



# ECTRIMS 2022

## – Amsterdam 26–28 oktober

Den 26–28 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress – i år återigen som ett fysiskt möte i Amsterdam men också med möjlighet att följa den virtuellt.

**Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitets-sjukhuset i Lund, bidrar här med en personlig och lärorik rapport. Hon påpekar dock att detta är ett personligt urval, att det finns mycket mer av stort värde, och att det är omöjligt att "sammanfatta" eller överblicka allt som rapporterades under tre dagar (fyra med Pre-ECTRIMS)!

**ECTRIMS** – The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – «föddes» 1985 i Nijmegen i Nederländerna på initiativ av Otto van Eikena Hommes.

Jag var närvarande på detta första ECTRIMS-möte. Antalet deltagare från Europa och USA var inte fler än att vi kunde sammanträda i en skolsal i Nijmegen, som jag minns det. Otto var en entusiast och sann visionär. Han arbetade i Nijmegen som neurolog och hade ett stort intresse för multipel skleros. Hans idé var att forskningen kring MS borde stödjas av Europeiska unionen. Därför behövdes en organisation – ECTRIMS – och denna första ECTRIMS-konferens hade ekonomiskt stöd från EU!

Otto Hommes ledde ECTRIMS tämligen självsvåldigt, vilket resulterade i att han efter ett antal år blev utmanövrerad av andra personer med starka viljor. Då startade han en ny organisation, som han gav namnet Charcot Foundation. Namnet förorsakade en del kontroverser – det diskuterades om Otto fick lov att använda Charcots namn. Så småningom tog andra starka viljor över också denna organisation, som nu har det officiella namnet European Charcot Foundation. Otto Hommes blev Honorary Member!

Både ECTRIMS och European Charcot Foundation är livskraftiga organisationer med årliga konferenser med

många besökare. ECTRIMS har fått efterföljare i USA (ACTRIMS), i Syd-Amerika (LACTRIMS) och i Asia-Pacific (PACTRIMS).

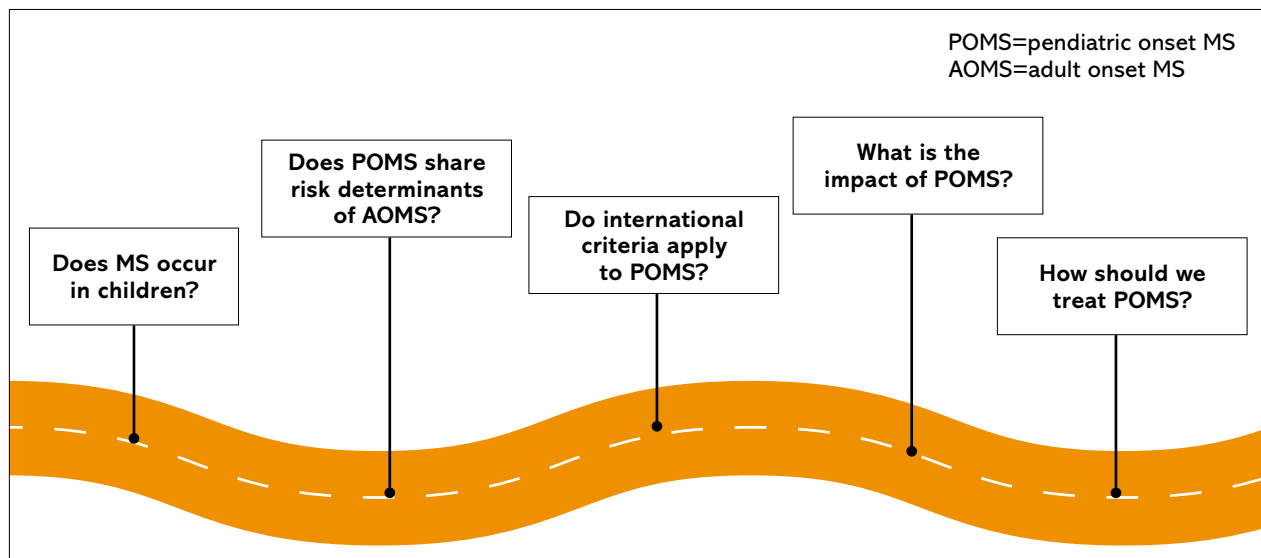
Otto Hommes avled tidigare i år, 90 år gammal.

### THE PRESIDENTIAL LECTURE

Efter två pandemi-år med möten online, har ECTRIMS nu åter varit ett fysiskt möte, vilket ägde rum i Amsterdam den 26–28 oktober. I samband med invigningen intogs scenen av tre färgstarka kvinnor: President **Pia Maria Amato** från Florens, tillträdande president **Mar Tintoré** från Barcelona samt **Brenda Banwell** från Canada men sedan några år verksam i Philadelphia. Brenda Banwell är en välkänd pediatrik neurolog som var inviterad att ge «The Presidential Lecture» – det blev en strålande föreläsning om POMS – Pediatric Onset MS.

