

**OPPFØLGING OG
BEHANDLING AV PASIENTER
MED MS VED ULLEVÅL
UNIVERSITETSSYKEHUS**



Prosjektoppgave
Stud. med. Anne Marit Solheim og Heidi Larsen
Kull H03
Det medisinske fakultet
UiO

Veiledere: Trygve Holmøy og Elisabeth G Celius

INNHALDSFORTEGNELSE

Norsk og engelsk sammendrag

Innledning

Prosjektet

Immunopatogenese

- Lesjonsutvikling ved MS
- Eksperimentell Autoimmun Encephalomyelitt (EAE)
- Arvelighet

Immunomodulerende behandling

- Interferoner
 - Glatiramer acetate (GA)
 - Natalizumab
 - Mitoxantrone
 - Steroider
- Nye behandlingsmuligheter

Behandlingsindikasjoner

Metode

- Studien
- Inklusjon og eksklusjon
- Registrering
- Litteratur

Resultater

- Immunomodulerende behandling
- Bivirkninger
- Seponering
- Betainterferon-behandling
- Glatiramer acetat-behandling
- Ubehandlede pasienter – sykdomstype
- Ubehandlede pasienter – sykdomsaktivitet
- Pasientoppfølging

Diskusjon

- Behandlingsfrekvenser
- Bivirkninger
- Seponering
- Pasientoppfølging
- Kilde til informasjon

Konklusjon

Vedlegg 1

Referanser

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Tall fra Reseptregisteret har vist lav bruk av immunmodulerende behandling ved multippel sklerose (MS) i Oslo. Målet med denne studien er å undersøke om Ullevål Universitetssykehus gir adekvat oppfølging og behandling til pasienter med MS.

Metode: Journalene til alle som fikk diagnostisert MS i perioden 1998 – 2002 ble gjennomgått med tanke på oppfølging og bruk av immunmodulerende behandling fram til juni 2007.

Resultater. 193 personer fikk diagnostisert MS etter Poser-kriteriene. Pr. juni 2007 hadde 68% av disse relapsing remitting, 14% sekundær progressiv og 18% primær progressiv MS. Totalt 47 pasienter (26%) startet immunmodulerende behandling. Av disse fikk 29 (61%) glatiramer acetat, 16 (34%) betainterferon-1a subkutant, en (2%) betainterferon-1a intramuskulært, syv (15%) betainterferon-1b, tre (6%) natalizumab, to (4%) mitoxantrone, og (4%) deltok i utprøving av teriflunomid.

Behandlingen ble startet innen ett år etter diagnosetidspunktet hos 25 (53%), mellom to og fire år hos 12 (26%), og mellom fem og syv år hos 9 (19%). 8 pasienter (17%) hadde hatt ett, 24 (51%) to eller tre, og 12 (26%) flere enn fire schub før behandlingen ble startet. 18 (75%) av de som fikk betainterferon og 10 (34%) av de som fikk glatiramer acetat avsluttet behandlingen, oftest på grunn av bivirkninger.

Av pasientene som ikke startet immunmodulerende behandling hadde 22 (22%) ingen, 58 (57%) ett, og 21 (21%) to eller flere registrerte schub de to første årene etter diagnosetidspunktet. Totalt hadde 28 (28%) pasienter to eller flere schub i løpet av en toårsperiode uten at det ble startet immunmodulerende behandling.

107 pasienter (59%) ble fulgt regelmessig ved avdelingen hele studieperioden. 13 (7%) ble etter eget ønske ikke kalt inn regelmessig, 21 (12%) hadde flyttet og 16 (9%) falt ut av oppfølgingen.

Konklusjon. De fleste som fikk påvist MS i perioden 1998-2002 benyttet tilbud om regelmessig oppfølging ved avdelingen. Gjeldende retningslinjer for behandling ble oftest fulgt, selv om det forekom enkelte avvik. Flere pasienter startet immunmodulerende behandling enn det som tidligere er utledet fra Reseptregisteret. Forskjellen kan skyldes at vi har registrert bruk av immunmodulerende behandling gjennom flere år, og at en stor andel av de behandlede pasientene avbrøt denne.

SUMMARY IN ENGLISH

Treatment of patients with multiple sclerosis at Ullevål University Hospital

Background

The Prescription Registry shows infrequent use of immunomodulatory drugs for multiple sclerosis (MS) in Oslo. The purpose of this study was to investigate if Ullevål University hospital (UUS) offers adequate follow-up for MS patients.

Method

Patient files of patients diagnosed with MS from 1998-2002 were examined until 2007.

Results

193 patients were diagnosed with MS (Poser-criteria; 68% relapsing remitting, 14% secondary progressive, and 18% primary progressive). 59% was followed regularly at UUS, 7% declined follow up, 12 % moved from Oslo, and 9% lost contact with the hospital. 47 patients (26%) received immunomodulatory treatment during the study period. Of these, 29 received glatiramer acetate, 16 betainterferon-1a subcutaneously, 1 betainterferon-1a intramuscularly, 7 betainterferon-1b, 3 natalizumab, 2 mitoxantrone, and 2 participated in a trial of teriflunomide. 25 patients started treatment within one year after diagnosis, 12 within 2-4 years, and 9 within 5-7 years. Eight patients had 1 relapse, 24 had 2 or 3, and 12 had more than 4 relapses before treatment initiation. 75% of those treated with betainterferons and 34% of those treated with glatiramer acetate stopped treatment. Of patients not treated, 22% had no, 57% had 1, and 21% had 2 or more relapses the first 2 years after diagnosis.

Conclusion

Most patients took advantage of the offered follow-up. Treatment guidelines were followed, with some exceptions. More patients were started immunomodulatory treatment than shown in the Prescription Registry. This difference can be accounted for by the longitudinal nature of this study and the high percentage of treatment cessation.

INNLEDNING

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sykdom i sentralnervesystemet, karakterisert av remisjon og anfallsvise forverringer (relapse remitting sykdom, RRMS) eller debut med langsom progresjon av funksjonsnedsettelse over tid (primær progressiv type, PPMS). Felles for begge sykdomsgruppene er spredte, demyeliniserte lesjoner i hjernens hvite substans og i ryggmargen. 75 % av MS pasienter har RRMS, mens 25% har PPMS. I tillegg finnes en tredje type, sekundær progressiv MS (SPMS) hvor pasienter med RRMS type går over i en progredierende fase av sykdommen. (Perkin 2002: 199)

Sykdommen rammer oftest kvinner i 20 – 40 års alder, gjennomsnittet for alder for første symptom er 32,8 år (Celius et al, 2001). Sykdommen fører ofte til betydelig og permanent invaliditet og er en av de viktigste årsakene til invaliditet hos unge voksne. (Hemmer et al, 2006. Munari et al, 2004.)

Skandinavia er et av områdene i verden hvor MS forekommer med høyest hyppighet (Celius et al, 2001). Etiologien er imidlertid ukjent, tross mange teorier og forskning de senere år. Det viser seg likevel at immunsystemet spiller en sentral rolle og man antar at både gener og miljøfaktorer påvirker risiko for sykdom. Spesielt er bestemte HLA haplotyper forbundet med sykdommen. Det har også vært fokusert på en mulig viral etiologi. (Hemmer et al, 2006)

MS sykdommen var tidligere uten kjente behandlingsmuligheter og den spesifikk behandlingen rettet mot den immunologiske komponenten ved MS er relativ ny. I løpet av de to siste tiår har det blitt registrert flere behandlingsformer med dokumentert effekt.

I 1990 ble det opprettet et MS register hvor alle pasienter med MS registreres fortløpende i Oslo. I tillegg har data fra før 1990 blitt samlet inn retrospektivt. Utifra dette registeret har antall personer med MS i Oslo blitt beregnet til å være 582 pr 1 januar 1995 (Celius et al, 2001) Dette utgjorde en prevalensrate på 120,4 pr 100 000 innbyggere. Prevalensraten ble funnet å være 148 pr 100 000 innbyggere 31 desember 2005. (Smedstad et al. 2008)

Undersøkelser fra andre deler av landet i omtrent samme tidsrom fant lavere prevalensrater enn det man kunne rapportere i Oslo. Eksempelvis var prevalens i Troms og Finnmark 73,0 pr 100 000 i 1993, Hordaland 59,8 pr 100 000 i 1983. Prevalensraten i Gøteborg i Sverige var 96 pr 100 000 i 1988 i Danmark var prevalensraten 112 pr 100 000 innbyggere i 1990. (Celius et al, 2001)

PROSJEKTET

Torkildsen et al publiserte i 2007 en artikkel i tidsskriftet *Acta Neurologica Scandinavica* om immunomodulerende behandling av MS i Norge, ”Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway”. (Torkildsen, 2007) De viste til informasjon fra Reseptregisteret om pasienter som fikk behandling med betainterferon og glatiramer acetat, og hvilket fylke de tilhørte, i perioden januar til juni 2006. De viste også til informasjon fra de forskjellige nevrologiske avdelingene om antall pasienter som fikk behandling med mitoxantrone. I tillegg hadde de samlet informasjon fra legemiddelselskaper om norske MS pasienter som fikk immunomodulerende behandling i kliniske forsøk.

Utifra disse tallene anslo Torkildsen et al behandlingsfrekvensen for hele landet, 28%, men også behandlingsfrekvensen for de forskjellige regionene og fylkene i Norge. Fylket med lavest behandlingsfrekvens var Oslo med 15%, mens Vest Agder hadde høyest behandlingsfrekvens med 47%. Forfatterne av artikkelen diskuterte betydningen av disse tallene og stilte spørsmål ved om dette betyr at for få pasienter mottok behandling i fylkene med lavest behandlingsfrekvens, men at, på den annen side, for mange pasienter mottok behandling i fylkene med høyest behandlingsprosent.

Dette er utgangspunktet for prosjektet. I tillegg til å gå generelt inn i den immunomodulerende behandlingen av Multipel sklerose og den immunologiske patogenesen som ligger til grunn for denne type behandling, var det overordnede målet å undersøke hvordan behandlingspraksis ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) er i forhold til terapianbefalningene fra Statens Legemiddelkontroll. Nevrologisk avdeling ved UUS dekker hele Oslos befolkning. Er behandlingsfrekvensen ved den nevrologiske avdelingen ved UUS virkelig for lav i forhold hva som ansees som medisinsk riktig praksis på dette området, definert av Statens Legemiddelkontroll? For å få innsikt i denne problemstillingen gikk vi nærmere inn på hvordan behandlingspraksis av MS er ved UUS, mer spesifikt hvilke immunomodulerende behandlinger som gis, hvem som får behandling og når de får behandling. Prosjektet omfattet i utgangspunktet et utvalg pasienter, 193 tilsammen, som fikk MS-diagnose i femårsperioden 1998-2002 ved nevrologisk avdeling, UUS. Vi registrerte sykdomsaktiviteten hos pasientene i utvalget, kvantifisert ved antall schaub før behandling og alvorlighetsgraden av deres sykdom. Vi så også på hva slags bivirkninger pasientene rapporterte og i hvilken grad behandlingene seponeres.

Den immunomodulerende behandlingen og de medikamenttypene som blir brukt er relativt nye som behandling mot MS. Betaferon (et betainterferonpreparat) ble registrert til bruk i 1997, mens Copaxone (glatiramer acetat) ble registrert i 2000. (Celius, personlig meddelelse) Derfor var et av spørsmålene i studien om det har vært og er en tendens, siden de nye medikamentene ble registrert i Norge, for å bli mer liberale med behandling. Det vil si om de pasientene som fikk diagnosen MS sent på 90-tallet fikk behandling i mindre grad enn de pasientene som fikk diagnose i 2000-2002. Er det legenes restriktive holdning til å bruke nye medikamenter som slår ut på statistikken?

I undersøkelsen av behandlingspraksis av MS pasienter ved UUS var det relevant om oppfølgingen av pasienter med MS var tilfredstillende. Var det mulig at den lave behandlingsfrekvensen kunne skyldes dårlig oppfølging av pasientene? For å kunne si noe om dette ble det registrert i hvilken grad pasientene fikk tilbud om regelmessig oppfølging, om de

ble kalt inn til polikliniske timer eller om noen pasienter ufrivillig hadde falt ut av oppfølgingsopplegget ved avdelingen.

IMMUNOPATOGENESE

MS har tradisjonelt blitt regnet som en T cellemediert autoimmun sykdom i sentralnervesystemet (CNS) med en kompleks genetisk bakgrunn. Mye av forskningen rundt immunopatogenesen har dreid seg rundt dyremodellen for sykdommen, EAE (Eksperimental Autoimmun Encephalomyelitt). Men i løpet av det siste tiåret har det blitt klart at patogenesen er mye mer komplisert enn tidligere antatt. (Holmøy, 2007. Hemmer et al, 2006. Farland, 2007)

Lesjonsutvikling ved MS

Det er fremdeles usikkert hvordan utviklingen av lesjonene initieres. (Hemmer et al, 2006) Konsekvensen av initieringen er at mikroglia celler, sentralnervesystemets residerende immunceller, aktiveres og oppregulerer MHC og frigjør cytokiner og chemokiner. Dette fører igjen til at monocytter, lymfocytter og andre antigenpresenterende celler som dendritiske celler, trekker til lesjonen.

