



35th ECTRIMS

meeting

in Stockholm 11-13



september 2019

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) avhöll sin årliga kongress i Stockholm i september. På plats fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med en rapport från den 35:e ECTRIMS-kongressen, med mer än 10.000 deltagare.

Årets vetenskapliga höjdpunkt rörande multipel skleros (MS) och MS-forskning ägde rum i Stockholm i år. Det måste genast sägas, att årets ECTRIMS var en stor framgång för den lokala svenska organisationskommittén! ECTRIMS är den största internationella vetenskapliga kongressen inom MS, och den har vuxit så enormt att det inte är många städer som i dag klarar av att vara värd! Med 10.000 deltagare krävs det både stort kongresscentrum och många hotellrum! Stockholm klarade detta med glans! Jag tänker ofta tillbaka till det allra första ECTRIMS i början av 1980-talet – innan själva namnet fanns – då deltagarna var färre än 100 och vi fick plats i ett klassrum i Nijmegen!

Ett vanligt önskemål bland deltagarna är att kongressen förlängs! Med hänsyn till den enorma forskningsaktiviteten inom området skulle man utan vidare kunna fylla åtminstone fyra dagar, ja till och med fem dagar. Nu skall allt hinnas med på tre dagar, vilket leder till fem, ibland sex parallella sessioner, och man tvingas till omöjliga val mellan en rad attraktiva ämnen bland 345 "oral presentations" inklusive "Hot Topics" och "Educational Courses", och därtill 1.300 posters och 200 e-posters!



Medan jag skrivit, har jag läst och läst igen väldigt många publikationer. Som den lundensare jag är, kan jag inte låta bli att citera Falstaff Fakir: "Mycket läsa gör dig klok – därför läs varenda bok"!

KLINISK FORSKNING, EPIDEMIOLOGI

DEN KLINISKA FORSKNINGEN STÅR SIG GOTTI!

Det diskuterades en rad nya epidemiologiska data. Antalet personer med MS har länge setts öka, och år 2016 uppgavs antalet till 2.221.188,¹ en imponerande eller kanske snarare komiskt exakt siffra! Det är främst bland kvinnor som MS ökar och särskilt i länder inom nordliga breddgrader; female/male ratio har ökat från 1.93 till 4.55 ($p < 0.0001$) mellan 45° N och 83° N.² Denna ökning av female/male ratio gäller också i Sverige, som det svenska MS-registret visar.³ Det är

personer med relapsing-remitting MS (RRMS), som blir fler, medan incidens av primärprogressiv MS (PPMS) minskar.⁴ Sjukdomen har också ändrat karaktär de senaste decennierna, vilket sannolikt hänger samman med våra sjukdomsmodifierande behandlingar. **Helen Tremlett**, välkänd epidemiolog från Vancouver, visade att patienterna i Ontario (Canada) år 1989 nådde EDSS 6.0 efter 15 års sjukdom,⁵ medan motsvarande siffra i Sverige år 2017 är efter 30 års sjukdom.⁶ Liknande siffror redovisades från andra länder i Europa och Canada. Personer med MS lever också längre; "survival probability" har ökat med 33 procent.⁷ Enligt det danska MS-registret började "excess mortality" minska redan innan vi fick tillgång till sjukdomsmodifierande behandlingar. Survival probability är nu nästan den samma som i befolkningen i stort.⁸



DIAGNOSTIK

Diagnostiska kriterier för fastställande av diagnosen MS går tillbaka till åtminstone 1954 (Allison & Muller). De följdes av Schumacher- och Poser-kriterierna^{9,10} och senast McDonald's kriterier ursprungligen från 2001¹¹ men redan reviderade tre gånger – 2005, 2010 och 2017.¹²⁻¹⁴ Diagnoskriterier och framsteg inom framför allt MRT-området har gjort att diagnosen MS kan ställas tidigare i dag, oftast inom ett år, vilket **Leszek Stawiarz** som ansvarar för det svenska MS-registret visade med en vacker bild under sin framställning.¹⁵ Det ställer krav inte endast på den kliniske neurologen utan också på radiologen! En ung radiolog, **Margareta Clarke**, för närvarande ECTRIMS-MAGNIMS-fellow i Barcelona, visade i sin presentation att närvaro av "central vein sign" (CVS) och "iron rims" (IR) på MR-bilderna ökar säkerheten i tolkningen av

