

# Betydningen af neutraliserende antistoffer mod interferon-beta hos patienter med attackvis multipel sklerose

Professor Per Soelberg Sørensen, overlæge Nils J. Koch-Henriksen, reservelæge Christian Ross Pedersen, læge Katja Maria Clemmesen, professor Klaus Bendtzen, afdelingslæge Jette Laurup Frederiksen, overlæge Kai Jensen, overlæge Ole Kristensen, overlæge Thor Petersen, cand.scient. Søren Rasmussen, overlæge Mads Ravnborg, ledende overlæge Egon Stenager & Dansk Multipel Sklerose Gruppe

## Resumé

**Introduktion:** Behandlingsinducerede antistoffer mod interferon (IFN)-beta kan påvirke behandlingseffekten. Formålet med studiet var at vurdere den kliniske betydning af neutraliserende antistoffer (NAb) mod IFN-beta.

**Materiale og metoder:** I en prospektiv undersøgelse målte NAb hver 12. måned i op til 60 måneder hos 541 patienter med multipel sklerose (MS) tilfældigt udvalgt blandt alle patienter, som mellem 1996 og 1999 begyndte behandling med IFN-beta i Danmark. NAb blev kvantificeret indirekte ved måling af den overskydende, ikkeneutraliserede del af en tilsat mængde IFN-beta i et antiviralt bioassay. Sensitiviteten af assayet afhænger af den tilsatte koncentration af IFN-beta (3, 10 eller 100 LU). De tre sensitiviteter med forskellige neutralisationskapaciteter som grænseværdi blev anvendt til vurdering af den kliniske betydning af NAb.

**Resultater:** Der observeredes signifikant højere årlig attackhyppighed i NAb-positive perioder (0,64-0,70) end i NAb-negative perioder (0,43-0,46), svarende til odds-ratioer på ca. 1,5 ( $p < 0,01$ ). Tiden til første attack fandtes signifikant øget med 244 dage hos NAb-negative patienter (log rank test  $p = 0,009$ ). Tilstedeværelsen af NAb havde ingen sikker effekt på sygdomsprogressionen.

**Diskussion:** Resultaterne dokumenterer, at tilstedeværelsen af NAb reducerer den kliniske effekt, og tilstedeværelsen af NAb rejser derfor spørgsmål om ændring af behandling hos patienter, der udviser sygdomsaktivitet under behandling med IFN-beta.

Interferon (IFN)-beta er standardbehandling af attackvis multipel sklerose (MS), og i adskillige store randomiserede undersøgelser har man vist, at IFN-beta reducerer frekvens og sværhedsgrad af attacker, forsinker sygdomsprogressionen og undertrykker sygdomsaktiviteten målt på MR-skanning. Induktion af neutraliserende antistoffer (NAb) under IFN-beta-behandling er et betydeligt problem, og høje koncentrationer af NAb synes at reducere behandlingseffekten. Frekvensen af NAb angives at være varierende fra 7% til 42% hos IFN-beta-behandlede patienter. Vi har tidligere påvist, at frekvensen af

NAb afhænger af IFN-beta-præparation, dosis, doseringsfrekvens og administrationsmåde samt af undersøgelsesmetoden, og vi har fundet, at op til 80% af sera fra patienter behandlet med IFN-beta indeholder NAb [1].

Formålet med det aktuelle studie var: 1) at følge udviklingen af NAb i op til fem år efter påbegyndelse af behandling med forskellige IFN-beta-præparater, og 2) at sætte et klinisk meningsfuldt kvantitativt mål for opdeling af patienter i NAb-positive og NAb-negative.

