

Multipel skleros – nu och i framtiden

Neuro Stockholm, ABF-huset 2 december 2019

Susanna Hallberg

Biträdande överläkare, specialist i neurologi; Neurologkliniken, Danderyds Sjukhus AB

Doktorand; Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Karolinska Institutet Danderyds sjukhus

Ledamot, Svenska MS-sällskapet

Multipel skleros – nu och i framtiden

- Kort om MS
- Aktuella och kommande behandlingar vid MS
- Infektioner och MS
- Forskning om immunpåverkan
- MS och vaccinationer
- Graviditet och amning

Ställ frågor!

Multipl skleros - bakgrund

- Drabbar 2 på 1000
- Nästan 20 000 personer med MS-diagnos i Sverige
- Vanligaste insjuknandeålder mellan 20 och 40 år
- Kan debutera i alla åldrar, men ovanligt med aktiv inflammation över 65 år
- Mer än dubbelt så vanligt hos kvinnor än män

Multipel skleros - bakgrund

- Inflammationer i det centrala nervsystemet: storhjärnan, lillhjärnan, hjärnstammen, ryggmärgen, synnerver
- Typiskt mönster av spridda inflammatoriska förändringar med åtföljande ärrbildning, skleros, i nervvävnaden
- Immunsystemet angriper myelinskiktet runt nervtrådar
- I likhet med andra autoimmuna sjukdomar bidrar både ärftlighet och miljöfaktorer till sjukdomsrisken

Multipel skleros - bakgrund

- Ärftliga faktorer
 - Enäggstvillingar 30% risk
- Miljöfaktorer
 - Nord-sydgradient
 - D-vitamin (foster?)
 - Virusinfektioner (Epstein-Barr-virus – körtelfeber)
 - Alkoholkonsumtion i tonåren
 - Övervikt i tonåren
 - **Rökning – risk för försämring efter diagnos**

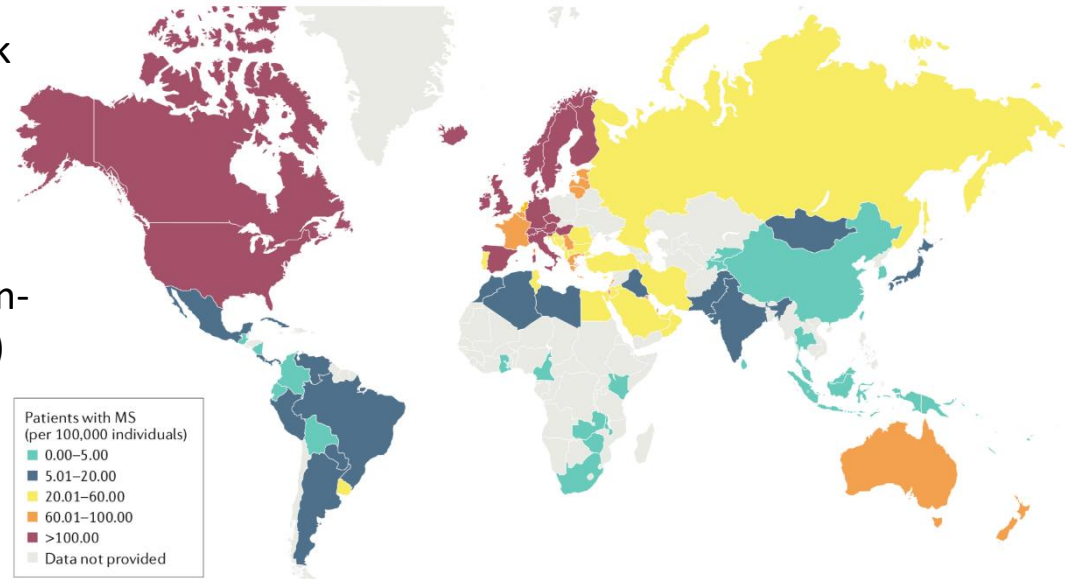


Fig. 2 | **Worldwide prevalence of MS.** The prevalence of multiple sclerosis (MS) varies between countries. In general, the prevalence of MS is higher in countries of higher latitude and in Western countries. The MS International Federation's Atlas of MS, 2013.

Behandling vid MS

1. Sjukdomsmodifierande behandling - immunmodulerande

Påverkar vita blodkroppar via olika mekanismer, till exempel:

- Tysabri® som förhindrar passage av vita blodkroppar över blod-hjärnbarriären
- Mavenclad®, Aubagio®, Lemtrada®, Tecfidera® som minskar antalet B- och T-lymfocyter som cirkulerar i blodet
- Mabthera® (off-label) och Ocrevus® som tar bort alla cirkulerande B-lymfocyter i blodet
- Gilenya® som låser in mogna lymfocyter i lymfkörtlar

