



UiT

Det helsevitenskapelige fakultet

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Natalizumab ved Multippel Sklerose

Praksis og erfaring fra Nevrologisk avdeling, Nordlandssykehuset i Bodø

Andreas Kildahl Jaklin

Masteroppgave i Medisin, profesjonsstudium (med-3950). Juni 2019

Veileder: Karl Bjørnar Alstadhaug, overlege Nevrologisk avdeling NLSH, professor IKM UiT



Forord

På profesjonsstudiet i medisin ved UiT, Norges Arktiske Universitet, er det obligatorisk det 5. studieåret å skrive en selvvalgt vitenskapelige oppgave på 20 studiepoeng (masteroppgave). Jeg har valgt behandling for multippel sklerose som tema for oppgaven min. For meg var det et naturlig valg å skrive om et tema innenfor nevrologifaget. Interessen for faget fikk jeg på fjerdeåret hvor jeg var utplassert to uker på barnenevrologisk avdeling ved Karolinska Institutet i Sverige. Arbeidet med datainnsamlingen og skriveprosessen har vært en meget lærerik og givende prosess som jeg utvilsomt kommer til å få bruk for senere.

Formålet med prosjektet er å øke egen kunnskap om autoimmun nevrologi og bruk av monoklonalt antistoff i klinisk behandling ved å fordype meg i multippel sklerose (MS) og bruken av natalizumab (Tysabri®). Det har jeg gjort ved å:

- Møte pasienter med MS
- Gjennomgå aktuell litteratur på fagfeltet
- Evaluere praksis og erfaring ved bruken av Tysabri® ved Nevrologisk avdeling Nordlandssykehuset i Bodø (NLSH), 2006-2018

Jeg ønsker å rette en stor takk til veileder Karl Bjørnar Alstadhaug, overlege ved nevrologisk avdeling NLSH Bodø som har vært til veldig stor hjelp i alle delene av oppgaven. Det har vært til god hjelp og motivasjon å ha en engasjert og kunnskapsrik veileder i arbeidsprosessen. Også takk til overlege Espen Benjaminsen ved nevrologisk avdeling i Bodø for gjennomgang og validering av data brukt i oppgaven.

3. juni, 2019

Andreas Jaklin

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Forkortelser	V
1 Innledning	1
2 Bakgrunn	2
2.1 Multippel sklerose	2
2.2 MS-klassifisering:.....	3
2.3 Diagnostikk av MS	3
2.4 Sykdomsetiologi	3
2.5 Behandling av RRMS:.....	4
2.6 Utvikling av ny MS-behandling	4
2.7 Natalizumab (Tysabri®):.....	4
2.8 Bivirkninger av natalizumab:	5
2.9 Progressiv multifokal leukoencefalopati	5
2.10 Risiko for PML:.....	6
2.11 Prognose ved PML:	7
2.12 Bytte av legemiddel fra natalizumab:	7
2.13 Radiologiske funn ved PML.....	8
2.14 Klinisk presentasjon av PML	8
2.15 Diagnostikk av PML:	8
2.16 Behandling av PML:.....	9
3 Formål	10
4 Materiale og metode	10
4.1 Studiedesign og data:.....	10
4.2 Variabler:	10
4.3 Endepunkt:.....	11
4.4 Inklusjonskriterier.....	11
4.5 Datainnsamling:.....	11
4.6 Litteratur og kunnskapsgrunnlag:	11
4.7 Statistiske analyser:	12
4.8 Etikk:	12
4.9 Tidsplan, gjennomførbarhet	12
4.10 Avtale som avgrensner arbeidet til veileder/andre i forskningsgruppen/medarbeidere	12
5 Resultater	12
5.1 Diagnose og demografi:	12
5.2 Behandling med natalizumab:	13
5.3 Status 2018:	14
6 Diskusjon	14
7 Konklusjon	17

Tabeller:

Tabell 1. Demografiske og diagnostiske data for MS-populasjonen	21
Tabell 2. Behandling med natalizumab	22
Tabell 3. Status 2018.....	23

Figurer:

Figur 1 Estimert risiko for PML	7
Figur 2. Forskjeller mellom MS-attakk og PML	9

Sammendrag

Bakgrunn:

Natalizumab (Tysabri[®]) er et immunmodulerende legemiddel som brukes som behandling mot multipel sklerose (MS). Det tilbys vanligvis som andrelinjebehandling, men enkelte pasienter med aggressiv sykdom starter direkte med natalizumab. Det er generelt et godt tolerert og effektivt legemiddel, men er assosiert med enkelte alvorlige bivirkninger, som den sjeldne tilstanden progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Formål:

Kartlegge og evaluere bruken av det immunmodulerende legemiddelet natalizumab som behandling for MS ved nevrologisk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø.

Materiale og metode:

En deskriptiv retrospektiv kohortstudie av samtlige pasienter med MS behandlet med natalizumab ved NLSH Bodø i fra 2007 frem til mars 2018. Pasientene ble identifisert via søk i Nordlandssykehusets journaldatabase. Personvernombudet godkjente innsamling av journalinnsyn og uthenting av aktuell informasjon (meldingsnummer 03-18).

Resultater:

Totalt ble 66 pasienter med attackvis MS behandlet, 49 kvinner (40.8 ± 10.6 år) og 17 menn (37.5 ± 10.8 år). Gjennomsnittlig alder ved diagnose var $26,9 \pm 9,7$ år. EDSS var i snitt $2,2 \pm 1,6$ (6,5-0) ved diagnosetidspunktet, og 3.4 ± 2.4 i 2018. I gjennomsnitt fikk pasientene 41.8 ± 33.7 infusjoner. Av de 48 som hadde vært behandlet 3 år eller lengre hadde 63% NEDA-3 etter tre år. Positiv JCV-antistoff status var hovedårsak til bytte av behandling (18 av 35). To kvinnelige pasienter fikk *rebound* av sin sykdom i forbindelse med seponering. Åtte pasienter hadde utviklet sekundær progressiv sykdom i 2018, men disse hadde generelt langtkommen sykdom, også før oppstart med natalizumab. Én pasient fikk infusjonsrelatert hypersensitivitetsreaksjon og en annen utviklet PML.

Konklusjon:

Pasientpopulasjonen med MS som ble behandlet med natalizumab ved Nordlandssykehuset i Bodø hadde sammenlignet med en skandinavisk og global kohort noe yngre alder, litt kortere sykdomsvarighet og lavere EDSS. Behandlingen må betraktes som svært effektiv, men faren for PML begrenser bruken.

Forkortelser:

AHSCT – Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

EDSS – Expanded disability status scale (Scoringssystem for funksjon på åtte områder)

HIV – Humant immunsviktvirus

JCV – John Cunningham virus

MS – Multippel sklerose

NEDA – No evidence of disease activity

NLSH – Nordlandssykehuset

PCR – Polymerase chain reaction (polymerasekjedereaksjon)

PML – Progressiv multifokal leukoencefelopati

RRMS – Relapserende remitterende multippel sklerose

SD – Standard deviation (Standardavvik)

SHdir – Sosial- og helsedirektoratet

SPMS – Sekundær progressiv multippel sklerose

1 Innledning

Natalizumab (Tysabri®) er et immunmodulerende legemiddel som ble godkjent i EU for behandling av alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) i 2006. Finansiering for legemiddelet ble gjort via avdelingene på hvert enkelt sykehus. Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) anslo i 2007 at 300-400 pasienter ville kunne være under slik behandling i Norge innen 2010 (1). Ved utgangen av 2009 var det 330 pasienter som hadde fått natalizumab i Norge (2).

Biogen trakk midlertidig natalizumab fra markedet i februar 2005 etter at to pasienter behandlet med legemiddelet utviklet progressiv multifokal leukoencefelopati (PML). Natalizumab kom tilbake på markedet som behandling mot høyaktiv attakkpreget MS etter en ny evaluering av sikkerhetsprofilen i juni 2006. Den 31. august 2018 var totalt 190 800 pasienter på verdensbasis behandlet med natalizumab, noe som tilsvarte totalt 685 169 pasientår. Ved utgangen av august 2018 var den estimerte globale insidensen av PML assosiert med bruk av natalizumab 4,17 per 1000 pasient (3).

Det har de senere år vært en eksplosiv vekst i bruken av immunoterapi innen det medisinske fagfeltet, blant annet ved den nevrologiske sykdommen MS. Denne masteroppgaven har som formål å evaluere bruken av natalizumab fra introduksjonen i juni 2006 til mars 2018 ved Nevrologisk avdeling på Nordlandssykehuset i Bodø (NLSH). Oppgaven inkluderer en generell diskusjon om bruken og risikoen for PML.

NLSH Bodø er lokalisert midt i Bodø i Nordland fylke. Primærområdet til Nordlandssykehuset er Salten (Bodø), Lofoten og Vesterålen. Befolkningen i Nordland var 1. januar 2010 på 236 271 (118 537 menn og 117 734 kvinner). Det har vært en årlig befolkningsreduksjon på 0,07% siden 1970 da befolkningen var på 243 179. Den eneste nevrologiske avdelingen i fylket ligger i Nordlandssykehuset i Bodø. Avdelingen var grunnlagt i 1973, men hadde nevrolog allerede året før. Her er MS pasienter registrert fra 1970. Det er nevrologisk poliklinikk på sykehusene i Mosjøen (Helgeland) og Stokmarknes (Vesterålen) (4). Det er ca. 400 pasienter med MS i Nordland som behandles ved NLSH Bodø. Siden natalizumab kom på markedet har 66 pasienter blitt behandlet med dette medikamentet ved NLSH Bodø.

