



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Sent-debuterende multippel sklerose ved Nordlandssykehuset HF

Epidemiologi og kliniske karakteristika i en pasientpopulasjon

Anniken Foss Evensen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin. Kull 2014.

Juni 2019

Veiledere: Nina Øksendal og Francis Odeh



Forord

Sent-debuterende multippel sklerose (engelsk: late-onset multiple sclerosis, LOMS) er en definisjon av en gruppe pasienter som får sitt første symptom på MS etter 50 årsalder.

Hensikten med rapporten er å identifisere pasienter med LOMS i MS-registeret, beskrive subpopulasjonen og si noe om epidemiologi og kliniske karakteristika.

Prosjektets forhistorie og medarbeidere

Arbeidet med masteroppgaven startet med at jeg fant prosjektet i prosjektkatalogen i 2018.

Jeg hadde lenge tenkt på hva jeg ønsket å skrive om og hadde flere interesseområder. Valget falt på nevrologi fordi det er et fagfelt i stor utvikling med komplekse kliniske

problemstillinger. Det kan være utfordrende å stille diagnose hos pasientene, og det er nødvendig med en god klinisk og teoretisk forståelse. I klinisk praksis er kunnskap og en god

analytisk evne er viktige verktøy. Jeg tok kontakt med veileder Dr. Nina Øksendal, og vi kom i gang i løpet av kort tid. Arbeidet med oppgaven begynte allerede i januar 2018, og vi har

jobbet tett med datainnsamling og oppgave frem til våren 2019.

Oppgaven ble gjennomført etter prosjektbeskrivelse og interne tidsplaner.

Takk til ...

Flere medarbeidere fortjener en takk etter gjennomført arbeid. Først og fremst rettes en stor takk til Nina Øksendal, som har vært en super veileder, motivator og forskerspire. Uten deg hadde ikke oppgaven blitt til. Takk til veileder Francis Odeh for veiledning og kloke

kommentarer underveis. Takk til alle som bidro i datainnsamling og ferdigstilling av studieperioden i MS-registeret. Takk til Jan-Harald Aarseth for hjelp til registrering i MS-

registeret, og til Elisabeth Mentzoni for hjelp til å hente filer fra DIPS-systemet.

Sist, men ikke minst (!) tusen takk til min samboer og motivator Mattias Pinto for veiledning i Excel og statistikk og all støtte underveis.

Bodø, juni 2019

Anniken Foss Evensen

Sammendrag

Bakgrunn/formål: Sent-debuterende multipel sklerose (LOMS) er pasienter som får sitt første symptom på MS etter 50-årsalder. Studier har vist at debut etter fylte 50 år er mindre vanlig enn debut i yngre alder. Andel av LOMS-pasienter varierer fra 1.36-9.4% i ulike studier. Det har tidligere blitt funnet at blant LOMS-pasienter er en høy andel menn, og det har vært trukket frem at et progressivt forløp og motoriske symptomer er vanligere blant LOMS-pasienter. I denne studien identifiseres og beskrives en definert pasientpopulasjon med LOMS ved Nordlandssykehuset.

Materiale og metode: Materialet omfatter 10-årsdata hentet ut fra MS-registeret med filter for Nordlandssykehuset. Studiepopulasjonen er LOMS-pasienter med symptomdebut mellom 2009 og 2018. Supplerende datamateriale brukt i oppgaven er hentet fra pasientenes journaler, årsrapporten publisert av Norsk MS-register og biobank samt offentlige data publisert av Statistisk sentralbyrå og Indeks Nordland. Datamaterialet har blitt brukt til å beskrive epidemiologiske trekk og kliniske karakteristika hos LOMS-pasienter fra debut av sykdom og i oppfølgingsperioden etter diagnosen ble stilt.

Resultater: I denne studien finner vi at av alle MS-pasientene som følges opp ved Nordlandssykehuset HF er 9.2% definert som pasienter med LOMS. Studiepopulasjonen bestod av totalt 16 pasienter. Av disse hadde 11 pasienter (68.8%) RRMS, 4 pasienter (25%) PPMS og 1 pasient (6.3%) SPMS. Kjønnratio i studiepopulasjonen var 2.14:1 (kvinner:menn). Gjennomsnittlig debutalder var 54.7 år. Forskjellen mellom tid fra debut til diagnose mellom pasienter med debut før fylte 50 år og LOMS-pasienter var 0.87 år, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p=0.996$). Gjennomsnittlig EDSS ved siste kontroll var 3.2. Av pasientene fikk 11 pasienter (68.8 %) sykdomsmodulerende behandling. Alle pasientene hadde MR fra diagnose, 10 av 11 pasienter (90.9%) hadde MR fra oppfølgingsperioden.

