att man fött sitt barn. Det finns också stöd för att hormonbehandling vid konstgjord befruktning kan öka risken för skov.

Symptomens karaktär avgörs av var i nervsystemet inflammation uppträder. Vanligast är känselstörningar (domningar), muslelsvagheter (pares) och synnervsinflammationer. 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. Det är därför viktigt att inte enbart förlita sig på kliniska mått för att värdera grad av inflammatorisk aktivitet.

Sekundär progressiv MS: Hos en majoritet av personer med skovvis MS övergår sjukdomen med tiden i sekundär progressiv MS, där symptomen gradvis försämras över tid utan att denna försämring kan förklaras av skov (även om pålagrade skov dock kan förekomma även i denna fas). Symptomen vid progressiv sjukdom rör ofta gångfunktionen, med tilltagande muskelsvagheter och domningar i benen. Tiden till start av sekundär progressiv MS varierar mycket från person till person, men är i genomsnitt ca 20 år och vanligen betydligt kortare hos individer med sen sjukdomsdebut.

Primär progressiv MS: En minoritet (ca 10-15%) insjuknar redan från sjukdomsstart med progredierande försämring utan skov, vanligen också här med symptom som drabbar gångfunktionen. Debutåldern är högre, >40 år, än för skovvis MS, och lika många män som kvinnor insjuknar med detta förlopp. Innan man ställer diagnosen primär progressiv MS är det viktigt att utesluta andra neurologiska sjukdomar med fortlöpande försämring som kan ge likartade symptom.

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv MS är ofullständigt kartlagda, men hos en andel förekommer behandlingsbar inflammation liknande den som ses vid skovvis MS. Även här är det således viktigt att inte enbart förlita sig på kliniska mått för att bedöma grad av behandlingsbar inflammation.

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

Diagnos

De nya diagnoskriterierna för MS från 2010 baseras i större utsträckning än tidigare på MR-undersökning och möjliggör att man ibland redan efter första skovet kan fastställa en MS-diagnos. Fortfarande bygger MS diagnosen på att sjukdomen uppvisar spridning i det centrala nervsystemet i tid och rum. Med detta menas att man med symptomen/skoven och MR-bilderna kan visa att minst två inflammatoriska härdar tidsmässigt uppkommer vid minst två skilda tillfällen. Till exempel kan först en synnervsinflammation och senare domning i en arm leda till MS-diagnos, men även enbart en synnervsinflammation om MR-undersökningen kan uppfylla kriteriet för spridning i tid och rum. Diagnostiskt är det viktigt att utesluta annan neurologisk sjukdom, där ffa två undersökningstekniker är viktiga: Analys av ryggmärgsvätska och MR. Vid ryggmärgsvätskeundersökningen letar man efter ett avvikande antikroppsmonster (förhöjda antikropps-nivåer och/eller oligoklonala IgG band), vilket är ett mycket vanligt fynd vid MS. På MR-bilderna kan man se de inflammatoriska förändringar, även kallade MS-plack, som uppträder i hjärna och ryggmärg. Om den första MR-undersökningen uppvisar minst 2 icke symptomgivande förändringar lokaliserade i någon av fyra områden (runt ventriklarna, i övergången mellan vit och grå substans, i hjärnstam eller lillhjärna, eller i ryggmärg) så uppfylls ”spridning i rum” och om både kontrastladdande och icke kontrastladdande MS härdar kan påvisas så uppfylls ”spridning i tid”. Föreligger inte kontrastladdande härdar vid MR undersökningen kan diagnoskriteriet uppfyllas om minst ett nytt MS plack kan påvisas vid ny MR-undersökning. Det finns ett flertal andra sjukdomstillstånd vars symptom kan likna MS, men MR kan vanligen skilja ut dessa från MS. Ett exempel är förträngning i halskotpelaren med tryck på ryggmärgen, som kan likna symptomen vid primär progressiv MS.

