

Ingrid Kvendset Fiske

# Likheter og forskjeller i virkning og bivirkning hos virkestoffene alemtuzumab og interferon $\beta$ -1a i behandling av attackvis multippel sklerose

Bacheloroppgave i kjemi

Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen

April 2020



Ingrid Kvendset Fiske

# **Likheter og forskjeller i virkning og bivirkning hos virkestoffene alemtuzumab og interferon $\beta$ -1a i behandling av attackvis multippel sklerose**

Bacheloroppgave i kjemi  
Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen  
April 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for kjemi



Kunnskap for en bedre verden



## Sammendrag

Multippel sklerose er en alvorlig, inflammatorisk sykdom hvor pasienten får nedsatt neurologisk funksjonalitet og levetiden blir ofte drastisk forkortet. Det eksisterer ingen medisinsk behandling som kurerer multippel sklerose, men det eksisterer legemidler som hindrer symptomene og derved øker livskvaliteten og levetiden til pasienten. Multippel sklerose deles inn i typer ut ifra sykdomsforløp, og deles inn i attackvis, primærprogressiv, sekundærprogressiv, attackprogressiv og progressiv-attackvis. Attackvis multippel sklerose kan behandles med flere forskjellige legemidler som for eksempel Lemtrada<sup>®</sup> (virkestoff: alemtuzumab) og Rebif<sup>®</sup> (virkestoff: interferon  $\beta$ -1a) som blir diskutert her. Spørsmålene som blir tatt opp er: Kan legemidler utsette sykdomsforløpet? Hvordan virker legemidlene i menneskekroppen og på sykdommen? Hvilke bivirkninger kan legemidlene gi?

# Innholdsfortegnelse

<b>1. Innledning .....</b>	<b>1</b>
1.1 Sykdomsforløpet og mekanismen i multippel sklerose.....	2
1.2 Mekanismen i immunforsvaret i forhold til multippel sklerose.....	5
1.3 Interferon $\beta$ -1a, virkestoffet i Rebif®.....	5
1.4 Produksjon av virkestoffet interferon $\beta$ -1a i Rebif®.....	7
1.5 Alemtuzumab, virkestoffet i Lemtrada®.....	8
1.6 Produksjon av virkestoffet alemtuzumab i Lemtrada® ved hybridoma-teknikk.....	9
<b>Diskusjon.....</b>	<b>10</b>
<b>Konklusjon.....</b>	<b>16</b>
<b>Litteratur.....</b>	<b>17</b>

## 1. Innledning

Multipel sklerose (MS) er en autoimmun sykdom hvor immunforsvaret angriper nervesystemet. Personer med MS blir hardt preget av sykdommen og levetiden forkortes med 10 til 15 år sammenlignet med forventet levetid i Norge.<sup>1</sup> Multipel sklerose i en pasient oppdages ved at pasienten besøker fastlege, og dersom fastlegen mistenker MS blir pasienten henvist til nevrolog. MRI (magnetic resonance imaging), nevrologisk undersøkelse, synsstimuleringstest og ryggmargsvæskeprøve er metoder som brukes i diagnostisering av MS i pasienter. MRI brukes til å se etter skader og arrdannelse i hjerne og ryggmarg. Nevrologisk undersøkelse og synsstimuleringstest gjennomføres for å vurdere bevegelser, koordinasjon, balanse og forsinkelser i reflekser. Ryggmargsvæskeprøven blir analysert for å sjekke om ryggmargsvæsken er frisk.<sup>2</sup>

Forskjellige typer multipel sklerose trenger forskjellige behandlinger. Attakkvis MS er ofte den første MS-diagnosen som utvikles hos en pasient. Attakkvis MS kan enten ha full gjenvinning av funksjonalitet eller få en viss grad av permanent nedsatt funksjonalitet. Mellom angrep (nevrologiske forstyrrelser over 24 timer) har ikke sykdommen progresjon i attakkvis MS. Over flere år vil attakkvis MS utvikles til progressiv MS.<sup>3</sup> Problemstillingen som diskuteres er av virkestoffene alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a som brukes i behandling av attakkvis MS, og er formulert som følgende:

*Hvordan virker alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a i kroppen på de som har attakkvis multipel sklerose, og hvilke forskjeller er det mellom virkestoffene i forhold til bivirkninger og virkning?*

Multipel sklerose ble oppdaget av Jean-Martin Charcot i 1868.<sup>4</sup> Siden 1990 har mange effektive legemidler blitt utviklet og godkjent til bruk i behandling av MS.<sup>5, 6</sup> I 1990 døde 20 000 MS-pasienter, og i 2012 døde 12 000 MS-pasienter på verdensbasis. Nedgangen i dødsfall av MS-pasienter kan tyde på at MS-legemidler tatt i bruk etter 1990 fungerer bedre til behandling av MS.<sup>7</sup> I 2013 hevdet MS International Federation gjennom studiet Atlas of MS at omtrent 2,3 millioner mennesker i verden har multipel sklerose.<sup>8</sup> En ny studie publisert i 2019 av Neurology hevder derimot at tallet til Atlas of MS er underestimert, og at flere mennesker er rammet av sykdommen på verdensbasis.<sup>9</sup> I 2018 meldte MS-forbundet i Norge at over 12 000 mennesker i Norge har multipel sklerose, og at det blir diagnostisert mellom 500 til 550 nye MS-pasienter hvert år. Trøndelag og Møre og Romsdal har en høyere forekomst av MS-pasienter enn resten av landet. Forskere vet ikke grunnen til at enkelte fylker har større

forekomst av MS-pasienter enn andre. Forskere antar det delvis skyldes forbedret kartleggingsmetoder, oppfølging og behandling av MS.<sup>10</sup>

Det er mye forskning på behandlingsmetoder og legemidler til bruk i behandling av multippel sklerose. Siden ingen har funnet en medisinsk behandling som kurerer MS, behandles MS-pasienter med legemidler som skal bremse sykdommen. De fleste legemidlene i behandling av MS har i oppgave å dempe og forhindre angrepet fra immunforsvaret.<sup>5,6</sup> Dagens MS-legemidler deles inn i forskjellige kategorier; selvadministrerende injeksjonsmiddel, orale legemidler og sykehusadministrerende infusjonsmiddel. Rebif<sup>®</sup> er selvadministrerende injeksjonsmiddel, mens Lemtrada<sup>®</sup> er sykehusadministrerende infusjonsmiddel.<sup>11</sup> Interferon  $\beta$ -1a er virkestoffet i Rebif<sup>®</sup>, men i tillegg er andre varianter av interferon  $\beta$  brukt som virkestoff i MS-legemidlene Avonex<sup>®</sup> og Betaseron<sup>®</sup>.<sup>12-14</sup> Interferon  $\beta$ -1a blir også brukt i legemidler til behandling av andre sykdommer som for eksempel hepatitt (leverbetennelse). Legemiddel mot hepatitt med interferon  $\beta$ -1a som virkestoff skal testes ut i behandling mot Covid-19 sammen med HIV-behandling.<sup>15</sup> Lemtrada<sup>®</sup> er utviklet for behandling av MS fra legemidlene Campath<sup>®</sup> og MabCampath<sup>®</sup> som brukes i behandling av B-celle kronisk lymfatisk leukemi. Alemtuzumab er virkestoffet i Lemtrada<sup>®</sup>, Campath<sup>®</sup> og MabCampath<sup>®</sup>.<sup>16-18</sup>

Avsnitt 1.1 omhandler sykdomsforløpet og mekanismen i multippel sklerose. Avsnitt 1.2 omhandler mekanismen i immunforsvaret i forhold til MS. I avsnitt 1.3 og 1.5 presenteres legemidlene med virkestoffene interferon  $\beta$ -1a (Rebif<sup>®</sup>) og alemtuzumab (Lemtrada<sup>®</sup>) og hvordan de virker i menneskekroppen. I avsnitt 1.4 og avsnitt 1.6 blir produksjon av interferon  $\beta$ -1a og alemtuzumab beskrevet kort. Under avsnitt 2 blir virkninger og bivirkninger og forskjellene mellom alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a diskutert.

### 1.1 Sykdomsforløpet og mekanismen i multippel sklerose.

Multippel sklerose er en inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet som fører til skader på sentralnervesystem som for eksempel demyelinisering. Myelin er et isolerende lag som ligger rundt nervetråder og bidrar til at nervesignaler sendes raskt ut i kroppen.<sup>5</sup> Demyelinisering er at myelinet rundt nervetråder blir skadet og ødelagt. Celleutløperen som leder nerveimpulser fra en nervecelle kalles akson, og kan bli skadet som en konsekvens av demyeliniseringen.<sup>19</sup> Demyeliniseringen kommer fra inflammasjon, som er alle reaksjoner som skal beskytte kroppen fra antigen. Antigen er molekyl som er i stand til å utløse en immunrespons, og kan være et virus, makromolekyl, en bakteriell cellevegg eller individuelt protein.<sup>20</sup> Når



antigenpresenterende celler, som B-celler og dendrittiske celler, markerer det de tror er antigen, kan inflammasjon oppstå. I et friskt sentralnervesystem kan inflammasjon merkes som for eksempel feber, mens immunsystemet fjerner uønskede bakterier, makromolekyler og virus. I MS-pasienter vil inflammasjon oppstå i sentralnervesystemet selv om sentralnervesystemet ikke trenger beskyttelse.<sup>21</sup> Inflammasjon i MS-pasienter omtales som reaksjoner som medfører nevrologisk forstyrrelser.<sup>22</sup>

