



MODUL 4

Behandling av MS

norsk version



MODUL 4: Behandling av MS



Intro

1 Innledning

I denne modulen skal vi se nærmere på den farmakologiske behandlingen av multippel sklerose (MS). Vi skal se på sykdomsmodifiserende behandlinger (DMTer), samt relaterte spørsmål om pleie. I tillegg skal vi ta for oss strategier for symptomhåndtering med særlig vekt på farmakologisk behandling.

Selv om sykdomsmodifiserende behandling (DMT) blir brukt for å redusere forekomst av forverringsepisoder og forsinke progresjon av funksjonsnedsettelse, vil de fleste som har MS oppleve symptomer fra tid til annen¹. Andre kan oppleve forverringsepisoder under behandlingen, noe som kan føre til nye symptomer¹. Det er hevdet at DMTer innebærer en mer «langsiktig» behandling eller investering i fremtiden, og at DMT derfor bør kombineres med aktiv symptomhåndtering¹⁻³.

I takt med at ny forskning og nye behandlingsformer gir et endret behandlingsparadigme for MS, endrer også sykepleierens rolle og tilknyttede krav seg. Sykepleiere som spesialiserer seg innen pleie av MS-pasienter må holde seg oppdatert når det gjelder forskning på MS samt tilgjengelige sykdomsmodifiserende midler siden pasientene ønsker å ta i bruk disse nye behandlingsmetodene. For å kunne støtte mennesker med MS på en god og proaktiv måte, er det viktig at sykepleierne også kjenner til de nye og noen ganger komplekse legemiddelbehandlingene, som ofte kan ha kompliserte bivirkninger. Kriteriene for bruk av disse behandlingene varierer fra land til land.

Etter gjennomgang av denne modulen skal du vite hvilke typer DMT som er tilgjengelig for personer med MS, hva slags effekt og bivirkninger som er hyppigst rapportert, samt hvordan DMTer vanligvis blir brukt til ulike typer pasienter. I tillegg vil vi gjennomgå og oppsummere ulike legemidler som brukes til behandling av de vanligste symptomene som personer med MS opplever.

2 Behandling av en akutt episode



2.1 Læringsmål

I denne delen skal vi gjennomgå behandlingen av akutte MS-symptomer. Når du har gått gjennom denne delen, vil du lettere kunne:

- forklare virkningene av forverringsepisoder for den enkelte pasient
- forklare hvordan man behandler en pasient som opplever sitt første MS-attakk
- beskrive behandlingen av symptomer på forverringsepisoder
- beskrive fordelene og bivirkningene ved bruk av steroidbehandling



2.2 Innledning

De fleste som har MS vil, på et eller annet tidspunkt i sykdomsforløpet, oppleve en akutt forverring (forverringsepisode/attakk) av symptomer. Hos personer med attakkvis MS (RRMS) kan det være at de vil oppleve fullstendig bedring etter en slik forverringsepisode, selv om noen personer over tid vil oppleve funksjonstap.

I tillegg vil de fleste som har RRMS utvikle sekundær progressiv MS (SPMS) med progressiv funksjonsnedsettelse. På samme måten kan personer med primær progressiv MS (PPMS) oppleve perioder der det er nødvendig med behandling for akutt forverring av symptomer.

2.3 Første attakk

Symptomdebut ved MS kan vise seg på forskjellige måter, og for mange vil de første symptomene være ikke-spesifikke og relativt milde, for eksempel gangproblemer eller optikusnevritt – symptomer som vil gå over av seg selv. Det kan på dette tidspunktet stilles en diagnose (se modul 3: Diagnose), og pasientene kan ha behov for symptomatisk håndtering av de akutte symptomene som beskrevet i punkt 4 (Behandling av MS-symptomer). Alternativt kan det være nødvendig for personer med symptomer på en forverringsepisode å behandle med høye doser kortikosteroider, som beskrevet i punkt 2.4 (Forverringsepisode).

2.4 Forverringsepisode

2.4.1 Innledning/bakgrunn

I henhold til McDonald-kriteriene (revidert 2010) publisert av det internasjonale panelet for MS-diagnoser, defineres et attakk (forverringsepisode, forverring) som «en nåværende eller historisk, pasient-rapportert eller objektivt observert hendelse som er typisk for en akutt inflammatorisk, demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet, som varer minst 24 timer, uten at det foreligger feber eller infeksjon.

Et attakk utvikler seg vanligvis over flere timer eller dager, men vil til slutt nå et platå som kan vare i dager eller uker, etterfulgt av fullstendig eller ufullstendig bedring i forskjellig grad. De fleste angrep er monofokale (~74 % iht. forskning), men kan også være multifokale, og er i hovedsak sensoriske (48 %), pyramidale (34,4 %) og visuelle (20 %).⁴

I alle tilfeller bør det være en stabil periode (forbedringsperiode) på 30 dager som skiller starten av påfølgende hendelser for at de skal kunne defineres som separate angrep⁵.

Det er kjent at akutte virusinfeksjoner, som influensa eller en urinveisinfeksjon (UTI), og kanskje andre stressfaktorer, inkludert menstruasjonssyklus, kan ha innvirkning på nevrologisk funksjon^{6,7}.

Det er viktig å skille mellom et reelt angrep og et pseudoangrep – et angrep som vanligvis assosieres med økt temperatur, enten fra en infeksjon, trening og, i enkelte tilfeller, fatigue. Når en sykepleier evaluerer et angrep vil han eller hun vanligvis ta en urinprøve og kontrollere vitale funksjoner før eventuelle steroider blir forskrevet.⁸ Noen sykepleiere tar også blodprøver for å sjekke eventuelle markører på inflammasjon. Ved hjelp av denne evalueringen kan man sannsynligvis isolere eventuelle infeksjoner som kan foreligge og som man ikke nødvendigvis kjenner til. Noen kontrollerer også blodsukkeret for å sjekke for hyperglykemi.

På MR kan det, ved sammenligning med tidligere MR-bilder, komme frem nye lesjoner i CNS, men disse lesjonene kan være klinisk stumme slik at det ikke nødvendigvis trenger å foreligge en årsakssammenheng. Det krever nøye anamneseopptak samt undersøkelse av en erfaren nevrolog for å skille mellom en forverringsepisode og funksjonelle nevrologiske symptomer.

2.4.2 Hvordan påvirker et angrep pasienten?

Et angrep kan ha betydelig innvirkning på en pasients liv, ikke bare når det gjelder de fysiske symptomene som pasienten opplever, men også knyttet til hvordan det påvirker pasienten sosialt, økonomisk og psykologisk. Når man har et angrep, er det mange som ikke kan kjøre bil, det kan forekomme tap av inntekt og føre til betydelige problemer knyttet til det å ha små barn, spesielt for aleneforeldre. Det er stor grad av angst og usikkerhet knyttet til den uforutsigbare forekomsten av angrep samt de langsiktige virkningene disse kan ha.⁹ Dette må også tas i betraktning når man planlegger behandling av slike angrep eller forverringsepisoder for å bidra til en best mulig pasientsentrert tilnærming.¹⁰

2.4.3 Sykdomsmodifiserende behandlings effekt på forverringsepisoder

Årlige angrepskrater (ARR) har historisk sett vært omtrent 1,5/år, men er på vei ned. Det er en kjensgjerning at angrepsfrekvensen vil synke over tid fra tidspunktet for diagnosen, og den avtar også med alderen. I tillegg er det ikke uvanlig med angrepfrie perioder.¹¹

I gjennomsnitt kan en pasient med RRMS oppleve en forverringsepisode (angrep) annethvert år. Sykdomsmodifiserende behandling (DMT) kan redusere sjansene for angrep innen ett år med omtrent en tredjedel (se punkt 3 Forebygging av angrep og sykdomsprogresjon: DMTer), og tidlig igangsetting av DMT (med enten interferon-beta eller glatirameracetat) har vist seg å forsinke progresjon fra klinisk isolert syndrom (CIS) til klinisk manifest MS. Kontinuerlige sykdomsmodifiserende behandling har også vist seg å forsinke progresjon til SPMS.



Tidlig igangsetting av DMT (med enten interferon-beta eller glatirameracetat) har vist seg å forsinke progresjon fra klinisk isolert syndrom (CIS) til klinisk manifest MS.

2.4.4 Mål for behandling av en forverringsepisode

Selv med DMT kan det forekomme forverringsepisoder. Dette kan være alt fra episoder av svært mild grad til episoder med betydelig funksjonsnedsettelse, som noen ganger krever innleggelse på sykehus og støttebehandling¹². Noen forverringsepisoder er klinisk stumme og kan bare avdekkes hvis det tas et MR akkurat når inflammasjonen foregår. Personer med MS kan akkumulere tidlig tap av hjernevev uten tilsynelatende tegn på skade.

Målet med behandlingen, når den startes, er å redusere inflammasjonen på kort sikt, og derved fremskynde bedring. Mange episoder vil bli spontant bedre uavhengig av behandling (vanligvis behandling med steroider – se punkt 2.4.4). Det er viktig at fordelene med steroider veies opp mot bivirkningene av behandlingen. I gjennomsnitt klarer legene å behandle 25 % av attackene¹³.

2.4.5 Behandling av en forverringsepisode

Behandling med steroider: Prinsipper og effekt

Behandling med steroider er en effektiv måte å forkorte en forverringsepisode på, samt fremskynde bedring^{14,15}.



Behandling med steroider er en effektiv måte å forkorte en forverringsepisode på, samt fremskynde bedring.

Man har brukt steroider for å behandle MS-attakk i over 50 år, og de hyppigst brukte er metylprednisolon og prednison¹⁴. Det finnes imidlertid ingen bevis for at behandling med steroider har noen effekt på sykdomsforløpet, og det er viktig at den som har MS forstår at bedring på lang sikt fra en akutt forverringsepisode vil foregå på samme måte, uavhengig av om vedkommende blir behandlet med steroider eller ikke.



Det finnes ingen bevis for at behandling med steroider har noen effekt på sykdomsforløpet, og det er viktig at den som har MS forstår at bedring fra en akutt forverringsepisode vil foregå på samme måte, uavhengig av om vedkommende blir behandlet med steroider eller ikke.

Det foreligger betydelige meningsforskjeller blant nevrologer, og nasjonale retningslinjer om dosering, varighet og valg av steroider varierer også i stor grad. Retningslinjene i Storbritannia anbefaler oral behandling med 500 mg metylprednisolon i 5 dager. Dersom pasienten er på sykehus eller hvis orale steroider viser seg å ikke være effektive, anbefales intravenøs behandling med 1 g metylprednisolon i 3–5 dager.¹⁶ Oral behandling vurderes nå som like effektiv som intravenøs behandling.¹⁴

Ofte benyttede regimer er:-

- Intravenøs metylprednisolon, 500–1000 mg daglig, i mellom 3 og 5 dager, eller
- Høydose oral metylprednisolon, 500-2000 mg daglig, i mellom 3 og 5 dager¹⁵.

Det er best å ta avgjørelsen om behandling sammen med pasienten ved hjelp av en prosess kalt delt beslutningstaking (SDM). Avgjørelsen er basert på tilstrekkelig informasjon og en evaluering av hva slags påvirkning attacket har på pasienten. I en randomisert kontrollert studie avgjorde pasienter som hadde fått informasjon om evidens knyttet til bruk av steroider ved et attack å behandle færre angrep, valgte oral i stedet for intravenøs behandling med steroider, hadde større grad av opplevd selvbestemmelse og søkte i mindre grad kontakt med lege.¹⁷

Noen ganger vil man ikke gi steroider dersom en pasient har optikusnevritt. Selv om immunologiske karakteristika for MS-pasienter med optikusnevritt ligner på immunologiske karakteristika for andre typer angrep¹⁸, har effektene av høydose metylprednisolon ikke blitt bevist. Det har likevel vært noen tegn på forbedrede symptomer på visuell analog skala, men ikke med tanke på skarpsyn¹⁹. Studien «Optic Neuritis Treatment Trial» er en studie utført ved 15 sentre i USA for å sammenligne prednisolon (1 mg/kg/dag oral administrasjon i 14 dager), metylprednisolon (250 mg IV hver 6. time i

3 dager) og placebo. Studien fant at høydose intravenøs metylprednisolon etterfulgt av oral prednison akselererte visuell bedring, men forbedret ikke visuelt utfall ved 6 måneder eller 1 år, sammenlignet med placebo. Behandling med oral prednison alene forbedret imidlertid ikke utfallet og var assosiert med økt forekomst av tilbakefall av optikusnevritt. De fleste pasientene opplevde fullstendig eller nesten fullstendig bedring 1 år etter angrepet^{20,21}.



Standard behandling for forverringsepisoder er høydose steroider administrert intravenøst eller oralt. Valg av steroid (vanligvis metylprednisolon) og administrasjonsvei varierer blant de ulike MS-sentrene.

Det finnes ikke tilstrekkelig bevis med tanke på hva som er det optimale tidspunktet for administrasjon av steroider når en pasient opplever en forverringsepisode. De blir imidlertid ofte gitt relativt tidlig under en forverringsepisode. Noen ganger kan dosen trappes ned (bli redusert) over noen få dager.

For noen pasienter kan forverringsepisoden være så funksjonsnedsettende at det er nødvendig med sykehusinnleggelse og støttebehandling¹². Andre kan behandles hjemme eller poliklinisk.

Det finnes noe belegg som tyder på større grad av bedring etter en forverringsepisode ved bruk av rehabilitering i tillegg til steroider.²² Rehabilitering kan kombinere mange ulike tilnærminger til håndtering av MS, inkludert fysioterapi, ergoterapi, kostholdsråd og jobbrådgivning. En forverringsepisode kan utløse en endring i behandling, for eksempel bytte av DMT.

Bivirkninger av behandling med steroider

Ikke alle pasienter opplever bivirkninger når de får behandling med steroider på grunn av en forverringsepisode. I en studie med 55 pasienter som hadde fått høydose steroider, opplevde imidlertid 53 % bivirkninger²³.

Bivirkninger fra behandling med steroider inkluderer:

- Effekt på gastrointestinalkanalen og oppblåsthet
- Endret søvn mønster / søvnløshet
- Endret humør, frykt, mani og depresjon
- Generell følelse av ubehag (malaise)
- En metallisk smak i munnen (spesielt under og etter IV-administrasjon)
- Forvirring
- Væskeretensjon

Andre, mindre vanlige bivirkninger omfatter:

- Hyperglykemi (høyt blodsukker nivå)
- Akne
- Forbigående rødhet i ansiktet
- Urogenitale infeksjoner
- Økt blodtrykk
- Ødem i anklene og vektøkning
- Infeksjoner

Det kan forekomme langsiktige effekter på beintetthet, men det er mindre problematisk ved kortsiktig behandling²⁴. For noen pasienter med MS (for eksempel pasienter med type 1 diabetes, en kronisk

infeksjon som TB, alvorlig hypertensjon, historie med psykoser/manier) er høye doser med steroider kontraindisert. I slike tilfeller anbefales alternativ behandling av angrep.

Selv om kortikosteroidbehandling ofte benyttes for å behandle angrep, finnes det relativt lite data om hvordan pasientene opplever effekten og den generelle betydningen av en slik tilnærming. Resultatene av en ny undersøkelse av 4500 MS-pasienter viste at pasienter som får behandling for angrep rapporterer om bedre utfall enn dem som kun observeres. 34 % av pasientene opplever imidlertid at symptomene etter behandling med kortikosteroider er verre enn symptomene de hadde før angrepet, og at behandlingen ikke hadde effekt eller førte til forverrede symptomer.²⁵

Plasmaferese

Andre behandlingsalternativer som brukes sjeldnere, inkluderer plasmaferese. Plasmaferese, også kalt terapeutisk plasmautskiftning, er en prosedyre som innebærer å separere plasma fra blodet, bytte ut plasma (vanligvis med donorplasma eller en albuminoppløsning), og føre andre komponenter tilbake til pasienten, primært røde blodceller. Dette benyttes som regel til pasienter som opplever fullstendig bedring med andre behandlingsmetoder. I følge nylig oppdaterte retningslinjer fra «American Academy of Neurology» fungerer plasmaferese trolig effektivt som tilleggshandling og kan ha effekt på forverringsepisoder som ikke responderer på høydose kortikosteroidbehandling.²⁶

2.4.6 MS-sykepleierens rolle

Kun når angrepene blir nøyaktig rapportert, registrert og evaluert, kan pasientene være sikre på å få riktig behandling for deres individuelle sykdomsmønster. MS-sykepleiere blir stadig mer aktivt involvert i behandlingen av angrep, og i Storbritannia har man den siste tiden vært vitne til en utvikling av behandling av angrep ledet av MS-sykepleiere. Dette har akselerert siden orale steroider (som ikke bare kan forskrives av leger, men også av f.eks. MS-sykepleiere) nå anses å ha lik effekt som intravenøs metylprednisolon og gir høy etterlevelse blant pasientene.²⁷ Det mangler imidlertid primær forskning som understøtter eller motbeviser MS-sykepleierens rolle i behandlingen av angrep.

En del av MS-sykepleierens rolle omfatter korrekt identifisering av et angrep eller forverringsepisode, riktig evaluering og iverksettelse av adekvate tiltak.²⁸ For å kunne gjøre dette på en mest mulig effektiv måte, må MS-sykepleieren være helt sikker på hva definisjonen på et angrep er – det er ikke bare en objektivt observert hendelse, men også en «pasientrapportert hendelse». Hvis pasienten sier at angrepet fører til nedsatt funksjonsevne og kan forklare på hvilken måte, kan sykepleierne bruke dette til å utarbeide en behandlingsplan.

Det er avgjørende at MS-sykepleieren kan kommunisere effektivt med pasienten for å bygge opp en pålitelig klinisk historie over pasientens angrep.²⁹ Dette er spesielt viktig når pasienten opplever kognitiv dysfunksjon eller depresjon, siden MS-sykepleieren må bruke mye tid på å legge inn symptomhistorie samt sørge for at pasienten er fokusert på den nødvendige evalueringen. På grunn av manglende forskning som kan fungere som retningslinjer for sykepleie, har man vært avhengig av konsensusuttalelser fra ekspertgrupper for å avgjøre viktige praktiske aspekter knyttet til behandling av angrep, som for eksempel arbeidet til Perrin Ross *et al* (2012) som har utarbeidet et skjema for vurdering av angrep ved MS (ARMS – Assessing Relapse in Multiple Sclerosis) som får stadig mer anerkjennelse.¹⁰

En viktig oppgave for sykepleiere når det gjelder behandling av angrep er å informere pasientene om de mulige bivirkningene relatert til behandling med steroider. MS-sykepleieren må også være klar til å håndtere de bivirkningene som måtte oppstå. MS-sykepleieren har en viktig rolle når det gjelder å informere om hvorfor steroider kanskje **ikke** vil bli brukt, selv om pasienten tror at vedkommende opplever et angrep. De må også informere pasienten om at uavhengig av om pasienten får steroider eller ikke, vil utfallet være det samme. De må også være oppmerksomme på den psykiske

påvirkningen det er å oppleve sorg og tap gjentatte ganger, samt den sosiale og økonomiske byrden ved attack.



En viktig oppgave for sykepleiere når det gjelder behandling av attack er å informere pasientene om de mulige bivirkningene relatert til behandling med steroider.



2.5 Oppsummering

- Ved behandling av akutte forverringsepisoder eller attacker, har man fokus på å starte behandling for å sørge for at eventuelle symptomer opphører.
- Dette kan inkludere symptomhåndtering eller, for akutte attacker eller forverringsepisoder, høydose behandling med steroider (IV eller oral).



Punkter til refleksjon:

Hvordan vil du sørge for at pasienter som opplever en forverringsepisode får god nok støtte i tillegg til behandlingen med steroider – også de som behandles poliklinisk?



Punkter til refleksjon:

Ytterligere attacker kan føles som en svingdør av gjentatte opplevelser av sorg, tap og angst. Hvordan vil du støtte en pasient som opplever slike følelser?

3 Forebygging av angrep og sykdomsprogressjon: DMTer



3.1 Læringsmål

I denne delen skal vi gå gjennom prinsippene for sykdomsmodifiserende behandling (DMT), og vi skal se på tilgjengelige behandlingsmetoder med tanke på sikkerhet og tolerabilitet, effekt, samt sykepleierens rolle før og under behandlingen.

Når du har gått gjennom denne delen, vil du lettere kunne:

- oppsummere hvilke sykdomsmodifiserende behandlinger (DMT) som vanligvis brukes for personer med MS
- skille mellom immunmodulerende og immunsuppressive midler
- forklare risikoene og fordelene knyttet til behandling
- utforske MS-sykepleierens rolle når det gjelder å oppmuntre til overholdelse/etterlevelse
- liste opp de ulike bivirkningene av behandlingen

3.2 Typer DMT: Immunsuppressive og immunmodulerende midler

Som beskrevet i Modul 1, «Å forstå MS», er MS en kompleks sykdom. Sykdomsmodifiserende behandling (DMT) er imidlertid nå grunnsteinen i behandlingen av personer med RRMS – de fleste av pasientene får DMT. Subkutan interferon β -1a og glatirameracetat er de oftest brukte DMT-ene. Faktorene som i størst grad påvirker valg av spesifikke DMT-er rapporteres av nevrologer først og fremst å være effekt, deretter sikkerhet, tolerabilitet, pasientpreferanser og til slutt bekvemmelighet.³⁰

Den økende tilgjengeligheten av DMT-er har hatt to hovedeffekter. For det første har det gitt fornyet viktighet til forekomst av angrep, både før og etter oppstart av førstelinjebehandling på grunn av muligheten for opptrapping av behandling. For det andre har det gjort det mulig å ha nulltoleranse til angrep, noe som har ført til konseptet NEDA (No Evidence of Disease Activity), som defineres som ingen evidens på forekomst av angrep, på vedvarende sykdomsprogressjon eller på forekomst av nye lesjoner vist på MR. Nevrologene har ulike meninger om NEDA, og grad av toleranse overfor pågående inflammatorisk aktivitet varierer derfor mellom de ulike landene.

Selv om de fleste som har MS trenger behandling for eksisterende eller akutte symptomer (se avsnittet Symptombehandling), brukes sykdomsmodifiserende behandling for å redusere angrepsfrekvens ved MS samt akkumulasjon av funksjonsnedsettelse. Sykdomsmodifiserende behandling kan også være nyttig for noen pasienter med SPMS og overlappende angrep (f.eks. IFN β -1b) eller pasienter med SPMS eller PRMS som opplever rask forverring (f.eks. mitoksantron).



DMT brukes for å redusere angrepsfrekvens ved MS og saktne/forsinke akkumulasjon av funksjonsnedsettelse.

Tilgjengelig evidens tyder på at tidlig intervensjon, for eksempel med interferon-beta eller glatiramer hos pasienter med CIS, kan forsinke debut av klinisk manifest MS^{31,32}.

Etablerte behandlingsmetoder administreres parenteralt, og pasienten kan enten selv administrere legemidlet (f.eks. interferon-beta, glatirameracetat) eller legemidlet kan administreres av

helsepersonell (f.eks. natalizumab). Nyere behandlingsmetoder, først og fremst fingolimod, teriflunomide and dimethyl fumarate gis oralt.

Tidligere omfattet DMTer konvensjonelle immunsuppressive midler som reduserer immunsystemets aktivitet, og dermed også den medierte autoimmuniteten som ligger bak patogenesen ved MS. Denne typen behandling reduserer imidlertid også immunsystemets evne til å reagere på fremmede antigener. Det kan føre til økt risiko for infeksjoner og muligens noen maligniteter³³.



Immunsuppressive midler reduserer immunsystemets aktivitet, og dermed også den medierte autoimmuniteten som ligger bak patogenesen ved MS.

Selv om noen behandlinger med konvensjonelle immunsuppressive midler fortsatt blir evaluert for bruk ved MS, og mitoksantron (punkt 3.9) har immunsuppressiv effekt, har man nå mest fokus på immunmodulerende midler som DMTer. Immunmodulerende midler virker ved å undertrykke spesifikke deler av kroppens autoimmunrespons og lar fortrinnsvis immunsystemet fortsette å virke mot fremmede antigener.

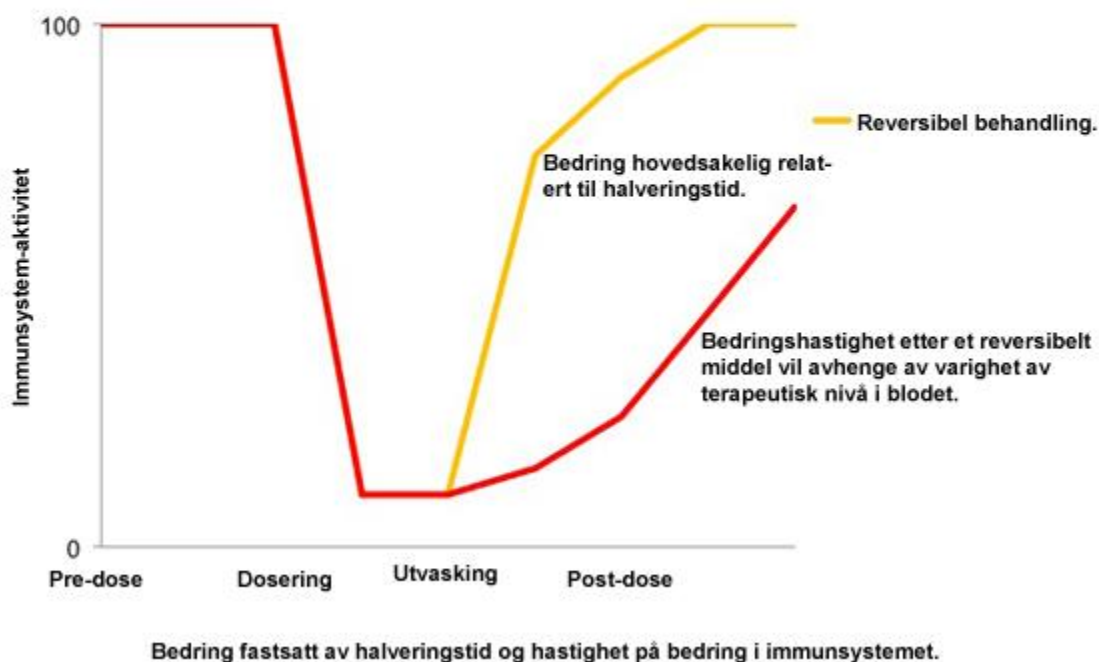


Immunmodulerende midler virker ved å undertrykke spesifikke deler av kroppens autoimmunrespons og lar immunsystemet fortsette å virke mot fremmede antigener.

Sykdomsmodifiserende behandlinger godkjent på nåværende tidspunkt er interferon-beta, glatirameracetat, og natalizumab, i tillegg til de nyere, mer spesifikke immunsuppressive midlene, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate og alemtuzumab.

Et annet viktig konsept er reversibilitet av DMT-effekten. Mange immunmodulerende midler er bare aktive mens legemidlet er til stede i kroppen. Det innebærer at så snart DMT-behandlingen er stanset, og legemiddelkonsentrasjonen faller til under det som innebærer aktivitet, vil effekten på immunsystemet forsvinne. Ved behandling som har en irreversibel effekt derimot (for eksempel behandling med immunsuppressive midler, som hemmer syntesen av lymfocytter) må ikke bare legemiddelkonsentrasjonen falle til under terapeutisk nivå, men immunsystemet må også gjenopprettes (i eksempelet gjennom produksjon av nye lymfocytter) (figur 1).

**Hypotetisk modell:
reversibilitet av DMT-er og effekt på gjenoppretting av immunsystem.**



Figur 1: Hypotetisk modell av gjenoppretting av immunsystem: Betydningen av reversibilitet

For DMTer som er irreversible er det ikke bare nødvendig å vente til legemiddelkonsentrasjonen er «sub-terapeutisk», men også til immunsystemet er naturlig gjenopprettet (f.eks. produksjon av nye immunceller). For reversible DMTer forsvinner effekten så snart legemidlet er «vasket ut» (figur 1). I tabell 1 oppsummeres anbefalingene ved bytte til eller fra aktuelle godkjente DMTer (basert på retningslinjer fra EMEA). Ytterligere informasjon og råd kan fås hos relevante farmasøytiske selskaper. Videre kan individuelle sentre ha sine egne behandlingsprotokoller. Dette kan ha betydning for anbefalingene som gjøres når pasienter bytter DMTer.

