



*2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston 10–13 september 2014*

# **Nytt från världens största MS-KONGRESS**



*Det blir intressant att se framöver om saltintag kommer bekräftas som riskfaktor för MS-diagnos och/eller sjukdomsaktivitet*

Tionde till trettonde september gick åretsECTRIMS (European Congress for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) av stapeln i Boston, USA. Detta år i form av ett sammanslaget möte med den amerikanska systerorganisationen ACTRIMS. Årets kongress hade ca 9000 besökare. Kongressen refereras här av ST-läkare/doktorand **Mattias Vågberg**, Umeå.

**Mötet öppnades officiellt på** torsdagen av ACTRIMS ordförande S Dhib-Jalbut (Rutger-Robert Wood Johnson Medical School) ochECTRIMS ordförande M Trojano (University of Bari). Öppningsföreläsning hölls sedan av DA Hafler (Yale School of Medicine och Harvard University). Hafler koncentrerade sig främst på riskfaktorer för MS, både utifrån genetik och omgivningsfaktorer och i slutet av föredraget kom han in på diskussionen om högt intag av natriumklorid som riskfaktor för MS. Baserat på hypotesen att den högre salthalt som ses i interstitiell vätska jämfört med nivån i blodbanan bidrar till aktivering och uppreglering av lymfocyter som migrerat ut till interstitiet, hade hans egen forskargrupp visat att NaCl inducerar s.k. Th17-celler, som anses ha en viktig roll i patofysiologin vid MS.<sup>1</sup> Han visade även resultat från en observationsstudie där 70 individer med skovvis förlöpande MS följts under 2 år och där det setts en korrelation mellan saltintag och sjukdomsaktivitet, mätt som skovfrekvens och nytillkomna MR-lesioner. Samma författare hade även replikerat korrelationerna i ett tvärsnittsmaterial på 52 nya individer med MS och sett liknande resultat.<sup>2</sup> Hafler berättade vidare att det nu vid Yale planeras en interventionsstudie avseende saltintag vid MS. Det blir intressant att se framöver om saltintag kommer bekräftas som riskfaktor för MS-diagnos och/eller sjukdomsaktivitet, men det är värt att poängtera att forskningen ännu är i sin linda och att i nuläget ge kostråd till MS-patienter avseende saltintag är prematurt.



## LÄKEMEDEL OCH BEHANDLING

Data från fas-III studien ADVANCE presenterades, gällande behandlingseffekt av peginterferon beta-1a (Plegridy). Peginterferon beta-1a är en modifiering av interferon beta-1a där en polyetylen-grupp adderats till molekylen, vilket ger ökad halveringstid och därigenom tillåter längre intervall mellan givna doser. I studien randomiserades patienter med skovvis förlöpande MS till att erhålla antingen placebo, peginterferon beta-1a varannan vecka eller peginterferon beta-1a var 4:e vecka. Primär endpoint var beräknad årlig skovfrekvens efter 48 veckor. Peginterferongruppen uppvisade en 28% (givet var fjärde vecka) resp. 36% (givet varannan vecka) minskad skovfrekvens jämfört placebo. Biverkningsprofilen liknade den som ses vid vanligt interferon beta-1a. Peginterferon beta-1a är godkänt för behandling av skovvis förlöpande MS i Sverige.

Fas-III-data för daclizumab presenterades också under kongressen. Daclizumab är en monoklonal antikropp mot interleukin 2-receptorn, som spelar en viktig roll i T-lymfocyternas normala aktivering. I den s.k. DECIDE-studien inkluderades 1841 patienter med skovvis förlöpande MS som randomiserades till att erhålla antingen interferon beta-1a (30 mg varje vecka, n=912) eller daclizumab (150 mg var fjärde vecka, n=915). Primär endpoint för studien var beräknad årlig skovfrekvens efter 96 veckor, som sågs vara 45% mindre i daclizumabgruppen (0,216 mot 0,393 skov per år). Antal nya eller förstörade T2-lesioner var 54% lägre i daclizumabgruppen och avseende kontrastladdande MR-lesioner var samma siffra 65%. Biverkningar som kopplades till daclizumab rörde sig i första hand om hudbiverkningar som gick att behandla med lokalbehandling. Man såg i några fall förhöjda levervärden i daclizumabgruppen. Det sågs en något högre frekvens av allvarliga infektioner i daclizumabgruppen (4% jämfört 2%), men dessa bedömdes ej som opportunistiska. Daclizumab är i nuläget inte ett godkänt läkemedel i Europa.