2 Bakgrunn

2.1 Multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) er en kronisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Sykdommen er karakterisert av inflammasjon, demyelinisering og axonal degenerasjon. For gruppen unge voksne regnes MS som den vanligste årsaken til nevrologisk funksjonstap. MS har høyest insidens rundt 30 års alder og sees noe oftere hos kvinner enn menn (5). Den totale prevalensen på MS i Norge er 165/100 000 og en årlig insidensrate på 5,9/100 000 (6).

Tidlig i sykdomsforløpet foregår det en mer fluktuerende inflammasjonsprosess og det vil være remyelinisering av allerede demyeliniserte områder. Etterhvert som sykdommen utvikler seg vil det dannes plakk i CNS og pasientene vil følgelig få progresjon av sykdommen og dette vil gi en høyere score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) (7). EDSS er et komplett scoringssystem som baserer seg på en nevrologisk undersøkelse og har en score mellom 0 og 10. 0 tilsvarer helt normal nevrologisk undersøkelse og 10 er død som følge av MS. Den deles inn i intervaller på 0,5 hvor hver økte tallverdi tilsvarer økt funksjonstap som følge av MS (8). EDSS er et godt validert scoringssystem brukt av nevrologer, men det vil alltid være en viss usikkerhet med scoringen som avhenger av klinikeren som utfører scoringen (9-11).

MS kan ha forskjellige debutsymptomer som korrelerer til lokalisasjonen til MS-lesjonen i CNS. De vanligste typiske debutsymptomene for RRMS er følgende (12):

- Akutt unilateral optikusnevritt
- Dobbeltsyn på grunn av internukleær oftalmoplegi eller parese av nervus abducens
- Tap av sensorikk i ansiktet eller trigeminusnevralgi
- Cerebellær ataksi eller nystagmus
- Myelopati
- Lhermittes symptom
- Asymmetrisk ekstremitetssvakhet

2.2 MS-klassifisering:

MS er delt inn i flere undergrupper. Den vanligste forekommende kalles relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). RRMS er karakterisert av tilbakevendende angrep (12). Et MS-angrep er definert som nye symptomer eller objektive funn med nevrologiske utfall med varighet over 24 timer i fravær av infeksjon og feber (12, 13). Fullstendig regress av nevrologiske utfall er ikke alltid tilstede mellom angrep, og man ser ofte en progresjon av tilstanden. Denne gruppen har en insidenstopp ved 30 års alder. Primær progressiv multippel sklerose (PPMS) er en subtype som rammer 10-15% av pasientene. Her ser man en langsom progresjon av nevrologiske utfall over tid. Her er det som regel ikke MS-angrep slik som ved RRMS. Høyeste insidens av PPMS er ved 40 års alder (12). Pasienter med RRMS kan også utvikle sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) og de kan forløpe med eller uten MS-angrep (12).

2.3 Diagnostikk av MS

For at diagnosen RRMS skal kunne stilles, må det påvises sykdomsaktivitet både spredt i tid (≥ 2 angrep) og sted (≥ 2 lesjoner) i sentralnervesystemet (13).

Om overnevnte kriterier ikke er oppfylt kan funn i cerebrospinalvæsken (CSF) og funn på visuelt fremkalt respons (VEP), som er en undersøkelse av synsbanen fra øyet, være med på å stille den endelige diagnosen (14). Det er positivt funn på CSF når det foreligger oligoklonale IgG-bånd som ikke gjenfinnes i plasma. Det skal også være mindre enn 50 celler/mm³ (14).

2.4 Sykdomsetiologi

Flere studier har sett på etiologien til MS uten å komme frem til noe avgjørende funn. Studiene tyder på at lav eksponering for sollys eller lave serumverdier av vitamin D var assosiert med økt risiko for MS (5). Røyking er også assosiert med økt risiko for sykdomsutvikling og økt akselerasjon av allerede manifestert sykdom. Flere studier har vist at infeksjon med Epstein-Barr virus (EBV), spesielt ved utvikling av mononukleose, gir økt risiko for MS (5). Et samspill mellom disse faktorene og en kompleks genetisk predisposisjon er nok avgjørende for sykdomsutvikling (5). Assosiasjonen med lave serumnivåer av Vitamin D sees også, med en nord-sør-gradient (høyere forekomst av MS i nord i forhold til sør i Europa, Nord-Amerika og Japan). Tilsvarende økt forekomst finnes på den sørlige hemisfæren med høyest forekomst lenger sør i Australia og New Zealand (4). Forekomsten øker altså med økende avstand fra ekvator.

2.5 Behandling av RRMS:

RRMS behandles med forskjellige legemidler som deles inn i tre kategorier. Kategori 1 er de selvadministrerte injeksjonslegemidler som interferon-beta og glatirameracetat. Kategori 2 er de orale legemidlene fingolimod, teriflunomid, dimetylfumarat og cladribin. Kategori 3 er de sykehusadministrerte injeksjonslegemidler alemtuzumab og natalizumab, og det er disse som er mest effektive (13). Hos de fleste pasientene med RRMS har det tradisjonelt vært foretrukket å starte med et såkalt førstelinjemedikament (kategori 1). Det er anbefalt at pasienter med høy sykdomsaktivitet eller høy plakkbyrde på MR starter direkte på et andrelinjemedikament: natalizumab, fingolimod eller alemtuzumab (15). Ingen legemidler er kurative ved multippel sklerose, men de har en sykdomsmodulerende effekt, og reduserer attackfrekvens og funksjonstap (15).

2.6 Utvikling av ny MS-behandling

Interferon beta ble introdusert i 1993 som den første behandling mot MS. Siden da har det kommet over 10 tilgjengelige sykdomsmodifiserende medisiner på markedet (16, 17).

Hovedmålet med dagens MS-behandling er å bremse sykdomsprogresjon på sikt, men det har faktisk vært noe vanskelig å vise. Interferon beta ble introdusert i 1993 som den første behandling mot MS. Enkelte pasienter tilbys også utprøvende MS-behandling gjennom forskjellige kliniske forskningsstudier. Autolog stamcelletransplantasjon har vært anvendt eksperimentelt ved svært hissig MS siden 1996, og en rekke norske pasienter har dratt til utlandet for slik behandling på egen kostnad (13). På Haukeland har en etter hvert også begynt å tilby enkelte pasienter dette. En del MS-pasienter tilbys medikamenter uten formelt godkjent dokumentasjon (engelsk: off-label). Et eksempel på en slik behandling er rituximab (MabThera). Dette er et legemiddel hvor det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon slik at det kan tilbys på lik linje med andre behandlinger. Dokumentasjon tyder imidlertid på at medikamentet er effektivt (13), og majoriteten av svenske pasienter behandles faktisk med dette.

2.7 Natalizumab (Tysabri®):

Natalizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til adhesjonsmolekylet α 4-integrin. Det gis til MS-pasienter med RRMS. Det gis som regel til MS-pasienter som ikke har hatt adekvat respons av annen behandling, eller har veldig aktiv MS-sykdom (18). α 4-integrin spiller en viktig rolle ved adhesjon av leukocytter til endotel ved migrasjon til lymfoid vev og steder med inflammasjon (19). Det forhindrer transmigrasjon av mononukleære leukocytter over blod-hjerne-barrieren. Natalizumab binder til alfa 4-integrin og virker som en antagonist på integrin-heterodimeren alfa4beta1-integrin. Denne er uttrykt på overflaten til aktiverte

lymfocytter og monocytter. Hos pasienter behandlet med natalizumab kan man detektere økt mengde sirkulerende lymfocytter i blod som et resultat av den antagonistiske effekten til natalizumab. Hovedeffekten til natalizumab kommer sekundært til en blokkade av en molekylær reaksjonsmekanisme mellom alfa4beta1 som også kalles *very late antigen-4* (VLA-4) (20, 21). Natalizumab har vist å gi en signifikant reduksjon i intratekal inflammasjon som medfører reduksjon i MS-lesjoner og hjerneatrofi. Det fører også til en reduksjon i antall MS-attakker og alvorlighetsgraden av disse. Natalizumab reduserer nivået av kjemokiner og andre markører på intratekal inflammasjon i CSV, axonal skade og demyelinisering (21). En RCT-studie viste reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon med 42% over to år sammenlignet med kontrollgruppen. Den kumulative risikoen for sykdomsprogresjon var 17% i natalizumab-gruppen mens den var 29% i placebogruppen (22).

2.8 Bivirkninger av natalizumab:

Natalizumab og alemtuzumab synes å være de mest effektive medisinene for RRMS på markedet. Infusjonsbehandlingen med natalizumab er for de aller fleste pasientene ikke forbundet med økt infeksjonstendens, men pga virkningsmekanismen bør en være årvåken spesielt overfor infeksjoner i sentralt nervesystemet. Hypersensitivitetsreaksjoner i forbindelse med infusjoner forekommer (23). I 2-årige kliniske studier hos pasienter behandlet med natalizumab så man overfølsomhetsreaksjoner hos ca 4%. Anafylaktiske reaksjoner så man hos mindre enn 1% av pasientene. Hos pasienter som har gjennomgått overfølsomhetsreaksjon skal natalizumab seponeres permanent (24). En kjent alvorlig potensiell bivirkning av bruk av natalizumab er sykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

2.9 Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML er en demyeliniserende sykdom i sentralt nervesystemet forårsaket av JC-virus og den forekommer nesten utelukkende hos pasienter med en immunsvikt. John Cunningham virus (JCV) er et vanlig forekommende virus i normalbefolkningen (25). Det er et ikke-kapsulært virus, 42 nm diameter stort. Viruset er et sirkulært dobbeltstrenget DNA-virus bestående av om lag 5100 basepar som er pakket rundt histoner i en kjerneliknende organisering. Det finnes kun et såkalt *major capsid protein* (VP1) serotype av JCV, og syv ulike genotyper, hvorav genotype 1 og 4 er vanligst forekommende i Europa (25). Etter en trolig asymptomatisk primærinfeksjon, ligger viruset latent i nyrer, beinmarg og lymfoid vev. Ved hjelp av PCR-undersøkelser kan JC-viruset detekteres i urin hos en tredjedel av de som testes, enten de er frisk eller immunosupprimerte pasienter med eller uten PML (26). Primærinfeksjonen er antatt å skje via tonsillevev etter inhalasjon av virus, men forurenset mat og vann har også vært foreslått som en

mulige smittekilder (27). Flere studier har vist at 30-70% av friske personer er seropositive for JCV. Om lag 25% er seropositiv i ung voksen alder og hele 70% er det ved alder over 60 år. Årlig sees en sero-konversjonsrate på 1-2% (25, 28).