## Materiale og metoder

### Patienter

Undersøgelsen var prospektiv og omfattede patienter med attackvis MS, der blev taget i behandling med IFN-beta fra 1996 til udgangen af 1999. For alle MS-patienter, der i Danmark behandles med IFN-beta, indberettes oplysninger om attacker og neurologisk status *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) prospektivt hver sjette måned til Det Danske Sklerosebehandlingsregister, der blev oprettet som en national database i 1996 [2]. Ved udgangen af december 1999 havde i alt 1.074 patienter påbegyndt behandling med IFN-beta på indikationen attackvis MS. Heraf havde 555 tilfældigt udvalgte patienter fået analyseret blodprøver for neutraliserende antistoffer hver 12. måned, og disse patienter udgør studiepopulationen. Fjorten patienter blev ekskluderet, fordi der ikke fandtes kliniske data for de sidste 12 måneder. Behandlingen af de 541 patienter fordelte sig med Betaferon (interferon beta-1b) 8 MIU hver anden dag hos 194 patienter, Rebif (interferon beta-1a) 22 µg ugentlig hos 103 patienter, Rebif (interferon beta-1a) 22 µg tre gange ugentlig hos 162 patienter og Avonex (interferon beta-1a) 30 µg en gang ugentlig hos 82 patienter. De 541 patienter havde en gennemsnitsalder på 38 år (interval 14-67 år), kvinde/mand-ratio var 2,04:1, middel-EDSS var 2,84 (interval 0-6,5), middelsygdomsvarigheden var 7,04 år (interval 0-51 år). Der var ingen betydende forskelle på patienter behandlet med de fire præparater/doser. Observation af patienterne til dette studie ophørte ved censurering (followup), ved behandlingsskift til et andet IFN-beta-præparat eller ved ophør med IFN-beta-behandling (hvh. 346, 126 og 69 patienter).

NAb blev bestemt indirekte med kvantificering af den overskydende (= ikkeneutraliserede) mængde af tilsat interferon med et antiviralt bioassay. Assayets sensitivitet kunne varieres ved tilsætning af forskellige IFN-beta-koncentrationer (3, 10 eller 100 LU). Resultatet blev angivet som neutralisationskapacitet, der angiver hvor stor en procentdel af det til-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Udvikling i procentdelen af antistof-positive patienter under behandling med forskellige IFN-beta-præparater og doseringer. Antallet af undersøgte patienter er angivet i parenteser (n). Der er anvendt neutralisationsassay med middel sensitivitet (10 LU/ml IFN-beta) og neutralisationskapacitet 20%.

Behandling	12 mdr. procent (n)	24 mdr. procent (n)	36 mdr. procent (n)	48 mdr. procent (n)	60 mdr. procent (n)
Rebif (interferon beta-1a) 22 µg × 1 ugentlig . . . . .	14,6 (103)	22,0 (82)	13,2 (38)	25,0 (24)	33,3 (6)
Rebif (interferon beta-1a) 22 µg × 3 ugentlig . . . . .	45,7 (162)	41,5 (123)	58,3 (36)	100,0 (1)	– (0)
Avonex (interferon beta-1a) 30 µg × 1 ugentlig . . . . .	8,5 (82)	7,5 (67)	5,9 (34)	0,0 (8)	– (0)
Betaferon (interferon beta-1b) 8 MIU/hver anden dag . . . . .	45,4 (194)	43,8 (153)	34,9 (126)	28,0 (75)	38,5 (13)
Alle præparater . . . . .	34,0 (541)	33,2 (425)	30,8 (234)	25,9 (108)	36,8 (19)

satte IFN, der var blevet neutraliseret af NAb i serumprøven [3, 4]. For at finde den mest hensigtsmæssige definition af NAb-positivitet inddelte vi alle patientbehandlingsmåneder efter, om der forekom attack eller ej, og om de var NAb-positive eller NAb-negative. Sidstnævnte blev defineret efter den tidsmæssigt nærmeste NAb-analyse. Vi udregnede odds-ratioer for attack/ikkeattack samt årsbaserede attackrater for NAb-positive og NAb-negative perioder med henblik på at vurdere, hvorledes disse parametre afhang af assayets følsomhed og af neutralisationskapaciteten. Som definition på NAb-positivitet valgte vi den højeste assayfølsomhed og den laveste grænseværdi for neutralisationskapacitet, der gav konsistent høj odds-ratio for attacker.

Tiden til første attack, proportionen af attackfrie patienter, den gennemsnitlige ændring i EDSS og tiden til forværring med et point på EDSS-skalaen, bekræftet efter seks måneder, blev sammenlignet mellem patienter, der ved 12 måneder var NAb-positive eller NAb-negative efter den valgte definition.

