

ECTRIMS 2021 är historia!

Den 13–15 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress – även i år var den virtuell. På plats framför datorskärmen fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med en personlig och lärorik sammanfattning.

ECTRIMS 2021 blev – naturligtvis – en virtuell konferens med sina för- och nackdelar. För många blev det sannolikt lättare att delta, eftersom det tog mindre tid och blev mindre kostnader – man slapp både res- och hotellkostnader. Men man gick miste om de många personliga kontakterna, som är en värdefull del av ECTRIMS.

Organisationen skall ha en eloge för att det fungerade så väl. Presentationerna var inspelade tidigare, men alla diskussioner och Q&A-sessioner var ”live” och uppenbarligen livligt besökta med tanke på alla frågor som ställdes, även om många av tidsskäl inte alltid blev belysta eller besvarade, vilket naturligtvis var synd.



Jag har lyssnat på ett stort antal presentationer och diskussioner – utbudet är oerhört stort – och har blivit ombedd att kommentera några av dem här. Jag har valt ut en liten del av allt som jag fann intressant. Det ligger i sakens natur att någon annan sannolikt hade gjort andra val!

ECTRIMS/EAN GUIDELINES ON THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Denna "update" presenterades lustigt nog inte förrän sista dagens eftermiddag, strax före "late-breaking news". Det är en stor kommitté med två "chairs" (Xavier Montalban och Maria Pia Amato) och 31 "övrige medlemmar" från medlemsländerna. Hur medlemmarna "väljs" eller "utses" är inte

uppenbart – åtminstone inte för mig! Tyskland har till exempel 6 medlemmar, Storbritannien har 4 medlemmar, Frankrike och lilla Danmark (!) vardera två. Sverige har en medlem. Vi representeras av Ellen Iacobaeus. I kommittén ingick också två patientrepresentanter, en vardera från MSIF respektive EMSP.

Guidelines består av ett antal "Topics", till exempel Efficacy, Monitoring, Treatment suspension, med mera. För beslut krävs att 80 procent av medlemmarna godkänner förslaget.

Såvitt jag kunde utröna stämmer våra svenska guidelines i stort sett med dessa ECTRIMS/EAN guidelines; vi skall naturligtvis följa svenska riktlinjer.

SCIENTIFIC SESSION #2: BLOOD-BRAIN-BARRIER

Det var två ytterst kompetenta kollegor, som diskuterade hur blodcellerna – närmare bestämt de vita blodkropparna – tar sig genom blodhjärnbarriären.

Alexandre Prat är verksam i Montreal och enligt egen uppgift lärjunge till Jack Antel, som är välkänd i vida kretsar både som kliniker och immunolog, och som jag har glädjen att samarbeta med i flera iDMCs (data safety-kommittéer).

Prat beskrev först hur leukocyterna i blodbanan tar sig genom endotelet in i hjärnan. Det inflammerade endotelet uppreglerar celladhesionsmolekylerna (CAM) VCAM och ICAM och utsöndrar kemokiner, som leder till att de vita blodkropparna uttrycker VLA-4 och LFA-1, som binder sig till VCAM respektive ICAM. Genom denna bindning kan leukocyterna ta sig genom blodhjärnbarriären och in i hjärnvävnaden. (Natalizumab utövar sin effekt genom att blockera den här processen.)

Prat visade att det finns flera olika celladhesionsmolekyler:

- **MCAM** uttrycks av en del T-celler (Tc17/1 CD8 T-celler) som finns i ökat antal hos personer med MS under skov. I försök med bland annat en spontan EAE-modell (experimentell allergisk encefalit i möss) har man visat att en antikropp mot MCAM påverkar och lindrar förloppet av EAE.¹ Anti-MCAM-antikroppar testas för närvarande i en fas 2-studie i personer med MS.

- **DICAM** uttrycks av CD4 Th17-lymfocyter och är uppreglerat i både skovvis förlöpande MS, sekundärprogressiv MS och primärprogressiv MS. En antikropp mot DICAM blockerar migrationen över blodhjärnbarriären och har också visat sig kunna mildra EAE.

- **ALCAM** uttrycks på aktiverade B-celler och kontrollerar rekrytering av B-celler i både EAE och MS. Genom att blockera ALCAM kunde man hindra B-cellerna från att ta sig igenom blodhjärnbarriären.

Prat påpekade i sin sammanfattning att man genom blockad av selekterade celladhesionsmolekyler kan påverka olika faser av MS; det kan bli möjligt att undvika en total immunsuppression i CNS, som fallet är med anti-VLA-4.