2. Behandling av symptom t ex nervsmärta, ökad muskelspänning (spasticitet), urinträngningar, fatigue, till exempel:

- Gabapentin, Baklofen, Tolterodin, Modafinil

Nuläge: behandlingar vid MS

Procentuell andel av aktiva patienter per behandlingstyp och län (utan ingen beh. & saknas uppgift)
Interferon (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia), Copaxone, Tysabri, Gilenya, Mabthera, Tecfidera, Övriga (all annan behandling)



Fig. 1 Ex: Avonex, Betaferon, Rebif

Susanna Hallberg MS - Nu och i framtiden

Ex stamcellsbehandling, Mavenclad, Lemtrada, Ocrevus

2 december 2019

Kommande behandlingsalternativ

Ofatumumab, anti-CD20-behandling

- Injektion ofatumumab i fettväven (subkutan) 1 gång per månad
- Tar bort cirkulerande B-lymfocyter i cirkulationen (samma mekanism som Mabthera och Ocrevus)
- Visat effekt vid MS på sjukdomsaktivitet, sjukdomsmarkörer och neurologisk funktion
- Större studie pågår för att utvärdera säkerhet vid långtidsbehandling
- Tidigare godkänt som Arzerra® för blodcancer

Kommande behandlingsalternativ

Mayzent®

- Siponimod (likartad mekanism som Gilenya men mer specific verkan), tablett
- Godkänd i USA för sekundärprogressiv MS med sjukdomsaktivitet (skov eller magnetkameraaktivitet)
- Positivt utlåtande av europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 15/11

Ponesimod

Ozanimod

- Tillhör samma grupp som Gilenya och Mayzent, pågående studier vid skovvist förlöpande MS före godkännande

Kommande behandlingsalternativ

Masitinib, Ebrutinib

- Brutons tyrosinkinashämmare - ny verkningsmekanism vid MS
- Påverkar signaleringen i B-lymfocyter och makrofager, två typer av vita blodkroppar
- Har visat effekt i små studier
- Tablettform
- Större studier på gång för att finna optimal dos och för säkerhet

MS-behandling och risk för infektioner

- All MS-behandling innebär ökad risk för infektioner pga lägre nivåer av vita blodkroppar eller antikroppar
- Viss MS-behandling innebär sämre vaccinsvar
- Infektioner kan leda till:
 - Pseudoskov
 - Lång tid för återhämtning
 - Infektionsutlösta skov (ovanligt)
 - Uppehåll i behandlingen

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies

Gustavo Luna, MSc; Peter Alping, MD; Joachim Burman, MD, PhD; Katharina F Jan Hillert, MD, PhD; Annette Langer-Gould, MD, PhD; Jan Lycke, MD, PhD; Per Anders Svenningsson, MD, PhD; Magnus Vrethem, MD, PhD; Tomas Olsson, M

IMPORTANCE Although highly effective disease-modifying therapies (MS) have been associated with an increased risk of infections vs interferon beta and glatiramer acetate (GA), the magnitude of poor well established in real-world populations. Even less is known about with rituximab, which is extensively used off-label to treat MS in S

OBJECTIVE To examine the risk of serious infections associated with treatments for MS.

Key Points

Question What is the risk of infections in association with different disease-modifying treatments for multiple sclerosis?

Findings This nationwide cohort study found that patients with multiple sclerosis are at a generally increased risk of infections, and this risk is partly dependent on the choice of treatment. The rate of infections was lowest with injectable therapies; among newer treatments, use of rituximab was associated with the highest rate of serious infections but less use of herpes antiviral medications compared with fingolimod and natalizumab.

Meaning Per the results of this study, physicians and patients should be aware of infection risks associated with newer multiple sclerosis treatments and perhaps particularly anti-CD20 therapies.

MS-forskning om immunpåverkan

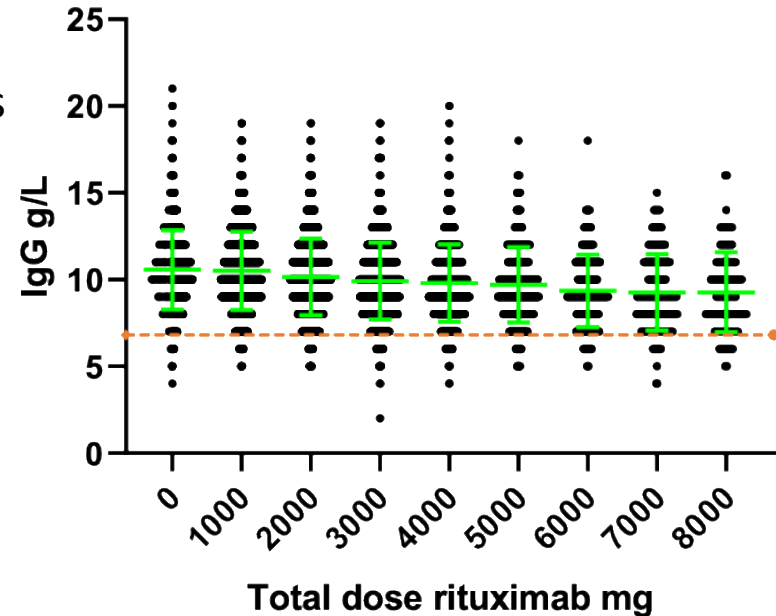
Mabthera (rituximab), anti-CD20-behandling