Brenda Banwell ställde fem frågor [Figur 1]: Does MS occur in children? Does POMS share risk determinants of AOMS? Do international criteria apply to POMS? What is the impact of POMS? How should we treat POMS?

«Does MS occur in children?» Brenda Banwell nämnde att det tidigare inte fanns diagnostiska kriterier för pediatrik MS och att barn med «inflammatory brain disease» ofta fick diagnosen ADEM (acute disseminated encephalomyelitis).



Figur 1. I sin föreläsning ställde och besvarade Brenda Banwell följande fem frågor kring pediatrik MS.

Nu vet vi att en liten andel av dessa barn har MS, medan ungefär hälften av dem har MOG IgG-antikroppar och en andel har AQP4-antikroppar och NMOSD.

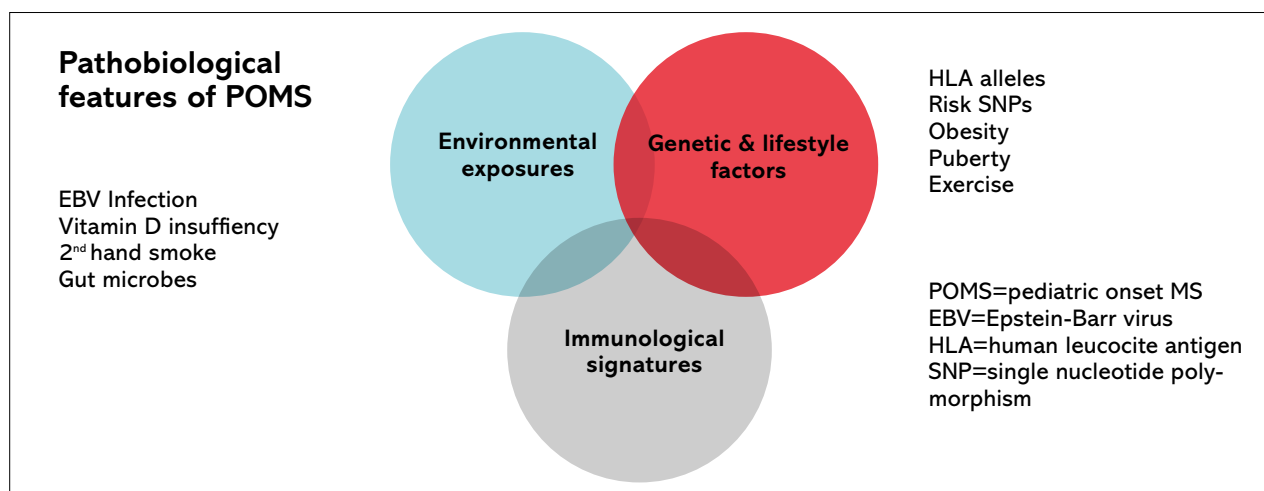
Barn insjuknar i MS på samma sätt som vuxna. Incidensen varierar i olika geografiska områden, men i stort sett rör det sig om 1 per 100.000 per år<sup>1</sup> – pediatrik MS är dessbättre ovanlig. Före 12 års ålder är POMS extremt ovanlig, och det kan vara svårt att skilja ADEM från en första attack av MS. Under tonåren ökar antalet och samtidigt ser man att andelen flickor ökar.<sup>2</sup> Oligoklonala CSF-band förekommer men inte så ofta som hos vuxna, 50–60 procent var frekvensen som nämndes. MS hos barn är en «highly inflammatory disease»; relapses är därför vanliga.<sup>3</sup>

Däremot har majoriteten av barn med MS inte påtagliga fysiska funktionsnedsättningar under de första 10 åren av sjukdomen. Men Brenda Banwell påpekade, att även om de flesta barn och ungdomar med MS ser friska ut, deltar i idrotter med mera, så är MS hos barn *inte* en benign sjukdom. Omkring 30 procent har brister i mer än 3 kognitiva domäner, vilket ger dem svårigheter speciellt under gymnasieåren. Vi vet ännu inte om tidigt insatt behandling kommer att resultera i bättre kog-

nitiva funktioner. 30–50 procent drabbas av depression eller «anxiety» och Brenda Banwell poängterade vikten av att aktivt fråga dessa unga personer om «suicidality».

«Does POMS share risk determinants of AOMS?» Man har studerat både «environmental exposure» (Epstein-Barr-virusinfektion, vitamin D-brist, rökning i omgivningen, tarmbakterier) och genetiska och livsstilsfaktorer (HLA-alleler, obesitas, idrott, med mera) [Figur 2]. Ärftliga riskfaktorer är de samma som hos vuxna med MS – HLA-DRB1501 ger den största risken att insjukna i POMS. I kombination med lågt vitamin D leder HLA-DRB1501 dessutom till hög skovfrekvens. Det har tidigare visats att barn som insjuknar i MS har blivit infekterade med Epstein-Barr-virus i högre frekvens än friska barn och ungdomar, medan andra vanliga virusinfektioner förekommer i samma frekvens bland friska barn och barn med MS (CMV, HSV, VZV, etc).<sup>4,5</sup>

«Do international criteria apply to POMS?» POMS infördes i McDonald-kriterierna år 2010 och 2017. I Canada har man också visat att barn med RIS (radiologically isolated syndrome) och oligoklonala CSF-band eller MR-lesioner<sup>6,7</sup> har ökad risk att utveckla MS.