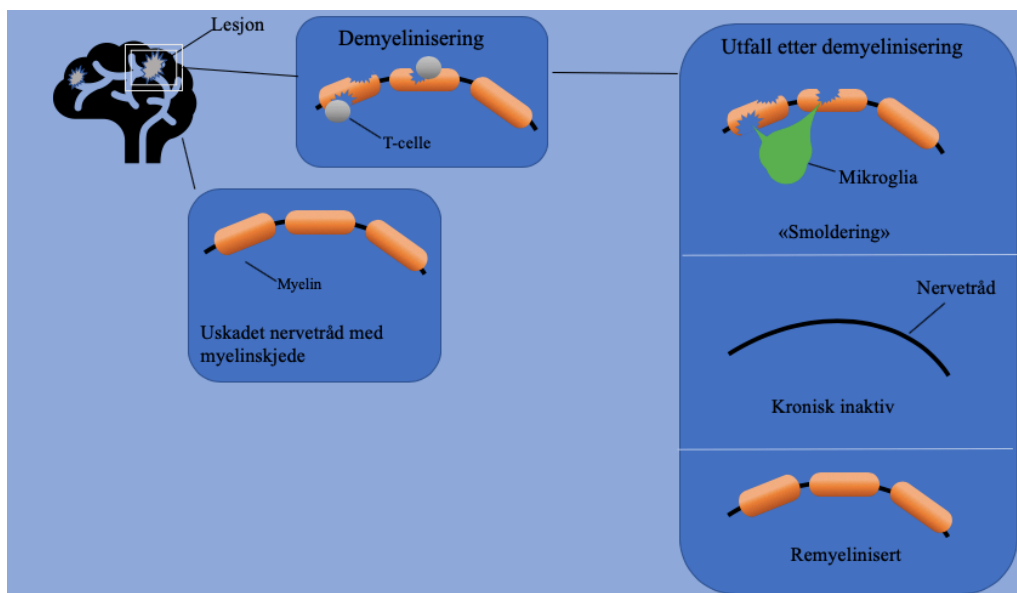
Når B-celler og dendrittiske celler markerer antigen, settes en reaksjon i gang for å kvitte seg med antigenet.<sup>22</sup> Antigenpresenterende celler er mer aktive hos MS-pasienter. Under attack øker mengden dendrittiske celler i MS-pasientene.<sup>23-25</sup> B-celleaktiviteten er også forhøyet i MS-pasienter og fungerer ikke som i et friskt immunsystem. B-cellene produserer antistoffer som er beskyttelsesproteiner som binder seg til spesifikke antigen.<sup>20</sup> I MS-pasienter kan antistoffene produsert fra B-cellene binde seg til myelinet og myelinet blir ødelagt. I menneskekroppen eksisterer det celler som danner myelinskjeder, men i MS-pasienter fungerer ikke disse cellene optimalt.<sup>19</sup> Samtidig som B-celler produserer antistoffer, kan de aktivere celler som angriper infiserte vertsceller. Konsekvensen av feil og forhøyet B-celleaktivitet er inflammasjon som kan lede til demyelinisering, som er svært vanlig hos MS-pasienter.<sup>26, 27</sup>

Det er T-cellene sin oppgave å ødelegge markerte antigen og T-cellene deles inn i cytotoksiske T-celler og T-hjelpeceller. Cytotoksiske T-celler har i oppgave å ødelegge infiserte vertsceller, mens T-hjelpecellene reagerer med makrofager og skiller ut små proteiner.<sup>20</sup> I MS-pasienter vil T-celler bidra i ødeleggelsen av myelinet rundt nervetråder siden en del av myelinet er markert som antigen.<sup>5</sup> T-celler krysser ikke blod-hjernebarrieren i friske mennesker, men hos MS-pasienter kan CD4+ T-hjelpeceller og cytotoksiske CD8+ T-celler funnet i lesjoner i sentralnervesystemet. Det vil si at T-celler kommer seg inn til sentralnervesystemet i MS-pasienter.<sup>21, 28</sup> CD4+-celler i MS-pasienter skiller ut Th1- og Th17-celler som øker inflammasjonen og dermed demyeliniseringen i MS-pasienter. CD4+-celler kan også utskille Th2-celler som reduserer inflammasjonen.<sup>22, 24</sup> CD8+-celler bidrar i ødeleggelse av aksoner og glia-celler i MS-pasienter.<sup>28</sup> MS-legemidler som hindrer aktivitet fra antigenpresenterende celler og hindrer T-celler å innta sentralnervesystemet kan hindre eller redusere nye lesjoner i multippel sklerose-pasienter.<sup>5</sup>

Noen cytokiner kan øke inflammasjonen og andre cytokiner kan senke inflammasjonen i MS-pasienter.<sup>29</sup> Eksempel på cytokiner er interleukiner og interferoner.<sup>20</sup> Interleukin 17 er en av årsakene bak inflammasjon i MS-pasienter.<sup>29</sup> Interleukin 27 er et eksempel på et cytokin som

er med å hindre inflammasjon i MS-pasienter.<sup>30</sup> Regulator T-celler har i hovedoppgave å regulere interleukin 17 T-celler, Th1-, Th2- og Th17-celler.<sup>22</sup> Regulator T-celler undertrykker immunresponser og kan hindre aktivitet fra CD4+- og CD8+-celler.<sup>31</sup> Det er ingen forskjell i antall regulator T-celler i friske mennesker og MS-pasienter, og derfor antar forskere at regulator T-cellene har nedsatt funksjonalitet i MS-pasienter.<sup>32</sup>

Skader på sentralnervesystemet til MS-pasienter omtales som lesjoner. Lesjonene er enklest observert ved hjelp av MRI i hvit substans i sentralnervesystemet hvor demyelinisering og inflammasjon er lokalisert. Over tid kan lesjonene avta ved at myelinskjeden repareres av egne celler, inflammasjon avtar eller lesjonen etableres. Når myelinproduserende cellene fungerer som de skal og produserer nytt myelin rundt nervetråder kalles det remyelinisering. Dersom inflammasjon avtar uten remyelinisering er nervetråden kronisk inaktiv og nervetråden mangler myelinskjeder. Siste alternativet er at inflammasjon vedvarer og myelinet blir ødelagt langsomt over tid, kalt «smoldering». Ved «smoldering» vil mikroglia, en immuncelle, feste seg og fortsette å ødelegge myelinet over tid. Dersom myelinskjeden repareres eller inflammasjon avtar, kan symptomer og attack avta av seg selv. At nye myelinskjeder dannes på nervetråder kan i en viss grad skje uten hjelp fra MS-legemidler.<sup>5, 33</sup> Figur 1 viser en enkel illustrasjon på lesjon i hjernen, demyelinisering og utfall.<sup>5</sup>



**Figur 1:** Forenklet illustrasjon av lesjon, myelinskjeder, demyelinisering og potensielle utfall. Inspirert fra Multiple Sclerosis av Reich *et al.*<sup>5</sup>

Ved demyelinisering og inflammasjon i sentralnervesystemet oppstår MS-symptomer. Symptomene kommer av kommunikasjonsfeil i forskjellige deler av nervesystemet på grunn av

skaden på nervesystemet.<sup>5</sup> Hvilket symptom personen får er avhengig av hvor angrepet tar sted i nervesystemet. Symptomer kan være muskelsvakhet, muskelspasmer, svake reflekser og vanskeligheter for å bevege seg.<sup>1, 5</sup> Som tidligere nevnt, anses et angrep som neurologiske forstyrrelser som varer over 24 timer og varer vanligvis i flere dager eller uker. Når angrepene avtar, kan den neurologiske forstyrrelsen forsvinne helt eller delvis. Dersom den neurologiske forstyrrelsen forsvinner delvis, vil MS-pasienten ha delvis nedsatt neurologisk funksjonalitet.<sup>5</sup>

## 1.2 Mekanismen i immunforsvaret i forhold til multipel sklerose

Stamceller i beinmargen produserer leukocytter som er viktig i immunresponsen. Leukocytene er hvite blodceller som T-celler og B-celler. Leukocytene oppholder seg i blodet, men forflytter seg også i vevet for å kontrollere om vevet er friskt. Hver celle produserer proteiner som kan identifisere og binde seg til molekyler som kan ha en infeksjon.<sup>20</sup> Og som nevnt tidligere har leukocytter en viktig rolle i utvikling av skader på sentralnervesystemet i MS.<sup>22</sup>

T-cellerreseptorer ligger rundt cytotoxiske T-celler. Reseptorene er proteiner som gjenkjenner infiserte vertsceller som skal ødelegges. Hver T-cellerreseptor og antistoff produsert av B-celler binder seg til en spesifikk kjemisk struktur. T-hjelpecellene reagerer med makrofager og utskiller løselige signalproteiner; cytokiner. Cytokinene stimulerer selektiv spredning av cytotoxiske T-celler og B-celler som kan binde seg til de forskjellige antigenene.<sup>20</sup>

Dendritiske celler kan aktivere regulator T-celler til å produsere hemmede cytokiner, som for eksempel interleukin 10.<sup>28</sup> CD4<sup>+</sup>-celler kan bli undertrykt av CD8<sup>+</sup>-celler. B-celler kan bli til plasmaceller som produserer og utskiller antistoffer som for eksempel immunoglobulin. Antistoffer som produseres fra samme B-celle kalles monoklonale, og gjenkjenner samme epitope (kjemiske gruppen antistoffet binder seg til).<sup>20, 22</sup> Immunoglobulin G er den største gruppen av antistoffmolekyl, og er det antistoffet som er mest brukt i sekundær immunrespons.<sup>20</sup> B-celler produserer også proinflammatoriske og anti-inflammatoriske celler.<sup>34</sup>