Parallellt med at immunceller kommer inn i lesjonen i CNS får antigener fra lesjonen tilgang til de perifere delene av lymfesystemet. Antigenene føres til cervikale eller paraspinal lymfeknuter ved hjelp av fagocytiske celler eller ved passiv transport. I lymfeknutene presenterer dendritiske celler antigenene bundet til MHC klasse I og II til T celler. Vi ved at CD8+ T celler binder seg til MHC klasse I molekyler som kan uttrykkes av "vanlige" celler, foreksempel nevroner og oligodendrocytter. CD4+ T celler binder seg til MHC klasse II molekyler som uttrykkes av profesjonelle antigenpresenterende celler, foreksempel dendritiske celler, B celler og makrofager. T cellereseptoren bindes med høy-affinitet til MHC-peptid/antigen komplekset og ved tilstedeværelsen av kostimulerende molekyler på antigenpresenterende celler vil aktivering og klonotypisk ekspansjon av T cellen finne sted. (Hemmer et al, 2006)

Disse aktiverte og antigen-spesifikke T cellene, ledet av chemoattractants, kan krysse blod-hjerne barrieren og infiltrere lesjonen. CD8+ T celler invaderer parenchymet i lesjonen mens CD4+ T celler finnes hovedsaklig i meningene og i utkanten av MS lesjonene. Ved kontakt med sitt antigen her vil cellene lokalt mediere sine effektorfunksjoner: CD4+ T celler rekrutterer makrofager som frigjør proinflammatoriske cytokiner og toksiske molekyler, CD8+ T celler kan direkte angripe MHC klasse I uttrykkende celler, som nevnt foreksempel oligodendrocytter og nevroner. (Hemmer et al, 2006)

B celler initieres også i lymfeknutene av dendritiske celler. Aktivering og klonotypisk ekspansjon av en B celle skjer ved en høy-affinitets binding av B celle reseptor til dens spesifikke antigen og ved hjelp av antigenspesifikke T celler. På samme måte som aktiverte T celler kan også aktiverte B celler krysse blod-hjerne barrieren og infiltrere de perivaskulære cuffene og meningene. Plasmaceller og differensierte B celler som vanligvis finnes ved akutte infeksjonssykdommer kan altså identifiseres i CSF. (Hemmer et al, 2006) Lokalt frigjør disse cellene immunoglobuliner, korresponderende med den klonale spesifisiteten til B celle reseptor. Disse immunoglobulinene kan binde membranbundede eller frie antigener. Denne

lokale syntesen av antistoffer i CNS er den eneste diagnostiske laboratoriemarkøren for MS og er demonstrert ved tilstedeværelsen av oligoklonale bånd i CSF eller intratekal IgG produksjon. Det er de samme B celle klonotypene som finnes i CSF gjennom hele sykdomsforløpet hos MS pasienter og mengden av dem korrelerer med lokal IgG syntese og med graden av CNS inflammasjon.

Aksonal skade og demyelinisering sees i alle faser av sykdommen men mest i tidlig fase av lesjonsutviklingen. Disse skadene korrelerer med hvor utbredt den cellulære infiltrasjonen er. (Hemmer et al, 2006)

Det er, som nevnt, på dette tidspunktet ikke klart om B og T cellenes invasjon inn i CNS initierer MS hendelser eller om dette er sekundært til aktivering av mikroglia og makrofager og den lokale frigjøringen av self-antigener. T cellene som infiltrerer lesjonene stammer fra samme precursor celle og har dermed samme antigen spesifisitet. Dette gjelder spesielt CD8+ cellene og støtter dermed ideen om at CD8+ T celle infiltrasjonen av lesjonene er antigen drevet. Når det gjelder B cellene har man funnet dominante B celle klonotyper med "replacement mutations" i sine B celle respetor gener i CSF og i lesjonene. Dette er forenlig med en antigen drevet seleksjonsprosess og fordi om målantigenet for immunresponsen fortsatt er ukjent, er det liten usikkerhet rundt CNS inflammasjonens skadelige effekt ved MS. (Hemmer et al, 2006)

Eksperimentell Autoimmun Encephalomyelitt (EAE)

EAE er dyremodellen for MS, med fokus på den akutte inflammasjonsprosessen som er relevant for lesjonsutviklingen i CNS. Modellen har inntil nylig påvirket forskning på sykdommen og behandling av denne i stor grad, og har satt fokus på T cellenes rolle i sykdomsutviklingen. EAEs rolle for å forstå sykdomsprosessen ved MS må imidlertid ansees å være synkende da forskningen nå også setter fokus på andre aspekter ved MS, foreksempel B cellenes rolle og de ikke-inflammatoriske prosessene som bidrar til nevrodegenerasjon. (Holmøy, 2007)

Arvelighet

Det arvelige aspektet ved MS antas å bestå i at utsatte individer arver egenskaper som disponerer for uhensiktsmessige immunresponser. Denne disposisjonen skyldes helt normale varianter av normale gener. Mesteparten av den arvelige komponenten er antatt å være knyttet til gener i HLA-komplekset, (Hemmer et al, 2006)men også variasjon innen andre gener knyttet til immunregulering er påvist å gi små bidrag til arveligheten ved MS. (Holmøy, personlig meddelelse) Det utsatte individet blir utsatt for infeksiøse agenter, som tidligere nevnt. Videre fører dette til kryssreaksjon med egne protein-antigener og at immunceller aktiveres i det perifere lymfesystemet. Resultatet av de auto-aktiverede cellene blir inflammatorisk skade i CNS (Hemmer et al, 2006)

IMMUNOMODULERENDE BEHANDLING

Immunsystemet kan intervenseres på ulike måter. Ved immunosuppressiv behandling, som mitoxantrone og steroider, vil immunsystemet undertrykkes. (Vilberg: Norsk Legemiddelhåndbok, 2007) Immunomodulerende behandling er behandling som regulerer immunsystemet på forskjellige måter. Den kan virke uselektivt (globalt) på immunsystemet eller mer selektivt på enkelte deler i immunsystemet. Interferoner (IFN) og glatiramer acetat (GA) har en global immunomodulerende funksjon, mens natalizumab er en selektiv hemmer av immuncelle migrasjon over blod-hjernebarrieren. (Hemmer et al, 2006).

Interferoner

Interferoner er cytokiner og består av typene interferon alfa, beta og gamma. Interferon gamma viste effekt i EAE, men har vist seg å kunne forverre MS, og brukes derfor ikke som behandling av MS. (Hemmer et al, 2006) Interferon alfa har vært i bruk ved MS-behandling, men de som brukes i dag er betainterferon: Rebif (IFN-beta-1a), Avonex (IFN-beta-1a) og Betaferon (IFN-beta-1b). Betainterferonene ga bedring ved EAE, men med varierende effekt. Overbevisende effekt ble først vist i MS (Hemmer et al, 2006).

Betainterferonene er, som sagt, cytokiner og virker inn på immunsystemet på flere måter, blant annet ved å regulere egenskapene til immuncellene. De viktigste mekanismene er at den hemmer T-cellenes migrasjon over endotelet, som i blod-hjernebarrieren, og fører til en økt differensiering i forhold til Th2-cellene. (Hemmer et al, 2006) Th1-cellene er de som er knyttet til autoimmunitet og betennelse. (Bogen et al, 2002) Den har også antivirale egenskaper. (Hemmer et al, 2006) Noen studier har også vist at betainterferon kan endre ekspresjonen av adhesjonsmolekyler i endotelet og på denne måten også hindre at leukocytene går over blod-hjernebarrieren. (Rudick et al, 2006)

Betainterferoner er den eldste behandlingen ved MS, det finnes derfor en rekke studier om effekten av dette medikamentet. Rice et al laget i 2001 en systematisk oversikt for Cochrane Database of Systematic Reviews over studier på betainterferonets virkning ved MS. (Rice et al, 2001) Betainterferon har vist i denne Cochrane-oversikten at den kan senke risikoen for atakvise forverrelser (schub). Det var en relativ risiko på 0,80 for at de som fikk behandling skulle få et schub i løpet av to år. Dette vil si at 20 % færre fikk schub av de som fikk behandling enn av de som fikk placebo. Denne effekten er en beskjeden effekt, men signifikant i denne studien. Hadde det imidlertid vist seg at de som trakk seg fra studiene som sto på behandling hadde schub, altså sykdomsaktivitet tross behandling, ville ikke denne effekten være signifikant lenger. (Rice et al, 2001.) Når det gjelder effekt på progresjon av MS, viste betainterferon også en beskjeden effekt. Ved behandling var det 20% som progredierte i forhold til 29% i placebogruppen. Dersom man regnet med at de som trakk seg fra studien som fikk behandling hadde progrediert, ville det være likt mellom de to gruppene, altså ingen effekt. (Rice et al, 2001.) Betainterferon har vist beskjeden eller ingen effect ved progredierende sykdomsform, altså SPMS eller PPMS. (Rice et al, 2001). I en systematisk oversikt fra Cochrane fra 2008, utført av Clerico et al, viste betainterferon seg å forsinke utviklingen fra første kliniske symptom (CIS) til klinisk sikker MS. (Clerico et al, 2008) Dette vil si at betainterferon kan ha effekt mye tidligere i forløpet enn tidligere antatt. Betainterferon har også vist effekt på MR-lesjoner. (Clerico et al, 2008, Rudick et al, 2006).

Betainterferoner har en rekke bivirkninger. Bivirkningene som opptrer signifikant oftere ved behandling med betainterferon enn ved placebo er influensalignende følelse, feber, myalgier, arthralgier og reaksjoner på injeksjonsstedet. Oppkast og kvalme, fatigue og hodepine skjer noe hyppigere ved behandling enn ellers, men er bare signifikant dersom man setter en p-verdi på <0,05 som grense. Det er ikke vist at depresjoner opptrer hyppigere ved behandling. (Rice et al, 2001, Clerico et al, 2008).

Betainterferon av typen 1a markedsføres under navnene Rebif® og Avonex® og 1b markedsføres under navnet Betaferon®. Medikamentene settes alle som injeksjoner, enten subcutant (s.c.) eller intramuskulært (i.m.) Kontraindikasjoner mot betainterferon er graviditet, leversvikt og overfølsomhet for stoffene i preparatet. Alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker er også en kontraindikasjon. I tillegg finnes en rekke forsiktighetsregler i forhold til andre sykdommer. (Felleskatalogen, 2008).

Nøytraliserende antistoffer (NAB) mot betainterferon utvikles oftest i løpet av det første året med behandling. Sannsynligvis betyr utvikling av varige NAB at pasienten får dårligere effekt av medikamentet. I oversikten fra Cochrane utviklet 20% NAB. (Rice et al, 2001.) Det er anbefalt at man måler NAB ved betainterferonbehandling. (Terapianbefaling SLK, 2000-2001)

Glatiramer acetate (GA)

GA er et syntetisk polypeptid som består av de vanligste aminosyrene i myelin basisk protein (MBP). Det ble oppdaget ved at det undertrykte modellsykdommen for MS, EAE. Virkningsmekanismen er at den modulerer autoreaktive T-celler, hemmer monocytaktiviteten og induserer vedvarende immunosuppresjon i CNS-lesjonene. (Hemmer et al, 2006). GA induserer T-celler som er GA-spesifikke, skiller ut Th2-cytokiner og sannsynligvis også vekstfaktorer. (Hestvik et al, 2008) Teoretisk sett kan GA også fremme nevroregenerasjon. (Hemmer et al 2006, Munari et al, 2003)

Munari et al har i en systematisk Cochrane-oversikt fra 2003 ikke påvist verken signifikant nedgang i schub etter 1 og 2 års bruk eller signifikant bedring i forhold til progresjon etter 2 års behandling. (Munari et al, 2003) GA hadde en mulig effekt på schub etter ett år, men denne effekten var liten og diskutabel. Svakheten med denne oversikten er at den har undersøkt både RRMS og pasienter med kronisk forløp, PPMS og SPMS. (Munari et al, 2003). En nyere studie har derimot vist at det ikke er noen signifikant forskjell mellom betainterferon og GA. Unntaket var hos pasienter med lavere EDSS-score enn gjennomsnittet, det vil de som hadde en mindre grad av funksjonsnedsettelse enn gjennomsnittet. Disse pasientene hadde bedre effekt av betainterferon. (Mikol et al, Presented at ECTRIMS, 11.-14.10, 2007.) Det har vært antatt at GA også kan forsinke konvertering fra CIS til CDMS, som interferon beta har vist seg å kunne gjøre. Men det er ennå ikke publisert noen studier om dette. (Clerico et al 2008) Det foregår en randomisert kontrollert studie på effekt av GA ved CIS. (DeAngelis et al 2008) GA har ikke vist noen effekt på PPMS (Miller et al 2007)