Der blev anvendt 2 × 2-tabelanalyse, Kaplan-Meier-metode og log rank-test,  $\chi^2$ -test, Mann-Whitney U-test og Kruskal-Wallis-test.

## Resultater

Forekomsten af NAb hos patienter behandlet med forskellige IFN-beta-præparater i forskellige behandlingstider fremgår af (Tabel 1). Patienter behandlet med interferon-beta-1b (Betaferon) havde hyppigt NAb, men efter 36 måneders behandling observeredes et signifikant fald i frekvensen af NAb-positive patienter i forhold til frekvensen efter 12 måneders behandling ( $p=0,023$ ,  $\chi^2$ -test). Behandling med interferon-beta-1a (Rebif) en gang ugentlig medførte sjældnere NAb end behandling med interferon-beta-1a (Rebif) tre gange ugentlig ( $p=0,000$ , Fischers eksakte test), og behandling med interferon-beta-1a (Avonex) indgivet intramuskulært en gang ugentlig medførte signifikant sjældnere NAb end behandling med interferon-beta-1a (Rebif) indgivet subkutant en gang ugentlig ( $p=0,022$ , Fischers eksakte test).

Hverken køn, sygdomsvarighed, attackhyppighed eller sygdomsprogression fandtes at disponere til udvikling af NAb.

Tilstedeværelsen af NAb havde en signifikant effekt på den årsbaserede attackrate (Tabel 2). Der fandtes en signifikant

højere attackrate i NAb-positive end i NAb-negative perioder. Dette fund var konsistent ved alle tre assaysensitiviteter og både ved neutralisationskapacitet ved 20% og ved 50% som afskæringspunkt. Ved anvendelse af assay med lav eller middel sensitivitet fandtes den årlige attackhyppighed at være ca. 0,6 i NAb-positive perioder og 0,4 i NAb-negative perioder, svarende til en odds-ratio for attacker på ca. 1,5 hos NAb-positive patienter. Ved anvendelse af assayet med høj sensitivitet fandtes mindre forskelle mellem NAb-positive og NAb-negative perioder.

Det valgtes, at anvende assayet med middel sensitivitet og neutralisationskapacitet 20% som afskæringspunkt som standard for yderligere vurderinger af NAb's kliniske betydning. Begrundelsen herfor var, at dette var det mest sensitive assay og den laveste neutralisationskapacitet, hvor odds-ratio fandtes uændret til ca. 1,5.

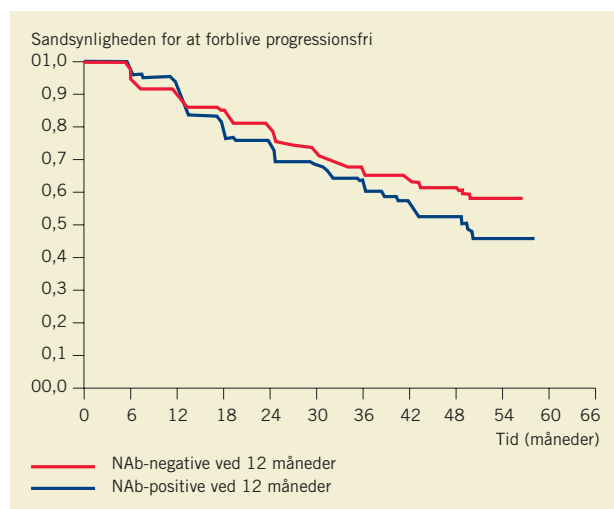
Patienterne blev opdelt i to grupper svarende til, om de var NAb-positive eller NAb-negative 12 måneder efter behandlingsstart. Tiden til første attack var signifikant øget med 244 dage hos NAb-negative patienter i forhold til hos NAb-positi-

**Tabel 2.** Forekomst af attacker i neutraliserende antistoffer (NAb)-positive og NAb-negative perioder undersøgt med assays af forskellig sensitivitet og med forskellige neutralisationskapaciteter som afskæringspunkt.