lesionerna.¹⁶ Det är känt sedan ett sekel att de flesta MS-lesioner bildas runt små vener vinkelräta mot sidoventriklarna, så kallade Dawson's fingers (Dawson, 1916). CVS ser man med vanliga scanners och vanliga sekvenser. Järn ackumuleras med åldern i den friska mänskliga hjärnan, främst i oligodendrocyter och myelin. Det leder till att man ser "iron rims" (IR, kallas ibland "iron rings") i kanten av MS-lesionerna bestående av aktiverad mikroglia som tagit upp järn från oligodendrocyter och myelin. CVS är oftast belägna periventrikulärt och subkortikalt och ses redan hos CIS-patienter. IR ser man också periventrikulärt. I den aktuella undersökningen såg man IR hos 48 procent av CIS, 59 procent av RRMS och 39 procent av patienter med progressiv MS, och de uppgavs vara 100 procent specifika för MS.

"Enligt våra svenska riktlinjer skall de här patienterna följas av neurolog varje år med klinisk undersökning samt MRT av åtminstone hjärnan eller av hjärnan och halsryggmärgen."

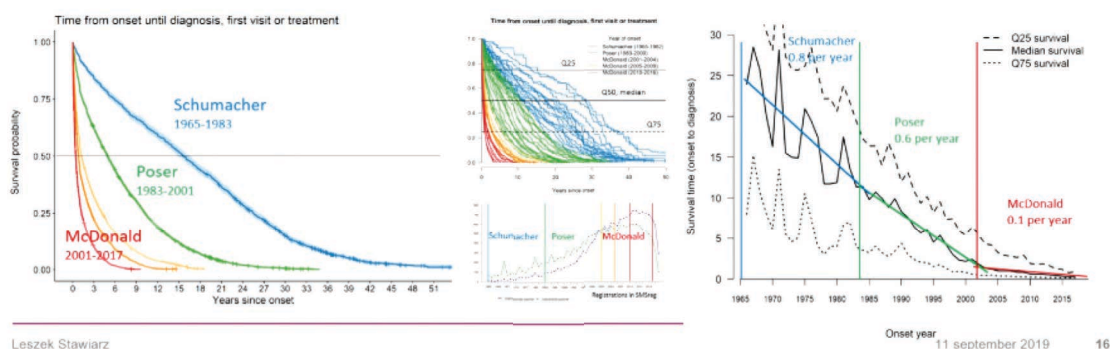
NÄR STARTAR MS?

Det har länge varit uppenbart, att MS tar sin början långt innan patienten får sitt första symptom; det finns en MS-prodrom. Vi har känt till sedan tillkomst av magnetkameran, att det redan vid den kliniska sjukdomsdebuten finns lesioner i CNS av olika ålder. Under ECTRIMS rapporterades det att patienter under flera år före sjukdomens debut i mycket högre utsträckning än andra har varit inlagda på sjukhus, besökt vårdcentraler och andra läkare, fått utskrivet olika mediciner. De har rapporterat en rad ospecifika symptom som fatigue (OR 3.37), sleep disorders (OR 2.61) och pain syndrome (OR 2.15).¹⁷⁻²⁰ **Kjetil Bjornevik** från Boston rapporterade att patienter redan sex år före "MS onset" hade förhöjda sNfL-nivåer jämfört med kontrollpersoner.²¹ Detta kan i en framtid kanske leda till pre-symtomatisk testning för att förutse MS innan sjukdomen har visat sig kliniskt.

Vi har egentligen redan i flera år diskuterat pre-symtomatisk MS i form av en ny entitet, RIS eller Radiologically Isolated Syndrome, där patienten av någon orsak (oftast huvudvärk, migrän) blivit undersökt i en magnetkamera och bilderna visar förändringar som ser ut som MS-lesioner, trots att patienten inte har haft sådana symptom. Inom fem år kommer 34 procent att ha fått diagnosen MS; inom 10 år är siffran 87 procent.²² Riskfaktorer för utveckling till MS är bland annat ålder ≤ 37 år, "positiv" CSF, lesioner i ryggmärgen och infratentoriellt. Enligt våra svenska riktlinjer skall de här patienterna följas av neurolog varje år med klinisk undersökning samt MRT av åtminstone hjärnan eller av hjärnan och halsryggmärgen.