Utöver den rent diagnostiska nyttan har MR också blivit ett allt viktigare verktyg för att bedöma sjukdomsaktivitet, eftersom inflammation kan förekomma utan tydliga

skovsymptom. Även biomarkörer i ryggmärgsvätska kan användas för att bedöma sjukdomsaktivitet. Det är här framförallt bestämning av neurofilament-light (NF-L), som är av värde. NF-L är en nervskademarkör som stiger vid pågående nervskadande inflammation hos MS patienter. Eftersom ackumulerad nervskada är det som tydligast kan kopplas till permanent funktionsnedsättning kan NF-L bestämning vara betydelsefull för att värdera val av behandling när den kliniska och neuroradiologiska bilden inte är tydlig. Upprepade kliniska kontroller och MR undersökningar, eventuellt också med NF-L bestämning i ryggmärgsvätska, är viktigt, framför allt i det tidiga sjukdomsförloppet, för att bedöma om den sjukdomsbromsande behandlingen är tillräckligt effektiv.

Således kan MS-diagnosen nu baseras på MR-bilden i samband med det första skovet eller på uppföljande MR-undersökningar. Fördelen är att fördröjningen mellan diagnos och sjukdomsmodulerande behandling kan minimeras. Det är viktigt att tidigt ge information om MS-diagnosen, prognos och de olika behandlingsalternativen. Det kan också finnas behov av att i ett tidigt stadium sätta in symptomatisk behandling mot de ibland mångfacetterade symptomen. Tidig information motverkar även att patientens symptom misstolkas av andra vårdgivare, arbetsgivare, försäkringskassan med flera.

Orsaker

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

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 >100 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 beläggen för att

MS primärt är en autoimmun sjukdom. På sikt kan denna kunskap vara värdefull för utvecklingen av nya behandlingar och kanske även för att kunna skraddarsy behandlingen utifrån de sjukdomsdisponerande arvsanlag en MS-patient bär på.

Livsstil och omgivningsfaktorer: Kunskapen om faktorer i vår livsstil och omgivning som medverkar till uppkomst av MS har ökat på senare år. Till de främsta hör infektioner under uppväxten (eller kanske redan under fosterstadiet via infektioner som drabbar mamman), eftersom dessa bidrar med att forma vårt immunsystem. Den infektion som tydligast kan kopplas till ökad risk är infektion med Epstein-Barr-virus (EBV är ett virus i herpes-familjen som orsakar körtelfeber, men infektioner utan tydliga symptom är vanliga). Det har också visat sig att både rökning och passiv rökning är betydande riskfaktorer. Intressant nog är denna risk kopplad till HLA-typen (DRB1*1501), och sjukdomsrisk ökar mångdubbelt då de förekommer tillsammans. En liknande observation har gjorts vid ledgångsreumatism, men då med andra HLA-typer. Detta visar att en gemensam omgivningsfaktor (rökning) kan bidra till att en autoimmun sjukdom uppkommer, men att arvsanlag (HLA) avgör om inflammationen drabbar lederna eller nervsystemet. Mekanismen för detta är ännu okänd, men man kan spekulera i att kemiskt reaktiva ämnen i tobaksröken kan modifiera kroppsegna proteiner i luftvägarna så att de blir immunologiskt reaktiva eller på annat sätt bidrar till aktivering av immunceller. Det verkar också som att fortsatt rökning efter att sjukdomen brutit ut är förknippat med ett allvarligare sjukdomsförlopp. Det är därför viktigt att uppmana till rökstopp både för patienter med MS och personer som har ärftlig risk för MS. I sammanhanget är det viktigt att notera att rökfri tobak eller nikotin-ersättningsmedel inte har kunnat kopplas till förhöjd sjukdomsrisk, vilket stödjer att röken och inte nikotin i sig är sjukdomsdrivande. Ytterligare en faktor som har förknippats med ökad risk för MS är brist på solljusexponering och vitamin D. Solljus leder till aktivering av D-vitamin i huden och det är svårt att helt säkert veta om det är solljuset i sig eller D vitaminet som utövar en skyddande effekt. Möjligen kan det också vara så att brist på solljus/D-vitamin under uppväxten (eller redan under fosterlivet) kan leda till senare risk att insjukna i MS. Flera studier pågår för att se om tillskott av D-vitamin när sjukdomen väl brutit ut kan ha positiva effekter. 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.