Assay-sensitivitet	NAb-positive (NK ≥20%)		NAb-positive (NK ≥50%)	
	NAb-positive perioder	NAb-negative perioder	NAb-positive perioder	NAb-negative perioder
<i>Lav</i>				
Antal attacker . . .	142	434	120	456
Antal mdr. . . . .	2.461	11.671	2.101	12.030
Årlig attackrate . .	0,70	0,45	0,69	0,46
Odds-ratio . . . . .	1,58 (1,31-1,92)		1,54 (1,25-1,89)	
<i>Middel</i>				
Antal attacker . . .	239	337	204	372
Antal mdr. . . . .	4.513	9.582	3.811	10.284
Årlig attackrate . .	0,64	0,43	0,65	0,44
Odds-ratio . . . . .	1,53 (1,30-1,82)		1,51 (1,27-1,79)	
<i>Høj</i>				
Antal attacker . . .	371	194	318	247
Antal mdr. . . . .	8.389	5.432	6.651	7.171
Årlig attackrate . .	0,54	0,43	0,58	0,42
Odds-ratio . . . . .	1,25 (1,05-1,49)		1,41 (1,18-1,66)	

NK: Neutralisationskapacitet.

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



**Figur 1.** Tid til bekræftet progression på et point eller mere i Expanded Disability Status Scale (EDSS) hos neutraliserende antistoffer (NAb)-positive og NAb-negative patienter.

tive patienter undersøgt med Kaplan-Meier-analyse af sandsynligheden for at forblive attackfri (log rank-test 6,83,  $p=0,009$ ). Proportionen af NAb-negative patienter, som forblev attackfrie i hele studieperioden, var 39% mod 27% i den NAb-positive gruppe ( $p=0,0064$ ,  $\chi^2$ -test).

Tiden til forværring på mindst et EDSS-point, vedligeholdt gennem mindst seks måneder, undersøgt ved Kaplan-Meier-analyse, viste ingen signifikant forskel på dem, der ved 12 måneder var NAb-positive og dem, der var NAb-negative (log rank-test=2,19,  $p=0,14$ ) (Figur 1).

### Diskussion

Undersøgelsens resultater viser, at tilstedeværelsen af NAb reducerer den kliniske effekt bedømt ved attackhyppigheden. I vort studie fandtes sammenhængen mellem NAb og attackhyppighed at være næsten uafhængig af, om der anvendtes assay med middel eller lav sensitivitet og af det valgte afskæringspunkt for neutralisationskapacitet. Højsensitivitets-assayet gav en dårligere skelnen mellem NAb-positive og NAb-negative, hvilket tyder på, at dette meget sensitive assay påviser NAb i koncentrationer, som endnu ikke har nogen målelig klinisk effekt. Der fandtes kun en tendens, men ingen statistisk signifikant hurtigere sygdomsprogression målt med EDSS hos NAb-positive patienter. Der var ingen forskel på NAb-status eller EDSS hos de patienter, der forlod studiet, og dem, der fortsat var i behandling ved followup, og de har således næppe introduceret nogen bias.

At vi ikke fandt sammenhæng mellem køn, sygdomsvarighed, attackhyppighed og progression før behandlingsstart og senere udvikling af NAb er i overensstemmelse med de fleste, men ikke alle tidligere publikationer [5, 6-7]. Resultatet fra tidligere undersøgelser af de tre godkendte IFN-beta-præparater har været modstridende, både med hensyn til hyppighed af NAb og betydningen af NAb for behandlingseffekten. I de

første publikationer rapporteredes det, at der ikke fandtes nogen sammenhæng mellem udvikling af NAb og den kliniske behandlingseffekt, men ved forlængelse af undersøgelserne eller reevaluering af resultaterne blev der påvist en klar effekt af NAb på behandlingseffekten af IFN-beta hos patienter med MS [8-15]. Således fandt man i et studie, at attackhyppigheden og aktiviteten på MR-skanning hos NAb-positive patienter svarede til, hvad der observeredes hos placebobehandlede patienter [12].