Bivirkninger som er hyppigere rapportert ved behandling med GA enn placebo er rødming, klem over brystet, svetting, palpitasjoner og angst. Halvparten får lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, hyppigst kløe, rødhet og erytem, sjeldnere smerte. (Munari et al 2003)

GA markedsføres under navnet Copaxone®. Administrasjonsmåten er s.c. Kontraindikasjon mot GA er graviditet og kjent allergi mot stoffene i preparatet. I tillegg er det en rekke forsiktighetsregler. (Felleskatalogen, 2008)

Natalizumab

Natalizumab er det første monoklonale antistoffet som er registrert til bruk som MS-behandling. (Holmøy, personlig meddelelse, DeAngelis et al, 2008) Det er en selektiv adhesjonsmolekylhemmer som binder seg til alfa4-integrin. (Polman et al, 2006) Normalt finnes alfa4-beta1-integrin, som er et protein, på overflaten av lymfocytter. Det kan interagere med VCAM-1, som er en reseptor som sitter i bl.a. vaskulært endotel i hjernens og ryggmargens blodkar. Ved adhesjon mellom alfa4-beta1-integrin og VCAM-1 vil lymfocytten feste seg til karveggen og flere lymfocytter migrerer inn i området med inflammasjon. Når Natalizumab bindes til alfa 4-subenheten på alfa4-beta1-integrinet vil den blokkere bindingen til VCAM-1, så lymfocytterne ikke får bundet seg til karveggen og migrert over denne, og dermed dempe inflammasjonen. Den hemmer altså migrasjonen av lymfocytter over karveggen (Hemmer et al, 2006, Polman et al, 2006, Rudick et al, 2006) Alfa4-beta1-integrin interagerer også med ligander som fibronectin og osteopontin, som kan føre til vedvarende inflammasjon. Natalizumab kan hemme den pågående inflammasjonen ved å hindre binding av alfa-4-positive leukocytter med fibronectin og osteopontin. (Polman et al, 2006)

Det er gjort en stor fase III – studie om monoterapi ved Natalizumab, utført i Europa, USA og New Zealand av Polman et al, som viste at Natalizumab har en signifikant effekt på progresjon, schub og MR-forandringer. (Polman et al, 2006) Pasientene ble delt inn i to grupper, en som fikk behandling med Natalizumab og en som fikk placebo. Når det gjaldt progresjon viste Hazard ratio fra studien 0,58 for gruppen som fikk natalizumab i forhold til placebogruppen, som vil si at det var en langt mindre sannsynlighet for sykdomsprogresjon ved behandling med natalizumab enn ved placebo. (Polman et al, 2006) Det var en stor forskjell i den årlige hyppigheten av schub mellom gruppene. I behandlingsgruppa var hyppigheten 0,26 schub per år, mens den i gruppa som fikk placebo var 0,81 schub per år. I tillegg var det også en forskjell i antall schubfrie pasienter etter 1 og 2 år. I behandlingsgruppa var henholdsvis 77% og 67% av pasientene schubfrie i forhold til henholdsvis 56% og 41% av pasientene i placebogruppa. (Polman et al, 2006) Dette viser en tidlig effekt, men også at effekten holder seg i forhold til progresjon. (Polman et al, 2006) Det ble også påvist færre lesjoner ved MR. (Polman et al, 2006)

Bivirkninger som er signifikant hyppigere hos pasienter som behandles med Natalizumab er fatigue og allergiske reaksjoner. Reaksjoner i forbindelse med infusjon er vanlige, hyppigst hodepine. Det ble oppdaget flere tilfeller av cancer i Natalizumabgruppen, forhold 5:1. Disse var av ulik opprinnelse. (Polman et al, 2006) Fem personer utviklet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved bruk av Natalizumab. 2 av disse var pasienter som hadde fått Natalizumab i over 2 år og som fikk denne behandlingen i kombinasjon med interferon beta. Den tredje var en pasient med Crohns sykdom som i tillegg til Natalizumab sto på annen immunosuppressiv behandling. (Polman et al, 2006, DeAngelis et al, 2008) Det er derfor kontraindisert å bruke Natalizumab hos immunokompromitterte pasienter og i kombinasjon med betainterferoner eller GA. (Felleskatalogen, 2008) Det ble registrert to nye tilfeller av PML hos pasienter under monoterapi med Natalizumab i 2008. (United States securities and exchange commission, 2008).

Ni prosent av studiedeltakerne utviklet antistoff mot Natalizumab. Seks prosent hadde persisterende antistoffer, det vil si antistoff oppdaget mer enn 2 ganger ved målinger utført med over 42 dagers mellomrom. De som hadde persisterende antistoff hadde større infusjonsrelaterte bivirkninger og mindre effekt av Natalizumab. (Polman et al, 2006)

Natalizumab markedsføres under navnet Tysabri®, og gis som infusjon, intravenøst (i.v.) en gang per måned. (Felleskatalogen, 2008) Kontraindikasjoner mot Natalizumab er overfølsomhet for virkestoffene i preparatet, PML, pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert de som er immunokomprimerte på grunn av tidligere eller nåværende immunosuppressiv behandling, kombinasjonen av preparatet med betainterferoner eller GA, kjent aktiv malignitet og barn og ungdom. Det er i tillegg en rekke forsiktighetsregler. (Felleskatalogen, 2008)

Mitoxantrone

Mitoxantrone virker immunosuppressivt og har vist en moderat effekt på antall schub og kontrastoppladning på MR ved RRMS. (Martinelli Boneschi et al 2005, Terapianbefalingen SLK, 2000-2001) Den har også vist en moderat effekt på progresjon ved SPMS. (Martinelli Boneschi et al 2005) Farene ved langtidsbruk er ikke nøye undersøkt. Det er i litteraturen beskrevet blant annet doseavhengig økt risiko for kardiotoxisitet og terapi-relatert leukemi forbundet med bruk av Mitoxantrone. (Martinelli Boneschi et al 2005) Anbefalt kumulativ maksdose er derfor 180 mg/m². (Vilberg et al: Norsk legemiddelhåndbok, 2007)

Steroider

Steroider virker immunosuppressivt i høye doser og antiinflammatorisk i mindre doser. Det virker ved at det nedsetter antallet sirkulerende immunceller og hemmer deres funksjon (som cytokinfrigjøring), spesielt av T-lymfocytter og makrofager ved bruk av hurtig til middels langtidsvirkende steroider. B-lymfocytter og plasmaceller affiseres først ved høyere doser. (Vilberg et al: Norsk legemiddelhåndbok 2007) Det forskes fortsatt for å finne ut om steroider påvirker langtidsforløpet av MS (Ciccone et al, 2008), men medikamentene er i vanlig bruk kun ved akutte forverringer i dag. (Terapianbefaling, SLK, 2000 - 2001)

NYE BEHANDLINGSMULIGHETER

Det er en rekke nye behandlingsmuligheter og -strategier under utvikling.

Kombinasjonsbehandling med de allerede eksisterende preparatene har blitt vurdert til å kunne komplementere hverandre og dermed ha bedre effekt på MS. (Rudick et al, 2006) Det er ennå ikke utført noen gode langtidsstudier eller randomiserte-kontrollerte-studier på kombinasjonsterapi med betainterferon og GA. (Ytterberg et al, 2007) Det skal utføres en studie som sammenligner betainterferon-1a, GA og kombinasjonsbehandling av GA og betainterferon-1a. Resultatene av studien er ventet i 2011 (DeAngelis et al, 2008) Kombinasjonen Natalizumab og interferon beta-1a har vært forsøkt, men er ikke anbefalt på grunn av faren for PML. (Rudick et al, 2006, Felleskatalogen, 2008) Det er også gjort studier

på kombinasjonsbehandling med immunosuppressive medikamenter, som Mitoxantrone, og immunomodulerende behandling. (DeAngelis et al, 2008)

Betainterferoner og GA settes som injeksjoner, enten i.m. eller s.c. (Felleskatalogen, 2008) Natalizumab gis som infusjon, i.v. (Felleskatalogen, 2008) For å øke compliance ved bruk av medikamentene, forskes det på alternative administrasjonsmåter, som administrasjon peroralt. (DeAngelis et al, 2008) Teriflunomide er en av disse perorale medikamentene og har vist effekt på schub og MR-lesjoner hos pasienter med RRMS. Det skal nå utprøves i fase III-studier. (DeAngelis et al 2008)

En av de nye behandlingsmulighetene som er under utvikling og som sees på som lovende er monoklonale antistoffer. (DeAngelis et al, 2008) Disse er selektive og bindes til målceller som antas å være en del av patogenesen ved MS. De forskjellige preparatene virker ulikt i forhold til hverandre og binder seg spesifikt til for eksempel T- eller B-celler. (DeAngelis et al, 2008) Natalizumab er det første registrerte av disse medikamentene (Holmøy, personlig meddelelse)

BEHANDLINGSINDIKASJONER

Terapianbefalingene for immunomodulerendebehandling av RRMS i Norge ble utgitt av Statens Legemiddelkontroll (SLK) i samarbeid med det svenske legemiddelverket og den mest oppdaterte versjonen som er tilgjengelig i skrivende stund er fra år 2000. Oppdatering av terapianbefalingene er planlagt påbegynt høsten 2008 i regi av sosial- og helsedirektoratet (Celius, personlig meddelelse) Anbefalingene slår fast at diagnosen MS bør være sikker i henhold til Poser kriterier (Poser, 1983) og at sykdommen bør være klinisk aktiv med minst to schub i løpet av de foregående to til tre år Det anbefales at undersøkelse av spinalvæsken bør utføres for å påvise intratekal IgG produksjon, samt MR undersøkelse av hjerne og ryggmarg for å se etter MS plaque. SLK anbefaler at behandler starter med interferon beta: Betaferon (IFNB-1b), Avonex (IFNB-1a) og Rebif (IFNB-1a). GA fantes kun på spesielle godkjeningsfritak i år 2000 og anbefalingene sier at behandling med GA kan være indisert ved RRMS dersom interferonbehandling ikke kan gjennomføres.

Ved sekundær progredierende MS kan Betaferon brukes. Anbefalingene sier likevel at behandling er tvilsom ved langsom progresjon av sykdommen eller langtkommen sykdom.

Primær progressiv behandling har ingen godkjente behandlingsmuligheter.

Tyske terapianbefalinger presenteres av Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukten. ("Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose", Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2004) Disse beskriver at MS diagnosen bør være fastsatt ved hjelp av Mc Donald kriterier. Videre anbefales behandling av RRMS å finne sted etter minst 2 schub i løpet av de siste 2 årene eller etter 1 alvorlig schub. Anbefalingene sier også at behandling bør igangsettes hos pasienter med CIS og hvor denne diagnosen er helt sikker.

I Canada, et land med liknende MS prevalens som Skandinavia, er terapianbefalingene for immunomodulerende behandling av MS fra juni 2007. ("MS-disease modifying therapies in Canada", Multiple sclerosis society of Canada, 2007) Her skiller det mellom de ulike medikamentene, hvert har sin spesifikke anbefaling. Avonex anbefales og er godkjent til bruk ved RRMS for å redusere schubhyppighet, men er også anbefalt for pasienter med CIS (clinically isolated syndrome). Medikamentet tilsvarende Betaferon anbefales til pasienter med RRMS som har bevart gangfunksjon. I tillegg er dette medikamentet anbefalt for pasienter med SPMS og til pasienter med CIS. Copaxone er anbefalt til RRMS med bevart gangfunksjon. Rebif anbefales til RRMS og SPMS. Tysabri anbefales til RRMS med hyppige schub og til bruk av pasienter som ikke kan bruke andre immunomodulerende behandlinger.

De canadiske terapianbefalingene definerer altså ikke egnet sykdomsaktivitet i form av kvantifisering av schub. En annen merkbar forskjell mellom de skandinaviske terapianbefalingene og de tyske og canadiske er at flere av de immunmodulerende medikamentene er godkjent og anbefalt til bruk ved CIS.

METODE

Studien

Studien ble anbefalt av etisk komité og godkjent av personvernombudet ved UUS i 2006. Den er en retrospektiv studie og baserer seg på de pasientjournalene som var tilgjengelig for gjennomgang via data eller papir ved nevrologisk avdeling, UUS juni 2007. Alle pasienter som fikk diagnosen ved UUS i perioden 1998-2002 ble inkludert. Denne 5-års perioden ble valgt på bakgrunn av at betainterferon behandling ble tilgjengelig i Norge i juli 1997. Dette var således første 5-års-insidenskohort hvor det var tilgjengelig immunmodulerende behandling. Valg av studietype var også fordelaktig på grunn av det avgrensede tidsrommet som var tilgjengelig for arbeid med studentoppgaven.