Produkt	Bytte «til»	Bytte «fra»	Referanse
Interferon-beta	Ingen spesiell anbefaling	Det finnes ingen spesifikk protokoll, og en «pause» i legemiddelbehandling anses vanligvis ikke som nødvendig ved bytte til et annet middel, med mindre det foreligger relaterte bivirkninger som kan bli verre ved oppstart av en ny behandling (f.eks. nøytropeni)	Preparatomtale for Gilenya og Tysabri ^{34,35} Personlig kommunikasjon – Biogen Idec UK
Glatirameracetat	Ingen spesiell anbefaling	Det finnes ingen spesifikk protokoll, og en «pause» i	

		legemiddelbehandling anses vanligvis ikke som nødvendig ved bytte til et annet middel, med mindre det foreligger relaterte bivirkninger som kan bli verre ved oppstart av en ny behandling (f.eks. nøytropeni)	
Fingolimod	<p>Pasienter kan bytte direkte fra IFNα eller GA med mindre det finnes tegn på relevante behandlingsrelaterte abnormaliteter (f.eks. nøytropeni).</p> <p>På grunn av den lange halveringstiden til natalizumab og risikoen for samtidige immuneffekter i opptil 2–3 måneder etter avbrudd av natalizumab, skal det utvises forsiktighet ved bytte av pasienter fra natalizumab.</p> <p>Forsiktig skal utvises ved bytte fra immunsuppressive midler for å unngå additiv immunsuppressiv effekt.</p>	<p>Ved seponering av fingolimod er det nødvendig med 2 måneder uten behandling før oppstart av andre behandlinger.</p> <p>Lymfocytallene vil gradvis returnere til normalområdet innen 1–2 måneder etter avsluttet behandling.</p>	Preparatomtale ³⁴
Natalizumab	<p>Pasienter kan bytte fra IFNα eller GA med mindre det finnes tegn på behandlingsrelaterte abnormaliteter (f.eks. nøytropeni)</p> <p>Bekreft at det ikke foreligger immunsuppresjon hos pasienter som har fått</p>	<p>Effektens varighet (f.eks. økt lymfocytall i blodet) vedvarer i 12 uker etter den siste dosen.</p> <p>Selv om kombinert bruk av natalizumab med IFNβ og GA ikke førte til noen sikkerhetsproblemer, bør bruk av immunsuppressive midler i løpet av denne «utvaskingen» nøye vurderes på grunn av risikoen for additiv effekt.</p>	Preparatomtale ³⁵

	immunsuppressive midler med forlenget effekt (f.eks. mitoksantron, azatioprin).		
--	---	--	--

Tabell 1: Foreslåtte protokoller for bytte til og fra aktuelle godkjente DMTer (basert på retningslinjer fra EMEA med mindre annet er oppgitt. Spesifikke sentre kan foreta sine egne anbefalinger).

Pasienter med aktiv MS som bytter til fingolimod eller natalizumab fra andre DMT-er vil sannsynligvis oppleve tilsvarende reduksjon i deres bruk av helseressurser. Blant pasientene som byttet til fingolimod, var 68 % attackfrie. Det ble sammenlignet med 69 % av pasientene som byttet til natalizumab. Blant gruppene ble det også rapportert om tilsvarende grad av sykehusinnleggelse og bruk av kortikosteroider, som ble redusert signifikant fra året før bytte av legemiddel ($p < 0,01$).³⁶

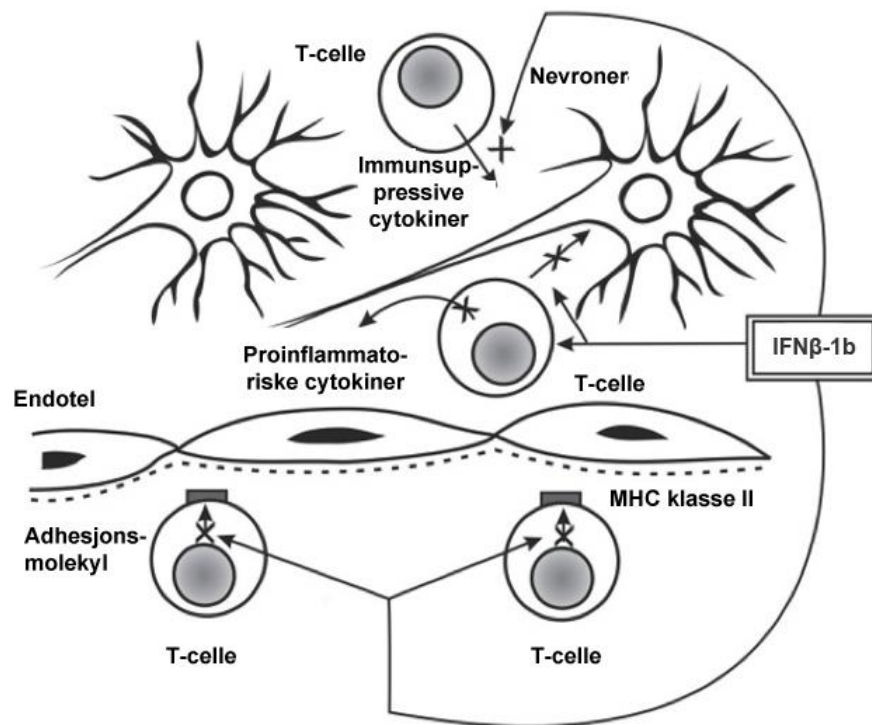
3.3 Virkningsmekanisme ved DMT-behandling

Ved å forstå virkningsmekanismen ved DMTer, er det også mulig å forstå eventuelle bivirkninger. Godkjente MS-behandlinger har ulike virkningsmekanismer (oppsummer i tabell 2).

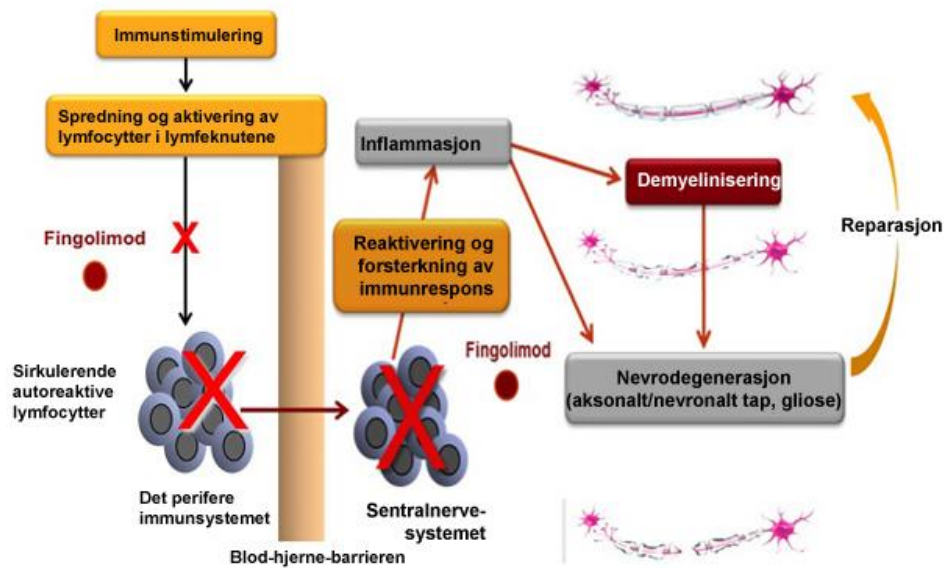
Behandling	Immunmodulerende eller immunsuppressive midler	Foreslått virkningsmekanisme
Interferon-beta (1a og 1b) (figur 2)	Immunmodulator	Type I interferon med antivirale og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer aktiveringen av T-celler og fører til redusert permeabilitet i blod-hjerne-barrieren for inflammatoriske celler ³⁷ .
Glatirameracetat	Immunmodulator	T-hjelpelymfocytter går fra Th1 til en overvekt av Th2-fenotype. Endrer signaler gjennom T-cellerreseptoren ³⁸
Fingolimod (figur 3)	Selektivt immunsuppressivt middel	Hemmer migrasjon av immunceller ved å interagere med sfingosin1-fosfat-reseptorer (S1P-reseptorer). S1P binder seg til S1P-reseptorer på lymfocytter, og sender signaler til dem om å emigrere fra lymfeknutene og inn i sirkulasjonen ³⁹ . S1P regulerer også diverse celfunksjoner som overlevelse og proliferasjon ⁴⁰ . Fingolimod fungerer som en S1P reseptorantagonist, og forebygger binding av S1P, samt hindrer migrasjon av lymfocytter fra lymfeknutene. Disse lymfocytene kan fremdeles reagere på en systemisk infeksjon ⁴¹⁻⁴⁴
Natalizumab	Selektivt immunsuppressivt middel	Et monoklonalt antistoff til $\alpha_4\beta_1$ -integrin, et protein på overflaten av lymfocytter. $\alpha_4\beta_1$ -integriner interagerer med det vaskulære adhesjonsmolekylet 1 (VCAM-1)

		<p>som fører til at lymfocytter binder seg til det vaskulære endotelet.</p> <p>Natalizumab hindrer migreringen av inflammatoriske lymfocytter gjennom blod-hjerne-barrieren inn i CNS⁴⁵</p>
Mitoksantron	Immunsuppressivt middel	Hemmer celledeling av T-celler og makrofager, og blokkerer replikasjon av disse cellene. Reduserer Th1 proinflammatoriske cytokiner og svekker antigenpresentasjon ⁴⁶
Teriflunomid	Immunmodulator	Hemmer det mitokondriske enzymet dihydroorotat. Cytostatisk effekt på prolifererende T- og B-celler. Reduserer cytokin-produksjonen. Forstyrrer interaksjonen mellom T-celler og antigenpresenterende celler (APC) ⁴⁷ .
Alemtuzumab	Immunsuppressivt middel	<p>Humant mAb rettet mot CD52-antigenet som er uttrykt på celleoverflaten til både T- og B-lymfocytter, monocytter, makrofager og eosinofiler, men ikke til stamceller.</p> <p>Det tømmer målcellen som bærer antigenet, og det fører til rask fjerning av T-celler fra blod, benmarg og organer.</p> <p>CD52-binding fører til tømning av målceller og til mer varig immunsuppresjon⁴⁸.</p>
BG12		<p>Nøyaktig virkningsmekanisme er fortsatt usikker. In vitro-eksperimenter indikerer:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Bytte av T-hjelperespons fra Th1 til Th2 fenotype⁴⁹ . Oksidativ stressmodulator⁵⁰⁻⁵². . Hemmer akkumulering av blod-leukocytter⁵³. <p>Disse dataene tyder på at BG-12 kan ha både nevroprotektiv og antiinflammatorisk effekt.</p>

Tabell 2: Virkningsmekanismer for godkjente DMTer



Figur 2 – Virkningsmekanisme for interferon-beta-1b



Chun & Hartung, Clin Neuropharmacol 2010; 33: 91–101
 Mehling et al. Neurology 2010; 75: 403–10
 Aktas et al. Nature Reviews 2010; 6: 373–82

Figur 3 – Interaksjon av fingolimod med viktige immunologiske hendelser knyttet til patologien ved MS



På hvilken måte, og når, vil du forklare risikoene og fordelene ved DMTer til en person som skal ta en avgjørelse vedrørende behandling?

Jeg forsøker å forklare fordeler og risikoer ved DMTer på et tidspunkt der den som har MS ikke er utmattet, har noen sammen med seg og er i stand til å være mentalt til stede og ta inn over seg informasjonen.

For å understøtte informasjonen, beskriver jeg ofte virkningsmekanismene for legemidlet, for eksempel ved bruk av hjelpemidler fra selskapet som produserer det aktuelle legemidlet. De fleste selskapene har slike hjelpemidler, og sykepleieren kan bruke det hjelpemidlet som vedkommende liker best.

Jeg forsøker også å gi personen med MS skriftlig materiale og informasjon for å støtte opp om eventuelle samtaler vi har hatt om den sykdomsmodifiserende behandlingen (DMT) de velger, og dette materialet kan de ta med seg hjem. Dette materialet bør også inneholde informasjon om legemiddelhåndtering, administrasjonsvei og -frekvens, eventuelle bivirkninger, samt hvordan man skal se etter disse. Selskapene lager ofte informasjonshefter som pasienten kan få.

På hvilken måte vil du sjekke at pasienten forstår informasjonen og er i stand til å være med på å ta en god avgjørelse om behandling?

MS-sykepleieren skal sørge for at personen som har MS forstår informasjonen som er gitt, er fullstendig klar over mulige bivirkninger, samt vet hva som må gjøres dersom disse oppstår. Det å velge riktig tidspunkt for og tilpasse mengden av den informasjonen som gis til en pasient er svært viktig – forsøk å ikke gi personen altfor mye informasjon på en gang, det kan påvirke hvor mye de klarer å bearbeide og forstå. Sykepleieren kan finne ut hva pasienten forstår ved å be vedkommende om å gjenta informasjonen. MS-sykepleieren kan også få bekreftet i hvilken grad pasienten har forstått informasjonen ved å ha en oppfølgingssamtale på et senere tidspunkt. På den måten kan den som har MS lese gjennom informasjonsheftene, fordøye informasjonen og foreta en kvalifisert beslutning om behandling.

En rekke utprøvende behandlinger med nye virkningsmekanismer er også under evaluering.

Behandling	Foreslått virkningsmekanisme
Daclizumab	Blokkerer det IL-2-bindende domenet til IL-2-reseptorens alfa-kjede (CD25). IL-2-reseptorer er involvert i T-celleaktivering.
Laquinimod	Kan modulere Th1/Th2-balansen og induksjon av TGFb (transformerende vekstfaktor b). Kan forårsake nedregulert MHC-II (major histocompatibility complex II), T-kjemokiner i mononukleære celler i perifert blod og redusert TH17-respons.

	Reduksjon i perifere monocyte ¹³³ .
Rituksimab	Monoklonalt antistoff som virker på og selektivt tømmer CD20, et antigen som er til stede på pre-B-celler og modne B-celler, men ikke på antistoffproduserende plasmaceller eller stamceller i benmargen. Reduserer sirkulerende B-celler ³² .

Tabell 2s: Utprøvende DM Ter for MS

3.4 MS-sykepleierens rolle som støttespiller for pasienter som får DM Ter: Generelle konsepter

3.4.1 MS-sykepleierens rolle mht. etterlevelse (concordance)

Pasienter som ikke følger den sykdomsmodifiserende behandlingen (DMT) som foreskrevet setter sin fremtidige helse på spill, og står i fare for økt risiko for flere forverringsepisoder, som i sin tur kan føre til funksjonsnedsettelse og ytterligere pleiebehov på lang sikt. En nylig studie fant at omtrent halvparten av pasientene med MS avbrøt sin DMT innen 2 år etter oppstart av behandlingen⁵⁵. I tillegg fant en prospektiv studie fra 2010, som brukte objektive metoder for måling av etterlevelse, at omtrent en femtedel av pasientene med MS hopper over eller glemmer mer enn 20 % av de planlagte dosene⁵⁶. Årsakene er blant annet at sykdomsforløpet er uforutsigbart, pasientene kan oppleve fysisk funksjonsnedsettelse, følelser av håpløshet samt kognitiv svikt. I tillegg gir ikke sykdomsmodifiserende behandlinger (DM Ter) umiddelbare resultater.

I det siste har det vært et skifte fra en paternalistisk tankegang der behandleren krever at pasienten etterlever en fastsatt behandlingsplan (compliance), til et partnerskap med pasienten der denne får informasjon for å kunne ta en kvalifisert beslutning om behandling, dvs. samstemmighet mellom behandler og pasient (concordance). Etterlevelse (concordance) er en gjensidig forståelse mellom helsepersonell og pasient med tanke på behandlingsplan, og innebærer at pasienten aktivt og villig samarbeider med legen og tar ansvar for egen helse. En informert pasient vil være i stand til å forstå alle fordeler og risikoer som kan være i konflikt med vedkommendes overbevisninger og synspunkter eller som ikke er det.

Pasientetterlevelse (concordance/adherence) av DM Ter er et emne som det bør tas tak i helt fra tidspunktet når diagnosen stilles og gjennom hele sykdomsforløpet. I tillegg er det avgjørende at pasienter som får oral behandling ikke undervurderer sykdommen og behandlingen. Personen med MS bør gjøres oppmerksom på hvor viktig det er med etterlevelse (concordance/adherence), og at han eller hun må ta diagnosen og DMT-behandlingene «på alvor».



Den som har MS skal kunne forstå og erkjenne viktigheten av å etterleve foreskrevne behandlinger samt verdsette fordelene ved slike behandlinger.

Det er derfor viktig at MS-sykepleieren er forberedt på å forklare DMT for pasienten. Dette kan blant annet innebære å forklare virkningsmekanismer eller bivirkninger (se senere avsnitt).

Første steg i å fremme etterlevelse (concordance) er å sørge for informasjon. En studie viser at mindre enn 50 % av pasientene var tilfreds med informasjonen de hadde fått om bivirkninger og legemiddelhåndtering⁵⁷. Før en pasient starter DMT, må helsepersonell lære pasienten og de pårørende om sykdomsforløpet. Opplæringen skal vektlegge målene om å bremse progresjon av

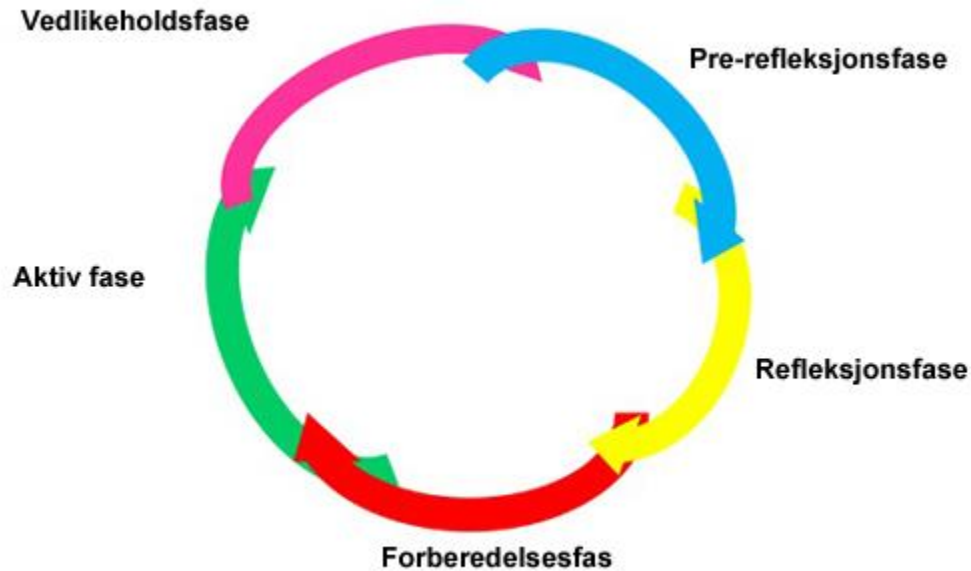
funksjonsnedsettelse og redusere forekomst av forverringsepisoder samt sykdomstegn som vises på MR. Pasienter som har en god forståelse av sykdommen vil være bedre rustet til å ta avgjørelser om behandling og vil sannsynligvis ha mer realistiske forventninger til behandlingen.

Avgjørelsen om å starte DMT skal innbefatte en samtale om godkjente behandlingsalternativer, administrasjonsveier og -regimer, samt potensielle bivirkninger. Det er her svært viktig å inkludere omfattende opplæring av både pasient og pårørende, slik at de har realistiske forventninger og kan bli enige om effektive behandlingsstrategier⁵⁸.

Opplæring av pasienter med MS er en del av sykepleierens strategi for å fremme etterlevelse, gjennom å sørge for lett forståelig informasjon, vise hvordan legemidlene blir administrert, samt forklare fordeler og potensielle bivirkninger av de ulike behandlingene. Mange pasienter med kronisk sykdom er usikre på bruken av legemidler, og denne holdningen kan komme ekstra klart frem dersom fordelene ikke er tydelig forklart eller de ligger langt frem i tid, dvs. at legemidlene ikke vil ha umiddelbar effekt⁵⁹. DMTer forskrives ofte til pasienter med MS når de er i bedring og ikke har symptomer. Det er viktig at man forklarer at DMTer virker ved å redusere angrep, og at det ikke vil være en umiddelbar fordel da dette kun vil kunne påvises ved redusert angrepshyppighet. Hvis pasientene ikke forstår dette, kan de få urealistiske forventninger til behandlingen og kan synes det er vanskelig å takle bivirkningene, noe som i sin tur gjør at de avbryter behandlingen.

Munschauer og Weinstock-Guttman⁶⁰ foreslår bruk av en transteoretisk endringsmodell for å fremme etterlevelse av DMT. Modellen er basert på tanken om at en persons synspunkter og overbevisninger er dynamiske, og at etterlevelse av behandling kan endre seg når som helst (figur 4). MS-sykepleieren kan bidra til hvilken som helst av følgende faser ved å sørge for individuelt tilpasset informasjon:

- **Pre-refleksjonsfase:** MS-sykepleieren sørger for informasjon som gjør at pasienten kan opparbeide seg en forståelse av sykdommen, og oppmuntrer ham eller henne til å si fra om eventuelle hindringer knyttet til opplæring eller personlige hindringer for behandling.
- **Refleksjonsfase** I løpet av denne fasen vil sykepleieren sørge for at pasienten får innsikt i DMT-prosessen, samt eventuelle fordeler og bivirkningsprofil og kan beskrive dette med egne ord.
- **Forberedelsesfase:** Sykepleieren kan vurdere pasientens opplæringsbehov og planlegge skreddersydd opplæring der opplæringshjelpemidler kan benyttes.
- **Aktiv fase:** Sykepleieren skal overvåke pasienten regelmessig i månedlige intervaller (eller oftere om nødvendig) i de første 3–6 månedene, for å vurdere i hvilken grad pasienten takler situasjonen, for å overvåke eventuelle bivirkninger, samt vurdere pasientens injeksjonsteknikk.
- **Vedlikeholdsfase:** Sykepleieren vurderer pasientens etterlevelse av behandling på regelmessige oppfølgingssamtaler hver 3.–6. måned. Da kan sykepleieren oppdage eventuelle problemer som pasienten har, og hvis disse ikke tas tak i, kan det føre til at pasienten avbryter behandlingen.



Figur 4 – En transteoretisk endringsmodell som kan føre til bedre etterlevelse hos pasienter⁶⁰

Noen ganger kan det være frustrerende for en pasient å bruke DMT. Det kan skyldes en rekke årsaker, blant annet hudreaksjoner på administrasjonsstedet eller tilbakevendende influensalignende symptomer. Det er viktig at MS-sykepleieren tilbyr pasientene støtte i slike situasjoner og oppmuntrer dem til å fortsette med behandlingen. Pasienter med lav mestringsforventning vil dra nytte av denne målrettede støtten, og de kan oppmuntres til å skrive dagbok som kan diskuteres på hvert møte. Det å ta tak i eventuelle ubehagelige bivirkninger eller problemer kan gjøre at man får en følelse av forpliktelse og kontroll. Kontroll over sin egen medisinerings vil styrke MS-pasientenes egenkraft og sørge for etterlevelse.

MS-sykepleiere spiller en viktig rolle når det gjelder å hjelpe personer med MS med å følge DMT som foreskrevet. Det kan omfatte opplæring i selvinjeksjon og proaktiv veiledning og støtte i møte med eventuelle bivirkninger. MS-sykepleieren kan tilbringe tid med pasienten, og vise og lære dem hvordan de selv kan sette subkutane eller intramuskulære injeksjoner. En studie foreslår at MS-sykepleieren skal bruke opptil fem timer på opplæring av den enkelte i teknikker for selvinjeksjon samt håndtering av bivirkninger – enten hjemme eller i en klinisk setting⁶¹. Dette gir pasientene muligheten til gjøre seg kjent med fremgangsmåten i avslappede omgivelser, samt øve på teknikken. På den måten kan også sykepleieren observere om pasienten utviser noen form for problemer med fingerferdigheter eller kognitive problemer, som kan ha innvirkning på etterlevelse og egenbehandling. MS-sykepleierne spiller også en viktig rolle når det gjelder å hjelpe pasientene med å etterleve den foreskrevne behandlingen, uavhengig av om medisinen tas oralt eller ved injeksjon, gjennom etablerte oppfølgingsstrategier.

En nylig kontroll, utført i UK og Irland, av pasientenes etterlevelse av subkutan interferon beta-1a-injeksjoner ved bruk av injeksjonsenheten RebiSmart(®) fant at gjennomsnittlig etterlevelse i løpet av 24 måneder var 95 %. Den høye graden av etterlevelse kan delvis tilskrives den gode støtten pasientene fikk, supplert av rutinemessig og jevnlig kontakt med pasientstøtteprogrammet MySupport⁶² (et industrisponset program som sørger for støtte til pasienter med MS, som har fått forskrevet sc IFN β-1a). I tillegg kan det tilskrives egenmotivering hos de pasientene som fulgte

behandlingen i 2 eller flere år.⁶³ Et skreddersydd støtteprogram som tar i bruk én-til-én-støtte fra sykepleiere samt ekstra støttemateriell, kan øke sannsynligheten for at pasienter med MS fortsetter behandlingen.



Hva kan være gode metoder for å fremme behandlingsetterlevelse?

Et enkelt utgangspunkt for å fremme etterlevelse er å lære personer med MS om hvor viktig det er med behandling, og samtidig sørge for at de har realistiske forventninger. Riktig veiledning før behandlingen starter kan forebygge fremtidige problemer med etterlevelse.

Personer med MS bør informeres om at tilgjengelige midler reduserer atakkeforekomst, og selv om de ikke kurerer MS, kan de bidra til å opprettholde funksjonsevne og livskvalitet gjennom redusert atakkeforekomst og forsinket progresjon.

Videre er det viktig at personer med MS som er i bedring forstår at selv om de kanskje ikke opplever attack eller tegn på sykdomsprogresjon, kan sykdommen være subklinisk aktiv, og fortsatt behandling er derfor nødvendig for å bidra til å svekke sykdomsbyrden.

Informasjon om injeksjonsteknikker og om hva pasienten kan forvente fra behandlingen og fra selve sykdommen, er en nøkkelstrategi for å opprettholde god etterlevelse av behandling og bør være en kontinuerlig prosess.

I tillegg må betydningen av behandling og etterlevelse gjentas ofte. En annen god strategi er å involvere familie og venner slik at de kan gi støtte til den som har MS.

Når en sykepleier jobber med å fremme etterlevelse av behandling, må han eller hun være klar over følgende:

- De to hovedårsakene til at personer med MS avbryter behandlingen er bivirkninger og mangel på effekt. Bivirkninger får pasienten til å avbryte raskere enn mangel på effekt. Det foreligger ingen pålitelig og spesifikk markør for hvorvidt DMT-behandling fungerer optimalt for en person med MS.
- Noen antar at behandlingen ikke fungerer hvis aktuelle symptomer ikke avtar med jevnlig DMT-injeksjoner, eller hvis de opplever nye symptomer. Denne opplevde mangelen på effekt kan være et resultat av urealistiske forventninger til behandlingen.

3.4.2 MS-sykepleierens rolle mth. å hjelpe pasientene med å håndtere bivirkninger av behandlingen

Bivirkninger av MS-medisiner kan ha innvirkning på etterlevelse med foreskrevne behandlingsregimer, når pasientene ikke er klar over mulige bivirkninger og ikke vet hvordan disse skal håndteres. Sykepleierne har en helt spesiell posisjon når det gjelder å lære pasientene om mulige bivirkninger og å forebygge eller minimere dem. Ofte vil pasientene være lite villige til å starte behandling med DMT på grunn av frykt for mulige bivirkninger, som kan forstyrre hverdagen deres.

Det første steget for å starte behandling er ofte å berolige pasientene med at det finnes mange måter å håndtere bivirkninger på.

MS-sykepleieren må sørge for at personen med MS er fullstendig klar over alle mulige bivirkninger som de ulike legemidlene kan ha, og at vedkommende vet hva som skal gjøres dersom det oppstår slike bivirkninger. De vanligste bivirkningene knyttet til behandling med IFN β inkluderer reaksjoner på injeksjonsstedet og influensalignende symptomer. Mindre vanlige bivirkninger omfatter blodsykdommer, depresjon, hypertensjon, kvalme og oppkast, forhøyede leverenzymmer, hudreaksjoner og spastisitet. Andre bivirkninger forekommer sjeldnere, og på grunn av variasjoner i ulike DMTer, anbefales det alltid å sjekke forskrivningsinformasjonen for hvert enkelt legemiddel.

De vanligste bivirkningene knyttet til glatirameracetat er smerte og reaksjoner på injeksjonsstedet, samt det som ofte kalles «post-injeksjonssyndrom», som innebærer smerter i brystet, hjertebank og angst. Andre bivirkninger omfatter rødming, tetthet i halsen og urtikaria. Disse symptomene er som regel forbigående og krever ingen spesifikk behandling^{64,65}. Det er viktig at sykepleieren gir pasientene og de pårørende opplæring om disse mulige bivirkningene. De bør forsøke å slappe av, ta dype åndedrag og vente til det går over – vanligvis etter omtrent 15 minutter.

De vanligste bivirkningene rapportert ved bruk av fingolimod inkluderer hodepine, influensa, diaré, ryggsmarter, levertransaminaseøkning og hoste. Bivirkninger knyttet til teriflunomid inkluderer forhøyede ALT-nivåer, alopesi, diaré, influensa, kvalme og parestesi. Bivirkninger ved bruk av dimetylfumarat inkluderer rødming, abdominal smerte, diaré og kvalme.

