



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

MS registeret: tid fra første symptom til diagnose, fra diagnose til behandling og medikamentvalg i Troms og Finnmark

Lise Mari Smedås, MK-12

MED-3950 Masteroppgaven/Kull 2012

Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin

Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet 2017

Hovedveileder: Linn Hofsøy Steffensen, førsteamanuensis Institutt for klinisk medisin, overlege nevrologisk avdeling UNN Tromsø

Biveileder: Margitta T. Kampman, overlege nevrologisk avdeling UNN Tromsø



Forord

Arbeidet med oppgaven begynte høsten 2015. Prosjektbeskrivelse med veilederavtale ble innlevert i slutten av oktober og godkjent i november 2015. Det har i løpet av hele arbeidsperioden vært en kontinuerlig og god kommunikasjon med veiledere gjennom e-post og møter ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Jeg vil benytte anledningen til å takke mine veiledere i arbeidet med denne oppgaven. En stor takk til hovedveileder Linn Hofsøy Steffensen, overlege ved nevrologisk avdeling UNN og førsteamanuens ved UiT, som har gitt god veiledning på oppgaven. Jeg vil også rette en stor takk til biveileder Margitta T. Kampman, overlege ved nevrologisk avdeling UNN, som har gitt veiledning og lest korrektur. Hun var også med som god støtte da jeg presenterte oppgaven min på Nevrodagene 2017 i regi av Norsk Nevrologisk Forening i Oslo 13.mars. Til sist vil jeg rette en takk til statistiker Jan Aarseth som har hentet ut data fra MS-registeret, og Kjell-Morten Myhr, overlege ved Haukeland Universitetssykehus og faglig leder i Norsk MS-register og biobank for godt samarbeid.

Tromsø, 5.juni 2017

Lise Mari Smedås

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	III
Nomenklatur/forkortelser	IV
1 Innledning	1
1.1 Etiologi/patogenese	1
1.2 Diagnose	1
1.3 Forløp	2
1.4 Epidemiologi	3
1.5 MS i Troms og Finnmark	4
1.6 Behandling av MS	4
1.7 Norsk MS register og Biobank	5
1.8 Formålet med oppgaven	6
2 Materiale og metode	7
2.1 Registrering av data og statistiske analyser	7
2.2 Litteratursøk	7
3 Resultater	8
3.1 Tid fra første symptom til diagnose	8
3.2 Tid fra diagnose til behandling	9
3.3 Valg av medikament og LIS-anbefalinger	10
3.4 Behandlingsfrekvens	11
4 Diskusjon	12
4.1 Sterke og svake sider ved oppgaven	13
5 Konklusjon	14
6 Litteraturliste	15
7 Veilederavtale	17
8 Sammendrag av kunnskapsevalueringer av nøkkel-/hovedartikler på referanselisten.	19

Sammendrag

Bakgrunn:

Tid fra diagnose til behandlingsstart og behandlingsfrekvens er viktige kvalitetsmål for behandlingen ved multipel sklerose. Nasjonale faglige retningslinjer og årlige LIS-anbefalinger (Legemiddelinnkjøpssamarbeid) er gjeldende for valg av medikament ved oppstart av behandling. Nevrologisk avdeling ved UNN Tromsø bruker MS-registeret for å kvalitetssikre behandlingen av personer med MS.

Metode:

Våren 2016 ble MS-registeret oppdatert basert på journalopplysninger. Vi har inkludert alle pasienter som har fått diagnosen MS i opptaksområdet til UNN før 1.3.16. Deskriptive analyser er utført med data fra MS-registeret.

Resultater:

Per 1.3.16 var 764 pasienter registrert i MS-registeret. Registerdataene viser at tiden fra første symptom til diagnose ble tydelig redusert da MR-undersøkelser kunne utføres på UNN og videre etter endring av de diagnostiske kriteriene i 2005 og 2010. Median tid fra diagnose til behandlingsstart har gått ned fra 24 måneder før år 2000 til 1 måned fra 2014 (range 0-11). Mer enn 60 % av personene med diagnosen relapsing remitting MS som er født etter 1960 har fått sykdomsmodifiserende behandling. Registerdataene viser god etterfølgelse av behandlingsretningslinjer og LIS-anbefalinger.

Konklusjon:

MS-behandlingen ved UNN er i tråd med nasjonale retningslinjer og LIS-anbefalinger. MS-registeret er et nyttig verktøy i kvalitetssikringen. Datakvaliteten vil bli bedre fra 2016 når pasientene registreres ved diagnose og registeret oppdateres fortløpende.

Nomenklatur/forkortelser

Attakk	Symptomer typiske for en lokalisert betennelsesperiode i CNS. Symptomene skal ha vart i minst 24 timer, i fravær av samtidig feber eller infeksjon.
CIS	(clinically isolated syndrome) Episode som kan representere første MS-attakk, f.eks opticusnevritt, myelitt eller hjernestammeutfall.
CNS	(central nerve system) Sentralnervesystemet.
DMT	(disease modifying treatment) Sykdomsmodifiserende behandling.
HSCT	(hematopoietic stem cell transplantation) Stamcellebehandling.
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid.
MR	Magnetisk resonanstomografi, bildeteknikk basert på bruk av magnetfelder og radiobølger.
MS	Multipel sklerose.
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose – progressiv MS fra diagnosetidspunkt.
RRMS	Relapsing remitting multipel sklerose – attakkvis MS.
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose – progressiv akkumulering av funksjonssvikt etter et attakkvist forløp.

1 Innledning

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan føre til invaliditet hos unge mennesker med store konsekvenser for både individ og samfunn (1).

1.1 Etiologi/patogenese

Etiologi og patogenese er ikke fullstendig kartlagt, men funn ved ulike undersøkelser tyder på en autoimmun betennelsereaksjon. Denne teorien understøttes blant annet av kontrastoppladning i lesjoner ved MR-undersøkelse, funn av oligoklonale bånd ved undersøkelse av spinalvæske og effekt av immunmodulerende og immunsupprimerende medikamenter (2).

Multipel sklerose skyldes et komplekst samspill mellom genetiske faktorer og ulike miljøfaktorer som medfører demyelinisering, aksonskade og gliose i hjerne og ryggmarg.

1.2 Diagnose

Diagnosen stilles på grunnlag av anamnese, klinisk undersøkelse, MR-funn og spinalvæskefunn (3). For at diagnosen skal kunne stilles skal pasienten ha hatt minst 2 angrep med symptomer og/eller funn på MR fra forskjellige steder i CNS (disseminasjon i lokalisasjon), og det skal være utvikling over tid, enten i form av nye kliniske angrep eller nye MR-lesjoner (disseminasjon i tid) (figur 1). Typiske predileksjonssteder for MS-lesjoner er periventrikulært, juxtacorticalt, infratentorielt og medulla spinalis (3).

Nevrofysiologiske undersøkelser som VEP (visual evoked potentials), SEP (sensory evoked potentials) og BAER (brain stem auditory evoked response) kan støtte diagnosen. Typisk for MS er forsinkede svarpotensialer som uttrykk for redusert sentral ledningshastighet og eventuelt reduserte svaramplituder. Typiske spinalvæskefunn er økt lokal syntese av immunoglobuliner med mild til moderat lymfocytær pleocytose (4).

MS kan oppstå hvor som helst i sentralnervesystemet, og symptombildet og grad av sykdom vil variere i stor grad fra person til person. De mest vanlige debutsymptomene er synsforstyrrelser og sensitivitetsforstyrrelser (5).

Diagnosen primær progressiv MS kan stilles når det foreligger minst ett års sykehistorie med progredierende utvikling av CNS-utfall, kombinert med typiske funn på MR og i spinalvæske (figur 1).

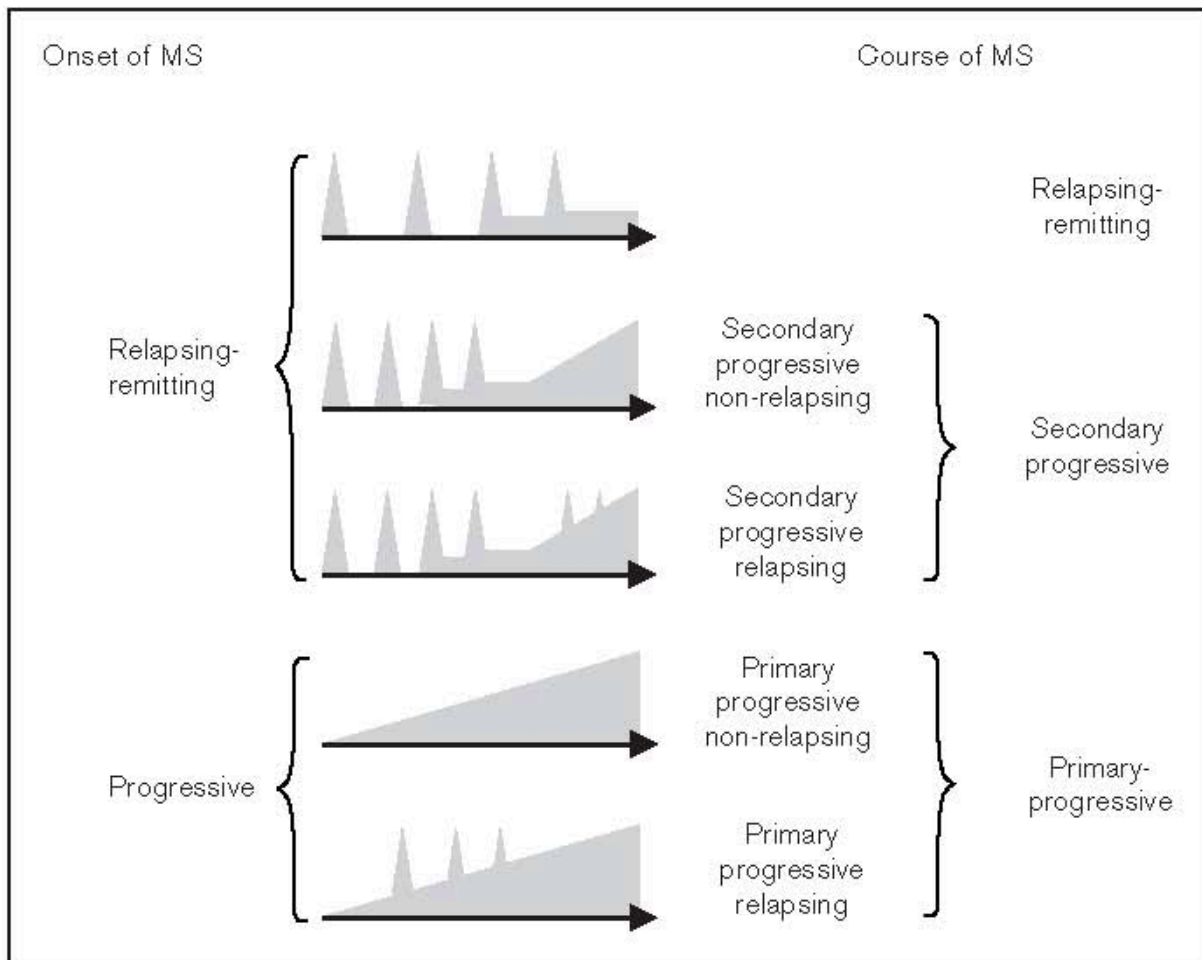
Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

Figur 1: Skjematisk oversikt over diagnosekriterier ved MS. A-d referer til detaljerte definisjoner (3).