PML ble beskrevet første gang allerede i 1958 som en sjeldent forekommende sykdom hos eldre pasienter med leukemi og lymfom (29). Den kom på nytt i søkelyset på 80-tallet da HIV-pandemien herjet som verst (30). Etter HIV-pandemiens start har HIV-infeksjon blitt den største predisponerende sykdommen for PML. Insidensen av PML ved samtidig HIV-infeksjon har sunket fra 10/1000 personår før introduksjonen av *highly active antiretroviral therapy* (HAART) til 1/1000 personår etter introduksjonen av denne anti-retrovirale behandlingen. Samtidig som insidensen sank betydelig så man også en økt overlevelse av PML. HIV-pasienter som får høyeffektiv antiretroviral behandling har en 1-årsoverlevelse på 50% eller høyere i motsetning til 5% hos de som ikke får denne behandlingen (31). PML forekommer også hos pasienter med hematologiske sykdommer, organtransplanterte og pasienter med kronisk inflammatoriske sykdommer (26).

PML har en insidens på $<0,3/100\ 000$ personår i den generelle befolkningen (25).

2.10 Risiko for PML:

Det er tre validerte faktorer som er assosiert med økt risiko for utvikling av PML hos pasienter behandlet med natalizumab: behandlingsvarighet på >24 måneder, tidligere immunosuppressiv behandling, og tilstedeværelse av anti-JCV antistoffer i blodet. Latent infeksjon med JCV er sannsynligvis obligat for utvikling av PML (12). Pasienter som har utviklet PML under behandling med natalizumab synes generelt å ha vært behandlet tidligere med mer immunomodulerende behandling enn de som ikke utvikler sykdommen, men tallene er små og dette er ikke bekreftet. Pasienter behandlet med langvarig tradisjonell immunosuppressiv behandling (f.eks. azatioprin, ciklosporin eller mitoksantron) før natalizumab har 3 til 4 ganger forhøyet risiko for å utvikle PML (18). I TYGRIS-studien hadde 34,5% av pasientene som utviklet PML tidligere vært behandlet med immunomodulerende medikamenter, mens 20,3% av de som fikk PML hadde ingen annen tidligere immunomodulerende behandling (32). Studier har vist at direkte bytte fra interferon-behandling eller glatirameracetat til natalizumab ikke er forbundet med utvikling av PML eller andre komplikasjoner. Disse pasientene kan gjøre et direkte legemiddelskift uten en utvaskingsperiode. For pasienter som har mottatt annen

immunomodulerende medikament er det anbefalt med en utvaskingsperiode på 3-6 måneder før initiering av natalizumab (18).

Tabellen under viser estimert risiko for PML under behandling med natalizumab.

Anti-JCV Antigen negativ	Tysabri® Eksponering	Anti-JCV antigen positiv	
		Ingen tidligere bruk av immunosuppressiva	Tidligere bruk av immunosuppressiva
<1/1,000	1-24 måneder	<1/1000	1/1000
	25-48 måneder	3/1000	12/1000
	49-72 måneder	6/1000	13/1000

Figur 1 Estimert risiko for PML. Tall oversatt til norsk fra produsenten Biogen. Risikoestimaten er basert på data fra 69,000 pasienter i USA behandlet med natalizumab (33).

I følge oppdaterte prevalenstall fra Biogen, var det 5. september 2018 registrert totalt 795 tilfeller med natalizumab-assosiert PML, hvorav 792 var under behandling for MS og 3 for Crohns sykdom.

2.11 Prognose ved PML:

Data fra Biogen per 7. August 2015 viste at 448 av de da 582 registrerte og bekreftede tilfellene av PML var i live. Mortalitetsrate var altså på 23% (24). Hvor mye sekveler infeksjonene med JC-virus har forårsaket er vanskelig å estimere.

2.12 Bytte av legemiddel fra natalizumab:

Anti-JCV seropositive pasienter som tidligere har brukt andre immunosuppressiva og har mottatt behandling i over 24 måneder har en risiko for PML-utvikling på 12/1000. Gruppen anti-JCV antistoff negativ som ikke har mottatt annen immunosuppressiva har en risiko på bare <1/1000. Dette fører til at høyrisikogruppen må vurdere seponering av natalizumab for å minske risikoen for PML (33, 34). Bytte fra natalizumab til et annet legemiddel gjøres ofte ved forhøyet risiko for utvikling av PML. Det er flere andre faktorer som taler for bytte av legemiddel. Disse er høye titre av anti-natalizumab antistoffer, suboptimal behandlingseffekt, dårlig toleranse av legemiddelet, eller et ønske fra pasient om å bytte (33).

Det har blitt vist i flere studier at sykdomsaktiviteten kan forverre seg etter seponering av natalizumab, og sågar bli mer hissig enn før initiering av legemiddelet. Dette betegnes som et rebound-fenomen, noe analogt til såkalt *immune reconstitution inflammatory syndrome* (35).

2.13 Radiologiske funn ved PML

PML detekteres gjerne ved hvit-lesjon-funn på MR. Lesjonene sees i praksis kun i hjerne, typisk subkortikal i cerebrum eller i cerebellum (36). Natalizumab-assosierte PML-lesjoner er i motsetning til PML ved annen immunsvikt ofte assosiert med litt ødem, marginal masseeffekt og gadolinium-opptak (27). Slike funn tyder på at det er en viss immunrespons mot virus. De klassiske funn på MR beskrives som bilaterale, asymmetriske subkortikale lesjoner som er hyperintense på T2-vekting og FLAIR-sekvenser og hypointense på T1-vektede sekvenser. Lesjonene utviser ikke masse-effekt og lader ikke kontrast (37).

2.14 Klinisk presentasjon av PML

Symptombildet med PML er assosiert med demyelinisering av spesifikke områder i hjernen. Tidlige symptomer kan være blant annet muskelsvakhet, endret sensorikk, hemianopsi, kognitive forandringer, afasi og problemer med gange. PML affiserer vanligvis ikke nervus opticus eller ryggmargen (26). Ved PML ser man en infeksjon av spesielt oligodendrocytter og i mindre grad astrocytter. Derfor er de nevrologiske utfallene mest assosiert med de myeliniserte områdene i hjernen (26). Det er få pasienter med PML som utvikler kramper. Pasientene som får kramper har oftest demyeliniserende lesjoner som irriterer cortex (38). PML er forbundet med en subakutt presentasjon på uker til få måneder. Sykdomsbildet progredierer raskt mens sykdommen utvikler seg (27).

Feber og hodepine er sjeldent assosiert med utvikling av PML. Kognitive svekkelser sees hos opptil en tredjedel av pasienter med HIV-assosiert PML, men ren demens uten sensomotoriske symptomer er svært uvanlig (36).

2.15 Diagnostikk av PML:

Det er viktig å tenke på muligheten for PML hos pasienter med et svekket cellulært immunforsvar som presenterer med et subakutt forløp med progredierende nevrologiske symptomer. For å diagnostisere PML kombinerer man kliniske funn med funn på bildediagnostikk og laboratorieprøver (39). En endelig diagnose stilles ved funn av viralt DNA eller protein ved in situ hybridisering eller immunohistokjemi ved hjernebiopsi. Diagnosen stilles også ved funn av JCV-DNA i CSV ved bruk av PCR. Diagnostikk med bruk av PCR har nå veldig gode testegenskaper med en spesifisitet på 92-100% og en sensitivitet på 72-100% (26, 40). Funn mer forenlig med et MS-attakk er akutt utvikling av symptomer, varighet fra flere timer til dager og symptomer som går ofte over av seg selv. Ved PML er tilstanden også progressiv. Ved nyoppståtte symptomer eller forverring av tidligere symptomer er det viktig å

utelukke muligheten for PML, da med kranialt MR med kontrast i tillegg til PCR av CSF for JCV-DNA (18).

Tabellen under viser typiske forskjeller mellom MS-attakk og PML.

MS-attakk	PML
Relativ «akutt» debut	Subakutt debut
Utvikling fra timer til dager. Når stabil fase og får sykdomsbedring spontant, selv uten medisiner	Utvikling over flere uker og med tydelig progresjon av sykdommen
Mer spesifikke MS-symptomer som f.eks. diplopi, optikusnevritt og paraparese.)	Mer uvanlige MS-symptomer som afasi, endret personlighet, rask kognitiv endring, kramper.

Figur 2. Forskjeller mellom MS-attakk og PML

2.16 Behandling av PML:

PML har en mortalitetsrate på 30-50% uavhengig av årsaken. Seponering av immunmodulerende behandling bedrer prognosen betydelig, men det er likevel vanlig med nevrologisk sekvele (27). Gjenoppretting av immunfunksjonen hos pasienten er den viktigste faktoren for å hindre utvikling av sykdommen og død hos pasienter med PML. Dette er spesielt viktig ved HIV-assosiert PML. Pasienter som har fått PML under behandling med natalizumab skal seponere legemiddelet. Plasmaskifte for å fjerne legemiddelet fra sirkulasjonen bør vurderes, og det samme gjelder andre legemidler assosiert med utvikling av PML som har lang halveringstid i serum (27). Det finnes ingen effektiv anti-viral behandling mot JC-viruset. Det har vært brukt antivirale legemidler som cytarabine og cidofovir til pasienter med AIDS som har utviklet PML. Bruken av disse legemidlene har ikke vist å gi noen stor økning i overlevelse hos disse pasientene (41, 42).

