

Berlin, 10–12 oktober 2018

34th ECTRIMS MEETING





*"Det utomeuropeiska
inslaget är alltid stort,
trots att det nu finns mot-
svarande organisationer
i alla världsdelar."*

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) avhöll sin årliga kongress i Berlin i oktober. På plats fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitets-sjukhuset i Lund, som här bidrar med en rapport från den 34:e ECTRIMS-kongressen, med mer än 10.000 deltagare

Det är en imponerande mängd kunskap som förmedlas under tre dagar! Inom såväl basal som klinisk forskning kommer det nyheter i en strid ström.

Inte minst i Tyskland finns det en ny generation som bidrar med betydande framsteg. Alla är "forskningsbarn" till Hartmut Wekerle, som försvarade sin doktorsavhandling i Freiburg och därefter gjorde sin post-doc vid Weizmann-institutet i Israel. Där publicerade han tillsammans med Avraham Ben-Nun grundläggande arbeten om experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE), flyttade sedan till Würzburg och några år senare till Max Planck-institutet i München där han fortfarande är aktiv, nu som emeritus director. Han har under åren fått ett oändligt antal pris och hedersdoktorat. En av Wekerles kliniska medarbetare, Reinhard Hohlfeld, som också är verksam i München, var värd för årets ECTRIMS i Berlin. Han är – utöver en välkänd forskare – också känd för sina eminenta kunskaper som trollkonstnär! I samband med öppningsceremonin fick vi dock inte beundra detta, men han hade en medarbetare som har vunnit pris i trollerisammanhang och denne fick chansen att visa upp sina häpnadsväckande konster!

Mycket i årets ECTRIMS var som vanligt! Cirka 10.000 deltagare kom från Europa, Nord- och Sydamerika, Afrika och Asien. Det utomeuropeiska inslaget är alltid stort, trots att det nu finns motsvarande organisationer i alla världsdelar. Med så många deltagare har det visat sig svårt att hitta lämp-

liga lokaler. Mötet ägde rum i det som kallas City Cube, som var enkelt att nå med S-Bahn. Men väl där blev det svårare! Det är ett stort kongresscentrum och man hade behövt fler än de tre kongressdagarna för att lära sig hitta! Avstånden gjorde det svårt och oftast omöjligt att hitta och hinna från en föreläsningssal till en annan, om man ville lyssna på två presentationer som gavs i två olika salar.

Annat var inte som vanligt! Dit hörde framför allt förkortningen av programmet från 3,5 dagar till tre dagar, vilket många upplevde som en klar försämring, eftersom antalet parallella sessioner blev ännu fler. Nu skulle man på tre dagar hinna med 26 "educational sessions", 17 "scientific sessions" och 10 "hot topics", samt 1.797 posters och därtill e-posters! Eftersom man inte började förrän kl 08 på morgonen och slutade redan kl 17 med en hel timmes lunch och två halvtimmeslånga coffee breaks, så var den sammanlagda föreläsningstiden inte imponerande! Nog kunde man börja tidigare och sluta senare på dagen. Nog kan man förlänga mötet till fyra hela dagar och göra varje dag längre för att slippa så många sessioner, som går av stapeln samtidigt? Detta är åtminstone något som många fler än jag sade sig önska.

ECTRIMS ONLINE

Educational sessions var således 26 till antalet, varav 14 första dagen; på förmiddagen fem stycken samtidigt. Det delas inte längre ut något tryckt material; allt skall finnas tillgängligt på "ECTRIMS online". Detta är en sanning med stor modifikation! Jag var till exempel första morgonen på en "educational session" med tre presentationer, varav **endast en** finns online. Man kan med rätta kritisera föreläsare/educators som varken har "handouts" eller lägger ut sina föreläsningar online trots att de ingår i "educational sessions" och trots att åhörarna betalar €40 extra för varje "educational session". Detta gäller också en hel del andra presentationer. Eftersom man inte får fotografera bilder som visas, är det rimligt att föreläsarna gör sina presentationer tillgängliga på annat sätt.