Conclusions

1. There was a **dramatic shortening of time from MS onset to MS diagnosis** in Sweden, in recent decades.
2. It was a **continuous decrease, with the rate altered at the time-point of adoption of new diagnostic criteria**.
3. Other mechanisms, such as development of new diagnostic tools, availability of specialized care, teamwork, increasing knowledge of MS, and in general **improvement of MS care** with a higher degree of diagnostic vigilance **contributed to this reduction**.
4. Diagnostic criteria, and time-point when diagnosis was given, should be taken into account in all the studies of longitudinal data, when the "diagnosis date" is used as a reference point.



Diagnoskriterier och framsteg inom framför allt MRT-området har gjort att diagnosen MS kan ställas tidigare i dag, oftast inom ett år, visade Leszek Stawiarz.¹⁵

VAD ORSAKAR MS? GUT MICROBIOME?

Hartmut Wekerle är känd och respekterad i vida kretsar. Jag har känt honom i flera decennier och beundrat honom lika länge. Han arbetade några år på Weizmann-institutet i Tel Aviv men var därefter under många år chef för Max Planck-institutet i München. Under åren på Weizmann-institutet arbetade han med bland andra Avi Ben-Nun och Irun Cohen, båda välkända i immunologiska kretsar. Avi Ben-Nun gick bort för några månader sedan, och hans dramatiska livsresa från en liten by i Yemen till respekterad forskare och professor på Weizmann-institutet har nyligen berättats i en nekrolog av Wekerle och Cohen.²³ Den förtjänar att läsas av många, kanske särskilt av oss som än så länge bor i en lugn och fredlig del av världen.

I sin föreläsning under Charcot Foundation Symposium, som numera ingår som en del i ECTRIMS, diskuterade Wekerle microbiota som en orsak till MS.²⁴ Wekerle har framställt en transgen SJL/J mus, där >70 procent av CD4 T-cellernas receptorer är MOG-specifika. Dessa möss insjuknar spontant i EAE (experimentell allergisk encephalomyelit) med relapsing-remittent förlopp och med demyelinisering, axonal degeneration och immuninfiltrat i CNS, som vid human MS; mössen svarar dessutom på sjukdomsmodifierande MS-behandling!

Från början märkte man att antibiotikabehandling, som tog bort tarmbakterierna, hindrade utveckling av EAE i de transgena mössen. Sedan visade man att transgena möss, som

lever i en steril miljö och därför saknar tarmbakterier, inte utvecklade EAE. Men när de blandades med möss med normal tarmflora, utvecklade de EAE. (Möss äter varandras avföring, så de sterila mössen får efter en tid samma tarmflora som mössen med normal tarmflora.) Tillsammans med Reinhard Hohlfeld, klinisk neurolog i München och mångårig samarbetspartner, har de studerat effekten av faeces från monozygota tvillingar som är diskordanta för MS. Avföring från MS-tvillingen som överfördes till sterila möss resulterade i uppkomsten av EAE, medan avföring från den friska MS-tvillingen inte resulterade i EAE, åtminstone inte i samma frekvens.

Wekerle nämnde att det krävs tre faktorer för att utveckla en organspecifik autoimmun sjukdom: "pro-inflammatory microbiota, auto-reactive T-cells in GALT (gut-associated lymphatic tissue), and a permissive genetic profile with risk genes".²⁵ Under dessa betingelser kan microbiota påverka autoimmuna T-celler att bli autoaggressiva, som via blodbanan förflyttar sig från GALT till hjärnan, tar sig genom blod-hjärnbarriären och attackerar hjärnvävnaden med inflammation som följd.

KAN VI RÄDDA HJÄRNAN?

Det har pågått en diskussion under flera år mellan kollegor som förespråkar "induction therapy" och andra som förespråkar "escalation therapy". De senare framhåller att MS är en sjukdom med mycket variabelt förlopp och att patienter inte

skall utsättas för "onödig" risk utan därför kan börja med behandlingar som har god effekt till rimlig risk. De förra påpekar i stället att MS är oförutsägbart och oftast leder till betydande funktionsförlust. Därför måste vi "rädda hjärnan" – det som har gått förlorat, kan inte ersättas. Att detta tilldrar sig stort intresse märktes redan i fjor underECTRIMS i Berlin, då Gavin Giovannoni och Daniel Ontaneda stod på var sin barrikad i ett jättelikt auditorium fullpackat med åhörare och framförde sina synpunkter! I år var det **Alasdair Coles** från Cambridge och **Emanuelle Waubant** från San Francisco som stod på barrikaderna och förespråkade "induction" respektive "escalation".