Inklusjon og eksklusjon

Pasientene ble valgt ut fra det tidligere nevnte MS registeret i Oslo. Første inklusjonskriterium var at diagnosen MS skulle være fastsatt i perioden 1998 – 2002.

Pasienter med sikker MS i henhold til Poser kriteriene ble inkludert (Poser, 1983). Ingen behandling var godkjent for mulig MS i perioden da pasientmaterialet fikk MS diagnose. Pasienter med denne type sykdom ble derfor ikke inkludert. Antallet pasienter var da 193. Klassifikasjon av pasientene som RRMS, SPMS og PPMS baserte seg på data i registeret pr.2006, i forkant av studietidspunktet i juni 2007. I de tilfeller der informasjon ikke fremkom i adekvat grad fra journalen eller ved manglende papirjournal ble pasientene ekskludert fra de delene av studiematerialet som tar for seg sykdomsaktivitet, immunmodulerende behandling og oppfølging. Antallet pasienter var da 182.

Registrering

Informasjon om pasientene ble registrert i et skjema (vedlegg 1) utarbeidet i samarbeid med veileder på forhånd. Det ble registrert pasientens år for diagnose og sykdomstype ved inklusjon til studien. Sykdomsaktivitet ble kvantifisert i antall schub. For senere å kunne vurdere sykdomsaktiviteten opp i mot terapianbefalingene ble også tidspunkt for schubene og schubkarakteristika som alvorlighetsgrad og hovedsymptom registrert.

Oppfølging ved nevrologisk avdeling, UUS ble registrert ved antall kontroller, innleggelser og møter med MS sykepleier. Det ble også registrert om noen pasienter flyttet, byttet oppfølgingssted og om noen pasienter falt ut av den regelmessige oppfølgingen.

Hos pasientene som ble behandlet med immunmodulerende behandling, ble det registrert type behandling gitt, eventuelle bivirkninger og angitt årsak til seponering av preparatet. Ved bruk av betainterferoner ble det registrert eventuell utvikling av NAB og leukocytntall, da forhøyede antistoffer ved betainterferonbruk kan gi manglende eller dårligere effekt av behandlingen.

Informasjonen fra registreringsarkene ble systematisert og bearbeidet i Excel.

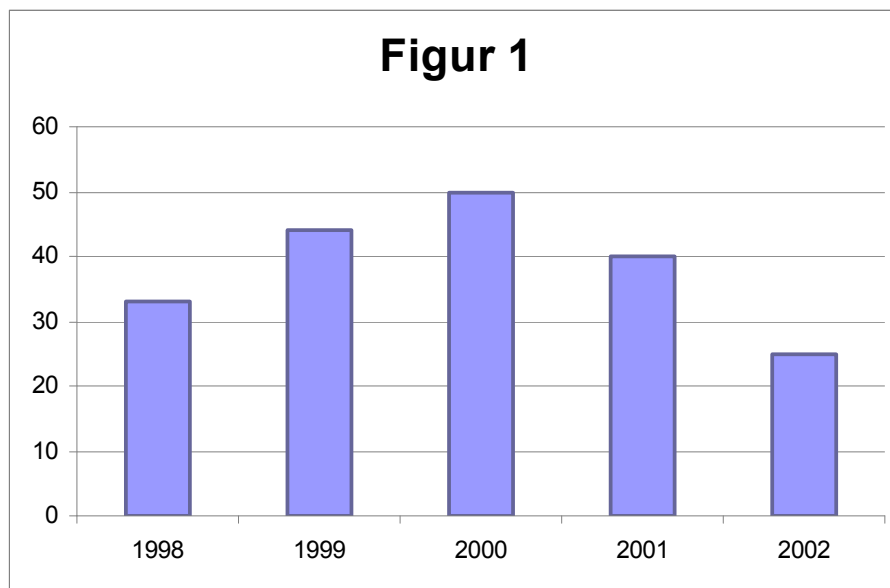
Litteratur

Informasjon om immunomodulerende behandling ble funnet ved hjelp av en usystematisk litteraturgjennomgang, og så langt det var mulig ble oversiktsartikler fra Cochrane benyttet.

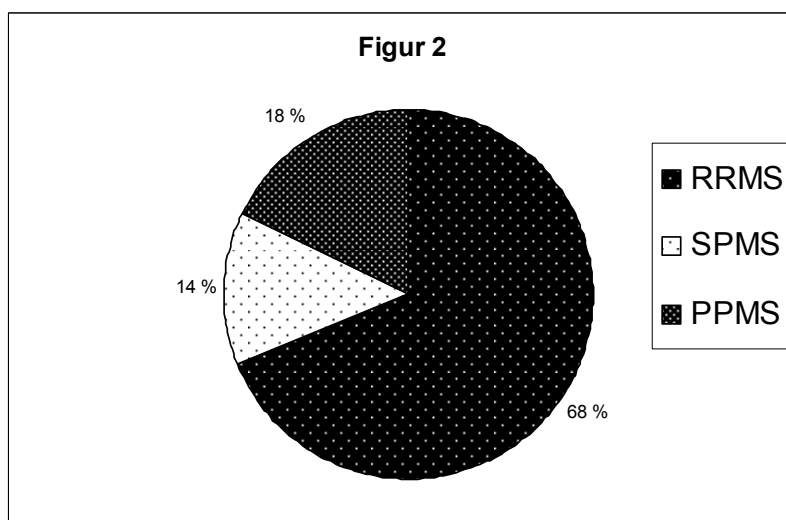
Bakgrunnsstoff om hvordan den immunomodulerende behandlingen virker ble innhentet fra to oversiktartikler om immunologien ved MS og angrepspunktene ved behandling skrevet av fremtredende eksperter innenfor området.

RESULTATER

Pasientmaterialet bestod av personer som fikk diagnose MS i perioden 1998 - 2002. Etter å ha ekskludert pasienter hvor diagnosen var usikker etter Poser kriterier var antall pasienter 193. Totalt utgjorde oppfølgingen av pasientgruppen 1409 polikliniske kontroller og 270 innleggelses ved Nevrologisk avdeling Ullevål Universitetssykehus fra diagnosetidspunkt frem til juni 2007 da registreringen ble gjort.



Figur 1: Antall pasienter med diagnostisert med MS ved UUS fra 1998-2002.



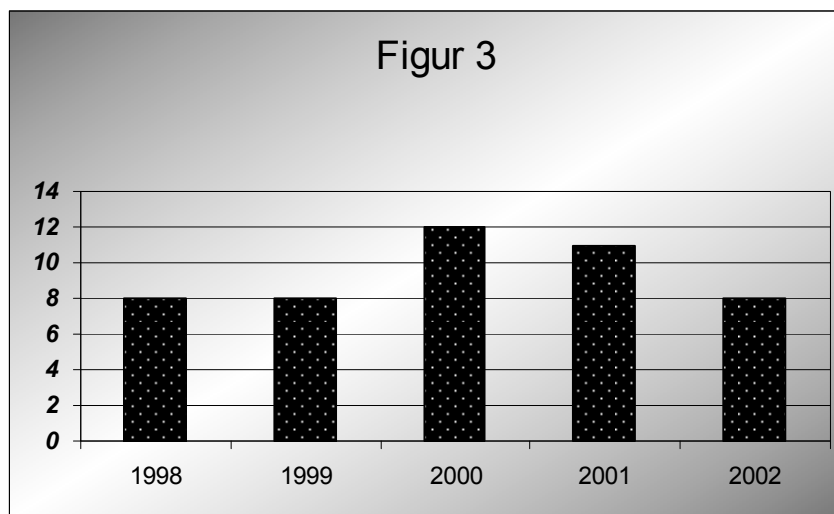
Figur 2 viser fordelingen av type MS i pasientutvalget ved inkludering av pasienter til studien. RRMS var den klart vanligste MS-varianten i pasientutvalget, med en andel på 68 %. PPMS var nest vanligst med 18% , mens 14% hadde SPMS. Denne fordelingen av type MS

passer overens med fordelingen som ble tidligere nevnt i MS populasjonen ellers. (Perkin 2002: 199)

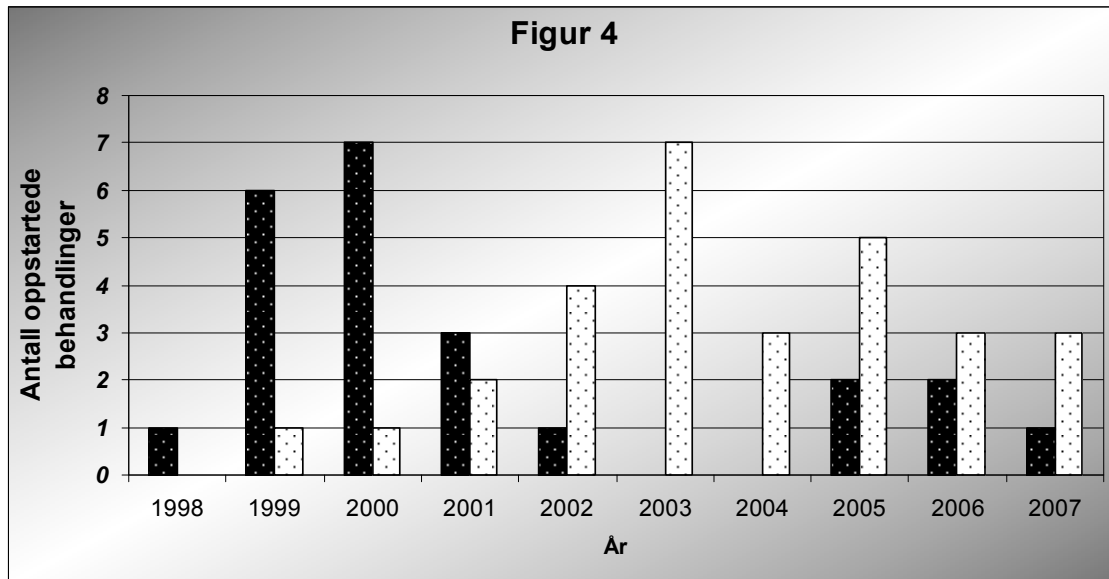
Immunomodulerende behandling

11 pasienter ble ekskludert fra denne delen av studien på grunn av manglende informasjon om behandling. Av de resterende 182 pasientene i utvalget fikk 47 pasienter (26%) immunomodulerende behandling i løpet av studieperioden.

Av disse fikk 29 (61%) GA, 17 (36%) betainterferon-1a (Rebif © og Avonex©), 7 (15%) betainterferon-1b (Betaferon ©), 3 (6%) natalizumab, 2 (4%) mitoxantrone og 2 (4%) pasienter var med i en klinisk utprøving av teriflunomide. Summen av behandlingsmodaliteter er over 100% da noen pasienter ble behandlet med mer enn et medikament.

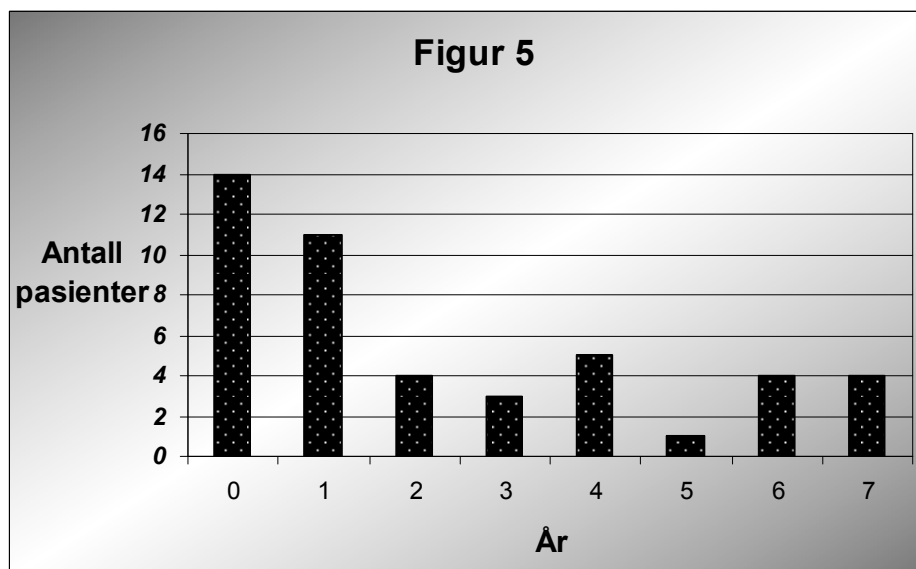


Figur 3 viser diagnostidspunktet for de pasientene som fikk behandling. Det ser ut til at antall pasienter som fikk behandling var noe høyere blant dem som fikk diagnosen i 2000 – 2002 sammenliknet med 1998 – 1999.



