

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Glatiramer Asetat Deneyimi

Experience of Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients

Özlem Taşkapılıoğlu, Aslı Bahar Turan, Murat Albas, Ömer Faruk Turan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Glatiramer asetat (GA), relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında atak sıklığı ve hastalık progresyonu üzerinde olumlu etkiye sahip bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde tedavilerinde GA tercih edilen RRMS hastalarında GA etkinliği ve yan etkilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 1990 ile Aralık 2010 tarihleri arasında kliniğimizde RRMS tanısı konup tedavisinde GA kullanan 114 hastadan, hastalıkla ilgili tüm klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılabilen 71 (48 kadın, 23 erkek) hasta dahil edildi. Tüm hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, şikayetlerin başlangıcı ile tanı, tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süreler, tedavi öncesinde ve sonrasında geçirilen atak sayısı ve genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) skorları, tedavi süresi, yan etki gelişimi, varsa tedavinin kesilme nedeni, önceki ya da sonraki tedavi seçenekleri ile oligoklonal bant (OKB) varlığı kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $41,85 \pm 9,05$ yıl, ortalama GA kullanım süresi 28,73 aydı. GA kullanımı öncesi atak sayısı ortalama $2,30 \pm 1,16$, GA kullanımı sonrası $0,52 \pm 1,24$ idi. 64 (%90,14) hastada atak sayısının GA kullanımı sonrasında azaldığı, 4 (%5,63) hastada değişiklik olmadığı ve 3 (%4,23) hastada atak sayısında artış olduğu saptandı. Hastaların GA başlangıcındaki ortalama EDSS skorları $2,56 \pm 1,46$ iken tedavi sonrasında $2,04 \pm 1,68$ idi. GA kullanımı öncesi EDSS ile saptanan özürüllük düzeyi 3 ve üzeri olan hastalar tüm hastaların %63,4'ü iken, tedavi sonrasında bu oran %50,6 idi. Hastaların %71,8'inde GA ilk, %28,2'sinde ise ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılmıştı. Hastaların yalnızca 8'inde (%11,3) GA tedavisi kesildi. Hastaların yalnızca birinde (%1,4) tedavinin kesilmesini gerektiren ilaç yan etkisi gelişti.

Sonuç: Çalışmamızda; GA'nın RRMS tedavisinde atak sıklığında azalma ve EDSS'de düşüş sağladığı ve iyi bir yan etki profiline sahip olduğu görülmüştür. (*Türk Nöroloji Dergisi* 2012; 18:17-20)

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, relapsing-remitting, immünomodülatör tedavi, glatiramer asetat

Summary

Objective: Glatiramer acetate (GA) has been shown to reduce the number of relapses and improve outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. The aim of this study is to investigate the efficacy and side effects of GA in RRMS patients treated with it.

Material and Method: We retrospectively reviewed all the records of RRMS patients treated with GA in our hospital from January 1990 to December 2010. We evaluated 114 records but 71 patients (48 women, 23 men) were included in the study due to incompleteness in the other records. Demographic characteristics, time from first symptom to diagnosis, time from diagnosis to treatment, number of relapses and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores before and after the treatment, treatment duration, side effects, the other agents used in MS treatment during the disease duration and the presence of oligoclonal bands were recorded.

Results: The mean age of the patients and mean GA treatment duration were 41.85 ± 9.05 years and 28.73 months, respectively. The mean number of relapses before and after the treatment were 2.30 ± 1.16 and 0.52 ± 1.24 respectively. The number of relapses reduced in 64 (90.14%), unchanged in 4 (5.63%) and increased in 3 (4.23%) patients after GA treatment. The mean EDSS scores before and after the treatment were 2.56 ± 1.46 and 2.04 ± 1.68 respectively. Before GA treatment, 63.4% of all patients had EDSS scores three or more. After the treatment 50.6% of all patients had EDSS scores three or more. GA was the first choice immunomodulatory treatment in 71.8% and the second choice in 28.2% of the patients. The treatment discontinued in 8 (11.3%) patients and the reason was the severe side effect in only one patient (1.4%).