Flere behandlinger ved ulike former for immunsvikt har blitt forsøkt. Det er vist at JCV bruker serotoninreseptoren $5HT_{2A}$ -reseptoren som en cellulær reseptor i gliaceller, og $5HT_{2A}$ -antagonister kan hindre at celler infiseres av JCV *in vitro*. Antagonister for serotoninreseptoren har blitt rapportert effektiv i en rekke case-rapporter, og kan potensielt ha en gunstig effekt ved behandling av PML (38), og Det er imidlertid høyst usikkert hvorvidt det fungerer *in-vivo*. Bruk av interleukin-7 (IL-7) har blitt rapportert effektivt for å gjenopprette immunfunksjon og sanere virus hos pasienter med PML og idiopatisk CD4-lymfocytopeni(43).

En nylig studie har vist at pembrolizumab, som er et humanisert monoklonalt antistoff mot programmert celledød (PD-1) reseptor, reduserte mengde JCV i CSF og økt spesifikk CD4+ og CD8+ -aktivitet mot JCV. Fem av 8 pasienter opplevde klinisk forbedring og stabilisering av

sin sykdom (44). Også interleukin 2 (IL-2) har vist seg effektiv i et par case-rapporter. Behandling med IL-2 fører til økt antall T-celler som videre kan føre til bedre immunologisk kontroll på infeksjonen (27).

Dersom en oppnår immunreaksjon mot virus, kan den bli for voldsom og føre til ytterligere skade og sågar død hos pasienten. Et slikt syndrom, *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS), behandles ofte med høydose kortikosteroider, men dette er selvfølgelig et tveegget sverd. Ved plasmautvasking av natalizumab sees ikke sjeldent IRIS (45).

3 Formål

I dette prosjektet har jeg sett på praksis ved Nordlandssykehuset. Antallet pasienter med MS i Nordland som har fått behandling med natalizumab er kartlagt og det har blitt gitt en deskriptiv beskrivelse av studien. Jeg har diskutert risikoen for utvikling av PML som en sjelden bivirkning ved bruk av natalizumab og ved bytte til et annet medikament (switch). Også ved sekvensiell bruk av andre immunmodulerende legemidler.

4 Materiale og metode

4.1 Studiedesign og data:

Dette er en deskriptiv studie av bruk med natalizumab ved NLSH Bodø. Samtlige pasienter som har fått/får behandling med natalizumab for sin MS er inkludert.

4.2 Variabler:

Før vi startet med datainnsamlingen definerte vi variablene vi skulle ha med i studien. Disse er: Kjønn, alder, komorbid sykdom, røykestatus, debutår for sykdom, diagnosetidspunkt, debutsymptomer, EDSS ved diagnosetidspunkt, antall attack ved diagnose, isoelektrisk fokusering, celletall og totalprotein ved diagnose, funn på MR, år for første behandling, hvilke behandlinger de har fått før og etter natalizumab, antall infusjoner, bivirkninger og grunn til seponering av natalizumab, årstall for oppstart med natalizumab, EDSS før og etter oppstart med natalizumab, totalt antall infusjoner, EDSS 3 år etter oppstart med natalizumab, JCV-status, antistoffer mot natalizumab, avvik i blodprøveverdier og hvor mange som har utviklet sekundær progressiv sykdom.

Etter første gjennomgang av pasientjournalene bestemte vi å legge til enkelte variabler. De vi la til ved andre journalgjennomgang var: NEDA etter 3 år, eventuell *rebound* av sykdom og

EDSS etter tre år med MS. Etter denne gjennomgangen bestemte vi å ikke bruke data av MR-bilder i oppgaven. Dette grunnet vanskelig tolkbare radiologidata fra flere undersøkelser.

4.3 Endepunkt:

No Evidence of Disease Activity (NEDA) er en definisjon for fravær av sykdomsaktivitet ved RRMS. NEDA-3 er definert ved fravær av angrep, fravær av påvist sykdomsprogresjon, og fravær av radiologisk aktivitet ved MR-undersøkelse (46). Her har pasientenes journaler vært gjennomgått for å finne de som oppfyller kriteriene for NEDA-3.

4.4 Inklusjonskriterier

Vi har inkludert samtlige pasienter som har fått behandling med natalizumab ved NLSH Bodø mellom 2006 og mars 2018. Enkelte av pasientene har fått sin MS-diagnose andre steder enn ved NLSH Bodø, og to har vært regelmessige gjestepasienter. Opplysninger vedrørende disse ble innhentet fra i Stavanger Universitetssykehus og Mosjøen sykehus. Alle pasientene hadde en RRMS da de mottok 1. behandling, men dette var ikke helt klart for enkelte pasienter med langtkommen sykdom.

4.5 Datainnsamling:

Totalt 66 pasienter har blitt/blir behandlet med natalizumab. Disse pasientene har vi hentet data fra og plottet inn i et Excel-dokument. Jeg har gått gjennom hver enkelt pasient ved hjelp av DIPS og samlet de aktuelle dataene. Etter første gjennomgang brukte jeg en måneds tid på å bearbeide allerede innsamlet pasientdata før jeg gikk gjennom alle pasienter en gang til for å kvalitetssikre dataene. Listen omfatter samtlige pasienter som har vært behandlet med natalizumab ved NLSH Bodø fra legemiddelet kom på markedet i 2005 fram til mars 2018.

Datainnsamlingen avdekket at det var en del journalmangler. Hos flere forelå f.eks. ikke EDSS-skåringer, og i de tilfellene har jeg selv gjort evalueringen. Overlege Espen Benjaminsen har senere validert disse.

4.6 Litteratur og kunnskapsgrunnlag:

I denne delen av oppgaven har jeg brukt PubMed sin søkedatabase for å lese meg opp på temaet og for å innhente aktuell bakgrunnsinformasjon. Jeg har brukt følgende søkeord: "MS, multiple sclerosis, PML, natalizumab". Jeg har brukt søkeordene i kombinasjon eller alene.

4.7 Statistiske analyser:

Journalopplysnene har vi først plottet inn i et Excel-dokument og deretter er samtlige variabler eksportert til SPSS. Det er utført deskriptiv statistikk ved hjelp av Microsoft Excel og IBM SPSS Statistics versjon 25. Students t-test og deskriptiv statistikk er utført.

4.8 Etikk:

Studien er godkjent av personvernombudet.

4.9 Tidsplan, gjennomførbarhet

I løpet av sommeren 2018 skrev jeg om bakgrunnen for prosjektet. StudiefORMATet blir en case-serie. Høsten plottet jeg data fra Tysabri-kohorten, analyserte data, og gav en beskrivelse av disse. Oppgaven hadde i starten et veldig stort fokus på PML, men etterhvert som oppgaven tok form fant jeg og veilederen ut at oppgaven heller skulle ha et primært fokus på å beskrive bruken av natalizumab i Nordland, og å beskrive PML som en sjelden, men viktig bivirkning.

4.10 Avtale som avgrensner arbeidet til veileder/andre i forskningsgruppen/medarbeidere

Ingen spesiell avtale.

5 Resultater

5.1 Diagnose og demografi:

I tabell 1 presenteres demografiske og diagnostiske data for MS-populasjonen. Gruppen bestod av totalt 66 pasienter som har blitt eller blir behandlet med natalizumab ved NLSH Bodø i perioden fra 2006 frem til mars 2018. Totalt 49 kvinner og 17 menn. Gjennomsnittsalderen til populasjonen var 40,0 år (SD:10,8) i 2018/2019. Variasjonsbredden var 17-61 år.

Gjennomsnittsalderen i 2018/2019 var 40,8 år (SD:10,6) for kvinnene og 37,5 (SD:10,8) for mennene. Alderen ved diagnosetidspunktet varierte fra 12 til 54 år. Gjennomsnittlig alder for debut var 28,9 år (SD: 9,3). Pasientenes alder med ved sykdomsdebut var i gjennomsnitt 26,9 år (SD:9,7). Ved diagnosetidspunktet hadde pasientene en gjennomsnittlig EDSS på 2,2 (SD:1,6), med en spredning på 0,0-6,5. En EDSS-score på mellom 2 og 2,5 tilsvarer at pasienten har en minimal svekkelse/handikap i ett eller to funksjonelle system. I denne populasjonen fikk 14 pasienter diagnosen samme år som sykdomsdebut, 23 fikk diagnose ett år etter sykdomsdebut. De øvrige 14 pasienter fikk diagnosen mellom 2 til 14 år etter sykdomsdebut. I gjennomsnitt tok det 1,8 år før de fikk sin MS-diagnose (SD: 3,6).

Celletall og totalprotein ved 1. Utredning:

Gjennomsnittlig celletall i CSF ved 1. utredning var 11,0 (SD:10,2), mens den gjennomsnittlige verdien på totalprotein i CSF var 0,42 (SD:0,15)

5.2 Behandling med natalizumab:

Aktuelle tall i denne delen er hentet fra tabell 2. Her har vi blant annet sett på bruken av natalizumab hos pasientene i populasjonen, tid med sykdom før oppstart, funksjonsnivå før oppstart og utviklingene av funksjonsnivå og hvordan sykdommen har utviklet seg over tid.

