

ECTRIMS

2016, London 14-17 september



Årets MS-kongress slog

Kan ECTRIMS fortsätta att växa och samla fler deltagare varje år? Den frågan ställs av **Magnild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med ett referat från den 32:a och senaste ECTRIMS-kongressen i London.



nya rekord

”Årets ECTRIMS-kongress samlade närmare 10.000 deltagare från världens alla hörn i ett London som välkomnade gästerna med högsommarvärme!”

Jag har vid ett tidigare tillfälle skrivit att det som kom att bli ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) tog sina första andetag under ett möte i Nijmegen i Nederländerna 1985. Där samlades ett drygt 100-tal kollegor med särskilt intresse för multipel skleros (MS) för att förmå EU att bidra ekonomiskt till europeisk MS-forskning. Detta blev också det lyckosamma resultatet. Sedan dess har ECTRIMS växt nästan exponentiellt. Årets ECTRIMS-kongress samlade närmare 10.000 deltagare från världens alla hörn i ett London som välkomnade gästerna med högsommarvärme! I år samsades man för andra gången med RIMS (Rehabilitation in MS).

Programmet följde upplägget från tidigare års utgåvor. Dagen före den egentliga kongressen gav man ”Teaching Courses”, i år sjutton till antalet; under lunchtimmen en föreläsning med European Charcot Foundation som värd och på eftermiddagen ”Young Scientific Investigators’ Session” respektive ”Nurses’ Session”.

Den egentliga kongressen inleddes på torsdagsförmiddagen med en plenarsession med Xavier Montalban (President ECTRIMS) och David Miller (Vice President ECTRIMS) som moderatorer. Under de följande två och en halv dagarna följde en lång rad muntliga presentationer samt två omfattande postersessioner med sammanlagt 1674 (!) posters enligt programmet och därtill e-posters.

Det ständigt ökande antalet presentationer och posters för onekligen med sig problem. Som exempel kan nämnas att 5–6 Teaching Courses gavs *samtidigt*, att tre ”Hot Topics” gavs samtidigt liksom tre ”Parallel Sessions” med muntliga presentationer. Man upplevde hela tiden ”konflikter” när man måste välja, särskilt som det visade sig omöjligt att gå från en session till en annan, eftersom avstånden mellan sessionssalarna var stora. Vi är många som önskar att kongressen förlängdes med åtminstone en dag eller att kongressprogrammet startade tidigare på morgonen och slutade senare på dagen för att reducera antalet ”konflikter”. Det fungerar på AAN, så varför inte på ECTRIMS?!

Från ett vetenskapligt perspektiv kändes det stora antalet ”satelliter” mycket tveksamt, framför allt eftersom företagen får generöst tilltagna tider ”på bästa sändningstid” för sina presentationer: 08.00–08.45, 13–14 samt 18–19.

Så startade då ECTRIMS på torsdagsförmiddagen med en öppningsceremoni som inleddes med The British Imperial Military Band som musicerade i röda uniformer till publikens förtjusning!

ECTRIMS LECTURE – MS diagnosis and personalised treatment

Som traditionen bjuder höll avgående presidenten, Xavier Montalban, årets "ECTRIMS Lecture". Xavier Montalban är chef för det stora välrenommerade MS-sjukhuset Vall d'Hebron i Barcelona, varifrån det kommer en strid ström av viktiga publikationer, ofta med kliniskt fokus. Under titeln **MS diagnosis and personalised treatment** började Xavier Montalban från en oväntat negativ position, där han beskriver svårigheterna med "personalised medicine" inom MS-området. Han säger bland annat "We have no genes with prognostic role, not one single prognostic gene... All studies on candidate genes are negative, or more or less negative... None of the proposed SNIPS reach genome wide significance." Det blir därför svårt att kategorisera risk, i alla fall utifrån genetiska markörer, enligt föreläsaren. Han fortsatte emellertid i positiva tongångar. Han påminde om det uttalade syftet med McDonald-kriterierna¹⁻³ att 1) minimera diagnostiska misstag, 2) underlätta klinisk forskning och 3) bidra till ett gemensamt språk. Han betonade att vi ännu inte har nått vårt mål att ge våra patienter "personalised medicine" men att vi närmar oss målet "right drug to the right patient, at the right dose and the right time and, nowadays also at the right prize". Han vände sig mot termerna första linjens och andra linjens behandling och talade i stället om "most appropriate therapy" för varje patient. Bland prognostiska faktorer nämnde han att demografiska och topografiska faktorer har lågt prognostiskt värde och förekomsten av oligoklonala band har måttligt prognostiskt värde, medan antalet lesioner vid MRT av hjärnan har högt prognostiskt värde.⁴