Britta Engelhardt arbetar vid Kocher Institute i Bern sedan många år och hennes laboratorium publicerar enastående arbeten. Hon är en utomordentligt god pedagog och föreläsare.

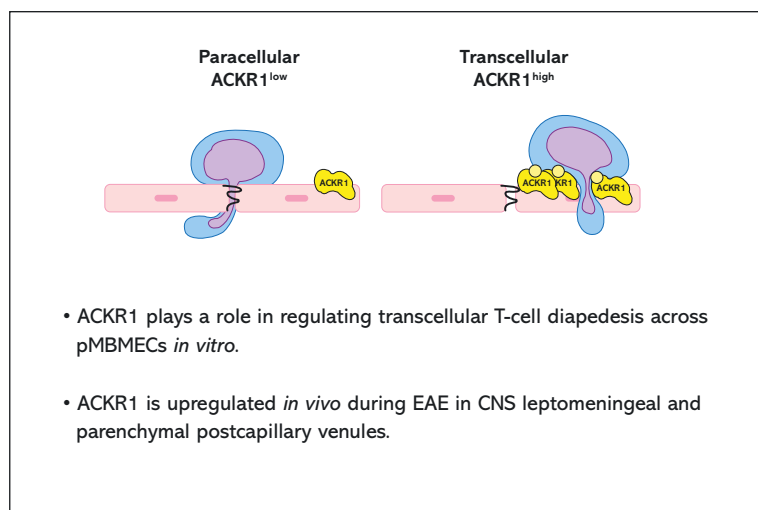
Jag vet inte någon som överträffar Britta, när komplicerade resultat skall presenteras i ord och bild. Hon har en makalös förmåga att på en bild visa både en filmsekvens av ett förlopp och bredvid visa samma celler i en stillbild, så att hon i lugn och ro kan förklara skeendet! På det viset blir den rörliga bilden begriplig ...

Britta Engelhardt har arbetat med vad som händer vid blodhjärnbarriären. För att skydda hjärnan fungerar blodhjärnbarriären som en funktionell och fysisk barriär. För att upprätthålla homeostas har endotelcellerna unika egenskaper. De saknar fenestrering och har komplexa "adherence junctions" and "tight junctions". Detta gör att blodhjärnbarriären kan upprätthålla "immune surveillance" och kontrollera celltrafiken över barriären.

Vid MS påverkas integriteten i blodhjärnbarriären och det sker ett ökat inflöde av CD4+ T-celler genom post-kapillära venules vilket resulterar i inflammation i hjärnparenkymet. Diapedesen kan ske via två olika vägar: paracellulärt mellan endotelceller eller transcellulärt via en por genom själva endotelcellen.

Tidigare har Britta Engelhardt och hennes medarbetare visat att i samband med lätt inflammation sker inflödet av CD4+ T-celler framför allt "paracellulärt" via "tight junctions". Vid kraftig inflammation dirigeras T-cellerna om och den transcellulära diapedesen ökar.

Migration av T-cellerna över blodhjärnbarriären sker i en serie steg, som börjar med att T-cellerna i blodbanan bromsas upp av celladhesionsmolekylen VCAM-1, de "crawlar" längs kärlväggen mot blodflödet och tar sig slutligen genom blodhjärnbarriären via transcellulär eller paracellulär diapedes. Det har tidigare visats att endotelcellerna har en aktiv roll och dirigerar T-cellerna till ställen för diapedes. Nu visade man i ett helt nytt arbete² att en gen, *ACKR1*, kan styra T-cellsdiapedesen [se figur 1]. Det är därför viktigt att utröna hur *ACKR1* styr transporten genom blodhjärnbarriären, eftersom detta är ett "key step" när autoaggressiva T-celler invaderar hjärnvävnaden under neuroinflammation.



Figur 1. Migration av aktiverade T-celler genom blodhjärnbarriären. Genen *ACKR1* tycks spela en roll för om diapedesen sker paracellulärt eller transcellulärt.

SCIENTIFIC SESSION #4: REAL WORLD EVIDENCE DATA AND MS REGISTRIES

Här presenterade vår kollega **Peter Alping** *et al* resultatet av den så kallade "COMBAT-MS studien" med data från det Svenska MS-registret. Materialet innefattade 1 938 patienter, prospektivt inkluderade från deras första behandling med ett sjukdomsmodifierande medel: interferon beta eller glatirameracetat (n=858), dimetylfumat (n=339), natalizumab (n=269) samt rituximab (n=742). Baseline data inkluderade ålder, kön, sjukdomsduration, geografisk region, EDSS score samt skov. Patienter som behandlades med natalizumab var yngst, hade kortast sjukdomsduration och flest skov före behandling. Alla behandlingar jämfördes med rituximab.