## 1.3 Interferon $\beta$ -1a, virkestoffet i Rebif<sup>®</sup>

Interferoner finnes naturlig i menneskekroppen som cytokiner og er en av nøkkelkomponentene i det medfødte immunsystemet. Interferon  $\alpha$ , interferon  $\beta$  og interferon  $\gamma$  er eksempel på Type I-interferoner.<sup>35</sup> Type I-interferon er relativt små, og interferon  $\beta$ -1a er 23 kDa.<sup>35, 36</sup> Interferon er enkeltkjadede polypeptider med like strukturer, og er kompakte, ordende proteiner med  $\alpha$ -helikser og  $\beta$ -sheets. Det er ingen påviste polymorfismer i interferon  $\beta$  og de inneholder ikke

introner.<sup>35</sup> Interferon  $\beta$  består av en signalkjede, kalt IFNAR1, og bindingskjede, kalt IFNAR2. Interferon  $\beta$  kan binde seg til IFNAR2, men må ha tilstedeværelse av IFNAR1 for å kunne binde seg til IFNAR1. Bindingsstyrken er sterkest når både IFNAR1 og IFNAR2 er til stede.<sup>35, 37, 38</sup>

Interferon kan i tillegg produseres ved hjelp av vertsdyr for medisinske formål. Videre vil kun virkestoffet interferon  $\beta$ -1a produsert fra vertsdyr omtales. I 15 år ble det forsket på type I interferoner som virkestoff i legemidler mot attackvis MS, og interferon  $\beta$  er virkestoffet brukt i de første godkjente sykdomsmodifiserende legemidlene mot attackvis MS.<sup>13</sup> I 2001 ble Rebif<sup>®</sup> med virkestoffet interferon  $\beta$ -1a godkjent som legemiddel til behandling av multippel sklerose. Pasienter som behandles med Rebif<sup>®</sup> skal injisere 44  $\mu$ g under huden tre ganger i uka. Pasienter som reagerer negativt på 44  $\mu$ g injiserer 22  $\mu$ g tre ganger i uka.<sup>39</sup>

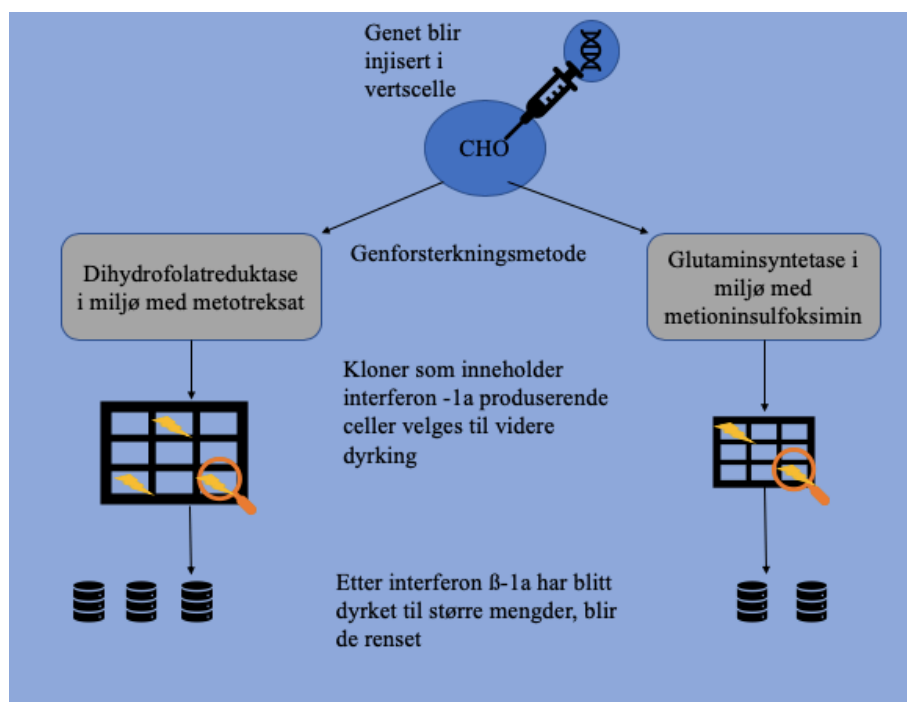
Interferon  $\beta$ -1a kan påvirke flere viktige funksjoner i immunforsvaret. Interferon  $\beta$ -1a holder oppe aktiviteten fra plasmacytoidcellene som utskiller type I interferoner, og reduserer myeloid-dendritiske cellekonsentrasjoner i blodet.<sup>23, 40</sup> Samtidig greier interferon  $\beta$ -1a å redusere markeringen av antigen av dendritiske celler, B-celler og andre antigenpresenterende celler.<sup>40, 41</sup> T-celleaktiverende proteiner blir regulert ned til normale verdier som ved friske pasienter.<sup>42</sup> Reguleringen kommer av reduksjon i produksjonen av interferon  $\gamma$  og andre cytokiner som fremkaller B-cellene.<sup>42</sup> Når myelinet ikke blir markert av antigenpresenterende celler, vil heller ikke T-celler angripe myelinet. Derfor vil virkestoffet interferon  $\beta$ -1a redusere aktiviteten T-cellene har til å angripe myelinet.<sup>40</sup>

T-cellene blir indirekte og direkte berørt av virkestoffet interferon  $\beta$ -1a. Indirekte virker interferon  $\beta$ -1a på T-celler ved å kontrollere en del av inflammasjonsforløpet.<sup>43</sup> Interferon  $\beta$ -1a reagerer direkte ved å kunne hindre T-celler å gå inn i blodhjernebarrieren. Videre kan interferon  $\beta$ -1a øke regulator T-celler som for eksempel CD4+. Dette kan føre til at T-celler blir ført ut i lymfoidevev istedenfor sentralnervesystemet.<sup>43</sup> Når T-celler blir hindret inngang til sentralnervesystemet vil også demyeliniseringen på sentralnervesystemet avta. Interferon  $\beta$ -1a kan hindre aktivering av Th17 T-celler, og dette reduserer utskillelsen av interleukin 17.<sup>30</sup> Derfor vil interferon  $\beta$ -1a kunne hindre inflammasjonsaktiviteten hos MS-pasienter. Produksjon av regulatorprotein interleukin 27 kan øke ved behandling med interferon  $\beta$ , og inflammasjon i MS-pasienter vil dermed avta.<sup>30</sup>

## 1.4 Produksjon av virkestoffet interferon $\beta$ -1a i Rebif<sup>®</sup>

Virkestoffet interferon  $\beta$ -1a som benyttes i Rebif<sup>®</sup> produseres fra eggstokkceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).<sup>44, 45</sup> CHO-celler fra denne hamsterarten benyttes til produksjon av 70% av rekombinante proteiner. Antistoffer fra en B-celle kan også produseres ved hjelp av CHO-cellene. CHO-cellene kan gjennomgå genforsterkninger og har blitt brukt i over 20 år til produksjon av rekombinante proteiner til bruk i legemidler.<sup>46, 47</sup>

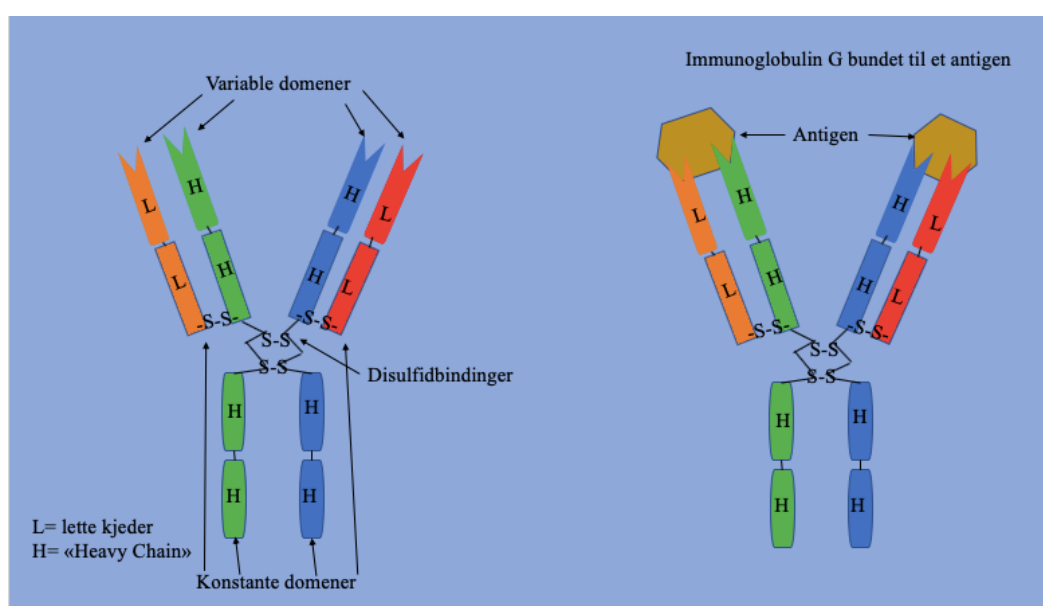
Å utvikle cellelinjen som skal produsere interferon  $\beta$ -1a er et kritisk og tidsbegrensende steg i produksjonen interferon  $\beta$ -1a. Genet for uttrykkelse av interferon  $\beta$ -1a er injisert i en CHO-celle for at genet skal holde seg stabilt. Genforsterkningsmetoder som kan brukes er dihydrofolatreduktase og glutaminsyntetase.<sup>45</sup> Når dihydrofolatreduktase brukes må cellene være i et miljø med metotreksat, mens ved glutaminsyntetase må cellene være i et miljø med glutaminsyntetase-inhibitoren metioninsulfoksimin.<sup>45, 48</sup> Etter at cellelinjen har blitt stabil og utviklet seg, skal kloner som produserer interferon  $\beta$ -1a velges. For å finne disse klonene kan forskjellige screeningsmetoder brukes som for eksempel fluorescens-aktiverte cellederter (FACS).<sup>45</sup> Når kloner er utvalgt og dyrket, blir supernatanten som inneholder interferon  $\beta$ -1a hentet ut. Deretter er det flere steg med rengjøring av interferon  $\beta$ -1a ved hjelp av kromatografi.<sup>44</sup> Figur 2 viser en skjematisk oversikt over produksjonen av virkestoffet interferon  $\beta$ -1a.<sup>45</sup>