Discussion: Glatiramer acetate decreased the number of relapses and EDSS score with tolerable side effects. (*Turkish Journal of Neurology* 2012; 18:17-20)

Key Words: Multiple sclerosis, relapsing-remitting, immunomodulatory therapy, glatiramer acetate

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Dr. Aslı Bahar Turan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 17 40 E-posta: draslibahar@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2011

Giriş

Santral sinir sisteminin kronik, ilerleyici, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalığı olan multipl skleroz (MS), tedavideki önemli gelişmelere rağmen Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik özürüllüğün en sık nedenidir (1,2). Hastaların %85'inde ataklarla seyreden ancak ilerleyen dönemlerde ataklar olmaksızın progresyonun izlendiği bu hastalığın etyolojisi tam bilinmemekle beraber, patogeneğinde immün sistemin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (3). Ataklarla seyreden relapsing-remitting form MS (RRMS)'in tedavisinde etkin bulunan immünomodülatör tedavilerin inflamatuvar aktiviteyi ve kranial magnetik rezonans (MR) görüntülemeye yeni lezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (4). İlk basamak tedavi seçeneği olan interferonların (interferon-beta-1a, interferon-beta-1b) ve glatiramer asetatin (GA, Copolymer 1) oluşturduğu bu grup tedavilerin atak sıklığı ve hastalık progresyonu üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır (2,5).

Dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan GA, 'myelin basic protein' (MBP) yapısındadır (6). Yardımcı T (T-helper) 2 hücrelerini indükleyen bu peptidin aynı zamanda antijen sunan hücreleri modüle ettiği, bu sayede hem doğal hem de kazanılmış immünite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (7,8). RRMS hastalarının dahil edildiği çok merkezli, faz III bir çalışma; günlük 20 mg subkutan uygulama ile atak hızının plaseboya oranla %29 azaldığını gösterirken, diğer bir çalışmada kontrast tutan lezyon sayısında plaseboya oranla %29 azalma olduğu gösterilmiştir (9,10). GA'nın, biriken özürüllük miktarı ve steroid gereksiniminde azalma sağladığı gibi, klinik izole sendrom olgularının kesin MS'e dönüşme sürecini de uzattığı saptanmıştır (11-13). PreCISE çalışmasında GA alan hastalarda yeni oluşan T2 ağırlıklı lezyonlarda %58'lik azalma saptanmış, yeni T1 kontrastlı lezyon ve T1 hipointens lezyon sayısında da azalma gösterilmiştir (14).

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde RRMS tanısı ile izlenen, tedavilerinde GA tercih edilen olguların incelenmesi ve bunun sonucunda GA etkinlik ve yan etkilerinin tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; açık, kontrolsüz, karşılaştırmaz, randomize olmayan, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Ocak 1990 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde RRMS tanıları alan, yatarak ya da ayaktan izlem ve tedavisi yapılan, hastalık seyri sırasında tedavilerinde GA tercih edilen 114 hastadan 71'i dahil edildi. Klinik ve laboratuvar verilerinde eksiklik olan 43 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı konduğunda ve tedavi başlangıcındaki ortalama yaşları ile cinsiyeti içeren demografik özellikleri belirlendi. Her hasta için toplam 16 değişken kaydedildi. Şikayetlerin başlangıcı ile tanı, tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süreler, tedavi öncesinde ve sonrasında geçirilen atak sayısı ve genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS), tedavi süresi, yan etki gelişimi, varsa tedavinin kesilme nedeni, önceki ya da sonraki tedavi seçenekleri ile oligoklonal bant (OKB) varlığı değerlendirildi.