Hazard Ratio (HR) för *tiden fram till första skov* på respektive behandling jämfört med rituximab var 6,0 för interferon beta och glatirameracetat, 2,9 för dimetylfumarat, 1,8 för natalizumab. Mera oväntat var "level of disability" efter 3 års behandling endast marginellt bättre i rituximab-gruppen, men det kan sannolikt förklaras med den korta uppföljningstiden (3 år).

Orsaken till att en behandling avbröts skilde sig signifikant mellan de olika behandlingarna: HR jämfört med rituximab var 32,7 för "injectibles", 20,3 för dimetylfumarat och 16,3 för natalizumab. Den vanligast orsaken var biverkningar och bristande effekt (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat) eller beträffande natalizumab stigande antikroppstititer mot JC-virus och risken för PML.

Likartade resultat presenterade **Tim Spelman** *et al* under "Poster tour4" i en jämförelse mellan behandlingsprinciperna i Danmark och Sverige. Resultaten publicerades nyligen.³ I Danmark startar behandling med teriflunomide om inte särskilda skäl (till exempel planerad graviditet) talar mot detta. I Sverige startar behandling oftare med "high efficacy therapies". Data från de svenska och danska MS-registerna visade betydande skillnader. "Time to 24-week confirmed disability worsening" var primary endpoint. Den svenska behandlingsstrategin resulterade i 29 procent "reduction in the rate of post-baseline 24-week confirmed disability worsening relative to the Danish treatment strategy" ($P=0,004$) samt 24 procent minskning i patienter som uppnådde EDSS 3 ($P=0,03$) och 25 procent minskning som uppnådde EDSS 4 ($P=0,01$).

HOT TOPIC #7: DISEASE MODIFYING TREATMENT – IF AND WHEN TO STOP

I sin kliniska vardag under en "MS-mottagning" konfronterar man med frågor kring diagnostik och behandling av MS, men ibland ställs man inför frågan om en behandling kan eller bör eller skall fortsätta eller avbrytas. Detta diskuterades under ett "hot topic" med titeln "*Disease modifying treatment – if and when to stop – in RRMS, in SPMS, and How to monitor after treatment stop*".

Ilya Kister (New York) hade gjort en litteraturgenomgång avseende skovvis förlöpande MS och fann ett drygt dussin publikationer. Alla var emellertid observationsstudier och många var retrospektiva. Ett antal variabler hade identifierats som skulle kunna vara relevanta för skattning av "risk" för ny sjukdomsaktivitet efter behandlingsavbrott, däribland demografiska ("older age"), kliniska ("prolonged disease stabi-

lity"), radiologiska ("absence of MRI activity"), biomarkörer ("neurofilament light chain", NFL). Det påpekades emellertid att även bland patienter som bedömts ha låg risk för förnyad sjukdomsaktivitet var det oklart om någon av dessa variabler påverkade "PIRA" ("Progression Independent of Relapse Activity"). Slutsatsen blev att det saknas tydliga, evidensbaserade riktlinjer för om och när det kan anses vara säkert att avbryta behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. Det rapporterades att det pågår tre randomiserade studier avseende "DMT discontinuation" som förväntas ge ett bättre underlag för dessa svåra beslut.

Gavin Giovannoni (London) diskuterade "progressive MS". Han visade en bild med titeln "*Guidelines: stopping DMTs in MS*" från National MS Society, AAN och EAN, men påpekade med enfaset att inte någon av dessa är evidensbaserad! Sedan påpekade han att *inflammation* och *degeneration* förekommer under *alla* stadier av sjukdomen från den allra tidigaste asymtomatiska till den terminala fasen. Det är därför riskabelt att avbryta en anti-inflammatorisk behandling också under den sena progressiva fasen, eftersom risken för "rebound" med ny inflammatorisk aktivitet är stor. Han underströk att vårt beslutsunderlag är bristfälligt. Våra funktionskalor övervärderar till exempel gångförmåga och undervärderar handfunktion och bulbära funktioner som tal och sväljning, trots att dessa funktioner har mycket större betydelse för patientens oberoende och livskvalitet än balans och gångförmåga. En möjlighet är därför att inte avbryta behandlingen utan istället byta till säkrare terapi. En annan möjlighet kan vara att välja en immunrekonstitutionsbehandling, eftersom den innebär immunsuppression under en definierad tid.

Deborah Miller från Cleveland Clinic diskuterade "*How to monitor patients after treatment stop*". Hon framhöll också att det saknas AAN-guidelines avseende "off DMT monitoring" men påpekade – liksom Gavin Giovannoni – att det finns samma behov av fortlöpande uppföljning, som när patienten behandlas med sjukdomsmodifierande läkemedel.