Figur 2. Riskfaktorer för pediatrik MS.

POMS är en skovvis förlöpande sjukdom. Primary Progressive MS är extremt ovanlig bland barn, och Banwell underströk att man måste leta mycket noggrant efter en annan orsak och kommer ofta att finna en genetisk eller metabol sjukdom.

«What is the impact of POMS?» Vad händer med hjärnan hos ett barn med en skovvist förlöpande sjukdom. I friska barn växer hjärnan och når sin största volym vid 15 års ålder ungefär, medan tillväxtkurvan hos barn med MS är mycket lägre; man kan faktiskt påvisa hjärnatrofi. Även atrofi av thalamus är uppenbar liksom atrofi av plexus chorioideus.<sup>8-11</sup> Atrofi av thalamus leder till sämre intellektuell utveckling och lägre IQ.

Parallellt finner man ett ökat T-cellssvar på myelin, en obalans mellan T-eff och T-reg, som skiljer POMS från friska kontroller och från patienter med monofasisk sjukdom.<sup>12</sup>

«How should we treat POMS?» På senare år har patienter med POMS deltagit i behandlingsstudier. Det tar lång tid att inkludera patienter, men man har testat ett flertal läkemedel, och det finns resultat från två studier.<sup>13,14</sup>

Brenda Banwell avslutade sin briljanta föreläsning med att framhålla nyttan av «Wellness as a Treatment», dvs fysisk aktivitet, kroppsvikt/BMI, normal vitamin D-nivå. I dag har hennes patienter med POMS en helt annan livskvalitet jämfört med patienterna för tjugo år sedan, då hon började arbeta med POMS.

#### MER OM MS HOS BARN

**Rogier Quintus Hintzen** (1963–2019) föddes i Rotterdam, studerade medicin i Leiden, neuropatologi hos Cedric Raine vid Albert Einstein College of Medicine i New York och gjorde Post-doc i Vancouver, innan han utnämndes till professor i neurologi i Rotterdam 2009. Han engagerade sig tidigt i «the special need of children with MS» och var en omvittnat vänlig, hjälpsam och rolig människa. En session med titeln «Treating children with MS» tillägnades hans minne. Bidragen blev en uppföljning och utvidgning av Brenda Banwells ECTRIMS-föreläsning.

**E. Ann Yeh** från Toronto beskrev olika konsekvenser för barn som insjuknar i MS. Kognitiv påverkan börjar tidigt och kurvan/påverkan blir successivt brantare. Redan i samband med de första kliniska symtomen av POMS kunde man påvisa reducerad hjärnvolym och sämre tillväxt av hjärnan.<sup>15</sup> En av studierna som nämndes<sup>16</sup> var gjord i Stockholm. Andra studier har visat att upp till 75 procent av barn med MS lider av *fatigue*, som förvärras med tiden. Depression förekommer hos 30–50 procent av barn med MS – det är tre gånger vanligare än i kontrollpopulationen. Progress av MS tänker vi oftast på i termer av strukturella förändringar, men hos barn betyder progress i stället *fatigue*, depression, sämre kognition. Det underströks att med tillgång till moderna läkemedel är det viktigt att fokusera på dessa för att bromsa sjukdomen och försämringen. Men Ann Yeh nämnde också «intervention tailored to youth», dvs utnyttja medel som tilltalar ungdomar, till exempel appar (!) som stimulerar till fysisk aktivitet och andra «lifestyle factors» som kan förbättra prognosen för dessa unga människor.

**Emilio Portaccio**, från Florens, utmanade dualismen mel-



I friska barn växer hjärnan och når sin största volym vid 15 års ålder ungefär, medan tillväxtkurvan hos barn med MS är mycket lägre; man kan faktiskt påvisa hjärnatrofi.

lan «relapsing» och «progressive» MS och framhöll att PIRA (Progression Independent of Relapse Activity) förekommer också vid POMS, trots att man förknippar POMS främst med täta skov. Han sammanfattade sin framställning i tre punkter:

- 1) Högre ålder vid POMS var oftare förknippad med PIRA;
- 2) PIRA orsakar ungefär hälften av all «Disability Accumulation» från början – också vid POMS;
- 3) Tidigt insatt behandling är effektiv för att förhindra PIRA, reducera sjukdomsbyrden och bromsa övergången till den progressiva fasen.

**Kevin Rostásy** (Tyskland), **Aaron Abrams** (Cleveland Clinic), **Kumaran Deiva** (Paris) diskuterade behandling av POMS och sammanfattade i fyra punkter vad som skiljer MS hos barn från MS hos vuxna.

- (1) Higher relapse rate in the initial phase of the disease
- (2) Higher T2 lesion load in the initial phase of the disease
- (3) Higher percentage with cognitive/academic difficulties
- (4) Higher degree of axonal damage

Det finns två randomiserade behandlingsstudier med barn med MS från USA. Den första jämförde behandling med interferon beta-1a eller glatirameracetat med fingolimod, medan den andra jämförde med de nyare behandlingarna fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab, rituximab, ocrelizumab.