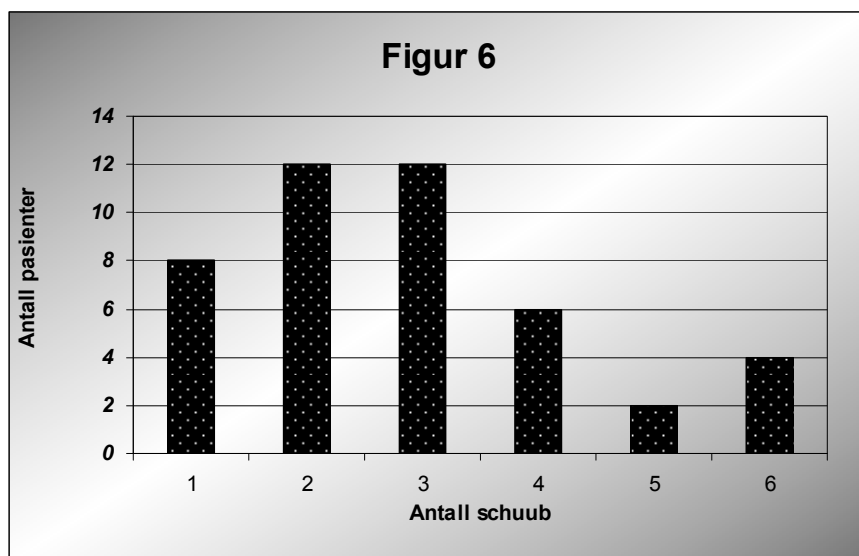
Figur 4 viser alle oppstartede betainterferon (i svart) - og GA (i hvitt) behandlinger blant pasientutvalget i studieperioden. Det var få pasienter som startet betainterferonbehandling i 1998 i forhold til de påfølgende årene. Denne type behandling dominerte rundt år 2000, mens antallet som startet opp behandling avtok mot 2003. Behandling med GA steg gradvis fra 1999 (da GA ble brukt på registreringsfritak) Flest pasienter i utvalget startet på dette medikamentet i 2003, 3 år etter registrering på det norske markedet.

Spesielt knyttet til prosjektets problemstilling var å se på sykdomsaktivitet hos de pasientene som fikk behandling. I studien ble dette kvantifisert som 1) antall schub før behandling og 2) tid fra diagnose til behandling. **Figur 5** viser tid fra diagnose til første behandling ble startet. Av figuren ser man at blant de pasientene som fikk behandling ble denne oftest startet det første året eller innen de to påfølgende år, men det er likevel noen som ikke får behandling før etter 7 år.



Figur 6 viser hvor mange pasienter som hadde henholdsvis 1 – 6 schub før behandling ble startet.. 24 pasienter (51%) hadde 2 eller 3 registrerte schub før start. Imidlertid hadde 8 (17%) pasienter kun 1 registrert schub, mens 12 (26%) hadde 4 eller flere registrerte schub før behandling.

3 pasienter manglet informasjon om schub før behandlingsstart, både i elektronisk journal og i papirjournal.



Blant pasientene med 4 eller flere registrerte schub før behandling hadde 8 pasienter disse over lengre tid, det vil si 4 år eller mer. Det vil si at pasientene hadde få schub per år og oppfylte derfor ikke kriteriene for behandling etter terapianbefalingene. 4 av pasientene i gruppen hvor behandling ble startet i lang tid etter diagnosetidspunkt, ble behandlet etter økende sykdomsaktivitet med flere schub på kort tid.

En betydelig gruppe pasienter fikk behandling i samme år, eller kort tid etter, diagnosetidspunkt. Dette er pasienter hvis sykdom karakteriseres av mange, og ofte alvorlige schub, i løpet av kort tid.

Det ble ikke registrert andre kliniske funn eller laboratoriesvar som støtter MS diagnosen der pasientene var registrert med kun 1 schub før behandling.

De behandlede pasientene utgjorde en mindre gruppe (47 pasienter) enn de uten behandling (135 pasienter). Dette er inkludert både pasienter med RRMS og pasienter med SPMS i 2006. Selv om gruppen med immunomodulerende behandling var en mindre gruppe hadde disse pasientene likevel 169 av 386 (44%) av de registrerte schubene. Av disse ble 79 (47%) behandlet med steroider, enten per os (p.o.) eller intravenøst (i.v.). Schubene utgjorde i tillegg 66% (79 schub) av alle steroidbehandlede schub (119) i pasientutvalget, det vil si både blant behandlede og ubehandlede pasienter.

Bivirkninger

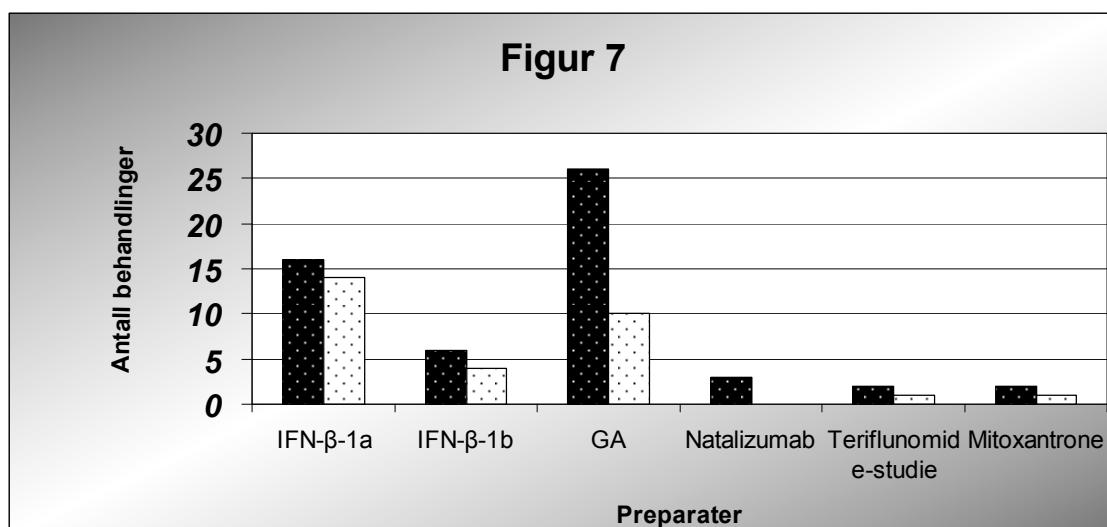
I studien ble pasientenes opplevde bivirkninger subklassifisert i gruppene ”generaliserte” og ”lokale”. De generaliserte var av systemisk karakter og de vanligste var influensafølelse, smerter, hårtap og kvalme. Bivirkninger av psykiatrisk karakter, depresjon og psykotisk gjennombrudd, ble inkludert i ”generaliserte”. Lokale bivirkninger refererer til plager fra innstikksted som hevelse, rubor, smerter og subcutan nekrose.

Kilden til registrering av bivirkninger var journalnotatene. Resultatene reflekterer altså pasientenes (og eventuelt behandlers) subjektive opplevelse av bivirkningene.

Tabell 1: Bivirkninger			
	Totalt	Betainterferoner	GA
Ingen	17%		
Lokale	26%	33%	67%
Generaliserte	38%	67%	33%
Begge	19%		

Tabell 1 viser hvor utbredt bivirkninger av den immunomodulerende behandlingen var som helhet og hva slags bivirkninger pasientene opplevde ved de to vanligste preparattypene.. Ved behandling med betainterferonene var bivirkninger subklassifisert til ”generaliserte”, da spesielt influensafølelse, vanligst. Ved behandling med GA opplevde flertallet av pasientene ”lokale” bivirkninger.

Seponering

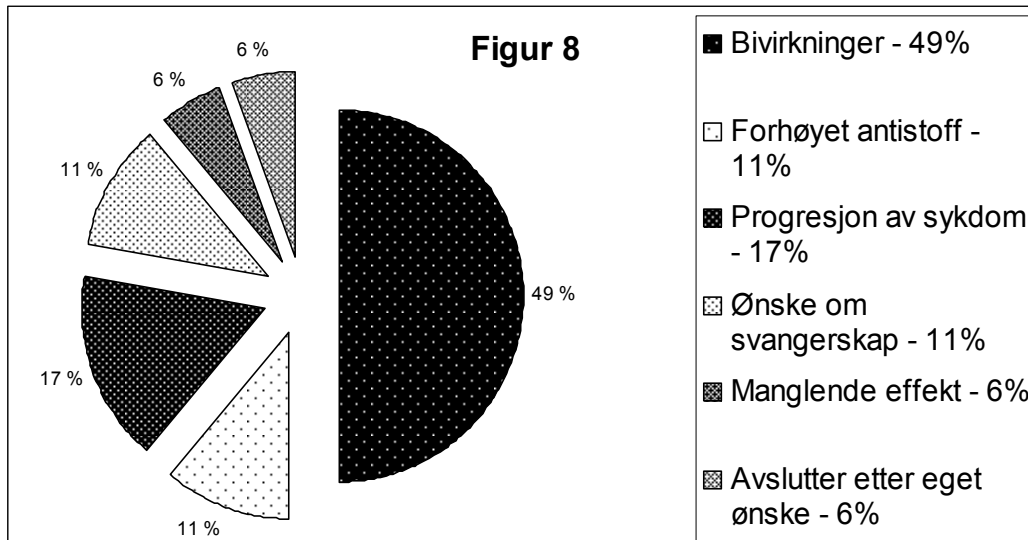


Figur 7 viser oppstart (i svart) og seponering (i hvitt) av alle medikamenter som ble brukt i løpet av studieperioden. IFN-β-1a er betainterferoner av typen 1a (Rebif © eller Avonex©). IFN-β-1b er betainterferoner av typen 1b (Betaferon©). 5 av de oppstartede behandlingene er ikke tatt med i denne figuren, da opplysninger om eventuell seponering manglet på grunn av skifte av oppfølgingssted (3 pasienter), flytting (1 pasient) eller ukjent oppfølging (siste registrerte kontakt UUS 2003).

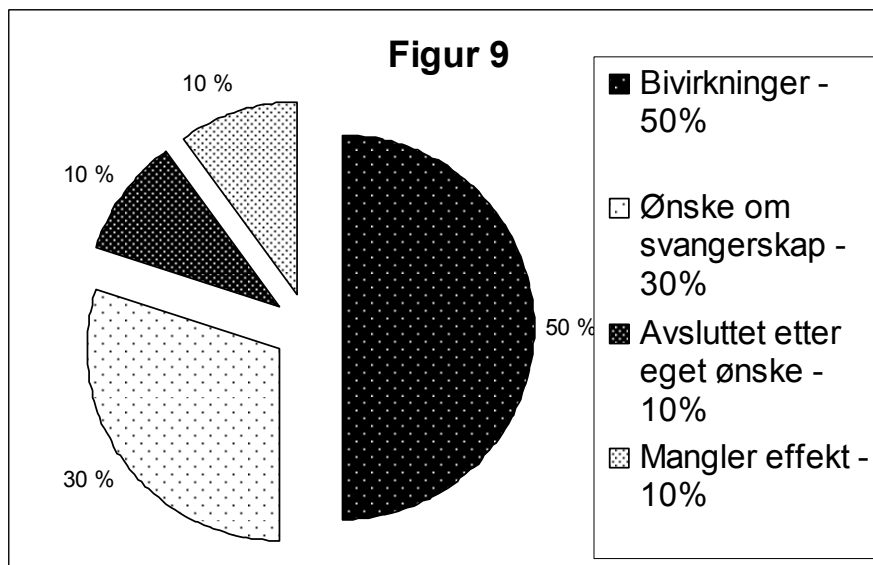
GA var, som tidligere nevnt, det vanligst brukte immunomodulerende medikamentet i pasientutvalget. Figur 7 viser at blant pasientene i utvalget ble GA i tillegg seponert i under halvparten av de behandlede tilfellene før juni 2007. Betainterferon-medikamentene ble oftere seponert.

I løpet av studieperioden byttet 9 (19%) av 47 pasienter, direkte over til et annet preparat. Seks pasienter byttet fra betainterferon til GA, en pasient byttet fra betainterferon-1b til betainterferon 1-a og to pasienter byttet til Natalizumab fra henholdsvis betainterferon-1b og teriflunomidestudien.

Betainterferoner og GA var de vanligste medikamenttypene, og sto for nærmere 90% av behandlingene ved UUS. Videre resultater er derfor konsentrert til disse medikamentene.