3.4.2.1 Reaksjoner på injeksjonsstedet

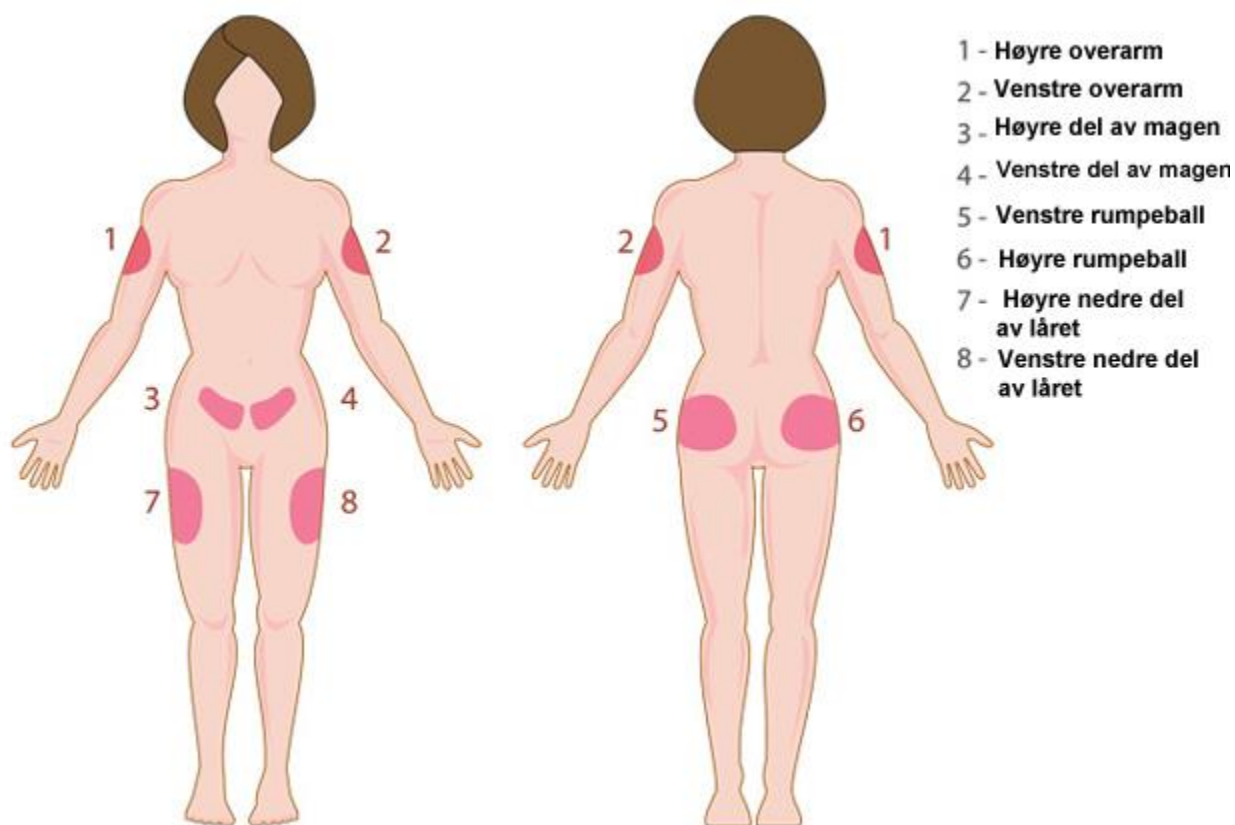
Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer rødhet, hevelse, blåmerker, svie og smerte. En vanlig årsak til disse reaksjonene er at man ikke bruker en tørr injeksjonsnål. Legemidlet kan dryppe ut fra tuppen av nålen, og selv små mengder kan være svært irriterende for huden når resten av nålen stikkes inn. Nye teknologier med autoinjektor gir forenklet subkutan injeksjon og sørger for økt pasienttilfredshet⁶⁶. Pasientene må imidlertid fremdeles gis opplæring i riktige injeksjonsteknikker, i tillegg til informasjon om strategier for å redusere reaksjoner på injeksjonsstedet. Å regelmessig bytte injeksjonssted, la legemidler oppnå romtemperatur samt kjøle ned eller varme opp injeksjonsstedet før injeksjon er noen av teknikkene som benyttes med godt resultat for å redusere eller forebygge reaksjoner på injeksjonsstedet^{64,65}. Lokalbedøvelse kan også benyttes for å unngå smerte på injeksjonsstedet⁶⁷.

3.4.2.2 Håndtering av smerte og hudreaksjoner

Smerte, i form av ømhet ved berøring, kan forekomme umiddelbart ved injeksjon og/eller oppstå 24–48 timer etter injeksjon. Det har blitt rapportert om muskelsmerter etter injeksjon med IFN β -1a og 1b. Glatirameracetat og IFN β kan noen ganger forårsake forbigående svie som sjelden fører til behov for behandlingsavbrudd. Glatiramer kan forårsake lokal rødhet, kløe eller betennelse. Det er rapportert om noen tilfeller av harde klumper under huden samtidig med smerte, men disse er vanligvis milde og forsvinner over tid. Det finnes en rekke tiltak som MS-sykepleieren kan bruke for å håndtere disse bivirkningene. MS-sykepleieren bør råde personen med MS til å:

1. sørge for at korrekt injeksjonsteknikk blir brukt
2. sørge for at man bytter injeksjonssted og venter i minst syv dager før man bruker samme sted om igjen (figur 5)
3. is ned injeksjonsstedet før og etter injeksjon, men ikke injisere iskald oppløsning – den må oppnå romtemperatur før injeksjon
4. massere injeksjonsstedet forsiktig for å fordele oppløsningen – men ikke gni
5. kun injisere i friskt vev, og sjekke for rødhet, ømhet eller hevelse etter et par timer
6. bruke hetteglassadaptere om dette er tilgjengelig

7. unngå å eksponere injeksjonsstedet for mye sollys eller UV-lys
8. bruke paracetamol eller ibuprofen hvis legen tillater det



Figur 5 – Injeksjonssteder

Nekrose på injeksjonsstedet (nedbryting av hudvev) er en sjelden hudreaksjon, men som kan føre til komplikasjoner som infeksjon og vevstap dersom det ignoreres. Adekvat topisk behandling bør settes i gang basert på antall hvite blodceller, hvilket stadium såret er i samt om det er infisert eller ikke, i tillegg til eventuelle behov for antibiotika dersom det foreligger infeksjon. Hvis disse tiltakene ikke fungerer, og nekrosen på injeksjonsstedet fortsetter å være et problem, kan det være nødvendig å avbryte eller bytte behandling.



Hvilke opplæringsbehov kan en person med MS ha når han eller hun lærer egeninjeksjon – administrasjonsteknikker, tips for å minimere infeksjon, bytte av injeksjonssted osv.?

Etterlevelse av MS-behandlinger som involverer injisering er et tema som må tas opp fra diagnosetidspunktet og gjennom hele sykdomsforløpet. Når personer med MS blir bedt om å injisere selv, reagerer de ofte med frykt, unnvikelse, angst, autonome reaksjoner og avsky. Noen personer med MS unngår selvinjeksjon ved at de får pårørende til å administrere injeksjonen. Det å være avhengig av en annen person for å injisere medisinen kan hindre etterlevelse, fordi det påvirker personens uavhengighet og øker sannsynligheten for utelatte injeksjoner hvis den pårørende ikke er tilgjengelig.

Jeg forsøker alltid å sørge for skriftlig informasjon og/eller en informasjons-DVD som omhandler injeksjonsteknikker, bytte av injeksjonssted samt gir en beskrivelse av hudproblemer som kan oppstå og hvordan disse skal håndteres. Det er også viktig å ta i betraktning at evnen til å lære henger sammen med kognisjon og informasjonsbehandling.

Hvordan kan sykepleieren implementere denne opplæringen?

Å lære personer med MS å selvinjisere er basert på individuelle tilnærminger uten spesifikk struktur. Det er viktig at sykepleieren velger riktig læringsmetode for den enkelte pasient, i tillegg til å ha et godt og omsorgsfullt forhold til ham eller henne. Hvis personen med MS er motivert, interessert og har gjort seg kjent med materialet på forhånd, vil det være et godt utgangspunkt.

Om mulig, dra hjem til pasienten – det er trygge omgivelser for den som har MS. I tillegg vil du ikke bli distraheret av andre oppgaver som du utfører når du er på jobb. Det vil ikke være mangel på tid, og man vil ikke bli rastløs. Oppmuntre pasienten til å ha med seg en partner – to par ører er bedre enn ett.

Du bør være til stede i alle fall de første to gangene pasienten skal injisere medisinen. Så kan du spørre pasienten om han eller hun føler seg komfortabel med å administrere injeksjonene alene. Sett opp et telefonmøte for den samme uken, og deretter 2, 4 og 6 uker etter.

3.4.2.3 Behandling av influensalignende symptomer

Influensalignende symptomer forekommer hos mange personer, 2–6 timer etter en injeksjon. Symptomene kan blant annet være myalgi, hodepine, kvalme, frysninger, fatigue og feber. Symptomene går som regel over av seg selv innen 24 timer, men kan av og til vare i opptil tre og til og med seks måneder. Det kan være nyttig å etablere et titreringsregime ved oppstart av behandling dersom disse symptomene oppstår. Mange pasienter opplever at hvis de starter med en lav dose og titrerer dosen langsomt opp, kan de justere bivirkningene, og de influensalignende symptomene vil ofte forsvinne⁶⁸. Analgetika kan benyttes etter samtale med lege, og hvis dette brukes, kan tidspunktet for når man tar analgetika justeres slik at man oppnår full effekt på injeksjonstidspunktet. Injeksjonstidspunktet kan også justeres slik at bivirkningene forekommer når man sover. Andre tiltak som kan undersøkes omfatter legemiddelopløsning, oppløsningstemperatur (tett opptil kroppstemperatur på administrasjonstidspunktet), tilstrekkelig hydrering og et næringsrikt kosthold.⁶⁸ Ved å bistå pasienten slik at pasienten inkorporerer disse tiltakene i sine daglige rutiner, kan man være til hjelp med tanke på etterlevelse. Hvis disse tiltakene ikke synes å fungere, må kanskje legen redusere DMT-dosen i 3–4 uker før den gradvis økes igjen i henhold til hva pasienten tolererer.

3.4.3 Hindringer for etterlevelse og strategier for å overkomme dem

Det finnes en lang rekke faktorer som har innvirkning på en pasients evne til å etterleve behandling. Tilgang på, og kommunikasjon med, helsepersonell er viktige momenter når det gjelder å fremme etterlevelse. Det er viktig at MS-sykepleieren er i stand til ikke bare å vurdere en MS-pasient for kliniske tegn og symptomer, men må også være i stand til å sette seg inn i pasientens psykiske behov og problemer. Bare ved å forstå den enkelte pasients bekymringer og hindringer kan man implementere effektive strategier for å sørge for etterlevelse av legemiddelbehandling (tabell 3).⁶⁹

Hindring	Strategi
Urealistiske forventninger	<ul style="list-style-type: none"> Innrømme at det fortsatt kan forekomme forverringsepisoder Vektlegge at forverringsepisodene kan forekomme oftere eller bli mer alvorlige uten behandling Vektlegge at behandling kan bidra til å opprettholde funksjonsnivå og livskvalitet
Frykt for nåler og injeksjoner	<ul style="list-style-type: none"> Gi opplæring i riktig injeksjonsforberedelse og -teknikk Dempe frykten for utrygg injeksjon Vurdere bruk av kognitiv omformulering eller avslappingsteknikker
Bivirkninger	<p>Influensalignende symptomer</p> <ul style="list-style-type: none"> Informere pasienten om hvilke spesifikke symptomer han eller hun kan forvente Tritrer dosen gradvis til forskrevet dose Anbefal profylaktisk administrasjon av acetaminofen eller ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler Planlegg injeksjonene til dager når symptomene er minst forstyrrende <p>Reaksjon på injeksjonsstedene / smerte</p> <ul style="list-style-type: none"> Bytt injeksjonssted jevnlig Vask hendene grundig før injisering Vask injeksjonsstedet med alkohol eller såpe og vann, og la tørke La legemidlene få romtemperatur Kjøøl ned eller varm opp injeksjonsstedet i 30–60 sekunder før injisering Sørg for at nålen penetrerer fullstendig for å hindre intradermale injeksjoner gjennom bruk av autoinjektorer Bruk lokalbedøvelse for å minimere smerten
Tilfredshet	Minn pasientene om at selv om de er i bedring, kan sykdommen være subklinisk aktiv
Behandling av fatigue	<ul style="list-style-type: none"> Legg vekt på hvor viktig det er med behandling for å opprettholde god helse og livskvalitet Tilpass injeksjonsplanen slik at den passer bedre til pasientens livsstil
Kognitiv svikt / svekkelse av finmotorikk	<ul style="list-style-type: none"> Anbefal påminnelsessystemer (f.eks. alarmer, notater) Anbefal behandlinger med forhåndsfylte injektorer Få en i familien til å forberede og administrere injeksjonen
Endrede familieforhold	Diskuter endringene og sørg for hjemmesykepleie ved behov
Endrede økonomiske forhold	Henvis pasienten til støtteprogrammer som tilbys av farmasøytiske selskaper

Tabell 3: Hindringer for etterlevelse og strategier for å overkomme dem

Det kan være at pasienter med MS som får DMT planlegger graviditet. Hvilken informasjon som er tilgjengelig vedrørende graviditet og de ulike DMTene varierer, og MS-sykepleieren må kjenne til de oppdaterte anbefalingene som finnes med tanke på prevensjon, graviditet og risikoer. Denne informasjonen kan variere over tid, etter som ny informasjon blir tilgjengelig, så det kan være nødvendig å søke ytterligere hjelp fra spesialister, og kanskje være i regelmessig kontakt med de ulike farmasøytiske selskapene (f.eks. årlig).

Ansvar for å etablere en åpen og ærlig relasjon mellom helsepersonell og pasient, sette realistiske forventninger om behandlingene og sørge for kontinuerlig opplæring vedrørende MS,

injeksjonsteknikker og håndtering av bivirkninger hviler på både helsepersonell og pasient. Ved å sørge for optimal motivering og dermed etterlevelse hos pasienter med langvarig MS, kan disse pasientene få en bedre forståelse av fordelene ved DMT.



Hvordan kontrollerer du etterlevelse og vurderer behandlingseffekt? Finnes det noen oppfølgingsprosesser som du bruker?

Hvis pasienten unnlater å møte til legetimene og er unnvikende kan det være tegn på mangel på etterlevelse. Man bør spørre personer med MS om hvordan de takler behandlingsregimet på en spesifikk, direkte og ikke-konfronterende måte. Bare å spørre om pasienten behandles med DMT er ikke tilstrekkelig. Personer med MS bør heller bli stilt spesifikke spørsmål som for eksempel «Hvor mange injeksjoner gikk du glipp av i forrige måned?» Eller «Har du måttet hoppe over mange injeksjoner forrige måned, og hva har vært de største problemene du har opplevd i forbindelse med utelatte injeksjoner?»

Hvis en pasient gir uttrykk for problemer med etterlevelse, bør helsepersonell gjøre sitt beste for å samarbeide med pasienten for å finne frem til en akseptabel løsning. I noen tilfeller kan løsningen inkludere å søke hjelp fra familie og/eller venner. I andre tilfeller kan det være nødvendig med påminnelsestystemer som legemiddeldagbøker eller alarmer, spesielt for personer med MS som opplever kognitive svekkelser. Uansett er det flere faktorer som bør tas i betraktning når man skal avgjøre hvordan man best skal opprettholde behandlingsetterlevelse for den enkelte pasient: ha realistiske forventninger, ta tak i frykten for injeksjoner og håndtere og takle bivirkninger.



Ved å sørge for optimal motivering og dermed etterlevelse hos pasienter med langvarig MS, kan disse pasientene få en bedre forståelse av fordelene ved DMT.



MS-sykepleieren har en viktig rolle når det gjelder å hjelpe personer med MS med å følge DMT-behandlingen som foreskrevet – uavhengig av om DMT-en tas oralt eller ved injeksjon. Dette kan omfatte opplæring i selvinjeksjon, proaktiv veiledning og støtte i møte med eventuelle bivirkninger, samt å sørge for at adekvat oppfølging er på plass.

3.5 Interferon-beta

3.5.1 Innledning

Interferon-beta (IFN β) er en av DMTene som har vært lengst i bruk for behandling av MS. Både IFN β -1a og IFN β -1b er tilgjengelig, og det finnes forskjellige formuleringer som administreres gjennom ulike veier (subkutan – SC eller intramuskulært – IM). De spesifikke anbefalingene for dosering varierer i henhold til preparat, slik det oppsummeres i tabell 4. Peginterferon beta-1a er et molekyl der polyetylenglykol er festet til interferon beta-1a. Legemidlet blir administrert subkutan.

Pegyleringen gir økt stabilitet, halveringstid og maksimal konsentrasjon sammenlignet med standard interferon beta-1a. Det har nylig blitt godkjent for behandling av RRMS og har mindre hyppig dosering samt tilsvarende effekt sammenlignet med injiserbare førstelinjebehandlinger tilgjengelig på nåværende tidspunkt. Peginterferon administreres hver andre uke med en autoinjektor av typen ferdigfylt penn.⁷⁰

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsve i	Dose	Doseringshyppighet
IFNβ-1a	Avonex	IM	30µg	Ukentlig
	Rebif	SC	22µg eller 44µg	TIW (tre ganger i uken)
IFNβ-1b	Betaferon Extavia	SC	250µg	EOD (annenhver dag)
Pegylated IFNβ -1a	Plegridy	SC	125µg	Bi-weekly (every other week)

Tabell 4: Interferon-beta-formuleringer for MS

3.5.2 Effekt

I kliniske studier ble pasienter med ulike sykdomskarakteristika og alvorlighetsgrad ved baseline registret, og de pivotale studiene av alle tre (fire) IFNβ-preparatene viste lignende effekt, sammenlignet med placebo (tabell 5)⁷¹. Generelt rapporterte disse studiene om en reduksjon i årlig attackrate på omtrent en tredjedel, med en median tid til første attack på nesten 1 år, og omtrent en tredjedel av pasientene var uten angrep i løpet av studien.

Selv om disse dataene ikke kan fastslå effekt hos individuelle pasienter, kan man si at totalt har en pasient omtrent en tredjedels mindre sjanse til å oppleve et angrep på 1 år⁷¹.



Generelt reduserer behandling med interferon-beta den årlige attackraten med omtrent en tredjedel, og en tredjedel av pasientene forble uten angrep etter 2 års behandling.

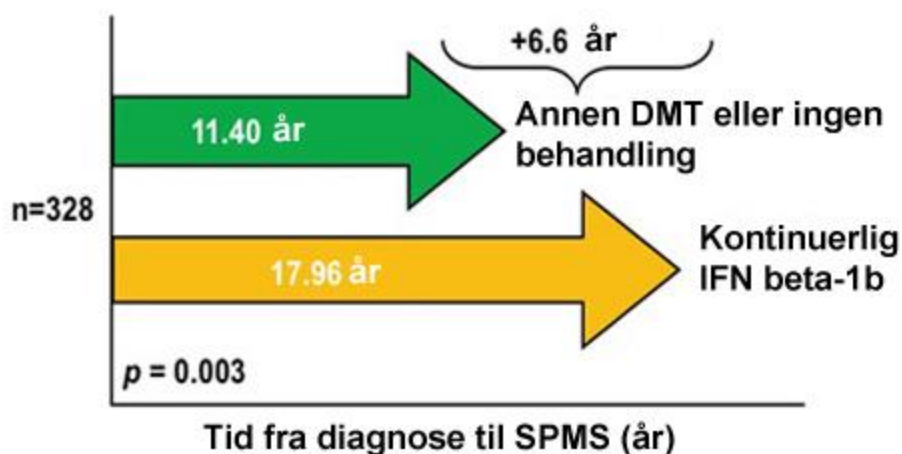
Middel	Dosering	Reduksjon i årlig attackrate (%) [*]	Angrepfrie pasienter i 2 år (%)	Median tid til første angrep (d)	Reduksjon i sykdomsprogressjon [*] (%)
IFNβ-1a	30 µg IM ukentlig	32	38	331	37
IFNβ-1a	22 µg SC tre ganger i uken	29	27	228	23
	44 µg SC tre ganger i uken	32	32	288	31
IFNβ-1b	250µg SC annenhver dag	34	31	295	29

Tabell 5: Viktige kliniske resultater fra pivotale studier med IFNβ ved RRMS ^{*}vs. placebo⁷¹

Kliniske studier har foretatt direkte sammenligning av IFN β -formuleringer/-doser^{72,73} og har sammenlignet IFN β med glatiramer^{74,75}. Det finnes noe belegg for at høyere doser med IFN β kan ha bedre effekt enn lavere doser⁷², men dette strides man om⁷⁴. Derfor kan valg av IFN β -preparat motiveres av hva lege og/eller pasient foretrekker. For dem som foretrekker å bruke en autoinjektor, kan tilgjengelig utstyr og preferanse (f.eks. for mer «teknisk» vs. «medisinsk» utstyr) også være viktig^{76,77}.

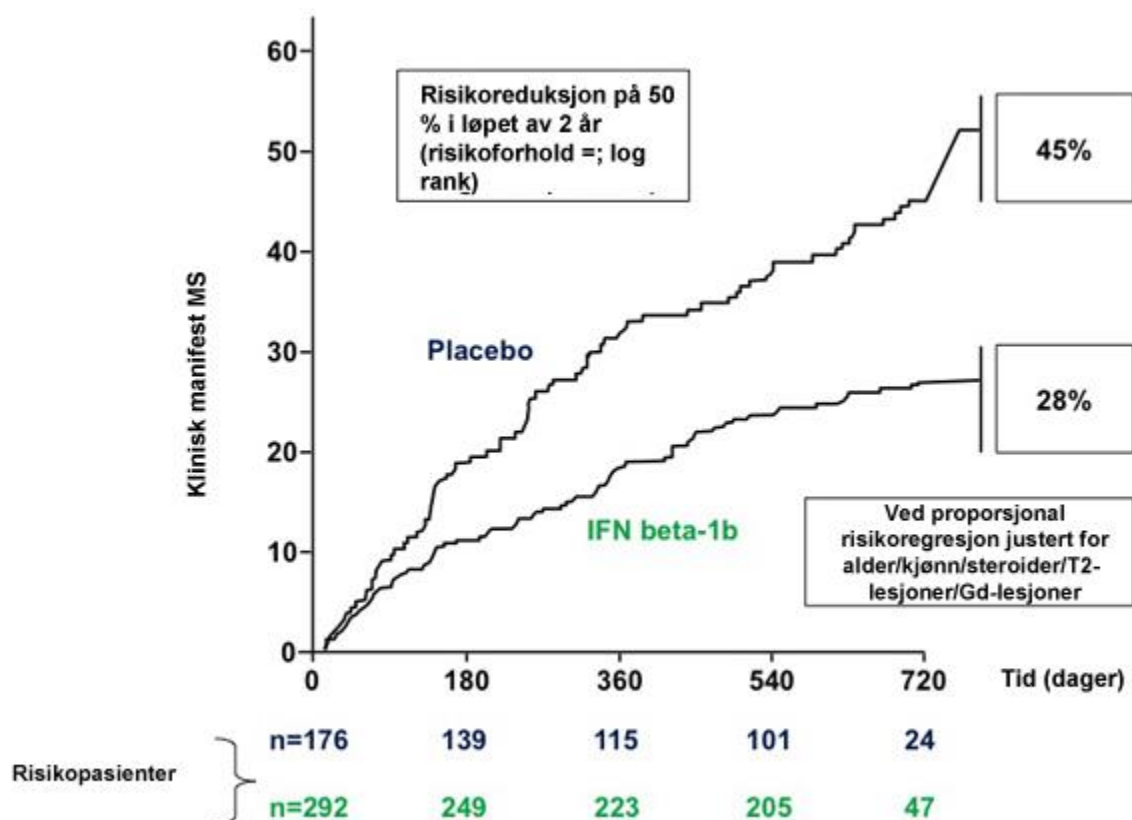
Langsiktig bruk av IFN hos pasienter med RRMS har vist seg å forsinke sykdomsprogresjon til SPMS, for eksempel i «LTF-studien». Debut av SPMS ble forsinket med over 6 år hos dem som fikk kontinuerlig IFN β -1b (figur 6)^{78,790}.

- **Pasienter som bruker IFN beta-1b viste vedvarende reduksjon i årlig attackrate på opptil 40 % i løpet av 17 år.**
- **Behandling med IFN beta-1b forsinket progresjon til SPMS med 6,6 år, sammenlignet med annen DMT eller ingen behandling.**



Figur 6: Effektene av langsiktig bruk av IFN β ved RRMS^{78,79}

Tidlig intervensjon med IFN β hos pasienter med CIS har også vist seg å forsinke debut av klinisk manifest MS. I en stor studie ble debut forsinket med 50 % over en periode på 2 år³¹ (Figur 7). Med ytterligere oppfølging viste tidlig intervensjon seg i tillegg å føre til redusert kognitiv svekkelse og progresjon av funksjonsnedsettelse samt forbedret livskvalitet⁸⁰.



Figur 7: Effektene av IFN β -1b når det gjelder å forsinke CDMS (klinisk manifest MS) hos pasienter med CIS³¹



Tidlig intervensjon med IFN β eller glatiramer hos pasienter med CIS har vist seg å forsinke debut av klinisk manifest MS. Langtidsbehandling med IFN β hos personer med RRMS har ført til forsinket progresjon til SPMS.

Pasienter med SPMS som opplever at sykdommen er svært aktiv, definert som kontinuerlige forverringsepisoder, kan få IFN β -1b EOD (annenhver dag)^{81,82} eller IFN β -1a TIW (tre ganger ukentlig). Lavdose (ukentlig) IFN β -1a ble imidlertid ikke funnet å ha effekt^{83,84}.

3.5.3 Bivirkninger

I tillegg til å få opplæring i å sette injeksjoner på seg selv, bør pasienter som får IFN β gis informasjon om mulige bivirkninger.

Vanlige bivirkninger inkluderer influensalignende symptomer, som oppstår hyppigst ved oppstarten av behandlingen, og reaksjoner på injeksjonsstedet (tabell 6). Gradvis titrering av IFN β -dosen og bruk av paracetamol (acetaminofen) kan redusere de influensalignende symptomene. Man bør også forsikre pasientene om at disse symptomene kan forventes, og på den «positive» siden, innebærer disse symptomene at interferon fungerer. Bytte av injeksjonssted reduserer alvorlighetsgraden og risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet, og bruk av autoinjektor kan også være til hjelp⁷⁷.

Hendelse	IFNβ-1b 250 µg EOD (%)	Placebo (%)
Reaksjon på injeksjonsstedet (i løpet av en 2-årig studie)	48	9
I løpet av det første året*	46	8
I løpet av det andre året†	30‡	7§
Influensalignende symptomer (i løpet av en 2-årig studie)	44	18
I løpet av det første året*	42	15
I løpet av det andre året†	13§	10§
Hodepine	27	17
Asteni	22	17
Leukopeni ¶	18	6
Infeksjon i øvre luftveier	18	19
Parestesier	16	17
Feber	13	5
Utslett	11	3
Depresjon	10	11
Avvik i laboratorieresultater		
ALT ≥ 5 ganger baseline	18	5
AST ≥ 5 ganger baseline	6	1

Tabell 6: IFN-relaterte bivirkninger – Erfaring fra BENEFIT-studien ved tidlig MS³¹

Forekomsten som vises er antall pasienter som rapporterer om de forskjellige bivirkningene (eller som viser de ulike avvikene i laboratorieresultater) minst én gang.

* Startdato på eller før dag 360. † Pågående bivirkninger og bivirkninger med startdato etter dag 360.

‡ N=250 pasienter på IFN beta-1b som nådde det andre året. § N=107 pasienter på placebo som nådde det andre året.

¶ Hvis rapportert som en bivirkning av utprøver

Depresjon kan være problematisk hos pasienter behandlet med IFN siden dette kan være alvorlig hos noen pasienter. Det finnes imidlertid motstridende resultater knyttet til hvorvidt behandling med IFN-beta faktisk fører til depresjon. Dersom depresjon oppstår, kan det imidlertid være vanskelig å skille mellom reaktiv depresjon (for eksempel som skyldes pasientens diagnose eller en forverringsepisode eller livshendelse) og depresjon knyttet til IFNβ. Det bør foretas en rask evaluering for pasienter som har signifikante symptomer på depresjon, enten av pasientens MS-team eller av fastlege.

3.5.4 Laboratorieprøver

Interferon-beta kan påvirke blodtelling (leukocytter og nøytrofiler) samt leverfunksjonstester (PI). Det er viktig at baseline blodprøve tas før oppstart av behandlingen, og deretter med jevne mellomrom så lenge man får behandling.

Selv om det forekommer relativt sjelden, bør pasienter med unormal tyreoida-funksjon ved baseline, eller som utvikler tegn og symptomer som tyder på hyper- eller hypotyreose, regelmessig gjennomgå tyreoida-funksjonstester^{81,82}.

3.5.5 Nøytraliserende antistoffer

Pasienter som får proteinbaserte behandlinger, som for eksempel interferon-beta og natalizumab, kan danne antistoffer mot disse proteinene. Generelt kan vi si at disse deles inn i «bindende» og «nøytraliserende» antistoffer (henholdsvis BAb og NAb). BAb kan ha innvirkning på

farmakokinetikken til proteinet, mens NAb forstyrrer bindingen av målcellenes reseptorer og kan dermed svekke effekten av behandlingen^{85,86}.

Generelt er risikoen for å danne NAb mot et terapeutisk protein påvirket av en rekke pasient- og preparatfaktorer. Dette omfatter administrasjonsvei, -frekvens og dosering, proteinets sammensetning av aminosyrer (dvs. hvor «fremmed» det er), samt den spesifikke formuleringen, inkludert tilstedeværelsen av stabiliserende proteiner som for eksempel humant serumalbumin eller fremmede proteiner^{85,86}. I tillegg kan lagring spille en rolle siden det kan fremme dannelsen av aggregater som øker immunogeniteten til en substans. Videre er effekten av NAb og BAb avhengig av sine relative «titere» og vedvarenhet⁸⁶.

Vanligvis er det ikke mulig å forutsi hvilke pasienter som vil utvikle NAb, og heller ikke de kliniske implikasjonene som en antistoffrespons vil ha. NAb kan imidlertid mistenkes hos pasienter som har hatt dårligere respons på behandling etter en god initiell respons. I klinisk praksis er det ikke vanlig å teste for NAb, siden behandlingen ikke påvirkes av resultatet. For pasienter som får dårligere respons, men som fortsatt etterlever behandlingen, er det hensiktsmessig å øke behandlingen med et andrelinjemedikament. En nylig studie undersøkte om tilgang på testresultater av antistoffer (Ab) ville endre standard behandling av IFN β -behandlede pasienter og om BAb ville kunne forutsi NAb.⁸⁷ Endring av behandling varierte mellom gruppen som foretok Ab-testing og standard behandlingsgrupper (henholdsvis 19,6 % og 14,0 % – $p = 0,004$). Tilgang på Ab-testresultater hadde innvirkning på håndtering av behandling. BAb-titrering kan forutsi NAb-positivitet hos pasienter som får høydose IFN β .