1.3 Forløp

Multipel sklerose kan deles inn i tre hovedtyper (figur 2). På diagnosetidspunktet har 80-90% av pasientene med MS et attakkvist forløp (relapsing remitting/RRMS). Attakkene debuterer ofte akutt eller subakutt, og symptomene går helt eller delvis i remisjon i løpet av uker enten spontant eller som respons på steroidbehandling. Typiske debutsymptomer ved RRMS er sensibilitetsforstyrrelser, ensidig opticusnevritt, dobbeltsyn, Lhermittes tegn (parestesier i trunkus og ekstremiteter ved nakkefleksjon) og blære- og tarmforstyrrelser (4). Omtrent 65 % av pasientene med relapsing remitting MS går over i en sekundær progressiv fase (SPMS) etter 15-20 år (5). 10-20 % har et progressivt forløp (primær progressiv/PPMS), hvor sykdomsforløpet er jevnt progredierende fra sykdomsdebut. PPMS karakteriseres ofte av

kronisk progressiv myelopati i underekstremiteter, med mulig gradvis utvikling av quadriparese, synstap, blære- og tarmdysfunksjon, seksuell dysfunksjon og symptomer fra hjernestamme og cerebellum (4). Angrep kan forekomme.



Figur 2: De ulike forløpsformene av MS (6).

1.4 Epidemiologi

Sykdommen rammer typisk unge voksne i alderen 20-40 år, og kvinner rammes dobbelt så ofte som menn. Norge er et høyrisikoområde for MS, og det anslås at 10 000 nordmenn har diagnosen MS. Nyere studier har vist en prevalens på 203 per 100 000, som er blant de høyeste tallene målt på verdensbasis (7). Det er regionale forskjeller mellom de fire helseregionene, med høyeste målt prevalens i Midt-Norge (249 per 100 000) og laveste målt i Hordaland (186 per 100 000). I Nord-Norge og Sør-Øst er prevalensen lik (200 per 100 000) (7, 8).

1.5 MS i Troms og Finnmark

Forekomsten av MS i Troms og Finnmark har vært undersøkt siden 1930-tallet. De første tallene ble publisert av Swank et al. i 1952 (9). Det ble da funnet en insidens på 1,1 per 100 000 i Troms og 0,4 per 100 000 i Finnmark. Disse tallene var betydelig lavere sammenlignet med tallene fra Sør-Norge og Østlandet, hvor insidensen var opptil det tredobbelte (9). Nyere studier publisert i 1974 (10), 1985 (11) og 2000 (12) viser en økende insidens og prevalens av MS. I løpet av 20 år økte prevalensen fra 26,6 per 100 000 1.januar 1973 til 73 per 100 000 1.januar 1993. De samme studiene avdekket også en økende forekomst av MS i den samiske populasjonen. I 1983 var det ingen kjente sykdomstilfeller blant helsamer (person med 4 samisktalende besteforeldre). I 1993 ble det oppdaget tre helsamer med MS (12). Det er ikke gjort systematiske prevalensstudier siden 1993, men data fra MS-registeret viser at forekomsten er økende.

1.6 Behandling av MS

Det finnes i dag ingen kurativ behandling for MS. Behandlingen består av å behandle angrep, sykdomsmodifiserende behandling (DMT) og symptombehandling.

Angrep med moderat til alvorlig funksjonsnedsettelse behandles med høydose intravenøs eller oral metylprednisolon i 3-5 dager (13).

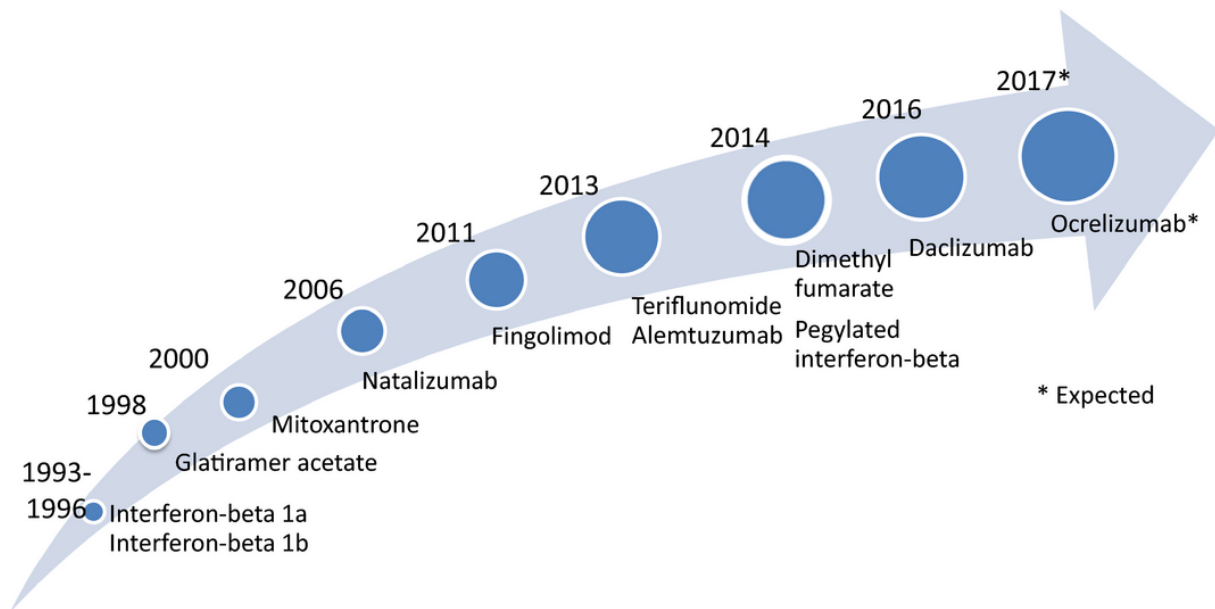
DMT har vært tilgjengelig de siste 20 årene (figur 3). DMT påvirker ulike immunologiske mekanismer, og målet er å redusere angrekrate og bremse sykdomsprogresjon klinisk og på MR, samt opprettholde eller forbedre livskvaliteten (14). De første immunmodulerende medikamentene som ble godkjent for behandling av RRMS var interferon beta (Rebif, Avonex) og glatiramer acetat (Copaxone). Natalizumab (Tysabri) ble godkjent i 2006. Fingolimod (Gilenya) fikk markedsføringstillatelse i 2011 og var den første tablettbehandling som ble godkjent for behandling av MS i Norge. Senere kom også tablettbehandlingene teriflunomide (Aubagio) og dimetylfumarat (Tecfidera) (15). Siden 2010 har legemiddelvalg ved oppstart av behandling og ved endring i pågående behandling blitt styrt av årlige LIS-anbefalinger og nasjonale faglige retningslinjer. Anbefalingene gjelder for både oppstart av behandling og ved indikasjon for endring i pågående behandling.

En annen mulig behandling er autolog hematopoietisk stamcellebehandling (HSCT).

Prinsippet er da at man mobiliserer stamceller fra beinmarg ut i blodbanen og høster disse. Deretter gis høydose cellegiftbehandling rettet mot hvite blodlegemer, før stamcellene reinnsettes intravenøst. Denne behandlingen er å anse som eksperimentell da det foreligger

begrenset dokumentasjon om selve behandling og effekten av den. I Norge er det kun Haukeland Universitetssykehus som tilbyr denne formen for behandling, og den er kun aktuell når andre behandlingsformer svikter eller ikke kan brukes (16).

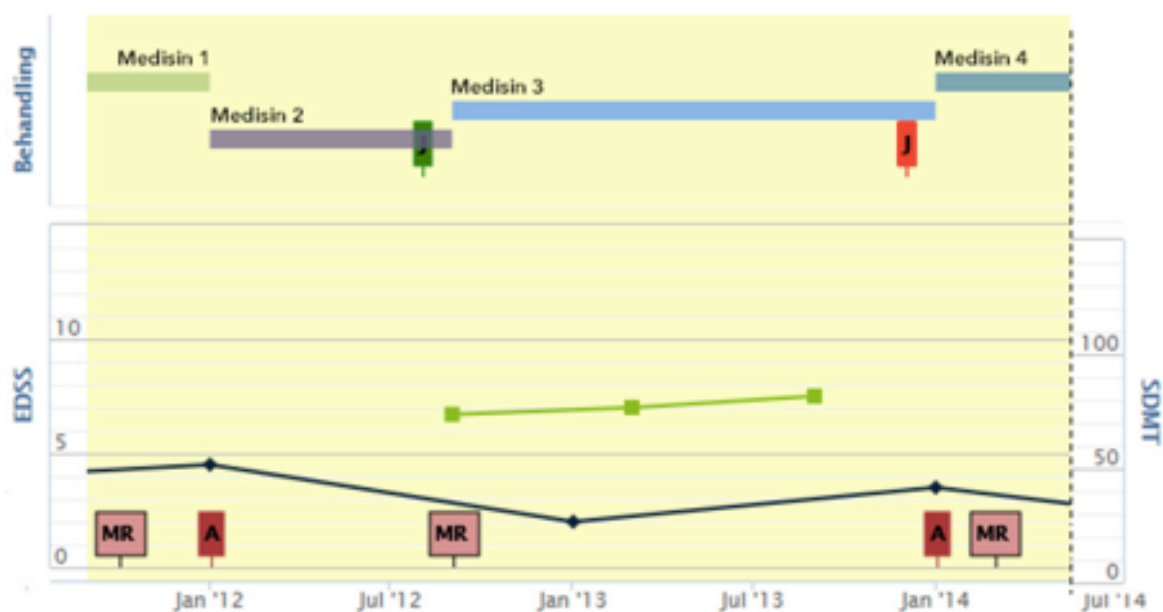
Det eksisterer per i dag ingen sykdomsmodifiserende behandling for primær progressiv MS (PPMS) da den fenotypen hovedsakelig er preget av neurodegenerative mekanismer (14), (17).



Figur 3. Oversikt over når de ulike medikamentene kom på markedet (18).

1.7 Norsk MS register og Biobank

Norsk MS-register ble opprettet og godkjent i 1998 og registrering av pasienter begynte i 2001. I 2007 ble det i tillegg opprettet en biobank som samler inn blodprøver, cerebrospinalvæskeprøver og vevsprøver. Navnet ble da endret til Norsk MS-register og biobank. Alle pasienter som er registrert i det nasjonale MS-registeret har samtykket til registrering, mens registrerte data i den lokale databasen kan brukes til kvalitetssikring uten at samtykke foreligger. Det er behandler som registrerer pasientdataene, og data som registreres er blant annet symptomdebut, tid fra første symptom til diagnose, diagnosetidspunkt, sykdomsutvikling og behandling. Opplysningene oppdateres ved hver kontroll, slik at registeret til enhver tid er oppdatert (figur 4). Registeret er lokalisert ved Haukeland Universitetssykehus (19), (20).



Figur 4. Grafisk fremstilling av sykdomsutvikling/forløp og behandling (21). Medisin 1-4 = eksempler på sykdomsmodulerende medisiner; EDSS = Expanded Disability Status Scale (funksjonsskala) – svart linje; SDMT=Symbol Digit Memory Test (kognitiv funksjonsskala – grønn linje); J = JC-virus screening (grønn = negativ; rød = positiv); MR = magnetisk resonanstomografi undersøkelse; A = MS-attakk.

1.8 Formålet med oppgaven

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank startet registrering av personer med MS i 2001. Da papirregistrering opphørte i 2011 var tilnærmet alle pasienter i Troms og Finnmark registrert i MS-registeret. Fra slutten av 2014 er det etablert elektronisk registrering via Norsk helsenett, og våren 2016 ble registeret oppdatert med utgangspunkt i pasientjournaler ved nevrologisk avdeling UNN og spesialistpoliklinikkene i Finnmark.

Formålet med denne oppgaven er å se på UNN sin praksis i behandling av personer med MS basert på data i MS-registeret.