"I det sammanhanget nämnde han det svenska MS-registrets data som visar, att man når bättre resultat om man byter till rituximab istället för fingolimod, om man måste avbryta behandling med natalizumab."

CLINICAL SESSIONS

Bland flera kliniskt orienterade sessioner diskuterades den senaste revisionen av *McDonald-kriterierna och dess implikationer för sjukdomsmodifierande behandlingar*. Tomas Kalincik

från Melbourne, som bland annat är aktiv i "MS Base", framhöll att behandlingsstrategier blivit mera tydligt definierade med tidig start av immunterapi, individualiserad behandling och nu även en trevande början med behandling av progressiv MS. Han påminde om data som visar att "early exposure to immune modulating therapy" leder till mindre sjukdomsaktivitet¹, mindre funktionsnedsättning och lägre mortalitet². Han nämnde också att det utöver "clinical trial data" finns en allt större mängd data från "observational registries". I det sammanhanget nämnde han det svenska MS-registrets data som visar, att man når bättre resultat om man byter till rituximab istället för fingolimod, om man måste avbryta behandling med natalizumab.³

I ett "Hot Topic" – som ägde rum i det jättelika auditoriet fullpackat med åhörare – utspelades en "duell" mellan Gavin Giovannoni från London ("induction therapy") och Daniel Ontaneda från Cleveland-kliniken ("escalation therapy"), allt under överinseende av Steve Hauser från San Francisco och Aksel Siva från Istanbul. En inledande immunologisk översikt "Immunological Rationale" gavs av Paolo Muraro, verksam i London. Han började med att identifiera våra "treatment goals", både kliniska (förhindra skov och funktionsnedsättning) och icke-kliniska (studera effekt med biomarkörer såsom MRT och NfL), och beskrev sedan tre nivåer av sjukdomsmodifierande behandlingar: "immune modulation" (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab), "immune cell depletion" (alemtuzumab, ocrelizumab, cladribin) och "immune resetting therapy" (autolog hematogen stamcellstransplantation). Han beskrev skillnaderna mellan de olika terapierna, där "immune depletion" ger kvantitativa effekter på lymfocyternas antal och funktion, medan autolog stamcellstransplantation ger kvalitativa förändringar av den adaptiva immunrepertoaren som består under många år efter behandling. Han påpekade att "mechanisms underlying efficacy of any therapy remain poorly understood"!

Sedan var det dags för "duellen"!

Gavin Giovannonis bidrag "Hit Hard and Early" var en tydlig uppmaning – "treat-to-target" för att förhindra "end-organ damage". Han påpekade att "end-stage renal failure" kan behandlas med njurtransplantation och "end-stage joint disease" med nya leder. Men hjärnan kan vi inte ersätta, därför måste vi vara rädda om den. Han visade med bilder från CARE MS I- och II-studierna att behandling med alemtuzumab var överlägsen subkutan interferon beta-1a, både i behandlingsnaiva patienter och i patienter som hade fått skov på första linjens behandling.^{4,5} Data från 5-års uppföljning visar att minskningen av hjärnvolym efter första årets behandling är jämförbar med den som normalt förekommer hos friska. Både 5- och 7-årsdata visade att behandling med alemtuzumab i en andel patienter ledde till "improvement". Det är sannolikt första gången detta har visats så övertygande.

Daniel Ontaneda föreföll i förstone att ha ett svårt arbete framför sig! Hans bidrag "Escalation Therapy" tog emellertid sikte på risk, våra begränsade möjligheter att förutse vilka patienter som behöver de tyngsta behandlingarna och därmed behöver ta de största riskerna. Han diskuterade också patienters olika inställning till risk. Han framhöll med skär-

pa vilka betydande risker en del behandlingar medför och våra svårigheter att förutse dem, upptäcka dem tidigt och behandla dem. Han ställde den retoriska frågan om vi har tillräckligt med data för att kunna jämföra "escalation and early highly effective approaches" och gav själv det enstaviga men entydiga svaret "NO"!

