

# ECTRIMS 2023

Milano 11–13 oktober

Den 11–13 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress i Milano. **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, var på plats i ett varmt Italien och bidrar här med en personlig och lärorik rapport.






ECTRIMS – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – blev i år äntligen ett fysiskt möte! Det var sannolikt efterlängtat av många, för det var ett stort antal på plats i Milano även om det var möjligt att kolla upp sig hemifrån. Dessa stora möten fyller många funktioner! Det presenteras väldigt mycket god forskning både från en enda institution och från samarbeten mellan flera institutioner, som inte sällan spänner över många gränser. Men det innebär också möjligheter till sociala kontakter – själv kunde jag glädjas åt att åter träffa kollegor från USA som varit kära vänner i många decennier!

Det numerärt lilla mötet i Nijmegen 1982, under ledning av Otto Hommes, minns jag som inledningen till det europeiska samarbetet. Vi var inte fler än att vi rymdes i en skolasal! Bakgrunden var – som jag minns det – att man önskade få ekonomiskt stöd till europeisk MS-forskning av den europeiska gemenskapen. Två år senare gick det första ECTRIMS av stapeln!

ECTRIMS har sedan blivit förebild för det amerikanska ACTRIMS och senare också det sydamerikanska LAC-TRIMS.



**Om vi intervenerar tidigt, kan vi släcka den inflammatoriska aktiviteten och till synes stabilisera sjukdomsförloppet.**

**THE ECTRIMS LECTURE, 2023 «MULTIPLE SCLEROSIS: PATH TO A CURE»**

**Stephen L. Hauser**, professor vid University of California, San Francisco, höll som alltid en briljant föreläsning som spände över många år och många områden och utblickar. Han avslutade med positiva framtidsutsikter där han konstaterade att vi har «Immense opportunity to advance from partial suppression to cure».

Han gick tillbaka många år – två möten 1982 i Grand Island, NY, och Nijmegen i Nederländerna! Båda samlade ett 50-tal välkända forskare från USA och Europa. Jag minns bland andra Henry McFarland, Donald Paty, Byron Waxman från USA och Ian McDonald, R.A. Gonsette, Luigi Amaducci från Europa. Mötet i Nijmegen arrangerades av Otto Hommes, själv från Nijmegen, för att förmå den europeiska gemenskapen att bidra till MS-forskning, vilket nog blev en framgång!

Steve Hauser fortsatte därefter med en exposé av aktuella forskningsområden. «Prospects for Progress» delade han in i tre delar:

1) Earlier Is Better – det autoimmuna svaret är då mera fokuserat. Vi har visserligen inte kunnat identifiera de tidigaste MS-triggers, men ju tidigare vi intervenerar, desto mera sannolikt att vi kan få kontroll;

2) Cure Is Realistic – särskilt i vissa scenarier, men vi behöver en «working definition of cure»;

3) Drivers Are Heterogeneous – det kräver att man riktar sig mot många olika celltyper med hjälp av biomarkörer, imaging, «bedside investigations».

Steve Hauser kallade MS för «A Disease in Three Acts» – initialt benign autoimmunitet, sedan subklinisk autoimmunitet (RIS), och därefter klinisk relapsing MS följt av progressiv MS.

The premonitory phase – som vi inte har mycket kunskap om, då Epstein-Barr-virus (EBV) och andra epidemiologiska faktorer kan ha en roll, då genetik kan ha betydelse, och då man mot slutet kan se vävnadsskador, till exempel i fall som RIS (radiologically isolated syndrome),

The inflammatory phase – då sjukdomen startar kliniskt med «relapses and remissions» och man ser en ökande grad av funktionsnedsättning orsakad av ofullständig återhämtning, vilket leder till

The neurodegenerative phase – efter cirka 15 år, när skoven blir färre, sjukdomen ter sig progressiv, och patienten får successivt mera uttalad funktionsnedsättning.