Multipl skleroz tanı kriterlerini karşılayan hastalarda hangi ilaç tedavisinin seçileceği ile ilgili özel protokolün bulunmadığı kliniğimizde tercih ilaca ulaşılabilirlik, hekimin tecrübesi ve hastanın özelliklerine göre belirlenmektedir. Bir ilaç başlandıktan sonra bir yıl içinde 2 ya da daha fazla atak varlığı, hastalık progresyonu ya da ciddi yan etki gelişimi durumunda tedavide değişiklik yapılmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 11.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Özet, bulgular ve tablo kısmındaki değerler yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 23 ile 62 arasında değişen (ortalama 41,85±9,05 yıl) 48 kadın, 23 erkek olmak üzere 71 RRMS hastası dahil edildi. Kadın hastalar için ortalama yaş 41,77±9,36 yıl, erkekler için ise 42,91±8,45 idi. Hastaların 25'inde ilk atak 17-29 yaş aralığında, 43'ünde 30-49 yaş aralığında, 3'ünde 50 yaşından sonra görülmüştü. Semptomların başladığı sıradaki ortalama yaş 34,14±9,63 yıl, tanı sırasındaki ortalama yaş 37,77±9,99 yıl, ilk tedavi başlangıcındaki ortalama yaş 39,49±9,28 yıl olarak belirlendi. Hastaların ortalama takip süresi 4,16±3,48 yıl (en kısa: 6 ay, en uzun: 15 yıl) idi. Şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama süre 44,82±63,15 ay, tanı ile ilk tedavi başlangıcı arasında geçen ortalama süre 12,30±27,46 ay, ortalama GA kullanım süresi 28,73 ay (en kısa: 6 ay, en uzun: 82 ay) olarak hesaplandı. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri ve çalışmanın sonuçları verilmiştir.

GA kullanımını öncesi atak sayısı ortalama 2,30±1.16 iken, GA kullanımını sonrası 0,52±1,24 idi. Tedavi öncesi ve sonrası atak sayıları değerlendirildiğinde; 64 (%90,14) hastada atak sayısının azaldığı, 4 (%5,63) hastada değişiklik olmadığı ve 3 (%4,23) hastada atak sayısında artış olduğu saptandı. Hastaların GA başlangıcındaki ortalama EDSS skorları 2,56±1,46, tedavi sonunda ise 2,04±1,68 bulundu. GA kullanımını öncesi EDSS ile saptanan özürüllük düzeyi 3 ve üzeri olan hastalar tüm hastaların %63,4'ü iken, sonrasında bu oran %50,6 idi. Tedavi öncesi ve sonrası EDSS skorları değerlendirildiğinde; 34 (%47,89) hastada EDSS skorunun

düştüğü, 25 (%32,21) hastada değişiklik olmadığı ve 12 (%16,9) hastada artış olduğu görüldü. EDSS skorunda azalma olan 34 hastanın skorları $3,23 \pm 0,88$ 'den $1,62 \pm 1,31$ 'e gerilemişti. Bu hastaların semptomların başlangıcı dikkate alınarak hesaplanan ortalama hastalık süresi $7,67 \pm 5,21$ yıl, ortalama GA kullanım süresi $28 \pm 17,90$ aydı. EDSS skorunda stabilizasyon görülen hastaların tedavi öncesi ve sonrasında EDSS skoru ortalaması $1,7 \pm 1,55$ olarak hesaplandı. EDSS artışı izlenen hastalarda ise skorların $2,45 \pm 1,48$ 'den $3,95 \pm 1,46$ 'ya ilerlediği görüldü.

Hastaların %69'unda OKB varlığı araştırılmış ve bunların %6,12'sinde OKB varlığı saptanmazken, %93,88'inde OKB varlığı saptanmıştır.

Hastaların %71,8'inde GA ilk, %28,2'sinde ise ikinci seçenek olarak kullanılmıştı. Tedavisinde ilk seçenek olarak GA tercih edilmeyen 20 hastanın 18'inde ilk tedavi interferon beta-1a veya 1b idi. Bu tedavilerden GA'ya geçiş nedenleri hastaların %55'inde yetersiz yanıt, %30'unda yan etki ve %15'inde diğer nedenlerdi. İnterferon beta tedavisi sonlandırılıp GA tedavisi başlanan 18 hastanın tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama EDSS skorları ve atak sayıları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve bulgular

	ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	41,85±9,05
Kadın (n:48)	41,77±9,36
Erkek (n:23)	42,91±8,45
Semptomların başlangıcındaki yaş (yıl)	34,14±9,63
Tanı sırasındaki yaş (yıl)	37,77±9,99
Tedavi başlangıcındaki yaş (yıl)	39,49±9,28
Semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (ay)	44.82±63,15
Tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre (ay)	12,30±27,46
GA kullanım süresi (ay)	28,73±17,77
Tedavi öncesi atak sayısı	2,30±1,16
Tedavi sonrası atak sayısı	0,52±1,24
Tedavi öncesi EDSS skoru	2,56±1,46
Tedavi sonrası EDSS skoru	2,04±1,68

GA:Glatiramer asetat, EDSS:Genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale).