3.6 Glatirameracetat

3.6.1 Innledning

Glatirameracetat (glatiramer) administreres, i likhet med interferon, som en daglig (20 mg) SC injeksjon (tabell 7). Det brukes ofte som førstelinjebehandling for RRMS.

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Glatirameracetat	Copaxone	SC	20 mg	Daglig

Tabell 7: Glatiramerformuleringer for MS

3.6.2 Effekt

Pivotalstudier med glatiramer vs. placebo rapporterte om lignende effekt som med IFN β ⁷¹ (tabell 8), og dette ble bekreftet gjennom komparative studier som fant lignende effekt av glatiramer og IFN β -1a tre ganger ukentlig i løpet av en periode på 96 uker⁷⁵ og IFN β -1b annenhver dag i løpet av en periode på 3,5 år⁷⁴.

Middel	Dosering	Reduksjon i årlig attackrate* (%)	Attakkfrie pasienter i 2 år (%)	Median tid til første attack (d)	Reduksjon i sykdomsprogresjon* (%)
Glatiramer	20 mg SC daglig	29	34	287	12

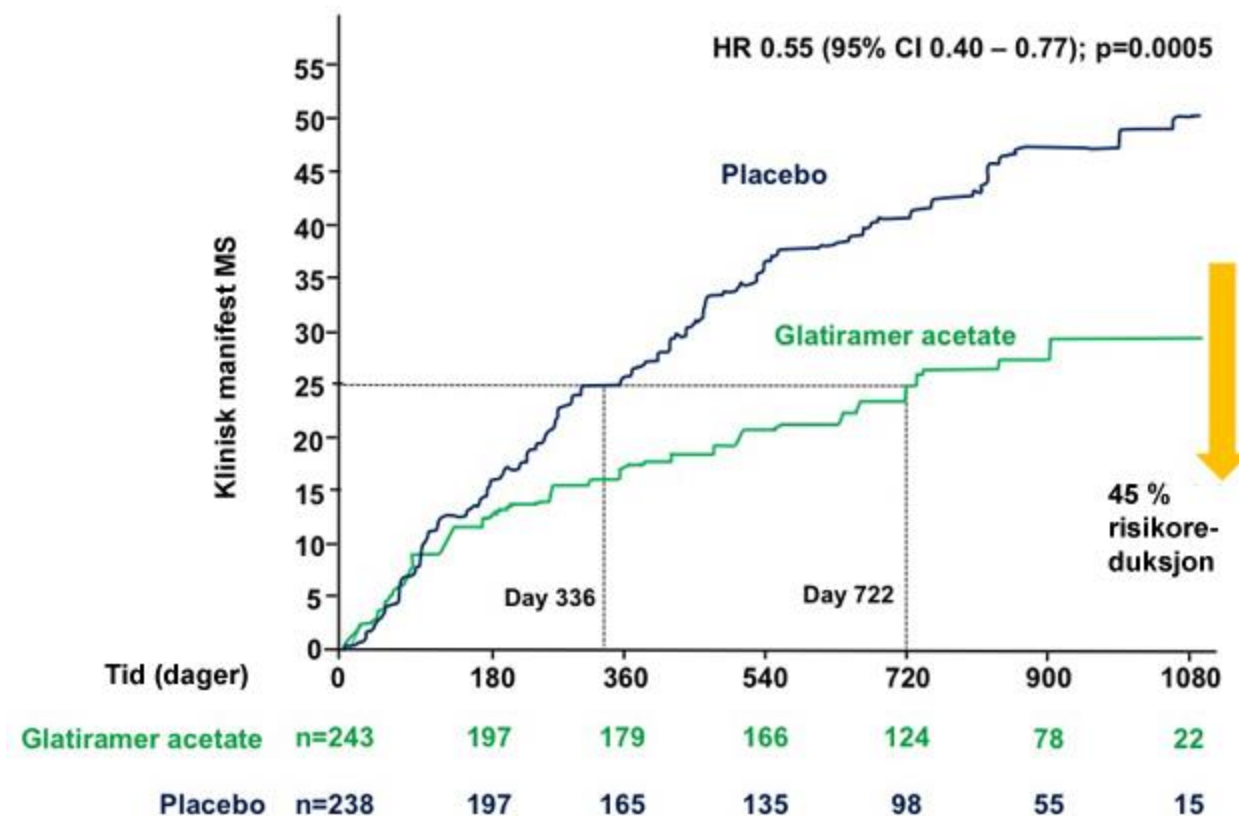
*vs placebo

Tabell 8: Effekt av glatiramer ved RRMS⁷¹



Glatiramer har lignende effekt som IFN β tre ganger ukentlig eller annenhver dag, påvist i komparative studier.

Glatiramer har, i likhet med IFN β , blitt testet på pasienter med CIS. I PreCISe-studien fant man at glatiramer reduserte risikoen for klinisk manifest MS med 45 % i løpet av 3 år, sammenlignet med placebo (figur 8)³².



Figur 8: Effektene av glatiramer når det gjelder å forsinke CDMS (klinisk manifest MS) hos pasienter med CIS³³

CombiRx-studien ble utført for å fastslå om kombinasjonen av GA og IFN ville være bedre enn hvert av midlene alene. Å kombinere disse to standardbehandlingene for MS ga ingen signifikant klinisk nytte i løpet av en periode på tre år. Resultatet av denne studien bekrefter sikkerheten ved kombinasjonsterapien, men påviser per i dag ikke tilstrekkelig klinisk effekt for å gi grunnlag for å anbefale denne legemiddelkombinasjonen.⁸⁸

3.6.3 Bivirkninger

I tillegg til reaksjoner på injeksjonsstedet som for eksempel erytem og smerte, kan opptil en tredjedel av pasientene som behandles med glatiramer oppleve postinjeksjonsreaksjoner som for eksempel vasodilatasjon, brystsmerte, dyspné, hjertebank eller takykardi innen få minutter etter injeksjonen.⁸⁹

Lipoatrofi innebærer tap av subkutan fett. Det opptrer som store «groper» eller fordypninger i huden. Selv om det ikke var en vanlig bivirkning i PreCise-studien (tabell 8), har så mange som 45 % av pasientene som fikk glatiramer rapportert om tilfeller, og det rammer kvinner i større grad enn menn⁹⁰. Andre rapporterte bivirkninger inkluderer angst og depresjon, kvalme og gastrointestinale (GI) problemer⁸⁹. Generelt er imidlertid glatiramer godt tolerert, som det fremkommer av pasientene i PreCise-studien (tabell 9)³².

Hendelse	Glatirameracetat (%)	Placebo (%)
Lymfadenopati	5,3	0,4
Urtikaria	2,5	0,4
Influensalignende sykdom	4,1	0,8
Forstoppelse	2,5	0,8
Pruritus	3,7	1,3
Erytem	3,7	1,3
Oppkast	5,8	2,1
Utslett	3,3	1,3
Tåkesyn	2,1	0

Tabell 9: Bivirkninger registrert under behandling med glatiramer i PreCise-studien³²



Hvordan vil du forklare mulige bivirkninger og håndteringen av disse slik at de som har MS kan håndtere disse selv på en effektiv måte og også vite når de bør snakke med det medisinske teamet?

MS-sykepleieren må forklare bivirkningene som kan oppstå fra behandling så ofte som nødvendig. Personer med MS forstår ikke alltid hva du mener. De vil for eksempel kanskje ikke forstå «influensalignende symptomer» før de opplever dem. Det vil ofte være behov for telefonisk støtte for å snakke om bivirkningene når pasientene opplever dem.

Bivirkninger av beta-interferon som må kommuniseres til den som har MS er:

- Influensalignende symptomer
- Hodepine
- Rødhet, hevelse eller ømhet på injeksjonsstedet.
- Depresjon
- Angst, forvirring samt spise- og søvnforstyrrelser

Bivirkninger av immunsuppressive midler er mer alvorlige enn bivirkningene av immunmodulatorer, og pasientene trenger spesifikk og omhyggelig veiledning.

3.7 Fingolimod

3.7.1 Innledning

Fingolimod er en oral DMT (tabell 10) som i noen land er godkjent som førstelinjebruk (dvs. som et alternativ til IFN β eller glatiramer), mens det i andre land er godkjent for RRMS som utvikler seg raskt, samt personer som opplever at sykdommen er svært aktiv selv om de får IFN β . Disse pasientene kan defineres som pasienter som har sluttet å respondere på en fullstendig og adekvat behandling med betainterferon (normalt minst ett år med behandling). Pasientene har hatt minst ett

tilbakefall i det foregående året samtidig som de fikk behandling, og har hatt minst 9 T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MRI eller minst 1 gadoliniumforsterkende lesjon.

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsve i	Dose	Doseringshyppigh et
Fingolimod	Gilenya	Oral	0,5 mg	Daglig

Tabell 10: Fingolimodformuleringer for MS

Fingolimod er den første orale DMT-behandlingen og er tilgjengelig i de fleste land. Det utgjør et alternativ for pasienter som så langt har vært nødt til å injisere IFN eller glatiramer selv, eller oppsøke en poliklinikk for å få infusjoner (f.eks. natalizumab). Selv om en oral behandling er betydelig mer praktisk, krever det samme grad av «forpliktelse» fra pasienten – etterlevelse med foreskrevet behandling er like viktig som før, og pasientene må derfor fortsette å ta DMT-behandlingen sin «på alvor». MS-sykepleieren må være forberedt på å vektlegge betydningen av å ta fingolimod hver dag, og sørge for støtte og veiledning for å oppfordre pasienten til å følge behandlingen som foreskrevet. I en nylig amerikansk undersøkelse var fingolimod den DMT-en som hadde den høyeste nevrolog-rapporterte prosentandelen pasienter som svarte at de var «svært/ekstremt tilfreds» med behandlingen (31,0 %). Etterlevelse ble også målt til 94 %.³⁰



MS-sykepleieren må være forberedt på å vektlegge betydningen av å ta fingolimod hver dag, og sørge for støtte og veiledning for å oppfordre pasientene til å følge behandlingen som foreskrevet.

RRMS som utvikler seg raskt defineres ved 2 eller flere invalidiserende angrep på ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR, eller en signifikant økning i T2-lesjoner ved sammenligning med en nylig tatt, tidligere MR. –lenke til modul 1

Fingolimod fungerer ved å reversibelt blokkere en stor andel av lymfocytene (involvert i autoimmun-angrepet) fra å emigrere fra lymfeknutene og deretter entre sentralnervesystemet⁹¹⁻⁹³. Ved seponering av behandling, går lymfocytallene tilbake til det normale, men effekten av behandlingen vil være tapt³⁴.

3.7.2 Effekt

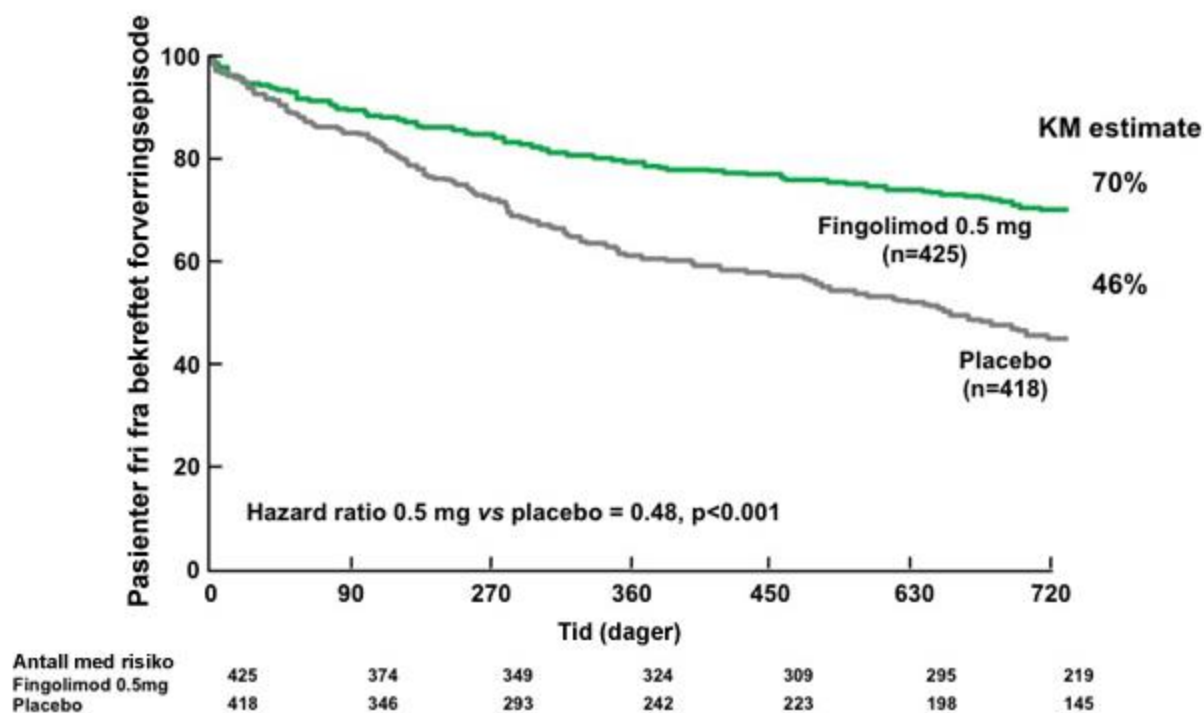
To store kliniske studier har evaluert fingolimod (FREEDOMS og TRANSFORMS).

Den ene studien sammenlignet fingolimod med placebo over en periode på 2 år (FREEDOMS – tabell 11) hos pasienter med RRMS som i stor grad var behandlingserfarne⁹⁴. Studien rapporterte en reduksjon i årlig attackrate på 54 %, sammenlignet med placebo, og en reduksjon i bekreftede angrep på 48 % i løpet av den 2-årige studien. Etter 2 år var 70 % av pasientene som fikk fingolimod 0,5 mg angrepfrie, sammenlignet med 46 % av pasientene som fikk placebo (figur 9)⁹⁴. Det var også en reduksjon i aktivitet på MR målt ved antall nye og forstørrede T2-lesjoner (gjennomsnittlig 2,5 vs. 9,8) og antall T1 Gd-forsterkende lesjoner (gjennomsnittlig 0,2 vs. 1,1). Det forelå også signifikant mindre tap av hjernevolum med fingolimod.

Middel	Dosering	Reduksjon i årlig atakkrate* (%)	Attakkefrie pasienter i 2 år (%)	Median tid til første angrep (d)	Reduksjon i sykdomsprog- ressjon* (%)
	0,5 mg oralt én gang daglig	54	70	N/R	30

*vs. placebo

Tabell 11: Effekt av fingolimod ved RRMS⁹⁴



Figur 9: Tid til første angrep. Fingolimod 0,5 mg vs. placebo⁹⁴

I en 1-årig studie (TRANSFORMS) fant man i tillegg at fingolimod var overlegen i forhold til IFN β -1a administrert intramuskulært (IM) ukentlig, med tanke på årlige atakkrate og MR-relaterte utfall⁹⁵. Resultatene av denne studien er oppsummert i tabell 12.

Middel	Dosering	Årlig atakkrate (%)	Nye og forstørrede T2-lesjoner (0–12 måneder)	Gd- forsterkende T1-lesjoner (ved 12 måneder)	Endring i hjernevolu- m (ved 12 måneder)
Fingolimod	0,5 mg oralt én gang daglig	0,21	1,7	0,23	-0,3

IFN β -1a	30 μ g IM ukentlig	0,42	2,6	0,51	-0,5
Relativ reduksjon (%)		52 %	35 %	55 %	40 %
P-verdi		<0,001	0,004	<0,001	0,001

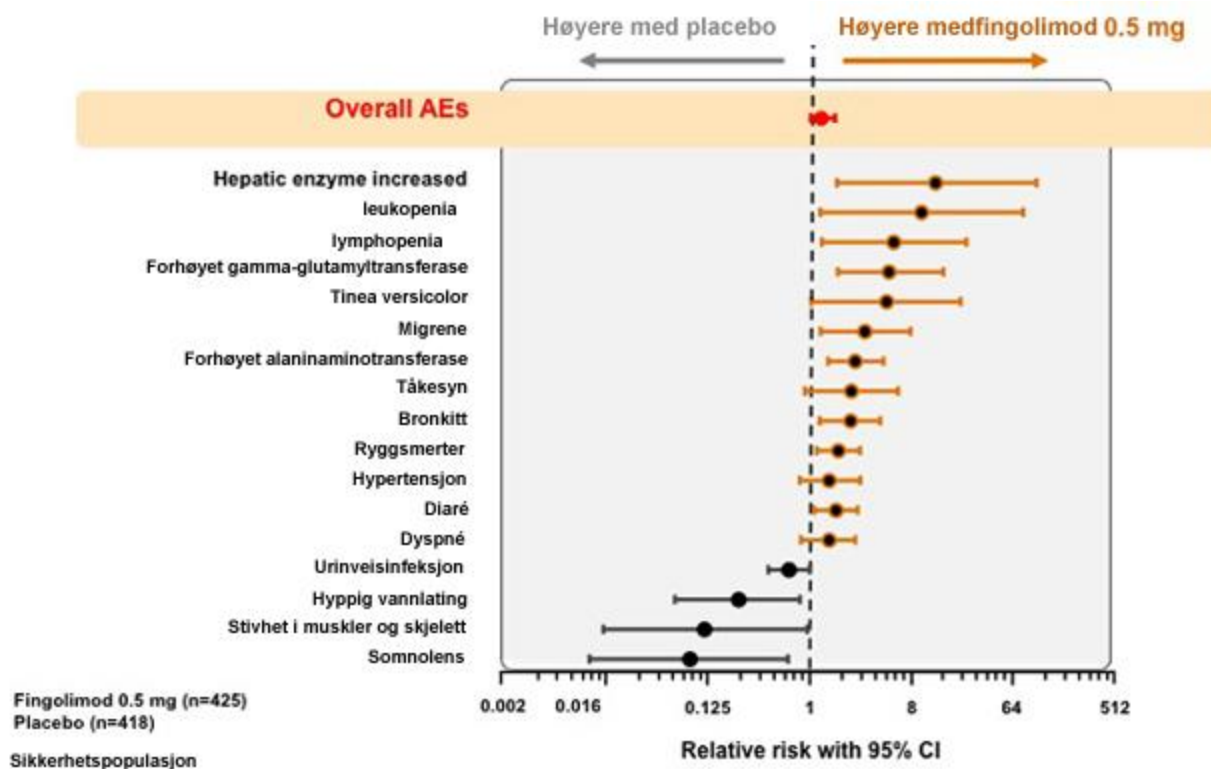
Tabell 12: Effekt av fingolimod vs. IFN β -1a IM⁹⁵

Pasienter som fullførte denne studien ble gitt muligheten til å fortsette i en forlengelsesstudie med fingolimod 0,5 mg. De som fikk IFN β -1a ble overført på fingolimod, de som fikk fingolimod fortsatt på behandlingen. Ett år ut i denne forlengelsesstudien var attackkrater og inflammatorisk aktivitet på MR signifikant lavere for dem som fikk fingolimod i hele toårsperioden, sammenlignet med dem som byttet til fingolimod⁹⁶.

I de to store kliniske studiene ble en annen dose fingolimod (1,25 mg) testet. Man fant imidlertid at denne dosen ikke var mer effektiv enn dosen på 0,5 mg, og den var assosiert med økt risiko for bivirkninger³⁴.

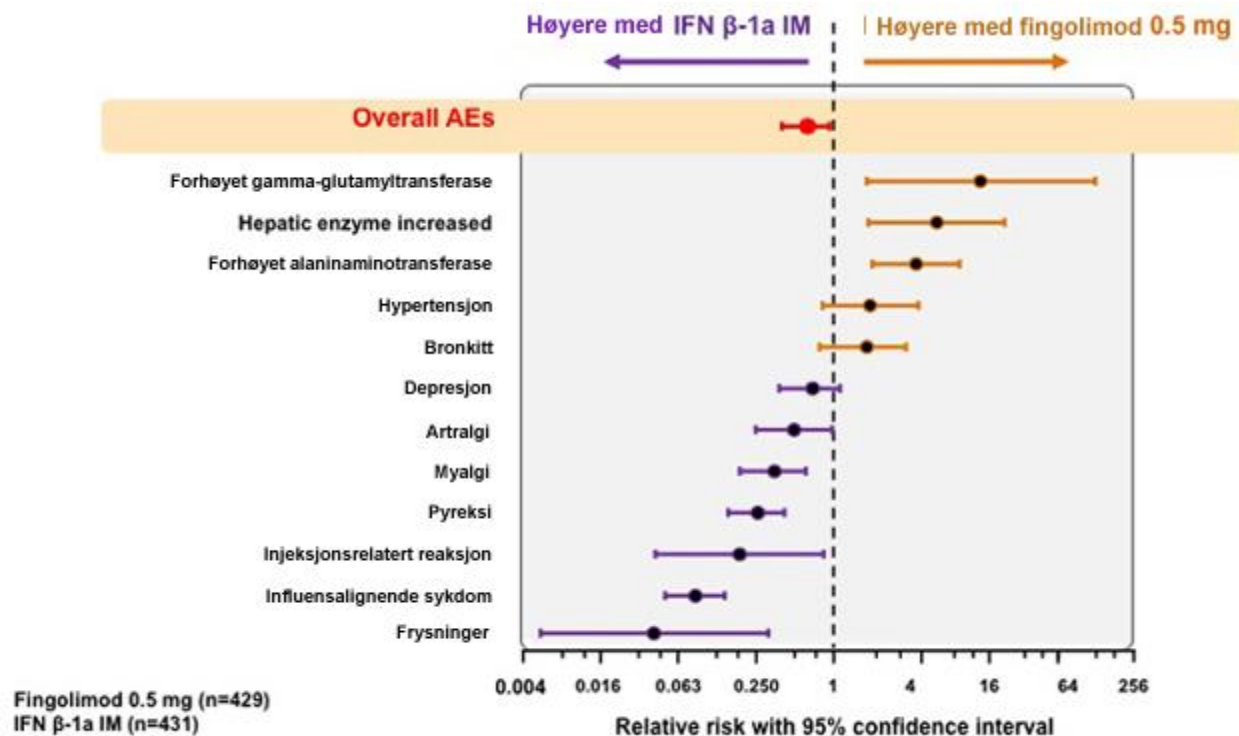
3.7.3 Bivirkninger

Vanlige bivirkninger ved behandling med fingolimod inkluderer influensainfeksjon, hodepine, hoste, diaré, endringer i leverfunksjon (økt ALT) og ryggsmerte³⁴ (figur 10 og 11). Andre bivirkninger som forekom hyppigere med fingolimod enn med placebo inkluderer dyspné, hypertensjon, bronkitt, tåkesyn, migrene, lymfopeni og leukopeni⁹⁴.



Presentation FDA-Advisory Committee Meeting June 10, 2010
Collins et al, Poster P843 at ECTRIMS 2010

Figur 10: Bivirkninger. Fingolimod versus placebo



Fingolimod European Public Assessment Report, Feb 2011
presentation FDA-Advisory Committee Meeting June 10, 2010

Figur 11: Bivirkninger. Fingolimod versus IFN

Fordi det ble rapportert om forbigående nedsatt hjerterytme hos noen pasienter, anbefales det at pasientene blir observert i 6 timer etter inntak av den første dosen for tegn på bradykardi, og at pasientene blir innlagt på sykehus dersom slike symptomer oppstår, helt til symptomene forsvinner³⁴. Selv om den nåværende europeiske preparatomtalen for fingolimod anbefaler at pasientene observeres med henblikk på tegn og symptomer på bradykardi³⁴, blir EKG-overvåkning anbefalt i andre land. Nylig ble det sendt et «Kjære helsepersonell»-brev fra Novartis til europeisk helsepersonell der man gjorde enkelte anbefalinger for den 6 timer lange observasjonsperioden:

- Baseline og 12-avlednings-EKG skal være tilgjengelig
- Kontinuerlig EKG-overvåkning i den 6 timer lange observasjonen ved første dose
- Blodtrykk og hjerterytme måles minst en gang i timen

Det gjøres også spesifikke anbefalinger om å fortsette med utvidet evaluering av pasienter med tegn eller symptomer som tyder på bradykardi eller EKG-endringer. Noen sentre har inkorporert disse anbefalingene og laget interne protokoller.

Pasienter som får fingolimod skal også oppfordres om å rapportere alle tegn og symptomer på bradykardi (f.eks. svimmelhet, kortpustethet) umiddelbart til MS-sykepleier eller lege.

Makulødem har også blitt rapportert hos en liten andel av pasienter (0,4 % med 0,5 mg i det kliniske utviklingsprogrammet). Som resultat er det nødvendig å foreta en øyeundersøkelse av pasientene 3–4 måneder etter oppstart av behandling, eller dersom det oppstår visuelle forstyrrelser i løpet av behandlingen³⁴. Pasienter med diabetes eller tidligere uveitt må også gjennomgå en øyeundersøkelse før oppstart av behandling. Hvis det mistenkes makulødem, skal behandlingen

seponeres. Makulaødem vil vanligvis forsvinne så snart behandling med fingolimod er avsluttet. Det er imidlertid viktig å sørge for rask henvisning hvis det foreligger usikkerhet om hvorvidt en pasients symptomer tyder på makulaødem eller MS-relatert optikusnevritt.

Makulaødem er en smertefri tilstand kjennetegnet ved hevelse eller fortykning i det sentrale synsfeltet. Det er vanligvis, men ikke alltid, assosiert med tåkesyn eller forandringer i synsfeltet.

Andre tester som kan være nødvendige før eller under behandling med fingolimod inkluderer negativ graviditetstest, leverfunksjonstester, varicella zoster-status (VZV), celletelling i blod og blodtrykk. I tillegg kan pasientene ha økt risiko for luftveisinfeksjoner og pasientene skal oppfordres til å rapportere alle symptomer på infeksjon til lege eller MS-senter³⁴. På grunn av en dødelig VZV-infeksjon i løpet av de pivotale studiene, anbefales VZV-vaksinasjon før oppstart av behandling, i tilfelle negativ VZV-antistoff-analyse. Testene som kreves ved behandling med fingolimod er oppsummert i figur 12.

Vaksiner kan ha mindre effekt under behandling med fingolimod og i opptil 2 måneder etter behandling. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås i denne perioden. MS-sykepleiere bør snakke med pasientene om dette og hjelpe dem med å planlegge en livsstil der de unngår behovet for vaksiner i denne 2-månedersperioden.



Figur 12: Tester som skal utføres før og under behandling med fingolimod

3.7.4 Pleievurderinger

Som det oppsummeres, finnes det en rekke vurderinger som må gjøres før behandling med fingolimod startes, etter at den første dosen er tatt og i løpet av den rutinemessige oppfølgingen.

I tillegg vil pasientene merke at oral behandling er enklere og mer praktisk, og de trenger selvsagt ikke å injisere selv. Selv om fingolimod er en oral behandling, kan det, i likhet med andre DM-ter, imidlertid assosieres med bivirkninger og krever oppfølging og overvåkning, samt høy grad av forpliktelse fra pasientens side med tanke på etterlevelse. MS-sykepleieren spiller en viktig rolle når

det gjelder å informere om fordelene ved oral behandling (fordi det er praktisk), men også når det gjelder å forklare de ulike bivirkningene som pasienten må være klar over samt tegn og symptomer som de umiddelbart må rapportere til MS-sykepleier, lege eller begge. The MS Nurse is likely to be involved in monitoring treatment initiation, providing support in the case of adverse events and promoting patient adherence to the prescribed treatment regimen.



Fingolimod er en oral DMT testet på personer med RRMS. Fingolimod er overlegen i forhold til placebo over 2 år og i en studie på 1 år ble fingolimod funnet å være overlegen i forhold til IFN β -1a administrert intramuskulært hver uke. Det finnes spesifikke krav til evalueringer som må gjøres før og i løpet av behandlingen, inkludert en 6 timer lang observasjon ved første dose.

3.8 Natalizumab

3.8.1 Innledning

Natalizumab er et monoklonalt **antistoff** som hindrer migrasjon av lymfocytter gjennom blod-hjernebarrieren og inn i CNS. I likhet med fingolimod forårsaker det ikke lymfocyttdепlesjon, og ved avsluttet behandling blir lymfocyttnivåene gjenopprettet. Derfor vil sykdomsaktiviteten oppstå på nytt^{97,98}.

Antistoffer er naturlig forekommende proteiner som produseres av immunsystemet som respons på fremmedlegemer. Så snart de er produsert i kroppen, kjenner antistoffene igjen og binder seg til spesifikke proteiner (antigener) på bakterier, virus og toksiner for å hjelpe kroppen med å kjempe mot sykdom. Monoklonale antistoffer, som f.eks. natalizumab, produseres i cellekulturer. Kan lages slik at de binder seg til reseptorer på kroppens normale celler. Ved å kjenne igjen og feste seg til disse reseptorene kan monoklonale antistoffer forstyrre (eller endre) normal eller unormal cellerespons. På denne måten kan monoklonale antistoffer være nyttige i behandlingen av enkelte sykdommer.