Steve Hauser påpekade dock att denna beskrivning inte längre är korrekt. Om vi intervenerar tidigt, kan vi släcka den inflammatoriska aktiviteten och till synes stabilisera sjukdomsförloppet. Men det har visat sig att när vi tystar skoven, demaskerar vi den neurodegenerativa fasen, som Bruce Cree i San Francisco kallar «Silent Progression» och Ludwig Kappos i Basel kallar PIRA eller «Progression Independent of Relapse Activity». MRI visar ingen aktivitet, men en långsam försämring pågår i det tysta, något som patienterna känner av. Detta kallade Steve Hauser för «the unsolved challenge» – både den inflammatoriska och degenerativa fasen pågår samtidigt men med olika tyngd i olika patienter: «MRI – focal MRI - is silent, but progression continues – this remains the great unsolved challenge».

Steve Hauser frågade retoriskt «Can genetics help us in the premonitory phase?», och svarade själv att svaret är Nej, eftersom genetiken saknar specificitet, och därför inte kan identifiera personer som kommer att utveckla MS. Under de sista decennierna har samarbete etablerats mellan vetenskapsmän från många discipliner och akademier, funding agencies, läkemedelsföretag, försäkringsbolag och patienter. Hauser nämnde särskilt Stephen Sawcer i Cambridge samt en av sina medarbetare sedan många år i San Fransisco, Sergio Baranzini. Man skulle kunna lägga till Alastair Compston – ursprungligen från Ian McDonalds skara av medarbetare i London men senare i Cambridge och pionjären inom området och Steve Sawcers tidigare chef. Compston var den som sammankallade det första stora «consortiet» för MS-genetik, som jag minns väl! Det ägde rum på ett College i Cambridge, där vi alla var inhysta (och den vänlige Alastair Compston ordnade så att jag fick ett eget rum med dusch!).

Fler än 230 loci med effekt på MS «susceptibility» har lokaliserats, men de har liten effekt på MS »severity». MS «susceptibility loci» ligger nära gener som påverkar blod- och immunceller, medan «severity loci» ligger nära gener som uttrycks i CNS.

Stephen Sawcer med flera har identifierat en gen i kromo-



som 2 i MS-patienter med snabb sjukdomsprogress och uttalad funktionsnedsättning – patienter med en viss AA snip-sekvens och homozygota för AA-allelen har snabbare progress, ökad «severity» och minskad «brain resilience». Steve Hauser konkluderade att «genetics plays an incremental role but cannot distinguish who is at risk».

I stället har serologiska autoantikroppar i andra autoimmuna sjukdomar varit mest effektiva som biomarkörer för att identifiera pre-symtomatisk sjukdom. Genom att utnyttja en biobank som US Department of Defense startade i början av 1980-talet med mer än 80 miljoner serumprover från fler än 10 miljoner rekryter kunde man visa i SLE (systemic lupus erythematosus), diabetes och reumatoid artrit (RA) att sjukdomen börjar med «a highly focused immune response which then spreads over time». Tiden mellan upptäckten av «a single auto-antibody» följde av andra markörer innan sjukdomen debuterar varierar betydligt: i lupus omkring 9 år, i typ 1 diabetes så kort som 7 månader, medan i reumatoid artrit den kan vara så lång som 20 år!

För omkring 10 år sedan behandlades 81 patienter med «pre-clinical RA» (positiv ACPA och RF samt förhöjd CRP eller subklinisk synovit) med en enda infusion rituximab eller placebo. Behandling med rituximab fördröjde den kliniska debuten av reumatoid artrit med omkring 1 år jämfört med kontrollerna, som fick placebo.

En annan grupp behandlade 76 barn med hög genetisk risk att utveckla typ 1-diabetes med en anti-CD3 monoklonal antikropp (teplizumab) eller placebo. Efter 12 månader hade endast 7 procent av barnen med aktiv behandling utvecklat diabetes jämfört med 43 procent i placebo-gruppen. Behandlingen med teplizumab bevarade insulinsekretionen, stabiliserade C-peptid-nivåerna och reducerade sekretionen av IFN $\gamma$  och TNF $\alpha$  (*NEJM* 2019;381(7):603-613; *Sci Trans Med* 2021;13(583):eabc8980).