For å besvare oppgaven vil jeg se nærmere på:

- Tid fra første symptom til diagnose.
- Tid fra diagnosetidspunkt til behandlingsstart.
- Valg av medikament ved behandlingsstart og årlige LIS-anbefalinger.

2 Materiale og metode

Studien er en retrospektiv journalbasert gjennomgang av pasienter med diagnosen Multippel Sklerose registrert ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Vi har inkludert alle pasienter som har fått diagnosen MS i opptaksområdet til UNN før 1.3.16. Det inkluderer alle pasienter med diagnosen i Finnmark, Troms, og på Svalbard. Arbeidet er meldt som en kvalitetssikringstudie til personvernombudet på UNN.

2.1 Registrering av data og statistiske analyser

Arbeidet med registrering av data begynte i august 2015. I forkant deltok vi på et registerkurs holdt av registeransvarlig og professor Kjell-Morten Myhr ved Norsk MS-register og biobank, der vi ble introdusert til registeret og fikk opplæring i hvordan bruke det. Fra høsten 2015 til våren 2016 ble MS-registeret oppdatert basert på journalopplysninger.

Pasientjournalene er funnet i DIPS Tromsø, Hammerfest og Kirkenes ved hjelp av pasientlister med ICD-10 diagnosekode G35 Multippel sklerose. Individuelle fødsels- og personnummer sørget for at personer som var inkludert i mer enn én datakilde kun ble telt én gang. For hver enkelt pasient registrerte vi type MS (RRMS/PPMS), debuttidspunkt, symptom ved debut, diagnosetidspunkt og -sted, oppstart med immunmodulerende behandling, EDSS, atakkrate, MR-funn, spinalvæskefunn og nevrofysiologiske undersøkelser. Deskriptive analyser er utført med data fra MS-registeret i samarbeid med statistiker Jan Aarseth ved Norsk MS og Biobank, nevrologisk avdeling Haukeland sykehus.

2.2 Litteratursøk

For å finne relevante artikler ble det gjort ikke-systematiske søk i hovedsakelig PubMed og Scopus. Søkeord som ble brukt var blant annet ”multiple sclerosis”, ”multiple sclerosis in Northern Norway”, ”Multiple sclerosis pathogenesis” og ”diagnostic criteria for multiple sclerosis”. I tillegg har jeg gransket referanselistene for relevante siteringer. Jeg fikk også god hjelp av mine veiledere til å finne relevante artikler.

Jeg har kvalitetsvurdert 5 artikler som jeg har brukt som referanser i min oppgave. Det er benyttet sjekklister fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (22).

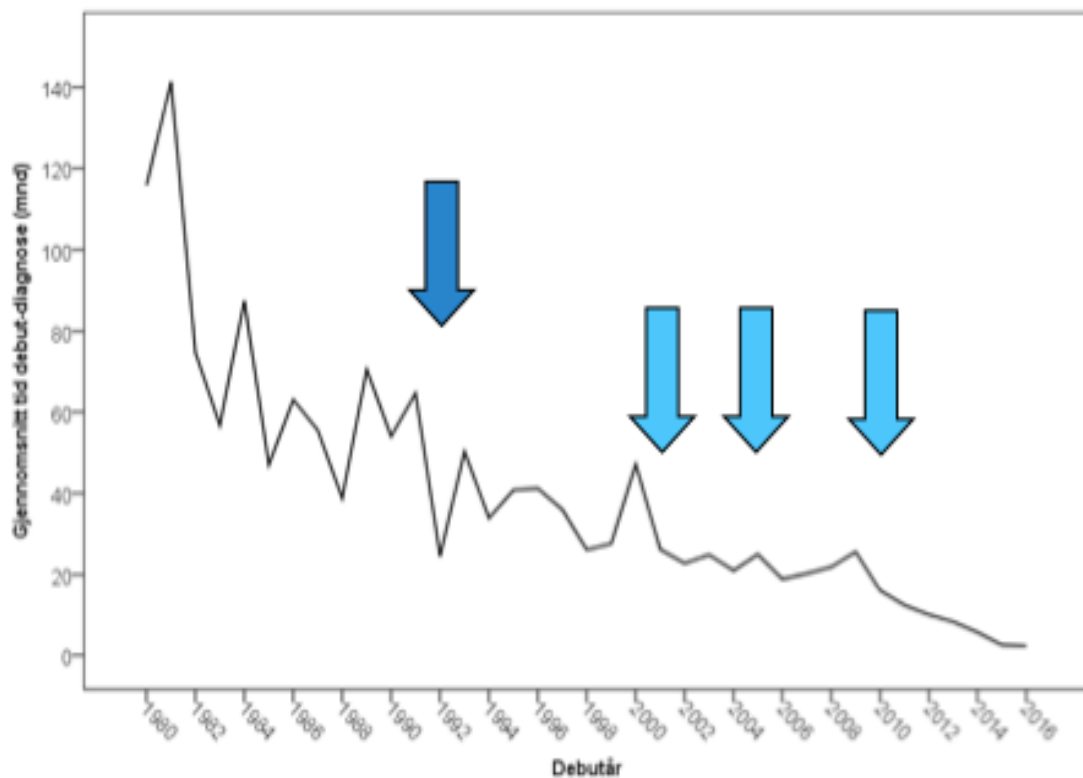
3 Resultater

Per 1.3.16 var 764 pasienter fra opptaksområdet til UNN registrert i MS-registeret. Tallet inkluderer avdøde.

3.1 Tid fra første symptom til diagnose

Våre registerdata viser en klar nedgang i tid fra første symptom til diagnose i data fra 1980 til 2016.

Figur 5 viser utviklingen av tid fra symptom til diagnose i denne perioden. I 1980 var gjennomsnittlig tid 115,8 måneder, mens det i 2016 var 2,3 måneder.

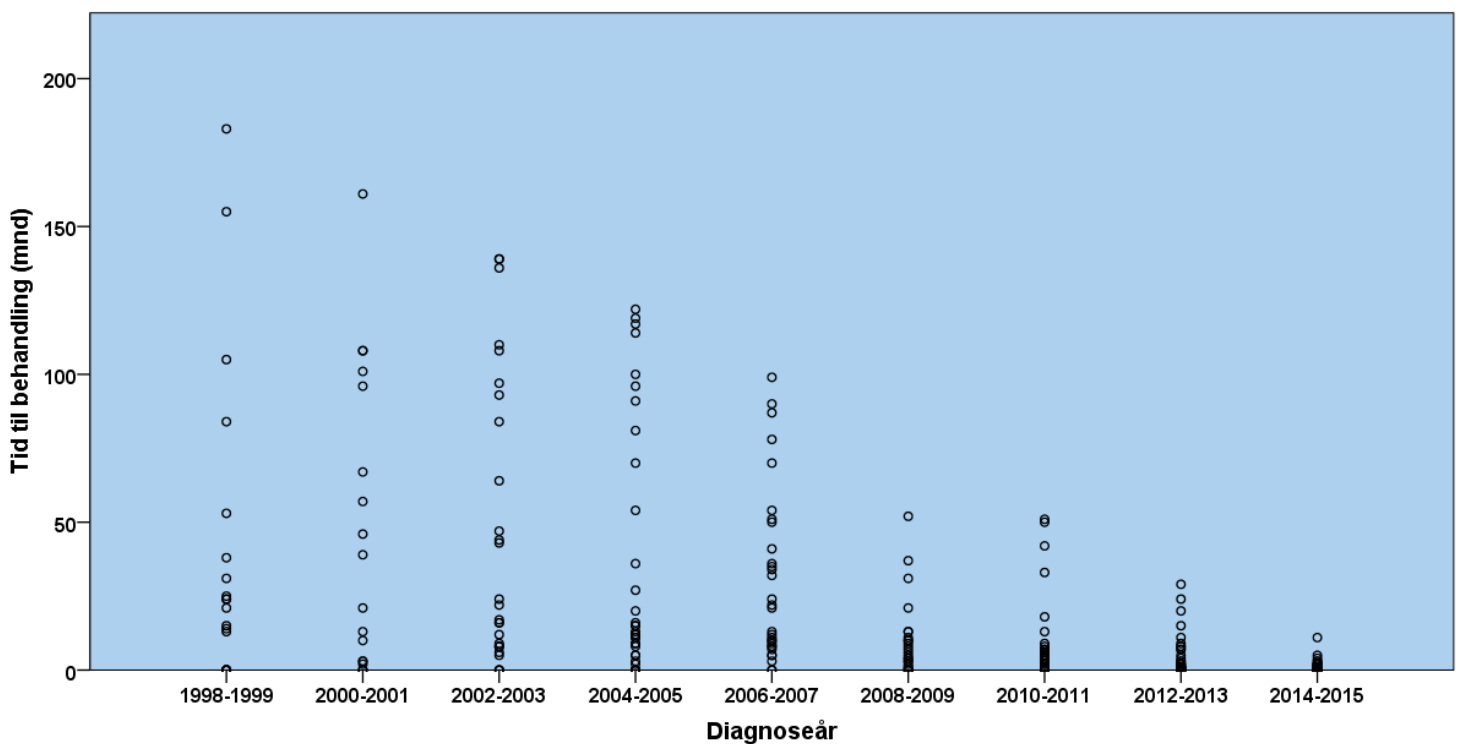


Figur 5. Utviklingen av tid fra symptom til diagnose fra 1980 til 2016. UNN fikk egen MR-maskin i 1992 (blå pil). De diagnostiske McDonald kriteriene ble introdusert i 2001, og revidert i 2005 og 2010 (lyseblå pil).