I en senare "Scientific Session" diskuterade John Corboy från Denver (Colorado, USA) "When To Stop Immunotherapy?". Sjukdomsmodifierande behandlingar har funnits i 20 års tid, och många behandlade patienter har hunnit bli "äldre". John Corboy diskuterade ålderns inverkan på behandlingars effekt och risk. I flera studier, bland annat med fingolimod⁶, natalizumab⁷, teriflunomid och dimetylfumarat, beskrevs en signifikant effekt på skovreduktion och funktionsnedsättning för patienter som är 40 år eller yngre, men inte för patienter över 40 år. De skilda resultaten i den europeiska (EU-SPMS) och den nordamerikanska (NA-SPMS) studien av interferon beta-1b i sekundärprogressiv MS (SPMS) kan man också förklara, åtminstone delvis, med skillnader i ingångskriterier. Patienter med SPMS som hade signifikant effekt av interferon beta-1b var yngre, hade kortare sjukdomsduration, högre skovfrekvens och fler aktiva lesioner på MR-bilderna.⁸ Slutligen visade John Corboy data från en meta-analys av ålderns betydelse för effekten av alla immunmodulerande medel i publicerade studier. Analysen har gjorts av en doktorand, Ann Marie Weideman, i Bibi Bielekovas laboratorium på NIH och rapporterades på AAN i fjor, men är nu publicerad.⁹ Varje studie har "viktats" i proportion till antalet inkluderade patienter och studiens duration. Därefter har man räknat ut "procent inhibition of disability progression" jämfört med placebo för alla interferon beta-studier. Dessa resultat har man sedan använt för att räkna ut "inhibition of disability progression" för alla övriga studier som en funktion av åldern. Resultatet av denna meta-analys blir häpnadsväckande att "after age 53, the model suggests that there is no predicted benefit to receiving immunomodulatory DMTs for the average patient". John Corboy ställde därefter frågan "Can/should we discontinue DMTs as people age?" och pekade på "potential benefits of stopping DMTs" i form av minskade biverkningar, men också "potential harm with DMT continuation in older MS patients" på grund av åldersrelaterade biverkningar, till exempel PML och andra infektioner, samt samsjuklighet såsom cancer, diabetes, hypertoni, infektioner.

Det är imponerande att sjukdomsmodifierande behandlingar nu har funnits så länge, i cirka 20 års tid, att frågan om det är möjligt att avsluta behandling har blivit aktuell. Behandlade patienter har hunnit komma upp i åren och det är rimligt att diskutera om sjukdomen blivit "inaktiv" och om patientens ålder i kombination med någon av behandlingarna ökar en redan betydande risk.

CORTICAL PATHOLOGY

Roberta Magliozzi från Verona har sin nuvarande arbetsplats i Department of Cellular and Molecular Neuroscience, Imperial College i London. Hon var medförfattare i ett flertal intressanta bidrag och presenterade själv "Meningeal Inflammation as a Driver of Cortical Pathology" i en av "Hot



"Eftersom MS-patienter med inflammation och degeneration i den grå vävnaden har ett mera aggressivt förlopp, kan detta ha prognostiskt värde och användas för stratifiering till lämplig behandling."

