

Miljøets betydning ved multippel sklerose

BAKGRUNN Epidemiologiske studier tyder på at miljøfaktorer spiller en betydelig rolle for utviklingen av multippel sklerose. Vi gir her en oppdatering om miljøets betydning for sykdomsrisiko og sykdomsforløp.

KUNNSKAPSRUNNLAG Vi har gjort litteratursøk i PubMed med søkeordet «multiple sclerosis» kombinert med «environment» samt aktuelle miljøfaktorer.

RESULTATER Det er overveiende sannsynlig at et samspill mellom genetiske og miljømessige faktorer avgjør hvem som utvikler multippel sklerose. Epstein-Barr-virusinfeksjon, røyking og lave nivåer av vitamin D er de miljøfaktorene som har vist sterkest og mest konsistent assosiasjon med utvikling av sykdommen. Lavt vitamin D-nivå er også forbundet med høy sykdomsaktivitet. Andre aktuelle risikofaktorer er overvekt og høyt saltinntak.

FORTOLKNING Selv om man i epidemiologiske studier har identifisert en rekke potensielle etiologiske miljøfaktorer og betydningen av disse støttes av eksperimentelle studier, er det fortsatt ikke tilstrekkelige holdepunkter for å fastslå at de spiller en kausal rolle.

Forekomsten av multippel sklerose er økende, og det er beregnet at om lag 10 000 mennesker i Norge har sykdommen (1). Multippel sklerose reduserer livslengden med 5–10 år og er en hyppig årsak til neurologisk invaliditet. Til tross for bedret behandling er det derfor fortsatt behov for kunnskap som kan bidra til å forebygge sykdommen.

Forskning innen epidemiologi, genetik og immunologi har gitt økt innsikt i hvilke faktorer som kan forårsake multippel sklerose. Målet med denne artikkelen er å drøfte miljøets betydning for sykdomsrisiko og sykdomsprogrediering.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen bygger på utvalgte engelskspråklige original- og oversiktsartikler, identifisert ved litteratursøk i PubMed med søkeordet «multiple sclerosis» kombinert med «environment» (1 523 treff), «vitamin D» (760 treff), «EBV» (317 treff), «Epstein-Barr virus» (544 treff), «smoking» (336 treff), «nicotine» (21 treff), «cotinine» (5 treff), «vitamin A» (47 treff), «retinol» (53 treff), «sodium» (398 treff), «body mass» (188 treff) og «obesity» (139 treff). Søket ble avsluttet i september 2014.

Vårt samlede kunnskapsgrunnlag er bygd opp gjennom flere års interesse og arbeid på området. Overskrifter og sammendrag er gjennomgått, og et flertall av artiklene er vurdert i fulltekst. For vurdering av epidemiologisk evidens har vi særlig lagt vekt på prospektive kohortstudier og store pasientkontroll-studier. Ved vurdering av betydning for sykdomsforløpet har vi vektlagt intervensjonsstudier og observasjonelle studier ut fra metodologisk kvalitet.

Vi har lagt vekt på systematiske oversikter over behandlingseffekter og vurdert originalartiklene som disse bygger på. Der hvor

kliniske studier er oppsummert i metodologisk gode systematiske oversikter, er sistnevnte valgt som referanse. For virkningsmekanismer er studier med humane data prioritert samt in vivo-studier i dyremodeller som vi mener er særlig relevante.

Arv og miljø

Arvbarhet er et mål på andelen av variasjon i en egenskap i en populasjon som skyldes genetisk variasjon. Arvbarheten for multippel sklerose varierer i studier mellom 25 % og 76 % (2). Store genomvide assosiasjonsstudier har avdekket at variasjon i mer enn 100 gener bidrar til sykdomsrisikoen (3). Det er imidlertid vist at det er en beskjeden risikoøkning når det gjelder hver enkelt kjent genvariant eller miljøfaktor. Mange argumenterer derfor for at det må være interaksjoner mellom gener og miljøfaktorer (4).

Det er for eksempel vist at røyking og overvekt har størst betydning for risikoen for multippel sklerose hos bærere av HLA-gener som disponerer for sykdommen (5, 6). HLA-genene spiller en viktig rolle i immunforsvaret, og et slikt funn kan tyde på at overvekt og røyking øker risikoen gjennom å påvirke immunsystemet. Én mulig forbindelse mellom gener og miljø er epigenetik, der miljøfaktorer påvirker genuttrykket uten å endre nukleotidsekvensen i DNA-strengen.

Biologiske søsken til personer med multippel sklerose har økt sykdomsrisiko, mens adopterte søsken har samme risiko som resten av befolkningen (7). Dette indikerer at miljøfaktorene ved multippel sklerose ikke selektivt rammer de som blir syke, men er utbredt der sykdommen er vanlig. Slike faktorer kan være vanskelige å oppdage, fordi de fleste som ikke blir syke også har vært eksponert.