Bruk av natalizumab varierer fra land til land, men vanligvis blir det imidlertid brukt til pasienter med **RRMS som utvikler seg raskt** eller til pasienter som fortsetter å ha angrep til tross for at de behandles med DMTer.

RRMS som utvikler seg raskt defineres ved 2 eller flere invalidiserende angrep på ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR, eller en signifikant økning i T2-lesjoner ved sammenligning med en nylig tatt, tidligere MR. –lenke til modul 1

Natalizumab blir gitt som en intravenøs (IV) infusjon én gang hver 4. uke (tabell 13). Dette etterfølges av en observasjonsperiode på 1 time der man kontrollerer for tegn på overfølsomhet³⁵.

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Natalizumab	Tysabri	IV-infusjon (1 time)	300 mg	Hver 4. uke

Tabell 13: Natalizumab for MS

3.8.2 Effekt

Effekten av natalizumab i en RRMS-populasjon som i stor grad var behandlingsnaiv, og studert over en periode på 2 år er oppsummert i tabell 14⁹⁸.

Middel	Dosering	Reduksjon i årlig atakkrate* (%)	Attakkefrie pasienter i 2 år (%)	Median tid til første attacke (d)	Reduksjon i sykdomsprog- resjon* (%)
Natalizumab	300 mg IVI q4w	68	67	N/R	42

*vs. placebo

Tabell 14: Effekt av natalizumab ved RRMS⁹⁸

Det er viktig å huske at natalizumab i mange land kun blir igangsatt etter at «førstelinjebehandling» ikke har fungert, eller ved RRMS som utvikler seg raskt. Det er ikke klart hvorvidt natalizumab vil vise samme effekt som den som observeres i kliniske fase III-studier hos disse mer fremskredne pasientpopulasjonene.

3.8.3 Bivirkninger

I kliniske studier ble natalizumab godt tolerert. De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet, kvalme, urtikaria og kuldegysninger forbundet med infusjoner. Opptil 4 % av pasientene fikk overfølsomhetsreaksjoner, men mindre enn 1 % fikk anafylaktiske reaksjoner. Rapporterte symptomer inkluderte hypertensjon, hypertensjon, brystmerter, ubehag i brystet, dyspné og angioødem³⁵.

Hendelse	Natalizumab (%)	Placebo (%)
Generelle		
Hodepine	38	33
Fatigue	27	21*
Artralgi	19	14
Sterk vannlatingstrang eller hyppig vannlating	9	7
Allergiske reaksjoner	9	4*
Ubehag i brystet	5	3
Lokale blødninger	3	2
Kuldegysninger	3	1
Synkope	3	3
Infeksjoner		
Urinveier	20	17
Nedre luftveier	17	16
Gastroenteritt	11	9
Vaginitt	10	6
Tonsillitt	7	5
Depresjon	19	16
Gastrointestinal tilstand		
Abdominalt ubehag	11	10
Unormale leverfunksjonstester (LFT)	5	4
Hud-		
utslett	11	9
Dermatitt	7	4
Pruritus	4	2
Menstruasjonsforstyrrelser		

Uregelmessig menstruasjon / dysmenoré	7	4
Amenoré	2	1
Nevrologisk tilstand		
Vertigo	6	5
Skjelvinger (tremor)	3	3
Alvorlige bivirkninger		
Attakk	6	13*
Gallesten	<1	<1
Behov for rehabilitering	<1	,2
Urinveisinfeksjon	<1	0
Depresjon	<1	<1
Anafylaktisk reaksjon	<1	0
Overfølsomhet	<1	0
Fall	<1	<1
Brystkreft	<1	0
Anafylaktoid reaksjon	<1	0
Kramper	<1	<1
Gastritt	<1	0
Cervikal dysplasi	<1	0
Alkoholforgiftning	<1	<1
Hodeskade	<1	<1
Termisk forbrenning	<1	0

Tabell 15: Bivirkninger registrert under behandling med natalizumab ved RRMS⁹⁸

Behandling med natalizumab har vært forbundet med PML (Progressiv multifokal leukoencefalopati). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-virus (John Cunningham-virus), som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. Slike infeksjoner er vanlige, men forblir latente hos personer med et friskt immunsystem. Før oppstart av behandling med natalizumab, ble PML hovedsakelig observert hos immunkompromitterte pasienter, som for eksempel pasienter med HIV eller som var i gang med immunsuppressiv behandling. Det finnes flere ulike symptomer på PML, de utvikler seg over dager eller uker og inkluderer progressiv svakhet på én side av kroppen, klossethet i lemmene, endringer i synet, endringer i tanker, hukommelse eller orientering, som kan føre til forvirring eller personlighetsforandringer. Utviklingen av svekkelser kan føre til død eller alvorlig funksjonsnedsettelse i løpet av uker eller måneder. En nylig utført studie fant at kombinasjonen av tre risikofaktorer – tidligere positivitet for antistoffer mot JC-virus, tidligere behandling med immunsuppressive midler og varighet av behandling med natalizumab – førte til den høyeste risikoen for å utvikle PML hos MS-pasienter behandlet med natalizumab⁹⁹.

Fra og med 29. februar 2012 var det 212 bekreftede tilfeller av PML blant 99 571 pasienter behandlet med natalizumab (2,1 tilfeller per 1 000 pasienter). Nylige data registrert i *New England Journal of Medicine*⁹⁹ gir et litt endret risikonivå for pasienter med positive antistoffer mot JC-virus, på følgende måte:

- Ingen tidligere immunsuppressive midler og eksponering 1 til 24 måneder: 0,56 per 1 000 (95 % CI 0,36 til 0,83)
- Ingen tidligere immunsuppressive midler og eksponering 25 til 48 måneder: 4,6 per 1 000 (95 % CI 3,7 til 5,6)
- Tidligere immunsuppressive midler og eksponering 1 til 24 måneder: 1,6 per 1 000 (95 % CI 0,91 til 2,6)

- Tidligere immunsuppressive midler og eksponering 25 til 48 måneder: 11,1 per 1 000 (95 % CI 8,3 til 14,5)

Immunsuppressive midler i denne konteksten inkluderer en rekke midler som er blitt brukt utenfor tiltenkt bruk for å behandle alvorlige oppblussinger av MS-symptomer, inkludert mitoksantron, metotreksat, azatioprin, cyklofosamid og mykofenolatmofetil.

Det anbefales derfor vanligvis at personer som starter behandling med natalizumab skal gjennomgå en **JCV-antistoff-analyse**.

JCV-antistoff-analysen fastslår om en person med MS har vært eksponert for JC-viruset ved å påvise antistoffer. En person som har antistoffer mot JC-virus har økt risiko for PML, mens risikoen er veldig lav hvis antistoff-analysen er negativ. I 2011 ble det introdusert en ny kommersiell test for JC-virus-antistoffer, og preparatomtalen for natalizumab foreslår nå at pasienter skal testes før de starter behandling med legemidlet og deretter jevnlig i løpet av behandlingen for å avdekke eventuelle nye infeksjoner. Testen inkluderes nå som en rutinemessig undersøkelse for personer som starter behandling med natalizumab og kan redusere risikoen for PML betydelig. Testen sier ikke om noen vil få PML eller ikke. Testen kan imidlertid si noe om en persons relative risiko, og denne informasjonen kan brukes for å ta avgjørelser om pågående behandling. En positiv test vil innebære at personens helse må overvåkes nøye under behandlingen med natalizumab.

Frem til november 2013 var det 418 bekreftede tilfeller av PML.¹⁰⁰ Med utgangspunkt i disse dataene er risikoen for PML 1 av 10 000 hvis pasienten er JCV-negativ. Hvis pasienten er JCV-positiv, er risikoen 1 av 1429 de første 2 årene, 1 av 189 i måned 25–48 og 1 av 164 i måned 49–72. Hvis pasienten er JCV-positiv og også har hatt tidligere immunsuppresjon, er risikoen for PML 1 av 556 i de første 2 årene og 1 av 89 i de følgende 25–48 månedene.

Planlagt avbrudd av behandling med natalizumab kan redusere risikoen for PML, men ingen prospektive, kontrollerte studier har tidligere undersøkt effekten av behandlingsavbrudd med natalizumab. RESTORE var en randomisert, delvis placebo-kontrollert utforskende studie som undersøkte sykdomsaktivitet ved MS under et 24-ukers avbrudd av behandling med natalizumab.¹⁰¹ Til tross for bruk av andre behandlingsmetoder, oppstod det på nytt klinisk aktivitet av MS vist på MR i løpet av avbruddet med natalizumab hos noen pasienter som hadde vært fri for angrep i 1 år. Det kan derfor virke som om avbrudd av behandling med natalizumab øker risikoen for nye MS-angrep eller sykdomsaktivitet på MR når man sammenligner med fortsatt behandling med natalizumab.

3.8.4 Pleievurderinger

Selv om natalizumab kan være svært effektivt, finnes det en rekke forholdsregler som må tas, og MS-sykepleieren må være klar til å gi pasienten hensiktsmessig veiledning, og om nødvendig, organisere analyser av JC-virus-antistoffer før og under behandling.

Pasienten må også informeres om mulige bivirkninger som kan oppstå mellom infusjoner, og rapportere dem ved behov. Spesielt skal pasienter som bruker natalizumab og omsorgsgiverne deres få informasjon om tidlige tegn eller symptomer på PML (f.eks. progressiv svakhet på én side av kroppen, klossethet i lemmene, endringer i synet, endringer i tanker, hukommelse eller orientering, som kan føre til forvirring eller personlighetsforandringer, samt kognitive eller psykiatriske symptomer)³⁵.



Natalizumab IV hver 4. uke har vist signifikant aktivitet mot RRMS, sammenlignet med placebo og blir vanligvis godt tolerert. I henhold til indikasjonen godkjent av EMA blir legemidlet brukt for RRMS som utvikler seg raskt eller til pasienter som har aktiv sykdom mens de får førstelinje-DMT.

3.9 Mitoksantron

3.9.1 Innledning

Man har også studert det immunsuppressive midlet, mitoksantron, hos personer med MS, og selv om det i mange land ikke er godkjent, har det blitt godkjent i USA og andre steder for bruk ved forverring av RRMS, PRMS og SPMS, og det kan brukes i andre sammenhenger.

Mitoksantron blir vanligvis gitt som en intravenøs injeksjon med en dose på 12 mg/m² hver tredje måned (tabell 16)¹⁰².

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Mitoksantron	Novantron, Generisk navn	IV	12mg/m ²	Hver 3. måned

Tabell 16: Mitoksantron for MS

3.9.2 Effekt

I en studie av pasienter med forverring av RRMS eller SPMS reduserte mitoksantron progresjon av funksjonsnedsettelse, sammenlignet med placebo¹⁰². Selv om det primære endepunktet i denne studien var forskjellig fra de som ble brukt i andre DMT-studier, indikerte en evaluering av årlig attackrate en reduksjon på 63 % for år 1 vs. placebo, og 68 % for år 2 (66 % reduksjon for år 1 og 2 til sammen). Mer enn halvparten av pasientene var attackefrie (57 %) sammenlignet med 37 % av dem som fikk placebo på slutten av år 2¹⁰².

Ytterligere mindre studier har bekreftet en behandlingseffekt i disse populasjonene¹⁰².

3.9.3 Bivirkninger

Opptil 75 % av pasientene som fikk mitoksantron opplevde kvalme og oppkast. I tillegg til benmargssuppresjon (leukopeni), er mitoksantron også assosiert med endret hjertefunksjon (kongestiv hjertesvikt, redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon)¹⁰⁴. Det anbefales derfor ikke brukt av personer med MS som har en venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon som er under den nedre grensen for det som er normalt¹⁰⁵, og overvåkning før og under behandling må foretas. Dette skal inkludere evaluering av LVEF (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) og en EKG¹⁰⁵. Det må også foretas fullstendig blodtelling før hver dose.

I tillegg skal det heller ikke administreres en kumulativ dose på mer enn 140 mg/m² for personer med MS¹⁰⁵. Dette tilsvarer litt mer enn 11 doser med anbefalt regime (12 mg/m²), eller 3 års behandling.

I en oppfølging av mer enn 800 MS-pasienter som hadde fått mitoksantron, forelå det én rapport om kongestiv hjertesvikt, og 5 % av pasientene opplevde redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon uten symptomer, og dette vedvarte hos 11 pasienter. Det var også to tilfeller av behandlingsrelatert leukemi¹⁰⁶. Disse problemene, i tillegg til godkjenningen av fingolimod og natalizumab, innebærer at mitoksantron vanligvis ikke lenger vurderes som «førstelinjebehandling» for RRMS.

3.9.4 Pleievurderinger

Mitoksantron er et immunsuppressivt legemiddel, og det anbefales at man ved forberedelse og administrasjon følger de nødvendige trinnene for cytotoxisk kjemoterapi¹⁰³. Leger bør ha erfaring fra bruk av cytotoksiner, og det anbefales vanligvis at mitoksantron administreres som en langsom IV-infusjon for å redusere risikoen for kardiotoxisitet¹⁰³. Pasienter som opplever kvalme og oppkast kan dra nytte av rask administrasjon av antiemetika, mens ved noen sentre kan det administreres før første dose som profylakse. Som beskrevet i punkt 3.9.3 er det også nødvendig å foreta en EKG-

vurdering og fullstendig blodtelling før hver dose mitoksantron¹⁰³. I løpet av infusjonen er det også viktig å være oppmerksom på eventuelle tegn på ekstravasasjon, siden dette, i alvorlige tilfeller, kan føre til nekrotisk vev¹⁰³.



Mitoksantron er et immunsuppressivt legemiddel som kan brukes ved RRMS, PRMS eller hos pasienter med forverring av RRMS. Det foreligger en risiko for kumulativ toksisitet for hjertefunksjon og også for leukemi, og man anbefaler derfor at behandlingsvarigheten begrenses til 3 år.



På hvilken måte kan du hjelpe den som har MS til å oppnå rimelige, realistiske forventninger av de foreslåtte behandlingene?

Personen med MS må forstå at DMTer reduserer attackraten med omtrent en tredjedel. Det innebærer at en person med MS fortsatt kan oppleve angrep. Det finnes ikke én behandling som fungerer for alle, og det er vanskelig å forutsi om legemidlet vil hjelpe den enkelte pasient eller ikke.

Behandling med DMTer er en langsiktig behandling, og effekten er ikke umiddelbar. Det er viktig at personer med MS forstår dette, og de må minnes på det hver gang de kommer inn til oppfølging. Sykepleieren kan bruke en analogi og trekke paralleller til langsiktige investeringer – det vil ikke være noen umiddelbar utbetaling, men gevinsten vil komme på sikt.

Personer med MS er ofte veldig sårbare og går gjerne inn på mindre pålitelige nettsteder i sin søken etter en «kur». Det er derfor viktig å sørge for at personer med MS får evidensbasert og nøyaktig informasjon om behandlingsalternativer, i tillegg til å sørge for at de får lenker til «gode» nettsteder.

3.10 Teriflunomid

3.10.1 Innledning

Teriflunomid, en oral DMT, ble godkjent i august 2013 for behandling av RRMS. Behandlingen forebygger delingen av hurtigdelende celler, slik at de ikke går over i cellesyklusens DNA-replikasjonsfase. Siden T-lymfocytter er hurtigdelende celler, påvirkes disse av teriflunomid, slik at det finnes færre som kan invadere sentralnervesystemet og angripe nevronene.

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Teriflunomid	Aubagio	Muntlig	14 mg	Daglig

Tabell 17: Teriflunomid for MS

3.10.2 Effekt

Resultatene av TEMSO-studien viste en signifikant reduksjon av annualisert attackrate og av vedvarende akkumulering av funksjonsnedsettelse både med daglige doser på 7 mg og 14 mg sammenlignet med placebo.¹⁰⁷ Begge teriflunomid-dosene reduserte annualisert attackrate med omtrent en tredjedel sammenlignet med placebo. Den høyeste dosen (14 mg daglig) reduserte risikoen for progresjon av funksjonsnedsettelse (vedvarte i 12 uker) med 30 %.

En annen studie, TOWER, viste en signifikant reduksjon av annualisert attackrate og av vedvarende akkumulering av funksjonsnedsettelse med dosen på 14 mg *sammenlignet med placebo*.¹⁰⁸ Den høyeste dosen reduserte attackrater med 36 % sammenlignet med placebo og reduserte risikoen for progresjon av funksjonsnedsettelse (vedvarte i 12 uker) med 31,5 %. Nøkkresultater fra disse to studiene er vist i tabell 18.

Middel	Dosering	Reduksjon i årlig attackrate* (%)	Attakkfrie pasienter i 2 år (%)	Reduksjon i sykdomsprogressjon* (%)
TEMPO	14 mg oralt en gang daglig	31.5	57	30
TOWER	14 mg oralt en gang daglig	36	52	31.5

*vs placebo

Tabell 18: Effekt av teriflunomid ved RRMS^{107,108}

En tredje studie, fase 3-studien TENERE, sammenlignet to doser av teriflunomid med interferon beta 1a hos 324 personer over en periode på to år.¹⁰⁹ Teriflunomid viste ingen tegn på å være statistisk signifikant overlegen i forhold til interferon med tanke på å redusere risikoen av behandlingssvikt (studiens primære sammensatte endepunkt). Med den høyeste teriflunomid-dosen (14 mg) opplevde 37,8 % av pasientene bekreftede angrep eller permanente behandlingsavbrudd over en periode på 2 år, sammenlignet med 42,3 % av pasientene som ble behandlet med interferon. Totalt sett rapporterte pasientene større grad av tilfredshet og mindre grad av fatigue med teriflunomid enn med IFNβ-1a.

Studie	Dosering	Tid til behandlingssvikt ved uke 48 (%)	Årlig attackrate (%)
Teriflunomid	14 mg oralt en gang daglig	37	0.26
IFNβ-1a	44 µg SC 3 x ukentlig	33	0.22
P-verdi		NS	NS

Tabell 19: Effekt av teriflunomid vs IFNβ-1a IM

Den siste rapporterte fase 3-studien «TOPIC» undersøkte effekten av teriflunomid versus placebo hos pasienter med første kliniske symptom på MS.¹¹⁰ Studien randomiserte 618 pasienter med CIS til 7 mg eller 14 mg av oral teriflunomid én gang daglig eller til placebo. Gjennomsnittlig varighet av eksponering for teriflunomid i TOPIC var omtrent 16 måneder. Studien rapporterte at teriflunomid reduserte risikoen for overgang til klinisk manifest MS signifikant hos pasienter med CIS. Resultatene viste en reduksjon på 37 % sammenlignet med placebo med tanke på overgang til klinisk manifest MS (primært endepunkt) med dosen på 7 mg og en reduksjon på 43 % med dosen på 14 mg. Det ble også observert en signifikant reduksjon på 30 % til 35 % i det viktigste sekundære endepunktet, nye kliniske angrep eller lesjoner på MR, med begge dosene.

Sammen med resultatene fra TEMSO og TOWER, understøtter disse funnene den positive effekten av teriflunomid hos pasienter med RRMS tidlig og senere i sykdomsforløpet.

3.10.3 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene knyttet til behandling inkluderte økt konsentrasjon av alaninaminotransferase, alopesi, diaré, influensa, kvalme og parestesi. Teriflunomid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på bakgrunn av rapporter etter markedsføring om alvorlig leverskade, inkludert fatal leversvikt, hos pasienter med revmatoid artritt som er behandlet med leflunomid.

3.10.4 Pleievurderinger

Helserelaterte advarsler vedrørende teriflunomid inkluderer forhøyede leverenzymverdier og mulig risiko for levertoksisitet og teratogenitet. Derfor finnes det en rekke laboratorietester som må gjennomføres før og under behandling.

Tidsramme	Foreslåtte parametre til overvåkning
Før oppstart	CBC og LFTer (innen 6 måneder før oppstart) Måle blodtrykk Undersøke for latent tuberkulose Graviditetstest
etter initiering	Månedlige LFTer i de første 6 månedene, deretter hvert halvår CBC bør evalueres ved tegn/symptomer på hematologisk toksisitet Overvåk blodtrykket regelmessig

CBC, fullstendig blodtelling; LFT, leverfunksjonstest

Tabell 20: Retningslinjer for sikkerhetsovervåking av teriflunomid

Pasientene bør rådes til å informere sykepleieren umiddelbart hvis de opplever symptomer knyttet til leverproblemer (kvalme, oppkast, magesmerter, mangel på appetitt, tretthet, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, mørk urin), alvorlige hudproblemer (rødhet eller flassing), infeksjon (feber, tretthet, smerter i kroppen, frysninger, kvalme, oppkast) eller om det forekommer interstitiell lungesykdom (hoste, dyspné, med eller uten feber).

Pasienten må også få beskjed om å informere helsepersonell hvis det oppstår symptomer på perifer nevropati (nummenhet eller prikking i hender og føtter som er annerledes enn ved symptomer på MS), nyreproblemer (smerter i siden), høyt kaliumnivå (kvalme eller raske hjerteslag) eller høyt blodtrykk. Det er også viktig at pasientene rådfører seg med helsepersonell før de begynner å bruke nye legemidler. Gi pasienten beskjed om å unngå vaksinasjoner med levende vaksiner under og etter behandling med mindre de har konsultert med helsepersonell.

Prevensjon og graviditet

På bakgrunn av data fra dyrestudier vet vi at det foreligger økt risiko for å få barn med fødselsdefekter hvis moren bruker teriflunomid under svangerskapet. Det amerikanske legemiddeltilsynet, FDA, klassifiserer teriflunomid i risikokategori X for graviditet. Teriflunomid blir igjen i blodet i lang tid etter at behandlingen er avsluttet, så risikoen kan fortsette i opptil to år. Kvinner i fertil alder må ha tatt en negativ graviditetstest før legemiddelbehandling. De må også bruke en

effektiv prevensjonsmetode under behandlingen og i to år etter at behandlingen med teriflunomid er avsluttet.

Kvinner som mistenker at de er gravide mens de tar teriflunomid eller i løpet av de to årene etter avsluttet behandling må kontakte helsepersonell umiddelbart for å ta en graviditetstest. Dersom testen bekrefter graviditet, kan nivået av teriflunomid i blodet raskt reduseres til et sikkert nivå ved at man tar spesifikke legemidler (kolestyramin eller aktivt kull). Kvinner som ønsker å få barn bør slutte å ta teriflunomid. Det er mulig å fremskynde fjerningen av teriflunomid fra blodet ved at man tar legemidlene som beskrives over. En blodprøve kan bekrefte at nivåene av teriflunomid er lave nok til at det er trygt å forsøke å bli gravid.

Menn advares mot å bli fedre mens de får behandling, siden teriflunomid kan overføres via sæd, og graden av vaginal absorpsjon ikke er godt karakterisert. Alle personer som tar teriflunomid må derfor alltid bruke prevensjon.

3.11 Dimetylfumarat

3.11.1 Innledning

Dimetylfumarat (DMF) er den siste orale DMT-en som er godkjent for behandling av attackvise former for MS. Startdosen på DMF er 120 mg som tas oralt to ganger daglig i 7 dager, og deretter økes dosen til 240 mg gjennom munnen to ganger daglig. DMF har vist seg å ha effekt som førstelinjebehandling og bør vurderes som sådan ved valg av behandling for personer med RRMS. DMF antas å fungere på MS gjennom flere potensielle mekanismer. Man har funnet at behandlingen induserer T-celle-apoptose, kan beskytte mot oksidativt stress, hemme adhesjonsmolekyler og potensielt endre immunresponsen til en Th-2-respons (T-hjelpercelle).

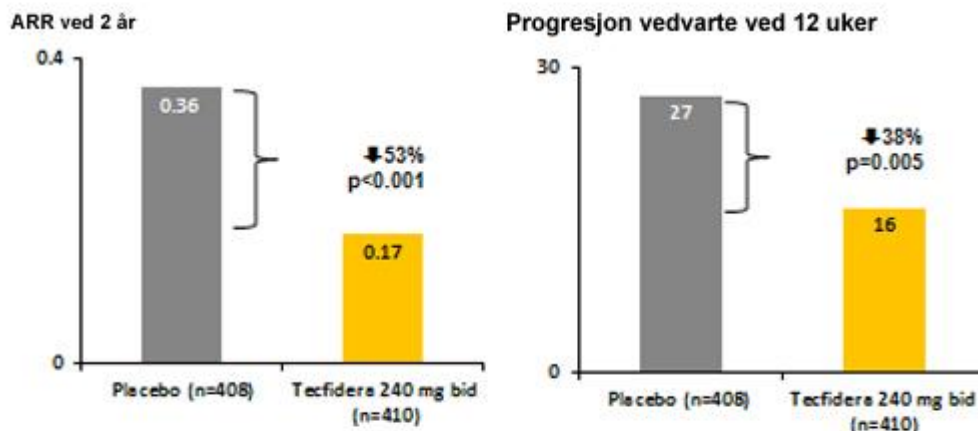
Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Dimetyl fumarat	Tecfidera	Muntlig	120 mg to ganger daily for 7 d, deretter 240 mg to ganger daglig	to ganger daglig

Tabell 21: Dimetylfumarat for MS

3.11.2 Effekt

DEFINE-studien (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in RRMS) sammenlignet DMF 240 mg to ganger daglig med placebo.¹¹¹ Primært endepunkt for studien ble nådd, og andelen pasienter som fikk nye angrep etter 2 år var 27 % ved bruk av DMF og 46 % ved bruk av placebo ($P<0.001$). I tillegg var resultatene for de sekundære endepunktene – annualisert angrepsskille og tid til progresjon av funksjonsnedsettelse – signifikante. Annualisert angrepsskille var 0,17 for DMF og 0,36 for placebo ($P<0,001$) som gir en relativ reduksjon på 53 % for DMF-gruppen, og bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse som oppstod i løpet av den to år lange studien var 16 % for DMF og 27 % for placebo ($P=0,005$). Videre ble MR-målinger av nye eller forstørrede T2-lesjoner og antall gadoliniumforsterkende lesjoner signifikant redusert ved bruk av DMF sammenlignet med placebo.

DEFINE-studien: Effekt av tecfidera på attackrate og progresjon av funksjonsnedsettelse

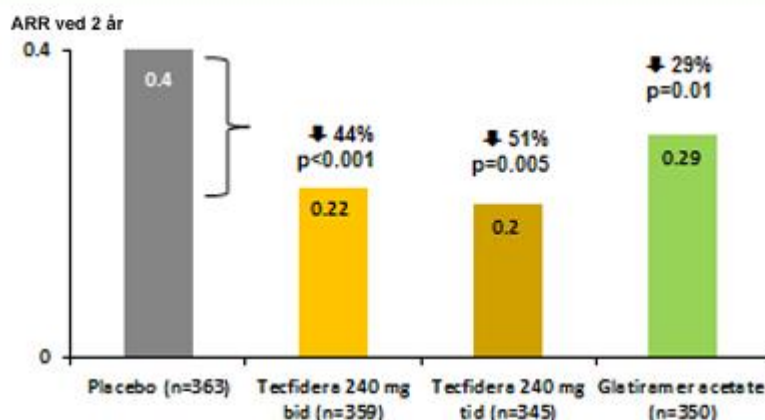


- MR-skanning viste at etter to år hadde personer som fikk tecfidera signifikant færre hjernelesjoner, sammenlignet med placebo.

Gold et al, N Engl J Med 2012; 367: 1098–1107

CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS) sammenlignet DMF 240 mg to ganger daglig med placebo og inkluderte en åpen referansekompatorator i form av 20 mg glatirameracetat subkutan én gang daglig.¹¹² Det primære endepunktet for annualisert attackrate var signifikant lavere for DMF 0,22 to ganger daglig sammenlignet med 0,29 for glatirameracetat, og 0,4 for placebo, noe som viste en relativ reduksjon på 44 % for dimetylfumarat ($p<0,001$) og 29 % for glatirameracetat ($p=0,01$). Det var også signifikante reduksjoner i nye eller forstørrede T2-lesjoner i alle behandlingsgruppene ved sammenligning med placebo ($p<0,001$ for hver sammenligning). I motsetning til DEFINE-studien var det ingen signifikant forskjell i progresjon av funksjonsnedsettelse ved sammenligning med placebo i CONFIRM.

CONFIRM-studien: Effekt av tecfidera på årlig attackrate



- Tecfidera to ganger daglig reduserte risikoen for sykdomsprogresjon med 21 % og Tecfidera tre ganger daglig reduserte risikoen med 24 %. Disse resultatene var ikke statistisk signifikante.
- CONFIRM ble ikke laget for å teste superioritet eller ikke-inferioritet av dimetylfumarat versus glatirameracetat. Åpen «referansekompator».

Fox et al, *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097

Det har ikke blitt gjort noen head-to-head kliniske studier som sammenligner DMF med andre DMT-er. Hutchinson et al gjennomførte imidlertid nylig en meta-analyse ved hjelp av MTC (mixed treatment comparison).¹¹³ MTC brukes vanligvis der det ikke finnes tilstrekkelig direkte head-to-head sammenligninger som gjør det mulig å analysere på tvers av kliniske studier. Det ble analysert data fra 27 randomiserte kliniske studier av sykdomsmodifiserende behandlinger ved hjelp av standard FDA-godkjente doseringer, og det ble påvist at DMF 240 mg to ganger daglig gir signifikant reduksjon av annualisert attackrate ved sammenligning med placebo, IFN, glatirameracetat og teriflunomid. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell ved sammenligning av DMF med fingolimod. Natalizumab hadde i denne meta-analysen bedre resultat enn DMF med tanke på reduksjon av annualisert attackrate.