Data visades även från den s.k. GATE-studien, som undersökt effekten hos den första generiska varianten av sjukdomsmodulerande behandling vid MS, generiskt glatirameracetat. I GATE-studien randomiserades patienter med skovvis förlöpande MS till att erhålla antingen generiskt glatirameracetat (n=352), icke-generiskt glatirameracetat (Copaxone, n=357) eller placebo (n=84). Studien var i min (artikel-författarens) vetskap den första större läkemedelstudien vid MS som använde sig av MR-aktivitet som primär endpoint, med utgångspunkt i ett arbete från 2013 som visade att behandlingseffekt på MR-variabler korrelerar starkt med behandlingseffekt på kliniska variabler.<sup>3</sup> I GATE-studien var primär endpoint kumulativt antal kontrastladdande lesioner månad 7, 8 och 9, vilka jämfört med placebo minskade lika mycket i generikagruppen som i Copaxonegruppen. Biverkningsprofilen i generikagruppen liknade den i Copaxonegruppen.

Ett intressant föredrag, om än längre ifrån kliniskt brukbart läkemedel, kom från CS Constantinescu (University of Nottingham), som presenterade fas-1b-studiedata för MOR103, en antikropp mot granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). GM-CSF är en tillväxtfaktor för hematopoetiska celler som också har vissa proinflammatoriska

cytokinfunktioner och som producerar ett flertal celltyper, inkluderande T-celler och makrofager. Tidigare har GM-CSF setts vara förhöjt i cerebrospinalvätskan hos individer med MS. Man har också sett att möss vars GM-CSF-gen slagits ut är resistent mot induktion av EAE (Experimental Autoimmune Encephalitis, musmodell för demyeliniserande CNS-sjukdom liknande MS), samt att antikroppar mot GM-CSF minskar sjukdomsutvecklingen vid EAE. Fas-1b-studien som Constantinescu presenterade randomiserade patienter med skovvis förlöpande eller sekundärprogressiv MS till att erhålla antingen placebo eller MOR103 varannan vecka i 10 veckor. Primär endpoint var säkerhet och i studien sågs totalt 184 adverse events som bedömdes vara förknippade med studieläkemedel, men majoriteten av dessa var av mild eller moderat svårighetsgrad. Inga dödsfall eller infusionsrelaterade reaktioner rapporterades. Inga effektmått på klinisk eller radiologisk sjukdomsaktivitet visades. Studieläkemedlet planeras tas vidare till Fas II.

Kongressens sista dag presenterades även data från den s.k. RADIANCE-studien, en fas-2-studie för substansen RPC1063. RPC1063 modulerar receptorn sphingosine-1, vars funktion är väsentlig för lymfocyternas möjlighet att lämna lymfnoder. Samma receptor blockeras av det i dagsläget godkända MS-läkemedlet fingolimod (Gilenya®). I RADIANCE-studien randomiserades patienter till antingen 1 mg (n=83) eller 0,5 mg (n=87) per oral administrering av studieläkemedlet eller till placebo (n=88). Primär endpoint var kumulativt antal nya kontrastladdande lesioner efter 24 veckor. Studieläkemedlet visade 91% (0,5 mg) resp. 94% (1 mg) minskat antal jämfört placebo. Antal nya T2-lesioner minskade med 84% resp. 91%. Avseende årlig skovfrekvens sågs en 31% resp. 53% minskning, som dock inte var statistiskt signifikant. Viktigt att poängtera är att studien inte var dimensionerad för att hitta en statistiskt säkerställd läkemedelseffekt avseende skovfrekvens. Säkerhetsmässigt sågs tre fall av allvarliga bieffekter, med oklar koppling till studieläkemedlet. Studieläkemedlet ska tas vidare till fas III.