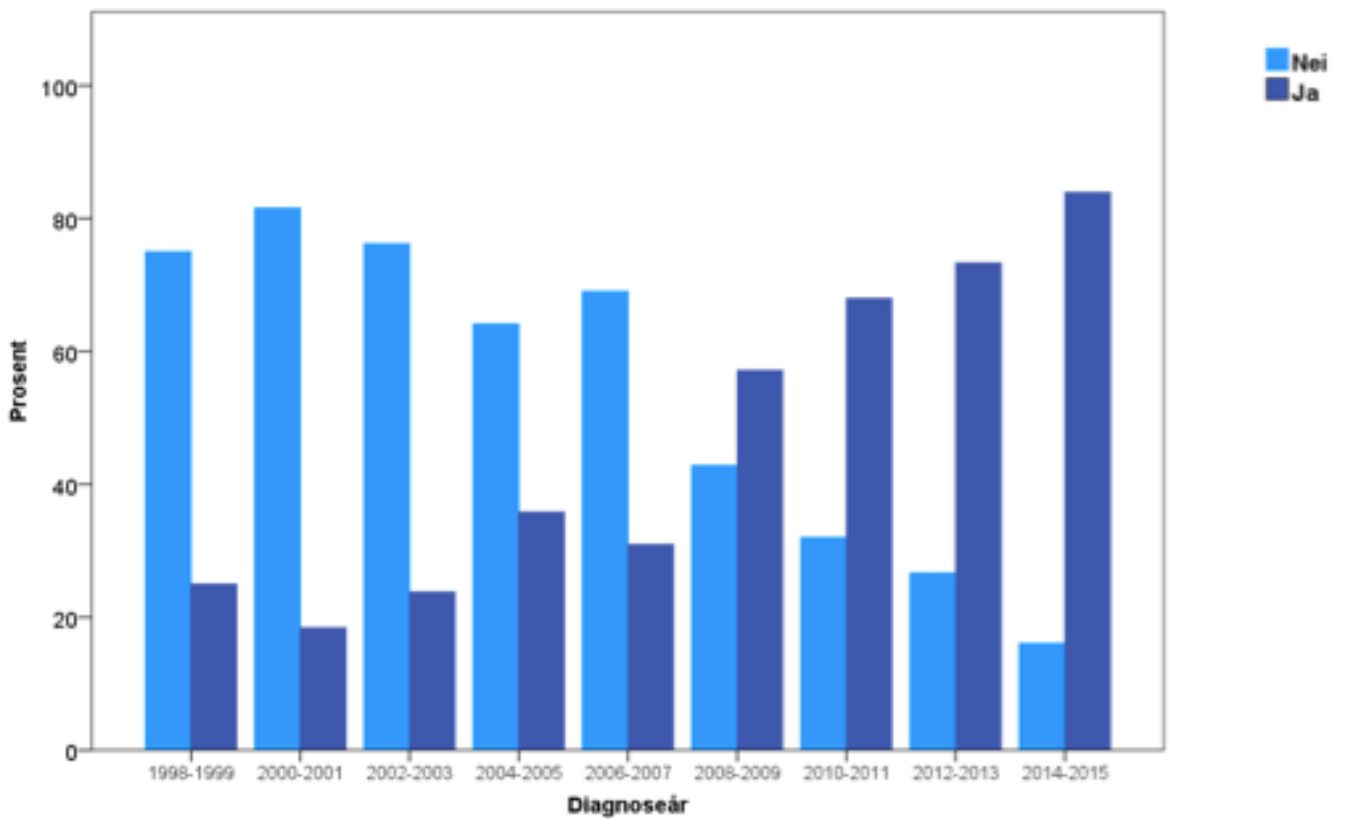
3.2 Tid fra diagnose til behandling

Våre registerdata viser også en tydelig nedgang i tid fra diagnose til behandlingsstart. Figur 6 viser særlig en tydelig reduksjon de siste 10 årene, og fra ca. 2008 får de fleste pasientene behandling kort tid etter diagnosen. Median tid fra diagnose til behandlingsstart har gått ned fra 24 måneder før år 2000 til 1 måned fra 2014 (range 0-11).

Figur 7 viser en oversikt over hvor mange av pasientene som startet opp med behandling innen 12 måneder etter diagnosetidspunkt i perioden 1998-2015. Frem til 2006/2007 var det få pasienter (mellom 20 – 35 %) som begynte med behandling tidlig i forløpet. Fra 2008/2009 ser man i midlertidig at 60 % av pasientene fikk behandling innen 12 måneder etter diagnosetidspunkt. Denne prosentandelen har økt med årene, og i 2015 var det mer enn 80 % av pasientene som begynte med behandling i løpet av samme år som diagnosen ble satt.



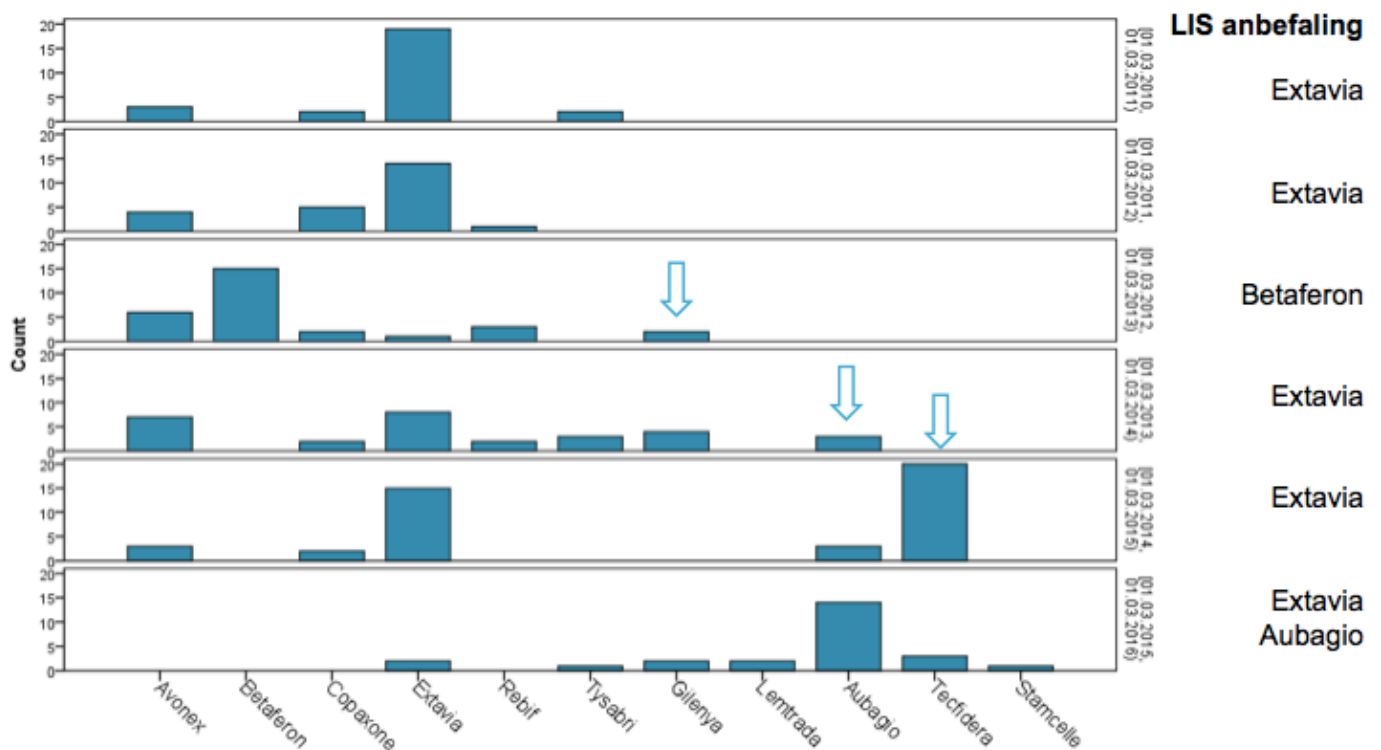
Figur 6. Median tid fra diagnose til behandlingsstart.



Figur 7. Andel pasienter som startet opp med behandling innen 12 måneder etter diagnosetidspunkt.

3.3 Valg av medikament og LIS-anbefalinger

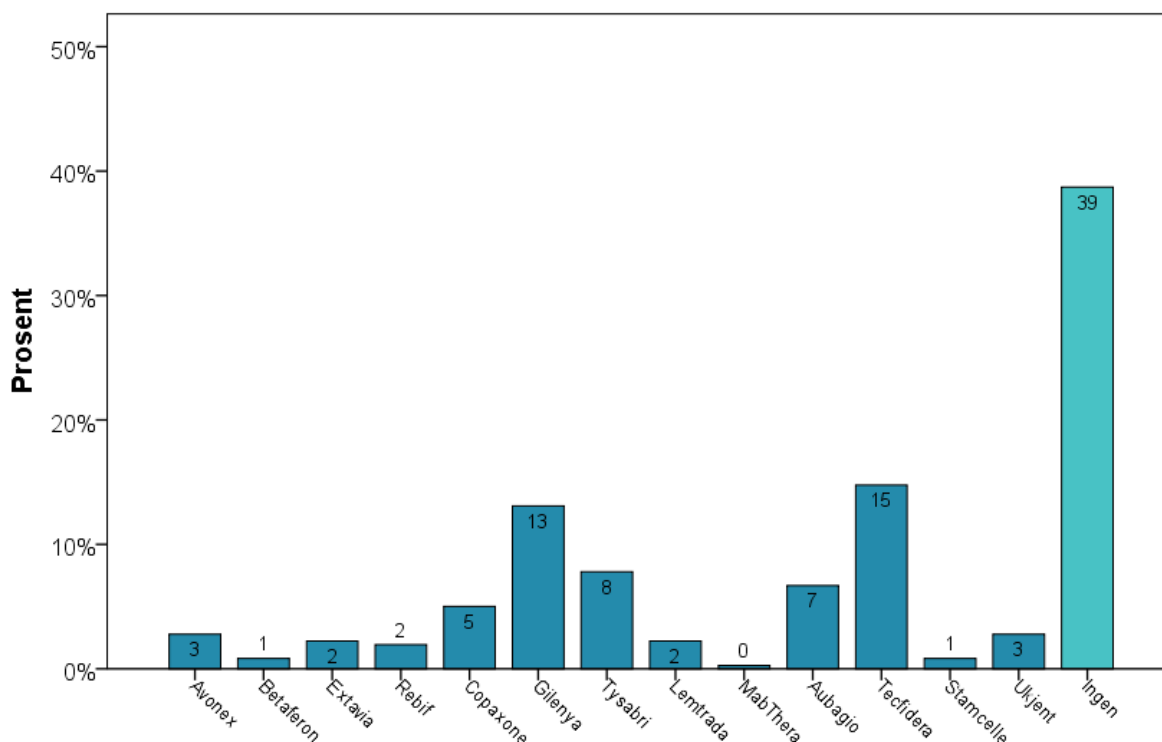
Vi har også sett på valg av medikament ved oppstart av behandling i forhold til gjeldende LIS-anbefalinger. Figur 8 viser en oversikt over valgt medikament ved oppstart av behandling sammenlignet med LIS-anbefalingen samme år fra 2010 til 2016. UNN har hatt god etterfølgelse av anbefalingene hvert år.



Figur 8. Valgt medikament ved oppstart av behandling sammenlignet med LIS-anbefalingen samme år. Pilene markerer nytt peroralt medikament tilgjengelig.

3.4 Behandlingsfrekvens

Vi har kun sett på pasienter med diagnosen attakkvis MS født etter 1960 da det hovedsakelig er i denne aldersgruppen sykdomsmodifiserende behandling brukes. Per 31.12.15 omfattet utvalget 364 personer, og av disse var det 61 % som brukte sykdomsmodifiserende behandling. Ytterligere 15 % har fått behandling på et eller annet tidspunkt i forløpet. De fleste pasientene bruker tablettbehandling i form av Tecfidera eller Gilenya. 4 pasienter er blitt behandlet med HSCT.



Figur 9. Pasienter med RRMS født etter 1960, diagnose til og med 31.12.15 (n=364)

4 Diskusjon

Formålet med denne studien var å bruke MS-registeret for å kvalitetssikre behandlingen av personer med MS i opptaksområdet til UNN. Vi har brukt tid fra første symptom til diagnose, tid fra diagnose til behandlingsstart, og valg av medikament som indikatorer.

Våre resultater viser at tid fra første symptom til diagnose har blitt betydelig redusert siden 1980-tallet. Cut-off ble satt ved 1980 fordi det var få pasienter og stor variasjon før den tid. Tiden fra første symptom til diagnose er blitt redusert med hele 98 %. Den vil øke noe for de siste årene fordi det forventes at noen pasienter vil få diagnosen lang tid etter første symptom. Figur 5 viser en tydelig effekt da UNN fikk egen MR-maskin i 1992, som ga mulighet til tidligere diagnostisering av sykdommen. Man ser også effekten av de diagnostiske McDonald kriteriene i 2001, og reviderte McDonald kriterier i 2005 og 2010. Studier av Dalton et al. (23) og Tintoré et al. (24) har vist at bruk av McDonald kriteriene resulterer i tidligere diagnostisering av multipel sklerose med høy grad av spesifisitet og sensitivitet, henholdsvis 83 % og 94 %. Årsaken til det er at diagnosen også kan baseres på MR-funn dersom det klinisk mangler disseminasjon i tid og/eller sted. MR er svært sensitiv for å detektere nye demyeliniserende lesjoner typisk for MS og endringer over tid i hjerne og ryggmarg (3). Disse

egenskapene har ført til at MR er en av de viktigste tilleggsundersøkelsene for å diagnostisere MS. Tiden fra første symptom til diagnose er også blitt redusert fordi både fastleger, øyeleger og nevrologer har lavere terskel for å rekvirere MR ved ”uspesifikke” eller forbigående symptomer sammenlignet med tidligere. Internett og sosiale medier er også bidragende faktorer da det fører til lettere tilgang på informasjon om sykdommen, noe som igjen kan bidra til at personer mistenker MS og tar tidlig kontakt med lege ved symptomer. Det er også blitt bedre tilgang på spesialisthelsetjeneste og legetjenester generelt.