Intresset för "personalised medicine" och "predicting prognosis" framgår också av att en Teaching Course (**MRI as predictor of treatment response**) och en Parallel Session (**Long term outcome after presentation with a clinically isolated syndrome**) ägnades åt detta.

DEGENERATION – PROTEKTION – REGENERATION

Degeneration – protektion – regeneration har varit aktuella områden på snart sagt alla neurologiska kongresser de senaste åren, och ECTRIMS 2016 var inget undantag. En Teaching Course och tre Parallel Sessions med muntliga presentationer vittnar om både den vetenskapliga aktiviteten i forskarsamhället och det stora intresset bland neurologerna. Man gav också en snabbt fulltecknad "hands on" Teaching Course i två delar, **OCT in Clinical Practice**, med Dr Axel Petzold från Moorfields Eye Hospital i London som kursledare!

Neurodegeneration

Författarna till en utmärkt review sammanfattar MS som en inflammatorisk demyeliniserande sjukdom med samtidig progressiv neuroaxonal degeneration.⁵ När progressionen väl har startat, har vi inte någon behandling som påverkar förloppet. Oxidativ stress, skador på mitokondrier och dysfunktion av jonkanaler leder till förlust av neuroner och axoner. Med avancerade imaging-tekniker *in vivo* har det klarlagts att neurodegenerationen startar redan i samband med sjukdomsdebuten. I en av presentationerna (Teaching Course

#10) diskuterade Martin Kerschensteiner till egna lustiga – men väldigt fina – teckningar hur de med mikroskopi *in vivo* kunde avslöja de cellulära och molekyllära mekanismer som initierar neuronskadan. Genom att studera mitokondriernas rörelser upptäckte de brister i den axonala transporten i majoriteten av axoner som passerade genom de inflammatoriska lesionerna, vilket ledde till axonal degeneration, tidigast i den vita substansen men senare också i den grå substansen.⁶

"Intresset för optikusneurit har nog aldrig varit så stort som nu."

Neuroprotection in MS – Focus on acute optic neuritis

Intresset för optikusneurit har nog aldrig varit så stort som nu. När jag för i dagarna 50 (!) år sedan började på neurologiska kliniken i Lund, var intresset för optikusneurit inte överväldigande, men jag blev tidigt intresserad av denna sjukdom. Efter ett par år kunde jag tillsammans med kollegor på Rigshospitalet i Köpenhamn (Svejgaard och medarbetare) publicera i *Lancet*⁷ det tidigaste arbetet om associationen mellan optikusneurit och samma HLA-allel som man funnit vid MS. Den kallades då HLA-Ld7a men är nu känd som HLA-DR15.

Intresset för optikusneurit i dag beror till stor del på att det utgör ett utmärkt testobjekt. Effekten av en behandling kan mätas med mycket känsliga icke-invasiva metoder som MRT av synnerven, optisk koherenstomografi (OCT)⁸ av retina och visual evoked potentials (VEP). OCT har flera önskvärda egenskaper: det är en enkel undersökning som inte kräver dyrbar apparatur, den kan utföras "bed-side" och den har validerats i både "cross-sectional" och "longitudinal datasets" enligt Peter Calabresi (Johns Hopkins, Baltimore) och Raj Kapoor (Queen Square, London), som höll de inledande presentationerna i en Parallel Session med detta tema. Den kan också övervinna eller åtminstone reducera det "brus" som alltid finns i kliniska undersökningar.