**Figur 2:** Forenklet skjema over produksjon av interferon  $\beta$ -1a. Inspirert fra Development of recombinant Chinese hamster ovary cell lines for therapeutic protein production skrevet av Noh *et al.*<sup>45</sup>

### 1.5 Alemtuzumab, virkestoffet i Lemtrada®

Immunoglobulin G eksisterer naturlig i menneskekroppen og er størsteparten av immunoglobulinet i blodet. Forskjellige varianter av immunoglobulin G binder seg til forskjellige antigen. Immunoglobulin G i menneskekroppen har fire polypeptidkjeder. Immunoglobulin G har to store polypeptidkjeder, kalt «heavy chain», og to lette kjeder. De fire polypeptidkjedene bindes sammen til et kompleks av disulfidbindinger. Immunoglobulin G har variable domener som kan feste seg til antigen. Hvilket domene immunoglobulinet har, bestemmer hvilke antigen de kan feste seg til. Figur 3 viser et forenklet bilde på immunoglobulin G og hvordan de binder seg til antigen.<sup>20</sup>



**Figur 3:** En forenklet struktur av immunoglobulin G og hvordan den er bundet til antigen. Inspirert fra Chapter 5: Protein Function i Lehninger Principles of Biochemistry skrevet av David L. Nelson og Michael M. Cox.<sup>20</sup>

Virkestoffet alemtuzumab som brukes i Lemtrada® er et immunoglobulin G1-isotype monoklonalt antistoff produsert fra vertedyr. Alemtuzumab (Lemtrada®) ble godkjent til behandling av attackvis MS i 2013 av European Medicine Agency og i 2014 av U.S Food and Drug Administration.<sup>49, 50</sup> Lemtrada® gis som drypp på sykehus over fire timer. Først blir 12 mg gitt til pasienten hver dag i fem dager. Etter 12 måneder blir 12 mg Lemtrada® gitt hver dag i tre dager. I noen tilfeller kan Lemtrada® gis videre med intervall på 12 måneder.<sup>51</sup>

Alemtuzumab retter seg mot glykoproteinet CD52 som ligger på overflaten av store lymfocytter. Biologiske funksjonen til CD52 er ikke fullstendig utredet. Det har blitt vist at CD52 er involvert i aktivering og migrasjon av T-celler.<sup>52</sup> CD52+ celler på hovedsakelig lymfocytter blir fjernet når MS-pasienter blir behandlet med alemtuzumab. Dette gjør at CD52

og tilhørende immuncelle blir fjernet. Over tid vil populasjon av B- og T-celler vokse igjen. Etter tre måneder vokser monocytter og B-celler, og etter 30 måneder vokser CD8<sup>+</sup> T-celler opp igjen. CD4<sup>+</sup> T-celler reproduseres først etter 61 måneder. Ved at immunceller blir fjernet er det mindre celler som kan gå gjennom blodhjernebarrieren, som igjen reduserer skader på sentralnervesystemet.<sup>53, 54</sup>

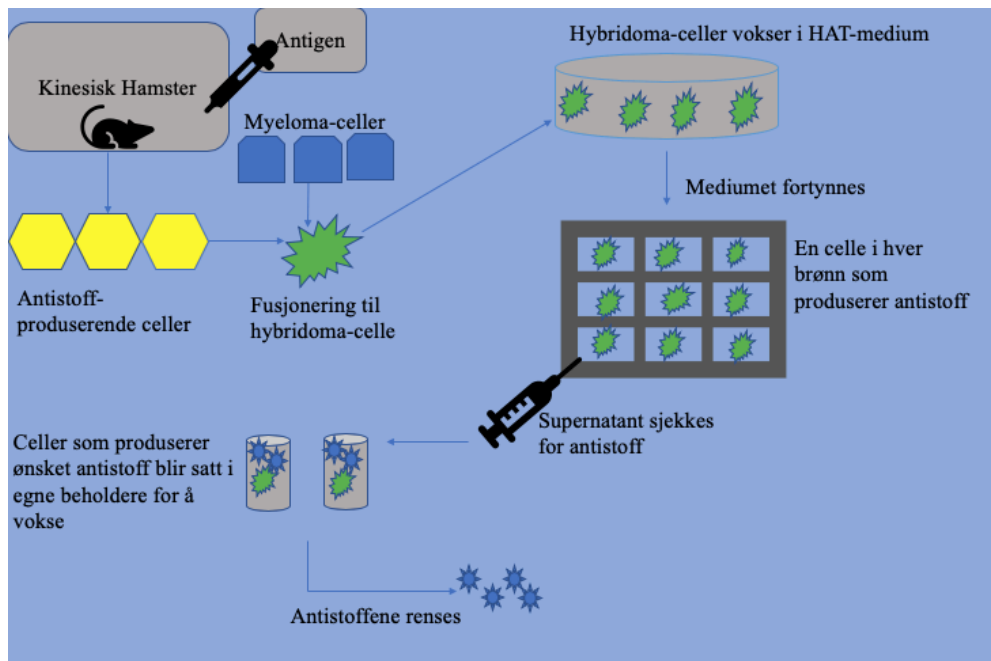
Samlet sett er effekten av alemtuzumab i menneskekroppen at lymfocytter fjernes. På grunn av den forsinkede reproduksjonen av CD4<sup>+</sup> T-celler har alemtuzumab en langvarig klinisk effekt. Videre øker alemtuzumab produksjonen av andre viktige celler i kroppen. En celle som heter TGF- $\beta^+$  CD4<sup>+</sup> ble betydelig økt ved behandling av alemtuzumab. Funksjonen til cellen er å hindre antigenmarkering og T-cellespredning.<sup>55</sup> På denne måten kan alemtuzumab hindre demyelinisering og derved hindre nye lesjoner i å oppstå. Fjerning av sirkulerende T- og B-celler fører til at inflammasjonen på nervesystemet går ned. Mindre sirkulerende T-celler og B-celler fører til reduksjon i angrep og reduksjon i utvikling av nye lesjoner.<sup>56</sup> En studie viste at immunceller som ble dannet etter inntak av alemtuzumab kunne produsere viktige vekstfaktorer. Vekstfaktorene er “brain-derived neurotrophic factor”, “platelet-derived growth factor” eller “fibroblast growth factor”. Vekstfaktorene bidrar til at neuroner overlever demyeliniseringen og kan få aksoner til å reparere seg selv.<sup>57</sup>

### 1.6 Produksjon av virkestoffet alemtuzumab i Lemtrada<sup>®</sup> ved hybridoma-teknikk

Hybridoma-teknikk er vanlig i produksjon av monoklonale antistoff som alemtuzumab og ble utviklet av Köhler og Milstein i 1975.<sup>46, 58</sup> Monoklonale antistoff som alemtuzumab produseres i store mengder mot et spesifikt antigen, og antistoffene kan binde seg til antigenet med høy bindingskapasitet.<sup>59</sup> Alemtuzumab blir produsert fra B-celler, men B-cellenes korte levetid gjør at de er vanskelig å finne og rense opp.<sup>60</sup> Teknikken tillater at det produseres store mengder alemtuzumab som retter seg mot CD52.<sup>58</sup> Pattedyrceller og kreftimmune celler, kalt myelomaceller, brukes i hybridoma-teknikken.<sup>46</sup>

Antigenet, i dette tilfellet CD52, som det skal produseres antistoff mot, injiseres i en kinesisk hamster.<sup>61, 62</sup> Skjematisk visning av hybridoma-teknikken er vist i Figur 4.<sup>61</sup> I leveren til hamsteren vil det dannes antistoffproduserende celler, B-celler. B-cellene blir hentet ut fra leveren og blir fusjonert med myelomaceller. Hybridcellene som dannes kalles hybridomaceller. Til fusjoneringen kan polyetylenglykol, sendai-virus eller elektrofusjonering brukes. Hybridomacellene blir satt i et miljø med hypoxantin, aminopterin og tymin (HAT). Mediet gjør at kun hybridomacellene overlever, og hybridomacellene produserer antistoffene.<sup>61, 62</sup>

Når det kun gjenstår hybridoma-celler i HAT-mediumet, blir mediumet fortynnet slik at det er en celle i hver brønn i en «multiwell»-plate. Herifra sjekkes supernatanten for alemtuzumab, og kolonier med alemtuzumab blir etablert. Etter at kulturen har vokst og produsert alemtuzumab hentes supernatanten med antistoffet ut. Til slutt blir alemtuzumab renset ved hjelp av ionebytterkromatografi eller antigenaffinitetskromatografi.<sup>61, 63</sup>



**Figur 4:** Skjema over Hybridoma-teknikken for produksjon av antistoffer. Inspirert fra Hybridoma Technology for Production of Monoclonal Antibodies av Shivanand Pandey.<sup>61</sup>

## Diskusjon

Alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a reagerer forskjellig i kroppen. Interferon  $\beta$ -1a sin mekanisme er mest å inaktivere antigenpresenterende celler og T-celler. Ved å hindre antigenpresenterende celler i å markere myelinet, vil aktiviteten til T-celler reduseres. Hindringen fører til reduksjon av demyelinisering som igjen hindrer angrep og MS-symptomer. Interferon  $\beta$ -1a kan øke produksjonen av cytokiner som interleukin 27 og redusere utskillelse av interleukin 17. Alemtuzumab bidrar ikke til direkte hindring av antigenpresenterende celler, men produserer TGF- $\beta^+$  CD4 $^+$  celler som hindrer antigenmarkering og T-cellespredning. Alemtuzumab øker ikke produksjonen av interleukin 27 som interferon  $\beta$ -1a gjør, men det blir dannet immunceller som produserer vekstfaktorer. Vekstfaktorene bidrar til å vedlikeholde sentralnervesystemet til tross for demyeliniseringen.