3.11.3 Bivirkninger

DMF kan forårsake rødming (f.eks. varmfølelse, rødhet, kløe og/eller brennende følelse). 40 % av pasienter som får DMF rapporterte om rødming med, for det meste, alvorlighetsgrad mild til moderat. Ved å ta DMF sammen med mat, kan man redusere forekomst av rødming. DMF kan også forårsake gastrointestinale bivirkninger (f.eks., kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte og dyspepsi). De vanligste gastrointestinale bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier var: abdominal smerte (18 % vs. 10 %), diaré (14 % vs. 11 %), kvalme (12 % vs. 9 %). Over tid sank forekomsten av bivirkninger ved behandling. DMF ble ikke assosiert med økt risiko for maligniteter, alvorlige infeksjoner eller opportunistiske infeksjoner.

Det er rapportert om et tilfelle av PML hos en person som hadde fått dimetylfumarat.¹¹⁴ Denne personen, som til slutt døde av komplikasjoner fra lungebetennelse, hadde fått dimetylfumarat i mer enn fire år. Vi vet fortsatt ikke helt om det var direkte knyttet til dimetylfumarat eller om andre faktorer

forårsaket dette tilfellet av PML. Biogen samarbeider med myndighetene for å sørge for at forskrivningsinformasjon for dimetylfumarat inkluderer alle nødvendige advarsler.

Bivirkninger rapporteres for tecfidera med >2 % høyere forekomst enn placebo	Tecfidera (n=769)	Placebo (n=771)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Lymfopeni	2%	<1%
Gastrointestinale lidelser		
Magesmerter	18%	10%
Diaré	14%	11%
Kvalme	12%	9%
Oppkast	9%	5%
Dyspepsi	5%	3%
Karsykdommer		
Hetetokter	40%	6%
Sykdommer i hud og underhudsvev		
Pruritus	8%	4%
Utslett	8%	3%
Erytem	5%	1%
Undersøkelser		
Albumin i urin	6%	4%
Forhøyet aspartataminotransferase	4%	2%

Tabell 22: Bivirkninger under dimetylfumarat terapi i RRMS

3.11.4 Pleievurderinger

Det anbefales å foreta en fullstendig blodtelling før oppstart av DMF, og dette bør gjentas årlig for å sikre overvåking av sikkerhet. Ytterligere fullstendig blodtelling bør foretas dersom det er klinisk indisert. Det bør vurderes å pause behandlingen med dimetylfumarat dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon.¹¹⁵

Det bør foretas urinalyse før oppstart av behandling med DMF, etter 6 måneders behandling og deretter hver 6. til 12. måned og dersom det er klinisk indisert. Levertransaminaser bør også kontrolleres (innen 6 måneder) før oppstart av behandling. Ved behandling anbefales det å foreta evaluering av transaminaser etter 6 måneders behandling, og deretter hver 6. til 12. måned og dersom det er klinisk indisert.¹¹⁵

Dimetylfumarat kan tas med eller uten mat, men ved administrering med mat kan forekomsten av rødming reduseres. Kapsler bør svelges hele og intakte. De må ikke knuses eller tygges. Innholdet i en åpnet kapsel må ikke drysses over mat. Forbehandling med aspirin kan redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av rødming, men denne metoden blir ikke nevnt i produktmerkingen.

Dimetylfumarat klassifiseres under graviditetskategori C. Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte studier med gravide kvinner. I dyrestudier ble det observert problemer med overlevelse av avkom, vekst, kjønnsmodning og nevrologiske atferdsfunksjoner. Alle kvinnelige pasienter som starter behandling med DMF skal derfor få rådgivning vedrørende bruk av adekvat prevensjon. Dersom graviditet forekommer under behandling med dimetylfumarat, bør pasienten oppfordres til å registrere seg i *Tecfidera* graviditetsregister.¹¹⁵

3.12 Elotuzumab

3.12.1 Innledning

Elotuzumab er et humant monoklonalt antistoff som ble godkjent i september 2013 for behandling av voksne pasienter som lider av RRMS med aktiv sykdom definert av kliniske faktorer eller bildetaking. Elotuzumab har et nytt doserings- og administrasjonsregime som består av 2 årlige behandlinger. Den første behandlingen gis som en intravenøs infusjon over en periode på 5 påfølgende dager, og den andre gis ett år senere over en periode på 3 dager.

Generisk navn	Handelsnavn	Doseringsvei	Dose	Doseringshyppighet
Elotuzumab	Lemtrada	IV	12 mg/dag i 5 dager i løpet av første behandling og 3 dager i løpet av andre behandling ett år senere	Årlig

Tabell 23: Elotuzumab til MS

3.12.2 Effekt

To pivotale randomiserte fase 3-studier sammenlignet behandling med alemtuzumab og høydose subkutan interferon beta-1a hos pasienter med RRMS som hadde aktiv sykdom og som enten ikke hadde fått denne behandlingen før (CARE-MS I) eller som hadde opplevd angrep mens de fikk tidligere behandling (CARE-MS II). I CARE-MS I var alemtuzumab signifikant mer effektiv enn interferon beta-1a når det gjaldt å redusere annualiserte angrepskrater. Forskjellen som ble observert vedrørende redusert progresjon av funksjonsnedsettelse nådde ikke statistisk signifikans.¹¹⁶ I CARE-MS II var alemtuzumab signifikant mer effektiv enn interferon beta-1a når det gjaldt å redusere annualiserte angrepskrater, og akkumulering av funksjonsnedsettelse ble signifikant redusert hos pasienter som fikk alemtuzumab sammenlignet med interferon beta-1a.¹¹⁷

Endepunkt	Interferon beta-1a	Alemtuzumab	Rateratio (95 % konfidensintervall)	P-verdi
Angrepskrate (%)	40	22	0,45 (0,32 – 0,63)	<0,0001
Angrepfrie pasienter etter 2 år (%)	59	78	-	<0,0001
Varig akkumulering av funksjonsnedsettelse (%)	11	8	0,70 (0,40 – 1,23)	Ikke signifikant

Tabell 24: Viktige effektresultater fra CARE-MS I¹¹⁶

Endepunkt	Interferon beta-1a	Alemtuzumab	Rateratio (95 % konfidensintervall)	P-verdi
Atakkrate (%)	51	35	0,51 (0,39 – 0,65)	<0,0001
Attakkfrie pasienter etter 2 år (%)	47	65	-	<0,0001
Varig akkumulering av funksjonsnedsettelse (%)	20	13	0,58 (0,38 – 0,87)	0,0098

Tabell 25: Viktige effektresultater fra CARE-MS II¹⁷

En nylig studie evaluerte en undergruppe av pasienter i CARE-MS II som hadde den mest aktive sykdommen — 2 eller flere angrep i løpet av året før randomisering og 1 eller flere baseline gadoliniumforsterkende lesjoner.¹¹⁸ Resultatene viste at 24 % av 101 «hard-to-treat»-pasienter som fikk alemtuzumab var fri for sykdomsaktivitet etter 2 år (P = 0,0002) sammenlignet med 0 % av 42 tilsvarende «hard-to-treat»-pasienter som fikk interferon. Fri for sykdomsaktivitet ble definert som ingen angrep, ingen vedvarende akkumulering av funksjonsnedsettelse, som målt ved EDSS (Expanded Disability Status Scale), og ingen nye gadoliniumforsterkende lesjoner eller nye eller forstørrede T2-hyperintense lesjoner. Det virker derfor som om alemtuzumab har positiv effekt på MS-pasientene som det er vanskeligst å behandle.

3.12.3 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene knyttet til alemtuzumab er infusjonsrelaterte reaksjoner, infeksjoner (øvre luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjoner), lymfopeni og leukopeni. Alvorlige autoimmune lidelser kan forekomme hos pasienter som får alemtuzumab, inkludert skjoldbruskkjertelsykdommer og immun trombocytopeni, som begge krever nøye overvåking og behandling. Et omfattende risikohåndteringsplan er nå på plass for alle pasienter som behandles med alemtuzumab, for å sikre tidlig påvisning og behandling av disse autoimmune bivirkningene. Nøye pasientutvelgelse og strukturerte overvåkingsprogrammer sørger for effektiv pasientbehandling og gir en gunstig nytte/risiko-profil.

3.12.4 Pleievurderinger

Sykepleiere må være oppmerksomme på alle potensielle bivirkninger knyttet til alemtuzumab. Infeksjoner og utvikling av andre autoimmune sykdommer (unormal skjoldbruskkjertelfunksjon, ITP og kanskje nefropatier, inkludert Goodpasture syndrom) er det man er mest bekymret for. Overvåking for tidlig påvisning av disse potensielle bivirkningene er helt nødvendig og utgjør en viktig del av MS-sykepleierens arbeid. Slik overvåking involverer standard laboratorietester og pasientopplæring slik at bivirkningene kan identifiseres tidlig og håndteres før det oppstår signifikante komplikasjoner. Administrasjonsregimet for alemtuzumab innebærer sjelden dosering, og det kan være en utfordring for MS-sykepleierne når det gjelder å få pasientene til å være jevnlig i kontakt og opprettholde rutinemessig oppfølging.¹¹⁹

3.13 Andre nye behandlingsformer

Behandling av MS er et område som utvikler seg raskt, med mange legemidler under utvikling som kan bli gjort tilgjengelige for klinisk bruk i nærmeste fremtid. Dette omfatter orale behandlingsformer som for eksempel laquinimod og siponimod¹²⁰, og parenterale midler som daclizumab, ocrelizumab og ofatumumab¹²¹. De fleste av disse blir testet på RRMS. Det finnes fortsatt et stort udekket behov for behandlinger som kan påvirke sykdomsprogresjon ved progressiv MS¹²¹.



3.14 Oppsummering

- Det finnes en rekke DMTer for pasienter med RRMS, som passer til bruk hos pasienter med CIS eller lav sykdomsaktivitet, pasienter med høy sykdomsaktivitet og også for dem som ikke har respondert på førstelinjebehandling.
- For de fleste pasienter med RRMS vil initial behandling være IFN β eller glatiramer. Disse behandlingene må administreres subkutan eller intramuskulært, og MS-sykepleieren spiller en viktig rolle med tanke på å lære pasientene å injisere DMTen selv, enten ved bruk av sprøyte og kanyle eller med autoinjektor.
- I noen land kan de orale legemidlene, fingolimod og natalizumab, brukes i stedet for IFN β eller glatiramer ved RRMS. I andre land blir fingolimod og natalizumab brukt til pasienter på førstelinjebehandling med sykdomsprogresjon (f.eks. IFN β) eller til pasienter med svært aktiv RRMS.
- For pasienter med SPMS som fortsetter å oppleve forverringsepisoder, har man brukt IFN β -1b, og ved noen sentre beholder man en pasient på eksisterende DMT så lenge det finnes klinisk nytte. Mitoksantron kan også brukes ved SPMS eller PRMS, men på grunn av bekymringer om langsiktig toksisitet, kun i en begrenset tidsperiode.
- Det er viktig å informere pasientene om sannsynlige bivirkninger, hvordan de vanligste bivirkningene kan håndteres samt når spesifikke bivirkninger bør rapporteres til MS-team eller fastlege.
- I tillegg har hver enkelt DMT ulike krav til rutinemessig oppfølging og tester, og det er viktig at pasientene får god informasjon og oppfølging for å sikre at disse testene gjøres som påkrevd.



Punkter til refleksjon:

Hvilke typer sykdomsmodifiserende behandling (DMT) brukes til personer med MS på klinikken der du arbeider? Hvordan vil du hjelpe pasienter med å følge behandlingen som foreskrevet, og sørge for at de er informert fullt ut om mulige fordeler ved behandlingen, samt eventuelle bivirkninger?

Hvordan kan igangsettelse av oral behandling endre din rolle overfor pasientene, sammenlignet med de som får parenterale DMT-er?

4 Behandling av MS-symptomer



4.1 Læringsmål

I denne delen skal vi gjennomgå behandlingen av MS-symptomer. Når du har gått gjennom denne delen, vil du lettere kunne:

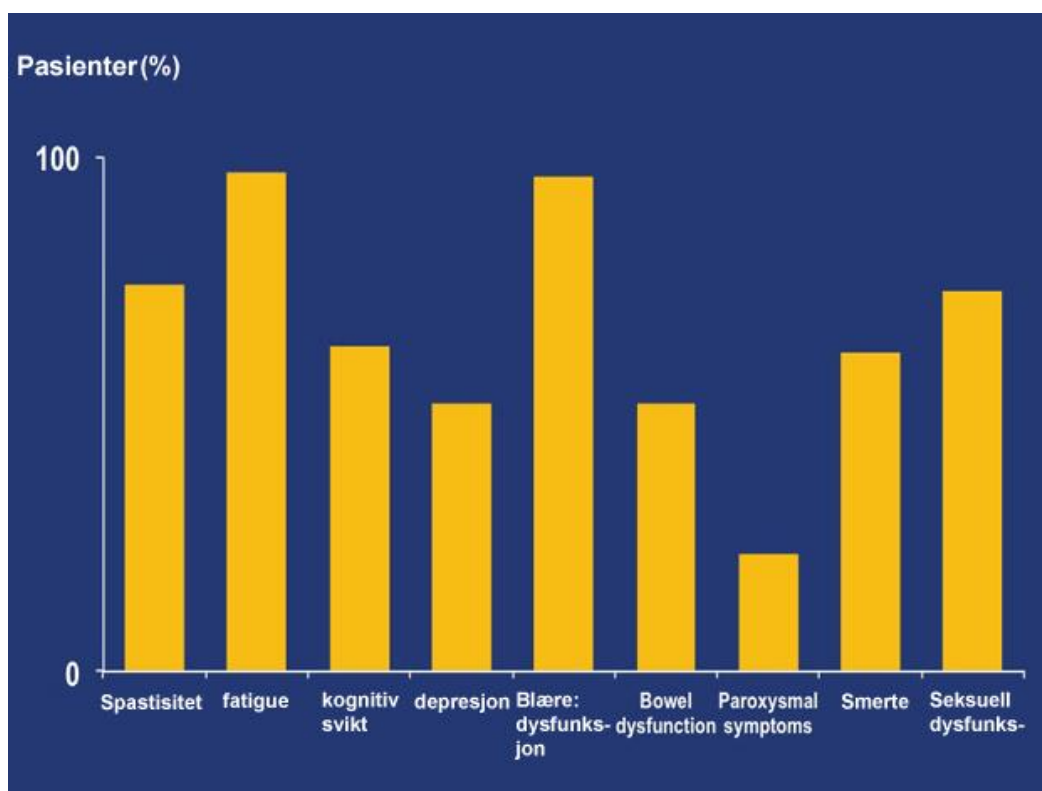
- oppsummere hvilke symptomer personer med MS kan oppleve
- beskrive håndteringen av disse symptomene



4.2 Innledning: Betydningen av symptomhåndtering

Personer med MS opplever et stort spekter av symptomer som er resultatet av tidligere sykdomsprogresjon (figur 13)¹.

Det er viktig å merke seg at behandling med DMT alene ikke nødvendigvis vil føre til bedring av symptomene, og at for å oppnå en mer umiddelbar effekt med tanke på symptomhåndtering og livskvalitet, er det nødvendig med individualisert behandling for å håndtere symptomene². Bedring av symptomer kan være med på å opprettholde livskvaliteten til pasientene og deres evne til å utføre dagligdagse aktiviteter samt fortsette å gå på jobb^{2,3}.



Figur 13: Symptomer på MS¹

Symptomhåndtering er en kritisk del av behandlingen av dem som har MS. Symptomer som ikke behandles, kan være til betydelig hinder for en pasients livskvalitet samt svekke deres evne til å delta for fullt i hverdagen og til å fortsette i arbeid^{1,3}. I tillegg kan symptomene føre til utvikling av ytterligere symptomer. Fatigue vil for eksempel med stor sannsynlighet føre til redusert treningsaktivitet, som i sin tur kan føre til spastisitet og forstoppelse, i tillegg til depresjon¹. Blæredysfunksjon, et annet vanlig symptom hos personer med MS, kan påvirke søvn mønsteret til pasienten, noe som i sin tur kan påvirke kognisjon og forverre eventuelle problemer med depresjon.

Å bryte den såkalte sirkelen av symptomer krever en skreddersydd tilnærming som har fokus på behovene til pasienten, og som kan omfatte legemiddelbehandling og/eller ikke-farmakologisk behandling samt effektiv kommunikasjon med pasienten⁸⁶. MS-sykepleieren er derfor en viktig del av det tverrfaglige teamet og kan være med på å sikre at den enkelte pasients individuelle behov blir effektivt ivaretatt¹.



MS-sykepleieren er en viktig del av det tverrfaglige teamet og kan være med på å sikre at den enkelte pasients individuelle behov blir effektivt ivaretatt.

For å sørge for optimal støtte og veiledning til den som opplever MS-relaterte symptomer, er det viktig at MS-sykepleieren er klar over hvilke behandlingsalternativer som finnes. Når det gjelder farmakologisk behandling, er det viktig å vite hva som er de sannsynlige fordelene ved behandlingen, hvilke doseringsregimer som er vanlige samt kjenne til eventuelle bivirkninger som kan oppstå.

I de neste avsnittene vil vi oppsummere noen av de vanligste behandlingene som finnes for de hyppigst rapporterte symptomene som personer med MS opplever.

4.3 Gange

4.3.1 Bakgrunn

Svekket evne til å gå er et av de viktigste tegnene som er assosiert med MS¹²² og kan ramme mer enn 75 % av dem som har MS^{122,123}. Tap av gangfunksjon innebærer at pasientene trenger hjelp til å gå eller behøver rullestol, noe som fører til problemer med å utføre dagligdagse gjøremål samt tap av livskvalitet¹²³⁻¹²⁵. Dette påvirker også pasientens familie og omsorgsgivere i stor grad¹²⁶.



Svekket gangfunksjon er et av de viktigste tegnene knyttet til MS.

4.3.2 Håndtering

Den vanlige tilnærmingen til håndtering er fysisk rehabilitering og gjenopptrening, inkludert behandling av eventuelle relaterte tilfeller av spastisitet¹²³. Behandling av spastisitet kan bidra til gangfunksjon ved at muskeltonus forbedres, men dette har ikke noen innvirkning på underliggende gangforstyrrelser¹²³. Ved langtkommen MS, kan det være uunngåelige å bruke rullestol eller elektrisk scooter¹²⁷.

4.3.3 Fampridin

En ny behandling som er godkjent av EMA for å forbedre gangfunksjon hos personer med RRMS og SPMS er fampridin. I to kliniske studier var henholdsvis 35 % og 43 % av pasientene

«respondere»^{128,129}. Hos disse pasientene ble ganghastighet forbedret med omtrent 25 % (omtrent 15,5 cm/sekund) over en distanse på 25 fot (7,62 meter). Denne tabletten med langsom frigjøring tas to ganger daglig, med 12 timers mellomrom¹³⁰.

Effekten av fampridin ble målt ved hjelp av T25FW-testen (Timed 25-foot Walk). Ganghastigheten til pasientene ble målt over en distanse på 25 fot og en «responder» ble definert som en pasient som hadde raskere ganghastighet ved minst tre av de fire legebæskene i løpet av behandlingen sammenlignet med pasienter som ikke fikk legemidlet^{93,94,96}. Resultatene av to fase III-studier var veldig like. Andelen respondere økte med fampridin (34,8 % vs. 8,3 % og 42,9 % vs. 9,3 %, $p < 0,001$ i begge studiene). Responderer økte sin ganghastighet i begge studiene med omtrent 25 %, som tilsvarer en økning på omtrent 0,51 fot/sekund (omtrent 15,5 cm/sekund). MSWS-12 (MS Walking Scale-12) ble også brukt for å evaluere pasientresponsen, og dette ble også forbedret hos pasienter behandlet med fampridin, som også korrelerte med «respons» som definert ved det primære endepunktet i T25FW.

Fampridin fungerer ved å forbedre nervecellenes evne til å overføre signaler, og forbedrer dermed de nevrologiske problemene som er assosiert med demyelinisering^{129,131,132}.

Fampridin er en «kaliumkanalblokker»^{96,97} som forlenger effekten av Na^{++} -opptaket og dermed aksjonspotensialet til nervene, ved å redusere mengden strøm som trengs for å overføre et nervesignal. I tillegg økes også kalsiumopptaket i nerveendene, noe som kan føre til forbedret konduksjon av signaler til andre nerver eller muskler⁹⁶.

Fampridin utskilles uforandret via nyrene. Selv om det ikke finnes noen dokumentert risiko for interaksjoner med legemidler som metaboliseres i leveren, finnes det likevel en risiko for økte nivåer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og fampridin bør derfor ikke brukes til pasienter med kreatininclearance < 80 ml/min. Det anbefales å vurdere nyrefunksjonen hos eldre pasienter før oppstart av behandling¹³⁰.

Selv om fampridin vanligvis blir godt tolerert, gjør virkningsmekanismen til fampridin at det kan være fare for kramper (anfall). Det har faktisk vært rapportert om kramper ved bruk av fampridin, spesielt i tidlige studier av høye doser (f.eks. 20 mg), og de kliniske studiene har ikke kunnet bekrefte hvor stor grad av risiko som finnes med 10 mg to ganger daglig av den godkjente formuleringen med langsom frigjøring av fampridin¹²⁸⁻¹³¹. Pasienter som tidligere har hatt kramper skal ikke behandles med fampridin¹³⁰.

De vanligste bivirkningene med fampridin er milde og forsvinner av seg selv uten spesifikk behandling. Vanlige rapporterte bivirkninger omfatter svimmelhet/balanseforstyrrelser, skjelvinger, søvnløshet, angst, fatigue, ryggsmarter og gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse)¹²⁸⁻¹³¹.

Det foreligger ingen rapporter om graviditet under bruk av fampridin, men dyrestudier rapporterer imidlertid om negative effekter på fosteret, og bruk av fampridin anbefales derfor ikke brukt ved graviditet¹³⁰.

4.4 Spastisitet

4.4.1 Bakgrunn

Opptil 75 % av dem som har MS opplever spastisitet. Hvilke muskler som rammes avhenger av hvor MS-lesjonene er lokalisert¹. Spastisitet er assosiert med en rekke ekstra symptomer som smerte og tarm- og blæreforstyrrelser, og det har signifikant innvirkning på en persons evne til å fortsette med hverdagslige aktiviteter^{1,133}. Spastisitet kan kompensere for muskelsvakhet hos personer med MS, og behandling kan derfor avdekke svakheter¹.

4.4.2 Håndtering

For den enkelte pasient som er rammet av spastisitet kan fysioterapi og nøye planlagt trening være nyttig. Treningen må planlegges nøye i samarbeid med et rehabiliteringssenter og inkludere fleksibilitetsøvelser, kondisjonstrening og avslapping^{1,134}.

Førstelinjebehandling med legemidler er vanligvis baclofen eller tizanidin^{1,2} **(Tabell 26).**

Middel	Dose	Bivirkninger	Kommentarer
Baclofen	Initial dose: 5 mg oralt 2–3 ganger daglig. Titring: ikke oftere enn hver 3. dag Standard effektiv dose: 20 mg 3 x daglig. Maksimal dose: 100 mg med mindre pasienten er under nøye oppsyn av lege på sykehus ¹⁰⁰ . Opptil 200 mg daglig kan være nødvendig ¹ .	De fleste oppstår ved oppstart av behandling: Sedasjon Døsighet Kvalme Mindre vanlige: Munntørrehet Svimmelhet Tretthet Forvirring Sjeldne: Parestesi Depresjon Terskelen for kramper, spesielt hos epileptiske pasienter, kan også bli lavere Forverring av psykiske lidelser er mulig. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med eksisterende psykiske lidelser og de må overvåkes nøye ¹⁰⁰	A ta tablettene med melk eller mat er med på å lindre kvalmen Virkningen av baclofen på blodtrykket kan økes ved samtidig behandling med antihypertensiva. Må derfor brukes med ekstrem omhu hos pasienter som får behandling for hypertensjon ¹⁰⁰
Tizanidin	3 eller 4 ganger daglig ¹ Initial dose: 1 mg eller 2 mg ved leggetid (på grunn av risikoen for sedasjon), tre eller fire ganger daglig Titring: ikke mer enn to ganger i uken i henhold til respons. Maksimal dose: 12 mg (enkelt dose, og ikke mer enn 32 mg daglig ^{1,101}	Sedasjon Hypotensjon Svimmelhet Tretthet Kvalme og gastrointestinale forstyrrelser (forstoppelse). Svært sjeldne: hallusinasjoner og svakhet ^{1,101}	Pasientene må informeres om at alkohol kan forverre den sederende effekten av tizanidin. Effekten av tizanidin på blodtrykket kan økes hos pasienter som får antihypertensiv behandling og forsiktighet anbefales. På grunn av den (sjeldne) risikoen for leverdysfunksjon er det nødvendig å utføre leverfunksjonstester før og under behandling, ved doser over 12 mg daglig ¹⁰¹ . Det er nødvendig med medisinsk hjelp ved seponering av tizanidin, siden det har vært rapportert om tilbakevendende hypertensjon ¹⁰¹ .

(HTML) **Tabell 26: Førstelinjemidler brukt ved spastisitet**

Oral baclofen og tizanidin har lignende effekt på spastisitet¹. I en systematisk gjennomgang¹³⁷ ble data for baclofen beskrevet som begrenset. Det ble imidlertid rapportert om forbedringer i spastisitet, i alle fall i noen studier¹³⁷. Det var også evidens for at baclofen forbedrer bevegelighet, gir færre spasmer og gir også muligens forbedret gangfunksjon. Det foreligger imidlertid ingen evidens for at baclofen forbedrer funksjonsevnen. Selv om evidens for tizanidin ble beskrevet som mer komplett,

ble effekten beskrevet som tilsvarende, med forbedringer vist i pendulum-test og i spastisitetsskår i tillegg til tonus, i noen studier. Som ved baclofen ble det ikke avdekket noen effekt på funksjonsevne¹³⁷. I en analyse av komparative studier ble det ikke observert noen forskjell mellom tizanidin og baclofen¹³⁷.

For ikke-ambulerende pasienter som ikke responderer på baclofen eller tizanidin, kan dantrolen ha effekt på spastisitet. Det finnes imidlertid begrensede data^{1,137}. De vanlige bivirkningene (svakhet og gastrointestinale symptomer) begrenser effekten av dantrolen¹³⁷, og risikoen for unormal leverfunksjon innebærer at pasienten må ha regelmessig overvåking av leverfunksjon¹. Diazepam kan også brukes mot spastisitet, og selv om dette er like effektivt som baclofen og tizanidin, er det også oftere assosiert med bivirkninger som inkluderer sedasjon og svakhet¹³⁷. Pasienter som forskrives diazepam må advares om den sederende effekten og anbefales å ta medisinen om kvelden før leggetid¹.

Nabiximol er et cannabis-ekstrakt som virker på de cannabinoide reseptorene i hjernen og ryggmargen. Det er godkjent for bruk ved MS som en tilleggsbehandling for personer med spastisitet og spasmer, som ikke har respondert på andre tilgjengelige legemidler^{138,139}. Det er tilgjengelig som en oral spray. Bivirkninger kan inkludere svimmelhet, søvnighet og følelser av lett ørhet. Av og til kan spraya forårsake sårhet i munnen, så det er viktig å bytte stedet man sprayer regelmessig. Omtrent halvparten av dem som har MS vil respondere på nabiximol. Hvorvidt en person responderer eller ikke kan fastslås etter en fire ukers studie av legemidlet. Dosen kan deretter kontrolleres ved å variere antallet sprayduser som tas hver dag.

Kombinasjonsbehandling kan være nyttig for å minimere dosene av hvert middel som brukes, og dermed alvorlighetsgraden av eventuelle bivirkninger¹. Det kan imidlertid være at pasientene trenger hjelp til å planlegge medisineringsen sin, siden legemidlene som brukes administreres med ulike regimer.

Pasienter som ikke lenger responderer på orale legemidler eller som ikke tolererer behandlingen, kan oppnå lindring fra intratekal baclofen. Baclofen-pumpen er en kirurgisk implantert og programmerbar pumpe og kateter som leverer baclofenet direkte inn i det intratekale rommet, der væske flyter rundt ryggmargen. De fleste rapporterer at den programmerbare pumpen ikke er ubehagelig eller begrensende, og den forstyrrer ikke pasientens bevegelighet. Etter en testinjeksjon, kan pumpen brukes til å gi kontinuerlig administrasjon¹. Intratekal baclofen har vist seg å forbedre rigiditet og spasmer, spesielt bilateral spastisitet i beina^{1,134}.

Plutselig avbrudd i intratekal baclofen har ført til abstinenssymptomer som inkluderer høy feber, endret mental status, alvorlig tilbakevendende spastisitet og muskelstivhet, som i sjeldne tilfeller har utviklet seg til rabdomyolyse, multipl organsvikt og død. Informer pasienter og omsorgspersoner om hvor viktig det er å møte opp til planlagte etterfyltingsavtaler, og gi dem opplæring i tidlige symptomer på baclofen-abstinens. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med tydelig risiko (f.eks. ryggmargsskader ved T-6 eller høyere, kommunikasjonsproblemer, tidligere abstinenssymptomer i forbindelse med oral eller intratekal baclofen).

Basert på resultatene av studier av slagpasienter, der effekt ble påvist, har botulinumtoksin blitt brukt utenfor tiltenkt bruk for håndtering av spastisitet hos personer med MS i mange år². I noen land kan enkelte formuleringer godkjennes for spastisitet, og til og med spesifikk MS-relatert spastisitet². Behandling med botulinumtoksin blir vanligvis vurdert som redningsterapi, etter feilsått førstelinjebehandling. Rapporterte bivirkninger inkluderer vanskeligheter med å svelge, snakke eller puste, samt fatigue og svakhet – sistnevnte er spesielt bekymringsfullt blant personer med MS².