- vanligaste MS-behandlingen i Sverige idag
- 45% av alla med pågående behandling, totalt 5000 st
- off-labelpreparat, inte registrerat för MS

- Insamling av data om dos, intervall, låga nivåer av antikroppar (immunglobuliner)
- Samarbete med Danderyd, Karolinska, Sahlgrenska, Umeå och Östersund

MS-forskning om immunpåverkan

- Sjunkande nivåer av immunglobuliner sågs med ökad dosering och behandlingstid
- Hypogammaglobulinemi uppträdde vid något tillfälle hos 9%
- Genomsnittlig behandlingstid 2,5 år
- Jämförelse med infektionsregister och förskrivning av läkemedel vid infektion



MS och vaccinationer

- Nya rekommendationer framtagna nationellt och internationellt
- MS-behandling kan leda till att infektioner blir allvarigare
- Vaccinering ska övervägas innan MS-behandling påbörjas
- Men ibland medicinska skäl att påbörja behandling före vaccinering!



MS och vaccinationer

- Kontroll av immunitet för, ev vaccinera:
 - Pneumokocker
 - Hepatit B
 - Difteri
 - Stelkramp
 - Vattkoppsvirus

- Rekommendation om att vaccinera för
 - TBE
 - Influensa årligen

MS och levande vaccin

- Levande vaccin innehåller försvagade sjukdomsalstrare
- Kan orsaka infektion vid nedsatt immunförsvar.
 - Mässling, påssjuka, röda hund
 - Vattkoppsvirus, bältros
 - Gula febern
 - Tuberkulos
 - Rotavirus (drickbart vaccin)
 - Tyfoid (drickbart vaccin)
- Levande vacciner ska inte ges vid pågående MS-behandling, med undantag för interferoner (ex. Avonex, Rebif) och Copaxone.
- Efter avslutad behandling kan levande vaccin ges efter minst 6 månader och med normala nivåer av vita blodkroppar (gäller Tecfidera, Gilenya, Aubagio)

MS-behandling och vaccin

- Avdödade vaccin: ex poliovaccin
- Komponentvaccin: ex pneumokockvaccin
- Toxoidvaccin: ex stelkrampsvaccin

- Dessa vacciner är ofarliga att ge under MS-behandling
- MS-behandlingen kan göra att immunsvaret blir sämre och vaccinet får sämre effekt

MS-behandling och vaccin

Tysabri:

- Avdödade vacciner kan ges
- Inte studerat om fullgott immunsvår fås, små studier visar ett nära normalt immunsvår efter vaccination

Mabthera, Ocrevus (anti-CD20-behandling)

- Vaccinsvaret sannolikt lägre eller uteblir
- Vaccin bör ges så långt efter föregående dos som möjligt och då B-lymfocyter börjat återkomma
- Efter vaccination bör det gå minst 4 veckor innan nästa behandlingsdos ges

MS-behandling och vaccin

Lemtrada, Mavenclad

- Avdödat vaccin kan ges men immunsvaret svagare innan vita blodkroppar återhämtat sig. Kontroll av B- och T-lymfocyter kan göras innan vaccination ges, minst 12 månader bör gå.
- Vaccin före start av behandling kan göra att immunsvaret försvagas efter behandlingen

Graviditet och amning

- Risk för sjukdomsaktivitet vid graviditet och amning:
 - Ökad risk för skov efter förlossningen
 - Visst skydd mot skov vid helamning
 - ”Flaring up” vid avslut av Tysabri och Gilenya
- Viktigt att planera och diskutera inför önskad graviditet
- Läkemedel som kan användas under graviditet och amning:
 - Interferoner (Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif)
 - Copaxone
- Läkemedel som kan vara fosterskadande:
 - Gilenya
 - Aubagio

Graviditet och amning

- **Tysabri** har använts under graviditet efter övervägande
- Viss risk för lägre födelsevikt hos barnet och övergående brist på röda blodkroppar och blodplättar då behandling givits i tredje trimestern.
- Tysabri ges inte under amning

- **Mabthera** försvinner ur kroppen inom ett par månader, halveringstiden är 21 dagar. Enligt FASS skydd mot graviditet i 12 månader.
- Lokal rekommendation att skydda mot graviditet i 3 månader.
- Fallrapporter om amning under Mabtherabehandling har inte visat någon påverkan på barnet, behöver studeras närmare

Graviditet och amning

- Vid **Mavenclad** ska graviditet undvikas i 6 månader efter den sista dosen.
- Vid **Lemtrada** ska graviditet undvikas i 4 månader efter senaste dos

Tack för er uppmärksamhet!