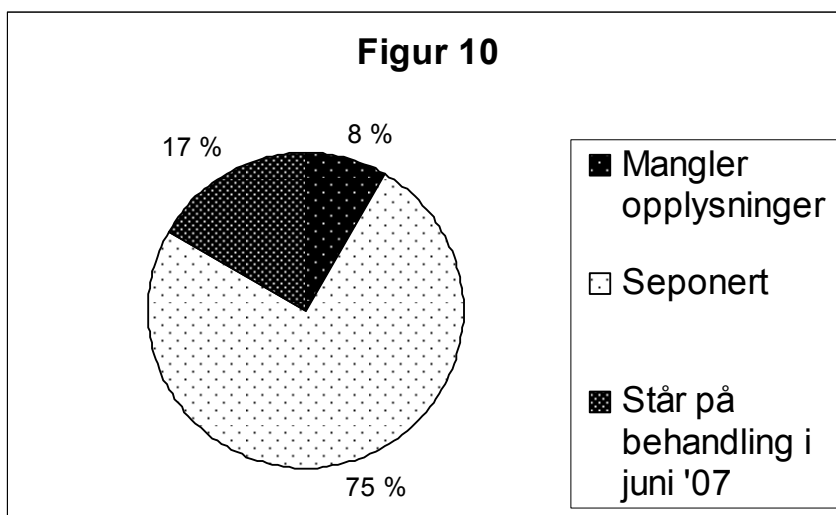
Figur 8 viser oppgitt årsak til seponering av behandling med betainterferoner.



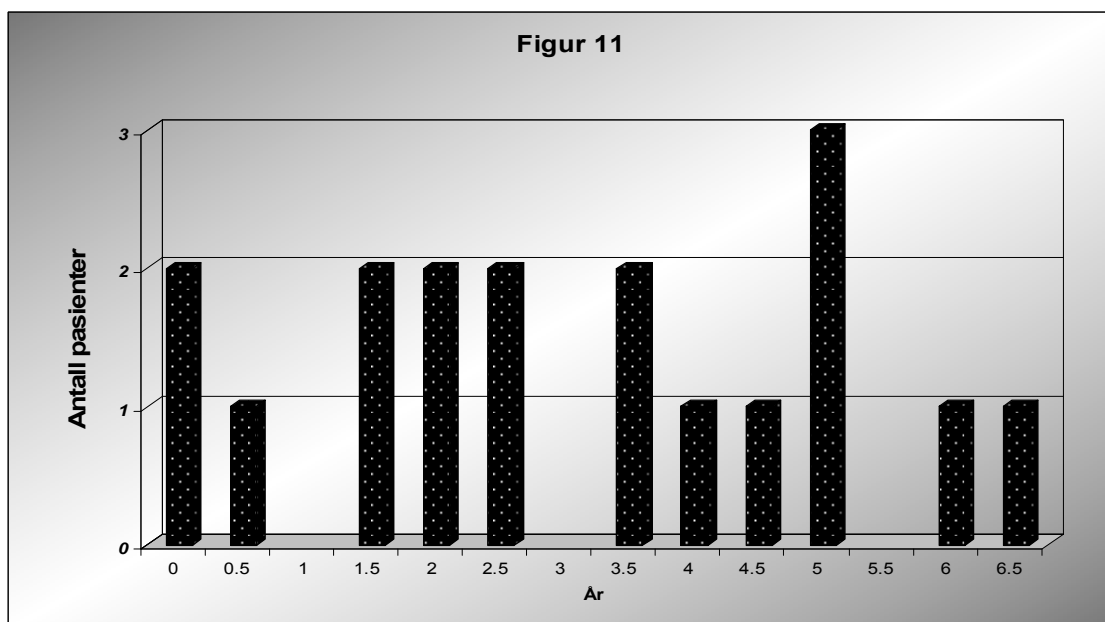
Figur 9 viser oppgitt årsak til seponering av behandling med GA.

De to vanligste årsakene til seponering av betainterferoner og GA var at pasienten opplevde bivirkninger av medikamentet eller hadde et ønske om svangerskap. Progresjon av sykdom var en annen seponeringsårsak, det vil si at pasienten konverterte fra RRMS til SPMS. Medikamentet ble også seponert etter pasientens eget initiativ og ønske, for eksempel ble det nevnt i journalnotatene at pasientene opplevde de gjentatte injeksjonene som en belastning. Ved behandling med betainterferoner var utvikling av NAB en seponeringsårsak. I tillegg var det noen pasienter som opplevde manglende effekt av behandlingen, det vil si at disse fortsatte å ha mange eller alvorlige schub til tross for behandling.

Interferon behandling



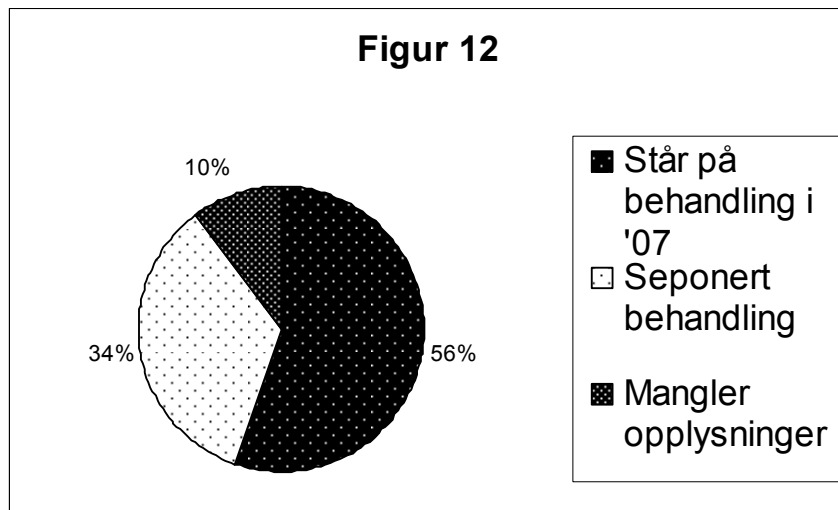
Figur 10 viser status for betainterferon behandling i pasientutvalget juni 2007. Flertallet av de startede behandlingene (75%) var seponert da studien ble utført i juni 2007. 17% var fortsatt under behandling med betainterferoner og den gjennomsnittlige behandlingstiden av disse pasientene i 2007 var 3,5 år, med spredning fra 0-7 år. For 8% av pasientene med registrert oppstart av betainterferonbehandling forelå det utilstrekkelig informasjon om forløp av behandling. Dette skyldtes at pasientene ble fulgt opp utenfor UUS (1 pasient flyttet, 1 pasient følges opp ved annen institusjon).



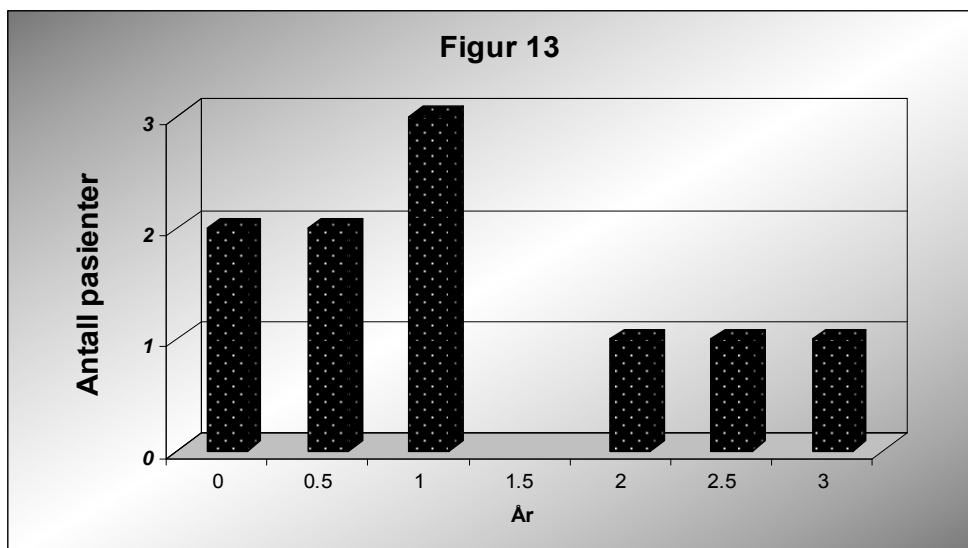
Figur 11 viser tid fra oppstart til seponering av betainterferonbehandling, avrundet til nærmeste halvår. Det er vid spredning i behandlingsvarigheten fra et par måneder (0 år) til 6

og et halvt år. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for seponert betainterferonbehandling er 3,1 år.

Glatiramer acetat behandling



Figur 12 viser status for GA- behandling i pasientutvalget juni 2007. Den største delen av pasientene hvor behandling med GA var startet ble fortsatt behandlet med dette medikamentet da studien ble utført i juni 2007. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet per juni 2007 av pasientene som fremdeles sto på GA var 3,0 år, med spredning fra 0-8 år. 10% hadde utilstrekkelig informasjon om forløp av behandling. Dette skyldtes igjen at pasientene ble fulgt opp utenfor UUS (2 pasienter følges opp ved annen institusjon i Oslo) eller ukjent oppfølging (1 pasient).



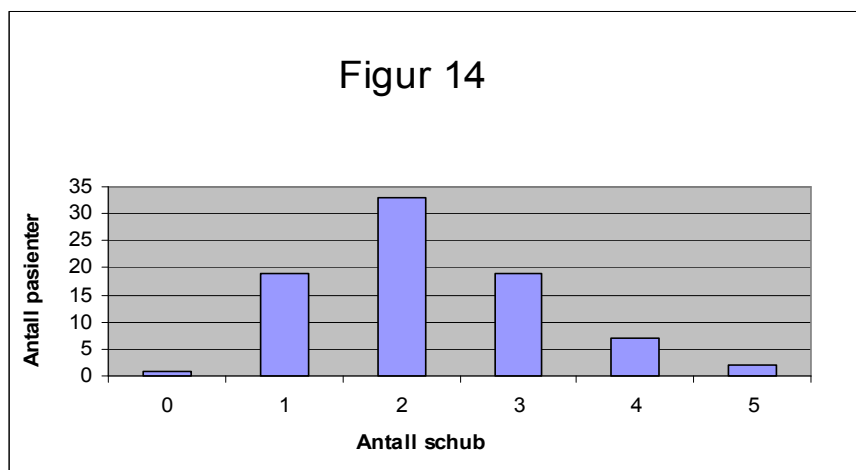
Figur 13 viser tid fra oppstart til seponering av GA behandling i år. Noen pasienter har en behandlingsvarighet på under et halvt år (0 år), mens den lengste behandlingsvarigheten i pasientutvalget er 3 år. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet ved seponering av GA er 1,2 år.

Ubehandlede pasienter - sykdomstype

74% av pasientutvalget fikk ikke immunomodulerende behandling. Av disse pasientene hadde 61% RRMS, 14% SPMS mens 25% hadde PPMS. Av de 147 pasientene i utvalget med RRMS eller SPMS var 101 (69%) ubehandlede.

Av pasientene med RRMS ved inklusjon (132) var det 82 (62%) som ikke fikk immunomodulerende behandling.

Ubehandlede pasienter - sykdomsaktivitet



Figur 14 viser antall ubehandlede RRMS og SPMS pasienter med 1 – 5 schub i studieperioden. I pasientutvalget hadde flertallet av pasientene med RRMS uten behandling 1 – 3 schub i 9 års perioden, men det var også noen med 4 og 5 schub.

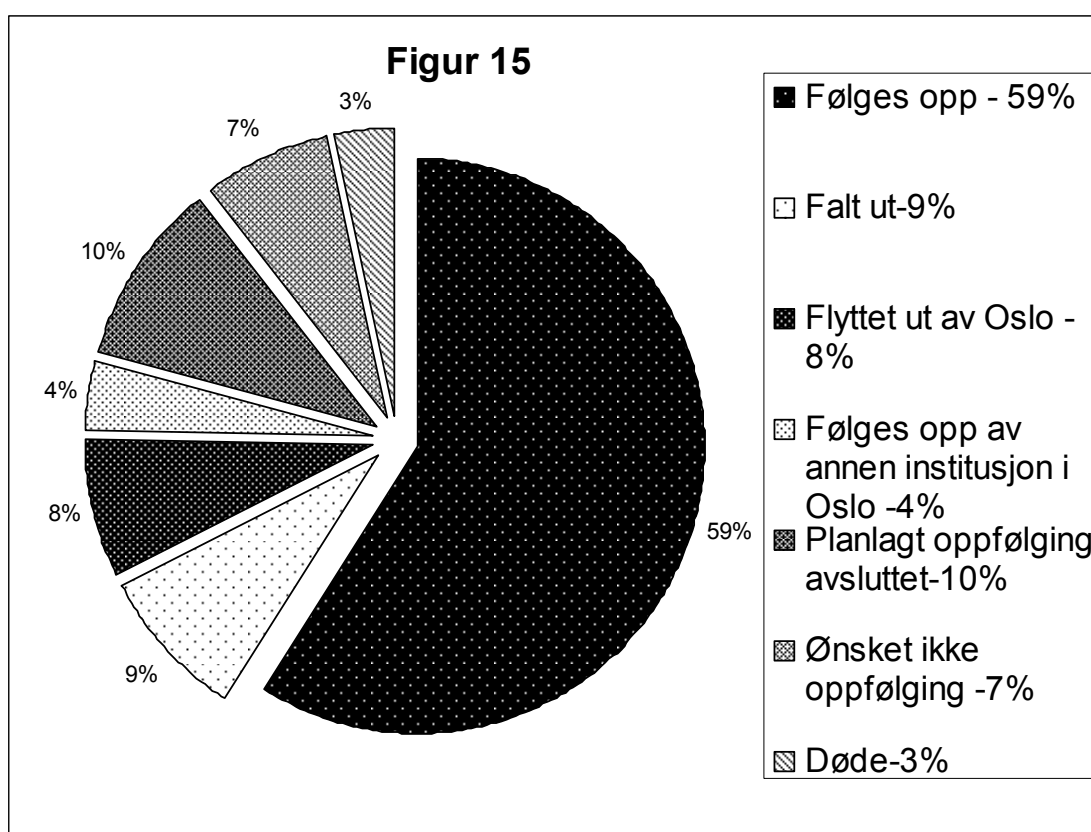
Av pasientene med RRMS og SPMS uten immunomodulerende behandling hadde 22 (22%) ingen schub de to første årene etter diagnosetidspunktet, 58 (57%) 1 schub, mens 21 (21%) hadde 2 eller flere schub. Totalt hadde 28 (28%) pasienter 2 eller flere schub i løpet av en toårsperiode uten at det ble startet immunomodulerende behandling.