4.5 Fatigue

4.5.1 Bakgrunn

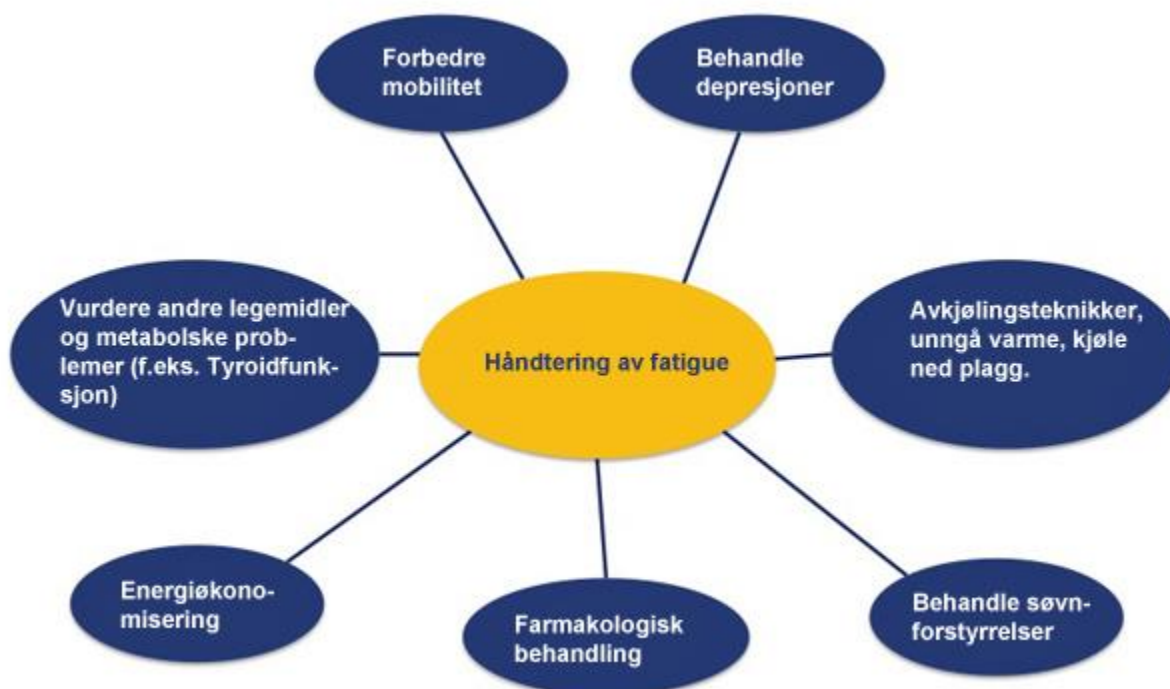
Fatigue rapporteres av de fleste som har MS¹. Det svekker livskvaliteten betraktelig, og også evnen til å fortsette i jobb^{139,140}. Opptil en tredjedel av personer med MS kan identifisere fatigue som det mest funksjonsnedsettende symptomet, og fatigue kan føre til debut eller forverring av andre symptomer, inkludert depresjon, tap av kognitiv funksjon og, gjennom sin innvirkning på treningskapasitet, muskelsvakhet.



Opptil en tredjedel av personer med MS kan identifisere fatigue som det mest funksjonsnedsettende symptomet, og fatigue kan føre til debut eller forverring av andre symptomer, inkludert depresjon, tap av kognitiv funksjon og, gjennom sin innvirkning på treningskapasitet, muskelsvakhet.

4.5.2 Håndtering

Ikke-farmakologisk behandling av fatigue kan omfatte en kjølevest, å oppholde seg i rom med klimaanlegg samt kalde dusjer eller kald drikke for å redusere forhøyet kroppstemperatur. I tillegg kan både kondisjonstrening og ergoterapi hjelpe pasienter med fatigue (figur 14).



Figur 14: Håndtering av Fatigue¹

Farmakologisk behandling for å lindre symptomene på fatigue foregår med sentralstimulerende legemidler som metylfenidat, modafinil, amantadin, og selv om det i mange land ikke er tilgjengelig, også dekstroamfetamin¹ [\(Tabell 27\)](#).

Middel	Dose	Bivirkninger	Kommentarer
Amantadin	100 mg to ganger daglig. Dersom man utvikler toleranse, kan man ta en «pause» i legemiddelbehandlingen på 2 til 3 uker for å forlenge den terapeutiske nytten ¹ .	Generelt godt tolerert (<10 % av pasientene avbryter behandlingen i kliniske studier) Generelt milde symptomer: Livaktige drømmer Kvalme Hyperaktivitet Angst Søvnløshet Forstoppelse Utslett Mye mindre vanlige symptomer: Hallusinasjoner ¹⁴¹	Vanlig førstelinjebehandling
Modafinil	100-200 mg daglig. (den andre dosen tas vanligvis før klokken 2 om ettermiddagen for å unngå søvnløshet)	Generelt godt tolerert Svært vanlige symptomer: Kvalme Forstoppelse Nervøsitet Rastløshet Manglende appetitt ¹ . Søvnløshet er en mulig bivirkning, men ble ikke rapportert i MS-studiene ¹⁴¹ Sjeldne, men alvorlige bivirkninger inkluderer hudreaksjoner, psykiske bivirkninger og hypertensjon ¹⁴¹	

Tabell 27: Farmakologisk behandling av fatigue

Ingen av disse midlene er godkjent for bruk ved fatigue hos personer med MS^{1,141}. Metylfenidat er for eksempel indisert for behandling av ADHD, modafinil for uttalt somnolens hos pasienter med narkolepsi og amantadin brukes som profylakse og behandling av symptomer på influensa.

Amantadin blir vanligvis vurdert som førstelinjebehandling av fatigue^{141,142}. Fire kortvarige kliniske studier av amantadin har studert effekten til amantadin og rapporterer om forbedringer i fatigue samt pasientpreferanser for amantadin sammenlignet med placebo^{141,142}. Totalt viser mellom 20 % og 40 % av personer med MS som har milde til moderate symptomer på fatigue, kortsiktig reduksjon i fatigue ved bruk av amantadin^{1,2,143}.

Modafinil har i tre hovedstudier vist seg å forbedre symptomene på fatigue¹⁴⁴⁻⁴⁶. To ytterligere studier kunne imidlertid ikke finne noen nytte sammenlignet med placebo^{147,148}. Det europeiske legemiddelverket, EMA har fastslått at nytte/risiko-profilen til modafinil er positiv bare for narkolepsi¹⁴¹.

4.6 Blæredysfunksjon

4.6.1 Bakgrunn

Mange som har MS lider av blæredysfunksjon^{1,149}. MS-lesjoner fører til detrusorinstabilitet og lukkemuskelproblemer, noe som kan gi symptomer på overaktiv blære (hyppig vannlating, inkontinens) eller urinretensjon^{1,150}. Overaktiv blære / detrusorinstabilitet er den vanligste lidelsen og rapporteres hos omtrent 60 % av dem som har MS¹⁵⁰.

4.6.2 Vurdering: MS-sykepleierens rolle

Pasientene kan føle motvilje mot å rapportere om inkontinens og andre blæreproblemer, siden mange føler skam og forlegenhet. Det er derfor viktig at MS-sykepleieren er i stand til å ta dette opp med pasientene sine og håndterer denne typen samtaler med forsiktighet og diskresjon. Enkle spørsmål kan være med på å oppmuntre pasientene til å snakke om symptomene sine i et miljø preget av tillit og åpenhet¹⁵¹.



Pasientene kan føle motvilje mot å rapportere om inkontinens og andre blæreproblemer, og det er viktig at MS-sykepleieren er i stand til å ta dette opp med pasientene sine.

4.6.3 Håndtering

Håndtering av blære- og tarmproblemer krever en omfattende og holistisk tilnærming, som omfatter en trinnvis opptrapping av intervensjoner. Selv om adferdsterapi og blæretrening (f.eks. **Kegel-øvelser**) kan være nyttig hos pasienter med overaktiv blære, trenger de fleste farmakologisk behandling – grunnpilaren i behandlingen er antikolinergika, som for eksempel oxybutinin, tolterodin, solifenacin, trospium eller trisykliske antidepressiva^{1,152}. Selv om det finnes godt belegg for at disse legemidlene behandler overaktiv blære, finnes det mindre informasjon om bruken av disse til personer med MS¹⁵². En systematisk gjennomgang identifiserte bare fem studier, og bare én av disse, en studie av oxybutinin, rapporterte signifikant effekt på forekomst¹⁵².

Behandling med antikolinergika er assosiert med typiske bivirkninger som tørr munn, tåkesyn og forstoppelse¹. Det finnes noe belegg for at de nyeste midlene (f.eks. tolterodin, fesoterodin, darifenacin, trospium og solifenacin) er sjeldnere assosiert med problematiske antikolinerge symptomer, og noen tillater dosejustering for å oppnå akseptabelt kompromiss mellom effekt og tolerabilitet^{151,153}. I tillegg har de gamle antimuskarine legemidlene blitt assosiert med kognitive endringer. Det rapporteres sjeldnere om dette med de nye midlene, spesielt trospium.

Kegel-øvelser kan hjelpe både menn og kvinner som har problemer med urinlekkasje eller tarmkontroll. Målet med Kegel-øvelsene er å forbedre muskeltonus ved å styrke pubococcygeus-musklene i bekkenbunnen. Kegel-øvelsene kan gjøres når som helst og hvor som helst. De fleste foretrekker å gjøre øvelsene liggende på gulvet eller sittende i en stol. Etter 4–6 uker vil de fleste merke noe bedring, men det kan ta så mye som 3 måneder før man kan se klinisk forbedring. Instruksjoner for Kegel-øvelsene¹⁵¹:

- Trekk eller klem sammen bekkenbunnsmuskulaturen som om du forsøker å stanse urinstrømmen
- Hold i flere sekunder
- Slapp av og gjenta
- Utfør minst 3 sett med 10 sammentrekninger hver dag

For de som ikke responderer på førstelinjebehandling, eller som utvikler tilbakevendende urinveisinfeksjoner, kan det være nødvendig å henvise til urolog¹. Behandlingsstrategier som kan vurderes hos pasienter som ikke responderer på antikolinerg behandling kan blant annet være **PTNS (perkutan tibial nervestimulering)** og **TPTNS (transkutan posterior tibial nervestimulering)**, som noen urologer bruker for å gi langvarig kontroll av overaktiv blære uten bivirkningene som følger av antikolinerg behandling¹⁵⁴. I en studie av PTNS hos 70 personer med MS, førte daglig behandling med TPTNS over en periode på 3 måneder til kliniske forbedringer hos mer enn 80 % av pasientene¹⁵⁵. Det er imidlertid ikke mulig å definere hva slags endelig rolle denne behandlingsformen vil ha, i stor grad på grunn av feil på studiedesign som hindret nøyaktige ITT-analyser (intention to treat) for størstedelen av disse studiene.

Perkutan tibial nervestimulering (PTNS) for overaktiv blære omfatter å stikke en tynn nål inn i en nerve like ovenfor ankelen. En svak elektrisk strøm passerer gjennom nålen og ut til nervene som kontrollerer blærefunksjonen.

For pasienter med refraktær overaktiv blære, blir **botulinumtoksin** stadig oftere brukt for å sørge for lindring¹⁵⁶, inkludert for pasienter med MS¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. I en studie med personer med MS rapporterte 75 % om klinisk forbedring, og halvparten av pasientene rapporterte om «fullstendig suksess» (total kontinens). Ikke-respons var mer sannsynlig hos personer med fremskreden MS¹⁵⁹. I denne studien ble det ikke rapportert om komplikasjoner fra behandlingen, men potensielle komplikasjoner inkluderer smerte, urinveisinfeksjoner og hematuri^{157,159}.

Til behandling av overaktiv blære blir botulinumtoksin oppløst i saltvannsoppløsning og injisert i små mengder ved cytoskopi inn i detrusormuskelen, mens man passer på å unngå trigonum. Analgesi, f.eks. gjennom et inhalert anestetikum som nitrogenoksid blir gitt, og pasientene må bli opplært i egenkateterisering, siden det kan oppstå en økning i resturin etter vannlating.

Inkontinens og hyppig vannlating om natten er to av de verste problemene assosiert med nedsatt blærefunksjon. For de fleste personer med MS kan symptomene lindres betydelig ved å ta orale antimuskarine legemidler før leggetid. Noen ganger vedvarer problemene, og desmopressin om kvelden kan være effektivt, siden det reduserer urinvolumet som produseres om natten i nyrene (da de er på sitt mest produktive). Virkningen varer i 3–6 timer, og det er trygt å ta hvis det tas nøyaktig som instruert. Desmopressin tas vanligvis som en spray. Det kan brukes om dagen, men det er svært viktig at brukeren er klar over de mulige farene for væskeopphopning dersom det brukes mer enn én gang på 24 timer. Må ikke forskrives til personer over 65 år.

Pasienter som lider av væskeopphopning kan bli nødt til å lære egenkateterisering, og det finnes noe belegg for at α -adrenerge antagonist kan ha noe positiv effekt^{1,149}.

4.7 Nedsatt tarmfunksjon

4.7.1 Bakgrunn

Tarmsymptomer ved MS inkluderer forstoppelse, sterk trang til å tømme tarmen og tarminkontinens. Løs avføring som ikke skyldes en type infeksjon eller medisiner er vanligvis resultatet av sammenstøt eller tarmblokkering, der løsere avføring fra høyere oppe i tarmkanalen lekker ut rundt sammenstøtet. Forstoppelse er det vanligste tarmsymptomet og defineres som sjeldne, ufullstendige eller vanskelige tarmbevegelser.

4.7.2 Vurdering: MS-sykepleierens rolle

Håndtering av en dysfunksjon starter med en vurdering gjort av erfarent helsepersonell som etterfølges av kontinuerlig samarbeid med pasienten, der man sammen finner frem til en tilnærming som oppfyller den enkelte pasients behov. Faktorer som kan bidra til forstoppelse inkluderer dårlig mobilitet, frivillig væskerestriksjon for å minimere urininkontinens, antikolinerge legemidler som tas for samtidige blæresymptomer samt dårlig kosthold. Fekal inkontinens kan oppstå som resultat av nedsatt følelse i bekkenbunnen og endetarmen, svak lukkemuskel, fekalom som fører til overbelastning i endetarmen og «overflow», eller en kombinasjon av disse faktorene.

4.7.3 Håndtering

De generelle anbefalingene for håndtering av tarmdysfunksjon ved MS omfatter fiberrikt kosthold, høyt væskeinntak, regelmessige avføringsrutiner og bruk av klyster eller avføringsmidler. Den dokumenterte effekten av disse anbefalingene er imidlertid begrenset¹⁶⁰. Langvarig farmakologisk behandling for å forebygge tarmdysfunksjon anbefales ikke, og kan føre til avhengighet. Farmakologisk behandling kan imidlertid ikke alltid unngås¹⁶¹.

Sakral nervestimulering har blitt brukt for behandling av fekal inkontinens¹⁶². Denne prosedyren har ikke blitt systematisk studert ved MS, men kan ha betydelig effekt hos enkelte pasienter.

4.8 Seksuell dysfunksjon

4.8.1 Bakgrunn

Normal seksuell funksjon omfatter en rekke komplekse fysiske og psykiske faktorer som lett kan forstyrres ved kroniske sykdommer som MS. Seksuelle problemer er ikke bare plagsomme, men de kan ha betydelig innvirkning på livskvaliteten til både pasienter og deres partnere¹⁶³. Det seksuelle problemet som forekommer hyppigst hos menn med MS er erektil dysfunksjon (ED), som anslås å ramme opptil 70 % av pasientene^{164, 165}.

4.8.2 Vurdering: MS-sykepleierens rolle

MS-sykepleieren kan ta opp seksuell helse og velvære på flere måter. Et første steg kan være å normalisere emnet ved hjelp av et åpent spørsmål. *For eksempel* «Mange personer med MS kan oppleve problemer med seksuell funksjon, og dette er et svært vanlig problem – har du opplevd noen problemer?» Dette kan åpne for en samtale omkring temaene seksuelle og personlige relasjoner, eller legge til rette for at personen kan komme tilbake til deg når de føler seg i stand til det. Du kan også sørge for informasjon om tilgjengelige lokale rådgivnings- og støttegrupper. Den enkelte pasient og eventuelle partnere bør få muligheten til å snakke med en spesialist på seksuelle problemer, slik at de kan få råd om glidemidler og seksuelle hjelpemidler, i tillegg til generell informasjon om seksuelle relasjoner¹⁶⁶.

4.8.3 Håndtering

Behandlinger for seksuell dysfunksjon hos pasienter med MS av begge kjønn vil i hovedsak være de samme som tilbys den generelle befolkningen, og avhenger i stor grad av problemets etiologi. Oral fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemmere kan forskrives til pasienter med erektil dysfunksjon (ED), og det foreligger evidens som tyder på at sildenafil kan fungere hos begge kjønn ved doser på opptil 100 mg, selv om det finnes en bedre evidensbase for menn enn for kvinner¹⁶⁷. Tadalafil har den fordel at det fungerer i opptil 36 timer, noe som betyr mindre planlegging og mindre press om å ha sex i henhold til en tidsplan. I en italiensk studie responderte 78 % av menn med MS på 10–20 mg doser tadalafil, med statistisk signifikante forbedringer i erektil funksjon og skår for seksuell tilfredsstillelse¹⁶⁸.

Det finnes en rekke topiske glidemidler, geler og kremer som kan lindre tørr skjede, og androgen behandling med for eksempel metyltestosteron eller dehydroepiandrosteron kan bidra til å øke libido, spesielt hos kvinner med lave androgenkonsentrasjoner¹⁶⁹. Langtidsbruk av sistnevnte sammensetninger anbefales imidlertid ikke på grunn av bivirkningsprofilen deres.

Opptrening av bekkenbunnsmuskulatur, enten alene eller i kombinasjon med vaginal nevromuskulær elektrostimulering eller transkutan tibial nervestimulering, har også vist seg å bidra til forbedret seksuell funksjon hos kvinner med MS.¹⁷⁰

Det viktigste man kan gjøre er å ha en åpen diskusjon sammen med pasienten og hans eller hennes partner, samt henvise til spesialist om det er ønskelig og nødvendig.

4.9 Depresjon

4.9.1 Bakgrunn

Over halvparten de som har MS kan på et eller annet tidspunkt i livet oppleve depresjon¹. Depresjonen kan være knyttet til underliggende sykdom, det kan skyldes at det er vanskelig å leve med MS, det kan være knyttet til DMT-behandling eller en kombinasjon av disse¹.

4.9.2 Vurdering: MS-sykepleierens rolle

Personer med MS skal evalueres for depresjon når de kommer for rutinemessig oppfølging, og de skal oppfordres til å rapportere symptomene sine til MS-sykepleieren og/eller fastlegen¹. Det finnes spesifikke hjelpemidler/skalaer for å avdekke depresjon, samt evaluere alvorlighetsgrad og behov for behandling. Angst er en annen viktig faktor som må vurderes, da dette er en indikator på risiko for depresjon, som er høyest de første 5 årene etter man har fått diagnosen. Studier har funnet positive korrelasjoner mellom poengskår for angst og poengskår for depresjon, noe som indikerer at de to tilstandene henger sammen. Angst har også vist seg å forekomme ofte i perioden rundt fastsetting av endelig MS-diagnose, spesielt hos kvinner^{171,172}.



Personer med MS skal evalueres for depresjon når de kommer for rutinemessig oppfølging, og de skal oppfordres til å rapportere symptomene sine til MS-sykepleieren og/eller fastlegen.

4.9.3 Håndtering

Farmakologisk behandling av depresjon skal startes som indikert, og vil ofte være en SSRI eller trisykliske antidepressiva.

Bivirkninger tilknyttet behandling med SSRI inkluderer nedsatt appetitt, somnolens eller søvnforstyrrelser, svimmelhet og skjelvinger, kvalme, tørr munn, forstoppelse, diaré, asteni, økt kroppsvekt og seksuell dysfunksjon. I sjeldne tilfeller kan det forekomme en hendelse som ligner malignt nevroleptikasyndrom ved oppstart av behandling med en SSRI. Symptomer inkluderer hypertermi og stivhet, myoklonus og forvirring.

Trisykliske antidepressiva assosieres med antikolinerge effekter som blant annet tørr munn, utvidede pupiller, hyperpyreksi, urinretensjon og forstoppelse. Andre bivirkninger kan være svimmelhet, svakhet og angst/søvnløshet.

4.10 Kognisjon

4.10.1 Bakgrunn

Det er registrert en viss grad av kognitiv svikt hos omtrent 45–65 % av pasientene med MS¹⁷³. Denne svekkelsen kan starte i tidlige stadier av sykdommen og kognisjonen fortsetter å svekkes i takt med at sykdommen utvikler seg¹⁷⁴. Hovedsymptomene ved disse problemene inkluderer konsentrasjonsproblemer, mental utmattelse og fatigue, spuriøs effekt, lærevansker og glemsomhet.

4.10.2 Håndtering

Det finnes ingen godkjente legemidler for behandling av kognitive svekkelser ved MS. Det er rapportert om positive effekter ved bruk av donepezil utenfor tiltenkt bruk hos 69 personer med MS, men det har man ikke kunnet bekrefte i en større studie¹⁷⁵. En studie med memantin ble avsluttet tidlig etter evidens på behandlingsrelatert forverring av nevrologiske symptomer¹⁷⁶. Rivastigmin har i mindre studier så langt ikke vist noen signifikant effekt på kognitive problemer hos MS-pasienter, men legemidlet blir nå undersøkt i en større multisenterstudie med 200 pasienter¹⁷⁷.

4.11 Smerte

4.11.1 Bakgrunn

Smerte oppleves av flere personer med MS enn først antatt¹. De siste anslagene indikerer at halvparten av pasientene med MS opplever en rekke symptomer¹⁷⁸ (Tabell 28). Det er ofte svært vanskelig for personer med MS å uttrykke eller lokalisere smerten eller ubehaget.

Type	Eksempler og forekomst	Farmakologisk håndtering
Akutt	Paroksysmal smerte	Antikonvulsiva
	Trigeminusneuralgi (1,9–3 %)	Antikonvulsiva eller antispasmodika
	L'Hermittes fenomen (>25 %)	Kirurgiske prosedyrer
	Dystoniske spasmer (10–20 %)	Antispasmodika
Kronisk	Smerter i korsryggen	Antikonvulsiva
	Dyestetisk smerte i ekstremitetene	Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler
	Spasmer, kramper (vanlig)	Opioid narkotiske midler
	Komplekst regionalt smertesyndrom (sjelden)	Nerveblokkere, trisykliske antidepressiva

Tabell 28: Smertesyndromer ved multipel sklerose¹⁷⁸

Akutt smerte kan bli verre eller forekomme oftere ved sykdomsprogresjon. Paroksysmal smerte kan forekomme hvor som helst avhengig av hvilke nerver som er rammet. **Trigeminusneuralgi** kan forekomme hos opptil 3 % av pasientene¹.

Trigeminusneuralgi kjennetegnes ved et slags følelse av «elektrisk sjokk» i ansiktet som varer i alt fra noen få sekunder til opptil et minutt, men som oppleves gjentatte ganger i løpet av dagen. Det skyldes unormale nervesignaler innenfor trigeminusnerven – en viktig nerve som er involvert i ansiktsfølelse.

4.11.2 Håndtering

Mange av smertebehandlingene som brukes for personer med MS er basert på klinisk erfaring, og ikke evidens fra større kliniske studier¹⁷⁸, og det benyttes en rekke forskjellige legemidler (tabell 29).

Middel	Vanlig bruk ved multipel sklerose*	Vanlige bivirkninger
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin	Trigeminusneuralgi L'Hermittes tegn Paroksysmal smerte	Endret smakssans Ataksi Benmargssuppresjon Forstoppelse Diplopi Svimmelhet Dysartri Gastrointestinalt ubehag Hyponatremi Nedsatt oppmerksomhet Sedasjon
Lamotrigin	Trigeminal neuralgi	Ataksi Tåkesyn Diplopi Svimmelhet Hodepine

		Søvnløshet Irritabilitet
Pregabalin	Sentral nevropatisk smerte Paroksysmal smerte Trigeminal nevralgi	Tåkesyn and tap av skarpsyn Svimmelhet Vertigo Søvnighet/fatigue Humørsvingninger Ataksi/skjelvinger Gastrointestinalt ubehag ¹⁷⁹ .
Gabapentin	Sentral nevropatisk smerte L'Hermittes tegn Paroksysmal smerte Trigeminal nevralgi	Ataksi Diplopi Fatigue Gastrointestinalt ubehag Nystagmus Sedasjon Skjelvinger (tremor)
Klonazepam	Paroksysmal smerte	Ataksi Svimmelhet Letargi Sedasjon
<i>Trisykliske antidepressiva</i>		
Amitriptylin	Sentral nevropatisk smerte	Tåkesyn Forstoppelse Døsighet Munntørrhet Sedasjon Urinretensjon
<i>Muskelavslappende midler</i>		
Baclofen	Smertefulle toniske spasmer Trigeminusnevralgi	Svimmelhet Fatigue Gastrointestinalt ubehag Anfall Forbigående søvnighet Svakhet
<p>* Noen legemidler vil ikke være tilgjengelige i alle land. Ikke nødvendigvis basert på publiserte studier.</p> <p>‡ Paroksysmal smerte innebærer plutselig innsettende korte, hyppige og stereotype smerter (f.eks. L'Hermittes tegn eller paroksysmal bekkenmerter)</p>		

Tabell 29: Ofte brukte legemidler for behandling av smertesymptomer ved MS¹⁷⁸

For akutt paroksysmal smerte er antikonvulsiva førstelinjebehandling. Eksempler på legemidler som brukes er blant annet karbamazepin, gabapentin, pregabalin, levetiracetam eller lamotrigin¹⁸⁰.

Karbamazepin kan forårsake leukopeni, trombocytopeni og i sjeldne tilfeller, agranulocytose og anemi. Det anbefales derfor å kontrollere hematologisk status før behandling¹⁸¹. Pasientene bør rådes til å rapportere alle tegn eller symptomer som kan tyde på infeksjon (f.eks. feber, sår hals) eller blåmerker/hudreaksjoner til lege¹⁷⁹. På grunn av risikoen for unormal leverfunksjon er det vanlig å ta leverfunksjonstester og kontrollere elektrolytter før oppstart av behandling, og deretter regelmessig

under behandlingen, siden karbamazepin også kan forårsake alvorlig hyponatremi¹⁷⁹. Pasienter som behandles med karbamazepin kan oppleve flere bivirkninger enn pasienter som behandles med gabapentin eller lamotrigin, og behandlingsavbrudd kan forekomme oftere¹⁷⁸.

Pregabalin er en behandling som er godkjent for perifer og sentral nevropatisk smerte. Standard dose er 150 mg per dag delt inn i to eller tre doser, som kan økes til 300 mg per dag etter 3 til 7 dager, og om nødvendig, til en maksimal dose på 600 mg per dag etter ytterligere 7 dager. Bivirkningene som kan forekomme ved bruk av pregabalin ligner på bivirkningene som kan forekomme ved bruk av gabapentin, og for personer med MS som får pregabalin er det viktig å vurdere om eventuelle visuelle symptomer er bivirkninger av behandlingen eller skyldes MS-sykdommen. De høyere gabapentin-dosene som brukes mot nevropatisk smerte kan føre til hyppigere eller mer alvorlige hendelser enn om man bruke pregabalin – selv om det ikke har blitt gjort komparative studier med personer med MS.

Andre legemidler som brukes (selv om de ikke er godkjent for bruk mot nevropatisk smerte) har også tydelige bivirkningsprofiler. Levetiracetam er assosiert med nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. I tillegg kan det forekomme anoreksi, humørsvingninger (depresjon, angst, søvnløshet og irritabilitet), skjelvinger, gastrointestinale effekter og krampes¹⁸². Vanligvis er det imidlertid ikke nødvendig å ta blodprøver og leverfunksjonstester før eller under behandling. Lamotrigin kan også assosieres med aggresjon eller irritabilitet, hodepine, svimmelhet, tretthet og fatigue, hudutslett og gastrointestinale forstyrrelser¹⁸³.

Behandling av nevropatisk smerte hos personer med MS er i stor grad individuell¹. For akutt paroksysmal smerte kan det være nødvendig med kombinasjonsbehandling, mens trigeminal smerte kan behandles med antikonvulsiva eller antispasmodika, som for eksempel baclofen eller misoprostol^{1,180,184}. Små studier av behandlingsalternativer for trigeminusneuralgi indikerer at de fleste pasientene kan ha positiv effekt av behandling (karbamazepin, gabapentin, lamotrigin)¹⁷⁸. Trisykliske antidepressiva kan også brukes mot nevropatisk smerte, men bivirkningene kan være mange og betydelige (se avsnittet *Depresjon*)¹⁸⁵. For pasienter som ikke responderer på farmakoterapi kan kirurgiske prosedyrer eller mikrovaskulær dekompresjon vurderes¹⁷⁸.

Totalt har det blitt hevdet at omtrent 50 % av pasientene kan respondere på førstelinjebehandling med antikonvulsiva mot symptomer på nevropatisk smerte ved MS. Responsen varierer imidlertid i stor grad blant pasientene, og det kreves kontinuerlig gjennomgang og evaluering¹⁷⁸.



Omtrent 50 % av pasientene kan respondere på førstelinjebehandling med antikonvulsiva mot nevropatiske smertesyndromer ved MS.

L'Hermittes tegn er en følelse av «elektrisk sjokk», som en prikkende følelse gjennom hele kroppen, ofte nedover ryggmargen, når pasienten bøyer hodet¹. Det kan forekomme hos omtrent 25–30 % av personer med MS, og hvis det er plagsomt, kan det behandles kirurgisk¹.