Under den efterföljande diskussionen upprepade Gavin Giovannoni att det inte finns någon *biologisk* skillnad mellan skovvis förlöpande MS och progressiv MS. Att det är samma sjukdom framgår bland annat av undersökningar *post mortem*, där man ser både inflammation och degeneration i alla stadier av sjukdomen. Orsaken till benämningarna "relapsing-remitting" (RR), "secondary progressive" (SP) och "primary progressive" (PP) MS beror – enligt Gavin Giovannoni – på att man i samband med den första läkemedelsstudien rörande MS under 1990-talet önskade få MS godkänd som en "orphan disease", det vill säga en sjukdom med färre än 200.000 fall i USA! "Orphan disease status" innebär fördelar för den som ansöker om att få ett nytt preparat godkänt som läkemedel av FDA, bland annat exklusivitet på marknaden under sju år. Detta är viktigt för att läkemedelsföretag skall våga satsa resurser på ovanliga sjukdomar där den potentiella "kundkretsen" är liten.

För att uppnå "orphan disease status" delade man därför in MS i tre "sjukdomar", skovvis förlöpande, sekundärpro-



Det råder uppenbarligen stora olikheter mellan olika institutioner och olika länder avseende omhändertagandet och uppföljningen av patienter som avbrutit behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel.

gressiv och primärprogressiv MS! Skovvis förlöpande MS blev då en "orphan disease" – och FDA godkände det första läkemedlet mot MS, dåvarande Scherings interferon beta-1b!

Gavin Giovannoni framhöll också att "rebound activity" inträffar vid olika tidpunkter efter en avbruten behandling: För fingolimod så tidigt som efter 6–8 veckor, för natalizumab efter 3–4 månader och för anti-CD20 preparat kanske först efter 18 månader! Framtida studier av avbruten behandling måste därför ta detta i beaktande och vara "class specific".

Det råder uppenbarligen stora olikheter mellan olika institutioner och olika länder avseende omhändertagandet och uppföljningen av patienter som avbrutit behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. Gavin Giovannoni upprepade, att MS är en livslång sjukdom och att behovet av uppföljning med neurologstatus och MRT därför kvarstår. Han rekommenderade sin egen institutions "regelverk" med årliga kontroller av alla patienter oavsett sjukdomsstadium med EDSS, 5-HPT, NfL-nivåer och MRT. "Co-morbidities" ökar också med åldern, särskilt risken för kardiovaskulära komplikationer, diabetes, infektioner och cancer. Det ankommer på oss neurologer att dessa utreds och behandlas antingen av neurologen själv eller av någon annan specialist.

EDUCATIONAL SESSION #3: TREATMENT OF PROGRESSIVE MS

Tre utomordentligt kompetenta föreläsare bidrog säkerligen till den livliga diskussionen efter deras presentationer: "Which progressive patients should be treated"; "How to monitor treatment responses in progressive patients" samt "Future treatment options for progressive MS".

Xavier Montalban ("Which progressive patients should be treated?") är välkänd chef för en stor MS-klinik i Barcelona med många hängivna medarbetare och ett stort antal patienter. Data rörande patienterna är samlade i ett väl fungerande register, ur vilket man kan få fram viktiga data. Montalban och hans medarbetare deltar i praktiskt taget alla behandlingsstudier och besitter ett stort kunnande.

Han nämnde att globalt ökar både prevalensen och medelåldern bland personer med MS.⁴ Det beror åtminstone delvis på en kombination av bättre sjukdomsmodifierande MS-behandlingar och bättre behandling av co-morbidities, särskilt vaskulära. Jämfört med "allmänheten" har personer med MS trots detta en kortare livslängd: 6–10 år enligt data från bland annat British Columbia och Norge.^{5,6}

Primärprogressiv MS (PPMS) skiljer sig demografiskt från skovvis förlöpande MS (RRMS). Insjuknandet inträffar vid högre ålder, ungefär lika många är män och kvinnor, men totalt utgör den här gruppen endast cirka 15 procent av alla som insjuknar i MS. Bland personer med initialt skovvis förlöpande MS anses omkring 65 procent övergå i sekundärprogressiv MS inom 20 år.