Chitnis och medarbetare genomförde ParadigMS-studien, där intramuskulärt interferon beta-1a (n=108) jämfördes med fingolimod (n=107). Behandling med fingolimod resulterade i färre årliga skov (0,12) jämfört med interferon beta-1a (0,67); p<0.001. Annualized rate of new or newly enlarged T2-lesions var 4,39 resp 9,27, p<0,001.<sup>13</sup>

Krysko och medarbetare jämförde injektionsbehandling med interferon beta-1a eller glatirameracetat (n=544) med följande medel: fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab, rituximab, ocrelizumab (n=197). Barnen som behandlades med de nyare preparaten hade färre skov, p=0,004, färre «new/enlarging» T2-lesions, p<0,001, samt färre gadolinium-enhancing lesions, p<0,001.<sup>14</sup>

Dagen före ECTRIMS kunde man lyssna till en rad föreläsningar inom ramen för Pre-ECTRIMS – alla av högsta klass!

### EPSTEIN-BARR VIRUS OCH MS

Det har i decennier spekulerats om virus som orsak till MS, framför allt Epstein-Barr virus (EBV) men under en kortare period också mässlingvirus och humant retrovirus. Under mina första år som neurolog började det bli aktuellt med vaccination mot mässling. Många barnläkare var mycket skeptiska – de var oroliga för att det skulle öka risken för MS! Mässlingvaccination infördes i Sverige 1971 och mycket snart därefter försvann oron för MS som en komplikation. Under 1980- och 90-talen diskuterades humana retrovirus som möjlig orsak till MS, särskilt efter det att man hade visat att HTLV-1 orsakar myelopathi (HTLV-1 Associated Myelopathy eller HAM) som förekommer framför allt i Japan och Karibien.

Epstein-Barr virus är allmänt förekommande – man räknar med att omkring 90 procent av alla människor blir infekterade. Under barndomen ger det ofta en subklinisk eller lindrig infektion. Ibland manifesterar den sig hos ungdomar som körtelfeber eller mononukleos. Epstein-Barr virus infekterar främst B-celler och ger bland annat upphov till lymfom (Burkitt lymfom). Viruset upptäcktes på 1960-talet av den nu 101-åriga patologen **Sir Michael Anthony Epstein** (1921–) och hans medarbetare **Yvonne Barr** (1932–2016).<sup>17,18</sup> Det berättas att Epstein av en tillfällighet hörde kirurgen Dennis Burkitt föreläsa om lymfom, som drabbade barn i Uganda. Burkitt skickade tumörer från Uganda till Epsteins laboratorium i England. Vid ett tillfälle 1963 omdirigerades flygplanet till Manchester på grund av dåligt väder i London, och leveransen fördröjdes. När proverna anlände till Epsteins laboratorium, var det en grumlig massa och preparatet såg ut att vara förstört. Under mikroskopet upptäckte Epstein och Yvonne Barr emellertid viabla "free-floating" lymfomceller. Med elektronmikroskopi visade en ung medarbetare, Bert Achong, att virus hade infekterat lymfom-cellerna. Epstein-Barr virus som orsak eller bidragande orsak till MS har diskuterats i ett halvt sekel.

**Alberto Ascherio** och hans medarbetare från Harvard har under många år bedrivit ett framgångsrikt arbete om orsaken till MS. Resultaten har publicerats i en rad arbeten och senast i *Science* i år.<sup>19</sup> De har övertygande visat att infektion med Epstein-Barr virus föregår debut av MS. Ascherio och medarbetare har haft tillgång till data från fler än 10 miljoner (!) unga vuxna i den amerikanska militären, varav 955 diagnostiserades med MS under sin militära tjänstgöring.

Man fick tillgång till tre serumprover från 801 av individerna med MS, samtliga prover hade donerats före insjuknandet i MS. En enda av de 801 var EBV-negativ även i det sista serumprovet före MS-diagnosen! Alla övriga hade blivit infekterade med Epstein-Barr virus. Med hjälp av dessa prover kunde man således visa att EBV-infektion ökade risken för insjuknande i MS 32 gånger. Andelen militärer som var positiv för kontroll-virus CMV (cytomegalovirus) var den samma i de båda grupperna som insjuknade i MS eller förblev friska.

Neurofilament light chain (NfL) i blod, som är en markör för neuroaxonal degeneration, steg efter EBV sero-konversion som tecken på skada i CNS.

I en kommentar beskriver Robinson & Steinman olika me-

kanismer som kan leda till MS efter EBV-infektion,<sup>20</sup> bland annat molecular mimicry<sup>21</sup>, B-cell transformation<sup>22</sup>, CNS tropism och «andra mekanismer».