36 pasienter (36%) med RRMS og 2 (2%) pasienter med SPMS uten behandling hadde objektiv behandlingsindikasjon, dvs 2-3 schub i løpet av 2-3 år. Av disse hadde 23 pasienter motoriske schub, dvs anfallsvis forverring med motoriske utfall av mild til alvorlig grad, ved eller etter diagnosetidspunktet. 15 pasienter av disse 23 hadde lette motoriske symptomer, eksempel lett kraftsvikt eller lette styringsvansker. 8 pasienter hadde imidlertid mer alvorlige

symptomer som facialispårese, markert redusert gangfunksjon, i tillegg er det beskrevet hemipårese hos 2 av disse pasientene.

Pasientgruppen med RRMS og SPMS uten immunomodulerende behandling hadde, i løpet av hele studieperioden, 217 schub. Av disse schubene ble 40 (18%) behandlet med steroider p.o eller i.v. Dette utgjorde 34% av alle steroidbehandlede schub i pasientutvalget.

Pasientoppfølging



Figur 15 viser status for oppfølging av pasientutvalget ved neurologisk avdeling UUS per juni 2007. 16 (9%) av alle pasientene i utvalget falt ut av oppfølgingen. Med falt ut menes at pasientene ikke har vært innkalt til polikliniske kontroller og at det ikke foreligger kontaktinformasjon ved neurologisk poliklinikk i løpet av det siste 1 og et halvt år. Hos 20 (10%) ble planlagt regelmessig oppfølging ved UUS avsluttet, det vil si en beslutning tatt av behandler og pasient i fellesskap, vanligvis med en avtale om at pasienten selv tok kontakt ved ny sykdomsaktivitet og behov ellers. 14 (8%) av pasientene flyttet ut av Oslo og ble fulgt opp ved sitt nye regionale sykehus, mens 7 (4%) ønsket ikke oppfølging ved UUS, men ble fulgt opp av en annen institusjon i Oslo eller omegn. Eksempler på disse institusjonene er Rikshospitalet, privatpraktiserende neurolog eller Akershus Universitetssykehus. 13 (7%) av

pasientene ønsket selv ikke oppfølging uttrykt ved avbud til time uten ny avtale eller beskjed til behandler. I løpet av studieperioden døde 6 (3%) av pasientene i utvalget. Ingen av pasientene som døde hadde brukt immunomodulerende behandling. Av de døde pasientene var det 1 med RRMS, 2 med SPMS og 3 med PPMS. Dødsårsaker var ikke tilgjengelig i denne studien

Gruppen med pasienter som, av en av de overnevnte grunner, var utenfor regelmessig oppfølging, kan potensielt inneholde pasienter som oppfylte indikasjonene for behandling. For å identifisere slike pasienter ble fordelingen av sykdomstype i de overnevnte gruppene hvor pasientene hadde falt ut av oppfølging, ikke ønsket oppfølging eller ikke planlagt oppfølging, nærmere undersøkt.

Blant pasientene i utvalget med RRMS hadde 12 pasienter (15%) falt ut, blant pasienter med SPMS hadde 1 pasient (5%) falt ut og blant pasienter med PPMS hadde 3 pasienter (9%) falt ut. Av alle pasientene med RRMS var det 15 pasienter (18%) der planlagt oppfølging ble avsluttet, av alle pasienter med SPMS var det 1 pasient (5%) der planlagt oppfølging ble avsluttet og blant alle pasienter med PPMS var det 4 pasienter (12%) der planlagt oppfølging ble avsluttet. Blant alle pasientene med RRMS var det 6 pasienter (7 %) uten ønsket oppfølging, blant de med SPMS var det 4 pasienter (21%) uten ønsket oppfølging og blant pasientene med PPMS var det 2 (6 %) uten ønsket oppfølging. Prosentandelene er regnet i forhold til antallet uten behandling innenfor de ulike sykdomstypene. Det vil altså si at 40% av alle RRMS uten behandling var utenfor regelmessig oppfølging.

Pasientene med RRMS uten regelmessig oppfølging hadde gjennomsnittlig 2,2 schub før de falt ut. Gjennomsnittlig tid siden siste kontroll, i juni 2007, hos disse pasientene var 3 år, med spredning på 1,5-5 år. 1 pasient falt ut av oppfølgingen i en sykdomsperiode da behandling kunne vært indisert. 3 pasienter falt ut tidlig i forløpet, det vil si innen 3 år etter diagnose og innen 1 år etter siste schub.

En pasient med diagnosetidspunkt i 1999 ble beskrevet med dropfot i 2002 og schub med blant annet kraftløshet i høyre overekstremitet i 1999. Denne faller ut i perioden 2004 til 2007.

En annen pasient med diagnosetidspunkt i 2000 ble beskrevet schub med ataxi i 1999, kraftsvikt i overekstremitet i juni 2000 og urgeinkontinens i tillegg til kraftsvikt i underekstremitet august 2001. Denne pasienten ble ikke fulgt opp i perioden 2002 – 2006 etter at pasienten selv meldte avbud i 2003.

En tredje pasient med diagnosetidspunkt i 1998 hvor et alvorlig schub ble beskrevet fra før diagnosetidspunktet, i 1996, etterfulgt av 2 sensoriske schub i 1997, ble regelmessig oppfølging avsluttet i 1998.

DISKUSJON

Behandlingsfrekvenser

Resultatene fra pasientmaterialet fra UUS viste at behandlingsfrekvensen her var 26%. Dette er høyere enn det Torkildsen et al fant for Oslo i 2006 (15%). Det er flere mulige forklaringer for dette funnet, en av de mest vesentlige er forskjellen i studietyper mellom studien fra UUS og Torkildsen et al 2007. Behandlingsfrekvensen fra UUS ble beregnet etter retrospektiv oppfølging av en pasientkohort fra de første fikk diagnosen i 1998 til juni 2007, mens Torkildsen et al fulgte sin pasientkohort fra januar til juni 2006. En studieperiode på 9 år gir et annet bilde av hvor mange pasienter i Oslo som mottok immunomodulerende behandling.

Et annet vesentlig poeng er at behandlingsfrekvensen fra UUS er beregnet utifra i hvilken grad behandling ble startet i løpet av perioden, ikke hvor mange pasienter som stod på behandling ved et gitt tidspunkt. Behandlingsfrekvensen funnet av Torkildsen et al fremstår derfor kunstig lav i forhold til behandlingsfrekvensen fra UUS fordi den ble beregnet utifra pågående behandlinger med immunomodulerende behandling i den nevnte perioden. Resultatene fra UUS viser at 30 (55%) av de oppstartede behandlingene seponeres. Antallet pasienter som står på behandlingen til enhver tid kan derfor antas å være lavere enn antallet som faktisk har forsøkt behandlingen.

Videre er det mulig at forskjellen i behandlingsfrekvensene skyldes tilfeldigheter ved at færre pasienter fikk behandling i begynnelsen av 2006 i forhold til ellers. Vi ser av figur 4 at færre pasienter i vår studie fikk denne type behandling mot 2006 og 2007. Imidlertid viser studien fra UUS at oppstart av behandling som regel skjer tidlig i forløpet, det vil si i løpet av de første årene etter diagnose. Pasientutvalget, hvor MS diagnose ble satt i 1998 – 2002, kan derfor ikke si noe sikkert om den totale behandlingsfrekvensen i 2006.

Pasientutvalget fra UUS fikk MS diagnose på et tidspunkt da den immunomodulerende behandlingen var ny i bruk. Dette kan tenkes å slå ut på to ulike måter i behandlingsfrekvensen i pasientutvalget. Behandlerne kan ha vært skeptiske til de nye og dyre medikamentene og dermed ha utøvd en restriktiv utskrivningspraksis av disse medikamentene. Det andre alternativet er at en anså medikamentene som nye og lovende og har vært liberale med hvem som fikk behandling. Resultatene fra UUS kan tyde på at behandlerne var ivrige med å prøve ut behandlingen i studieperioden. Mange starter behandling med betainterferonene i 1998 til tross for at disse preparatene er nye på markedet og GA, som registreres i 2000, ser ut til å ta over for betainterferonene i årene etter dette. (figur 4) Slik det fremkommer i materialet kan det altså se ut som det var en endring av foretrukket førstevalgspreparat til fordel for GA. Sammenlikning med tall fra Reseptregisteret (Reseptregisteret, 2008) støtter dette ved at antall pasienter behandlet med GA i forhold til betainterferoner var mye høyere i materialet fra UUS. Imidlertid ser denne forskjellen ut til å utjevnes mot 2007.

Figur 14 og resultatene fra statistikken rundt sykdomsaktiviteten hos de pasientene som ikke ble behandlet forsøker å gi svar på om det var noen i denne gruppen hvor behandling faktisk var indisert. 36% av ubehandlede RRMS pasientene oppfylte rent objektivt terapianbefalingene med 2-3 schub i løpet av 2-3 år. Informasjon fra journalene og det faktum at kun 18% av schubene i denne gruppen ble steroidbehandlet tyder imidlertid på at

dette var en gruppe preget av mild sykdomsaktivitet. I denne sammenhengen kan det være interessant å sammenlikne med sykdomsaktivitet hos pasientgruppen som ble behandlet. Når det gjelder alvorlighetsgraden av schubene i denne gruppen viser tallene at de som fikk immunomodulerende behandling både hadde flere schub per pasient og langt flere alvorlige schub, uttrykt ved hyppigere steroidbehandling, enn de som ikke fikk immunomodulerende behandling. 47% av alle schub blant disse pasientene ble behandlet med steroider. Altså synes denne gruppen å ha en mer alvorlig sykdomsform, med hyppigere og flere behandlingstrengende schub, enn de som ikke fikk behandling.

Selv om pasientene med ubehandlet RRMS som gruppe så ut til å ha mildere sykdomsaktivitet enn gruppen som ble behandlet fantes det unntak. Etter gjennomgang av journalnotatene så det ut til at 8 pasienter fra gruppen med ubehandlet RRMS hadde hatt schub av mer alvorlig karakter. Det var imidlertid vanskelig å vurdere i ettertid og utifra journalnotatene hva bakgrunnen var for at disse pasientene ikke fikk behandling.

Bivirkninger

Tabell 1 viser pasientens (og behandlerens) subjektive opplevelse av bivirkninger av preparatene. De angitte bivirkninger ble ikke kontrollert opp mot bivirkninger registrert av legemiddeltilsynet eller vist statistisk signifikant i studier.

Resultatene fra studien kan tyde på at det er en klar forskjell i type bivirkninger ved betainterferonbehandling og behandling med GA. Pasienter behandlet med betainterferoner var hyppigere plaget av bivirkninger subklassifisert ”generaliserte”. Pasienter behandlet med GA var mest plaget av bivirkninger fra innstikkssted.

Materialet fra UUS viser imidlertid at det var like mange prosent som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger både ved betainterferonbehandling (49% av alle seponerte behandlinger) og GA behandling (50% av alle seponerte behandlinger). Dette kan tyde på at pasientene opplevde å være like plaget av bivirkningene, uavhengig av type medikament og type bivirkninger.