Medikamenter brukt før en startet på natalizumab:

Totalt 11 pasienter startet direkte med natalizumab. 35 pasienter hadde brukt ett legemiddel før oppstart. 15 pasienter hadde brukt tre legemiddel før oppstart. Gjennomsnittlig hadde de brukt 1,2 legemiddel før oppstart med natalizumab (SD: 0,8)

År med sykdom før oppstart med natalizumab:

13 pasienter startet med natalizumab samme år som de fikk diagnosen. I gjennomsnitt tok det 1,75 år (SD:3,6) fra sykdomsdebut til oppstart med natalizumab.

EDSS før oppstart med natalizumab:

Før oppstart med natalizumab hadde pasientene i gjennomsnitt en EDSS på 3,3 (SD:1,9). Det tilsvarer at de kan gå uten hjelp, men har moderat handikap i ett funksjonelt system. Denne verdien er hentet fra tidspunktet hvor pasientene startet med natalizumab.

Antall doser med natalizumab:

I gjennomsnitt fikk pasientene behandlet med natalizumab 41,8doser (SD:33,7). Det var en spredning fra 1 til totalt 133 medikamentdoser.

Avvik på blodprøver:

41% av populasjonen utviklet leukocytose under behandlingen med natalizumab.

Bivirkninger av behandlingen:

Stort sett var det få bivirkninger assosiert med behandlingen. Og en pasient utviklet PML som følge av behandlingen med natalizumab. En pasient fikk urtikaria under infusjonen. En annen fikk hypersensitivitetsreaksjon under behandlingen og seponerte derfor natalizumab. En pasient

med langtkommen sykdom utviklet sekundær progressiv sykdom og underernæring, og var død ved studieslutt.

EDSS ved bytte/seponering:

Ved seponering/bytte hadde pasientene i gjennomsnitt en EDSS-score på 3,8 (SD:2,2).

Årsak til bytte/seponering:

9 pasienter seponerte natalizumab på grunn av sykdomsaktivitet, 18 på grunn av positiv JCV-status og 8 på grunn av andre årsaker som lang reisevei, eget ønske, graviditet eller planlagt aHSCT.

Senere behandling:

Majoriteten av de som sluttet med natalizumab begynte med fingolimod. Totalt 18 av 65 gjorde dette byttet. Øvrige bytter var: Alemtuzumab (n:4), dimetylfumarat (n:2), rituximab (n:6) og natalizumab reetablert (n:1).

5.3 Status 2018:

Samtlige tall fra denne delen er hentet fra tabell 3. Ved en gjennomgang av alle pasienter frem til mars 2018 hadde de en gjennomsnittlig EDSS på 3,4 (SD:2,4). Det var i gjennomsnitt 12,4 år (SD: 7,5) siden de fikk MS-diagnosen, med en variasjonsbredde fra 1-31 år i populasjonen. Totalt åtte pasienter utviklet sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS), av dem kun kvinner. Etter seponering av natalizumab hadde disse pasientene i snitt brukt 0,77 (SD:0,97) andre immunmodulerende medikamenter. Totalt 35% var JCV-positive, 29% av mennene og 37% av kvinnene. Tretten pasienter hadde en EDSS-score mindre eller lik enn 1 i 2018 i forhold til verdien før oppstart med natalizumab. Sju pasienter hadde lik EDSS i 2018 som ved oppstart med natalizumab, mens totalt 15 pasienter lik eller mer enn 1 i EDSS.

6 Diskusjon

I denne studien har vi sett på og evaluert effekten av natalizumab hos pasienter med attackvis MS. Effekten av legemiddelet har vi primært vurdert ut ifra endring i EDSS og NEDA ved 3 år. Vi har også evaluert lokal praksis.

I vår studie utviklet kun 1 pasient antistoffer mot natalizumab. I AFFIRM og SENTINEL-studien var forekomsten av anti-natalizumab antistoffer henholdsvis 9 og 12% (47). Studier har

vist at persisterende antistoffer mot natalizumab er assosiert med lavere serumkonsentrasjoner av natalizumab og dårligere effekt av legemiddelet (48).

Det var stor spredning i EDSS når pasientene startet med natalizumab (7,0-0) med et gjennomsnitt på 3,3. Denne variansen vil følgelig føre til en stor spredning i EDSS etter tre år og NEDA-3. Noen av pasientene med høy EDSS hadde også med stor sannsynlighet allerede en sekundær progressiv sykdom ved oppstart med natalizumab, og følgelig ingen eller dårlig effekt av den immunomodulerende behandlingen.

Det var få infusjonsrelaterte eller andre bivirkninger assosiert med natalizumab i vår studie. Det ble registrert bivirkninger hos 24%. De fleste rapporterte hodepine og fatigue. Tallene samsvarer godt med tall fra andre studier. I SENTINEL-studien var det oppgitt å være infusjonsreaksjoner hos 20% av pasientene som mottok natalizumab. Den vanligste bivirkningen her var hodepine (47). I AFFIRM-studien var det registrert hypersensitivitetsreaksjon hos 1,9% og ingen tilfeller av anafylaktiske reaksjoner (47). Én av pasientene våre (1,5%) hadde en hypersensitivitetsreaksjon under infusjon som medførte seponering av natalizumab. En annen pasient utviklet ventrikkelcancer i behandlingsforløpet. Natalizumab er generelt ikke knyttet til økt risiko for kreft, men en svak assosiasjon til malignt melanom har vært beskrevet (49).

Flere studier har gjort estimater på risiko for PML ved bruk av natalizumab, men det er flere svakheter med disse studiene. Flere mangler data på anti-JCV status og tidligere bruk av immunsuppressiva. Pasientene blir ofte også allokert til eksponeringsgrupper med behandlingsintervaller på 24 måneder, noe som ikke tar høyde for den økte PML-risikoen for pasientene i enden av de enkelte intervallene (50).

Langtidseffekten av natalizumab:

Da studien vår går over maksimalt 12 år kan vi ikke trekke noen klare konklusjoner på langtidseffektene av natalizumab. NEDA ofte brukt som et resultat på langtidseffekt, oftest sykdomsaktivitet tre år etter medikamentstart. I vår studie hadde totalt 63% av de 48 pasientene der det var aktuelt NEDA-3 etter 3 år, 64% av mennene og 58% av kvinnene. I en studie fra 2015 av 215 pasienter med RRMS hadde 46% NEDA etter 1 år. De fulgte pasientene i totalt 7 år, og kun 7,9% hadde NEDA etter 7 år (51).

Til sammenligning med aktuelle, foreløpig upubliserte data, fra TOP-studien (gjort tilgjengelig av Dr Alstadhaug) ser vi noe forskjell på behandlingspraksis i den skandinaviske populasjonen (bestående av pasienter fra Finland og Norge) og vår egen studiepopulasjon. I den skandinaviske populasjonen (n=425) var pasientene i snitt 37,8 ($\pm 9,5$) da de fikk initiert behandling med natalizumab, mens de i vår studiepopulasjon var litt yngre 34,8 $\pm 10,5$. Pasientene fra den skandinaviske studien hadde i gjennomsnitt hatt MS i 7,3 år (0,1-34,1) før de startet med natalizumab. Pasientene i vår populasjon hadde hatt MS i kun 1,75 år $\pm 3,6$. Fra TOP-studien i den skandinaviske populasjonen hadde totalt 34,8% en EDSS <3,0, mens 59,8% hadde EDSS $\geq 3,0$. Dette til sammenligning med våre data hvor 41% hadde EDSS <3,0 og 59% hadde EDSS $\geq 3,0$. Om man sammenfatter disse tallene og sammenligner med den skandinaviske TOP-studien ser vi at pasientene behandlet ved NLSH starter med natalizumab noe tidligere, de starter med natalizumab kortere tid etter diagnosetidspunktet og det er en litt friskere populasjon med tanke på EDSS.

Andre studier har sett på NEDA-3 ved bruk av natalizumab. I en studie utført på 152 pasienter med MS hadde 52% av pasientene NEDA etter tre år. I denne studien diskuterer forfatterne også at å starte med natalizumab med færre MS-attakker og lavere EDSS er assosiert med et bedre utfall (46).

NEDA-3 på andre MS-legemidler:

Alemtuzumab (Lemtrada®) er et sykehusandiminstret infusjonslegemiddel som kan sammenlignes med natalizumab når det gjelder effekt. I en studie publisert i Neurology hadde pasientene NEDA 52,9%, 54,2% og 58,2% etter henholdsvis 3, 4 og 5 år. Dette er et legemiddel med god effekt, men flere pasienter utvikler en del autoimmune sykdommer som immunologisk trombocytopeni (ITP), nyresykdommer og forskjellige thyroideasykdommer (52). Alvorlige infeksjoner forekommer også.

Når det gjelder de orale legemidlene så har de ofte en svakere effekt enn infusjonslegemidlene, men samtidig en mildere bivirkningsprofil. En studie utført i 2017 så på blant annet NEDA-3 på flere av de orale legemidlene. Her hadde 33% av pasientene behandlet med fingolimod (Gilenya®) NEDA-3 mens i placebogruppen hadde 16% NEDA-3 (53).

Styrker med studien:

En styrke med studien er at all data brukt i resultatdelen er samlet direkte fra pasientenes journalnotater. Det har også vært en dobbel gjennomgang med tidsmellomrom for å sikre korrekt pasientdata. Validering av en rekke data er gjort av overlege Espen Benjaminsen samt av veileder.

Svakheter med studien:

En svakhet ved denne studien er noe mangelfull informasjon om enkelte pasienter. Noen av pasientene som har fått sin MS-diagnose for flere tiår tilbake har ofte manglende journalopplysninger rundt tidspunktet for diagnosen. Et par av pasientene har vært gjestepasienter ved NLSH Bodø og bare mottatt et fåtall infusjoner i Bodø. Mangelfulle journalnotater har også bidratt litt usikkerhet vedrørende EDSS-skåringer. Radiologiske parametere burde også ha vært inkludert i evalueringen av behandlingsindikasjon og effekt.