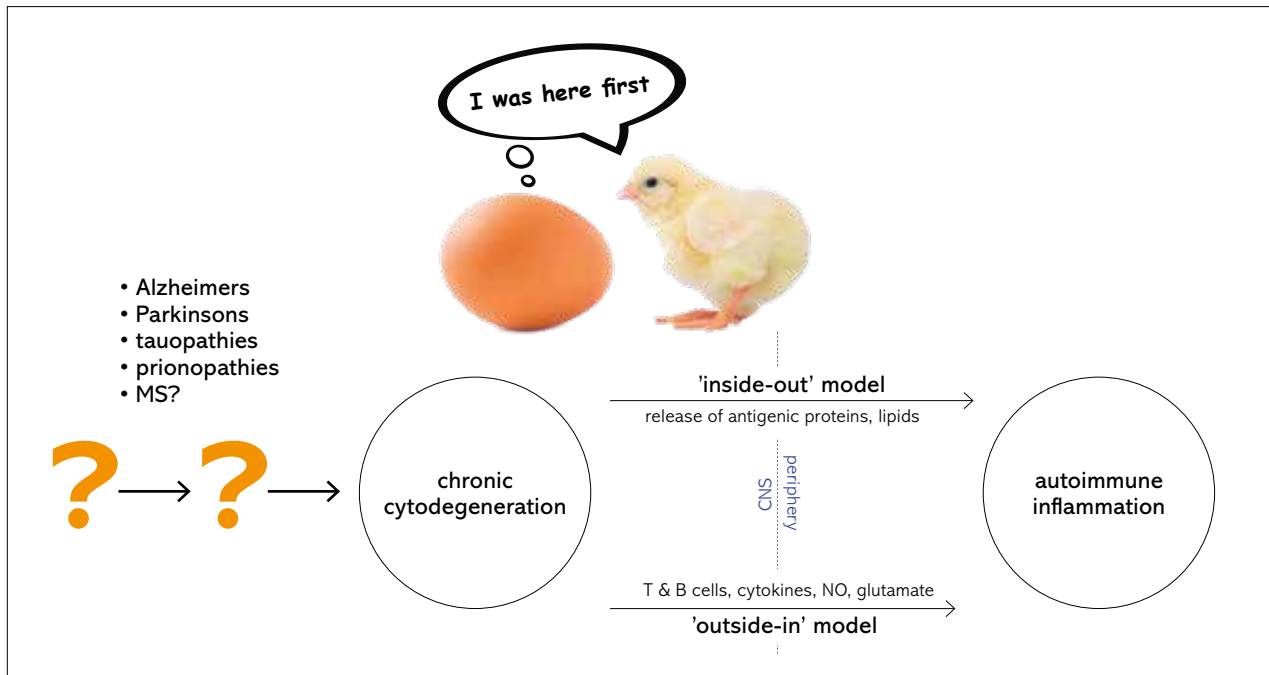
I detta sammanhang skall naturligtvis ett utmärkt svenskt bidrag uppmärksammas:<sup>23</sup> Daniel Jons och medarbetare från Göteborg (med bidrag från alla universitetsklinikerna, särskilt Umeå och Peter Sundström) framförde data som styrkte teorin att EBV-infektion sannolikt är nödvändig för utveckling av MS. I en «nested case-control study» med blodprover från 669 individer före MS-symtomdebut undersöktes EBNA1 (som uttrycks på B-celler), gp350 (som uttrycks på ytan av virus) och sNfL (neurofilament light chain som är en markör för neuro-axonal skada). Man visade – med ovanligt vackra och tydliga bilder – att EBNA1- och gp350-reaktivitet var förhöjd 10–15 år före MS-debut och att sNfL var förhöjt 5–10 år före MS-debut. Man kunde inte påvisa ökade nivåer av sNfL i EBV-negativa personer. Dessa svenska data överensstämmer med tidigare i år publicerade data från Ascherio och medarbetare.<sup>19</sup>

I samma session benämnd «Pathogenesis» under andra dagen av ECTRIMS kunde man höra ett bidrag från **Peter Stys** (Calgary, Canada) med titeln «MS as an «inside – out» pathology».<sup>24</sup> Hans första – och sista! – bild visade följdriktigt «chicken and egg» och underströk att den autoimmuna inflammationen är sekundär [Figur 3]. Det starkaste argumentet för hans åsikt, menade Stys, kommer från resultaten av våra behandlingar och visade en bild med texten «No inflammation – No benefit!»! MS kännetecknas av «prodrome – silent progression – PIRA – Many flavors of degeneration» och Peter Stys drog paralleller med Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, tauopatier, prionopatier. Varför inte också MS? Alla – även MS – är sjukdomar med lång tidshorisont. De är långsamt progressiva, och sannolikt startar de många år eller decennier, innan patienter får symtom.

Peter Stys beskrev sitt arbete med «spectral microscopy», där man använder olika «fluorescent probes» som binder amyloid och presenterar olika former av amyloid i olika färger. Han visade bilder med preparat från en person som hade haft MS men också Alzheimers sjukdom. Man såg alzheimerplack i cortex (alla i grön färg) men också MS-plack periventrikulärt (alla i gul färg). Han poängterade att man aldrig såg gula plack i vanliga alzheimerfall.