Dessa resultat ledde till att FDA – 17 november 2022 – i ett mycket uppmärksammat beslut för första gången godkände ett läkemedel för att förhindra uppkomsten av en sjukdom – teplizumab godkändes för att fördröja uppkomsten av typ 1-diabetes i patienter 8 år och äldre.

Hittills har vi saknat serologiska biomarkörer i MS, men

enligt Steve Hauser närmar vi oss. I den amerikanska biobanken kunde man identifiera 250 patienter med MS och matchade kontroller med serumprover från 5 år före debuten av MS och ett år efter MS-diagnosen. För att identifiera «antibody target» använde man «a whole human proteom PhiP-Seq message».

Det var tydligt att alla individer hade en mycket stabil antikroppsprofil över tiden. Man kunde också se ett immunogenetiskt kluster i prover från MS-patienterna men inte i prover från kontrollerna, och det fanns där både före och efter MS hade diagnostiserats. Man kunde dessutom visa homologi mellan denna sekvens och ett antigen BRRF2 i Epstein-Barr-virus och med en glykoprotein M epitop i Epstein-Barr-virus. Under den pre-symtomatiska fasen såg man en ökad serum nivå av neurofilament light (NfL), som tecken på en preklinisk vävnadsskada – kanske RIS?

Steve Hauser avslutade med att påpeka att vi har «a great opportunity to come together and ask the big questions» – från att undertrycka till att bota eller från att bota till att förebygga!

#### EPSTEIN-BARR-VIRUS (EBV) OCH MS

Första dagen avECTRIMS, till och med före invigningen avECTRIMS, fanns det en programpunkt «Hot Topic» som handlade om «MS and EBV – implications for management and treatment» med tre föreläsare och därefter frågor från auditoriet.

**Christian Münz** från Zürich inledde med en kort översikt över Epstein Barr-virus, efterföljt av nestorn i sammanhanget **Alberto Ascherio** från Harvard som beskrev både välkända äldre analyser och nyare resultat om ett samband mellan Epstein Barr-virus och MS baserat på serumprover från den amerikanska «Department of Defense Serum Repository». Den innehåller serumprover från 10 miljoner individer i det amerikanska försvaret. Prover tas vid inryckning i armén, då rekryterna är 17–18 år gamla, och sedan med två års intervall. Den tredje föreläsaren, **William Robinson** från Stanford, hade en mera skeptisk uppfattning om Epstein Barr-virus roll i MS.

Christian Münz nämnde att Epstein-Barr-virus är ett van-

ligt humant gamma herpes-virus bestående av dubbelsträngat DNA (Pena Francesch et al; PNAS 2023), som mycket framgångsrikt infekterar och koloniserar människor; i stort sett alla vuxna individer är infekterade. Epstein-Barr-virus överförs via saliv och kan påvisas till exempel i tonsillerna. Den huvudsakliga värdcellen är B-cellen, som den koloniserar «for life» som en latent infektion i memory B-celler, varifrån den kan reaktiveras. Epstein-Barr-virus är associerat med ett antal sjukdomar. Först påvisades det i ett antal B-cells-maligniteter, allra först i Burkitts lymfom. Det finns i ungefär hälften av alla B-cellslymfom men också i epiteliala tumörer. Epstein-Barr-virus orsakar också mononukleos, när EBV-infektionen drabbar individen senare, och även autoimmuna sjukdomar, till exempel MS. Det nämndes också att Epstein-Barr-virus replikerar till högre nivåer i möss som är HLA-DR15 positiva än i möss som är DR15-negativa och Münz påpekade, att DR15 anses vara en riskfaktor för MS. Samma förhållande gäller HLA-DR4, som är associerat med reumatoid artrit.