Tablo 2. İnterferon tedavisi sonlandırılıp GA tedavisi başlanan hastalar

	EDSS		Atak sayısı	
	GA öncesi	GA sonrası	GA öncesi	GA sonrası
EDSS aynı kalanlar (n:9)	2,67±1,47	2,13±1,66	2,47±1,10	0,49±0,98
EDSS'de düşme olanlar (n:9)	2,39±1,44	2,14±1,71	2,31±1,07	0,55±1,25
Toplam (n:18)	2,58±1,48	2,13±1,67	2,42±1,18	0,54±1,33

EDSS: Genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale).

Hastaların %11,3'ünde GA tedavisi kesildi. %87,5'sinde kesilme nedeni GA'ya yetersiz yanıt, %12,5'inde ise gelişen yan etkilerdi.

Tartışma

Bu çalışma, merkezimizde takip edilen ve GA tedavisi alan RRMS'li 71 hastada demografik özelliklerin, tedavi etkinliğinin ve yan etkileri özetleyen gözlemsel bir çalışmadır.

Cinsiyetlere göre MS'in sıklığına bakıldığında kadın/erkek oranı ortalama 2/1 (1/1-2,6/1)'dir (15). Hastalarımızda kadın/erkek oranı 2,08/1 olup literatürle uyumludur.

Literatürde MS'in ortalama başlangıç yaşı 30 olarak bildirilmiştir (16,17). Çalışmamızda tanı ve tedavi başlangıcı sırasındaki ortalama yaşların literatürdekilerden daha ileri (37,77±9,99 yıl, 39,49±9,28 yıl) olduğu görülmüştür. Bu farkın sebebi GA tedavisini enflamasyonun geri planda olduğu ileri yaş başlangıçlı RRMS hastalarında tercih etmemizdir. Hasta sayısının artması halinde, ileri yaş başlangıçlı hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılmasını sağlayan bir çalışma yapılması bilgi verici olacaktır.

Multipl skleroz tanısını doğrulamak amacıyla kullanılan, %90 oranında duyarlı olan BOS'ta OKB varlığına hastaların %69'unda bakılmış ve %93,87 oranında pozitif bulunmuştur (18). Literatürde MS şüphesi ile başvuran hastaların %83'ünde OKB varlığına bakıldığı görülmüştür (19). Ülkemizde OKB varlığına bakılma oranının düşük olması hastaların lomber ponksiyona şüphe ile yaklaşmasından ya da hekimin gerekliliğine inanmamasından kaynaklanabilir. Ancak tanıyı desteklemek amacıyla OKB varlığının bakılmasını gerekli gördüğümüz kliniğimizde bu oranın literatürden düşük olması ilk neden ile açıklanabilir. İdman ve arkadaşları, BOS'ta OKB negatif hastalarda 5 yıllık izlem sonunda ortalama EDSS skorunun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (20). OKB pozitif olan hastalarımızdan 8'inin GA tedavisi sonunda EDSS'si artarken 16'sında aynı kalmış, 22'sinde ise düşmüştür. OKB negatif yalnızca 3 hastamız olduğundan iki grup arasında hastalık seyri açısından karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır.

Çalışmalar GA'nın RRMS'te atak sıklığını ortalama %30 azalttığını, bunun her 2,5 yılda yaklaşık 1 atağı engellemek anlamına geldiğini, bu etkiyi özellikle tedavinin ilk 2 yılında gösterdiğini, EDSS değişiminin ortalama 0,73 olduğunu ve hastaların %58'inde EDSS'nin aynı kaldığını ya da düzeldiğini göstermiştir (21). Çalışmamızda; GA kullanımı öncesi ortalama atak sayısı $2,30 \pm 1,16$, ortalama EDSS skoru $2,56 \pm 1,46$ iken, GA kullanımı sonrası ortalama atak sayısı $0,52 \pm 1,24$ ve ortalama EDSS skoru $2,04 \pm 1,68$ bulunmuştur.