Kristin Ingeleiv Løken-Amsrud
kristin.ingeleiv.loken@gmail.com
Neurologisk avdeling
Sykehuset Innlandet Lillehammer

Andreas Lossius
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Øivind Torkildsen
Neurologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
KG Jebsen senter for MS-forskning
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Trygve Holmøy
Neuroklinikken
Akershus universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Forekomsten av multippel sklerose er økende, både i Norge og i de fleste vestlige land

Økningen skyldes sannsynligvis endret eksponering for miljøfaktorer

Epstein-Barr-virus, røyking og mangel på vitamin D er de miljøfaktorene som er sterkest assosiert med risiko for å utvikle sykdommen

Utbredelse

Prevalensen av multipel sklerose er lav rundt ekvator og øker med økende breddegrad, også etter justering for den sterkeste genetiske risikofaktoren for sykdommen – HLA-DRB1*1501-allelet (8). Data fra Europa (9) og Nord-Amerika (10) tyder imidlertid på at denne gradienten avtar på grunn av økende insidens i sør. Slike epidemiologiske forandringer kan indikere endret eksponering for miljøfaktorer. Et annet eksempel på dette er en økning av andelen kvinner som får multipel sklerose (11).

I studier fra ulike land har man funnet at de som er født om våren, har litt høyere risiko for multipel sklerose enn de som er født om høsten (12). Dette kan tyde på at miljøfaktorene virker svært tidlig i livet og er relatert til årstid, slik som infeksjonssykdommer og sollys. Disse studiene er blitt kritisert for at man ikke har justert for fødselsår og fødested (13). Vi fant imidlertid fortsatt signifikant overhyppighet av fødselstidspunkt i april hos pasienter med multipel sklerose etter justering for disse faktorene (14).

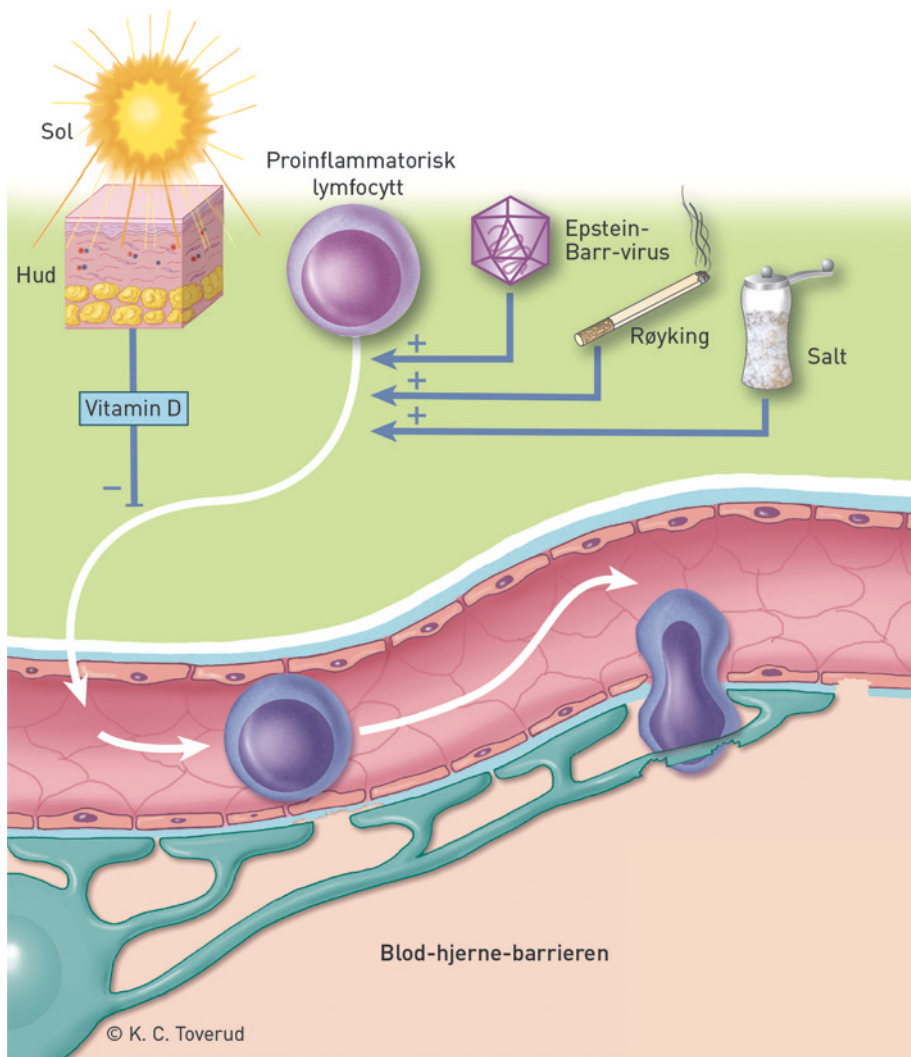
Studier har vist at migrasjon fra områder med høy til lav forekomst er forbundet med redusert sykdomsrisiko (15), særlig dersom flyttingen skjer i barndommen og tidlige ungdomsår. Migranter som returnerte til de vestindiske øyer etter å ha bodd i Frankrike, hadde økt sykdomsrisiko, spesielt hvis de returnerte før fylte 15 år (16). Tilsvarende viste en studie i Oslo at multipel sklerose var hyppigere hos innvandrere fra Midtøsten og Asia enn det sykdomsforekomsten i disse landene skulle tilsi (17). Selv om slike studier er beheftet med usikkerhetsmomenter knyttet til forskjeller i diagnostikk og at emigranter utgjør en selektert gruppe, tyder migrasjonsstudiene samlet på betydningen av miljøfaktorer tidlig i livet.