Den negative virkning af NAb på behandlingseffekt af IFN-beta målt klinisk og ved MR-skanning understøttes kraftigt af effekten af NAb på en række biologiske markører for IFN-beta-aktivitet. Tilstedeværelsen af NAb i blodprøver fandtes således at være relateret til nedsat koncentration af neopterin, beta-2-mikroglobulin og MxA i blodet [5, 16-18]. Vi observerede en nedgang i hyppigheden af NAb-positive patienter efter 36 måneders behandling med IFN-beta-1b. Lignende fund er tidligere blevet publiceret af andre, både hos patienter behandlet med IFN-beta-1a og IFN-beta-1b [19, 20]. Det vides ikke, om en forsvinden af NAb medfører, at behandlingseffekten af IFN-beta på ny øges.

Det kan således konkluderes, at NAb påvirker den kliniske aktivitet hos MS-patienter behandlet med IFN-beta, hvilket er påvist for attackhyppighed, men ikke bevist for sygdomsprogression. Derfor vil kohorten på 1.074 patienter i det danske IFN-beta-projekt blive fulgt prospektivt med opsamling af kliniske data og gentagne målinger af NAb [2].

Hos patienter, der udviser sygdomsaktivitet på behandling med IFN-beta, bør tilstedeværelsen af NAb medføre overvejelser om ændring af behandlingen. Et skift til et andet IFN-beta-præparat vil næppe løse problemet, idet NAb udviklet mod et IFN-beta krydsreagerer med de andre præparationer. Der findes nu andre effektive behandlinger end IFN-beta til patienter med attackvis MS, f.eks. glatiramer acetat og mitoxantron. Tilbøjeligheden til udvikling af NAb bør indgå i de overvejelser, der lægges til grund ved valg af IFN-beta-præparat, og undersøgelser af NAb bør hos alle IFN-behandlede patienter foretages rutinemæssigt med anvendelse af standardiserede assays som det her nævnte.

Korrespondance: Per Soelberg Sørensen, ScleroseForskningsenheden, Københavns MS Center, Neurologisk Afdeling 2082, Neurocentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: pss@rh.dk

Antaget: 14. juli 2004.

Interessekonflikter: P.S. Sørensen has received honoraria for lecturing and advisory councils, travel expenses for attending meetings, and financial support for his department from Biogen, Schering, Serono, TEVA, and Bayer. J.L. Frederiksen has received honoraria for advisory councils, travel expenses for attending meetings, and financial support for her department from Biogen, Schering, and Serono. O. Kristensen has received travel expenses for attending meetings from Biogen, Schering, Serono, and Aventis.

Taksigelser: Tak til Merethe Tjalve og Ole Christensen for teknisk assistance, Scleroseforeningen, Warwara Larsen Fond, Vera & Carl Johan Michaelsen Fond, IMK Almene Fond og Det Danske Bioteknologi Program takkes for økonomisk støtte. MS Behandlingsregistret støttes økonomisk af H:S og Amtsrådsforeningen.

This article is based on a study first reported in The Lancet 2003;362:1184-91. Dansk Multipel Sklerose Gruppe: Per Soelberg Sørensen, H:S Rigshospitalet, Kø-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

benhavn, *Mads Ravnborg*, H:S Rigshospitalet, København, *Jette Laurup Frederiksen*, Amtssygehuset i Glostrup, *Kai Jensen*, Hillerød Sygehus, *Anne Heltberg*, Roskilde Sygehus, *Hanne Schaldemose*, Holbæk Sygehus, *Finn Boesen*, Slagelse Sygehus, *Svend Deth*, Næstved Sygehus, *Ole Kristensen*, Odense Universitetshospital, *John Hersted Hansen*, Sønderborg Hospital, *Egon Stenager*, Vejle og Esbjerg Sygehuse, *Hans Jacob Hansen*, Århus Universitetshospital, *Bjarne Sivertsen*, Viborg Hospital, *Jesper Tørring*, Holstebro Sygehus, *Nils Koch-Henriksen*, Aalborg Sygehus Nord og Det Danske Sclerosebehandlingsregister.