Ett flertal medel med neuroprotektiv potential har testats, till exempel erythropoietin, inhibitorer av Na⁺-jonkanaler, glutamatreceptorer och "acid-sensing ion channels" (ASIC). I en "proof-of-concept"-studie med fenytoin startade behandlingen i medeltal 8 dagar efter symtomdebut och pågick under 3 månader.⁹ Detta reducerade förlusten av det retinala nervfiberlagrets (RNFL) tjocklek med 30 procent och "total macular volume" (TMV) med 34 procent, när mätningen gjordes efter 6 månader. Raj Kapoor påpekade att förbättringen i RNFL och TMV inte motsvarades av bättre visus, och att därför effektivare terapier och känsligare mätmetoder behövs för att mäta synskärpa.

I samma session presenterades resultatet av ett samarbete mellan Johns Hopkins, NIH och Dallas.¹⁰ OCT hade gjorts i sammanlagt 89 MS-patienter under åren 2006 och 2007. Medelvärde av peripapillär RNFL-tjocklek och TMV be-

räknades för varje öga hos varje patient. Vid baseline hade patienterna antingen skovvis förlöpande MS (RRMS), sekundärprogressiv MS (SPMS) eller primärprogressiv MS (PPMS). Tio år senare (2015 och 2016) undersöktes patienterna med "formal blinded EDSS determination". Resultatet visade att TMV-värde vid baseline predikterade EDSS efter en uppföljningstid (median) av 9,3 år: 1 mm³ lägre TMV-värde vid baseline ledde till att EDSS efter 10 år hade förbättrats 2 steg ($p=0,012$). Baseline-RNFL ledde däremot inte till några signifikanta förutsägelser. Författarna konkluderar att liksom hjärnatrofi och lesionsvolym har prediktivt värde för funktionsnedsättningen vid MS, kan OCT förutsäga neurodegeneration och sjukdomsprogress hos patienter med MS.

Det är oklart hur stort det terapeutiska fönstret är vid optikusneurit, då reparation av myelin är mest effektiv. Raj Kapoor nämnde att det kan vara så smalt som högst en vecka efter symtomdebut, vilket naturligtvis skulle försvåra rekrytering av patienter till studier.

En allmän uppfattning tycktes vara att optikusneurit kan tjäna som modell för testning av medel som kan hindra neurodegeneration i samband med akut inflammation. Det påpekades dock av Raj Kapoor att det är ovisst om denna modell för studier av neuroprotektion i synnerven också gäller för MS-skov i andra områden av CNS eller vid progressiv MS.

"Det skulle vara önskvärt att med bioinformatik analysera mönster av inducerade gener för att kunna förutse det kliniska svaret på olika behandlingar."

Neuroregeneration – Reparation – Remyelinisering

Konventionell MRT är inte prediktivt avseende sjukdomsprogress och kan därför inte utnyttjas i studier av neuroprotektiva terapier. Positronemissionstomografi (PET) har däremot en stor fördel i att den kan kvantifiera bindningen av ett spårämne till myelin och därigenom spegla dynamiken i remyelinisering.¹¹ I en PET-studie jämfördes 20 patienter med RRMS med friska kontroller och man visade att bindningen av spårämnen successivt minskade från NAWM (normal-appearing white matter) utanför lesionerna till centrum av MS-lesionerna motsvarande graden av myelintäthet från NAWM till centrum av lesionen. Under de följande 24 månaderna såg man negativa och positiva förändringar i bindningen av spårämnen i lesionerna vilket man tolkade som tecken på demyelinisering och remyelinisering. PET-studierna identifierade en signifikant skillnad mellan olika patienter i linje med en patientspecifik "remyeliniseringsprofil", som har beskrivits tidigare i neuropatologiska studier. Man fann vidare en stark korrelation mellan den dynamiska remyeliniseringen och poäng för funktionsnedsättning.