Utvalgte miljøfaktorer

Epstein-Barr-virus

Til tross for at gjennomgått Epstein-Barr-virusinfeksjon er meget vanlig i den generelle voksne befolkningen (90–95%), er dette viruset sterkt assosiert med utvikling av multipel sklerose (18). Tilnærmet alle voksne pasienter med sykdommen har gjennomgått en slik virusinfeksjon, og en prospektiv studie viste at dette skjer før debut av symptomer på multipel sklerose (19). Gjennomgått infeksjon øker også risikoen for multipel sklerose hos barn, men ikke alle barn med sykdommen er seropositive for Epstein-Barr-virus (20). Infeksjonen er derfor neppe nødvendig for å utvikle multipel sklerose.

To forhold tyder på at ungdomsårene er den viktigste sårbarhetsperioden for Epstein-Barr-viruseksponering: I områder hvor pri-



Figur 1 En forenklet oversikt over Epstein-Barr-virus, røyking og vitamin D som miljøfaktorer ved utviklingen av multipel sklerose. Mulige mekanismer: Sykdomsprosessen drives av migrasjon av proinflammatoriske lymfocytter (T- og B-celler) til hjernen og ryggmarg (markert med pil). Epstein-Barr-virus og røyking aktiverer proinflammatoriske lymfocytter og bidrar dermed til økt migrasjon av slike celler til hjernen. Vitamin D hemmer migrasjon av lymfocytter til hjernen ved å stimulere regulatoriske T-celler. Ved overvekt akkumuleres vitamin D i fettvevet, slik at det blir lavere nivåer tilgjengelig for immunsystemet

mær infeksjon skjer tidlig, er forekomsten av multipel sklerose lav, og infeksøs mononukleose, som skyldes primær Epstein-Barr-virusinfeksjon i ungdomsårene, dobler risikoen for multipel sklerose (18).

Mulige mekanismer for Epstein-Barr-virusinfeksjon ved multipel sklerose inkluderer immunologisk kryssreaksjon, at viruset beskytter autoreaktive B-celler mot apoptose samt aktivering av autoreaktive T-celler ved overskytende immunreaksjoner mot Epstein-Barr-virus (18). I tråd med en immunologisk mekanisme ser det ut til at T-celler rettet mot viruset akkumuleres i spinalvæsken hos personer med multipel sklerose (21). I to studier fant man Epstein-Barr-virusinfiserte B-celler i hjernevev fra avdøde som hadde hatt multipel sklerose (22, 23). Imidlertid har dette vært vanskelig å reprodusere (24), og

det ser heller ikke ut til å være spesifikt for multipel sklerose (23).

Røyking

En rekke epidemiologiske studier tyder på at røyking dobler risikoen for multipel sklerose (25), med en dose-respons-sammenheng for kumulativ røykedose (26). Økningen i sykdomsrisiko er også bekreftet ved at forhøyede nivåer av kotinin (en surrogatmarkør for nikotin) ble målt i blodprøver tatt før utvikling av multipel sklerose (27). Nikotin per se er imidlertid neppe en viktig patogen faktor, da bruk av snus ikke ser ut til å øke risikoen (28) og fordi nikotin beskytter mot utvikling av multipel sklerose-liknende sykdom hos mus (29). Sårbarhetsperioden for røyking er ikke avklart. I en studie var det ingen alderspåvirkning (26), mens en

Tabell 1 Foreslåtte miljøfaktorer ved multipel sklerose. Holdepunkter for årsakssammenheng vurdert ut fra momenter foreslått av Hill (53) (se ramme 1). Etter forfatterens vurdering: +: Gjennomførte studier forenlig med Hills synspunkt. -: Ikke tilstrekkelig holdepunkt fra gjennomførte studier eller ingen tilgjengelige studier

Hill	Epstein-Barr-virus	Røyking	Vitamin D	Overvekt	Vitamin A	Saltinntak
Styrke	+	-	-	-	-	-
Konsistens	+	+	+	+	-	-
Tidssammenheng ¹	+	+	+	+	-	-
Biologisk gradient	-	+	+	-	-	-
Biologisk rasjonale	+	+	+	+	+	+
Koherens	+	+	+	+	+	+
Randomisert studie	-	-	-	-	-	-

¹ Vurdering av tidssammenheng er basert på prospektive studier, men tidssammenheng er vanskelig å vurdere ved multipel sklerose fordi man ikke vet når den biologiske sykdomsprosessen starter

annen indikerte økt sårbarhet i ungdomsår/ung voksen alder (27).

Effekten av røyking på sykdomsaktiviteten er ikke klar. Det er rapportert at røyking er forbundet med hurtigere overgang fra første symptom til sikker multipel sklerose (30), raskere funksjonsnedsettelse (31) og økt sykdomsaktivitet målt med MR-undersøkelse (32). En metaanalyse viste imidlertid kun grensesignifikant assosiasjon til sykdomsprogrediering (25).

Mulige mekanismer for røyking inkluderer toksisk effekt på nevroner og oligodendrocytter og aktivering av encefalitogene lymfocytter i lungene (33).

Vitamin D

Hypotesen om at det er en sammenheng mellom vitamin D og multipel sklerose stammer fra observasjonen om et inverst forhold mellom sykdomsforekomst og sollysets intensitet (34). Vitamin D-hypotesen støttes av en rekke in vitro-studier og dyremodellstudier, som har vist at aktivt vitamin D (1,25-dihydroksyvitamin D/kalsitriol) induserer antiinflammatoriske immunceller, inkludert regulatoriske T-celler (35).