Implikasjoner av funnene:

Våre data omfatter alle pasientene som har fått behandling med natalizumab ved NLSH Bodø. Vi har fått med både de positive effektene av legemiddelet, men også de som har bivirkninger og seponert legemiddelet av forskjellige årsaker. Dataene har allmenn interesse som «real-world» bevis for behandlingseffekt, og lokal interesse for læring av egen praksis.

7 Konklusjon

Pasienter ved Nordlandssykehuset i Bodø har hatt god effekt av natalizumab-behandlingen de har fått. Majoriteten oppnådde NEDA-3 etter 3 år. Sammenlignet med en skandinavisk kohort har pasientene vært yngre, hatt lavere EDSS, og behandlingen har vært startet kortere tid etter diagnose. Forekomsten av alvorlige bivirkninger har vært lav, men én pasient utviklet PML. Hun fikk ikke større sekvele av dette og har fortsatt med annen immunmodulerende behandling. Natalizumab har PML som en kjent alvorlig, men sjelden bivirkning som må tas hensyn til under behandlingen. Risikostratifisering og nøye overvåking bidrar til å redusere risikoen. Behandling med natalizumab > 2 år hos pasienter med kjente positive antistoffer mot JCV eller konvertering av JCV-antistoff-status fra negativ til positiv under behandling, var hovedårsakene til at pasienter sluttet med natalizumab. Bytte av medikament gikk fint bortsett fra hos 2 som opplevde *rebound*. Av de 31 pasientene som startet med annen behandling begynte 18 med fingolimod, 6 på rituximab, 4 på alemtuzumab og 2 på dimetylfumarat. Én stabil pasient fikk aHSCT i utlandet.

8 Referanser:

1. Hanger MR. Nytt regelverk løser ikke Tysabri-problemer. *Dagens Medisin*. 2007.
2. Holmoy T, Celius EG. Utvikling av ny behandling for multippel sklerose. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2011.
3. Biogen. TYSABRI® (natalizumab): PML Incidence in Patients Receiving TYSABRI (EMA region). 2018.
4. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north - incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970–2010. *BMC Neurology*. 2014;14.
5. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2017;61:189-212.
6. Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2012(195):36-42.
7. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
8. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(2):95-103.
9. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2014;14:58.
10. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1992;42(4):859-63.
11. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(7):746-8.
12. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10076):1336-46.
13. Myhr KM, Lehmann AK, Giæver A, Celius EG, Kampman MT, Midgard R, et al. **Multippel sklerose**
Nasjonalt faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose. 2011.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50.
15. Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European journal of neurology*. 2016;23 Suppl 1:18-27.
16. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;136(3):168-86.
17. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
18. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet Neurology*. 2011;10(8):745-58.
19. Kawamoto E, Nakahashi S, Okamoto T, Imai H, Shimaoka M. Anti-integrin therapy for multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:357101.

20. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15-23.
21. Sellebjerg F, Cadavid D, Steiner D, Villar LM, Reynolds R, Mikol D. Exploring potential mechanisms of action of natalizumab in secondary progressive multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):31-43.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
23. Derfuss T, Kappos L. PML risk and natalizumab: the elephant in the room. *The Lancet Neurology.* 2017;16(11):864-5.
24. Biogen. Retningslinjer for håndtering av pasienter med multippel sklerose som behandles med Tysabri <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dokument/tysabri-retningslinjer-helsepersonell>: Biogen; 2017 [updated August 2017].
25. Hirsch HH, Kardas P, Kranz D, Leboeuf C. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica.* 2013;121(8):685-727.
26. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *The Lancet Neurology.* 2010;9(4):425-37.
27. Brew BJ, Davies NWS, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nature Reviews Neurology.* 2010;6:667.
28. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *The Journal of infectious diseases.* 2009;199(6):837-46.
29. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain.* 1958;81(1):93-111.
30. Gillespie SM, Chang Y, Lemp G, Arthur R, Buchbinder S, Steimle A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco, 1981-1989. *Ann Neurol.* 1991;30(4):597-604.
31. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *The Journal of infectious diseases.* 2009;199(1):77-83.
32. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1870-80.
33. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology.* 2015;85(1):29-39.
34. Biogen. TYSABRI (natalizumab): PML Incidence in patients receiving TYSABRI.
35. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
36. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):625-36.
37. Boster A, Hreha S, Berger JR, Bao F, Penmesta R, Tselis A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study. *Arch Neurol.* 2009;66(5):593-9.

38. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science (New York, NY)*. 2004;306(5700):1380-3.
39. Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *European journal of neurology*. 2012;19(8):1060-9.
40. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997;11(1):1-17.
41. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS*. 2002;16(13):1791-7.
42. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1345-51.
43. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA neurology*. 2014;71(8):1030-5.
44. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1597-605.
45. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):438-46.
46. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2016;364:145-7.
47. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics*. 2008;2(2):189-99.
48. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007;69(14):1391-403.
49. Bergamaschi R, Montomoli C. Melanoma in multiple sclerosis treated with natalizumab: causal association or coincidence? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(12):1532-3.
50. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):925-33.
51. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA neurology*. 2015;72(2):152-8.
52. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-26.
53. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2193-207.

9 Tabeller

Figur 3.

Demografiske og diagnostiske data for MS-populasjonen				
	Kvinner (n = 49)	Menn (n = 17)	Totalt (n = 66)	p-verdi
<i>Status 2018</i>				
Alder (år), gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	40.8 ±10,6 (60-17)	37,5 ±10,8 (61-18)	40,0 ±10,8 (61-17)	0,29
Røyker (%), ja/tidligere	25/22	41/24	29/24	0,37
*Komorbid sykdom, n (%)	34 (69)	10 (59)	44 (67)	0,43
EDSS, gj.sn. ±SD	3,4 ±2,5	3,2 ±2,4	3,4 ±2,4	0,70
<i>Debut</i>				
Alder ved MS-debut (år), gj.sn. ±SD	27,4 ±9,4	25,7±10,7	26,9 ±9,7	0,53
Debut forenlig med bakstrengsmyelitt, %	19 (39)	6 (35)	25 (38)	0,83
Debut med opticusnevridd, n (%)	12(25)	5 (29)	17 (27)	0,79
<i>Diagnose</i>				
Alder ved diagnose (år), gj.sn ±SD	29,2±9,1	27,9±9,9	28,9 ±9,3	0,63
EDSS ved diagnosetidspunkt, gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	2,3 ±1,8	2,1±1,1	2,2 ±1,6 (6,5-0)	0,71
Leukocytter i CSF ved 1. utredning (n), gj.sn. ±SD	10,8 ±9,5	11,3 ±12,3	11,0 ±10,2	0,89
Totalprotein i CSF ved 1. utredning (n), gj.sn. ±SD	0,39 ±0,14	0,51 ±0,14	0,42 ±0,15	0,08*
Tid fra diagnose til 1. behandling (år), gj.sn. ±SD	2,1 ±4,1	0,7 ±1,7	1.8 ±3,6	0,05

CSF = Cerebrospinal fluid, EDSS = Expanded Disability Status Scale

*For det meste mindre alvorlig sykdom. En pasient hadde ventrikkeltumor som ble oppdaget underveis i behandlingen.

Figur 4.

Behandling med natalizumab				
	Kvinner (n = 49)	Menn (n = 17)	Totalt (n = 66)	p-verdi
<i>Før behandling</i>				
Pasienter som har benyttet SMB, n (%)	42 (86)	13 (76)	55 (83)	
Medikamenter (n), gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	1,1 ±0,7 (3-0)	1,1 ±1,0 (4-0)	1,2 ±0,8 (4-0)	0,83
Varighet av tidligere SMB (år), gj.sn ±SD	3,5 ±3,4	3,4, ±3,3		0,87
Sykdomsvarighet* (år), gj.sn. ±SD	2,1±4,1	0,7±1,7	1,75 ±3,6	0,17
Kliniske angrep siste 12 mnd., gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	1,38 ±1,0 (4-0)	1,24 ±0,8 (3-0)	1,34 ±1,0 (4-0)	0,62
EDSS, gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	3,3 ±2,0	2,9 ±1,5		0,43
EDSS < 3.0, n (%)	18 (37)	9 (53)	27 (41)	0,45
EDSS ≥ 3.0, n (%)	31 (63)	8 (47)	39 (59)	
<i>Behandling</i>				
Alder (år) ved første dose, gj.sn ±SD	32,8 ±10,7	35,5 ±10,5	34,8 ±10,5	0,37
Infusjoner (n), gj.sn. ±SD	52,3 ±38,1	38,4 ±31,8	41,8 ±33,7	0,16
Antistoff mot natalizumab, n	1	0	1	NA
Leukocytose, n (%)	19 (39)	8 (47)	27 (41)	0,55
JCV-konversjon	4 (8)	2 (12)	6 (9)	0,86
**Rapporterte bivirkninger, n (%)	14 (29)	2 (12)	16 (24)	0,16
***NEDA-3 etter 3 år (n = 48), %	23 (64)	7 (58)	30 (63)	0,90
<i>Seponering og bytte av behandling</i>				
Fortsatt i behandling, n	14	8	22	0,26

Seponering pga sykdomsaktivitet, n	8	1	9	
Seponering pga JCV-status	14	4	18	
Seponering av andre årsaker****	9	2	8	
Rebound, n	2	0	2	NA

EDSS = Expanded Disability Status Scale, IA = Ikke aktuelt, JCV = JC polymavirus, NEDA-3 = No Evidence of Disease Activity, SMB = Sykdomsmodifiserende behandling

*Sykdomsvarighet fra diagnose til 1. behandling med natalizumab. **De aller fleste bivirkningene var milde, men seks seponerte pga av det: én pasient fikk hypersensitivetsreaksjon, en annen fikk progredierende multifokal leukoencefalopati (PML). *** Antall pasienter som hadde vært behandlet i 3 år med natalizumab var 53.****Graviditet, selvfinansiert aHSCT,

Figur 5.