## Litteratur

- Ross C, Clemmesen KM, Svenson M et al. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 2000;48:706-12.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The Danish national project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Mult Scler* 2000;6:172-5.
- Hansen MB, Ross C, Berg K. A sensitive antiviral neutralization bioassay for measuring antibodies to interferons. *J Immunol Methods* 1990;127:241-8.
- Ross C, Svenson M, Hansen MB et al. High avidity IFN-neutralizing antibodies in pharmaceutical prepared human IgG. *J Clin Invest* 1995;95:1974-8.
- Rudick RA, Simonian NA, Alam JA et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1998;50: 1266-72.
- Antonelli G, Bagnato F, Pozzilli C et al. Development of neutralizing antibodies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with IFN-beta1a. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:345-50.
- Oger JJF, Vorobeychick G, Al-Fahim A et al. Neutralizing antibodies in Beta-1a-treated MS patients and in vitro immune function before treatment. *Neurology* 1997;48:A80.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. *Neurology* 1996;47:889-94.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- PRISMS Study Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
- Pachner AR. Anticytokine antibodies in beta interferon-treated MS patients and the need for testing: plight of the practicing neurologist. *Neurology* 1997;49:647-50.
- Bertolotto A, Malucchi S, Milano E et al. Interferon beta neutralizing antibodies in multiple sclerosis: neutralizing activity and cross-reactivity with three different preparations. *Immunopharmacology* 2000;48:95-100.
- Deisenhammer F, Reindl M, Harvey J et al. Bioavailability of interferon beta 1b in MS patients with and without neutralizing antibodies. *Neurology* 1999; 52:1239-43.
- Kracke A, von Wussow P, Al Masri AN et al. Mx proteins in blood leukocytes for monitoring interferon beta-1b therapy in patients with MS. *Neurology* 2000;54:193-9.
- Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S et al. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. *Eur J Neurol* 2000;7:27-34.
- Rice GP, Paszner B, Oger J et al. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999; 52:1277-9.

## Langtidseffekter af forældres alkoholmisbrug: et kohortestudie af børn født i Danmark i 1966

Mag.scient.soc. Mogens Nygaard Christoffersen, speciallæge Anne M. Nielsen, 1. reservelæge Henrik Day Poulsen & professor Keith Sothill

Socialforskningsinstituttet, København, Statens Institut for Folkesundhed, H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk Afdeling O, og Lancaster University, UK.

## Resumé

**Introduktion:** Formålet med studiet er at undersøge sammenhængen mellem forældres alkoholmisbrug og en række mulige negative sociale, psykiske og helbredsmaessige forhold hos deres børn fra 13-års-alderen til 27-års-alderen.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen omfattede en fødselsårgang børn født i Danmark i 1966. Oplysninger fra Landspatientregisteret om forældres indlæggelse med sygdom relateret til alkoholmisbrug blev sammenholdt med en række negative udfald for barn, forældre eller familie ud fra oplysninger i 12 landsdækkende registre fra 1980 til 1993. Ved *discrete time* Cox-regressionsmodeller blev der beregnet rå og korrigerede odds-ratioer for de negative udfald.

**Resultater:** Efter kontrol for flere negative opvækstforhold fandtes der signifikant øget risiko for følgende forhold under opvæksten (korrigerede odds-ratioer i parentes): vold i hjemmet (3,9), familieopløsning (2,6), anbringelse uden for hjemmet (1,8), indlæggelse for børnemishandling eller omsorgssvigt (1,3), dødsfald (1,4), narkomani (1,4) voldskriminalitet hos den unge selv (1,3, kun hos drenge); teenagemodernskab (1,3) og situationer, hvor den unge var langtidsarbejdsløs og uden uddannelse (1,2). Den øgede risiko var størst, hvis man sammenlignede børn af mødre med alkoholmisbrug med børn i øvrige familier.

**Diskussion:** Undersøgelsen påviser en sammenhæng mellem forældres alkoholmisbrug og mange negative forhold hos deres børn og unge, også i de tidlige voksenår. Det er nødvendigt med en intensiv forebyggelse af alkoholmisbrug, og mange børn i familier med alkoholmisbrug har behov for hjælp.

Forældres misbrug af alkohol har længe været kendt som problematisk for børns opvækst. Det er såvel arvelige som miljømæssige faktorer, der har betydning for børnenes senere udvikling [1, 2]. I flere undersøgelser har man primært fokuse-