De enskilda symtomen är de samma vid PPMS och RRMS, men bland symtomen är främst förflyttningsförmåga, smärta och sömnbesvär mer uttalade vid PPMS.⁷ Hittills är det sannolikt endast ocrelizumab, en B-cell-depletering monoklonal antikropp, som har testats fullt ut i en randomiserad dubbelblind studie med PPMS-patienter. Den visade emellertid effekt främst i gruppen med tecken på inflammation på imaging. Detta resulterade i att EMA (den europeiska läkemedelsmyndigheten) begränsade indikationen för behandling av PPMS inom EU till patienter med "bilddiagnostiska fynd som är typiska för inflammatorisk aktivitet". Det pågår studier med ocrelizumab, där patienter med större funktionshinder deltar. Den bakomliggande tanken är att bevarad handfunktion och tal- och sväljningsförmåga är viktigare än gångförmåga för individens självständighet.

Montalban avslutade med en bild, där han förutspår bland annat att incidensen av MS kommer att öka, att diagnosen kommer att bli mera specifik och att prognosen kommer att bli mera korrekt.



Den bakomliggande tanken är att bevarad handfunktion och tal- och sväljningsförmåga är viktigare än gångförmåga för individens självständighet.

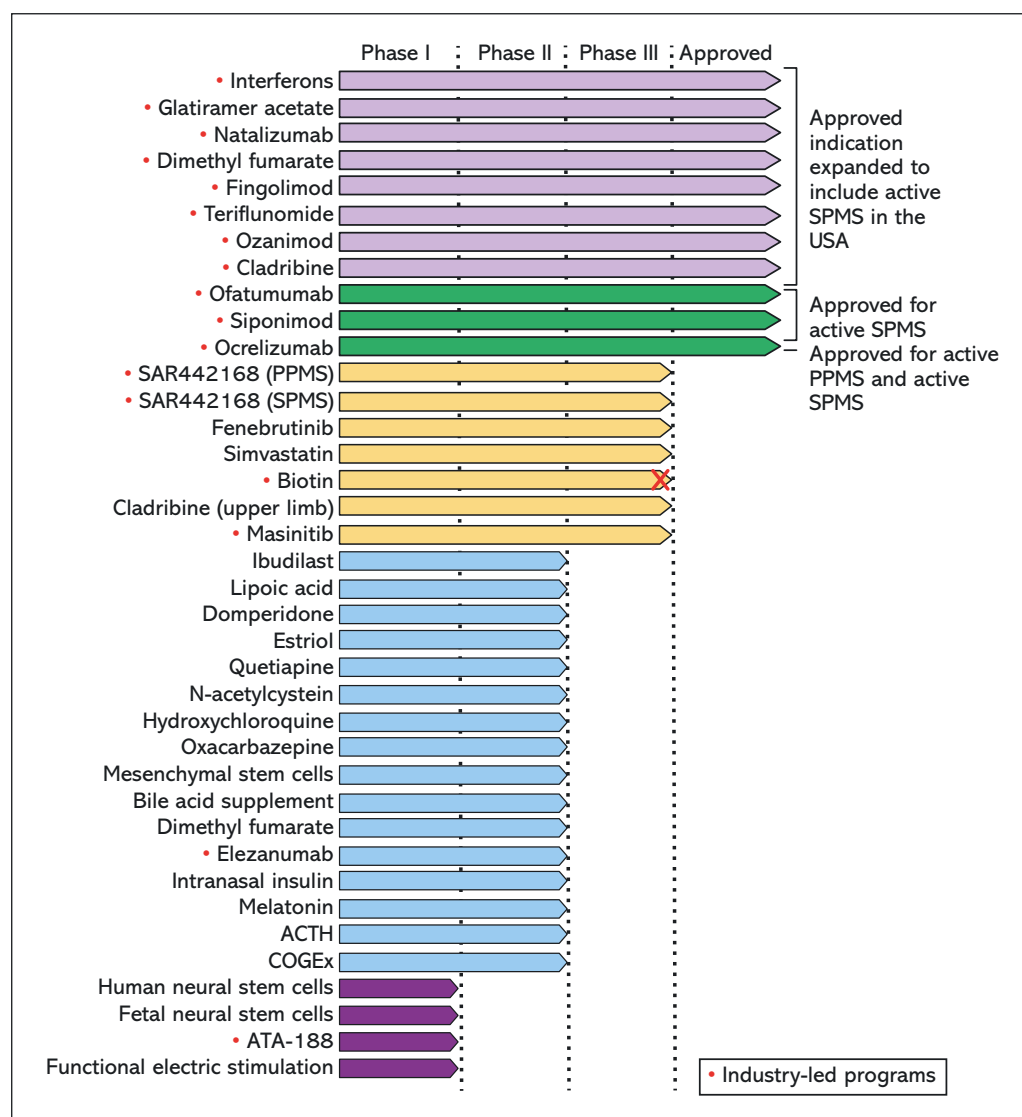
Daniel Ontaneda ("How to monitor treatment response in progressive patients?") är en mycket välrenommerad kollega från Cleveland Clinic, som liksom Barcelona har en stor MS-klinik och många namnkunniga medarbetare.