Klinik çalışmalarda GA'nın RRMS'te iyi tolere edildiği ve risk-yarar oranının çok iyi olduğu bildirilmiştir. Zwibel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GA tedavisine hastaların

%18'inde son verilmiştir (21). Çalışmamızda ilk seçenек tedavi olarak GA başlanan 51 hastanın 7'sinde (%9,85) yetersiz yanıt, 1'inde yan etki nedeniyle olmak üzere yalnızca 8 hastada tedavi değişikliği yapılmıştır. GA tedavisinin ikinci seçenек olarak tercih edildiği 20 hastanın ortalama EDSS skorları ve atak sayılarının GA tedavisi sonrasında düştüğü görülmüştür.

GA'nın yan etkileri sıklıkla hafiftir. Eritem (%66), enflamasyon (%49), ağrı (%73) ve kaşıntı (%40) gibi GA'ya karşı gelişen enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık lokal etkilerdir. Lipoatrofi günlük subkutan GA enjeksiyonu sırasında önceleri nadir karşılaşılan durumlar olarak bildirilirken yakın dönem çalışmalar GA alan MS'lilerin %45-64'ünde bunun görüldüğünü bildirmiştir. Hastalarımızın bazılarında benzer yakınmalar olmuştur.

Glatiramer asetat, enjeksiyon sonrasında yüzde kızarma, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı ve dispne ile seyreden gelişen bir sistemik reaksiyona neden olabilir (13,24). Bir hastamızda böyle bir sistemik reaksiyon gözlenmiştir. Literatürde az sayıda olduğu belirtilen karaciğer enzimlerinde yükselme iki hastada tespit edilmiştir. Bu durum hastalardan birinin tedavisinin kesilmesine, diğerinin ise karaciğer fonksiyon testleri ile yakın izlenmesine sebep olmuştur (25).

İmmünomodülatör tedavilerin etkinliği üzerine yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda birbirlerine üstünlüklerinin bulunmadığı görülmüştür (16). GA etkinliğini değerlendiren çalışmamızda; GA'nın atak sıklığında azalma ve EDSS'de düşüş sağlayarak RRMS tedavisinde etkin bir tedavi olduğu, yan etkilerinin sıklıkla hafif olup ilaç kesimine sebep olan ciddi yan etki gelişiminin seyrek olduğu görülmüş, bunların sonucunda literatürde belirtildiği gibi risk-yarar oranı yüksek bir tedavi olduğu görüşüne varılmıştır.

Kaynaklar

- Johnson KP. Glatiramer acetate and the glatiramide class of immunomodulator drugs in multiple sclerosis: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:643-60.
- Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:299-308.
- Brandes DW. The role of glatiramer acetate in the early treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:329-36.
- Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radünz VA, Utiumi MA, Kay CS, Scola RH. Influence of treatment in multiple sclerosis disability: an open, retrospective, non-randomized long-term analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:511-21.
- Pender MP, Wolfe NP. Prevention of autoimmune attack and disease progression in multiple sclerosis: current therapies and future prospects. *Intern Med J* 2002;32:554-63.
- Perumal J, Filippi M, Ford C, Johnson K, Lisak R, Metz L, et al. Glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:1019-29.
- Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 2005;4:567-75.
- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011;25:401-14.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis: European/Canadian Glatiramer acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49:290-7.
- Simpson D, Noble S, Perry C. Spotlight on glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioDrugs* 2003;17:207-10.
- Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs* 2010;70:1545-77.
- La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD004678.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
- Poppe AY, Wolfson C, Zhu B. Prevalence of multiple sclerosis in Canada: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2008;35:593-601.
- Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001;8:141-8.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
- Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;305(1-2):1-10.
- Kelly S, Chaila E, Kinsella K, Duggan M, McGuigan C, Tubridy N, et al. Multiple sclerosis, from referral to confirmed diagnosis: an audit of clinical practice. *Mult Scler* 2011;17:1017-21.
- Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J Neuroimmunol* 2009;212:121-4.
- Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS; Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-20.
- Drago F, Brusati C, Mancardi G, Murialdo A, Rebora A. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
- Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, McBride EV, Green P. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004;31:58-63.
- Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2001;24:979-90.
- Deltenre P, Peny MO, Dufour A, Nady ME, Henrion J. Acute hepatitis induced by glatiramer acetate. *BMJ Case Rep* 2009. (Epub of print).