Alemtuzumab angriper T- og B-celler direkte, mens interferon  $\beta$ -1a hindrer T-celler inngang til sentralnervesystemet. Alemtuzumab angriper CD52 som ligger på utsiden av lymfocytene og andre immunceller, og disse blir fjernet. Fjerning av T-celler og B-celler gir nedgang i demyelinisering. Hovedforskjellen mellom alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a er at alemtuzumab fjerner T-celler og B-celler fra sentralnervesystemet, mens interferon  $\beta$ -1a reduserer aktiviteten gjennom å hindre antigenpresenterende celler i å markere antigen.

De forskjellige virkningene alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a har i menneskekroppen vises på pasientene. Gjennom de siste ti årene har det blitt gjennomført flere studier som tester forbedring og bivirkninger med Lemtrada<sup>®</sup> (virkestoff: alemtuzumab) og Rebif<sup>®</sup> (virkestoff: interferon  $\beta$ -1a). I studiene ser forskerne blant annet på utvikling av lesjoner i hjernen, nedgang i attack, og «expanded disability status scale» (EDSS).<sup>17, 64</sup> EDSS i multipel sklerose er en skala for å måle hvor stor funksjonshemning pasientene har. Skalaen går fra 1 til 10, hvor 1 er nærmest ingen funksjonshemning og 10 er død.<sup>65</sup>

I to studier over to år ble en gruppe pasienter med attackvis MS delt i to grupper og fikk behandling med Rebif<sup>®</sup> eller Lemtrada<sup>®</sup>. Pasientene ble delt inn i CARE-MS I som hadde EDSS  $\leq 3$  og CARE-MS II som hadde EDSS  $\leq 5$ . CARE-MS I-pasienter har ikke fått behandling mot MS, mens CARE-MS II-pasienter har hatt attack og progresjon ved andre sykdomsmodifiserende legemidler.<sup>17, 66, 67</sup> Begge gruppene har hatt minst to attacker i løpet av de siste to årene, hvor ett har vært i løpet av forrige år. Pasienter i CARE-MS I viste ingen betydelig forandringer i EDSS to år etter første behandling.<sup>66</sup> Pasienter i CARE-MS II viste forandringer i EDSS. Behandling med interferon  $\beta$ -1a viste en økning i EDSS på 0,24, mens behandling av alemtuzumab viste en nedgang i EDSS på 0,17.<sup>67</sup> Alemtuzumab viste høyere forbedring på nedgang i attack hos MS-pasienter enn interferon  $\beta$ -1a. Over perioden på to år var 78% av pasientene behandlet med alemtuzumab i CARE-MS I attackfri. Ved behandling av interferon  $\beta$ -1a var 59% av pasientene attackfri i samme tidsperiode.<sup>66</sup> I CARE-MS II var tallene lavere. Her opplevde 65% av alemtuzumab-behandlede pasientene to attackfrie år, mens 47% av interferon- $\beta$ 1a-behandlede pasientene opplevd det samme.<sup>67</sup> Pasienter kan merke reduksjon i EDSS ved at de gjenvinner noe av den nedsatte funksjonaliteten. Alemtuzumab ga høyest nedgang i attacker i forhold til interferon  $\beta$ -1a. Det vil si at sentralnervesystemet i MS-pasienter behandlet med alemtuzumab ble mindre skadet enn MS-pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a, og sykdommen utvikler seg saktere ved alemtuzumab-behandling.

Alemtuzumab viser bedre resultater med tanke på årlige tilbakefall. CARE-MS I-studiet viste at pasienter behandlet med alemtuzumab hadde 55% redusert årlige tilbakefall sammenlignet med interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter.<sup>66</sup> I CARE-MS II hadde pasienter behandlet med alemtuzumab 49% redusert årlige tilbakefall sammenlignet med interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter.<sup>67</sup> I studiet ble det i tillegg sett på forandringer av lesjoner i hjernen ved hjelp av MRI. Det går igjen at alemtuzumab gir nedgang i eksisterende lesjoner og mindre forekomst av nye lesjoner sammenlignet med interferon  $\beta$ -1a. På de fleste punkter var det større forskjell mellom alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a i CARE-MS II enn CARE-MS I. I medianvolumforandringen av T2-hyperintense lesjoner var forskjellen mellom alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a større i CARE-MS I enn i CARE-MS II.<sup>66, 67</sup> Nedgang i lesjoner og utvikling av lesjoner viser til at pasienter behandlet med alemtuzumab får mindre skade på sentralnervesystemet enn pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a.

Dataene fra CARE-MS I og CARE-MS II viser at alemtuzumab har en bedre effekt ved tilbakegang av eksisterende lesjoner og EDSS i forhold til interferon  $\beta$ -1a. Alemtuzumab bidrar til mindre utvikling av nye lesjoner og reduserer attackraten mer enn ved behandling med interferon  $\beta$ -1a. Andre studier som CAMMS223 med pasienter som har attackvis MS og har hatt attack i løpet av de siste to årene, minst en lesjon av type Gd<sup>+</sup> og EDSS  $\leq$  3 viser samme tendenser mellom alemtuzumab- og interferon  $\beta$ -1a-pasienter. Disse studiene har foregått over tre til fem år, hvor pasienter i studiet på tre år har fått tilbud om å fortsette studiet i to år. Studiene viser at alemtuzumab har en bedre effekt enn interferon  $\beta$ -1a. EDSS ble redusert med 0,32 for alemtuzumab-behandlede pasienter på tre år og økte med 0,46 for interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter. For pasienter som deltok i studiet over fem år hadde pasienter behandlet med alemtuzumab reduksjon på 0,15 i EDSS, mens pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a fortsatt hadde en økning på 0,46 i EDSS.<sup>68, 69</sup> Det kommer frem i studiene at virkestoffene har hovedsakelig samme virkninger på pasientene, men virkningene fremgår i ulik grad. Hovedforskjellen er at alemtuzumab kan redusere EDSS. Begge virkestoffene er med å redusere ødeleggelsen av sentralnervesystemet, men alemtuzumab reduserer ødeleggelsene mest og kan delvis reparere noen av skadene. CAMMS223 viser at alemtuzumab ikke stopper sykdommen helt, da pasientene som ble studert over fem år har lavere nedgang i EDSS enn ved tre år.

Bivirkningene av interferon  $\beta$ -1a og alemtuzumab har blitt grundig studert. I løpet av to år i studiene CARE-MS I, CARE-MS II og CAMMS223 ble det notert mange bivirkninger fra alemtuzumab. De mest vanlige bivirkningene var hodepine, rødming, kvalme, forkjølelse og urinveisinfeksjon. Lymfopeni (unormalt lavt antall lymfocytter i blodet), leukopeni (unormalt

lavt antall leukocytter i blodet), fatigue (utmattelse) og pyreksi (feber) er andre vanlige bivirkninger av alemtuzumab.<sup>66,67,69</sup> I CARE-MS II var det 95% av interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasientene og 98% av alemtuzumab-behandlede pasientene som opplevde minst en bivirkning. 7% av pasientene behandlet med interferon  $\beta$ -1a og 3% av pasientene behandlet med alemtuzumab sluttet i studiet på grunn av alvorlige bivirkninger. 90% av pasientene behandlet med alemtuzumab fikk bivirkninger under infusjon, hvor 3% utviklet alvorlige bivirkninger som pyreksi, brystmerter og høyt stoffskifte. Mest vanlige bivirkningene som påvirket over 10% av pasientene under infusjon var hodepine, utslett, kvalme og fatigue. For interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter var det ikke aktuelt med bivirkninger tilknyttet infusjon, da interferon  $\beta$ -1a injiseres med sprøyte. 14% av pasientene opplevde bivirkninger knyttet til injeksjonsted.<sup>67</sup> Det er svært individuelt hvordan MS-pasienter reagerer på alemtuzumab. Selv om det er 3% som får en bivirkning, er det snakk om 4-5 pasienter i studiet. Multipel sklerose er en sykdom som kan ramme alle deler av sentralnervesystemet og rammer MS-pasienter ulikt. Forskere har ingen metode for å identifisere attackvis MS-pasienter som kan få alvorlige bivirkninger fra alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a. I stedet får MS-pasientene tett oppfølging slik at alvorlige bivirkninger kan identifiseres og behandles raskt.<sup>17</sup>

Infeksjonsbivirkninger rammet 66% av interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasientene og 77% av alemtuzumab-behandlede pasientene, hvor den mest vanlige var nasofaryngitt (betennelse i svelgslimhinnen). Alvorlige bivirkninger ble utviklet i 4% av pasientene behandlet med alemtuzumab og 1% av pasientene behandlet med interferon  $\beta$ -1a. Hovedsakelig ble alemtuzumab-behandlede pasienter sterkere rammet av bivirkninger enn interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter. Bivirkninger som blodsykdommer, levertoksisitet og reaksjoner ved injeksjonsstedet ble pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a mest rammet. Influensalignende sykdom var mest utbredt ved interferon  $\beta$ -1a-behandling. 49% av interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasientene opplevde attack, mens 33% av alemtuzumab-behandlede pasientene opplevde attack.<sup>67</sup> Bivirkningene rammet prosentvis flere som fikk behandling av alemtuzumab enn interferon  $\beta$ -1a. Virkestoffene hadde flere like bivirkninger, men prosentvis flere alemtuzumab-behandlede pasienter enn interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter fikk dem. Pasienter behandlet med alemtuzumab ble mest rammet av infeksjoner.