Alberto Ascherio påminde om att sambandet mellan MS och Epstein-Barr-virus går tillbaka många år och baseras på observationen att MS och mononukleos har likartad epidemiologi och att individer som insjuknat i mononukleos har en ökad risk att insjukna i MS.

Mononukleos har en specifik epidemiologi med en vanligtvis asymtomatisk infektion under de första levnadsåren, men om man blir infekterad med EBV under tonåren eller senare, insjuknar man i mononukleos vilket ökar risken att insjukna i MS 40 gånger. (Nielsen et al., 2007)

Ascherio beskrev därefter resultaten av den nya «nested case-control study» där man testade om «individuals who are not infected with EBV, will not develop MS unless they first become infected with EBV». Materialet bestod av 801 individer med MS samt 1.566 kontroller, som var matchade med kön, ålder, ras, datum för blodprover samt «military branch». Prover screenades med ELISA, varefter man använde Western blot för «confirmation». Vid första provtagningen var den stora majoriteten EBV-positiva; endast 6,8 procent var EBV-negativa. Bland dessa inträffade 35 fall av MS, varav 34 insjuknade i MS efter EBV-infektion och sero-konversion. Endast en person med MS förblev EBV-negativ. Cytomegalovirus användes som kontrollvirus, eftersom detta i likhet med Epstein-Barr-virus överförs via saliv. För individer som var EBV-negativa men blev sero-positiva under uppföljningen ökade risken att insjukna i MS mer än 30 gånger. Man kunde också visa, att neurofilament light chain (NFL) ökade efter EBV-infektion. Personer som inte insjuknade i MS hade inte någon ökning av NFL, vilket visade att EBV-infektionen i sig inte resulterar i någon ökning av NFL. Ascherio konkluderade att «MS is a rare complication of EBV infection».

Ascherio avslutade med att han som en konsekvens av sina resultat såg två möjligheter: «EBV vaccination to prevent or reduce the burden of EBV infection». Alternativt kan man tänka sig «a therapeutic vaccine or strategy to target EBV in people who have MS with vaccine anti viral or EBNA 1 blocker» (Bjornevik et al., Nat Rev Neurol 2023).

«...Together with local EBV dysregulation, selective enrichment of EBV-specific CD8 T cells in the MS brain sup-

ports the notion that skewed immune responses toward EBV contribute to inflammation causing CNS injury» (JEM 2002;219(11):e20220650; «Clonally Expanded B cells in Multiple Sclerosis Bind EBV EBNA1 and GlialCAM» av Tobias Lanz et al., Nature 2022).

William Robinson hade möjligen fått i uppdrag att ha en avvikande eller åtminstone skeptisk vinkling på sin presentation, eftersom den i programmet hade titeln «EBV infection does not matter for MS».

I själva verket började han med att påpeka att han är en stark förespråkare för «EBV potentially playing a pathogenic role not only in MS but in other autoimmune diseases too» och beskrev Epstein-Barr-virus som en «microbial potentiator» i MS, reumatoid artrit, Sjögrens syndrom och SLE. Men han ställde genast frågan om data är epifenomen eller kausalt.

Tre potentiella mekanismer som Epstein-Barr-virus använder för att driva på autoimmunitet är

- (1) Molecular Mimicry mellan Epstein-Barr-virus och «self proteins» i MS, SLE, Sjögrens syndrom, och reumatoid artrit;
- (2) EBV-transformation av B-celler (EBNA1 eller EBNA2 reglerar ungefär hälften av riskallelerna i MS och många av dessa är de samma som i SLE och reumatoid artrit);
- (3) Lytic reactivation associerad med flare i både SLE och reumatoid artrit, som kan leda till «molecular mimicry».