Ontaneda framhöll att livslängden har ökat i samhället av en rad orsaker, och att detta kommer också personer med MS till del.

Behandling av patienter med skovvis förlöpande MS har som mål att uppnå sjukdomsstabilitet genom att släcka ner inflammationen. Därför monitorerar vi effekten i form av kliniska skov, nya lesioner på MR-bilder och biomarkörer som neurofilament light chains (NfL).

Behandling av patienter med progressiv MS skall däremot inte ha sjukdomsstabilitet som mål enligt Ontaneda, eftersom de flesta patienter med nuvarande behandlingar kommer att erfara en långsam försämring. Det är därför viktigt att förväntningarna på behandlingen är korrekta. För att understryka detta visade han en dramatisk serie MR-bilder, där

PROGRESSIVE MS TREATMENTS AND PIPELINES



Figur 2. Framtida behandlingsmöjligheter för progressiv MS; var är vi i dag och vart är vi på väg?.

både central och kortikal atrofi successivt ökade under ett drygt decennium.

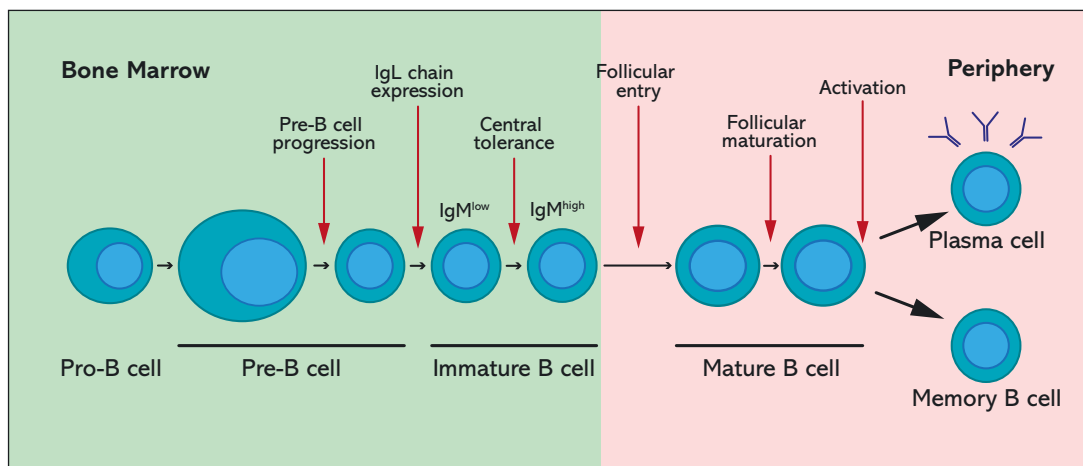
Ontaneda gick mycket förtjänstfullt igenom en rad olika funktionsskalor – EDSS, MS Functional Composite (MSFC), EDSS Plus, NEPAD samt skalor som bedömer kognition, fatigue, smärta, handfunktion – och deras begränsningar. Han konstaterade att ”defining treatment response in progressive MS is challenging”.

Jeremy Chataway (*“Future treatment options for Progressive MS”*) hade fått den sannolikt mest utmanande uppgiften att informera om framtida behandlingar. Det var en utomordentligt hörvärd presentation. Chataway är en av de många högt kvalificerade neurologerna vid berömda Queen Square i London, där Ian McDonald var chef för den kliniska verksamheten i många år, David Miller var chef för MR-enheten och där Alan Thompson fortfarande arbetar.

Jeremy Chataway delade in behandlingarna i *“anti-inflammatory, neuro-protective, re-purposing and remyelinating or stemcell therapies”*. Bilden figur 2 ovan visar, som Chataway uttryckte det, “where we are and where we are going”!⁸

Bland *“anti-inflammatory treatments”* ingår medel som är tillgängliga och godkända för behandling av MS i olika delar av världen, men där indikationen varierar beroende på jurisdiktion. En del godkända läkemedel, till exempel cladribine och ocrelizumab, ingår i dag i nya studier där man testar olika aspekter av progressiv MS. I London testas man cladribine i *“the Chariot trial”*, medan ocrelizumab testas i en internationell studie av primärprogressiv MS med *“upper limb function”* som endpoint (O’Hand trial).

Till denna grupp hör också BTK-inhibitorer (inhibitors of Bruton’s tyrosine kinase), som nyligen blivit godkända för behandling av NMOSD, men nu också studeras i progressiv MS. Figur 3 på nästa sida visar ett antal möjliga angreppspunkter i olika stadier av B-cells utmognad.⁹



Figur 3. Olika stadier av B-cellens utmognad och möjliga angreppspunkter för framtida läkemedelskandidater.