Våre resultater viser også at tid fra diagnosetidspunkt til behandlingsstart er blitt betydelig redusert (figur 6 og figur 7). I 2015 begynte mer enn 80 % av pasientene med MS med behandling innen 12 måneder etter de fikk diagnosen. De nasjonale faglige retningslinjene for multipel sklerose sier at behandling bør startes opp så tidlig som mulig for optimal oppfølging av pasienter med MS, og forskning har vist at sykdomsmodifiserende behandling har best effekt tidlig i sykdomsforløpet (25). I den tidlige fasen er det hovedsakelig inflammatoriske prosesser som forårsaker aksonal skade, og behandling i denne fasen har derfor en betydelig rolle i å opprettholde funksjon på lang sikt og forsinke følgende disabilitet og prematur mortalitet. Etter hvert i sykdomsforløpet vil de inflammatoriske prosessene gradvis erstattes av progressiv nevroaksonal degenerasjon, og effekten av sykdomsmodifiserende behandling avtar (26).

Da vi sammenlignet medikament ved behandlingsstart og LIS-anbefaling samme år fra 2010-2016 ser vi at UNN har fulgt anbefalingene stort sett hvert år. Figur 8 viser at stadig flere pasienter valgte å begynne med tablettbehandling, også før tablett var del av LIS-anbefaling. I perioden 2014-2015 valgte en større andel av pasientene Tecfidera (tablett) fremfor Extavia (sprøyte). Tecfidera ble svært godt markedsført, noe som kan ha bidratt til resultatet. I perioden 2015-2016 var både Extavia og Aubagio (tablett) inkludert som LIS-anbefaling, og man ser igjen at et klart flertall av pasientene valgte tablettbehandling fremfor sprøyte. Tablettbehandling er en enklere administreringsmåte, og oppleves som mindre ”invasiv” sammenlignet med selvinjiserte og intravenøse DMT.

Forskning har også vist at pasienter som bruker oralt fingolimod har bedre compliance sammenlignet med pasienter som behandles med andre typer DMT (27), (28).

4.1 Sterke og svake sider ved oppgaven

Styrken til denne oppgaven er at det er komplette data, og et klart definert og stort utvalg. Så å si alle pasientene er diagnostisert, behandles og følges opp ved UNN Tromsø. Individuelle

fødsels- og personnummer sørget for at personer som var inkludert i mer enn én datakilde kun ble telt én gang.

Svakheten med oppgaven er en retrospektiv studie og at registeret er basert på ikke-standardiserte journalopplysninger.

5 Konklusjon

Våre data fra norsk MS-register viser at behandlingen av pasienter med MS ved UNN er i tråd med nasjonale faglige retningslinjer og årlige LIS-anbefalinger. Tid fra første symptom til diagnose er blitt redusert med 98 % siden 1980-tallet, og man ser en sammenheng mellom tallene etter at UNN kunne utføre MR-undersøkelser i 1992, samt etter revidering av de diagnostiske McDonald kriteriene. Tall fra de siste 5 årene viser at mer enn 80 % av pasientene starter med behandling samme måned de har fått diagnosen. MS-registeret er et nyttig verktøy i kvalitetssikringen av behandling og oppfølging av pasienter med multipel sklerose, og datakvaliteten vil bli bedre fra 2016 når pasientene registreres ved diagnose og registeret oppdateres fortløpende.

6 Litteraturliste

1. Svendsen B MK-M, Nyland H, Aarseth JH. The cost of multiple sclerosis in Norway. *The European Journal of Health Economics*. 2012;13(1):81-91.
2. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):942-55.
3. Polman CH, Banwell B, et. al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):938-52.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
6. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: Implications for counselling and therapy. *Current Opinion in Neurology*. 2002;15(3):257-66.
7. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1780-2.
8. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015;132(S199):29-36.
9. Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *The New England journal of medicine*. 1952;246(19):722-8.
10. De Graaf AS. Multiple sclerosis in northern norway. *European Neurology*. 1974;11(5):281-95.
11. Grønning M, Mellgren SI, Schive K. Optic neuritis in the two northernmost counties of Norway. A study of incidence and the prospect of later development of multiple sclerosis. *Arctic medical research*. 1989;48(3):117-21.
12. Grønlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Grønning M, Mellgren SI. Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *Journal of Neurology*. 2000;247(2):129-33.
13. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120:73-80.
14. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 2016;354.
15. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:CD011381.
16. NHI. Stamcellebehandling (HSCT) ved MS: NevroNEL; 2014 [updated 2014.10.31. Available 04.06.17 from: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/behandlinger/stamcelle-behandling--hsct/>.
17. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon β -1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(1):44-51.
18. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016:1-19.
19. Myhr KM, Grytten N, Aarseth JH. The Norwegian Multiple Sclerosis Registry and Biobank. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2012(195):20-3.

20. Harbo HF, Mørk S, Vedeler C, Myhr KM. Biobank for multipel sklerose etablert. Tidsskrift for den Norske Laegeforening. 2007;127(17):2276.
21. Novartis. Norsk Multipel Sklerose (MS)-register og Biobank 2017 [Available 04.05.17 from: <http://www.msnytt.no/aktuelle-tema/ny-diagnostisert/Norsk-Multipel-Sklerose-MS-Register-og-Biobank/>].
22. Sjekklister for vurdering av forskningsartikler: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2017 [updated 2017.01.20. Available 04.05.17 from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekklister-for-vurdering-av-forskningsartikler>].
23. Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2002;52(1):47-53.
24. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003;60(1):27-30.
25. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016;263(6):1053-65.
26. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2015;28(3):237-43.
27. Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: A retrospective US claims database analysis. *Journal of Medical Economics*. 2014;17(10):696-707.
28. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurology*. 2013;13.

8 Sammendrag av kunnskapsevalueringer av nøkkel-/hovedartikler på referanselisten.

Referanse:		GRADE	
Kampman M.T et al. Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway. J Neurol (2013) 260: 1481-1488		Dokumentasjonsnivå III	
		Anbefaling C	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Fastslå om ratio mellom kvinner og menn er blitt endret hos pasienter med multipel sklerose født mellom 1930-1979, og undersøke om det finnes en mulig assosiasjon mellom kjønnsratio og breddegrad.</p>	<p>Datagrunnlag: Populasjonsbasert epidemiologisk data, prevalensstudier, Norsk MS-register og biobank, sykehusjournaler.</p> <p>REK: Godkjent.</p> <p>Inklusjonskriterier: Personer født i Norge mellom 1930 og 1979 med fastslått MS-diagnose i følge Poser eller McDonald kriteriene.</p>	<p>Totalt 6,649 personer med fastslått MS i henhold til Poser eller McDonald kriteriene ble identifisert. Av disse var 4,478 (67%) kvinner og 2,211 (33%) menn. Informasjon om fødested var tilgjengelig for 5,469 pasienter. Kjønnsratio varierte mellom 1.7 til 2.7 med median 2.0 i 5-årsgrupper av fødeår. Høyeste ratio ble observert for deltakerne født 1970-1974 (2.7) og 1975-1979 (2.5). Kjønnsratio var signifikant assosiert med fødeår (p=0.043). Kjønnsratio varierte ikke mellom personer med MS født i nord, midt eller sør i Norge (p=0.72)</p>	<p>Er problemstillingen klart formulert? Ja. Problemstilling nevnes både i abstrakt og innledning.</p> <p>Var gruppene (de ikke-eksponerte og de eksponerte) sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja. Klare inklusjonskriterier. Fødested og bosted var registrert i MS-registeret.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja.</p> <p>Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra samme befolkningsgruppe/populasjon som de eksponerte? Ja.</p> <p>Var studien prospektiv? Nei, den er retrospektiv.</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt i de to gruppene? Uklart.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. Studien inkluderte totalt 6,649 personer.</p> <p>Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt i fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Ikke relevant da utvalget er hentet fra MS-registeret, prevalensstudier og populasjonsbasert epidemiologisk data.</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ikke relevant da studien er retrospektiv.</p> <p>Er det tatt hensyn til kjente, mulige konfunderende faktorer i studiens design og/eller analyse? Uklart.</p> <p>Er den som vurderte resultatene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Ikke relevant for denne studien.</p>
Konklusjon	<p>Metode: Pasienter med inklusjonskriteriene ble identifisert fra Norsk MS-register. Ytterligere tilfeller ble funnet i prevalensstudier fra 1.1 2000 eller senere i fylkene Vest-Agder, Hordaland, Oppland, Nord-Trøndelag og Nordland, fra sykehusjournaler i Hordaland, Oppland, Møre og Romsdal, Nordland, Troms og Finnmark og fra Oslo MS-register. Fødested og bosted ble kategorisert i samsvar med nivå av vitamin D-effektiv UV-stråling i «sør», «midt» og «nord».</p>		
<p>Økende ratio mellom kvinner og menn med multipel sklerose i Norge ble ikke observert, unntatt for de yngste aldersgruppene. Kjønnsratio påvirkes ikke av breddegrad.</p>			
Land	<p>Statistisk analyse: Paret students t-test. Logistisk regresjon, Walds test. IBM SPSS Statistics 20 ble brukt ved alle kalkuleringer. P-verdi < 0,05 ble vurdert som statistisk signifikant.</p> <p>Studiedesign: Populasjonsbasert kohort studie.</p>		
Norge			
År datainnsamling			
2012			

Referanse:
Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr K-M. Time trends in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. Acta Neurol Scand 2015: 132 (Suppl. 199): 29-36

GRADE	
Dokumentasjonsnivå	III
Anbefaling	C

Formål

Gjennomgå publiserte prevalens- og insidensstudier på MS i Norge, oppdatere prevalensen av MS i Norge, og beskrive de ulike tidstrendene i prevalens og insidens av MS i relasjon til risikofaktorer og data.

Konklusjon

Prevalensen av MS i Norge er blitt tidoblet de siste årene. Ratio mellom menn og kvinner har økt, og andregenerasjonsinnvandrere har økt risiko sammenlignet med native populasjoner i hjemlandet. Funnene indikerer at miljøfaktorer påvirker sykdomsutvikling. Tidlig ungdomsår ser ut til å være en viktig sårbarhetsperiode og vitamin D-tilskudd kan redusere risiko for å utvikle MS.