Alasdair Coles påminde oss om Sir Peter Medawars klassiska arbete i *Nature* (1953)²⁶ om "actively acquired tolerance" i motsats till "actively acquired immunity". Han nämnde också Herman Waldmanns arbete i *Science* (1993)²⁷ om "infectious transplantation tolerance" – en enda behandling med T-cellsantikroppar inducerade långvarig "infectious tolerance" i möss.

Det ideala, påpekade Alasdair Coles, är en "short, sharp, shock"-behandling med begränsad risk och långvarig sjukdomsspecifik immunologisk tolerans medan resten av immunsystemet är kompetent att avvärja infektioner. Patienten är "frisk" med långvarig sjukdomskontroll! Alasdair Coles medgav att vi inte är där ännu, men han ansåg att HSCT, alemtuzumab och cladribine kunde räknas till denna grupp. Bland behandlingsnaiva patienter som startade med alemtuzumab hade 32 procent försämrats efter 9 år (6 month confirmed disability worsening), men 41 procent hade *förbättrats* (6 month confirmed disability *improvement*). "Brain volume loss" var också mindre uttalad och efter några år den samma som för friska kontroller. "Risken" var uppkomst av andra autoimmuna sjukdomar under de första åren (framför allt i thyreoidea, men också enstaka fall av idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) och ett fall av Goodpasture's sjukdom). Efter åtta år hade ("endast") omkring 50 procent av patienterna behövt en tredje behandling, vilket han ställde i motsats till patienter som dagligen måste inta någon oral medicin eller månatligen spendera en halv dag på sjukhus för att få en infusion.²⁸

Emmanuelle Waubant citerade National Cancer Institute's definition "induction therapy often means first-line treatment with the goal of increasing the rate of complete remission" och påpekade att "no MS drug induces complete remission for all". Andelen patienter som uppfyller NEDA (no evidence of disease activity) efter 5 år är även för alemtuzumab endast 40 procent och då till priset av långvarig påverkan på immunsystemet. I stället framhöll hon att 20 procent av patienter med MS har en "benign" sjukdom (EDSS ≤2.0 efter 10 år).²⁹ Bland patienter som behandlades med interferon beta efter CIS hade 69,8 procent ett EDSS <3.0 efter 11 år.³⁰ Hon avslutade med att framhålla att "early traditional" sjukdomsmodifierande behandling är effektiv och säker för de flesta patienter med CIS eller relapsing-remitting MS, men hon påpekade vikten av tidig eskalering om monitorering och årlig MRT visade sjukdomsaktivitet. I USA pågår en studie "TREAT-MS" och i Storbritannien och USA har "DELIVER-MS" startat, som båda skall ge svar på frågan om "in-

duction therapy" eller "escalation therapy" ger bäst resultat.

I detta sammanhang är det naturligt att nämna ett "hot topic", "HSCT and Stem Cell Treatment in MS". **Joachim Burman** från Uppsala höll den första föreläsningen³¹ och ställde tre centrala frågor: "does it work, is it safe, is it good value for money?". Efter att ha visat data från flera studier besvarade han alla frågorna med ett "ja". Han redogjorde bland annat för den i JAMA tidigare i år publicerade MIST-studien, som Uppsala deltog i.³² Den visade enastående goda resultat i "stamcellsarmen", där endast enstaka patienter upplevt sjukdomsaktivitet under 5 års uppföljning. Säkerheten var också mycket god. Ingen av patienterna hade haft en "Serious Adverse Event" av grad 4 eller 5. **Steve Hauser** från San Francisco var i sitt inlägg med titeln "Hold your horses" något mera reserverad.³³ Han höll med om att resultaten i "stamcellsarmen" var imponerande, men han kritiserade med rätta kontrollarmen. Hälften av patienterna i kontrollarmen fick ett skov inom 6 månader och sjukdomsprogress inom 18 månader trots att ungefär hälften av kontrollpatienterna behandlades med natalizumab. Det motsvarar inte alls det vi ser i vår kliniska vardag och inte heller resultaten i natalizumabstudierna. Dessutom påpekade han att flera studier har visat att riskerna i samband med "mobilization" och "conditioning" inte är negligerbara, samt att verkningsmekanismen är oklar. "Safer, highly effective, and more selective therapies are available" enligt Steve Hauser.