Bland "*Neuroprotective treatments*" nämndes bland annat high-dose biotin, medan high-dose simvastatin och ibudilast är "re-purposing". Biotin testades tidigare i en mindre fas 2-studie med positiva resultat,¹⁰ men den större fas 3-studien med det ambitiösa målet "improvement of EDSS or 25FtWalk" utföll negativt. Det är möjligt, kanske till och med sannolikt, att 12 månader är för kort tid för att kunna påvisa förbättring. Längre studier med simvastatin och ibudilast pågår.

"*Remyelinating treatments*" med en rad olika targets diskuteras i en läsvärd översiktsartikel.¹¹

Resultaten av två placebokontrollerade fas 2-studier har publicerats: SYNERGY som testade opicinumab (tidigare anti-LINGO)¹² samt ReBUILD som testade clemastine. Båda studierna hade "improvement" som endpoint, och båda utföll negativt. Som påpekats tidigare är 12 månader sannolikt för kort tid för att kunna påvisa "improvement". Fas 3-studier har initierats med båda preparaten.

Resultaten av en studie med bexarotene publicerades tidigare i år.¹³ Man såg ingen signifikant effekt mätt med magnetization transfer ratio (MTR) eller visual evoked potentials (VEP). Biverkningarna ansågs utesluta vidare behandling med bexarotene.

Bland "*re-purposing medications*" visade en fas 2-studie med högdos-simvastatin effekt på hjärnatrofi. Det positiva resultatet har lett till en större fas 3-studie med omkring 965 patienter inkluderade och randomiserade. Den skall pågå i 3 år med "slowing progression" som endpoint.

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER – NMOSD

De allra tidigaste rapporterna om ett samband mellan sjukdom i ryggmärgen och synnerverna går tillbaka till slutet av 1700-talet och början av 1800-talet. År 1870 skrev Sir Thomas Clifford Allbutt en rapport om detta ovanliga syndrom. Det dröjde emellertid till 1894 innan Eugène Devic och hans doktorand Fernand Gault beskrev 16 patienter som hade förlorat synen på ena eller båda ögonen och inom loppet av veckor utvecklade en spastisk svaghet i extremiteterna och förlust av känsel samt ofta nersatt kontroll av blåsan.

Eugène Devic föddes i Lyon 1858, där han också studerade medicin och arbetade vid två olika sjukhus. Han förblev

Lyon trogen till sin bortgång 1930. Vår välkände men sedan några år bortgångne kollega Christian Confavreux berättade för mig vid något tillfälle att hans hustru var barnbarn till Devic och att Christian och hans hustru bodde i Devics hus Lyon!

Devic beskrev 1894 ett fall med myelit som komplicerades av synnervsinflammation. Samma år publicerade hans elev, Dr Fernand Gault, sin doktorsavhandling som omfattade 16 fall av denna ovanliga sjukdom.

Mer än 100 år senare publicerade Vanda Lennon och medarbetare (Mayokliniken, Rochester, Minnesota) ett epokgörande arbete om en IgG-autoantikropp som en specifik markör för neuromyelitis optica (NMO).^{14,15}

UnderECTRIMS i år lyssnade jag på en diskussion om NMOSD mellan Benjamin Greenberg (Houston, Texas) och Friedemann Paul (Charité, Berlin).



Patienter med MS försämras gradvis

under den progressiva fasen av sjukdomen, medan patienter med NMOSD får funktionsförlust genom bristande återhämtning efter akuta attacker.

Benjamin Greenberg inledde med en bakgrund. Antigenet AQP4 är lokaliserat till astrocyternas "fotuskott" och reglerar därigenom passagen av vatten genom blodhjärnbarriären. Bindningen av antikroppen till antigenet kan orsaka skada på olika sätt: genom dysfunktion eller nedreglering av vattenkanalen men också genom att aktivering downstream kan leda till destruktion av vävnader, där vattenkanalen uttrycks. Tidigt visade Jeffrey Bennet i Colorado (USA) att antigenet finns i två isoformer, M1 och M23, och att olika patienter (men ock-

så en och samma patient) har antikroppar som binder till M1 och M23 på olika sätt. Benjamin Greenberg påpekade att detta ändrar vårt sätt att betrakta sjukdomen från en monoklonal sjukdom med en enda monoklonal antikropp till att konstatera att bland individer och även inom en individ kan det finnas polyklonala antikroppar med olika funktioner. I vävnaden kunde man se både områden med demyelinisering och områden med nekros runt celler som hade bundit antikropp.