En prospektiv helseundersøkelse blant amerikanske sykepleiere viste at hos dem som tok kosttilskudd med over 400 internasjonale enheter (IE) vitamin D per dag, var risikoen for multipel sklerose 40% lavere enn hos dem som ikke brukte tilskudd (36). I en annen stor prospektiv amerikansk helseundersøkelse hadde den ferdelen av deltakerne som hadde høyest vitamin D-nivå (> 99 nmol/l) 60% lavere risiko for multipel sklerose enn de med lavest nivå (< 63 nmol/l) (37). Tilsvarende resultater er funnet i Sverige (38).

Prospektive studier tyder også på at økende nivåer av vitamin D er forbundet med

lav risiko for sykdomsattakk (39) og lav sykdomsaktivitet vist ved MR-undersøkelse (40) samt lavere risiko for utvikling av multipel sklerose etter første kliniske tegn på demyeliniserende sykdom (41).

Andre faktorer

Sollys kan ha immunmodulerende egenskaper uavhengig av vitamin D (42). Epidemiologiske studier indikerer at liten soleksponering kan være en selvstendig risikofaktor for multipel sklerose (43–45). Det er derfor vanskelig å avgrense effekten av vitamin D fra andre effekter av sollyset.

Som for andre immunmedierte sykdommer er det foreslått at tidlig eksponering for mange mikrober beskytter mot utvikling av multipel sklerose senere i livet. Denne såkalte hygienehypotesen er forenlig med at insidensen av sykdommen er lavere i utviklingsland enn i land med bedre sosioøkonomiske forhold (46), men dette er det vanskelig å verifisere i studier.

Overvekt før voksen alder er assosiert med økt risiko for multipel sklerose (47, 48). Overvekt medfører både lavere sirkulerende vitamin D-verdier på grunn av økt distribusjon i fettvevet og høyere serumnivåer av proinflammatoriske cytokiner (særlig interleukin-6 og tumornekrosefaktor-alfa), som begge kan tenkes å bidra til den økte risikoen.

Vitamin A har immunregulerende egenskaper som kan være relevante ved multipel sklerose. En prospektiv studie viste at intermediære nivåer av retinolbindende protein (surrogatmarkør for vitamin A) var assosiert med lav sykdomsrisiko (49). Vi fant at økende nivåer av retinol var assosiert med lav risiko for sykdomsaktivitet vist ved MR-undersøkelse (50).

RAMME 1

Epidemiologen sir Austin Bradford Hill foreslo i 1965 å vektlegge følgende momenter ved vurdering av årsakssammenheng (53)

- Assosiasjonens styrke – en svak assosiasjon utelukker ikke kausal sammenheng, men jo sterkere assosiasjon, desto mer sannsynlig er en årsakssammenheng
- Konsistens – sammenfallende funn i ulike populasjoner ut fra ulike studiedesigner i ulike situasjoner
- Spesifisitet – årsakssammenheng er mer sannsynlig hvis en bestemt eksposisjon gir ett spesifikt utfall, hvilket innen medisinen er svært sjelden¹
- Tidssammenheng – eksposisjon må ha forekommet før sykdomsprosessen starter
- Biologisk gradient – økende grad av eksponering gir økende insidens av eller risiko for sykdom eller raskere sykdomsutvikling og vice versa ved inverse assosiasjoner
- Biologisk rasjonale – en biologisk plausibel sammenheng øker sannsynligheten for kausal sammenheng. Imidlertid vil dette momentet begrenses av den til enhver tid etablerte kunnskap
- Koherens – en eventuell årsakssammenheng skal ikke stå i motsetning til etablert kunnskap. Sammenfallende funn i epidemiologiske studier og laboratorieforskning styrker antakelsen om årsakssammenheng
- Eksperiment – utvikles sykdom etter tilføring av eksponeringsfaktoren eller forhindres sykdom etter fjerning av eksposisjonen? I vår situasjon vil eksperimentet være en (randomisert) klinisk studie
- Analogi – liknende effekt av liknende eksponeringsfaktorer¹

¹ Momentene spesifisitet og analogi vektlegges av mange i mindre grad, så også av sir Austin Bradford Hill.

Det ble nylig vist at mus som spiste mye salt, utviklet en mer aggressiv multipel sklerose-liknende sykdom enn mus som fikk lite salt (51) samt at pasienter med multipel sklerose med høyt saltinntak hadde betydelig høyere sykdomsaktivitet enn pasienter med lavt inntak (52). Høyt saltinntak hos mus stimulerte Th17-celler, som er involvert i flere autoimmune sykdommer (51).

Diskusjon

Assosiasjon er ikke ensbetydende med kausalitet. I tabell 1 er elementer som taler for kausalitet for foreslåtte miljøfaktorer sammenfattet, vurdert ut fra et sett av momenter som ofte brukes for dette formålet (ramme 1) (53).