UnderECTRIMS 2015 i Barcelona offentliggjordes resultatet av RENEW, en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad fas 2-studie i akut optikusneurit (AON).¹² Patienter randomiserades inom 28 dagar från symtomdebut till antingen anti-LINGO-1 eller placebo. LINGO-1 är en negativ regulator av oligodendrocytdifferentiering, myelinisering och remyelinisering. Anti-LINGO-1 är en monoklonal antikropp. I RENEW fick patienterna anti-LINGO-1 eller placebo var fjärde vecka från dag 1 till och med vecka 20. Vecka 24 avlästes primär endpoint – förändring i "optic nerve conduction velocity" mätt med full field visual evoked potential (ff-VEP). Studien uppfyllde inte primär endpoint i intention-to-treat-populationen vecka 24 ($p=0,35$) men visade en trend i per protocol-population ($p=0,05$). Vecka 32 uppnådde man signifikant positiva resultat. Hade man missat det terapeutiska fönstret? Som framhölls av Raj Kapoor vet vi inte hur smalt det är. Hade man avbrutit behandlingen för tidigt? Man kan förmoda att remyelinisering är en långsam process.

UnderECTRIMS 2016 rapporterades resultaten av SYNERGY-studien (Abstract 192), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, dosberoende fas 2-studie i patienter med RRMS eller SPMS med sjukdomsaktivitet. Alla patienter behandlades med intramuskulär interferon-beta 1a och därtill en intravenös infusion var fjärde vecka i 72–84 veckor av antingen placebo eller anti-LINGO (som nu fått namnet opicinumab). Primär endpoint (andelen patienter som vecka 84 uppvisade en bekräftad förbättring av EDSS (≥ 1 steg) och/eller ≥ 15 procents förbättring av T25FW, 9HPT och PASAT-3 jämfört med baseline) uppnåddes inte, men enstaka komponenter förbättrades i vissa dosgrupper. Man såg ej heller någon effekt på förbestämda MRT-analyser (Poster 588). En dosberoende viktökning noterades med opicinumab (Poster 675).

Våra förhoppningar om medel som leder till remyelinisering har hittills inte infriats.

PREDICTORS OF LONG-TERM OUTCOMES

I en Teaching Course diskuterades våra möjligheter att ställa en god prognos och finna goda prediktorer för behandlingseffekt. Det skulle vara önskvärt att med bioinformatik analysera mönster av inducerade gener för att kunna förutse det kliniska svaret på olika behandlingar. Men dit har vi inte nått och kommer kanske inte heller att göra det. Till dags dato, förblir MRT av hjärnan vårt mest pålitliga redskap.

Mar Tintoré (Barcelona) har publicerat en lång rad viktiga arbeten inom detta område. Hon underströk att "clinical judgement is crucial" när man skall besluta om terapi. Hon framhöll att vi har lämnat bakom oss tiden, då alla patienter oavsett den kliniska bilden först skulle falla på interferon beta (IFN β) och glatirameracetat (GA), innan vi kunde behandla med mera effektiva terapier. Hon nämnde att IFN β eller GA kan vara det mest lämpliga på grund av deras säkerhetsprofil, till exempel om patienten är en ung kvinna som önskar bli gravid. Å andra sidan bör en patient med stor lesionsbörda, lesioner i hjärnstammen eller ryggmärgen och begynnande funktionsnedsättning erbjudas högeffektiv behandling från början.¹³ Mar Tintoré framhöll också att den

ökande komplexiteten i vår behandlingsarsenal ställer stora krav på den behandlande läkaren.

Funktionsnedsättning är knappast behandlingsbar i dag och det är därför viktigt att behandla optimalt från början. En rad publikationer visar att klinisk aktivitet i form av skov och stigande EDSS under de första två åren av IFN β -behandling påverkar prognosen negativt på sikt.^{4,14,15} MRT-aktivitet under de första månaderna av behandling med IFN β korrelerar också med sämre prognos.^{16,17} Det råder däremot inte konsensus om vilken klinisk eller radiologisk aktivitet som kan accepteras respektive gör patienten till en non-responder.

NEDA (No Evidence of Disease Activity) har blivit ett nytt mått att förhålla sig till. Det innebär ett nolltoleranskoncept, där NEDA 3 baseras på avsaknad av skov, progress samt T2- och T1- Gd⁺-lesioner, medan NEDA 4 även inkluderar hjärnatrofi.^{18,19}

Hittills har ingen inkluderat biomarkörer som mått på terapivikt.

”Vi har ännu inte något läkemedel registrerat för behandling av sekundärprogressiv MS (SPMS), trots att behovet där är så stort.”