Seponering

Seponeringsfrekvensen av den immunomodulerende behandling i pasientutvalget var 55% i løpet av studieperioden. Antall seponerte behandlinger var 30 av 55 oppstartede behandlinger med kjent forløp. For å få et bedre inntrykk av denne seponeringsfrekvensen ble resultatet fra studien ved UUS sammenliknet med andre erfaringer med immunomodulerende behandling utenfor kliniske utprøvinger. En studie, utført av Tremlett et al, fulgte en pasientkohort med diagnosen MS fra Sør-Tasmania fra januar 2002 til april 2005. Denne studien viste at 27 av 97 (27,8%) pasienter avsluttet immunomodulerende behandling i løpet av oppfølgingsperioden på nesten 3,5 år. Tilbery et al utførte en studie med 475 MS-pasienter fra Brasil mellom mai 1997 og juni 2003. Av disse fikk 390 pasienter, RRMS eller SPMS med schub, immunomodulerende behandling. I studien fra Brasil gjennomførte 305 (78,2%) pasienter ett år med behandling, mens 66 (17%) pasienter fullførte 5 års behandling. Begge disse studiene hadde kortere oppfølgingstid enn studien ved UUS og det var derfor ikke mulig å sammenlikne tallene direkte. Forskjellen i utregning av resultatene gjorde også tallene

vanskelig å sammenlikne. De to studiene regnet antall pasienter som sto på et medikament ved starten av studien, mens studien ved UUS undersøkte immunomodulerende behandling hos en pasientkohort definert utifra diagnosetidspunkt. Man kan derfor ikke, utifra denne sammenlikningen, trekke en konklusjon om seponeringsfrekvensen faktisk er høyere ved UUS.

Figur 11 og 13 viser tid fra oppstart til seponering av interferon og GA i tidsrommet 1998 til 2007 i pasientutvalget. Av figurene fremstår tid til seponering, altså varighet av behandling, lenger for betainterferon enn for GA. Figur 11 viser at enkelte pasienter har stått på interferon i opp til 7 år før seponering. Figur 13, derimot, viser at den lengste tiden før seponering av GA-behandling var 3 år. Den gjennomsnittlige forskjellen i tid fra oppstart til seponering var 1,9 år.

Likevel var flere behandlinger med betainterferon (75% av oppstartede behandlinger) seponert enn behandlinger med GA (34% av oppstartede behandlinger) i juni 2007. Dette kan skyldes at GA var nyere på markedet enn betainterferoner. Resultatene tyder på at pasientene som ble behandlet med GA hadde brukt dette medikamentet i kortere tid. Forskjellene i tid for oppstart av de ulike behandlingene (figur 4) viser en generelt senere oppstart av behandling med GA enn med betainterferoner, noe som støtter poenget med at forskjellen i antall seponerte behandlinger i juni 2007 skyldtes at GA var nyere på markedet.

Det ble startet opp langt flere behandlinger med GA enn med betainterferoner fra og med 2002. Fra 2003 ble det startet opp 21 behandlinger med GA og 5 behandlinger med betainterferon i pasientutvalget ved. 12 av de 16 pasientene som stod på GA i 2007 var blant disse 21 oppstartede behandlingene. Bytte av preparater bidro også til dette fenomenet, da 6 av de 9 pasientene i utvalget som byttet behandling skiftet til GA fra et betainterferonpreparat. Dette kan altså forklare den høye andelen pasienter som var under behandling med GA i 2007. Den tidligere nevnte studien til Tremlett et al støtter dette. Denne studien var fra 2002 til 2005, da GA var registrert for bruk. Resultatene her viste ingen signifikant forskjell i seponeringsfrekvens mellom betainterferoner og GA, til tross for at det her var færre pasienter som ble behandlet med GA enn med betainterferon, i motsetning til i studien ved UUS.

Det kan imidlertid ikke utelukkes at det også finnes andre årsaker til den store forskjellen i antall seponeringer. Andre årsaker kan være at pasientene faktisk hadde bedre effekt eller at de hadde mindre plagsomme bivirkninger med dette preparatet.

Pasientoppfølging

Resultatene viste at 40% av RRMS uten behandling var utenfor det regelmessige oppfølgingsopplegget ved nevrologisk avdeling UUS. Dette tallet inkluderer de pasientene som ufrivillig falt ut av oppfølgingen og dermed har ukjent sykdomsforløp. Pasientene registrert som falt ut har ikke blitt innkalt av avdelingen til regelmessig kontroll, men de har heller ikke tatt initiativ til å bestille time. Dette kan være en heterogen gruppe og det er vanskelig å si noe om årsak til at de ikke har kommet tilbake i oppfølgingsopplegget. Potensielt er dette en gruppe pasienter med oppfylte indikasjoner for behandling, men som ikke blir vurdert av behandler for behandlingsoppstart. Studien viste at det var en pasient med oppfylte indikasjoner for behandling på det tidspunktet da vedkommende falt ut av oppfølging. I tillegg var det 3 pasienter som falt ut tidlig i sykdomsforløpet, det vil si innen 3 år etter diagnosetidspunkt og i en periode hvor regelmessig oppfølging er viktig. Resultatene

fra UUS, så vel som andre studier, viser at behandling som regel startes i løpet av de første årene etter diagnose.

I pasientgruppen uten ønsket oppfølging var det klart en større prosentandel av dem med SPMS. Det er lett å tenke seg at at dette kan skyldes at man har å lite å tilby med tanke på behandling til disse pasientene og kanskje en følelse av at de har lite nytte av polikliniske timer ved nevrologisk avdeling.

I gruppen hvor det ikke er planlagt oppfølging var det pasientene med RRMS som dominerte. Dette er en gruppe hvor behandler spilte en vesentlig rolle i avgjørelsen om oppfølging. Potensielt var avgjørelsen derfor et uttrykk for at dette var en pasientgruppe med lav sykdomsaktivitet og et benignt forløp, hvor behandling ikke var indisert, og hvor oppfølging i poliklinikken ikke ble oppfattet som så aktuelt. Hos 3 av 15 av disse pasientene var det spesifisert i journalen et mildt forløp av MS. Spørsmålet er da om de resterende 12 pasientene også hadde et mildt forløp uten at dette ble dokumentert i samme grad eller om det fantes andre faktorer som var årsaken til avsluttet oppfølging. Studien ved UUS har ikke sett på tid fra pasientene fikk diagnosen til avgjørelsen om ikke planlagt oppfølging ble avsluttet. Under disse forutsetningene er det derfor vanskelig å si noe bestemt om avveielser og pasientens sykdomsaktivitet før avgjørelsen. Det kan tenkes at oppfølging avsluttes for tidlig i forhold til å kunne avgjøre om pasientens sykdomsform er så mild at regelmessig oppfølging faktisk ikke er indisert. Et annet spørsmål er om pasienten tar kontakt selv ved behov, slik pasient og behandler avtalte i gruppen der planlagt oppfølging ble avsluttet. Dette poenget gjelder også for gruppen med RRMS som ikke ønsket oppfølging. Rent hypotetisk kan det derfor finnes pasienter også i disse to gruppene som skulle og kunne fått behandling.

Kilde til informasjon

Studiens primære kilde til informasjon om pasientene var journalnotater. Spørsmålet en kan stille er om dette var dokumentasjon god nok. Spesielt med tanke på beskrivelse av sykdomsaktivitet er studien avhengig av at behandler har dokumentert nøye for at tallene skal være korrekte. Foreksempel med tanke på de pasientene som rent objektivt oppfylder terapianbefalningenes retningslinjer var det viktig å vite nøyaktig hvor mange schub en pasient har hatt, hvordan disse artet seg og eventuelle overveielser eller grunner (kontraindikasjoner) til at pasienten ikke hadde mottatt behandling. På den annen side kan man stille spørsmål til i hvilken grad pasienter har fortalt behandler om sykdomsaktivitet som kan ha vært relevant for denne studien. Resultatene fra studien vil dermed være minimumstall for hvilken sykdomsaktivitet pasientene opplever og at den reelle sykdomsaktiviteten egentlig var høyere.

KONKLUSJON

Denne studien kan ikke si noe sikkert om behandlingsfrekvensen av MS med immunomodulerende behandling i juni 2007 på grunn av den avgrensede pasientkohorten etter diagnoseår. Den viser imidlertid at terapianbefalningene fra SLK ser ut til å følges ved UUS. Det finnes imidlertid ubehandlede pasienttilfeller der det ser ut til behandling var indisert, men disse gjør sannsynligvis ikke utslag på statistikken.

40% av pasientene med ubehandlet RRMS følges ikke regelmessig opp og det er vanskelig å si noe om antallet pasienter i denne gruppen der behandling ville vært indisert.

Andelen av pasientene som seponerte behandling på grunn av bivirkninger var lik for de to vanligste medikamentene i utvalget, GA og betainterferoner. Begge grupper fremstår derfor å ha vært like plaget, til tross for at de opplevde ulike former for bivirkninger.

Resultatene fra pasientmaterialet kan ikke si noe sikkert om seponeringsfrekvensen ved UUS for de to typene medikamenter. Dette skyldes hovedsaklig at GA kom inn som behandling midt i studieperioden og behandling av denne typen ble startet opp på et senere tidspunkt enn betainterferon. Det er imidlertid ingen tegn til at den økte bruken av GA øker seponeringsfrekvensen på grunn av bivirkninger.

Vedlegg 1

Identifikasjonsnr	
--------------------------	--

1. Type MS	
Relapse remitting (RRMS)	
Sekundær progressiv (SPMS)	
Primær progressiv (PPMS)	

2. Sykdomsaktivitet	
Antall schub totalt	
Antall innleggelser pga MS-schub	
Antall schub behandlet med perorale steroider	
Antall schub behandlet med intravenøse steroider	

3. Oppfølging nevrologisk avdeling	
Antall kontroller nevro.pol.	
Antall innleggelser nevro.avd.	
Antall kontakt med MS-sykepleier	
Har ikke hatt kontakt med nevro.avd. (pas. fra Oslo)	

4. Immunmodulerende behandling			
a) Ja		b) Nei	
Type behandling gitt		Har pas. falt ut av oppfølging ved nevro.avd.?	
Årsak bytte preparat		Sykdomsform	
		Sykdomsaktivitet (antall shub)	
Bivirkninger			
Antistoffer (ved interferonbruk)			
Leukocyttall (ved interferonbruk)			

REFERANSER

- Behandlingsrekommandation: Behandling multipel skleros. Lakemedelsverket. 2000
- Bogen B and Munthe LA. Immunologi. ISBN 82-518-3875-4. Universitetsforlaget 2002, pp 90-94.
- Celius E G, Vandvik B: Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 463 – 469
- Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006264. DOI: 10.1002/14651858.CD006264.pub2.
- Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L: Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005278. DOI: 10.1002/14651858.CD005278.pub3
- DeAngelis T, Lublin F. Multiple sclerosis: New treatment and emerging therapeutic targets. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21; 261-271
- Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2004
- Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP: Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature*. 2006, Vol 2 No 4:201-9
- Hestvik ALK, Skorstad G, Price DA, Vartdal F, Holmøy T: Multiple sclerosis: glatiramer acetat induces anti-inflammatory T cells in the cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2008;14:749-758
- Holmøy T: Immunopathogenesis of multiple sclerosis: concepts and controversies. *Acta Neurol Scand* 2007, 115: 39 – 45
- Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Gomi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No: CD002127. DOI:10.2002/14561858.CD002127.pub2.
- McFarland H F, Martin R: Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology* 2007 Vol 8 No 9: 913 – 919
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Musch B, Schwid S, Uitdehaag BMJ; On behalf of the REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) study

group. Presented at the 23d congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, Prague, 11.-14.10, 2007.

Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2007; 6; 903-912.

MS-disease modifying therapies in Canada, Multiple sclerosis society of Canada, Health Canada. 2007

Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004678. DOI: 10.1002/14651858.CD004678

Perkin G. D: *Neurology*. ISBN 0-723-43208-2, MOSBY 2002, p 199

Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D H, Phillips J T, Lublin F D, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara M A and Sandrock A W. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354: 899-910.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227-231

Reseptregisteret, 2004-2007. "statistikk fra reseptregisteret", 30.09.08.
www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx

Rice G PA, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Fillippini G: Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. DOI: 10.1002/14651858.CD002002.

Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A, Confavreux C, Galetta S L, Radue E W, Lublin F D, Weinstock-Guttman B, Wynn D R, Lynn F, Panzara M A and Sandrock A W. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:911-23

Smestad C, Sandvik L, Holmøy T, Harbo H F, Celius E G: Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J Neurol*. 2008;255(1):49-55.

Terapianbefaling: Behandling av multipel sklerose. Statens Legemiddelkontroll. 2000 -2001

Tilbery CP, Mendes MF, Santos de Oliveira BE, Thomaz RB, Kelian GR: Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: Experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(1):51-54

Torkildsen Ø, Grytten N, Myhr K-M: Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway. *Acta Neurol Scand* 2007, 115: 46 - 50

Tremlett H, Van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T, Taylor B, Ponsonby AL: Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors stopping and missing doses. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17: 565-576.

Tørisen HM (eds): *Felleskatalogen 2008*. ISBN 978-82-450-0714-5. Fagbokforlaget, Oslo. 2008.

United States securities and exchange commission, 2008, "Form 8-K", 19.09.08.
<http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/875045/000095013508005223/b714958ke8vk.htm>