CARE-MS I-resultater viser samme tendenser som CARE-MS II. Alemtuzumab-behandlede pasienter fikk flere bivirkninger enn interferon  $\beta$ -1a. 96% av pasientene behandlet med alemtuzumab og 92% av pasientene behandlet med interferon  $\beta$ -1a fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var reaksjoner ved infusjon, infeksjoner og autoimmune sykdommer.

Alemtuzumab ga mer infeksjoner enn interferon  $\beta$ -1a, og herpes-infeksjoner var mest vanlig. Det ble i tillegg registrert to tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft ved behandling av alemtuzumab. Alemtuzumab ga alvorlige bivirkninger knyttet til blod- og lymfatiske sykdommer.<sup>66</sup> Som i andre studier hadde alemtuzumab flest tilfeller av bivirkninger. Interferon  $\beta$ -1a og alemtuzumab gir begge infeksjoner, alvorlige angrep, skjoldbrusksykdommer og mange andre bivirkninger. Men alemtuzumab er den eneste som har gitt kreft og alvorlige bivirkninger knyttet til blod- og lymfatiske sykdommer.

Alle biologiske legemidler er immunogen og induserer konsentrasjonen av antistoff mot et rekombinant protein. Dette kan føre til nøytralisering av antistoffdannelse, og nøytraliserer biologiske effekten av behandlingen.<sup>64</sup> Diverse studier viser at 12-30% av pasientene behandlet med interferon  $\beta$ -1a får denne bivirkningen. Den biologiske aktiviteten i pasientene avtar, noe som kan dempe effekten av interferon-1a.<sup>70, 71</sup> Alemtuzumab gir i likhet med interferon  $\beta$ -1a nøytralisering av antistoffer. Studier viser at 20-40% av alemtuzumab-behandlede pasientene kan utvikle nøytralisering av antistoffer. Det er ikke helt klart hvilke konsekvenser nøytraliseringen gir. Noe forskning viser til at nøytraliseringen kan påvirke alemtuzumab sin evne til å fjerne lymfocytter.<sup>72</sup> Nøytralisering av antistoff i kroppen kan skje alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a. Bivirkningen er ikke kritisk, men kan føre til at effekten av virkestoffene avtar og sykdommen ikke blir bremsset.

Annen utbredt bivirkning av alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a er utvikling av sekundær autoimmun sykdommer. Den vanligste bivirkningen av interferon  $\beta$ -1a er forkjølelssymptomer, men virkestoffet kan også indusere autoimmune sykdommer.<sup>64, 73</sup> Lever- og skjoldbruskkjertel-sykdommer er de mest vanlige bivirkningene i pasientene som utvikler autoimmun sykdom.<sup>74</sup> I CARE-MS I og CARE-MS II var det 6% og 5% som utviklet skjoldbruskkjertelsykdommer.<sup>66, 67</sup> I CARE-MS I fikk 17% av interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasientene leverbivirkninger, hvor 1% var alvorlige.<sup>66</sup> Forekomsten av leverbivirkninger i CARE-MS II var betydelig mindre på 6%, hvorav 2% var alvorlige.<sup>67</sup> Hos alemtuzumab-behandlede pasienter har kliniske studier vist at omtrent 30% av pasientene utvikler sekundær autoimmun sykdom. Hos de fleste pasientene er det skjoldbruskkjertelen som rammes, men pasientene kan også utvikle andre alvorlige autoimmune sykdommer.<sup>64, 69</sup> I CARE-MS I fikk 18% av pasienter behandlet med alemtuzumab skjoldbruskkjertelsykdom, hvor høyt stoffskifte var den mest vanlige sykdommen. 1% utviklet alvorlige skjoldbruskkjertelsykdommer som Graves sykdom (økt produksjon av tyroksin-hormonet). 4% av pasientene fikk leverbivirkninger som hepatitt, hvor ingen var alvorlige.<sup>66</sup> I CARE-MS II utviklet 16% av

pasientene sykdommer knyttet til skjoldbruskkjertelen, hvorav mindre enn 1% var alvorlige. Av leverbivirkninger var det 4% som ble rammet, hvorav 1% av tilfellene var alvorlige.<sup>67</sup> Både alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a kan indusere utvikling av sekundære autoimmune sykdommer. Forskjellen mellom virkestoffene er forekomsten av bivirkninger og hvor alvorlig de er. Interferon  $\beta$ -1a-behandlede pasienter har ikke i de to studiene utviklet alvorlige skjoldbruskkjertelsykdommer, men har alvorlige bivirkninger knyttet til lever, som hepatitt. Alemtuzumab har flere hendelser av skjoldbruskkjertelsykdommer og flere av hendelsene er også alvorlige. Alemtuzumab har en lavere forekomst av bivirkninger knyttet til lever enn interferon  $\beta$ -1a, og det varierer om bivirkningene er alvorlige.

Det har blitt dokumentert flere sekundære autoimmune sykdommer i pasienter behandlet med alemtuzumab. Utviklingen av sekundære autoimmune sykdommer skjer hovedsakelig i løpet av fem år fra behandlingen.<sup>75</sup> Av skjoldbruskkjertel autoimmunitet er det Graves sykdom som er mest hyppig. Forskjellige studier viser utvikling av Graves ved behandling av alemtuzumab. En studie gjort med 248 pasienter behandlet med alemtuzumab var det 20% som utviklet skjoldbruskkjertel autoimmunitet. Her var Graves sykdom mest vanlige, etterfulgt av tyreoiditt (skjoldkjertelbetennelse).<sup>75</sup> Noen pasienter som har blitt behandlet med alemtuzumab har i tillegg utviklet skjoldbruskkjertelkreft. I CARE-MS I og CARE-MS II var det 2% og 1% som utviklet skjoldbruskkjertelkreft.<sup>66, 67</sup> Det er ikke en stor andel som utvikler kreft og andre alvorlige sykdommer, men ved behandling av alemtuzumab er dette en risiko.

Immunologisk thrombocytopenia (ITP) er den andre mest vanlige autoimmune sykdommen som utvikles hos alemtuzumab-pasienter.<sup>75</sup> ITP er at kroppen danner antistoffer mot blodplater og sykdommen dannes i omtrent 3% av pasientene og responderer vanligvis til tradisjonell behandling.<sup>76</sup> En studie har registrert ett dødsfall på grunn av ITP etter behandling med alemtuzumab.<sup>69</sup> Videre er det 0,5% av de alemtuzumab-behandlede pasientene som utvikler nyrebivirkninger, hvor Goodpasture-sykdom forekommer mest.<sup>77</sup> Autoimmune hudsykdommer som *vitiligo* og *alopecia areata* (flekkevis hårtap) er uvanlig, men kan forekomme hos alemtuzumab-behandlede pasienter.<sup>78, 79</sup> I forhold til interferon  $\beta$ -1a, innehar alemtuzumab større risiko. Interferon  $\beta$ -1a har vist å ha bivirkninger knyttet til skjoldbruskkjertelen, men har ikke utviklet kreft eller andre alvorlige autoimmune sykdommer. Ved alemtuzumab-behandling er det derimot vist at flere utvikler autoimmune sykdommer og det er flere forskjellige sykdommer som kan utvikles.

Hjerneslag, depresjon, trombotisk mikroangiopati (tromber av blodplater i forskjellige organer) har blitt knyttet til langtidsbruk av interferon  $\beta$ -1a.<sup>80, 81</sup> Disse bivirkningene har ikke blitt vist i alemtuzumab, men alemtuzumab har andre bivirkninger. Sekundær immunsvikt har forekommet i pasienter behandlet med alemtuzumab. Opportunistiske infeksjoner kan utvikles og være alvorlige. *Listeria meningitis* (listeria hjernehinnebetennelse), hvor listeria er en bakterieslekt, skjer mest rundt infusjonstiden, og pasienter skal ikke spise mat som inneholder listeria.<sup>82</sup>

Det er et vidt spekter av bivirkninger som kan komme av behandling med alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a. Ved behandling av alemtuzumab er det en høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger enn ved interferon  $\beta$ -1a. Alemtuzumab har gitt alvorligere bivirkninger som kreft og andre sekundære autoimmune sykdommer. Disse bivirkningene har ikke høy forekomst, men de utvikles i en del av pasientene. Bivirkninger som er mer vanlige er infeksjoner og ved infusjon. Infeksjonene skjer ved behandling av interferon  $\beta$ -1a og alemtuzumab, men har høyest forekomst ved alemtuzumab. Hodepine, utslett og fatigue er vanlig ved begge behandlinger. Interferon  $\beta$ -1a har bivirkninger som gir forkjølelsessymptomer og reaksjoner ved injeksjonsted. Ved behandling av alemtuzumab er det registrert flere bivirkninger enn ved interferon  $\beta$ -1a.

## Konklusjon

Alemtuzumab og interferon  $\beta$ -1a har ulik virkningsmekanisme i menneskekroppen. Hovedmekanismen til interferon  $\beta$ -1a er å hindre antigenpresenterende celler å markere blant annet myelinet, mens alemtuzumab fjerner immunceller som har glykoproteinet CD52. Begge virker positivt på lesjoner og angrep, men alemtuzumab kan i tillegg redusere «expanded disability status scale», som er en skala for måling av funksjonshemming hos multipel sklerose-pasientene. Alemtuzumab har høyere reduksjon i angrep, lesjoner og dannelse av nye lesjoner enn interferon  $\beta$ -1a. Selv om pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a og alemtuzumab har flere like bivirkninger, er det større risiko for å få bivirkningene ved behandling av alemtuzumab. Alemtuzumab har høyere forekomst av pasienter som får infeksjoner, sekundære autoimmune sykdom og andre bivirkninger. Pasienter behandlet med interferon  $\beta$ -1a har fått færre bivirkninger enn alemtuzumab-behandlede pasienter. Bivirkningene fra interferon  $\beta$ -1a er sjeldent like alvorlige som ved behandling av alemtuzumab. Lemtrada<sup>®</sup> med virkestoffet alemtuzumab har bedre virkning på angrepsvis MS, men har høy risiko for å utvikle alvorlige

bivirkninger. Rebif<sup>®</sup> med virkestoffet interferon  $\beta$ -1a virker ikke like godt på attackvis MS som alemtuzumab, men er tryggere alternativ med tanke på bivirkninger.