Därefter visades en schematisk bild av EBV EBNA1 med «the autoimmune molecular mimicry region», som föreläsaren kallade «the hot spot region». Den är bland annat måltavla för auto-antikroppar mot GlialCAM (MS), Anoctamin 2 (MS), CRYAB (MS), MS/EAE antigen (MS), Smith (SLE) och ACPA-antigen (RA).

Nästa bild visade aminosyra-sekvensen av EBNA1 med mimicry regionen i rött där «MS mimics» ligger tätt intill varandra: GlialCAM med CRYAB bredvid, MS/EAE-antigen intill och Tomas Olssons och Ingrid Kockums Anoctamin-2 därefter. I SLE befinner sig «the Smith mimic» på samma plats som GlialCam och CRYAB mimics, och i reumatoid artrit befinner sig «the ACPA mimic» på samma plats som Anoctamin-2. Denna lilla region drar till sig stort intresse eftersom den knyter till sig så många mimics i flera autoimmuna sjukdomar.

Robinson ställde den retoriska frågan «Orsakar EBV MS? Alla fall av MS?» Han nämnde att man visserligen fann monoklonala antikroppar som uttrycktes av B-celler som band till Epstein-Barr-virus, men man kunde också påvisa B-celler i liquor som binder många andra virus, till exempel rubella, VCV, CMV, HSV, och till och med en antikropp som känner igen mässling-virus. Andra virus är delvis homologa med myelin basic protein (MBP), till exempel HHV6 och särskilt HHB6A med HHV6 U24-protein kan utgöra en mimic. Så kanske HHV6 eller HHV6A orsakar MS i en del patienter? Nyligen beskrevs homologi mellan ett Pox-virus och GlialCAM. Kanske Pox-virus orsakar MS?

Han sammanfattade ungefär så här: Epstein-Barr-virus kan betraktas som en «autoimmune potentiator», som inducerar auto-immunitet genom molecular mimicry i många autoimmuna humana sjukdomar. Det är oklart vilken precis roll B-cellstransformation kan spela. Det är tydligt att Epstein-Barr-virus transformerar B-celler under vissa förhål-



## Varför är 95 procent av oss EBV-positiva men endast ett litet fåtal av oss utvecklar MS eller någon av de andra autoimmuna sjukdomarna?

landen. Det finns en roll för «lytic reactivation». Det är sannolikt att det finns en «second hit». Varför är 95 procent av oss EBV-positiva men endast ett litet fåtal av oss utvecklar MS eller någon av de andra autoimmuna sjukdomarna? Epstein-Barr-virus infekterar människor på hela jordklotet, men MS uppträder geografiskt begränsat!

### NORDISKA BIDRAG PÅ ECTRIMS

Det svenska MS-registret (SMSreg) bygger på att neurologer runt om i Sverige gemensamt bidrar genom att skicka data från sina respektive mottagningar till en central enhet, som innehåller data från 22.000 patienter eller omkring 85 procent av alla patienter med MS i landet. Under ECTRIMS redovisades flera resultat från MS-Registret.

**Elena Flavia Mouresan** från Karolinska Institutet visade att mellan 2005 och 2020

1) minskade andelen patienter med SPMS från 23,3 procent till 21,9 procent en minskning med 2 procent per år (after adjusting for sex and current age at calendar year) aRR 0,98, 95% CI 0,98-0,98;  $p < 0,001$ ;

2) minskade «incidence rate» i SPMS per 100 personår bland RRMS-patienter från 2,7 år 2005 till 0,9 år 2020, en minskning med 7 procent per år (aRR 0,93, 95% CI 0,92-0,93;  $p < 0,001$ ); after adjustment for sex and current age at calendar year;

3) ökad median-ålder vid övergång till SPMS från 58 år till 64 år och median-sjukdomsdurationen från 24 år till 30 år vilket talar för att övergång till SPMS inträffar senare under senare år; och

4) ökad ålder vid insjuknande i MS från 34 år till 38,5 år i gruppen som övergick till SPMS, vilket antyder att risken att övergå i SPMS är störst för personer som insjuknar i MS vid yngre ålder.