Immunsystemet

En central del i sjukdomsprocessen vid MS är att vita blodkroppar från blodbanan periodvis passerar barriären mot centrala nervsystemet och går ut i nervvävnaden och angriper nervtrådar. Dessa omges av ett fettrikt skikt (myelin), som anses vara det primära målet för de vita blodkropparnas angrepp. Den akuta inflammationen kan skada blodhjärn-barriären och detta kan påvisas genom att kontrast läcker ut vid MR-undersökning. Inflammationen försvinner normalt efter någon eller några veckor varefter en läkningsprocess 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. Även om nervfunktionen återkommit kan man vid till exempel infektioner med feber återfå de symptom som man hade vid skovet. Dessa så kallade pseudo-skov beror på att funktionen hos de skadade nervtrådarna är känslig även för små förändringar av kroppstemperaturen. Många personer med MS upplever också en generell försämring vid varm omgivningstemperatur. De som upplever mycket sådana symptom kan använda kylväst under sommarhalvåret.

Grunden för att immunsystemets celler angriper myelinet är inte känd. Förekomst av vita blodkroppar som reagerar mot myelin är i sig inte ett specifikt sjukdomsfenomen, eftersom sådana celler kan ses även hos friska. Det som skiljer sig hos MS-patienter verkar snarare vara att reglerande mekanismer i immunsystemet är för svaga för att hålla de myelinreaktiva cellerna i schack. För immunsystemet är det en svår balansgång att å ena sidan försvara organismen mot olika typer av ständigt föränderliga infektionsbärande virus och bakterier och å andra sidan undvika att reagera mot den egna kroppens vävnader. Ur ett evolutionärt perspektiv är det rimligt att anta att de arvsanlag som idag främjar uppkomsten av autoimmuna tillstånd under tidigare generationer utgjorde en överlevnadsfördel, eftersom infektioner under större delen av människans historia varit det dominerande hotet mot vår existens. I det perspektivet kan autoimmuna sjukdomar kanske ses som det pris människan får betala för att vi har utvecklat ett effektivt försvar mot infektioner. Detta stöds av att vissa studier visat att patienter med MS har mindre risk för infektioner. Eventuellt gäller detta även risk för tumörsjukdomar, där immunsystemet också har en viktig funktion. Tillsammans gör detta att man på goda grunder kan anta att de immunologiska mekanismer som är relevanta vid MS är intimt förknippade med immunsystemets normala (och livsviktiga) funktioner. Detta försvårar möjligheten att utveckla rent botande behandlingar och förklarar varför högeffektiva sjukdomsbromsande behandlingar ibland är förknippade med ökad risk för opportunistiska infektioner.

Sjukdomsmodulerande behandlingar

Sedan lång tid har man vid funktionspåverkande skov behandlat med kortison. Korta behandlingar med höga doser i tablettform eller intravenöst kan i vissa fall leda till att skovsymptomen försvinner snabbare. Det finns också studier som visar att behandling med högdos-kortison som upprepas månatligen kan ha en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Vid svåra, funktionspåverkande skov som inte svarar på behandling med pulskur kortison bör plasmaferes övervägas.

Med sjukdomsmodulerande 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 det-

ta synsätt inte kan appliceras. Det är istället viktigt att göra en sammanvägd bedömning av många olika faktorer för att på bästa sätt försöka skräddarsy behandlingen efter den enskilda individens behov och att involvera denne i beslutsprocessen.

Nedan ges en kort övergripande sammanfattning över nu tillgängliga sjukdomsmodulerande behandlingar. Mer detaljerad information ges i kapitel 4, samt under läkemedelsavsnittet på MS Sällskapets hemsida (<http://www.mssallskapet.se/Lakemedel.html>).

Betainterferon (IFN β): IFN β har sedan mitten av 1990-talet använts som sjukdomsbromsande behandling vid skovvis MS och har länge ansetts som ett förstahandspreparat. I Sverige finns idag fyra olika IFN β -preparat, som i princip är samma substans; Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif. 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. IFN β minskar risken för skov med omkring 30% på gruppnivå, men effekten kan på individnivå vara både bättre och sämre. Omkring hälften av dem som startar behandling med IFN β uppvisar behandlingssvikt, definierat som nya skov och/eller fortsatt inflammatorisk sjukdomsaktivitet synlig på MR, inom 2 år. Det är därför viktigt att noggrant utvärdera behandlingseffekten med upprepade MR och kliniska kontroller, ev också med NF-L bestämning i ryggmärgsvätska. Ett problem med IFN β är att vissa personer efter några års behandling utvecklar antikroppar mot medicinen, vilket minskar behandlingseffekten. Förekomst av dessa antikroppar kan kontrolleras med blodprov och bör regelmässigt genomföras efter ett och två års IFN β -behandling för att undvika onödig medicinering