Antikroppen är nödvändig för att patologi skall uppstå, men det finns "inte ett enda antigen och inte en enda antikropp" utan en mycket mer komplex uppkomst av antikropsmedierad vävnadsskada.

Friedemann Paul talade om det kliniska förloppet och om nya behandlingar. Han underströk den tydliga kliniska skillnaden mellan MS och NMOSD och betydelsen av korrekt diagnos. Patienter med MS försämras gradvis under den progressiva fasen av sjukdomen, medan patienter med NMOSD får funktionsförlust genom bristande återhämtning efter akuta attacker. Det understryker vikten av tidig behandling, så snart patienten har fått en säker diagnos. Målet är att förhindra en ny attack.

Olika guidelines är mycket lika varandra. Förstahandsval har hittills varit rituximab eller azathioprin, ibland tillsammans med steroider. Andrahandsval har varit cyclophosphamide, mitoxantrone eller mycophenolate. Dessa läkemedel har inte genomgått samma rigorösa tester som nya behandlingar, men de har funnits under lång tid, de har använts av många patienter, och de har visat god effekt. Det understryks på nytt att immunmodulerande terapier mot MS är kontraindicerade och kan åstadkomma stor skada.

Nu befinner vi oss i en "brytningstid" – flera nya behandlingar har genomgått strikta testningar och har fått indikation eller är på väg att godkännas för behandling av NMOSD.

- *Ecilizumab* blev först med att godkännas för behandling av NMOSD. Det är en monoklonal antikropp som binder till komplementfaktor C5 och förhindrar att den klyvs i C5A och C5B. Detta är ett viktigt steg, eftersom det hindrar ansamling av pro-inflammatoriska celler. Ecilizumab testades i PREVENT-studien i vilken endast AQP4-positiva patienter ingick. Jämfört med placebo fick patienter som behandlades med ecilizumab signifikant färre nya attacker. Patienter måste vaccinerats mot meningokocker före behandling, eftersom risken för hjärnhinneinflammation är stor.

- *Satralizumab* har nyligen som andra medel godkänts för behandling av NMOSD. Det är en monoklonal antikropp riktad mot IL-6R, både membranbunden och lös IL-6-receptor. IL-6 produceras av många olika slags celler och är involverad i många inflammatoriska processer. Satralizumab testades i två olika studier. I den ena studien fick patienter fortsätta med tidigare ordinerad immunsuppressiv behandling. Jämfört med placebo fick patienter som behandlades med satralizumab signifikant färre attacker. Satralizumab hade ingen effekt bland patienter som var AQP4-negativa.

- *Inebilizumab* har nyligen godkänts för behandling av NMOSD. Det är en anti-CD19 monoklonal antikropp, men den attackerar ett bredare spektrum av CD19-positiva B-celler än ocrelizumab och rituximab.

Friedemann Paul sammanfattade situationen så här:

Snabbt insatt behandling är viktig, så snart det finns en diagnos. Sannolikt kommer patienter även i fortsättningen att behandlas med rituximab. Andra kommer sannolikt att starta med någon av de nya läkemedlen. Hur eller om eller när man skall byta från ett läkemedel till ett annat saknas det evidens för. Patienter som står på någon av de äldre behandlingarna med god effekt, skall inte byta behandling. Patienter skall behandlas på "expert-centers".



MAGNHILD SANDBERG

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

REFERENSER

1. Larochelle *et al.* Ann Neurol 2015;78(1):39-53.
2. Marchetti *et al.* Eur J Immunol 2021. doi: 10.1002/eji.202149238. Online ahead of print.
3. Spelman *et al.* JAMA Neurol 2021;78(10):1197-1204.
4. Marrie *et al.* Neurology 2010;74:465-471.
5. Kingwell *et al.* JNNP 2012;83:61-66.
6. Lunde *et al.* JNNP 2017;88:621-625.
7. Vaughn *et al.* Nat Rev Neurol 2019;15:329-342.
8. Thompson & Ciccarelli. Nature Rev Neurol 2020;16(11):589-590.
9. Torke & Weber. Exp Opin Invest Drugs; 2020;29:1143-1150.
10. Cree *et al.* Lancet Neurol 2020;19:988-997.
11. Baldassari *et al.* Exp Rev Neurotherapeutics 2019;19(10):997-1013.
12. Cadavid *et al.* Lancet Neurol. 2019;18():845-856.
13. Brown *et al.* Lancet Neurol 2021;20(9):709-720.
14. Lennon *et al.* Lancet 2004;364(9451):2106-12.
15. Lennon *et al.* J Exp Med 2005;202(4):473-7.