Data från den s.k. COPOUSEP-studien visades också, där peroral administrering av metylprednisolon jämfördes mot intravenös för behandling av akuta MS-skov. 200 individer med nyligt debuterande skov randomiserades till 1 g metylprednisolon per dag i tre dagar givet antingen peroralt eller intravenöst. Placebo gavs i form av placeboinfusioner till de individer som erhöll metylprednisolontabletter och placebo-tabletter till de som fick infusion av aktivt läkemedel. Medeltiden från skovdebut till påbörjad behandling var 7 dagar i båda grupperna. Primär endpoint vad förbättring med minst 1 i det mest påverkade funktionella systemet vid EDSS-bedömning 28 dagar efter studiestart. Ca 80% hade förbättrats i båda grupperna, efter 6 månader hade ca 54% resp 57% blivit helt återställda efter skovet.

## RISK OCH PROGNOSE

En session på kongressen tillägnades microRNA, dvs. RNA-strängar som inte kodar för något protein och som i nuläget inte har någon känd biologisk funktion. Dessa kan återfinnas både i celler samt cirkulerande i blodbanan. H Weiner (Brigham and Womens Hospital) presenterade data på microRNA

som extraherats ur serum från MS-patienter och kunde korrelera ett antal subtyper av microRNA till sjukdomsaktivitet i form av lesionsvolym, BPF (Brain Parenchymal Fraction, ett MR-deriverat mått som representerar hjärnstorlek normaliserad för skillnader i skallstorlek som används som markör för hjärnatrofi), EDSS (Expanded Disability Status Scale) och sjukdomsduration.

I ett annat experiment kunde de se microRNA-subtyper som skilde ut patienter med lång sjukdomsduration och benignt förlopp från patienter med mer aggressivt förlopp. Både denna data och datan gällande sjukdomsaktivitet var retrospektiv och studier som påvisar prospektivt värde saknas i dagsläget, men båda dessa experiment vittnar om möjligheten att microRNA kan komma att få betydelse som framtida klinisk biomarkör.

*Remyelinisering – att stimulera kroppen till att ersätta det myelin som skadats eller helt destruerats till följd av MS-sjukdomsaktivitet – har länge varit ett område för forskning.*

### REMYELINISERING

Remyelinisering – att stimulera kroppen till att ersätta det myelin som skadats eller helt destruerats till följd av MS-sjukdomsaktivitet – har länge varit ett område för forskning. En läkemedelskandidat (anti-LINGO-1) finns sedan tidigare under utveckling. Området bereddes vid åretsECTRIMS/ACTRIMS tid under flera sessioner.

P Casaccia (Icahn School of Medicine at Mount Sinai) och C Lubetzki (Salpetriere Hospital) berättade om vilka naturliga spärrar som finns för att s.k. oligodendrocyte progenitor cells (OPCs), som utgör ca 5-8% av hjärnans totala cellantal, ska rekryteras till rätt ställe, differentieras till mogna oligodendrocyter samt bilda nytt myelin. Potentiella vägar till ökad remyelinisering finns om dessa spärrar kan minskas eller hävas.

M Keough (University of Calgary) berättade sedan om fluorosamine som potentiell framtida remyeliniserande terapi. Fluorosamine minskar syntes av s.k. chondroitin sulfat proteoglycans (CSPGs) som inhiberar oligodendrocyter. I lysolecithinmodellen (djurmodell för demyelinisering) sågs efter tillförsel av fluorosamine en ökning i antal oligodendrocyter samt myeliniserade axon.

CR Abraham (Boston University School of Medicine) presenterade data kring proteinet klotho, som inducerar utmognad av oligodendrocyter. Det har tidigare setts att möss som saknar klothoprotein åldras snabbare och lever kortare än andra möss samt att möss med ett överuttryck av proteinet i

stället lever längre. Abraham visade data från experiment med cuprizone-modellen (musmodell för demyelinisering) där det observerades att möss med överuttryck av proteinet uppvisade högre grad av spontan remyelinisering efter episod av demyelinisering.



**MATTIAS VÅGBERG**

ST-läkare vid Neurologiska kliniken och doktorand vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

### REFERENSER

1. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvachan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518-22.
2. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Aug 28. pii: jnnp-2014-307928. doi: 10.1136/jnnp-2014-307928. [Epub ahead of print].
3. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):669-76.