Ett nytt inlägg i denna debatt kom i en presentation med titeln "Is Remyelination Possible in MS?" av **Jonas Frisén**.³⁴ Han tänker okonventionellt och originellt. Jag känner inte Jonas Frisén, men jag minns när jag första gången såg hans namn! I en tidning i stolsfickan i ett SAS-plan var han porträtterad bredvid sin eleganta cabriolet, medan artikeln handlade om hans spektakulära forskning! Den första bilden från Jonas Friséns föreläsning visade ett blomkålshuvud (!), komiskt likt en hjärna sedd uppifrån. Den andra bilden visade det karaktäristiska och skrämmande svampformade molnet efter en atombombsexplosion i Stilla Havet under 1960-talet med några vajande palmer i förgrunden, som jag (men antagligen ingen annan i auditoriet!) kommer ihåg från dagstidningarna. Det radioaktiva nerfallet efter explosionerna 1955–1963 spreds i atmosfären i form av ¹⁴CO₂ som togs upp av växter under fotosyntesen och sedan i djur och människa via vår mat. Därigenom kom ¹⁴C att inlagras i vårt DNA. Efter provstoppet 1963 har ¹⁴C-halterna minskat exponentiellt på ett förutsägbart sätt. När en cell delar sig kommer kromosomerna under mitosen att integrera ¹⁴C i sitt DNA och skapa ett datum för cellens tillblivelse.³⁵ Jonas Frisén fick den originella idén att utnyttja detta och visade hur en individs "date of birth" kan bestämmas med en noggrannhet på ±1,6 år!³⁶ I oerhört vackra arbeten har Jonas Frisén, Lou Brundin och deras kollegor visat att antalet oligodendrocyter i den vita vävnaden i den mänskliga hjärnan och "myelin volume" i corpus callosum bestäms redan under barndomen – fram till 5-årsåldern. Därefter är oligodendrocyt-turnover mycket begränsad.³⁷ Patienter med mycket aggressiv MS kan generera *nya* oligodendrocyter i det som brukar kallas "normal appearing white matter" (NAWM), men detta sker inte i de flesta patienter. Tvärtom visade man att oligodendrocyter i "shadow



Atombombsexplosionerna i Stilla Havet under 1960-talet innebär att man i dag med stor exakthet kan bestämma födelsedatum för en individ, förklarade Jonas Frisé.³⁴

plaques” var *gamla*. ”Shadow plaques” är beteckningen på lesioner där inflammationen har upphört och nervtrådarnas myelin är tunnare än i andra områden, vilket har lett till uppfattningen att nervtrådarna i ”shadow plaques” är remyeliniserade. De nya resultaten visar istället att på grund av frånvaro av *nya* oligodendrocyter i ”shadow plaques” sker remyelinisering inte alls. De gamla, redan existerande oligodendrocyterna kan bilda nytt myelin i begränsad omfattning, så länge de inte går förlorade. Jonas Frisé betonade att detta skärper vikten av tidig diagnos och aggressiv behandling, eftersom det hindrar destruktion av oligodendrocyterna och därigenom möjliggör remyelinisering och funktionell återhämtning. Hans föreläsning blev ett kraftfullt inlägg i debatten om ”induction therapy” *vs* ”escalation”! Det finns ingen tid att förlora; man måste förhindra förlust av oligodendrocyter.³⁸

REMYELINISERING

Under sin ”CHARCOT-föreläsning” fick vi en halvtimmesslång framställning av Catherine Lubetzki från Paris under titeln ”Myelin repair in multiple sclerosis”.³⁹ Vi har känt varandra sedan de tidigaste ECTRIMS-kongresserna. Alltid lika glad, lika charmerande, lika intensiv talar hon en omisskännlig ”engelska på franska” – trots alla år i den internationella forskarens elit! Det går fort, mycket fort när hon föreläser! Även om man har hört henne föreläsa många gånger och har läst många av hennes publikationer krävs det total närvaro för att hänga med.