Glatirameracetat (Copaxone): Copaxone är liksom IFN β ett injektionspreparat, som tas dagligen i underhudsfettet. Copaxone består av molekyler där basiska aminosyror (byggestenar för proteiner) slumpvis blandats. Man tror att behandlingen i viss grad vänjer immunsystemet vid myelinlika ämnen. Copaxone ger ett likvärdigt behandlingsresultat som IFN β , men är i motsats till IFN β inte förknippad med utveckling av antikroppar mot läkemedlet. Det är vanligt med smärta och hudreaktioner vid injektionerna. Eftersom effekten på sjukdomsaktivitet är måttlig är det viktigt att utvärdera behandlingseffekten på liknande sätt som för IFN β .

Natalizumab (Tysabri): Tysabri lanserades 2006 för behandling av skovformad MS, främst för patienter som uppvisat otillräcklig effekt på IFN β eller Copaxone. Tysabri är en monoklonal antikropp som blockerar molekylen VLA-4 på vita blodkroppar, vilket gör att dessa inte längre kan migrera ut från blodkärlen ut i nervvävnaden. Behandlingen har visats sig vara betydligt mer effektiv än tidigare MS behandlingar (IFN β och Copaxone). I det svenska uppföljningsregistret över omkring 2500 behandlade patienter (ca 1500 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 en gång per månad och tolereras väl hos det stora flertalet. Tyvärr medför behandlingen

en ökad risk för en potentiellt dödlig virusinfektion (PML). Genom att testa för om man kan vara bärare av det virus (JC virus) som orsakar PML kan man bedöma risken för att få infektion 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 som kan vara bärare av JC virus, framförallt de med höga antikropps nivåer för JC virus, ska man noggrant överväga risk/nytta med fortsatt behandling. Riskpatienter för PML utgörs av de som är JC virus antikroppspositiva (ffa de med höga antikropps nivåer), de som behandlats med immunosuppressiv behandling (cellgifter) och de som behandlats med Tysabri under >2 års tid.

Fingolimod (Gilenya): Gilenya är en tablettbehandling för skovvis MS som lanserades 2011. Behandlingen blockerar sfingosin-1-fosfat signalering på vita blodkroppar, vilket medför att färre sjukdomsdrivande vita blodkroppar cirkulerar i blodet och kan nå hjärnan och ryggmärgen. De studier som hittills gjorts visar att Gilenya har en bättre sjukdomsbromsande effekt än IFNb. Behandlingen medför i viss grad ökad risk för infektioner, varav vissa i sällsynta fall kan vara mycket allvarliga, samt vid insättningen risk för hjärtarytmier, vilket gör att första dosen skall tas under hjärtövervakning. Behandlingen är främst avsedd för patienter med svårare sjukdom eller otillräcklig svar på IFNb eller Copaxone.

Alemtuzumab (Lemtrada): Lemtrada lanserades i Sverige 2014 för behandling av skovvis MS. Behandlingen är den första som bygger på principen för induktion snarare än underhållsbehandling, med vilket man menar en behandling som trots att den ges kortvarigt ger 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 30%), men mer sällsynt även potentiellt allvarlig påverkan av njurarnas och blodplättarnas funktion. Regelbunden månadsvis uppföljning av blodprover under minst 4 år efter sista infusionen är därför obligatorisk. Behandlingen bör begränsas till personer med hög inflammatorisk sjukdomsaktivitet, företrädesvis tidigt i sjukdomsförloppet och till de som inte svarat på eller tolererat annan MS behandling.

Dimethylfumarat (Tecfidera): Tecfidera är en tablettbehandling för skovvis MS som lanserades i Sverige under 2014. Läkemedlet agerar inflammationshämmare på immunsystemet och kan möjligen även ha cellskyddande egenskaper. Ett liknande läkemedel (Fumaderm) har under lång tid använts för behandling av psoriasis, ffa i Tyskland. Effekten förefaller ligga minst i nivå eller bättre än den som IFNb och Copaxone har. Biverkningar med ansiktsrodnad och magtarmsbesvär är vanligt förekommande vid insättning av behandlingen. Beskedlig leverpåverkan kan också förekomma.