Topic"-sessionerna. Funktionsnedsättning korrelerar med skador i både vit och grå vävnad, men Magliozzi betonade betydelsen av cortex och korrelationen med meningeal inflammation.¹⁰ Hon påpekade att cortex är tunnare hos patienter med skovvis förlöpande MS, och att man ser detta redan hos patienter med "clinically isolated syndrome" (CIS). Hon rapporterade data dels från ett *post-mortem* MS-material, dels från ett kliniskt material med MS-patienter. I *post-mortem* kohorten korrelerade graden av inflammation i meningerna ("low level or high level") med cortical demyelinisering ("low level or high level"). Skillnaden i de båda grupperna var betydande. "High level"-inflammation var 6,5 gånger högre än low level ($p < 0,0001$). "High level"-demyelinisering var 2,9 gånger högre än low level ($p < 0,0001$). Uttalad cortical patologi korrelerade med meningeala ektopiska lymfoida strukturer och med aggressivt sjukdomsförlopp, till exempel ålder vid insjuknande (median 23,7 vs 31,5 år, $p < 0,001$), ålder vid rullstolsberoende (median 35 vs 46,5 år, $p < 0,001$), ålder vid död (median 45 vs 58 år; $p < 0,001$). Genutryck i meningerna av pro-inflammatoriska gener stämde väl överens med nivån av motsvarande proteiner i liquor. Som komplettering till *post-mortem* kohorten, jämförde Magliozzi en grupp patienter med MS som hade 10 eller fler cortikala lesioner på MR-bilderna med patienter som hade mindre än 2 cortikala lesioner. Patienterna med hög "cortical lesion load" hade också högre "T2 white matter lesion volume" ($p = 0,031$) och lägre

"mean cortical thickness" ($p=0,032$) samt högre EDSS ($p=0,017$). Magliozzi visade således både i en MS *post-mortem* kohort och i en MS patient-kohort att det förekom en "intra-thecal inflammation profile" med höga nivåer av "gray matter demyelination, meningeal inflammation, CSF proinflammatory cytokines and chemokines", och att detta korrelerade med tidig funktionsförlust och tidig död. Proteiner från cerebrospinalvätska kan lätt nå den underliggande grå vävnaden, eftersom pia mater saknar "tight junctions" och glia limitans är skadad till följd av inflammationen. Det finns därför en kontinuitet mellan subarachnoidalrummet och det perivenulära området. Eftersom MS-patienter med inflammation och degeneration i den grå vävnaden har ett mera aggressivt förlopp, kan detta ha prognostiskt värde och användas för stratifiering till lämplig behandling.

Cortikala lesioner som "predictors" av aggressivt sjukdomsförlopp och tidig övergång i progressiv MS nämnde också Martin Kerschensteiner från München i sin som alltid hörvärda föreläsning i en "Educational Session". Han påpekade att "gray matter" inte endast är cortex utan också grå vävnad i ryggmärgen och i "deep gray matter nuclei". Han refererade till ett arbete av Scalfari et al¹¹ där antalet cortikala lesioner vid "disease onset" påverkade tiden till sekundärprogressiv sjukdom (SPMS). Fler cortikala lesioner resulterar i kortare tid till SPMS och aggressivt förlopp. Det kan nämnas att publikationerna av Magliozzi och Scalfari har flera gemensamma författare.

IMAGING

Årets Charcot Foundation Symposium handlade om imaging som biomarkör för sjukdomsprogress. Bruno Stankoff från INSERM i Paris föreläste om PET (Positron Emission Tomography). Han rörde sig oupphörligt och viftade med armarna bakom mikrofonerna, och alldeles uppenbart rör det sig också innanför pannbenet! Men det var svårt att höra vad han sa och ännu svårare att förstå på grund av hans uttalade franska accent! Hans budskap var emellertid tydligt och framgick av bilderna! Det finns ett antal tracers för myelin, neuron och inflammatoriska celler, och i kombination med avancerade MR-tekniker och prospektiva studier kan man analysera effekten av olika behandlingar och stratifiera patienterna utifrån deras förmåga att remyelinisera. Han visade PET-bilder där man kunde se tecken till nybildning av myelin, medan motsvarande MR-bilder inte visade någon förändring alls.¹² På en annan PET-bild bedömdes 27,6 procent av alla lesioner som aktiva (baserat på DPA-PET), medan man på motsvarande MR-bilder tolkade endast 1,8 procent av lesionerna som aktiva (Gd+ T1 SE sekvenser). Flera av Stankoffs medarbetare bidrog med presentationer. Emilie Poirion nämnde att spontan myelinreparation fallerar hos många patienter med MS. Från patologin vet vi att reparationen är mindre framgångsrik periventrikulärt. Nu har man med PET visat att myelinnybildningen ökar med avståndet från sidoventriklarna. Myelinproduktionen i "normal appearing white matter" (NAWM) och "normal appearing gray matter" (NAGM) i patienter med MS är lika effektiv som i friska individer. Men från NAWM till sidoventriklarna avtar nybildningen av myelin successivt längs en tydlig gradient.