Land

Norge

År data innsamling

2014

Materiale og metode

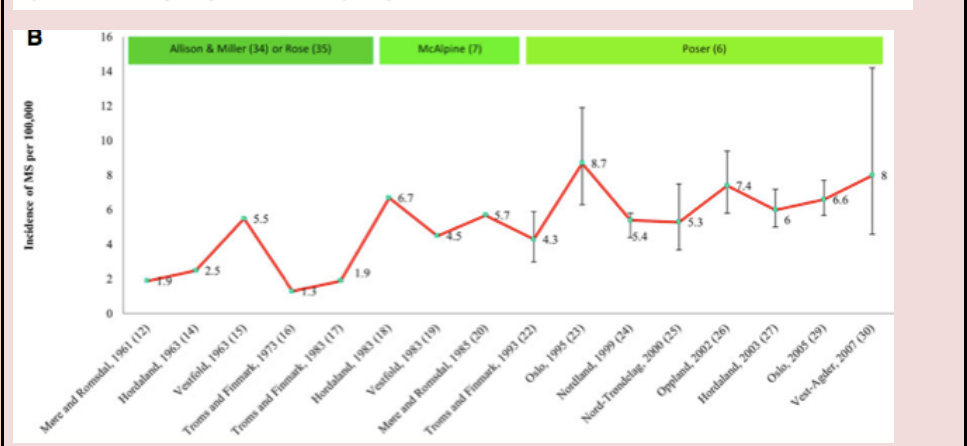
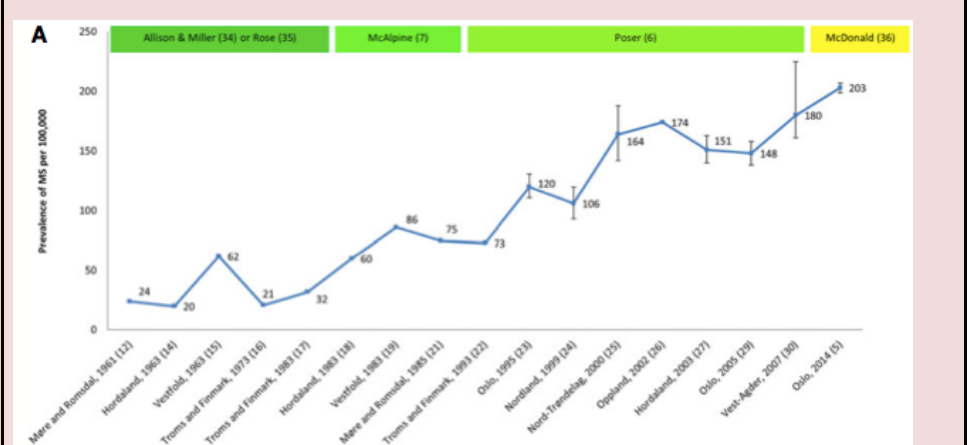
Datagrunnlag: 29 artikler fra PubMed og MEDLINE, Norsk MS-register og Biobank, Norsk pasientregister.

Metode: Det ble gjort systematiske søk i PubMed og MEDLINE med søkeordet «multiple sclerosis prevalence in Norway» eller «multiple sclerosis incidence in Norway». Referanselistene ble gransket for relevante referanser. Data ble hentet ut fra Norsk MS-register og Biobank, og NPR for å kalkulere oppdaterte tall på prevalens i Norge.

Studiedesign: Oversiktsartikkel

Resultater

Fra 1961 til 2014 økte prevalensen av MS fra 20 til 203 per 100,000 innbyggere. Insidensen økte fra 1.9 til 8.0 per 100,000. Den nasjonale prevalensen av MS i Norge basert på Norsk Pasient Register (NPR) var 208 per 100,000 31.desember 2013. Prevalensen er størst i Møre og Romsdal (275 per 100,000)



Diskusjon/kommentarer

Er formålet med oversikten klart formulert? Ja, både i abstrakt og innledning.

Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene?

Uklart. Det ble gjort søk i PubMed og MEDLINE med søkeordet "multiple sclerosis prevalence in Norway" eller "multiple sclerosis incidence in Norway".

Er det sannsynlig at viktige og relevante enkeltstudier er funnet? Ja. Det er oppgitt en søkestrategi. Det er gjort søk i relevante databaser og i relevante referanselister.

Er kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Uklart. Det er ikke vurdert metodisk kvalitet på alle enkeltstudiene.

Er resultatene er kombinert statistisk i en metanalyse? Ja. Resultatene fra enkeltstudiene kommer klart fram.

Hvor presise er resultatene? De aller fleste resultatene ligger innenfor CI.

Referanse: Grønlie S.A, Myrvoll E, Hansen G, Mellgren S.I. Multiple Sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. J.Neurol (2000) 247: 129-133

GRADE

Dokumentasjonsnivå III

Anbefaling C

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																																																																		
<p>Finne ut prevalensen av MS i Troms og Finnmark i 1993, og årlige insidensrater fra 1983-1992, samt undersøke om sykdommen finnes i den samiske populasjonen.</p>	<p>Datagrunnlag: Pasientjournaler på UNN i perioden 1974-1992. Spørreskjema.</p> <p>Metode: Retrospektiv data ble hentet ut fra 184 pasientjournaler. Spørreskjema inneholdt spørsmål om demografiske variabler, foreldre med samisk opprinnelse og slektninger med MS.</p> <p>Spørreskjema: Ble sendt ut til 152 pasienter. Responsrate: 86,2%</p> <p>Statistisk metode: Students t-test ble brukt for sammenligning av alder ved debut og varighet. For å finne årlig insidensrate ble Poisson regresjon brukt.</p> <p>Studiedesign: Tversnittstudie.</p>	<p>Årlig insidens målt i 5 års intervaller økte fra 2.6 per 100,000 i 1974-1978 til 4.6 per 100,000 i 1989-1992 ($P = 0.003$). Totalprevalens per 1.januar 1993 var 73.0 per 100,000, 84.0 i Troms og 51.3 i Finnmark. 12,5% av de 151 som svarte på spørreskjema rapporterte minst 1 person i familien med MS. 3 pasienter med MS hadde samiske foreldre. De 3 pasientene fikk diagnosen mellom 1990-1992.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number of new cases</th> <th>Annual incidence rate^a</th> <th>Annual incidence average rate^b (95% confidence interval)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1974-1978</td> <td></td> <td></td> <td>2.6 (1.7-3.7)</td> </tr> <tr> <td>1974</td> <td>2</td> <td>0.9 (0.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1975</td> <td>4</td> <td>1.8 (1.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1976</td> <td>8</td> <td>3.6 (1.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1977</td> <td>8</td> <td>3.6 (3.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1978</td> <td>7</td> <td>3.2 (2.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1979-1983</td> <td></td> <td></td> <td>3.0 (2.1-4.2)</td> </tr> <tr> <td>1979</td> <td>6</td> <td>2.7 (1.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1980</td> <td>10</td> <td>4.5 (2.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1981</td> <td>7</td> <td>3.2 (2.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1982</td> <td>8</td> <td>3.6 (0.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1983</td> <td>2</td> <td>0.9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1984-1988</td> <td></td> <td></td> <td>3.5 (2.5-4.8)</td> </tr> <tr> <td>1984</td> <td>7</td> <td>3.1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1985</td> <td>9</td> <td>4.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1986</td> <td>7</td> <td>3.1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1987</td> <td>4</td> <td>1.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1988</td> <td>12</td> <td>5.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1989-1992</td> <td></td> <td></td> <td>4.3 (3.0-5.9)</td> </tr> <tr> <td>1989</td> <td>10</td> <td>4.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1990</td> <td>7</td> <td>3.1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1991</td> <td>12</td> <td>5.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1992</td> <td>9</td> <td>4.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aFigures in parentheses are previously published incidence data [2] ^bTest for linear trend (Poisson regression), $P = 0.003$</small></p> <p>Table 3 Prevalences per 100,000 of MS in Troms and Finnmark, January 1st 1973, 1983, and 1993 related to age group (from [2, 5])</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age groups (years)</th> <th>Population (1 Jan. 1993)</th> <th>1973 [2]</th> <th>1983 [5]</th> <th>1993</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-12</td> <td>39,197</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>10-19</td> <td>20,837</td> <td>5.3</td> <td>3.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>20-29</td> <td>39,773</td> <td>17.7</td> <td>40.8</td> <td>35.2</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>33,510</td> <td>35.1</td> <td>49.2</td> <td>128.3</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>31,430</td> <td>67.3</td> <td>67.8</td> <td>184.5</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>20,320</td> <td>36.5</td> <td>74.3</td> <td>113.2</td> </tr> <tr> <td>60+</td> <td>39,567</td> <td>6.6</td> <td>18.8</td> <td>65.6</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>224,724</td> <td>20.6</td> <td>31.5</td> <td>73.0</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td></td> <td>15.0-27.7</td> <td>24.6-39.7</td> <td>62.3-85.1</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^a95% Confidence interval for the total prevalence figures</small></p>		Number of new cases	Annual incidence rate ^a	Annual incidence average rate ^b (95% confidence interval)	1974-1978			2.6 (1.7-3.7)	1974	2	0.9 (0.9)		1975	4	1.8 (1.3)		1976	8	3.6 (1.8)		1977	8	3.6 (3.0)		1978	7	3.2 (2.2)		1979-1983			3.0 (2.1-4.2)	1979	6	2.7 (1.8)		1980	10	4.5 (2.7)		1981	7	3.2 (2.2)		1982	8	3.6 (0.9)		1983	2	0.9		1984-1988			3.5 (2.5-4.8)	1984	7	3.1		1985	9	4.0		1986	7	3.1		1987	4	1.8		1988	12	5.4		1989-1992			4.3 (3.0-5.9)	1989	10	4.5		1990	7	3.1		1991	12	5.4		1992	9	4.0		Age groups (years)	Population (1 Jan. 1993)	1973 [2]	1983 [5]	1993	0-12	39,197	0	0	0	10-19	20,837	5.3	3.5	0	20-29	39,773	17.7	40.8	35.2	30-39	33,510	35.1	49.2	128.3	40-49	31,430	67.3	67.8	184.5	50-59	20,320	36.5	74.3	113.2	60+	39,567	6.6	18.8	65.6	Total	224,724	20.6	31.5	73.0	95% CI ^a		15.0-27.7	24.6-39.7	62.3-85.1	<p>Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja. I begynnelsen av abstraktet og i slutten av innledningen.</p> <p>Er en prevalensstudie en velegnet metode for å besvare problemstillingen? Ja.</p> <p>Er befolkningen som utvalget er tatt fra, klart definert? Ja. Hele befolkningen i Troms og Finnmark.</p> <p>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? Ja. Alle som ble inkludert skulle ha hatt symptomer før 1.jan 1993. Tidligste symptom i 1945.</p> <p>Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Uklart. Av 21 som ikke svart, hadde 14 hatt sykdommen < 5 år.</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja. 86,2 %.</p> <p>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles? Uklart. Det nevnes ikke om spørreskjemaet er validert eller anvendt i tidligere studier.</p> <p>Er datainnsamlingen standardisert? Ja. Skriftlig spørreskjema, utfylt hjemme uten tilsyn. Resten av dataene er tatt fra UNN sine journaler.</p> <p>Er dataanalysen standardisert? Uklart.</p> <p>Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene i andre tilgjengelige studier? Ja.</p>
		Number of new cases	Annual incidence rate ^a	Annual incidence average rate ^b (95% confidence interval)																																																																																																																																																	
1974-1978			2.6 (1.7-3.7)																																																																																																																																																		
1974	2	0.9 (0.9)																																																																																																																																																			
1975	4	1.8 (1.3)																																																																																																																																																			
1976	8	3.6 (1.8)																																																																																																																																																			
1977	8	3.6 (3.0)																																																																																																																																																			
1978	7	3.2 (2.2)																																																																																																																																																			
1979-1983			3.0 (2.1-4.2)																																																																																																																																																		
1979	6	2.7 (1.8)																																																																																																																																																			
1980	10	4.5 (2.7)																																																																																																																																																			
1981	7	3.2 (2.2)																																																																																																																																																			
1982	8	3.6 (0.9)																																																																																																																																																			
1983	2	0.9																																																																																																																																																			
1984-1988			3.5 (2.5-4.8)																																																																																																																																																		
1984	7	3.1																																																																																																																																																			
1985	9	4.0																																																																																																																																																			
1986	7	3.1																																																																																																																																																			
1987	4	1.8																																																																																																																																																			
1988	12	5.4																																																																																																																																																			
1989-1992			4.3 (3.0-5.9)																																																																																																																																																		
1989	10	4.5																																																																																																																																																			
1990	7	3.1																																																																																																																																																			
1991	12	5.4																																																																																																																																																			
1992	9	4.0																																																																																																																																																			
Age groups (years)	Population (1 Jan. 1993)	1973 [2]	1983 [5]	1993																																																																																																																																																	
0-12	39,197	0	0	0																																																																																																																																																	
10-19	20,837	5.3	3.5	0																																																																																																																																																	
20-29	39,773	17.7	40.8	35.2																																																																																																																																																	
30-39	33,510	35.1	49.2	128.3																																																																																																																																																	
40-49	31,430	67.3	67.8	184.5																																																																																																																																																	
50-59	20,320	36.5	74.3	113.2																																																																																																																																																	
60+	39,567	6.6	18.8	65.6																																																																																																																																																	
Total	224,724	20.6	31.5	73.0																																																																																																																																																	
95% CI ^a		15.0-27.7	24.6-39.7	62.3-85.1																																																																																																																																																	
<p>Konklusjon</p> <p>Insidensen av MS i Troms og Finnmark har økt de siste 10 årene, men er fortsatt lavere enn på Vestlandet og Østlandet. Den laveste insidensen ble funnet i Finnmark, hvor den samiske populasjonen er størst. I løpet av de siste 10 årene er MS blitt diagnostisert i den samiske populasjonen.</p>																																																																																																																																																					
<p>Land</p> <p>Norge</p>																																																																																																																																																					
<p>År data innsamling</p> <p>1999</p>																																																																																																																																																					