Teriflunomid (Aubagio): Aubagio är liksom Tecfidera en i Sverige nyligen godkänd tablettbehandling för skovvis MS. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, har dock inte godkänt att behandlingen ska ingå i den allmänna läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet hämmar också och aktivering av vissa vita blodkroppar och bygger på en tid-

gare godkänd behandling för ledgångsreumatism (leflunomid, Arava). De studier som har gjorts i MS visar att läkemedlet generellt har en låg risk för allvarliga biverkningar och en effekt som ligger i nivå med IFNb och Copaxone. Vanliga biverkningar utgörs av lättare magtarmsbesvär, lättare håravfall samt beskedlig leverpåverkan.

Rituximab (Mabthera): Mabthera är en antikroppsbehandling som slår ut B celler baserat på att dessa binder till proteinet CD20 på cellernas yta. Den är i Sverige godkänd för behandling av blodcancer (lymfom) och ledgångsreumatism. Det kliniska utvecklingsprogrammet för MS har på rent kommersiella grunder avbrutits till förmån för nyare versioner av CD20 bindande antikroppar (ocrelizumab, ofatumumab). De fas II studier som har gjorts med Mabthera i MS visar en mycket god effekt på MR-baserade mått på sjukdomsaktivitet och den kan därför övervägas om andra, för MS godkända, behandlingar bedöms som mindre lämpliga. Det är då viktigt att informera patienten om skälen för detta.

Högdosbehandling med stamcellsstöd (HSCT): Det som ibland kallas benmärgstransplantation, men egentligen bör benämnas högdosbehandling med stamcellstöd, 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 hittills ett femtiotal behandlingar utförts. Vid behandlingen tar man först tillvara och fryser ned blodstamceller. Man slår sedan ut benmärgen med höga doser av cellgifter. Genom att ge tillbaka stamcellerna 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 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.

Behandling vid progressiv MS: Övertygande dokumentation för effekter av läkemedel för skovvis MS på progressiv sjukdom saknas till stora delar. De studier som gjorts för IFNb och Copaxone visar på avsaknad av, eller mycket marginell, effekt på progressionen av funktionsförlusten, och studier av Gilenya och Tysabri vid progressiv sjukdom pågår. Därmed finns för närvarande inte någon säkerställd effektiv sjukdomsmodulerande behandling för patienter med primär eller sekundär progressiv MS. Det är dock rimligt att starkt överväga behandling hos patienter som uppvisar tecken till behandlingsbar inflammation i form av pålagrade skov, kontrastladdande eller nytillkomna MR plack och/eller förhöjt NF-L i ryggmärgsvätska. Som ett exempel visade en randomiserad placebo-kontrollerad studie med Mabthera i primärprogressiv MS en signifikant behandlingseffekt i den undergrupp som vid inklusion var 50 år eller yngre och som hade minst ett kontrastladdande plack på MR.

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 spasti-

citet, 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 symptom bilden vid MS är komplex och varierar mycket från person till person, men även att behovet hos enskilda patienter varierar över tid, är det viktigt med ett teambaserat omhändertagande med tillgång till fysio- och arbetsterapi, kurator och neuropsykolog. Ibland kan det också föreligga behov av mer specialiserad kompetens, t ex inom sexologi, gastroenterologi eller psykiatri. Ofta kan kombinationer av olika rehabiliteringsformer behövas; egen träning, öppenvårdsrehabilitering och ibland avgränsad slutenvårdsrehabilitering, i vilket så kallad klimatrehabilitering inkluderas. Liksom för den läkemedelsbaserade behandlingen är det viktigt att skraddarsy de rehabiliteringsåtgärder som vidtas efter den enskilde patientens behov och förutsättningar, men också med ett uttalat mål om att den som blir föremål för rehabilitering ska uppnå en hög grad av aktiv medverkan. Detaljerad information om rehabilitering vid MS ges i kapitel 6.

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 nya läkemedel som om de insätts i tidigt skede i grunden ändrar sjukdomens förlopp. Samtidigt lever 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 för 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.