PET kan åskådliggöra områden med normalt myelin men också områden med såväl *demyeliniserade* som *remyeliniserade* lesioner i olika färger och man kan följa produktionen av myelin över tid. Detta kan bli en värdefull metod för att utvärdera resultaten av behandlingar som stimulerar nybildning av myelin, när sådana blir tillgängliga.

NEUROFILAMENT LIGHT CHAINS IN MS

Neurofilament light (NfL) fanns med både i en "Educational Session" och andra presentationer samt inte minst i en rad posters. Neurofilament är stabila neuronspecifika polypeptider som frigörs i samband med en neuronskada i centrala nervsystemet. NfL är en markör för neuronskada i allmänhet och är inte specifik för MS. Det är kollegorna i Göteborg som har varit föregångare här i Sverige när det gäller metodutveckling och de har också tagit fram en metod för bestämning av NfL i serum eller plasma, som vi hoppas skall komma i kliniskt bruk snart. För ett halvår sedan presenterade Lenka Novakova i Göteborg sin avhandling om NfL. Blodprover från det svenska MS-registret har analyserats och man kunde visa en tydlig reduktion av NfL i plasma under behandling med sjukdomsmodifierande medel, vilket presenterades av Fredrik Piehl.

Under ECTRIMS redovisade ett stort internationellt konsortium resultaten av en validering av SIMOA NfL assay i plasma (poster).

SAMMANFATTNING

Från årets ECTRIMS tar jag ur klinisk synvinkel främst med mig informationen om cortikala lesioners betydelse för patientens prognos, eftersom det kan hjälpa oss att välja rätt behandling från början. När är det rimligt att ta mer risk för att få god effekt? Och när är det orimligt att ta stor risk eftersom det inte är nödvändigt? Men mycket annat nytt och spännande lärde vi oss också! Det finns naturligtvis oändligt mycket mer att rapportera från ECTRIMS.

Nästa år kommer ECTRIMS att äga rum i Stockholm i början av september. Det är bara att önska den lokala kommittén framgång i sin planering och fint höstväder när det blir dags!



MAGNHILD SANDBERG

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

REFERENSER

1. Capra et al. *Mult Scler J* 2017; 23(13):1757-1761.
2. Goodin et al. *Neurology* 2012; 78(17):1315-1322.
3. Alping et al. *Ann Neurol* 2016; 79(6):950-958.
4. Cohen et al. *Lancet* 2012; 380(9856):1819-1828 (CARE-MS 1).
5. Coles et al. *Lancet* 2012; 380(9856):1829-1839 (CARE-MS II).
6. Devonshire et al. *Lancet Neurol* 2012; 11(5):420-428.
7. Hutchinson et al. *J Neurol* 2009; 256(3):405-415.
8. Kappos et al. *Neurology* 2004; 63(10):1779-1787.
9. Weideman et al. *Front Neurol* 2017; 8:article 577.
10. Magliozzi et al. *Ann Neurol* 2018; 83(4):739-755.
11. Scalfari et al. *Neurology* 2018; 90:e2107-e2118.
12. Bodini et al. *Ann Neurol* 2016; 79(5):726-738.



Dags för
FORTBILDNING?

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se