KLINISKA STUDIER I PROGRESSIV MS

Vi har ännu inte något läkemedel registrerat för behandling av sekundärprogressiv MS (SPMS), trots att behovet där är så stort. Många hade hoppats att natalizumab skulle ha effekt också på SPMS, men så blev det inte, vilket kanske berodde på att man valde en komplicerad endpoint.

MD1003 (high-dose biotin). Nyligen publicerade Tourbah et al i Multiple Sclerosis Journal resultaten av en placebo-kontrollerad studie med MD1003 i patienter med progressiv MS (SPMS eller PPMS).^{20,21} MD1003 är en oral formulering av high-dose pharmaceutical-grade biotin (10.000 gånger det rekommenderade dagliga intaget). Totalt 154 patienter randomiserades till MD1003 (n=103) eller placebo (n=51) och studien pågick i 12 månader. Primär endpoint var andelen patienter med ”disability reversal” vid månad 9, som kunde bekräftas vid månad 12. ”Disability reversal” definierades som en minskning (förbättring) av EDSS ≥ 1 steg ($\geq 0,5$ steg för EDSS 6–7) eller ≥ 20 procent minskning i T25WT. Studien utföll positivt, då 13 patienter i MD1003-gruppen (12,6%) nådde primär endpoint jämfört med ingen enda i placebogruppen (p=0,005).

Siponimod (BAF312) är en andra generationens sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator som är selektiv för SIP1- och SIP5-receptorerna, och den skall därför ge färre kardiella biverkningar. I siponimod-studien testades patienter med SPMS mot placebo (2:1) i en stor (n=1.651) dubbelblind

studie – EXPAND – där patienterna hade haft en progressiv försämring under minst 6 månader.²² Patienterna var 48 år (medelvärde), hade EDSS 5,4 (medelvärde; dock hade 53% av patienterna EDSS 6,0–6,5), och medeltiden från start av det progressiva förloppet var 3,8 år (placebogruppen 3,5 år). En tredjedel av patienterna hade haft skov under de två senaste åren. Primär endpoint var ”time to 3-month confirmed disability progression (CDP)”. Studien utföll positivt, då patienter som behandlades med siponimod hade 21 procent lägre risk för ”3-month CDP” (p=0,013) och 26 procent lägre risk för ”6-month CDP” (p=0,006) jämfört med patienter som fått placebo. En rad sekundära endpoints utföll också positivt. Minskningen av hjärnvolumen var 23,4 procent mindre vid både 12 och 24 månader jämfört med placebo (p=0,0002).

Ocrelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot CD20⁺ B-celler. Den har visat signifikant effekt både i patienter med skovvis förlöpande MS (OPERA I och OPERA II) och patienter med PPMS (ORATORIO).^{23,24} Resultaten av dessa studier rapporterades på ECTRIMS 2015 och AAN 2016. Dessa studier, liksom föregångaren rituximab, har ökat intresset för B-celler och deras betydelse för uppkomsten och vidmakthållandet av MS. Under ECTRIMS 2016 var därför B-celler upphöjda till ett ”Hot Topic” med Reinhardt Hohlfeld och C Hemingway som moderatorer och kända B-cellsnamn som föreläsare: Amit Bar-Or från Montreal, Steve Hauser från San Francisco och Bernhard Hemmer från München.

I en ledare i New England Journal of Medicine (2008) diskuterade Henry Mc Farland B-cellens roll i etiologin av MS mot bakgrund av resultaten av en fas 2-studie med rituximab i RRMS.²⁵ Han noterade att reduktionen av antalet kontrastladdande lesioner var mycket snabb och tydlig redan fyra veckor efter behandlingsstart. Eftersom rituximab inte har effekt på mogna plasmaceller, är det osannolikt att en minskning av antalet patologiska antikroppar förklarar den snabba effekten. I stället kan rituximab tänkas utöva sin effekt på antigen-presentation, cytokinproduktion eller T-cell-reglering. Rock och medarbetare beskrev 1984 att B-celler kan presentera antigen mycket effektivt och medverka till T-cells-priming och uppkomsten av lesioner.²⁶ Fortfarande är det relevanta antigenet okänt. Mc Farland noterade att få andra humana sjukdomar bereder bättre tillfälle att dissekera B-cellens roll vid autoimmunitet, men han varnar samtidigt för att biverkningar med låg frekvens kan komma att överraska.