Dokumentasjonsnivå	III
Anbefaling	C

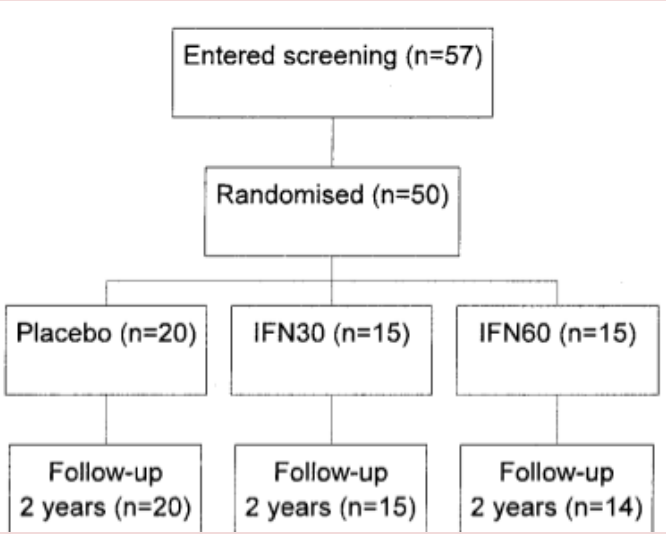
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																																				
<p>Å gjennomgå og diskutere virkningsmekanisme og dokumentert effekt av tilgjengelige immunmodulerende medikamenter i behandling av MS.</p>	<p>Datagrunnlag: Engelske originale kliniske behandlingsforsøk og selekterte artikler identifisert ved søk i PubMed.</p>	<p>Førstelinjebehandling. Sammenligning av dimethyl fumarate og glatiramer acetat indikerte numerisk (men ikke statistisk signifikant) bedre effekt av dimethyl fumarate. Sammenligning av teriflunomide og høy-frekvent interferon beta-1a viste tilsvarende effekt på ARR (annual relapse rate). Andrelinjebehandling. Både Alemtuzumab og Fingolimod viste seg å ha bedre effekt på ARR og progresjon av EDSS sammenlignet med interferon beta-1 a (0.18 vs 0.39 og 0.16 vs 0.33)</p>	<p>Er formålet med oversikten klart formulert? Ja. Det nevnes i både abstrakt og innledning.</p> <p>Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene? Ja. Det er utført systematiske søk med søkeordet ”multiple sclerosis” kombinert med ”interferon beta”, ”glatiramer acetate”, ”teriflunomide”, ”dimethyl fumarate”, ”natalizumab”, ”fingolimod”, ”mitoxantrone” og ”alemtuzumab”. RCT-studier er foretrukket.</p> <p>Er det sannsynlig at relevante studier er funnet? Sannsynligvis er det funnet aktuelle studier. Titler og abstrakt har blitt gransket for relevante studier.</p> <p>Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert? Ja. Forfattere har kun inkludert publiserte RCT fase III-studier i oversiktsartikkelen.</p> <p>Er resultatene kombinert statistisk i en metaanalyse? Nei.</p> <p>Dersom ikke – er dette valget begrunnet? Nei, det er ikke begrunnet.</p>																																																																																																																				
<p>Konklusjon</p>	<p>Metode: Systematiske søk ble gjort i PubMed med søkeord «multiple sclerosis» kombinert med «interferon beta», «glatiramer acetate», «teriflunomide», «dimethyl fumarate», «natalizumab», «fingolimod», «mitoxantrone» og «alemtuzumab». Søket ble avsluttet 21.mai 2015. Titler og abstrakt har blitt gransket, og full-tekst versjoner av artikler undersøkt i de fleste tilfellene. Det er spesielt lagt vekt på RCT-studier.</p>	<p>Table 1 Randomized placebo-controlled phase III clinical trials of the approved relapsing–remitting multiple sclerosis medications</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Medication</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Trial name (reference)</th> <th colspan="2">ARR</th> <th colspan="2">Disability progression</th> </tr> <tr> <th>Relative reduction</th> <th>ARR</th> <th>Relative reduction</th> <th>EDSS progression</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">First-line</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b</td> <td>124 vs. 123</td> <td>MSSG [6]</td> <td>34%</td> <td>0.84 vs. 1.27</td> <td>29% (N.S.)</td> <td>0.20 vs. 0.28</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a i.m.</td> <td>158 vs. 143</td> <td>MSCRG [7]</td> <td>18%</td> <td>0.67 vs. 0.82</td> <td>37%</td> <td>0.22^a vs. 0.35^a</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a s.c.</td> <td>184 vs. 187</td> <td>PRISMS [8]</td> <td>32%</td> <td>1.73 vs. 2.56</td> <td>32%</td> <td>0.26 vs. 0.38</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon-1a</td> <td>500 vs. 512</td> <td>ADVANCE [10]</td> <td>36%</td> <td>0.26 vs. 0.40</td> <td>36%</td> <td>0.07 vs. 0.11</td> </tr> <tr> <td>Glatiramer acetate</td> <td>125 vs. 126</td> <td>CMSSG [24]</td> <td>29%</td> <td>1.19 vs. 1.68</td> <td>12% (N.S.)</td> <td>0.22 vs. 0.25</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomide</td> <td>358 vs. 363</td> <td>TEMSO [29]</td> <td>31%</td> <td>0.37 vs. 0.54</td> <td>26%</td> <td>0.20 vs. 0.27</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomide</td> <td>370 vs. 388</td> <td>TOWER [30]</td> <td>36%</td> <td>0.32 vs. 0.50</td> <td>24%</td> <td>0.16 vs. 0.21</td> </tr> <tr> <td>Dimethyl fumarate</td> <td>410 vs. 408</td> <td>DEFINE [34]</td> <td>53%</td> <td>0.17 vs. 0.36</td> <td>41%</td> <td>0.16 vs. 0.27</td> </tr> <tr> <td>Dimethyl fumarate</td> <td>359 vs. 363</td> <td>CONFIRM [35]</td> <td>44%</td> <td>0.22 vs. 0.40</td> <td>24% (N.S.)</td> <td>0.13 vs. 0.17</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Second-line</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>425 vs. 418</td> <td>FREEDOMS [38]</td> <td>55%</td> <td>0.18 vs. 0.40</td> <td>28%</td> <td>0.18 vs. 0.25</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>358 vs. 355</td> <td>FREEDOMS-2 [39]</td> <td>48%</td> <td>0.21 vs. 0.40</td> <td>14% (N.S.)</td> <td>0.25 vs. 0.29</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>627 vs. 315</td> <td>AFFIRM [41]</td> <td>68%</td> <td>0.23 vs. 0.73</td> <td>42%</td> <td>0.17 vs. 0.29</td> </tr> <tr> <td>Mitoxantrone^b</td> <td>60 vs. 64</td> <td>MIMS [54]</td> <td>66%</td> <td>0.35 vs. 1.02</td> <td>64%</td> <td>0.08 vs. 0.22</td> </tr> </tbody> </table>		Medication	N	Trial name (reference)	ARR		Disability progression		Relative reduction	ARR	Relative reduction	EDSS progression	First-line							Interferon beta-1b	124 vs. 123	MSSG [6]	34%	0.84 vs. 1.27	29% (N.S.)	0.20 vs. 0.28	Interferon beta-1a i.m.	158 vs. 143	MSCRG [7]	18%	0.67 vs. 0.82	37%	0.22 ^a vs. 0.35 ^a	Interferon beta-1a s.c.	184 vs. 187	PRISMS [8]	32%	1.73 vs. 2.56	32%	0.26 vs. 0.38	Peginterferon-1a	500 vs. 512	ADVANCE [10]	36%	0.26 vs. 0.40	36%	0.07 vs. 0.11	Glatiramer acetate	125 vs. 126	CMSSG [24]	29%	1.19 vs. 1.68	12% (N.S.)	0.22 vs. 0.25	Teriflunomide	358 vs. 363	TEMSO [29]	31%	0.37 vs. 0.54	26%	0.20 vs. 0.27	Teriflunomide	370 vs. 388	TOWER [30]	36%	0.32 vs. 0.50	24%	0.16 vs. 0.21	Dimethyl fumarate	410 vs. 408	DEFINE [34]	53%	0.17 vs. 0.36	41%	0.16 vs. 0.27	Dimethyl fumarate	359 vs. 363	CONFIRM [35]	44%	0.22 vs. 0.40	24% (N.S.)	0.13 vs. 0.17	Second-line							Fingolimod	425 vs. 418	FREEDOMS [38]	55%	0.18 vs. 0.40	28%	0.18 vs. 0.25	Fingolimod	358 vs. 355	FREEDOMS-2 [39]	48%	0.21 vs. 0.40	14% (N.S.)	0.25 vs. 0.29	Natalizumab	627 vs. 315	AFFIRM [41]	68%	0.23 vs. 0.73	42%	0.17 vs. 0.29	Mitoxantrone ^b	60 vs. 64	MIMS [54]	66%	0.35 vs. 1.02	64%	0.08 vs. 0.22
Medication	N	Trial name (reference)					ARR		Disability progression																																																																																																														
				Relative reduction	ARR	Relative reduction	EDSS progression																																																																																																																
First-line																																																																																																																							
Interferon beta-1b	124 vs. 123	MSSG [6]	34%	0.84 vs. 1.27	29% (N.S.)	0.20 vs. 0.28																																																																																																																	
Interferon beta-1a i.m.	158 vs. 143	MSCRG [7]	18%	0.67 vs. 0.82	37%	0.22 ^a vs. 0.35 ^a																																																																																																																	
Interferon beta-1a s.c.	184 vs. 187	PRISMS [8]	32%	1.73 vs. 2.56	32%	0.26 vs. 0.38																																																																																																																	
Peginterferon-1a	500 vs. 512	ADVANCE [10]	36%	0.26 vs. 0.40	36%	0.07 vs. 0.11																																																																																																																	
Glatiramer acetate	125 vs. 126	CMSSG [24]	29%	1.19 vs. 1.68	12% (N.S.)	0.22 vs. 0.25																																																																																																																	
Teriflunomide	358 vs. 363	TEMSO [29]	31%	0.37 vs. 0.54	26%	0.20 vs. 0.27																																																																																																																	
Teriflunomide	370 vs. 388	TOWER [30]	36%	0.32 vs. 0.50	24%	0.16 vs. 0.21																																																																																																																	
Dimethyl fumarate	410 vs. 408	DEFINE [34]	53%	0.17 vs. 0.36	41%	0.16 vs. 0.27																																																																																																																	
Dimethyl fumarate	359 vs. 363	CONFIRM [35]	44%	0.22 vs. 0.40	24% (N.S.)	0.13 vs. 0.17																																																																																																																	
Second-line																																																																																																																							
Fingolimod	425 vs. 418	FREEDOMS [38]	55%	0.18 vs. 0.40	28%	0.18 vs. 0.25																																																																																																																	
Fingolimod	358 vs. 355	FREEDOMS-2 [39]	48%	0.21 vs. 0.40	14% (N.S.)	0.25 vs. 0.29																																																																																																																	
Natalizumab	627 vs. 315	AFFIRM [41]	68%	0.23 vs. 0.73	42%	0.17 vs. 0.29																																																																																																																	
Mitoxantrone ^b	60 vs. 64	MIMS [54]	66%	0.35 vs. 1.02	64%	0.08 vs. 0.22																																																																																																																	
<p>Land</p>		<p>Table 2 Randomized controlled phase III clinical trials of the approved relapsing–remitting multiple sclerosis medications, where the medications have been compared head-to-head with another active multiple sclerosis medication</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Medication</th> <th rowspan="2">Compared to</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Trial name (reference)</th> <th colspan="2">ARR</th> <th colspan="2">Disability progression</th> </tr> <tr> <th>Relative reduction</th> <th>ARR</th> <th>Relative reduction</th> <th>EDSS progression</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">First-line</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b</td> <td>Interferon beta-1a i.m.</td> <td>92 vs. 96</td> <td>INCOMIN [63]</td> <td>24%</td> <td>0.5 vs. 0.7</td> <td>44%</td> <td>0.13 vs. 0.30</td> </tr> <tr> <td>Interferon-beta-1a</td> <td>Interferon-beta-1a i.m.</td> <td>339 vs. 338</td> <td>EVIDENCE [64]</td> <td>16%^a</td> <td>0.54 vs. 0.64</td> <td>13% (N.S.)</td> <td>0.13 vs. 0.15</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a s.c.</td> <td>Glatiramer acetate</td> <td>386 vs. 378</td> <td>REGARD [65]</td> <td>3% (N.S.)</td> <td>0.30 vs. 0.29</td> <td>25% (N.S.)</td> <td>0.12 vs. 0.09</td> </tr> <tr> <td>Interferon-beta-1b</td> <td>Glatiramer acetate</td> <td>899 vs. 448</td> <td>BEYOND [66]</td> <td>3% (N.S.)</td> <td>0.33 vs. 0.34</td> <td>5% (N.S.)</td> <td>0.22 vs. 0.20</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomide</td> <td>Interferon-beta 1a s.c.</td> <td>111 vs. 104</td> <td>TENERE [31]</td> <td>4% (N.S.)</td> <td>0.26 vs. 0.22</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dimethyl fumarate</td> <td>Glatiramer acetate</td> <td>359 vs. 350</td> <td>CONFIRM [35]</td> <td>24% (N.S.)</td> <td>0.22 vs. 0.29</td> <td>17% (N.S.)</td> <td>0.13 vs. 0.16</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Second-line</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>Interferon beta-1a i.m.</td> <td>431 vs. 435</td> <td>TRANSFORMS [40]</td> <td>52%^a</td> <td>0.16 vs. 0.33</td> <td>25% (N.S.)</td> <td>0.06 vs. 0.08</td> </tr> <tr> <td>Alemtuzumab</td> <td>Interferon beta-1a s.c.</td> <td>376 vs. 202</td> <td>CARE MS-1 [47]</td> <td>55%</td> <td>0.18 vs. 0.39</td> <td>30% (N.S.)</td> <td>0.08^b vs. 0.11^b</td> </tr> <tr> <td>Alemtuzumab</td> <td>Interferon beta-1a s.c.</td> <td>426 vs. 202</td> <td>CARE MS-2 [48]</td> <td>49%</td> <td>0.26 vs. 0.52</td> <td>42%</td> <td>0.13^b vs. 0.21^b</td> </tr> </tbody> </table>	Medication	Compared to	N	Trial name (reference)	ARR		Disability progression		Relative reduction	ARR	Relative reduction	EDSS progression	First-line								Interferon beta-1b	Interferon beta-1a i.m.	92 vs. 96	INCOMIN [63]	24%	0.5 vs. 0.7	44%	0.13 vs. 0.30	Interferon-beta-1a	Interferon-beta-1a i.m.	339 vs. 338	EVIDENCE [64]	16% ^a	0.54 vs. 0.64	13% (N.S.)	0.13 vs. 0.15	Interferon beta-1a s.c.	Glatiramer acetate	386 vs. 378	REGARD [65]	3% (N.S.)	0.30 vs. 0.29	25% (N.S.)	0.12 vs. 0.09	Interferon-beta-1b	Glatiramer acetate	899 vs. 448	BEYOND [66]	3% (N.S.)	0.33 vs. 0.34	5% (N.S.)	0.22 vs. 0.20	Teriflunomide	Interferon-beta 1a s.c.	111 vs. 104	TENERE [31]	4% (N.S.)	0.26 vs. 0.22	-	-	Dimethyl fumarate	Glatiramer acetate	359 vs. 350	CONFIRM [35]	24% (N.S.)	0.22 vs. 0.29	17% (N.S.)	0.13 vs. 0.16	Second-line								Fingolimod	Interferon beta-1a i.m.	431 vs. 435	TRANSFORMS [40]	52% ^a	0.16 vs. 0.33	25% (N.S.)	0.06 vs. 0.08	Alemtuzumab	Interferon beta-1a s.c.	376 vs. 202	CARE MS-1 [47]	55%	0.18 vs. 0.39	30% (N.S.)	0.08 ^b vs. 0.11 ^b	Alemtuzumab	Interferon beta-1a s.c.	426 vs. 202	CARE MS-2 [48]	49%	0.26 vs. 0.52	42%	0.13 ^b vs. 0.21 ^b																	
Medication	Compared to	N					Trial name (reference)	ARR		Disability progression																																																																																																													
			Relative reduction	ARR	Relative reduction	EDSS progression																																																																																																																	
First-line																																																																																																																							
Interferon beta-1b	Interferon beta-1a i.m.	92 vs. 96	INCOMIN [63]	24%	0.5 vs. 0.7	44%	0.13 vs. 0.30																																																																																																																
Interferon-beta-1a	Interferon-beta-1a i.m.	339 vs. 338	EVIDENCE [64]	16% ^a	0.54 vs. 0.64	13% (N.S.)	0.13 vs. 0.15																																																																																																																
Interferon beta-1a s.c.	Glatiramer acetate	386 vs. 378	REGARD [65]	3% (N.S.)	0.30 vs. 0.29	25% (N.S.)	0.12 vs. 0.09																																																																																																																
Interferon-beta-1b	Glatiramer acetate	899 vs. 448	BEYOND [66]	3% (N.S.)	0.33 vs. 0.34	5% (N.S.)	0.22 vs. 0.20																																																																																																																
Teriflunomide	Interferon-beta 1a s.c.	111 vs. 104	TENERE [31]	4% (N.S.)	0.26 vs. 0.22	-	-																																																																																																																
Dimethyl fumarate	Glatiramer acetate	359 vs. 350	CONFIRM [35]	24% (N.S.)	0.22 vs. 0.29	17% (N.S.)	0.13 vs. 0.16																																																																																																																
Second-line																																																																																																																							
Fingolimod	Interferon beta-1a i.m.	431 vs. 435	TRANSFORMS [40]	52% ^a	0.16 vs. 0.33	25% (N.S.)	0.06 vs. 0.08																																																																																																																
Alemtuzumab	Interferon beta-1a s.c.	376 vs. 202	CARE MS-1 [47]	55%	0.18 vs. 0.39	30% (N.S.)	0.08 ^b vs. 0.11 ^b																																																																																																																
Alemtuzumab	Interferon beta-1a s.c.	426 vs. 202	CARE MS-2 [48]	49%	0.26 vs. 0.52	42%	0.13 ^b vs. 0.21 ^b																																																																																																																
<p>År data innsamling</p>	<p>Studiedesign:</p>																																																																																																																						
<p>2015</p>	<p>Oversiktsartikkel</p>																																																																																																																						