Status 2018				
	Kvinner (n = 49)	Menn (n = 17)	Totalt (n = 66)	p-verdi
JCV-positiv, n (%)	18 (37)	5 (29)	23 (35)	0,68
*Sykdomsvarighet (år), gj.sn. ±SD (variasjonsbredde)	13,0 ±7,6	11,1 ±7,0	12,5 ±7,5 (31-1)	0,36
Sekundær progressiv sykdom, n	8	0	8	0,08
Sykdomsmodifiserende behandling etter natalizumab (n), gj.sn. ±SD			0,77 ±0,97	

*Tid fra symptomdebut til 2018

Referanse: Kappos, L., et al., <i>Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS</i> . Neurology, 2015. 85(1): p. 29-39.		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet Høy	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å undersøke effekten på forskjellige utvaskingsperioder på natalizumab og tilbakefall av aktivitet på MR eller klinisk sykdom i pasienter som skifter fra natalizumab til fingolimod.	Rekruttering deltakere Totalt var 600 pasienter planlagt å delta i studien. Pasienter som hadde mottatt siste dose natalizumab før randomiseringen. Sponsoren for studien stoppet registreringen av nye pasienter på grunn av en intern beslutning. Totalt fikk 142 pasienter delta i studien.	Hovedfunn Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR Av 142 pasienter fullførte 112/142; 8 uker.41/50; 12 uker. 31/42; 16 uker. 88% av de med utvaskingsperiode 8 uker var tilbakefallsfri. 91% med utvaskingsperiode 16 uker. 84% med utvaskingsperiode 16 uker.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. Bestemme beste tidspunkt initiering av fingolimod etter seponering av natalizumab. • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) • Var gruppene like ved starten? Ja. Foruten volum på T2-lesjoner som var mindre i gruppe (16 uker) og tilbakefall og behandling med natalizumab var lavere i (12 uker). • Randomiseringsprosedyre? Randomisering i 3 grupper. Prosedyren ble utført sentralt med et validert automatisert system (Cenduit, Durham, NC) • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Pasientene ble randomisert til 1:1:1 til 1 av 3 grupper. Randomiseringen foregikk sentralt med et validert automatisert system(Cenduit, Durham, NC). • Randomiseringen Personen som skulle vurdere endepunktene var blindet. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja, på gruppenivå, men ikke individuelt. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja, disse kan brukes i klinisk praksis.
Konklusjon Initiering av behandling med fingolimod 8-12 uker etter seponering av natalizumab er assosiert med en lavere risiko for MR-funn og klinisk sykdomsprogresjon enn ved initiering av fingolimod etter en utvaskingsperiode på 16 uker.	Inklusjonskriterier: Pasienter med RRMS. Vært behandlet med natalizumab for minst 6 måneder før studien. 18-65 år. EDSS: 0-6.	Aktive T2-lesjoner på MR var lik for gruppen på 8 uker og 12 uker og signifikant høyere på 16 uker (p=0,0393).	<ul style="list-style-type: none"> • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja, det ble vurdert tilstrekkelig. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, dette er et allerede etablert legemiddel med god effekt. • Annen litteratur som styrker resultatene? ? Ja, finnes flere studier som støtter forklaringene.
Land Australia, Østerrike, Tsjekkia, Finland, Tyskland, Hellas, Ungarn, Israel, Italia, Spania og Sveits	Eksklusjonskriterier: Kjent immunsvikt, Mb Chrons, enkelte krefttyper, ukontrollert diabetes, enkelte øyesykdommer, VZV IgG-negativ, lave leukocytter, enkelte leversykdommer, påbehandling med visse typer immunosuppressiva eller hjertemedisiner, hvilepuls <45, ikke i stand til å gjennomføre MR.	Bifunn – andre viktige endepunkter 68% opplevde milde til moderate bivirkninger uten noen signifikant forskjell i gruppene. Ingen uvanlig alvorlige tilbakefall eller opportunistiske infeksjoner forekom.	-Hva diskuterer forfatterne som: -stvrkeLike randomiserte grupper. Godt sammenligningsgrunnlag -svakhet Lavere antall pasienter enn intielt planlagt. Tidlig rekrutteringsstopp etter intern bestemmelse. Har resultatene plausible forklaringer
Ar data innsamling September 2011-November 2012	Datagrunnlaget 32 uker lang multisenterstudie(RCT). Pasienter med RRMS som hadde mottatt siste dose natalizumab ved randomiseringen. n: 142. 112 pasienter(78,9%) fullførte studien.		
	Utfall (outcome): Antall aktive T2-lesjoner fra siste natalizumab-infusjon(baseline) gjennom 8 ukers behandling med fingolimod. Aktive lesjoner var undersøkt på MR og tatt på 8 uke for sammenligning.		
	Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer		
	Statistiske metoder For utfallet og primæranalysen ble det brukt en negativ binomisk regresjonsmodell justert for hver utvaskingsgruppe, det totale volumet av T2-lesjoner i starten og i utvaskingsperioden. Kaplan-Meierplot ble laget utifra tiden for første hendelse med økning i aktivitet/flere lesjoner. Det modifiserte analysesettet ble brukt for primærutfallet og inkluderte samtlige pasienter som fullførte 8 uker med fingolimod. Analysene av sekundærutfallene var basert på et fullt analysesett(FAS).		

Referanse: Polman, C.H., et al., <i>A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.</i> N Engl J Med, 2006. 354(9): p. 899-910.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Formålet var å avgjøre sikkerheten og effekten til natalizumab som behandling for RRMS.</p>	<p>Rekruttering deltakere 99 internasjonale sentre rekrutterte 942 pasienter som alle skrev under på samtykkeerklæring for studien.</p> <p>Inklusjonskriter. 18-50 år. MS-diagnose. Baseline EDSS: 0,0-5,0. Hatt minst ett MS-attakk siste 12 måneder. Kranial MR som påviser MS. Skriftlig samtykke.</p> <p>eksklusjonskriter. PPMS, SPMS, PRMS. MS-attakk siste 50 dager som ikke har normalisert seg. Klinisk signifikant infeksjonssykdom/tilstand siste 30 dager. Tidligere overfølsomhetsreaksjon/anafylaktoid reaksjon. Ikke i stand til å gå. Unormale blodprøveresultater under screeningen.</p>	<p>Hovedfunn Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR CI Natalizumab reduserte risikoen for videre sykdomsprogresjon med 42% over to år. (HR:0,58; 95% CI 0,43-0,77); P<0,001). Kumulativ sannsynlighet for progresjon basert på Kaplan-Meier-analyse var 17% med natalizumab og 29% med placebo.</p> <p>Bifunn – andre viktige endepunkter Natalizumab reduserte raten for klinisk tilbakefall med 68%(P<0,001) og 83% reduksjon i nye og forstørrede hyperintense lesjoner detektert på T2-vektet MR over 2 år. Det var 92% færre lesjoner i natalizumabgruppen enn i placebogruppen(P<0,001). Det var flere bivirkninger i natalizumabgruppen. Fatigue:(27% vs 21%). Allergiske reaksjoner: (9% vs 4%).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) 83 pasienter (8% av de i natalizumabgruppen og 10% i placebogruppen falt fra studien) • Randomiseringsprosedyre? Pasientene var randomisert til en 2:1 ratio som mottok enten 300mg natalizumab eller placebo IV for opp til 116 uker. To natalizumab-grupper og en placebogruppe. Det ble brukt datagenerert blokk-randomisering og ved bruk av et tilfeldig ID-nummer. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Alle ansvarlige, behandlere, pasienter og de som gikk gjennom dataene ble blindet gjennom hele studien. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja • Hva er resultatene? Presisjon? • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som: -styrke Det er ikke store forskjeller i gruppene. Og de har god oppfølging. God randomisering i RCTen. -svakheter: Det er nødvendig med videre studier for å estimere en god risikoprofil ved bruk av natalizumab.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</p>
<p>Konklusjon <i>Natalizumab reduserer risikoen for sykdomsprogresjon og funksjonstap og raten for klinisk tilbakefall hos pasienter med RRMS. Bruk av adhesjonsmolekyl-inhibitorer virker å være en effektiv behandling mot multipel sklerose.</i></p>	<p>Datagrunnlaget 99 kliniske sentre i Europa, Nord-Amerika, Australia, og New Zealand. 942 pasienter med kjent RRMS. Relevante data ble samlet inn av undersøkere og analysert av Biogen og Elan Pharmaceuticals. Totalt 856 pasienter(91%) fullførte hele studien.</p>		
<p>Land Belgia, Canada, Tsjekia, Frankrike, Tyskland, Nederland, Storbritania og USA.</p>			
<p>År data innsamling November 2001-Januar 2005</p>	<p>Utfall (outcome) Risikoreduksjon i sykdomsprogresjon/MS-attakk ved bruk av natalizumab sammenlignet med placebo. Effekt etter 1 år og reduksjon i sykdomsprogresjon etter 2 år.</p> <p>Statistiske metoder Estimater på populasjonsstørrelsen var basert på tidligere studier med natalizumab. Årlig tilbakefallsrate ble predikert å være 0,6 med natalizumab og 0,9 med placebo. Det ble utført en sannsynlighets-ratiotest for å bestemme populasjonsstørrelsen. De hadde en frafallsrate på 15% beregnet. P-verdier var kalkulert ved bruk av t-test. De primære endepunktene på to år var regnet ut med Cox proporsjonal-modell. Årlig tilbakefallsrate var regnet ut med Poisson-regresjon. Forskjeller mellom behandlingsgruppene mtp bivirkninger var analysert med chi-kvadrattest. Og alvorlige bivirkninger var analysert med Fisher-test. Alle analysene fulgte "intention-to-treat-prinsippet".</p>		