Rituximab har som nämnts ovan studerats i en fas 2-studie i patienter med MS.²⁷ Rituximab är godkänt av regulatoriska myndigheter för behandling av reumatoid artrit men däremot inte för behandling av MS. Rituximab har trots detta på olika håll använts i begränsad omfattning för behandling av MS, men här i Sverige har det använts i betydande omfattning med stöd av fas 2-effektdata i patienter med MS och säkerhetsdata i reumatoid artrit. I en av sessionerna med muntliga presentationer rön data från det svenska MS-registret avseende behandling med rituximab stor uppmärksamhet.^{28,29} Man jämförde ”drug survival” för rituximab, fingolimod och natalizumab i RRMS-patienter som erhållit

dessa medel antingen som förstahandsbehandling eller efter en eller flera andra sjukdomsmodifierande medel. I båda fallen var ”drug survival” överlägset bäst för patienter som erhöLL rituximab. Patienter som måste avbryta behandling med natalizumab på grund av antikroppar mot JC-virus visade också bättre ”drug survival” med rituximab än fingolimod. Oron för att biverkningar med låg frekvens skulle överraska har åtminstone hittills visat sig obefogad.

SLUTORD

En kongress av den här storleken som drar till sig framstående forskare och kliniker från i stort sett hela jordklotet innehåller naturligtvis nya data inom många skilda områden, som här inte har berörts alls, till exempel NMO (neuromyelitis optica), tarmflora, genetik, miljöfaktorer och inte minst RIMS. Till detta får någon återkomma vid ett annat tillfälle.



MAGNHILD SANDBERG

Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Har erhållit konsultarvoden för föreläsningar och deltagande i expertgrupper och kommittéer från Actelion, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA. Styrelseledamot i Active Biotech.

REFERENSER

1. McDonald et al. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
2. Polman et al. *Ann Neurol* 2005; 58:840-846.
3. Polman et al. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
4. Tintoré et al. *Brain* 2015; 138:1863-1874.
5. Friese et al. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:225-238.
6. Sorbara et al. *Neuron* 2014; 84:1183-1190.
7. Platz et al. *Lancet* 1975; i:520-521.
8. Petzold et al. *Lancet Neurol* 2010; 9:921-932.
9. Raftopoulos et al. *Lancet Neurol* 2016; 15:259-269.
10. Rothman et al. *ECTRIMS* 2016; Abstract 100.
11. Rissanen et al. *J Nucl Med* 2014; 55:939-944.
12. Cadavid et al. *Neurology* 2015; 85:e46.
13. Ransohoff et al. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:134-142.
14. Rotstein et al. *JAMA Neurol* 2015; 72:152-58.
15. Jokubaitis et al. *Ann Neurol* 2016; 80:89-100.
16. Brex et al. *New Engl J Med* 2002; 346:158-164.
17. Ontaneda et al. *Lancet Neurol* 2015; 14:208-223.
18. Bevan & Cree *JAMA Neurol* 2014; 71:269-270.
19. Giovannoni et al. *Mult Scler Related Disorders* 2015; 4:329-333.
20. Tourbah et al. *Mult Scler J* 2016; 22:1719-1731.
21. Chataway J. *Mult Scler J* 2016; 22:1640-1641.
22. Kappos et al. *ECTRIMS* 2016; abstract P250.
23. Hauser et al. *ECTRIMS* 2015; Platform presentation 190.
24. Montalban et al. *ECTRIMS* 2015; Platform presentation 228.
25. Mc Farland HF. *New Engl J Med* 2008; 358:664-665.
26. Rock et al. *J Exp Med* 1984; 160:1102-1113.
27. Hauser et al. *New Engl J Med* 2008; 358:676-688.
28. Alping et al. *ECTRIMS* 2016; abstract 165.
29. Alping et al. *Ann Neurol* 2016; 79:950-958.