Han visade också bilder från en patient med MS som undersökts med MRT upprepade gånger under många år. Man kunde följa en aktuell lesion bakåt i tiden på MR-bilderna och se en «pre-lesion» på samma plats som man senare såg MS-lesionen. «So there is something seeded which gradually developed over time and ended up causing a T2-lesion». Ännu mera uppseendeväckande var det att man kunde påvisa en lesion kontralateralt. Det är statistiskt ytterligt osannolikt att en matchande lesion upptäcks kontralateralt. «These are spatially matched as if something was tracking along the interconnections between the two hemispheres.»<sup>24</sup>

Därefter underströk han att «the slowly expanding lesion is very interesting». Man ser avsaknad av myelin centralt med glios och axonal degeneration och en «rim» med mikroglia och makrofager, men inga eller mycket få B- och T-celler!<sup>25</sup>



**Figur 3.** Vad kommer först? Hönan eller ägget? Peter Stys, Calgary (Canada), menade att det finns anledning att fundera på detta när det gäller uppkomsten av MS.

Slutligen beskrev han försök med «humanised mice» som injicerats med «white matter homogenates» från individer med progressiv MS vilket resulterade i «diffusely abnormal white matter microgliosis, myelinopathy, gliosis, axonal injury».

Han avslutade med att han hoppades att han visat att «this debate is still unresolved»!

#### DET SENASTE INOM MS-BEHANDLING

Behandling av MS tog ett stort steg framåt 1993, när de kliniska och radiologiska resultaten av en prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad studie med interferon beta-1b publicerades i *Neurology*.<sup>26,27</sup> Den har följts av en rad studier, vanligtvis initierade av läkemedelsföretag, med interferon beta-1a, glatirameracetat, fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, monoklonala antikroppar och nu senast BTK-inhibitors för behandling av RRMS. Behandling av SPMS eller PPMS har hittills varit mycket mindre framgångsrik.

UnderECTRIMS ägnades mycket tid åt behandling av MS: early predictors of treatment outcome, escalation vs high efficacy therapy, till och med «disability improvement».

«ECTRIMS/EAN guidelines on treatment of multiple sclerosis» uppdaterades 2021. Det rekommenderas att man skall starta behandling så tidigt som möjligt.

Innan olika behandlingar diskuteras, kan det vara på sin plats att påminna om [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org) – som framhåller att «time matters in multiple sclerosis» och att vi skall tänka på MS på samma sätt som vi gör vid stroke med målet att maximera livslängd hjärnhälsa.

Behandlingen av MS belystes i många bidrag. Vikten av att den är «personalized», det vill säga utgår från den enskilda människan och utnyttjar «baseline predictors» när man tar ställning till bästa behandling.

**Xavier Montalban** framhöll att «early treatment» är av

största vikt vid behandling av MS och sannolikt vid behandling av autoimmuna sjukdomar generellt.

Han påpekade också att «using higher efficacy treatment early» är indicerat för personer med «poor prognostic factors»:

1) Demographic and environmental factors (older age, male sex, non-European descent, low vitamin D levels, smoking, comorbid conditions),

2) Clinical factors (PPMS subtype, high relapse rate, short interval between 1st and 2nd relapse, brainstem, cerebellar or spinal cord onset, poor recovery from 1st relapse, higher EDSS at diagnosis, polysymptomatic onset, early cognitive deficit),

3) MRI observations (high number of T2 lesions, high T2 lesion volume, presence of Gd+ lesions, infratentorial lesions, spinal cord lesions, whole brain atrophy, grey matter atrophy),

4) Biomarkers (high number of T2 lesions, presence of IgG and IgM oligoclonal bands in CSF, high levels of NfL in CSF and serum, high levels of chitinase in CSF, retinal nerve fibre layer thinning detected with OCT).

Han exemplifierade detta med exempel från flera randomiserade studier. Bland annat nämnde han att «high efficacy treatments», det vill säga monoklonala antikroppar, kunde övervinna «poor prognostic factors».

**Gavin Giovannoni** återkom till sin modell «Flipping the pyramid». Han påpekade att «un-treating or under-treating MS» är förödande för personer med MS: de har dålig livskvalitet, 50 procent är utan arbete efter 10 år, mortaliteten överstiger den vid stroke eller bröstcancer.

Om patienten startar med «lower efficacy therapy» kommer ungefär 20 procent att vara «responders» men omkring 80 procent kommer att vara «non-responders» och ha kliniska eller MR-tecken på progress. Om patienten får «high

efficacy therapy» kommer i stället 80 procent att vara «responders», 10 procent ha minimala tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet (enligt MRT) och endast 10 procent kommer att vara «non-responders».

Det finns betydande evidens för att tidig intervention med «high efficacy therapy» ger bäst resultat. Det bästa exemplet, enligt Gavin Giovannoni, är sannolikt resultaten från de svenska och danska MS-registren som publicerades i *Lancet Neurology* 2020.<sup>28</sup> I Sverige startade 34,5 procent av patienterna med «high efficacy therapy» (enligt Gavin Giovannoni är siffran nu omkring 70 procent!) jämfört med mindre än 8 procent i Danmark, vilket har resulterat i högre funktionsbortfall bland de danska patienterna.