Referanse: S.M. Leary et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS. An exploratory, randomized, controlled trial. Institute of Neurology, University College London, UK. April 18, 2002.

GRADE

Dokumentasjonsnivå lb

Anbefaling A

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>To investigate safety and tolerance, to identify potentially useful outcome measures, and to look for a hint of efficacy of Interferon beta-1a in primary progressive MS</p>	<p>Methods: Fifty subjects were randomized to weekly IM interferon beta-1a 30 µg, 60 µg, or placebo for 2 years. The primary endpoint was time to sustained progression in disability. Secondary outcomes included the timed 10-meter walk, nine-hole peg test, and on MRI, T2 and T1 brain lesion loads and brain and spinal cord atrophy</p>	<p>The 30 µg dose of interferon beta-1a was well tolerated, but the 60 µg dose caused severe flulike reactions and raised liver enzymes. No treatment effect was seen on the primary endpoint. Subjects on interferon beta-1a 30 µg had a lower rate of accumulation of T2 lesion than controls (p = 0,025); Subjects on 60 µg had a greater rate of ventricular enlargement than controls (p= 0,025).</p> <p>There were no significant differences in age, disease duration, EDSS score, or baseline MRI characteristics between treatment arms (table 2). There were no important prerandomization differences in immunosuppressant treatment.</p> <p>The primary clinical endpoint was reached in 48% of subjects. There was no significant difference in disease progression between the individual or combined treatment arms and placebo.</p>	<p>Er formålet med studien klart formulert? Ja. Nevnes i abstrakt og innledning.</p> <p>Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre? Ja. Individene ble fordelt ved blokkrandomisering til 15 deltakere i hver behandlingsarm og 20 deltakere i placeboarm.</p> <p>Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien? Ja. Av totalt 50 deltakere fullførte 49 deltakere 24 måneders oppfølging. Kun 6 av 15 personer i IFN 60-gruppen fullførte studien med maks dose. Frafall skyldes bivirkninger i den aktive behandlingsgruppen og mangel av effekt i placebogruppen.</p> <p>Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. gruppetilhørighet? Ja. Deltakere og helsepersonell ble blindet ift behandling, og EDSS ble utført av helsepersonell som var blindet for all klinisk informasjon.</p> <p>Var gruppene like ved starten av studien? Ja. Klare inklusjon- og eksklusjonskriterier, og fordelt på gruppene ved blokkrandomisering.</p> <p>Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres? Ja. Det eneste som var ulikt mellom gruppene var om de fikk placebo/interferon og hvilken dosering de fikk.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Interferon beta-1a was well tolerated, identified useful outcome measures, but showed no efficacy on the primary outcome measure or on most of the secondary outcome measures.</p>	<p>Study design: double-blind placebo-controlled trial of two doses of interferon beta-1a.</p> <p>Inclusion criteria: 1.PPMS of at least 2 years duration. 2.Aged 18 to 60 3.EDSS score of 2,0 to 7,0.</p> <p>Exclusion criteria: 1.Interferon, immunosuppressant, or chronic steroid therapy within last 3 months. 2.Pregnancy or lactation 3.Seizure within the previous 3 months 4. a history of severe depression</p>	 <pre> graph TD A[Entered screening (n=57)] --> B[Randomised (n=50)] B --> C[Placebo (n=20)] B --> D[IFN30 (n=15)] B --> E[IFN60 (n=15)] C --> F[Follow-up 2 years (n=20)] D --> G[Follow-up 2 years (n=15)] E --> H[Follow-up 2 years (n=14)] </pre>	
<p>Land</p> <p>UK</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>2002</p>			