Det mest tungtveiende momentet – effekt på sykdomsrisiko i en randomisert studie – er ikke testet for noen miljøfaktor når det gjelder multipel sklerose. Primærprofylakse er komplisert fordi sykdommen er sjelden og multifaktoriell og fordi det sannsynligvis kan gå svært lang tid mellom eksponering og symptomdebut. Mens tiltak mot røyking vil være utelukkende helsefremmende, vil tiltak rettet mot Epstein-Barr-virus og vitamin D også kunne ha utilsiktede negative helseeffekter og i studier kreve svært store grupper og lang oppfølgingstid med både positive og negative utfallsmål. Ut fra konsistente funn i epidemiologiske og eksperimentelle studier mener likevel enkelte epidemiologer at Epstein-Barr-virus, vitamin D og røyking er kausale faktorer (54).

Det er betydelig interesse for vitamin D som sekundærprofylakse ved multipel sklerose. Flere pilotstudier uten tilstrekkelig styrke til å avklare sammenheng mellom intervensjon og endepunkt er utført, og i en metaanalyse ble det nylig konkludert med at høydose vitamin D-tilskudd ikke har noen effekt på sykdomsaktiviteten (55).

I henhold til dagens kunnskap vil vi ikke anbefale store doser vitamin D ved multipel sklerose. Pasientene har imidlertid ofte vitamin D-verdier som er suboptimale for beinshelsen – de utvikler tidlig osteopeni og har økt risiko for beinbrudd (56, 57). I gjentatte målinger av vitamin D-nivå hos 88 norske personer med sykdommen fant vi at de fleste hadde serumnivåer under offisielle anbefalinger (50 nmol/l) gjennom store deler av året (58).

Ut fra det som er kjent om effekten av tilskudd på serumnivået, har vi beregnet at et moderat tilskudd av 800 IE (20 µg) vitamin D₃ daglig ville gitt nesten alle et akseptabelt nivå (> 50 nmol/l) hele året og et nivå som er assosiert med lav sykdomsaktivitet (75–125 nmol/l) mesteparten av året (58). Vi vil derfor anbefale tilskudd av om lag 800 IE til personer med multipel sklerose. Alternativt kan konsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D i serum måles og nivåer mellom 75 nmol/l og 125 nmol/l tilstrebes.

Kristin Ingeleiv Løken-Amsrud (f. 1979)

har en ph.d.-grad på emnet fettløselige vitaminer og multipel sklerose. Hun er lege i spesialisering og forsker. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Andreas Lossius (f. 1979)

har en ph.d.-grad på emnet miljøfaktorer ved multipel sklerose. Han har en postdoktorstilling. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Øivind Torkildsen (f. 1979)

er ph.d., postdoktor, lege i spesialisering og professor. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Trygve Holmøy (f. 1960)

er spesialist i nevrologi og overlege. Han er også professor og klinikkleder. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF et al. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* 2014; 20: 1780–2.
- Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009; 15: 661–7.
- Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013; 45: 1353–60.
- Lin R, Charlesworth J, van der Mei I et al. The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2012; 12: 279–88.
- Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82: 865–72.
- Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 653–64.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995; 377: 150–1.
- Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1132–41.
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci* 2011; 311: 58–63.
- Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711–8.
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520–32.
- Ramagopalan SVD, Link J, Byrnes JKP et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 2107–11.
- Fiddes B, Wason J, Kempainen A et al. Confounding underlies the apparent month of birth effect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 714–20.
- Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E et al. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 141–4.
- Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 425–48.
- Cabre P, Signate A, Olindo S et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005; 128: 2899–910.
- Smestad C, Sandvik L, Holmøy T et al. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J Neurol* 2008; 255: 49–55.
- Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø et al. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis – association and causation. *Viruses* 2012; 4: 3701–30.
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 824–30.
- Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 436–45.
- Lossius A, Johansen JN, Vartdal F et al. High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis reveals intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8+ T cells. *Eur J Immunol* 2014; 44: 3439–52.
- Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007; 204: 2899–912.
- Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 2012; 78: 15–23.
- Torkildsen Ø, Stansberg C, Angelskår SM et al. Upregulation of immunoglobulin-related genes in cortical sections from multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2010; 20: 720–9.
- Handel AE, Williamson AJ, Disanto G et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6: e16149.
- Hedström AK, Hillert J, Olsson T et al. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 867–74.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1022–7.
- Hedström AK, Hillert J, Olsson T et al. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1009–13.
- Naddafi F, Reza Haidari M, Azizi G et al. Novel therapeutic approach by nicotine in experimental model of multiple sclerosis. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10: 20–5.
- Di Pauli F, Reindl M, Ehling R et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1026–30.
- Manouchehrinia A, Tench CR, Macted J et al. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 2013; 136: 2298–304.
- Healy BC, Ali EN, Guttman CR et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 858–64.
- Odoardi F, Sie C, Strey K et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature* 2012; 488: 675–9.
- Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (a viewpoint) Part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud* 1974; 6: 19–27.
- Smolders J, Damoiseaux J. Vitamin D as a T-cell modulator in multiple sclerosis. *Vitam Horm* 2011; 86: 401–28.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–5.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–8.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 2140–5.
- Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 193–203.
- Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72: 234–40.
- Ascherio A, Munger KL, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71: 306–14.
- Becklund BR, Severson KS, Vang SV et al. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6418–23.

43. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. *Eur J Neurol* 2012; 19: 955–62.
44. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76: 540–8.
45. Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B et al. Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1075–81.
46. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 85–9.
47. Munger KL, Bentzen J, Laursen B et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler* 2013; 19: 1323–9.
48. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80: 548–52.
49. Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin A and systemic inflammation as protective factors in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1046–51.
50. Løken-Amsrud KI, Myhr KM, Bakke SJ et al. Retinol levels are associated with magnetic resonance imaging outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 451–7.
51. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496: 518–22.
52. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 26–31.
53. Hill AB. The Environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295–300.
54. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013; 13 [suppl]: 3–9.
55. James E, Dobson R, Kuhle J et al. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler* 2013; 19: 1571–9.
56. Moen SM, Celius EG, Sandvik L et al. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 77: 151–7.
57. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology* 2012; 78: 1967–73.
58. Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr KM et al. Vitamin D supplementation and monitoring in multiple sclerosis: who, when and where. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012; 126: 63–9.

Mottatt 11.6. 2014, første revisjon innsendt 27.6. 2014, godkjent 12.3. 2015. Redaktør: Trine B. Haugen.

Spiriva «Boehringer Ingelheim»
Antikolinergikum. ATC-nr.: R03B B04 C T
INHALASJONSVEESKE, oppløsning 2,5 µg/dose i RespiMat inhalator. Hver dose inneholder: Tiotropiumbromidmonohydrat tilsv. tiotropium 2,5 µg, benzalkoniumklorid, dinatriumedetat, saltsyre, vann.

Indikasjon: KOLS: Bronkodialerende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Astma:** Tilleggsbehandling til bronkodialerende vedlikeholdskombinasjonen av inhalasjonskortikosteroider (≥800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) og langtidsvirkende beta₂-agonister og som har hatt en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året. **Dosering:** **Voksne:** 2 inhalasjoner (à 2,5 µg) 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag. Anbefalt dosering bør ikke overskrides. Ved astma vil full tytteverdi oppnås etter flere doser. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk ved kols er ikke relevant. Effekt og sikkerhet ved astma og cystisk fibrose er ikke etablert. **Administrering:** Kun til inhalasjon. Inhaleres vha. RespiMat inhalator. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for tiotropiumbromid, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oxitropium, eller for noen av innholdsstoffene i preparatet. **Forsiktighetsregler:** Tiotropiumbromid skal ikke brukes til innledende behandling av akutte episoder av bronkospasme eller for lindring av akutte symptomer. Ved akutte anfallet bør en hurtigvirkende beta₂-agonist benyttes. Bør ikke brukes som (førstelinje) monoterapi ved astma. Astmapasienter må rådes til å fortsette uendret med antiinflammatorisk behandling, dvs. inhalerte kortikosteroider, etter at de har startet med Spiriva inhalasjonsveeske, selv om symptomene deres forbedres. Akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter inhalasjon av preparatet. Brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon. Legemidler som inhaleres kan forårsake inhalasjonsindusert bronkospasme. Spiriva inhalasjonsveeske bør brukes med forsiktighet ved kjent hjertetrytmeforstyrrelse. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤50 ml/minutt) øker plasmakonsentrasjonen når nyrefunksjonen reduseres. Tiotropiumbromid skal derfor kun brukes til disse pasientene hvis den forventede nytten av behandlingen oppveier den potensielle risikoen. Pasientene bør advares mot å få oppløsningen i øynene. Dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen sammen med røde øyne som følger av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i cornea. Hvis symptomer på trangvinkelglaukom skulle oppstå, skal pasienten slutte å bruke tiotropiumbromid og kontakte lege umiddelbart. Munntørhet, som er observert ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid forårsake karies. Tiotropiumbromid skal ikke brukes iver en gang pr. døgn. Preparatet er ikke anbefalt ved cystisk fibrose (CF). Bruk kan øke tegn og symptomer på CF (f.eks. alvorlige bivirkninger, pulmonære eksaserbasjoner, luftveisinfeksjoner). Svimmelhet eller tåkesyn kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Samtidig administrering av tiotropiumbromid og andre antikolinerge legemidler er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke. **Graviditet, amning og fertilitet:** **Graviditet:** Kliniske data er begrenset. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. **Amning:** Ukjent om tiotropium går over i morsmelk. Preparatet anbefales ikke ved amning hvis ikke den forventede nytten av behandlingen oppveier den eventuelle risikoen for det nyfødte barnet. **Fertilitet:** Ingen tilgjengelige data. **Bivirkninger:** Mange av bivirkningene kan tilskrives preparatets antikolinerge egenskaper. **Kols:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Munntørhet. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Forstoppelse, orofaryngeal candidiasis, dysfagi. **Hjerte/kar:** Atrieflimmer, palpitasjoner, takykardi (inkl. supraventrikulær takykardi). **Hud:** Hudutslett, kløe. **Luftveier:** Hoste, epistakse, faryngitt, dysfoni. **Neurologiske:** Svimmelhet, hodepine. **Nyre/urineveier:** Urinretensjon, dysuri. **Sjeldne (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Gastroøsofageal reflukssykdom, karies, gingivitt, glossitt, stomatitt. **Hud:** Angioødem, urticaria, hudinfeksjon/hudsår, tørr hud. **Luftveier:** Bronkospasme, laryngitt. **Nyre/urineveier:** Urinveisinfeksjon. **Øye:** Glaukom, økt intraokulært trykk, tåkesyn. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus, kvalme. **Hud:** Analytisk reaksjon, hypersensitivitet (inkl. straksreaksjoner). **Luftveier:** Sinusitt. **Muskel-skjelettsystemet:** Hovne ledd. **Neurologiske:** Søvnløshet. **Stoffskifte/ernæring:** Dehydrering. **Astma:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Munntørhet. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Orofaryngeal candidiasis. **Hjerte/kar:** Palpitasjoner. **Luftveier:** Hoste, faryngitt, dysfoni, bronkospasme. **Neurologiske:** Svimmelhet, hodepine, søvnløshet. **Sjeldne (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Forstoppelse, gingivitt, stomatitt. **Hud:** Hudutslett, kløe, angioødem, urticaria, hypersensitivitet (inkl. straksreaksjoner). **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Dysfagi, gastroøsofageal reflukssykdom, karies, glossitt, intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus, kvalme. **Hjerte/kar:** Atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, takykardi. **Hud:** Hudinfeksjon/hudsår, tørr hud, analytisk reaksjon. **Luftveier:** Epistakse, laryngitt, sinusitt. **Muskel-skjelettsystemet:** Hovne ledd. **Nyre/urineveier:** Urinretensjon, dysuri, urinveisinfeksjon. **Stoffskifte/ernæring:** Dehydrering. **Øye:** Glaukom, økt intraokulært trykk, tåkesyn. Økt antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder. **Overdosering/Forgiftning:** Høye doser tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge tegn og symptomer. Akutt forgiftning ved utilsikt oral inntak av tiotropiumbromid inhalasjonsveeske er usannsynlig pga. lav oral biotilgjengelighet. Se Giftnormasjonen anbefalinger R03B B04 side d. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Langtidsvirkende spesifik muskarinreseptorantagonist. **Virkningsmekanisme:** Tiotropiumbromid bindes til de muskarine reseptorene i bronkiens glatte muskulatur, og hemmer de kolinerge effektene (bronkokonstruksjon) av acetylkolin. I luftveiene vises en selektiv, kompetitiv og reversibel antagonisme til M₃-reseptorene, som fører til relaksering. Effekten er doseavhengig og varer i mer enn 24 timer. Den langvarige effekten skyldes sannsynligvis den langsomme frisettningen fra M₃-reseptorene. Tiotropiumbromid er lokalt (bronko-) selektivt ved inhalasjon. Tiotropiumbromid, gitt 1 gang daglig, gir en signifikant bedring i lungefunksjonen (FEV₁ og FVC) innen 30 minutter etter første dose. Ingen tegn til toleranseutvikling er sett ved bruk over en etårsperiode. Dyspné bedres signifikant. En signifikant redusert risiko for eksaserbasjoner er vist. **Absorpsjon:** Ca. 40% av inhalert dose deponeres i lungene. 33% av inhalert dose når systemisk sirkulasjon. Lav absorpsjon fra mage-tarmkanalen (10-15%). Maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 10 minutter. **Proteinbinding:** 72%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum: 32 liter/kg. **Halveringstid:** Den terminale eliminasjonshalveringstiden etter in-