Giovannoni nämnde att «impact on brain volume loss» sannolikt är det bästa måttet på ett läkemedels effekt och nämnde då att de bästa data härrör från «alemtuzumab trial». Förlust av hjärnvolum varierar med åldern och även i yngre åldersgrupper minskar hjärnvolumen. Behandling med alemtuzumab resulterade i siffror som var jämförbara med åldersmatchade friska kontroller.<sup>29</sup> Den andra «high efficacy therapy» är hematologisk stem cell therapy (HSCT). Man har visat att hjärnvolumen efter HSCT är i stort sett den samma som bland friska.

#### RADIOLOGISKT ISOLERAT SYNDROM

Radiologically Isolated Syndrome – RIS – beskrevs av Okuda och medarbetare i *Neurology* 2009<sup>30</sup> som «changes highly suggestive of demyelinating pathology based both upon their location and morphology». Patienterna (n=44) hade undersökts med MRT av en rad olika anledningar men uppvisade inte några symtom på MS. CSF hade undersökts i 27 av patienterna, varav 18 (67 procent) uppvisade oligoklonala band. I samma nummer av *Neurology* återfinns också en Editorial av Bourdette & Simon,<sup>31</sup> som båda emfatiskt avrådde från behandling av patienter med RIS. De nämnde bland annat att diagnosen MS förutsätter kliniska «signs and symptoms» och påminde om att MS ibland har diagnostiserats först i samband med obduktion av personer, som aldrig har uppvisat kliniska symtom under sin levnad.

Denna ursprungliga publikation av RIS har följts av många senare som beskrivit bland annat risken för utveckling till klinisk MS. Risken för MS är 19 procent efter 2 år, 35 procent efter 5 år och 51,2 procent efter 10 år. Nivån av bland annat neurofilament light chain (NFL) i blod och CSF har nyligen beskrivits vara prediktiv för utveckling från RIS till CIS.<sup>32</sup>

ECTRIMS sista dag – bland late-breaking news – kunde **Darin Okuda** och medarbetare beskriva resultaten av en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av dimetylfumarat vs placebo (n=87, randomiserad 1:1), ARISE. Dr Okuda framhöll att RIS representerar den första pre-kliniska fasen av MS. MR-förändringarna skiljer sig «greatly» från de som förekommer vid «non-specific white matter disease». Risken för en första klinisk event under 96 veckor var signifikant lägre både med «unadjusted hazard ratio» (HR)=0,18 (95% CI=0,05–0,63; p=0,007) och med «adjusted» (HR)=0,07; 95% CI=0,01–0,45; p=0,005) Cox proportional-hazards regression model. Jämfört med placebo resulterade behandling

med dimetylfumarat (DMF) i mer än 80 procent riskreduktion i att förhindra «a first clinical event related to CNS demyelination».<sup>33</sup>

#### NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS (NMOSD)

I *Lancet* 2004 publicerade **Vanda Lennon** och medarbetare vid Mayokliniken i Rochester (Minnesota) ett banbrytande arbete,<sup>34</sup> som visade att det vi tidigare kallade Devics sjukdom orsakades av en auto-antikropp som binder specifikt till aquaporin-4 vattenkanaler i blodhjärnbarriären. Året därpå beskrev Vanda Lennon et al denna markör mera utförligt i *Journal of Experimental Medicine*.<sup>35</sup>

Vanda Lennon blev MD i Sydney 1966, arbetade en kort tid i Montreal, återvände till Australien och Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, där hon disputerade 1973. Sedan många år arbetar hon vid Mayokliniken i Rochester (Minnesota), där hon 2018 hedrades med «Mayo Distinguished Alumni Award» med motiveringen «Dr. Lennon has provided unique diagnostic tools and innovative therapeutic options for patients afflicted with autoimmune neurologic disorders and cancer.»

«Consensus diagnostic criteria» avseende neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) publicerades i *Neurology* (2015) för både seropositiv och seronegativ NMOSD.<sup>36</sup>

Under en av de vetenskapliga sessionerna gav **Jacqueline Palace** en utmärkt, strukturerad föreläsning med titeln «Aligning New and Old Treatments for NMOSD». Den följdes av en föreläsning av en kollega från Rotterdam, som jag hade sett mycket fram emot «The immunology of NMOSD and MOG-AD». Tyvärr var den helt obegriplig på grund av den makalösa hastighet med vilken bilderna visades och «förklarades» – 59 bilder på 10 minuter! Vackra bilder, men helt omöjliga att hinna förstå.

Jacqueline Palace visade först en bild med «Old drugs» till vänster (prednisolone, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate and ciclosporin/tacrolimus) och «New drugs» till höger (exulizumab, inebulizimab, satralizumab) samt rituximab och tocilizumab «somewhere in the middle», som hon uttryckte det. Fördelarna med de nya medlen är deras «greater efficacy» men samtidigt «greater risk», och vi vet inte alltid vilka dessa risker är. Fördelarna med de gamla läkemedlen är att vi har data också på ovanliga biverkningar och mer graviditetsdata.