Referanse: Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2003;348(1):15-23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Bestemmelse av effekt av natalizumab hos pasienter med diagnostisert RRMS. Primært endepunkt var antall nye hjernelesjoner.	Rekruttering deltakere Pasienter med RRMS ble spurt av klinikere om de ønsket å delta i en studie. Alle pasientene ga skriftlig samtykke før studiestart. Pasienter fra 26 klinikker/sykehus.	Hovedfunn Reduksjon i nye lesjoner i begge gruppene som mottok natalizumab. 0,7 lesjoner i gruppen som fikk 3mg/kg (P<0,001) og 1,1 i gruppen som fikk 6mg/kg med natalizumab (P<0,001). Totalt 9,6 lesjoner per pasient i placebogruppen.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja, det var ingen signifikant forskjell på klinisk status eller MR på de forskjellige gruppene. • Randomiseringsprosedyre? Randomisering vha datagenerert blokkrandomisering. Antall i hver gruppe var: 68, 74 og 71. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja, dobbel blinding. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja, ingen forskjeller utover aktuell behandling. • Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja, dette er gode resultater som kan brukes til å lage nye guidelines. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, det er mye litteratur som støtter opp om disse funnene nå, på tidspunktet for studien var legemiddelet nytt på markedet og det var følgelig mindre aktuell litteratur tilgjengelig.
Konklusjon Behandling med natalizumab førte til færre inflammatoriske hjernelesjoner og færre tilbakefall over 6 måneder.	Inklusjon: RRMS. 18-65 år. EDSS: 2,0-6,5. Minimum 3 lesjoner på T2-vekting.	Placebo: 27 pasienter fikk rebound. 3mg natalizumab: 13 pasienter fikk rebound 6mg natalizumab: 14 pasienter fikk rebound.	
Land USA, Canada og Storbritania	Ekklusjon: Mottatt annen immunmodulerende behandling siste 3mnd eller hatt tilbakefall av MS eller fått steroidbehandling siste 30 dager.	Placebogruppen oppga også noe høyere verdi på en VAS-skala som anga velbehag. Begge natalizumabgruppene oppga lavere score.	
Ar data innsamling 1999-2000	Statistiske metoder Wilcoxon-Mann-Whitney-statistikk ble brukt for "bestemme estimater av "sample size" - To-veisanalyse ble brukt og Fisher exact for kategoriske data.	En oppfølging utført ved måned 9 og 12 viste ingen forskjell mellom de tre gruppene med tanke på nye lesjoner og MR-skanninger viste lik aktivitet i alle gruppene. Det var heller ingen forskjell i antall nye atakker.	Hva diskuterer forfatterne som: -styrke -svakhet: Kort oppfølgingstid, lite informasjon om bivirkningsprofil. Bruk av VAS, som er en uspesifikk markør.
			Har resultatene plausible forklaringer? Ja. Legemiddelet er nå et etablert legemiddel med dokumentert god effekt.

Referanse: Roitstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA neurology. 2015;72(2):152-8. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3537			Studiedesign: Kohortestudie
Grade - kvalitet			Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>A bestemme NEDA ved flere tidspunkter i løpet av 7 år, målt med tilbakefall, sykdomsprogresjon og med årlige MR-bilder av caput.</p>	<p>Populasjon: Pasienter med RRMS (n: 215) valgt ut fra en longitudinal kohorte med 2200 pasienter med hensyn på inklusjonskriterier Pasientene som ble fulgt i minimum 7 år.</p> <p>Kohorter: Longitudinal kohort fra Brigham and Women's Hospital.</p> <p>Hovedutfall: NEDA ved forskjellige tidspunkter i løpet av 7 år.</p> <p>Inklusjon: RRMS. 18-65 år. Eksklusjon: SPMS.</p> <p>Statistiske metoder Primæranalyser var andelen pasienter som oppfylte NEDA-kriteriene: ingen tilbakefall, ingen sykdomsprogresjon og ingen MR-aktivitet i løpet av de 7 årene. Fisher test for dikotomerte utfall og t-test for kontinuerlige utfall ble brukt. "Application R" ble brukt for å utføre de statistiske analysene.</p>	<p>Hovedfunn 99 av 215 pasienter (46,0%) hadde NEDA-1. 17 av 216 pasienter (7,9%) hadde NEDA-7. Det var ingen forskjell i NEDA på pasienter med nvidiagnostisert MS og de med diagnose i lengre tid.</p> <p>Bifunn NEDA ved to år hadde PPV på 78,3% for ingen videre progresjon målt i økning i EDSS med mindre eller lik 0,5 ved 7 år.</p> <p>Færre hadde ingen MR-aktivitet ved 1 år (61,9%) enn klinisk sykdomsaktivitet ved 1 år</p> <p>56,5% hadde "no evidence of progression" Etter 7 år. Som betydde en økning i EDSS på mer eller lik 0,5 i forhold til baseline. NEDA hadde en PPV på 71,7% ved ett år til å predikere sykdomsprogresjon.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja. Bestemme NEDA flere punkter i løpet av 7 år. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) IA Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** IA Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? ** Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja. Totalt 3 pasienter ble ikke fulgt opp. Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Nei, men det er gjort rede for de 3 aktuelle pasientene som falt fra pga manglende MR-bilder. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. 7 år gir et veldig godt estimat på effekt av legemiddelet. Flere andre studier ser ofte bare på resultat etter 1 og 3 år. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Tror du på resultatene? Ja <p>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, flere studier har sett på NEDA ved MS-behandling.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hva betyr resultatene for endring av praksis? Funnene gir en god prediktor for NEDA. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: De har brukt både MR og klinikk som faktor for å vurdere NEDA, i enkelte tilfeller er ikke MR sensitiv nok til å oppdage all sykdomsaktivitet.
Konklusjon			
<p>Det er fortsatt vanskelig å opprettholde NEDA hos pasienter, selv med god behandling. De mener NEDA-2 er optimalt som prognostisk markør.</p>			
Land			
USA			
År data innsamling			
2000-2005. Pasienter som hadde minimum 7 års oppfølging.			

Referanse: Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>N Engl J Med.</i> 2019;380(17):1597-605. DOI: 10.1056/NEJMoa1815039			Studiedesign: Pasientserie
			Grade – kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Se effekten av pembrolizumab hos pasienter med PML. Det er et "Programmed cell death protein 1" (PD-1).	Sted: Maryland i USA Populasjon: Pasienter (n:8). Alle med PML, men forskjellig underliggende tilstand. Alle fikk 2mg/kg med pembrolizumab (PD-1). 2 pasient er med KLL, 2 med HIV, 2 med lymfom og 2 med idiopatisk lymfopeni. Alle ga skriftlig samtykke.	Hovedfunn Etter infusjon med pembrolizumab hadde 5 av 8 pasienter klinisk forbedring eller stabilisering i tilstanden. MR konkluderte også med stabilisering eller reduksjon i plakkyrde på de 5 pasientene. De resterende 3 pasientene hadde ingen klinisk effekt av pembrolizumab. Legemiddelet virket ikke å ha effekt for pasienter med underliggende hematologiske eller immunologiske tilstander.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. Å studere det naturlige forløpet av PML. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Nei, disse pasientene har ikke blitt randomisert. • Var inklusjonskriteriene klart definert? Nei, disse har ikke blitt nevnt, men står tydelig oppført på clinicaltrials.gov. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei, de hadde diagnosen fra 0-12 måneder, og det var stor forskjell i klinikk og underliggende årsak. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc, Bias) Ja, det var objektive kriterier og de var tydelig definert. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja, hver pasients forløp har blitt adekvat beskrevet. • Var registreringen prospektiv? Ja. • Var oppfølgingen lang nok! Ja, for bestemmelse av legemiddelets effekt var det lang nok oppfølging, men ikke om man er interessert i langtidseffekter og sekveler. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja, pasientene ble fulgt opp godt mtp alle endepunktene. • Stoler du på resultatene? Ja, det virker å være plausibelt. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Resultatene kan brukes til videre forskning og behandling, men er ennå ikke gode nok til å innføre pembrolizumab som en standardbehandling for pasienter med PML. • Annen litteratur som støtter resultatene? Det finnes en pasientkasus på temaet, men det foreligger per nå lite litteratur for denne behandlingen for PML. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Funnene gir en indikasjon på at utvalgte pasienter kan ha god nytte av pembrolizumab, dette kan brukes videre i kliniske studier. • Svakhet: Dette er en pasientserie med 8 pasienter som har forskjellige underliggende tilstander. Det vil være nødvendig med en kontrollert studie for å gi bedre estimat av effekten. Det også få pasienter inkludert her.
Konklusjon	Inklusjon: Sikker PML, over 2 år, i stand til å være med i studien. Eksklusjon: Tilstand som påvirker dømmekraft/kognisjon i særlig stor grad. Medisinsk kontraindikasjon for MR(f.eks. Metall i kroppen), graviditet og ikke samtykkekompetent.	Bifunn To pasienter hadde mildt funksjonstap og kunne ta vare på seg selv, to hadde moderat funksjonstap, men hadde problemer med å gå uten hjelp og fire pasienter hadde alvorlig funksjonstap og kunne ikke ta vare på seg selv.	
<i>Pasienter med PML som mottar pembrolizumab reduserer JC virusload, øker CD4+ og CD8+ aktivitet mot JC-virus.</i>			
Land	USA.		
År data innsamling	2012-2020		
	Utfall – hoved utfall Bestemmelse av baseline egenskaper hos pasienter med PML mtp klinikk, funn på MR, immunologiske markører og virusmengde i CSV. Hvert parameter måles/bestemmes hver 6. måned.		