Hon delade in sin föreläsning i tre delar och började med ”*remyelination: a contributor to neuro-protection*”. Hon pekade på både experimentella data, neuropatologi och imaging. Hon refererade till sin kollega Bruno Stankoff, som har visat att man kan kvantifiera remyelinisering med PET-imaging. Patienter kan stratifieras som ”good remyelinators” eller ”bad remyelinators” och de som är ”good remyelinators” har mindre hjärnatrofi: remyelination is protective.⁴⁰

I den andra spännande delen ”*understanding the (re)myelination process*” beskrev hon dels att oligodendrocyt-precursorer (OPCs) är spridda i hela hjärnan (de utgör hela 5–8 procent av cellerna i hjärnan),⁴¹ dels att ’progenitors’ är lokaliserade till ”subventricular zone” (SVZ) nära sidoventrikulerna.⁴² Båda kan differentiera till oligodendrocyter, båda har påvisats i människa, och båda kan producera myelin. Med evoked potentials har man visat att myelin som produceras av SVZ-progenitors inte skiljer sig från normalt myelin till skillnad från det myelin som produceras av oligodendrocyt-precursorer.

Därefter diskuterade hon Jonas Frisés arbete, som beskrivs ovan. Hon nämnde studier som utförts i möss⁴³ och i större djur⁴⁴ och frågade ”Can only mature oligodendrocytes remyelinate?” och svarade själv ”It is much too premature to change our minds”. Hon konkluderade att ”Adult OPCs and oligodendrocytes might participate in the repair process. Lesion type dictates the cellular response: spared mature oligodendrocytes can remyelinate and OPCs can differentiate into mature oligodendrocytes without cell division”.

I den sista delen *"From basic science to translation"* tog hon upp den gamla frågan om exogen vs endogen myelin repair och nämnde en fas 1 studie där Gianvito Martino i Milano via intratekal injektion överför fetala neurala stamceller till patienter med progressiv MS. Nu får vi invänta resultaten. Sedan avslutade hon med att nämna andra studier som pågår: anti-LINGO (opicinumab), clemastine, liothyronine samt transorbital elektrisk stimulering. Hennes "take home messages" var (1) att remyelinisering motverkar neurodegeneration, (2) att våra kunskaper om remyelinisering har ökat, (3) och att flera terapeutiska targets har identifierats men vi behöver "novel designs" och framför allt "markers of repair".

NYA SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

Vi har redan mer än ett dussintal behandlingar mot relapsing-remitting MS och det har också kommit behandlingar mot primärprogressiv respektive sekundärprogressiv MS. Ändå pågår ett antal studier med nya molekyler. UnderECTRIMS presenterades resultaten av två nya fas 3-behandlingar men också resultat från längre uppföljningar av tidigare godkända behandlingar. B-celler är aktuella i flera MS-behandlingar, och samma dag somECTRIMS invigdes, belönades Max D. Cooper i USA med det amerikanska Lasker Award för upptäckten av B-cellen, som fått sitt namn efter kycklingarnas Bursa Fabricius där B-cellen identifierades. Vi har känt Max sedan början av 1960-talet, då upptäckten gjordes, och vi liksom han arbetade i Minneapolis.

Ofatumumab är en human monoklonal antikropp med CD20+ B-celler som target. Den studerades i två dubbelblinda identiska studier, Asclepios I och II. Den ges som en subkutan injektion varannan vecka och jämfördes med teriflunomide. Ofatumumab resulterade i signifikant effekt på skovfrekvens, antalet aktiva MR-lesioner och "disability progression" jämfört med teriflunomide.⁴⁵

Ponesimod är en oral sphingosine-1-fosfat-receptor1 (SIP¹) modulator som leder till reversibel minskning av perifera lymfocyter genom blockad av cellernas utträde från lymfkörtlarna. Den skall orsaka mindre kardiella biverkningar, eftersom den är selektiv för SIP¹-receptorn till skillnad från fingolimod som interagerar med alla fem SIP-receptorerna. Ponesimod har studerats i en fas 3-studie, OPTIMUM, och jämfördes också med teriflunomide. Ponesimod resulterade också i signifikant minskning av skovfrekvens och aktiva MR-lesioner samt "fatigue", vilket bedömdes efter en "fatigue scale".⁴⁶

Evobrutinib har genomgått en fas 2 klinisk prövning, som rapporterades påECTRIMS 2018. I år visades en poster med mera data från denna studie. En annan poster, från Paris, visade att BTK inhibition kan bidra till remyelinisering. BTK eller Bruton's tyrosine kinase är ett enzym som har en viktig roll i både det medfödda och det adaptiva immunsystemet. Den uttrycks både i B-celler, makrofager och mikroglia men däremot inte i T-celler, N-celler eller plasmaceller. Genen för BTK är belägen på X-kromosomen. Det finns många mutationer beskrivna, som orsakar X-linked agammaglobulinemi hos pojkar.