halasjon er 5-6 dager. Total clearance: 880 ml/minutt. **Metabolisme:** Metaboliseres i leveren. Esteren av tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spalting til inaktive metabolitter. Cytokrom P-450 (CYP 2D6 og 3A4) er involvert i metabolismen av en mindre del av dosen. **Utskillelse:** 20-30% via urin, resten via feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Må ikke fryses. Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder. RespiMat inhalator skal kastes etter 3 måneders bruk. **Pakninger og priser:** 60 doser (1 patron + RespiMat inhalator = 1 mnd forbruk) kr 452,00. **Refusjon:** Astma: Refusjon iht. paragrafen 3a i HELFO eller § 5,22 i folketrygdloven; § 3 a: Dersom et legemiddel ikke kan skrives direkte på blå resept etter § 2, kan legen på vegne av bruker søke HELFO om individuell refusjon etter § 3a, § 5,22: Det kan ytes bidrag til dekning av utgifter for legemidler som ikke dekkes pliktmessig etter folketrygdloven § 5-14 (blå resept). **Kols:** Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS (FEV₁ ≤ 65 % av forventet verdi). Refusjonskoder: ICP: R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom ICD: J44. Ånen kronisk obstruktiv lungesykdom ICD: J43 Emfysem. **Vilkår 90:** Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. **Sist endret:** 22.09.2014

Striverdi «Boehringer Ingelheim»
C Adrenergikum. ATC-nr.: R03A C19 ▼
INHALASJONSVEESKE, oppløsning 2,5 µg/dose i RespiMat inhalator. Hver dose inneholder: Olodaterolhydroklorid tilsv. olodaterol 2,5 µg, benzalkoniumklorid, dinatriumedetat, sitronsyre, renset vann.