Kronisk nevropatisk smerte er også vanlig hos personer med MS og i likhet med akutt nevropatisk smerte, er antikonvulsiva standard førstelinjebehandling, med NSAIDer, opioider, trisykliske antidepressiva eller nerveblokkere^{1,180}. Dystoniske spasmer kan forårsake både akutt og kronisk smerte, og antispasmodika (se avsnittet «spastisitet») kan gi lindring.

Avhengig av lokal klinisk praksis vil pasienter med kronisk smerte kunne oppsøke spesialiserte smerteklinikker for evaluering og behandling. Smerteklinikker tilbyr ulike behandlinger/terapi, men ikke alle sentre har spesifikke smerteklinikker.

4.12 Komplementær og alternativ medisin

Komplementær og alternativ medisin (KAM) er former for behandling som ikke brukes i stor grad av vanlig helsepersonell. Komplementær innebærer behandlinger som brukes sammen med konvensjonell medisin. Alternativ innebærer behandlinger som brukes i stedet for mer konvensjonelle metoder.

Mellom én og to tredjedeler av personer med MS vil av flere årsaker bruke komplementær og alternativ medisin, og ofte som et tillegg til konvensjonell behandling¹⁸⁶. Mange av dem som bruker komplementær og alternativ medisin hevder at de får positiv effekt av disse behandlingene, inkludert kosthold, omega-3-fettsyrer og antioksidanter¹⁸⁶. Pasientene rapporterer om høyest bruk av KAM i overgangen fra moderat til alvorlig funksjonsnedsettelse, f.eks. redusert maksimal gangdistanse. På dette stadiet kan det tenkes at pasienten vil forsøke alle mulige typer behandling for sykdommen eller symptomene, mens sykdommer med langtkommen sykdom kanskje har resignert til det faktum at de lider av en uhelbredelig sykdom.¹⁸⁷

En nylig studie fant at den vanligste bruken av KAM var vitaminer/mineraler (89 %, n = 24), ikke-vitamin, ikke-mineral, naturlige produkter (NP) (44 %, n = 12), avslapningsteknikker (33 %, n = 9) og spesialdietter (30 %, n = 8).¹⁸⁸

Det finnes få studier med disse midlene, men noen har vist seg å interagere med konvensjonell behandling (for eksempel kan johannesurt tatt med konvensjonell SSRI forårsake serotonin syndrom) (tabell 30)¹⁸⁶. Pasienter bør få evidensbasert informasjon om KAM slik at de kan ta kvalifiserte beslutninger, og de bør rådes til å rapportere bruk av tilleggsbehandlinger til MS-sykepleier eller lege, for å sørge for sikkerhet og hindre potensielt farlig interaksjon.



Mellom én og to tredjedeler av personer med MS vil bruke komplementær og alternativ medisin. Pasientene bør rådes til å rapportere bruk til MS-sykepleier eller lege.

Middel	Opphav	Kommentarer
Omega-3-fettsyrer	Essensielle fettsyrer som må tas opp gjennom kostholdet (f.eks. linfrø, soja, fiske og fiskeolje – for eksempel makrell og laks).	I én klinisk studie hevdes det at det finnes en tendens til redusert EDSS-skår, men det var begrensninger ved studien. Virker å være trygg, med rapporter om mildt fordøyelsesbesvær og gastrointestinalt ubehag.
Lipoisk syre	Antioksidant og kostholdstillegg.	Har i en liten studie vist seg å forbedre markører på inflammasjon hos personer med MS. Milde gastrointestinale effekter og hodepine er de vanligste bivirkningene.
Ginkgo biloba	Tradisjonell kinesisk	Selv om en foreslått effekt på

	urtemedisin.	kognisjon er kontroversiell, finnes det noe begrenset belegg for effekt på personer med MS. Godt tolerert
Ginseng	Tradisjonell kinesisk urtemedisin.	Det hevdes at den reduserer fatigue, selv om det ikke er påvist effekt hos MS-pasienter. Store doser kan forårsake bivirkninger (hypertensjon, nervøsitet, irritabilitet og insomni).
Grønn te	Det hevdes at den har immunmodulerende effekt	Begrensede kliniske studier, om noen, hos MS-pasienter, men studier har blitt påbegynt. Tolereres vanligvis godt, men høye doser brukt i kreftstudier har forårsaket leverdysfunksjon.
Vitamin D	Vitamin, produsert i huden fra eksponering for UV-lys. Lav nivåer (både inntak og serum) er assosiert med økt forekomst av MS ved epidemiologiske studier.	Det pågår kliniske studier for å evaluere effekten hos pasienter med MS. Noen sentre foreslår å øke med 1000iu per dag og spesielt i vintermånedene.
Cannabis	Kan forbedre smerte og spastisitet Det aktive stoffet, THC, kan i noen land være tilgjengelig som en kontrollert substans (f.eks. for å forbedre appetitten hos AIDS-pasienter og som antiemetika hos kreftpasienter)	Studert i flere randomiserte studier med MS-relatert spastisitet. Behandlingen ble totalt sett godt tolerert og forbedret pasientenes egenrapportering av spastisitet, men objektive målinger ble ikke bedre.
Johannesurt (Hypericum)	Har blitt antatt å ha antidepressiv aktivitet, og en meta-analyse rapporterte overlegenhet i forhold til placebo og ekvivalens i forhold til konvensjonelle antidepressiva ¹⁸⁶	Tolereres vanligvis godt, men kan forårsake fotosensitivitet og interagerer med andre legemidler gjennom cytokrom P450.
Kosthold	Det finnes mange «MS-dietter». Vanligvis anbefales fettfattige dietter og/eller høyt inntak av fisk.	Det finnes begrenset dokumentasjon, og det er viktig å sørge for at foreslått diett ikke hindrer generell ernæringsstatus.

Tabell 30: Vanlige komplementære og alternative legemidler¹⁸⁶

Det amerikanske «Academy of Neurology» publiserte nylig evidensbaserte retningslinjer vedrørende bruken av KAM ved MS.¹⁹⁰ Retningslinjene fokuserer på flere spørsmål, blant annet om KAM-

behandlinger kan redusere spesifikke symptomer og forebygge angrep eller funksjonsnedsettelse, om bruk av KAM forverrer MS eller forårsaker alvorlige bivirkninger og om bruk av KAM kan forstyrre sykdomsmodifiserende behandlinger ved MS. Noen av anbefalingene inkluderer oralt cannabisekstrakt mot symptomer på spastisitet samt smerte (med unntak av sentral nevropatisk smerte) (Nivå A).



4.13 Oppsummering

- I tillegg til DMT kan personer med MS ha behov for behandling for å bedre symptomene på MS som er både vanlige og plagsomme.
- Disse symptomene kan føre til nedsatt livskvalitet dersom de ikke behandles og kan ha betydelig innvirkning på evnen til å utføre daglige aktiviteter.
- Behandlingsalternativene for symptomhåndtering ved MS er ofte basert på klinisk erfaring og ikke store kliniske studier.
- Det kan være nødvendig å søke råd hos andre spesialister ved særlig kompliserte tilfeller, for eksempel en urolog ved blæreproblemer.

Symptomer	Behandling		Pleievurderinger
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> • CNS-stimulering (pemolin, modafinil) • Amantadin • Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), f.eks. fluoksetin. 		<ul style="list-style-type: none"> • Rastløshet eller søvnforstyrrelser kan forekomme. • Hjelp pasienter med doseringsregimer, opptitrering av dose.
Blæredysfunksjon	<ul style="list-style-type: none"> • Antikolinergika (f.eks. oksybutynin) • Antimuskarine midler (f.eks. tolterodin) • α-blokkere (f.eks. terazosin) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fastslå om det foreligger urinveisinfeksjon. • Overvåk retensjon • Overvåk væskebalanse • Følg standard eliminasjonsmønster. Ta i betraktning bruk av andre legemidler. • Sørg for strategier for å unngå bivirkninger som for eksempel tørr munn.
Nedsatt tarmfunksjon	Forstoppelse <ul style="list-style-type: none"> • Bløtgjørende avføringsmidler • Volumøkende avføringsmidler • Miniklyster • Stimulerende midler 	Vannlatingstrang/diaré <ul style="list-style-type: none"> • Volumøkende avføringsmidler • Antikolinergika • Antimuskarine midler 	<ul style="list-style-type: none"> • Sørg for tarmøvelser. Mange av legemidlene skal ikke brukes over lang tid. • Vurder om legemidlene kan ha medvirkende effekt, f.eks. steroider eller antibiotika. • Vurder livsstilsrelaterte problemer • Oppfordre til trening • Gi kostholdsråd

	<ul style="list-style-type: none"> • Stikkpiller 		
Smerte	<ul style="list-style-type: none"> • Antikonvulsive midler (fenytoin, karbamazepin, gabapentin, lamotrigin) • Trisykliske antidepressiva (amitriptylin, nortriptylin) • Duloksetinhydroklorid 		<ul style="list-style-type: none"> • Vær oppmerksom på tegn på sedasjon • Start med lav dose og titrer opp. • Overvåk utfall. Endre behandlingen ved behov. Støttetiltak kan være til hjelp.
Spastisitet	<ul style="list-style-type: none"> • GABA-antagonister (oral eller intratekal baclofen) • α-agonister (tizanidin) • Antikonvulsive midler (diazepan, clonazepam, gabapentin) • Botulinumtoksin 		<ul style="list-style-type: none"> • Planlegg dosene for å opprettholde terapeutisk blodnivåer • Opptitrer dosene (spesielt med baclofen) • Vær oppmerksom på tegn på sedasjon eller kognitive symptomer. Det kan være nødvendig med en endring i dosering eller medisinerings. • Kombinasjonsbehandlinger kan være til hjelp. • Intratekal baclofen krever kirurgisk innføring av en programmerbar pumpe
Depresjon	<ul style="list-style-type: none"> • SSRler og SNPlar (f.eks. fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalpram og duloksetinhydroklorid) • Trisykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin, nortriptylin) • Atypiske antidepressiva (f.eks. venlafaksin, bupropion) 		<ul style="list-style-type: none"> • Vurder type og grad av depresjon • Ta i betraktning bruk av legemidler (f.eks. med interferoner) • Evaluer familiesituasjon/støttenettverk • Vurder selvmordsrisiko • Legg til rette for bruk av psykiatriske tjenester • Informer pasienten om at effekten av medisinerne kan ta flere uker • Anbefal at pasienten ikke avbryter medisineringsen plutselig • Evaluer pasienten regelmessig • Paroksetin kan tas om morgenen eller kvelden, og kan hjelpe mot angst. • Overvåk urinfunksjon med venlafaksin (kan forårsake væskeretensjon)

Tabell 31: Behandlinger som kan brukes til symptomhåndtering

- MS-sykepleieren må være oppmerksom på symptomene som en pasient kan oppleve, og må være forberedt på å spørre om potensielt «personlige» symptomer som pasienten kanskje er lite villig til å ta opp selv.
- Dette krever at sykepleieren bygger en relasjon med pasienten som er basert på tillit, og at han eller hun er oppdatert på alle potensielle behandlingsalternativer.

- I tillegg vil pasientene ofte velge å bruke komplementære og alternative medisiner. Det er viktig at pasientens MS behandlingsteam får informasjon om disse behandlingsmetodene slik at de kan gi korrekt veiledning om nødvendig.



Punkter til refleksjon

Hvordan vurderer du alvorlighetsgraden av symptomene hos personer med MS, og hvordan avgjør du på bakgrunn av dette om det er nødvendig med farmakologisk intervensjon?

Hvilke strategier anvender du for å sikre at pasientene dine rapporterer alle symptomene sine og symptomenes alvorlighetsgrad?

Hvilke faktorer påvirker valget ditt når det gjelder behandling av symptomer i forbindelse med MS?



Oppsummering av modulen

- Ved behandling av akutte forverringsepisoder eller angrep, har man fokus på å starte behandling for å sørge for at eventuelle symptomer opphører.
- Dette kan inkludere symptomhåndtering eller, for akutte angrep eller forverringsepisoder, høydose behandling med steroider (IV eller oral).
- Det finnes en rekke DMTer for pasienter med RRMS, som passer til bruk hos pasienter med CIS eller lav sykdomsaktivitet, pasienter med høy sykdomsaktivitet og også for dem som ikke har respondert på førstelinjebehandling.
- For de fleste pasienter med RRMS vil initial behandling være IFN β eller glatiramer. Disse behandlingene må administreres subkutan eller intramuskulært, og MS-sykepleieren spiller en viktig rolle med tanke på å lære pasientene å injisere DMT selv, enten ved bruk av sprøyte og kanyle eller med autoinjektor.
- I noen land kan de orale legemidlene fingolimod og natalizumab være alternativer til IFN β eller glatiramer ved RRMS, mens i andre land blir fingolimod og natalizumab, brukt til pasienter med svært aktiv RRMS som har sykdomsprogresjon mens de får førstelinjebehandling (f.eks. IFN β).

- For pasienter med SPMS som fortsetter å oppleve forverringsepisoder, har man brukt IFN β -1b, og ved noen behandlingssteder fortsetter å gi man en pasient den aktuelle DMT så lenge det finnes klinisk nytte. Mitoksantron kan også brukes ved SPMS eller PRMS, men på grunn av bekymringer om langsiktig toksisitet, kun i en begrenset tidsperiode.
- Det er viktig å informere pasientene om sannsynlige bivirkninger, hvordan de vanligste bivirkningene kan håndteres samt når spesifikke bivirkninger bør rapporteres til MS-team eller fastlege.
- I tillegg har hver enkelt DMT ulike krav til rutinemessig oppfølging og tester, og det er viktig at pasientene får god informasjon og oppfølging for å sikre at disse testene gjøres som påkrevd.
- I tillegg til DMT kan personer med MS ha behov for behandling for å bedre symptomer på MS som er både vanlige og plagsomme.
- Disse symptomene kan føre til nedsatt livskvalitet dersom de ikke behandles og kan ha betydelig innvirkning på evnen til å utføre daglige aktiviteter.
- Behandlingsalternativene for symptomhåndtering ved MS er ofte basert på klinisk erfaring og ikke store kliniske studier.
- Det kan være nødvendig å søke råd hos andre spesialister ved særlig kompliserte tilfeller, for eksempel en urolog ved blæreproblemer.
- MS-sykepleieren må være oppmerksom på symptomene som en pasient kan oppleve, og må være forberedt på å spørre om potensielt «personlige» symptomer som pasienten kanskje er lite villig til å ta opp selv.
- Dette krever at sykepleieren bygger en relasjon med pasienten som er basert på tillit, og at han eller hun er oppdatert på alle potensielle behandlingsalternativer.
- I tillegg vil pasientene ofte velge å bruke komplementære og alternative medisiner. Det er viktig at pasientens MS behandlingsteam får informasjon om disse behandlingsmetodene slik at de kan gi korrekt veiledning om nødvendig.



Komplette referanser

1. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11 Suppl 5): S12–8.
2. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: Clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S146–53.
3. Zwibel HL, Smrka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: An unmet need. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S139–45.
4. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11):1511–22.
5. NHS England. Clinical commissioning policy: Disease Modifying Therapies for Patients with multiple sclerosis. May 2014. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>
6. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 939–46.
7. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1262–8.
8. Matheson B, Porter F. The evolution of a relapse clinic for multiple sclerosis: challenges and recommendations. *Br J of Nursing* 2006; 2 (4):180–186.

9. Liu C, Blumhardt LD. [Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better?](#) *Mult Scler* 1999; 5(1):22–8.
10. Ross AP, Halper J, Harris CJ. Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective. *Int J MS Care* 2012; 14(3):148–159.
11. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12):1368–1374.
12. Confavreux C and Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1313–20.
13. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(3): 362–5.
14. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, *et al.* Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006921.
15. NICE 2003. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8.
16. National Institute of Clinical Excellence UK. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. October 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186>
17. Kopke S, Kasper J, Muhlhauser I, Nubling M, Heesen C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 2009; 15(1):96–104.
18. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, *et al.* Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7(3): 281–9.
19. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, *et al.* A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7): 1479–84.
20. Beck RW and Cleary PA. Optic neuritis treatment trial: One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 773–5.
21. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, *et al.* Visual symptoms after optic neuritis. Results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997; 17(1): 18–23.
22. Craig J, Young CA, Ennis M, *et al.* A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74 (9): 1225–30.
23. Burgess M. Improving relapse management in multiple sclerosis: a nurse-led model. *Br J Neurosci Nurs* 2011; 7: 441–4.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, *et al.* A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893–9.
25. Nickerson M, Marrie R A. [The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis \(NARCOMS\) Registry.](#) *BMC Neurol* 2013; 13(1):119.
26. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. [Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.](#) *Neurology* 2011; 76(3):294–300.
27. Morrow SA, McEwan L, Alikhani K, Hyson C, Kremenchutzky M. MS patients report excellent compliance with oral prednisone for acute relapses. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(3):352–4.
28. Multiple Sclerosis Nurse Specialist Consensus Committee (1998) Multiple Sclerosis: Best Practices in Nursing Care, New York NY MSNCC
29. Warner, R; Thomas, D and Martin, R (2005) Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. *British Journal of Nursing* 2005; 14 (14): 746–753.
30. Hanson KA, Agashivala N, Wyrwich KW, *et al.* [Treatment selection and experience in multiple sclerosis: survey of neurologists.](#) *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:415–22.
31. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, *et al.* [Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes.](#) *Neurology* 2006; 67(7): 1242–9.

32. [Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.](#) Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503–11.
33. [Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, et al.](#) Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258(7): 1304–11.
34. Gilenya SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24443/SPC/Gilenya+0.5mg+hard+capsules> (accessed 23rd January 2012).
35. Tysabri SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18447/SPC/TYSABRI+300+mg+concentrate+for+solution+for+infusion> (Accessed Jan 23rd, 2012).
36. Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T, Korn JR. [Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis.](#) *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1461–71.
37. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3(6): 397–401.
38. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 967–76.
39. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427(6972): 355–60.
40. Spiegel S and Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(5): 397–407.
41. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21453–7.
42. Gräler MH and Goetzl EJ. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. *FASEB J* 2004; 18(3): 551–3.
43. Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, et al. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. *Science* 2005; 309(5741): 1735–9.
44. Wei SH, Rosen H, Matheu MP, et al. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1228–35.
45. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for MS: Natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 510–8.
46. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(12 Suppl 6): S15–8.
47. Warnke C, Meyere zu Hörste G, Hartung HP, et al. [Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis.](#) *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 333–40.
48. Linker R and Kieseier BC. Innovative monoclonal antibodies therapies in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(1): 43–52.
49. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, et al. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139(3): 390–5.
50. Chen XL, Dodd G, Thomas S, et al. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(5): H1862–70.
51. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236(2): 313–22.
52. Venugopal R and Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 1998; 17(24): 3145–56.
53. Loewe R, Pillinger M, de Martin R, et al. Dimethylfumarate inhibits tumor-necrosis-factor-induced CD62E expression in an NF-kappa B-dependent manner. *J Invest Dermatol* 2001; 117(6): 1363–8.
54. Wegner C, Pfortner R, Bruck W. Laquinimod rescue therapy in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2010; 16: S41–196. Abstract P251.

55. Wong J, Gomes T, Mamdani M, *et al.* Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(3): 429–33.
56. Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. Objective adherence monitoring in MS: initial validation and association with self-report. *Mult Scler* 2010; 16(1): 112–20.
57. Kendrew P, Ward F, Buick D, *et al.* Satisfaction with information and its relationship with adherence in patients with chronic pain. *Int J Pharm Pract* 2001; 9(Suppl): 5.
58. Ross AP. Tolerability, adherence, and patient outcomes. *Neurology* 2008; 71(24 Suppl 3): S21–3. [Abstract](#)
59. Elwyn G, Edwards A, Britten N. 'Doing Prescribing': how clinicians work differently for better, safer care. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 1: i33–6
60. Munschauer FE and Weinstock-Guttman B (2005) Importance of adherence to and persistence with prescribed treatments in patients with Multiple Sclerosis. Available: www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html.
61. Burgess M. The use of interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis and the MS nurses' role. *Bri J Neurosci Nurs* 2005; 1(3): 132–8
62. http://www.rebismart.com/en/patient_services/patient_services.html
63. Willis H, Webster J, Larkin AM, Parkes L. An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 843–51.
64. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence long term. *Medscape J Med.* 2008;10:225. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/579961>
65. Brandes DW, Callender T, Lathi E, *et al.* A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1): 77–92.
66. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, *et al.* Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156–62.
67. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11 Suppl 5): S35–41.
68. Filipi M, Beavin J, Brillante R, *et al.* Nurses' Perspective on Approaches to Limit Flu-Like Symptoms during Interferon Therapy for Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2014; 16: 55–60.
69. Remington G, Rodriguez Y, Logan D, *et al.* Facilitating Medication Adherence in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2013; 15(1): 36–45.
70. Calabresi P, Kieisier B, Arnold D, *et al.* Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13 (7): 657–665.
71. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. [Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review.](#) *Arch Int Med* 2002; 162(19): 2161–9.
72. Durelli L, Verdun E, Barbero P, *et al.* [Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study \(INCOMIN\).](#) *Lancet* 2002; 359(9316):1453–60.
73. Schwald SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicentre, randomised, assessor-blinded comparison of low dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031–48
74. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, *et al.* 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–97.
75. Mikol DD, Berkhof F, Cheng P, *et al.* REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis; a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–14.

76. Brochet B, Lemaire G, Beddiaf A, et al. Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis (MS) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(6–7): 735–40.
77. Kozubski W. Autoinjector improves injection-related tolerability issues in patients with multiple sclerosis – exploring the new Extavijet™ 30G system for the injection of interferon beta-1b. *Eur Neurol Rev* 2010; 5(2): 77–81
78. Ebers G *et al.* Presented at 58th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 2006; San Diego, CA.
79. Goodin DS *et al.* Presented at 131st ANA Annual Meeting, October 2006; Chicago, IL.
80. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–97.
81. Betaferon SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1809/SPC/Betaferon> (Date accessed January 25th, 2012).
82. Extavia SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21659/SPC/Extavia/> (Date accessed January 25th, 2012).
83. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, *et al.* Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–10.
84. Avonex SmPC. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516>
85. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 379–96.
86. van Beers MM, Jiskoot W, Schellekens H. On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30(10): 767–75.
87. Fox E, Green B, Markowitz C, *et al.* The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014; 14:73
88. Lublin F, Cofield S, Cutter G, *et al.* Randomized study comparing interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3): 327–40.
89. Copaxone SmPC.
90. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, *et al.* Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004; 31(1): 58–63.
91. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91–101.
92. Aktas O, Küry P, Kieseier B, *et al.* Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7): 373–82.
93. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, *et al.* Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(5): 403–10.
94. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
95. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
96. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–9.
97. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402–9.
98. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
99. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, *et al.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–80.

100. Ward-Abel N, Vernon K, Warner R. An exciting era of treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Br J Neuroscience Nursing* 2014; 10 (1): 21–28.
101. Fox R, Cree B, De Seze J, *et al.* MS disease activity in RESTORE: A randomized, 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.
102. Hartung HP, Gonsette R, König N, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–25.
103. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461–74.
104. Mitoxantrone
SmPC. [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+\(Mitozantrone\)+2+mg+ml+Sterile+Conc+entrate](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+(Mitozantrone)+2+mg+ml+Sterile+Conc+entrate) (accessed 23rd January 2012).
105. Novantrone US prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf (Accessed 23rd January 2012).
106. LePage E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17(7): 867–75.
107. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293–1303.
108. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Vermersch *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3):247–56.
109. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L, *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-16.
110. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, *et al.* Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(10):977–86.
111. Gold R, Kappos L, Arnold D, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098–107.
112. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
113. Hutchinson M, Fox R, Havrodova E, *et al.* Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4):613–27.
114. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>
115. Dimethyl fumarate SmPC <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28593/SPC/Tecfidera+120mg+gastro-resistant+hard+capsules/>
116. Cohen J, Coles A, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–28.
117. Coles A, Twyman C, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829–39.
118. Krieger S, *et al.* Alemtuzumab is efficacious in highly-active RRMS patients in CARE-MS II. *CMSC-ACRIMS 2013; Abstract DX01*.
119. Caon C, Meyer C, Mayer L, Shelton Smith M. Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis and Impact on Nursing Role. *Int J MS Care* 2013; 15(4): 159–168.
120. Nicholas R, Giannetti P, Alsanousi A, *et al.* Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 255–74.
121. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, *et al.* New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343–66.
122. Baum HM, Rothschild BB. Multiple sclerosis and mobility restriction. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64(12): 591–6.

123. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 229–39.
124. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, et al. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 493–500.
125. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 28(12): 1043–57.
126. Dunn J. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10(4): 433–40.
127. Souza A, Kelleher A, Cooper R, et al. Multiple sclerosis and mobility-related technology: systematic review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(3): 213–23.
128. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 494–502.
129. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 732–8.
130. Fampyra Sm PC <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25003/SPC/Fampyra+10+mg+prolonged-release+tablets/> - Accessed January 14th, 2012).
131. Hayes 2012
132. Judge SI and Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: Neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 2006; 111(1): 224–59.
133. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(3): 186–9.
134. Schapiro RT and Langer SL. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994; 7(3): 229–33.
135. Baclofen Sm PC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23850>
136. Tizanidine Sm PC. Actavis Pharma <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24095/SPC/Tizanidine+2mg+Tablets> – Date accessed January 14th, 2012.
137. Paisley S, Beard S, Hunn A, et al. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8(4): 319–29.
138. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122–31.
139. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind randomized placebo-controlled parallel-group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32(5): 451–9.
140. Edgely K, Sullivan M, Deboux E. A survey of multiple sclerosis: part 2. Determinants of employment status. *Can J Rehab* 1991; 4: 127–32.
141. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 207–16.
142. Tsang BK and Macdonell R. Multiple sclerosis - diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician* 2011; 40(12): 948–55.
143. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45(11): 1956–61.
144. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249(8): 983–7.
145. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–83.
146. Lange R, Volkmer M, Heesen C, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256(4): 645–50.

147. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, *et al.* Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7): 1139–43.
148. Möller F, Poettgen J, Broemel F, *et al.* HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(8): 1002–9.
149. Foster HE Jr. Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR* 2002; 21: Spring.
150. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol.* 1999; 161(3): 743–57.
151. Rosenberg MT and Dmochowski RR. Overactive bladder: Evaluation and management in primary care. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(2): 149–56.
152. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, *et al.* Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD004193.
153. Staskin DR and MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: The issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006; 119(3 Suppl 1): 9–15.
154. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri A, *et al.* long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010; 183(1): 234–40.
155. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, *et al.* Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn* 2011; 30(6): 306–11.
156. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, *et al.* Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55(1): 100–19.
157. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, *et al.* Efficacy of botulinum-A-toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(2): 110–5.
158. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, *et al.* The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J Urol.* 2010; 184(3): 1011–6.
159. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, *et al.* Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 642–8.
160. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *et al.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.
161. Preziosi G and Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(4): 417–23.
162. Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Neuromodulation for functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 545–53.
163. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, *et al.* The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1131–36.
164. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, *et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6): 418–27.
165. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, *et al.* Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain* 1994; 117(Pt 6): 1303–10.
166. NCCCC (National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Multiple sclerosis; National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/409ed7a2-ae44-472f-ba3bab7164229493>
167. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, *et al.* Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60(2): 77–9.
168. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7(6): 2192–200.
169. Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4 Suppl): S19–24.

170. Lúcio AC, D'Ancona CA, Lopes MH, Perissinotto MC, Damasceno BP. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13): 1761–8.
171. [Giordano A, Granella F, Lugaresi A, et al.](#) Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 86-91.
172. Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, et al. [A Large-Scale Study of Anxiety and Depression in People with Multiple Sclerosis: A Survey via the Web Portal of the UK MS Register](#). *PLoS One* 2012; 7(7): e41910. Epub 2012 Jul 30.
173. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17(1): 23–9.
174. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 187–94.
175. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63(9): 1579–85.
176. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009; 72(19): 1630–3
177. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, et al. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(4): 476–81.
178. Solaro C, Tanganelli P, Messmer Uccelli M. Pharmacological treatment of pain in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1165–74.
179. Lyrica SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/14651/SPC/Lyrica+Capsules/>
180. Pöhlmann W and Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 291–342.
181. Tegretol
SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1328/SPC/Tegretol+Chewtabs+100mg%2c+200mg%2c+Tegretol+Tablets+100mg%2c+200mg%2c+400mg/> (Accessed 18-Jan 2012).
182. Keppra
SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16231/SPC/Keppra+250%2c500%2c750+and+1000+mg+filmcoated+Tablets%2c+100+mg+ml+oral+solution+and+100+mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/> (Date accessed 18th Jan 2012).
183. Lamictal SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4228>
184. Kassirer M. Multiple Sclerosis and Pain: A Medical Focus. *Int J MS Care* 2000; 2(3): 30–34.
185. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12(9 Suppl): S269–78.
186. Yadav V, Shinto L, Bourdette B. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 381–95.
187. Kochs L, Wegener S, Sühnel A, Voigt K, Zettl UK. [The use of complementary and alternative medicine in patients with multiple sclerosis: A longitudinal study](#). *Complement Ther Med* 2014; 22
188. Masullo L, Papas MA, Cotugna N, Baker S, Mahoney L, Trabulsi J. Complementary and Alternative Medicine Use and Nutrient Intake Among Individuals with Multiple Sclerosis in the United States. *J Community Health* 2014 Jul 1. [Epub ahead of print]
189. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD000448.
190. Yadav V, Bever C, Bowen J, et al. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82; 1083–1092.