Evobrutinib är en specifik, oral "inhibitor" av BTK. Fas 2-studien visade att det inte uppkom någon kliniskt relevant påverkan på totala antalet B-celler eller T-celler och ej heller

på de olika sub-populationerna. Nivån av IgG- och IgG-subklasser påverkades inte heller, medan man påvisade en lätt ökning av IgA-nivån. En fas 3-studie är planerad. (P1358.)

Den andra postern studerade remyelinisering i möss efter experimentellt framkallad demyelinisering. BTK motverkar B-cellsaktivering via B-cellsreceptorn, aktivering av mikroglia via Fc-receptorn och differentiering av pro-inflammatoriska makrofager. BTK-inhibition i de här försöken ledde till "1.5-fold and 1.7-fold improvement of remyelination". Man drar slutsatsen att "inhibition of BTK on microglia is a promising therapeutic target for myelin repair". (P1247)

"Successivt blir kunskapen allt större, eftersom flera länder har graviditetsregister, där man samlar data om spontana och inducerade aborter, om levande födda barn och eventuella missbildningar."

GRAVIDITET OCH SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

Det finns sannolikt många som har svårt att tro att i dessa dagar är nästan hälften av alla graviditeter oplanerade! Samtidigt är vart tionde par ofrivilligt barnlöst.

Det är viktigt att vi frågar våra patienter om de har graviditetsplaner. Vi måste också påminna dem om vikten av anti-konception. Man skall också komma ihåg att varje graviditet, också i friska kvinnor, medför en "normal" risk om missbildning i storleksordningen 2–3 procent.

Glatirameracetat har under några år varit godkänt för behandling under graviditet. Samtidigt medECTRIMS kom det information från EMA att interferon beta-1a också kan ges under graviditet. För behandlingar som ges med långa intervall, till exempel alemtuzumab eller cladribine, finns det långa perioder då patienten kan planera och försöka bli gravid. För fingolimod gäller en washout-period om 8 veckor. Patienter som behandlas med teriflunomide kan genomgå en forcerad utdrivning av läkemedlet inför en planerad graviditet. Successivt blir kunskapen allt större, eftersom flera länder har graviditetsregister, där man samlar data om spontana och inducerade aborter, om levande födda barn och eventuella missbildningar. Det som sällan kommer till vår kännedom är orsaken till inducerade aborter, som skulle kunna ge oss kunskap om den gjordes på grund av missbildning eller av helt andra orsaker.

VITAMIN D

Personer med MS förefaller vara oerhört aktiva på sociala medier! En enda liten notis räcker för att sätta igång en hel armé av frågor och synpunkter. Detta gäller till exempel vi-



tamin D. Ofta finns det inte entydiga svar. Det kan finnas skäl att påminna om att solbestrålning av hela kroppen under 20 minuter motsvarar 10.000 IU vitamin D. Jag brukar säga till mina patienter att 30 minuter i T-shirt och shorts ute i solen under sommaren motsvarar 10.000 enheter!

Under ECTRIMS var vitamin D ett "hot topic". **Ascherio Okuda** från Harvard visade först data från välkända amerikanska "Nurses' Health Study" och amerikanska veteraner.⁴⁷ Båda dessa stora material visade att högre vitamin D-nivå skyddade mot insjuknande i MS. Han citerade också nya studier som visade signifikant färre "new active lesions" i patienter med högre vitamin D-nivå ($p=0.002$).⁴⁸ Han slutade med sin personliga uppfattning att MS-patienter bör medicinera med vitamin D och att 3.000 IU dagligen är en rimlig och säker dos.

Joost Smolders från Nijmegen var uttalat kritisk och menade att vitamin D varken hindrar akuta skov eller nya MR-lesioner.⁴⁹ Han uttalade ett enfatiskt "NO" på frågan om MS-patienter bör rådas att medicinera med vitamin D. Däremot förordade han vitamin D för skelettet som ett sätt att öka bentätheten.