## Litteratur

1. Koriem, K. M. M., Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **2016**, 6 (5), 429-440.
2. Multipel sklerose forbundet Diagnosen. <https://www.ms.no/fakta-om-ms/diagnosen> (accessed April 8, 2020).
3. Lublin, F. D.; Reingold, S. C., Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* **1996**, 46 (4), 907.
4. Goetz, C., Jean-Martin Charcot (1825–1893). *Journal of Neurology* **2005**, 252 (3), 374-375.
5. Reich, D. S.; Lucchinetti, C. F.; Calabresi, P. A., Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* **2018**, 378 (2), 169-180.
6. Compston, A.; Coles, A., Multiple sclerosis. *The Lancet* **2002**, 359 (9313), 1221-1231.
7. Abubakar, I.; Tillmann, T.; Banerjee, A., Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**, 385 (9963), 117-171.
8. MS international federation Atlas of MS. <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> (accessed Mars 10, 2020).
9. Wallin, M. T.; Culpepper, W. J.; Campbell, J. D.; Nelson, L. M.; Langer-Gould, A.; Marrie, R. A.; Cutter, G. R.; Kaye, W. E.; Wagner, L.; Tremlett, H.; Buka, S. L.; Dilokthornsakul, P.; Topol, B.; Chen, L. H.; LaRocca, N. G., The prevalence of MS in the United States. *Neurology* **2019**, 92 (10), e1029.
10. Multipel sklerose forbundet Statistikk om MS. <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/statistikk-om-ms> (accessed Mars 10, 2020).
11. Norsk Nevrologisk Legehåndbok Immunmodulerende MS behandling - en oversikt. <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/ms/immunmodulerende-ms-behandling---oversikt/> (accessed Mars 23, 2020).
12. European Medicine Agency Betaferon. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon> (accessed Mars 23, 2020).
13. Jacobs, L. D.; Cookfair, D. L.; Rudick, R. A.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M.; Fischer, J. S.; Goodkin, D. E.; Granger, C. V.; Simon, J. H.; Alam, J. J.; Bartoszak, D. M.; Bourdette, D. N.; Braiman, J.; Brownscheidle, C. M.; Coats, M. E.; Cohan, S. L.; Dougherty, D. S.; Kinkel, R. P.; Mass, M. K.; Munschauer Iii, F. E.; Priore, R. L.; Pullicino, P. M.; Scherokman, B. J.; Weinstock-Guttman, B.; Whitham, R. H., Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* **1996**, 39 (3), 285-294.

14. Ebers, G. C., Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet* **1998**, *352* (9139), 1498-1504.
15. Oksholen, T. -Verden burde vært bedre forberedt. <https://www.universitetsavisa.no/forskning/2020/04/11/Verden-burde-v%C3%A6rt-bedre-forberedt-21570331.ece> (accessed April 11).
16. Goldenberg, M. M., Multiple sclerosis review. *P T* **2012**, *37* (3), 175-184.
17. Hartung, H.-P.; Aktas, O.; Boyko, A. N., Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* **2014**, *21* (1), 22-34.
18. European Medicine Agency MabCampath. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabcampath-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabcampath-epar-summary-public_en.pdf) (accessed Mars 17, 2020).
19. Seil, F. J., Demyelination. In *Advances in Cellular Neurobiology*, Fedoroff, S.; Hertz, L., Eds. Elsevier: 1982; Vol. 3, pp 235-274.
20. Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M., *Lehninger principles of biochemistry*. 7th int. ed. ed.; W.H. Freeman: New York, 2017.
21. Lassmann, H., Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia* **2014**, *62* (11), 1816-1830.
22. Loma, I.; Heyman, R., Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol* **2011**, *9* (3), 409-416.
23. Nuyts, A. H.; Lee, W. P.; Bashir-Dar, R.; Berneman, Z. N.; Cools, N., Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Multiple Sclerosis Journal* **2013**, *19* (8), 995-1002.
24. Gandhi, R.; Laroni, A.; Weiner, H. L., Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* **2010**, *221* (1-2), 7-14.
25. McDonald, W. I.; Compston, A.; Edan, G.; Goodkin, D.; Hartung, H.-P.; Lublin, F. D.; McFarland, H. F.; Paty, D. W.; Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Sandberg-Wollheim, M.; Sibley, W.; Thompson, A.; Van Den Noort, S.; Weinshenker, B. Y.; Wolinsky, J. S., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* **2001**, *50* (1), 121-127.
26. Franciotta, D.; Salvetti, M.; Lolli, F.; Serafini, B.; Aloisi, F., B cells and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* **2008**, *7* (9), 852-858.
27. Mulero, P.; Midaglia, L.; Montalban, X., Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* **2018**, *11*, 1756286418773025.
28. Kasper, H. L.; Shoemaker, H. J., Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* **2010**, *74* (1\_Supplement\_1 Suppl 1, Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies: Mechanisms of Action and Practical Implications), S2-S8.



29. Durelli, L.; Conti, L.; Clerico, M.; Boselli, D.; Contessa, G.; Ripellino, P.; Ferrero, B.; Eid, P.; Novelli, F., T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon- $\beta$ . *Annals of Neurology* **2009**, *65* (5), 499-509.
30. Guo, B.; Chang, E. Y.; Cheng, G., The type I IFN induction pathway constrains Th17-mediated autoimmune inflammation in mice. *The Journal of Clinical Investigation* **2008**, *118* (5), 1680-1690.
31. Read, S.; Powrie, F., CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Current Opinion in Immunology* **2001**, *13* (6), 644-649.
32. Haas, J.; Hug, A.; Viehöver, A.; Fritzsching, B.; Falk, C. S.; Filser, A.; Vetter, T.; Milkova, L.; Korporal, M.; Fritz, B.; Storch-Hagenlocher, B.; Krammer, P. H.; Suri-Payer, E.; Wildemann, B., Reduced suppressive effect of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Immunology* **2005**, *35* (11), 3343-3352.
33. Nakahara, J.; Maeda, M.; Aiso, S.; Suzuki, N., Current Concepts in Multiple Sclerosis: Autoimmunity Versus Oligodendroglipathy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* **2012**, *42* (1), 26-34.
34. Duddy, M.; Niino, M.; Adatia, F.; Hebert, S.; Freedman, M.; Atkins, H.; Kim, H. J.; Bar-Or, A., Distinct Effector Cytokine Profiles of Memory and Naive Human B Cell Subsets and Implication in Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology* **2007**, *178* (10), 6092.
35. Rudick, R. A.; Goelz, S. E., Beta-interferon for multiple sclerosis. *Experimental Cell Research* **2011**, *317* (9), 1301-1311.
36. Hemmer, B.; Stüve, O.; Kieseier, B.; Schellekens, H.; Hartung, H.-P., Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* **2005**, *4* (7), 403-412.
37. Arduini, R. M.; Strauch, K. L.; Runkel, L. A.; Carlson, M. M.; Hronowski, X.; Foley, S. F.; Young, C. N.; Cheng, W.; Hochman, P. S.; Baker, D. P., Characterization of a soluble ternary complex formed between human interferon- $\beta$ -1a and its receptor chains. *Protein Science* **1999**, *8* (9), 1867-1877.
38. Uzé, G.; Schreiber, G.; Piehler, J.; Pellegrini, S., The Receptor of the Type I Interferon Family. In *Interferon: The 50th Anniversary*, Pitha, P. M., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 71-95.
39. European Medicine Agency Rebif. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif> (accessed Mars 23, 2020).
40. Kasper, L. H.; Reder, A. T., Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Annals of Clinical and Translational Neurology* **2014**, *1* (8), 622-631.
41. Jiang, H.; Milo, R.; Swoveland, P.; Johnson, K. P.; Panitch, H.; Dhib-Jalbut, S., Interferon  $\beta$ -1b reduces Interferon  $\gamma$ -induced antigen-presenting capacity of human glial and B cells. *Journal of Neuroimmunology* **1995**, *61* (1), 17-25.