Indikasjon: Bronkodialerende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering:** **Voksne:** 2 inhalasjoner (à 2,5 µg) 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag. Anbefalt dosering bør ikke overskrides. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk er ikke relevant. **Administrering:** Kun til inhalasjon. Inhaleres vha. RespiMat inhalator. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved astma da effekt og sikkerhet ved langvarig bruk ved astma ikke er undersøkt. Bør ikke brukes til innledende behandling av akutt bronkospasme, f.eks. til behovsbehandling. Akutt hypersensitivitetsreaksjon kan forekomme etter inhalasjon. Legemidler som inhaleres kan forårsake paradoksal bronkospasme som kan være livstruende. Behandlingen må da avbrytes umiddelbart, og alternativ behandling innledes. Bør brukes med forsiktighet ved kjent kardiovaskulær sykdom, særlig iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompenstert hjertesvikt, hjertearytmi, hypertrofiisk obstruktiv kardiomyopati, kjent eller forlenget QT-intervall, hypertensjon og aneurisme. Bør brukes med forsiktighet ved krampesykdom, tyreotoksikose og ved uvanlig sterk respons på sympatomimetiske aminer. Erfaring ved nylig hjerteinfarkt, nylig sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, ustabil eller livstruende hjertearytmi eller paroksysmal takykardi er begrenset, og preparatet bør brukes med forsiktighet. Kan gi klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos enkelte, målt som økning i hjertefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Særlig bør vurderes dersom dette oppstår. Beta₂-agonister kan føre til hypokalemi, som er en potensiell risikofaktor for utvikling av kardiovaskulære bivirkninger. Ved alvorlig kols kan dette forsterkes av hypoksi og samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller diuretika, og øke faren for hjertearytmi. Inhalasjon av høye doser kan føre til økt glukosenivå i plasma. Forsiktighet bør utvises ved planlagte operasjoner der det skal brukes halogenert hydrokarbon som anæstesi, da det er økt risiko for bivirkninger av beta₂-agonister. Svimmelhet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Samtidig administrering av andre adrenerge preparater (alene eller i kombinasjon) kan forsterke bivirkningene av olodaterol. Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke hypokalemisk effekt av olodaterol. Effekten av olodaterol kan hemmes eller blokkeres av beta₁-blokkere (inkl. øyedråper), og bør kun brukes sammen med disse dersom betydelig grunner taler for det. Kardioselektive beta₁-blokkere administrert med forsiktighet bør vurderes i slike tilfeller. Effekten av olodaterol på det kardiovaskulære systemet kan forsterkes av MAO-hemmere, TCA eller andre legemidler som kan forlenge QT-intervall. Samtidig administrering av ketokonazol, en potent P-gp- og CYP-hemmer, eller systemisk eksponering av olodaterol med 70%. Ingen dosejustering er nødvendig. **Graviditet, amning og fertilitet:** **Graviditet:** Kliniske data mangler. **Bruk under graviditet bør unngås.** **Amning:** Ukjent om olodaterol går over i morsmelk. Anbefales ikke ved amning. **Fertilitet:** Ingen data. **Bivirkninger:** **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Utslett. **Infeksjoner:** Nasofaryngitt. **Neurologiske:** Svimmelhet. **Sjeldne (≥1/1000 til <1/100):** **Hjerte/kar:** Hypertensjon. **Muskel-skjelettsystemet:** Leddsmerter. **Bivirkninger rapportert med andre beta₂-agonister:** Takykardi, arytmier, palpitasjoner, myokardial isemi, angina pectoris, hypertensjon, hypotensjon, skjelving, hodepine, nervøstet, søvnløshet, munntørhet, kvalme, muskelkramp, tretthet, sykdomsfølelse, hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Sannsynligvis forsterkning av bivirkninger typiske for beta₂-agonister. **Behandling:** Støttende og symptomatisk. **Alvorlige tilfeller bør innlegges på sykehus.** **Kardioselektive beta₁-blokkere** kan brukes, men med forsiktighet, pga. risiko for bronkospasme. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Selektiv beta₂-agonist. **Virkningsmekanisme:** Aktivering av beta₂-adrenerge reseptorer fører til forhøyet nivå av cAMP, som inducerer bronkieutvidelse ved å relaksere glatt muskulatur i luftveiene. **Absorpsjon:** C_{max} nås innen 10-20 minutter etter inhalasjon. Absolutt biotilgjengelighet er 30%. **Proteinbinding:** Ca. 60% (in vitro). **Fordeling:** **Distribusjonsvolum:** 1110 liter, som tyder på stor vevsdistribusjon. **Halveringstid:** Olodaterol plasmakonsentrasjon etter inhalasjon har en multifasisk nedgang, med en terminal halveringstid på ca. 45 timer. **Metabolisme:** Hovedsakelig ved direkte glukuronidering og O-demytylering, etterfulgt av konjugering. **Utskillelse:** >90% av dosen utskilles innen 5-6 dager etter oral eller i.v. administrering, hovedsakelig i metabolsert form. **Hos friske** utskilles 5-7% av dosen uendret i urin ved steady state. **Oppbevaring og holdbarhet:** Må ikke fryses. Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder. RespiMat inhalator skal kastes etter 3 måneders bruk. **Pakninger og priser:** 60 doser (1 patron + RespiMat inhalator = 1 mnd forbruk) **Refusjon:** Vedlikeholdsbehandling ved symptomer på bronkoobstruksjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Refusjonskoder: ICP: R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom. ICD: J43 Emfysem J44 Ånen kronisk obstruktiv lungesykdom. **Vilkår 90:** Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. - Diagnosen må være verifisert ved spirometri. - Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. **Vilkår 9:** Refusjon ytes kun til pasienter med moderat eller alvorlig KOLS (FEV₁ < 80 % av forventet verdi). **Sist endret:** 04.04.2014