Man konkluderade att risken att RRMS övergår till SPMS har minskat signifikant sedan 2005 och inträffar längre tid efter sjukdomens debut. Förändringen är störst i patienter med tidig sjukdomsdebut. Man spekulerade i att aktuella behandlingar har bidragit till de förbättrade resultaten.

Ett arbete av **Jing Wu** och medarbetare beskrev med utgångspunkt i en «incident population-based case-control study» att fetma ökar risken att insjukna i MS. Man följde 3.249 personer med MS, varav 74 procent var kvinnor. Medelåldern vid baseline var 37,8 år. Jämfört med normalviktiga personer med MS innebar fetma snabbare ökning av EDSS score (0,022-point snabbare årlig ökning) och ökad risk att uppnå

EDSS 3 och EDSS 4. Hazard Ratio (HR) för «cognitive disability worsening» var 1,47 (95% CI 1,08-2,01).

En norsk prospektiv studie från Bergen belyste sambandet med vitamin D. Det har varit känt tidigare, att höga vitamin D-nivåer medför lägre risk för MS. Den aktuella studien ville ta reda på om det är vitamin D direkt eller indirekt via solljus som modifierar MS-risk. Vitamin D skulle i så fall vara en markör för solljusexponering. Den norska studien är en prospektiv studie med utgångspunkt från «the Norwegian Mother and Child Cohort Study». Man identifierade incidenta fall av MS genom det norska MS-registret, räknade ut hur mycket vitamin D kvinnorna fick i sig från föda eller supplement under graviditetsvecka 22. Bland 94.967 kvinnor fick 439 MS. Man kunde visa att högre dietärt intag av vitamin D ledde till 37 procent lägre risk för MS (hazard ratio for top vs bottom quintile: 0,63; 95% CI 0,420-0,95;  $P_{trend} = 0,02$ ). Man sammanfattade resultaten med att högre dietärt vitamin D reducerar MS-risken i detta solfattiga land och anser att detta stöder hypotesen att vitamin D självt modifierar risken att insjukna i MS.

Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT) utförs på många håll sedan ett antal år. I Sverige började Uppsala tidigt med denna behandling, då Jan Fagius för ett antal år sedan (2011) med framgång lät utföra en «akut» stamcellstransplantation på en patient med ett initialt mycket aggressivt förlopp. Sedan dess har kollegorna i Uppsala bland annat deltagit i en stor internationell studie med goda resultat under ledning av neurologkliniken i Chicago. Under ECTRIMS hade man en muntlig framställning och tre ytterligare abstracts.

I Milano framförde **Ann-Christine Mitrache Desaga** från Uppsala retrospektiva data från svenska MS-registret avseende AHSCT före 1 januari 2020 – «Patient reported outcomes of quality of life before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis». Patientmaterialet bestod av 63 kvinnor och 33 män med median-ålder 31 år (20–51) och median-sjukdomsduration 4 år (0–18). En förändring med ett minimum av 8 poäng i den fysiska skalan och 6 poäng i den psykologiska skalan bedömdes som kliniskt meningsfull.

Totalt hade 58 procent blivit förbättrade, 14 procent var oförändrade, 28 procent var försämrade i den fysiska skalan, medan i den psykologiska skalan var 63 procent förbättrade, 18 procent var oförändrade, 19 procent hade försämrats. Median-värdet i den fysiska skalan förbättrades från 34 till 13 ( $p < 0,0001$ ) och i den psykologiska skalan från 42 till 19 ( $p < 0,0001$ ). Förbättringen märktes tidigt, redan inom ett år.

Detta var en del som jag fann särskilt intressant under årets ECTRIMS. Nästa års ECTRIMS äger rum den 18–20 september i Köpenhamn.



**MAGNHILD SANDBERG**

Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus  
[magnhild.sandberg\\_wollheim@med.lu.se](mailto:magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se)