42. Genç, K.; Dona, D. L.; Reder, A. T., Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy. *The Journal of Clinical Investigation* **1997**, *99* (11), 2664-2671.
43. Dhib-Jalbut, S.; Marks, S., Interferon- $\beta$  mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* **2010**, *74* (1\_Supplement\_1 Suppl 1, Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies: Mechanisms of Action and Practical Implications), S17-S24.
44. Jaber, A.; Driebergen, R.; Giovannoni, G.; Schellekens, H.; Simsarian, J.; Antonelli, M., The Rebif® New Formulation Story. *Drugs in R & D* **2007**, *8* (6), 335-348.
45. Noh, S. M.; Sathyamurthy, M.; Lee, G. M., Development of recombinant Chinese hamster ovary cell lines for therapeutic protein production. *Current Opinion in Chemical Engineering* **2013**, *2* (4), 391-397.
46. Jayapal, K. P.; Wlaschin, K. F.; Hu, W.; Yap, M. G., Recombinant protein therapeutics from CHO cells-20 years and counting. *Chemical engineering progress* **2007**, *103* (10), 40.
47. Li, F.; Vijayasankaran, N.; Shen, A. Y.; Kiss, R.; Amanullah, A., Cell culture processes for monoclonal antibody production. *MAbs* **2010**, *2* (5), 466-479.
48. Fan, L.; Kadura, I.; Krebs, L. E.; Hatfield, C. C.; Shaw, M. M.; Frye, C. C., Improving the efficiency of CHO cell line generation using glutamine synthetase gene knockout cells. *Biotechnology and Bioengineering* **2012**, *109* (4), 1007-1015.
49. Gallo, P.; Centonze, D.; Marrosu, M. G., Alemtuzumab for multiple sclerosis: the new concept of immunomodulation. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* **2017**, *2* (1), 7.
50. U.S. Food and Drug Administration Label for Lemtrada. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf) (accessed April 8, 2020).
51. European Medicine Agency Lemtrada. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada> (accessed Mars 23, 2020).
52. Watanabe, T.; Masuyama, J.-i.; Sohma, Y.; Inazawa, H.; Horie, K.; Kojima, K.; Uemura, Y.; Aoki, Y.; Kaga, S.; Minota, S.; Tanaka, T.; Yamaguchi, Y.; Kobayashi, T.; Serizawa, I., CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4+ regulatory T cells. *Clinical Immunology* **2006**, *120* (3), 247-259.
53. Claes, N.; Fraussen, J.; Stinissen, P.; Hupperts, R.; Somers, V., B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Frontiers in Immunology* **2015**, *6* (642).
54. Coles, A. J.; Cox, A.; Le Page, E.; Jones, J.; Trip, S. A.; Deans, J.; Seaman, S.; Miller, D. H.; Hale, G.; Waldmann, H.; Compston, D. A., The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* **2006**, *253* (1), 98-108.
55. Zhang, X.; Tao, Y.; Chopra, M.; Ahn, M.; Marcus, K. L.; Choudhary, N.; Zhu, H.; Markovic-Plese, S., Differential Reconstitution of T Cell Subsets following Immunodepleting Treatment with

Alemtuzumab (Anti-CD52 Monoclonal Antibody) in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology* **2013**, *191* (12), 5867.

56. Freedman, M. S.; Kaplan, J. M.; Markovic-Plese, S., Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol* **2013**, *4* (4), 1000152.

57. Jones, J. L.; Anderson, J. M.; Phuah, C.-L.; Fox, E. J.; Selmaj, K.; Margolin, D.; Lake, S. L.; Palmer, J.; Thompson, S. J.; Wilkins, A.; Webber, D. J.; Compston, D. A.; Coles, A. J., Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* **2010**, *133* (8), 2232-2247.

58. Bussel, J. B.; Giulino, L.; Lee, S.; Patel, V. L.; Sandborg, C.; Stiehm, E. R., Update on Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* **2007**, *37* (4), 118-135.

59. Büyükköroğlu, G.; Şenel, B., Chapter 16 - Engineering Monoclonal Antibodies: Production and Applications. In *Omics Technologies and Bio-Engineering*, Barh, D.; Azevedo, V., Eds. Academic Press: 2018; pp 353-389.

60. Kindt, T. J.; Osborne, B. A.; Goldsby, R. A.; Kuby, J., *Kuby immunology*. 6th ed. ed.; Freeman: New York, 2007.

61. Pandey, S., Hybridoma technology for production of monoclonal antibodies. *Hybridoma* **2010**, *1* (2), 017.

62. Gorny, M. K., Human hybridoma technology. *Antibody Technol J* **2012**, *2*, 1-5.

63. Franklin, W. A.; Shpall, E. J.; Archer, P.; Johnston, C. S.; Garza-Williams, S.; Hami, L.; Bitter, M. A.; Bast, R. C.; Jones, R. B., Immunocytochemical detection of breast cancer cells in marrow and peripheral blood of patients undergoing high dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Breast Cancer Research and Treatment* **1996**, *41* (1), 1-13.

64. Soleimani, B.; Murray, K.; Hunt, D., Established and Emerging Immunological Complications of Biological Therapeutics in Multiple Sclerosis. *Drug Safety* **2019**, *42* (8), 941-956.

65. Kurtzke, J. F., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology* **1983**, *33* (11), 1444.

66. Cohen, J. A.; Coles, A. J.; Arnold, D. L.; Confavreux, C.; Fox, E. J.; Hartung, H.-P.; Havrdova, E.; Selmaj, K. W.; Weiner, H. L.; Fisher, E.; Brinar, V. V.; Giovannoni, G.; Stojanovic, M.; Ertik, B. I.; Lake, S. L.; Margolin, D. H.; Panzara, M. A.; Compston, D. A. S., Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* **2012**, *380* (9856), 1819-1828.

67. Coles, A. J.; Twyman, C. L.; Arnold, D. L.; Cohen, J. A.; Confavreux, C.; Fox, E. J.; Hartung, H.-P.; Havrdova, E.; Selmaj, K. W.; Weiner, H. L.; Miller, T.; Fisher, E.; Sandbrink, R.; Lake, S. L.; Margolin, D. H.; Oyuela, P.; Panzara, M. A.; Compston, D. A. S., Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* **2012**, *380* (9856), 1829-1839.

68. Coles, A.; Fox, E.; Vladoic, A.; Gazda, S.; Brinar, V.; Selmaj, K.; Skoromets, A.; Stolyarov, I.; Bass, A.; Sullivan, H., Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* **2012**, *78* (14), 1069-1078.
69. Coles, A. J.; Compston, D.; Selmaj, K. W.; Lake, S. L.; Moran, S.; Margolin, D. H.; Norris, K.; Tandon, P., Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* **2008**, *359* (17), 1786-1801.
70. Sorensen, P. S.; Ross, C.; Clemmesen, K. M.; Bendtzen, K.; Frederiksen, J. L.; Jensen, K.; Kristensen, O.; Petersen, T.; Rasmussen, S.; Ravnborg, M.; Stenager, E.; Koch-Henriksen, N., Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet* **2003**, *362* (9391), 1184-1191.
71. Polman, C. H.; Bertolotto, A.; Deisenhammer, F.; Giovannoni, G.; Hartung, H.-P.; Hemmer, B.; Killestein, J.; McFarland, H. F.; Oger, J.; Pachner, A. R.; Petkau, J.; Reder, A. T.; Reingold, S. C.; Schellekens, H.; Sørensen, P. S., Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* **2010**, *9* (7), 740-750.
72. Dubuisson, N.; Baker, D.; Kang, A. S.; Pryce, G.; Marta, M.; Visser, L. H.; Hofmann, W. E.; Gnanapavan, S.; Giovannoni, G.; Schmierer, K., Alemtuzumab depletion failure can occur in multiple sclerosis. *Immunology* **2018**, *154* (2), 253-260.
73. Tovey, M. G.; Lallemand, C., Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Therapeutic Advances in Drug Safety* **2011**, *2* (3), 113-128.
74. Monzani, F.; Caraccio, N.; Dardano, A.; Ferrannini, E., Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clinical and Experimental Medicine* **2004**, *3* (4), 199-210.
75. Cossburn, M.; Pace, A. A.; Jones, J.; Ali, R.; Ingram, G.; Baker, K.; Hirst, C.; Zajicek, J.; Scolding, N.; Boggild, M.; Pickersgill, T.; Ben-Shlomo, Y.; Coles, A.; Robertson, N. P., Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology* **2011**, *77* (6), 573-579.
76. Cuker, A.; Coles, A. J.; Sullivan, H.; Fox, E.; Goldberg, M.; Oyuela, P.; Purvis, A.; Beardsley, D. S.; Margolin, D. H., A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood* **2011**, *118* (24), 6299-6305.
77. Meyer, D.; Coles, A.; Oyuela, P.; Purvis, A.; Margolin, D. H., Case report of anti-glomerular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* **2013**, *2* (1), 60-63.
78. Ruck, T.; Pfeuffer, S.; Schulte-Mecklenbeck, A.; Gross, C. C.; Lindner, M.; Metze, D.; Ehrchen, J.; Sondermann, W.; Pul, R.; Kleinschnitz, C.; Wiendl, H.; Meuth, S. G.; Klotz, L., Vitiligo after alemtuzumab treatment. *Neurology* **2018**, *91* (24), e2233.

79. Zimmermann, J.; Buhl, T.; Müller, M., Alopecia Universalis following Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis: A Barely Recognized Manifestation of Secondary Autoimmunity—Report of a Case and Review of the Literature. *Frontiers in Neurology* **2017**, *8* (569).
80. de Jong, H. J. I.; Kingwell, E.; Shirani, A.; Cohen Tervaert, J. W.; Hupperts, R.; Zhao, Y.; Zhu, F.; Evans, C.; van der Kop, M. L.; Traboulsee, A.; Gustafson, P.; Petkau, J.; Marrie, R. A.; Tremlett, H., Evaluating the safety of  $\beta$ -interferons in MS. *Neurology* **2017**, *88* (24), 2310.
81. Kavanagh, D.; McGlasson, S.; Jury, A.; Williams, J.; Scolding, N.; Bellamy, C.; Gunther, C.; Ritchie, D.; Gale, D. P.; Kanwar, Y. S.; Challis, R.; Buist, H.; Overell, J.; Weller, B.; Flossmann, O.; Blunden, M.; Meyer, E. P.; Krucker, T.; Evans, S. J. W.; Campbell, I. L.; Jackson, A. P.; Chandran, S.; Hunt, D. P. J., Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood* **2016**, *128* (24), 2824-2833.
82. Holmøy, T.; von der Lippe, H.; Leegaard, T. M., Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology* **2017**, *17* (1), 65.