Sista ordet är knappast sagt! Som svar på Joost Smolders slutkläm, har det i år kommit flera rapporter som varnar för höga doser vitamin D. En rapport i JAMA gav inte något stöd för höga doser vitamin D för att stärka skelettet.⁵⁰ Tvärtom! Efter 3 års daglig behandling av friska personer med 10.000 IU, 4.000 IU respektive 400 IU vitamin D3 visade det sig att personer med de båda högre doserna hade signifikant lägre bentäthet i radius och tibia jämfört med gruppen som fått den lägsta dosen! En artikel i Brain⁵¹ visade att experi-



mental allergisk encephalomyelitis (EAE) i möss, som fick höga doser vitamin D, förvärrades med massiv invasion i CNS med aktiverade myeloida celler, Th1 och Th17 celler. I Multiple Sclerosis Journal⁵² beskrivs en man som självmedicerat med 50.000 enheter vitamin D dagligen under mindre än 6 månader vilket resulterade i svår irreversibel njurskada och förvärrat neurologiskt status.



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

Foto: NICLAS AHLBERG

REFERENSER

1. Wallin et al. Lancet Neurol 2019;18(3):413-414
2. Trojano et al. PLoS ONE 2012;7(10):e48078
3. Westerlind et al. Mult Scler J 2014;20(12):1578-1583
4. Westerlind et al. Mult Scler . 2016;22(8):1071-1079
5. Weinshenker et al. Brain 1989;112 (Pt 1):133-46.
6. Manouchehrinia et al. Mult Scler 2017;23(11):1488-1495.
7. Rotstein et al. Neurology 2018;90():e1435-e1441 .
8. Koch-Henriksen et al. JNNP 2017;88(8):626-631 .
9. Schumacher Ann N Y Acad Sci 1965;122():552-568.
10. Poser Ann. Neuro. 1983;13():227-231.
11. McDonald et al. Ann Neurol 2001;50():121-127.
12. Polman et al. Ann Neurol 2005;58():840-846.
13. Polman et al. Ann Neurol 2011;69():292-302.
14. Thompson et al. Lancet Neurol 2018;17(2):162-173.
15. Stawiarz et al. Oral #99.
16. Clarke et al. Oral #108.
17. Okuda et al. PLoS One 2014;
18. Wijnands et al. Lancet Neurology 2017;16(6):445-451.
19. Disanto et al. Ann Neurol 2018;83(6):1162-1173.
20. Yusuf et al. Poster#1124.
21. Bjornevik et al. JAMA Neurol 2019, sept 13 online; Oral#284.
22. Lebrun-Fréney et al. Oral #97.
23. Wekerle & Cohen Eur J Immunol 2019;49(4):521-522.
24. Wekerle H. Oral #78.
25. Wekerle H. Rheumatology 2016;55(suppl 2):868-875.
26. Billingham RE, Brent L & Medawar PB. Nature 1953;172(4379):603-606.
27. Qin et al. Science 1993;259(5097):974-7.
28. Coles. Oral #300.
29. Waubant. Oral #301.
30. Kappos et al. Neurology 2016;87(10):978-987.
31. Burman. Oral #30.
32. Burt et al. JAMA 2019;321(2):155-164.
33. Hauser. Oral #31.
34. Frisén. Oral #55.
35. Spalding et al. Cell 2005;122(1):133-143.
36. Spalding et al. Nature 2005;437(7057):333-334.
37. Yeung et al. Cell 2014;159(4):766-774.
38. Yeung et al. Nature 2019;566(7745):538-542.
39. Lubetzki Charcot föreläsning; Oral #343.
40. Bodini et al. Ann Neurol 2016;75(5):726-738.
41. Wolswijk et al. J Neurosci 1998;18(2):601-609.
42. Menn et al. J Neurosci 2006;26(30):7907-7918.
43. Crawford et al. Am J Pathol 2016;186(3):511-516.
44. Duncan et al. PNAS 2018;115(50):e11807-e11816.
45. Hauser et al. Oral #336.
46. Kappos et al. Oral #93.
47. Okuda. Oral #27.
48. Fitzgerald et al. JAMA Neurol 2015;72(12):1458-65.
49. Smolders. Oral #28.
50. Burt et al. JAMA 2019; 322(8):736-745.
51. Häusler et al. Brain 2019;142(9):2737-2755
52. Feige et al. Mult Scler J. 2019;25(9):1326-1328