Med «gamla» läkemedel hade en tredjedel av patienterna (34,5 procent) en relapse inom ett år; och mer än hälften av patienterna en relapse inom två år. I jämförelse mellan rituximab, mycophenolate mofetil och azathioprin hade rituximab betydligt bättre resultat med färre skov. Trots detta hade omkring 25 procent av patienterna, som behandlades med rituximab ett skov inom 2,5 år.<sup>37</sup>

Jacqueline Palace uttryckte stor tillfredsställelse med att det nu finns nya läkemedel, med annan «mode of action». Satralizumab riktar sig mot IL6-receptorn, har en diffus effekt på både B- och T-celler och blodhjärnbarriären. Inebulizumab riktar sig mot CD19 och därför både B-celler och plasmaceller. Eculizumab riktar sig mot komplement (anti C5). Satralizumab har studerats i två studier: en monoterapi och en add on-studie; 66 procent av patienterna var AQP4-



positiva. Eculizumab var en add on-study (ett fåtal patienter i monoterapi); alla var AQP4-positiva. Inebilizumab var en monoterapi-studie där 91 procent av patienterna var AQP4-positiva. Efter 48 veckor var 98 procent (eculizumab-behandlade) respektive 92 procent (satralizumab-behandlade) relapse-fria; efter 96 veckor var fortfarande 96 procent respektive 92 procent relapse-fria. Bland «draw backs» nämndes kostnaden, brist på långtidsdata och graviditetsdata, avsaknad av effekt på AQP4-negativa patienter, samt infektionsrisken. Patienter skall vaccineras mot neisseria-infektion före behandling (några fall med neisseria-infektion har inträffat trots vaccination). Hypogammaglobulinemi och leverpåverkan förekommer.

Jacqueline Palace sammanfattade så här: Om patienterna har god effekt av den «gamla regimen», finns det ingen anledning att byta behandling. Om patienten har en relapse och eftersom de nya behandlingarna är mera effektiva är det «reasonable» att skifta till en av de nya behandlingarna. Men, om patienten behandlas med azathioprin kan man överväga byte till rituximab.

Om det är en obehandlad patient, måste man välja mellan en «gammal» och en ny behandling. I framtiden kan det bli möjligt att individualisera behandlingen genom att mäta biomarkörer som komplement-aktivering, IL6-nivåer, och kanske kan det bli möjligt att förutse vilken behandling som passar bäst för den individuella patienten.



#### MAGNHILD SANDBERG

Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus  
magnhild.sandberg\_wollheim@med.lu.se

#### REFERENSER

1. Yan et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020;44:102260.
2. Belman et al. *Pediatrics* 2016;138(1):20160120.
3. Benson et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):186-193.
4. Banwell et al. *Lancet Neurol* 2011;10(5): 436-445.
5. Nourbakhsh et al. *Ann Clin Translational Neurol* 2018;5(10):1222-1228.
6. Makhani et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017;4:e395.
7. Verhey et al. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1065-1073.
8. Fadda et al. *Ann Neurol* 2019;85(3):340-351.
9. Longoni et al. *Brain* 2017;140(5):1300-1315.
10. Bonacchi et al. *Neurology* 2021;97(20):e2007-e2019.
11. Margoni et al. *JNNP* 2022; 93(7):741-752.
12. Mexhitaj et al. *Brain* 2019;142(3):617-632.
13. Chitnis et al. *NEJM* 2018;379(11):1017-1027.
14. Krysko et al. *Ann Neurol.* 2020;88(1):42-55.
15. Bartels et al. *MSJ* 2019;25(7):927-936.
16. McKay et al. *JAMA Neurol.* 2019;76(9):1028-1034.
17. Epstein MS & Barr YN. *Lancet* 1964;i:252-253.
18. Epstein, Achong, Barr. *Lancet* 1964;i:702-703.
19. Bjornevik et al. *Science* 2022;375(6578):296-301.
20. Robinson WR & Steinman L. *Science* 2022;375(6578):264-265.
21. Fujinami RS & Oldstone MB. *Science* 1985;230(4729):1043-1045.
22. Kang MS & Kieff E. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:e131.
23. Jons D. Abstract O111.
24. Stys B. Abstract O108.
25. Elliott et al. *Brain Commun.* 2021;3(3):fcab176.
26. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43(4):655-661.
27. Paty et al. *Neurology* 1993;43(4):662-667.
28. Spelman et al. *Jama Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.
29. Bass et al. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102717.
30. Okuda et al. *Neurology* 2009;72(9):800-805.
31. Editorial *Neurology* 2009;72(9):xx-xx.
32. Rival et al. *Neurol. Neuroim. Neuroinfl.* 2023;10(1):e200044.
33. Okuda et al. *ECTRIMS* 2022. Abstract 00179.
34. Lennon et al. *Lancet* 2004;364(9451):2106-2112.
35. Lennon et al. *JEM* 2005;202(4):473-477.
36. Wingerchuk et al. *Neurology* 2015;85:177-189.
37. Jeong et al. *MSJ* 2016;22(3):329-33.