Konklusjon: Andelen LOMS-pasienter er høyere i denne studien sammenliknet med andre publiserte studier. Analysene som ble gjennomført viste at kjønnratio, debutalder og funn på MR og i spinalvæske samsvarer med funn fra andre studier. LOMS-pasientene i vår studiepopulasjon skiller seg fra andre studiepopulasjoner på flere punkter. Vi har funnet en større andel pasienter med kontrastladende lesjoner på MR-undersøkelser. Det er ingen overvekt av menn i populasjonen, og det var få pasienter med et progressivt forløp. Tidsperioden fra debut til diagnose er lenger i gruppen med LOMS sammenliknet med pasienter med MS-debut før 50-årsalder, men funnet var ikke statistisk signifikant. I studien ble det funnet eksempler på at diagnosen kan være utfordrende å stille ved høy alder. Alle pasientene med sen debut i registeret hadde riktig diagnose. Studien viser at pasienter med LOMS ikke er ekskludert fra vurdering og behandling til tross for høy alder.

Forkortelser

MS	Multipel sklerose
LOMS	Late-onset MS; debut etter fylte 50 år
AOMS	Adult-onset MS; debut mellom 18 og 49 år
CIS	Clinically isolated syndrome / klinisk isolert syndrom
RRMS	Relapsing-remitting / attakkpreget MS
PPMS	Primær-progressiv MS
SPMS	Sekundær progressiv MS
ICD-10	International classification of diseases
EPJ	Elektronisk pasient journal
EDSS	Expanded disability score
MR	Magnetisk resonanstomografi

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Prosjektets forhistorie og medarbeidere	I
Takk til	I
Sammendrag	II
Forkortelser	III
1 Innledning	1
1.1 Multipel sklerose	1
1.1.1 Patofysiologi ved MS	1
1.1.2 Symptomer på MS	1
1.1.3 Diagnostikk av MS	2
1.1.4 Sykdomsforløp og fenotypisk klassifisering	4
1.1.5 Behandling av multipel sklerose	5
1.1.6 EDSS-skala	6
1.1.7 Sent-debuterende/ Late-onset MS (LOMS)	7
1.1.8 Utfordringer hos LOMS-pasienter	7
1.1.9 Demografi	8
1.1.10 Aldring i Norge og i Nordland	9
1.2 Sykehus og helsetjenester i Nordland	9
1.2.1 Nordlandssykehusets nedslagsområde	10
1.3 Formålet med oppgaven	11
1.4 Valg av problemstilling	11
2 Materiale og metode	12
2.1 Registerdatabase	12
2.1.1 Uthenting av data og variabler	13
2.2 Studiepopulasjon	13
2.2.1 Inklusjonskriterier i studiepopulasjon	13
2.2.2 Eksklusjonskriterier i studiepopulasjon	14
2.3 Kilder til artikler og supplerende datamateriale	14
2.4 Etikk og sikkerhet	15
3 Resultater	15
3.1 Data ved diagnosetidspunkt	17
3.2 Type MS og kjønnsfordeling	18
3.3 Data fra oppfølgingsperiode	18
3.4 Sykdomsmodulerende behandling	19
3.5 MR-undersøkelser	20
4 Diskusjon	22
4.1 Diagnosen LOMS	22
4.1.1 Andel LOMS-pasienter i verden	22
4.1.2 Andel LOMS-pasienter ved Nordlandssykehuset HF	23
4.1.3 Kjønnsratio	24
4.1.4 Gjennomsnittlig debutalder og tid fra debut til diagnose	24
4.1.5 Utfordringer i diagnostikk av eldre	26

4.2	Funn i oppfølgingen av pasientene	27
4.2.1	Behandling – trender i studiepopulasjonen.....	27
4.2.2	Tilleggsundersøkelser	28
4.3	Viktigheten av kvalitetssikring.....	29
4.3.1	Begrensning av studiepopulasjonen	30
4.4	Styrker og svakheter ved studien.....	30
4.5	Hva kan studien føre til?.....	32
5	<i>Konklusjon.....</i>	32
6	<i>Referanser.....</i>	33
7	<i>Tabeller og figurer</i>	36
7.1	Tabell 1	36
7.2	Tabell 2.....	36
7.3	Tabell 3.....	37
7.4	Tabell 4.....	37
8	<i>GRADE-vurdering av artikler.....</i>	41
9	<i>Godkjenning fra personvernombudet</i>	44

1 Innledning

1.1 Multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet (3, 4). Multippel sklerose rammer oftest unge pasienter og kan medføre tidlig invaliditet med store individuelle og samfunnsmessige konsekvenser (5). Sykdomsdebut er vanligvis rundt 30-årsalderen (mellom 20-40 år) og det ses en prevalenstopp rundt 50 årsalder (4, 6). Median levetid med sykdommen er omtrent 30 år fra sykdomsdebut, og pasienter med MS har derfor en estimert reduksjon i levetid på 5 til 10 år (6). De totale kostnadene i Norge knyttet til sykdommen er beregnet til over 4 milliarder kroner per år (5). Kognitiv svikt som følge av sykdom er for eksempel sterkt bidragende til utfordringer i arbeidsliv og vedlikehold av sosiale relasjoner (5).

1.1.1 Patofysiologi ved MS

Kjennetegn ved MS er neurodegenerasjon i form av tap av aksoner og/eller nevroner, demyelinisering og astrosystemisk gliose (7). Neurodegenerasjon i sykdomsforløpet er særlig relevant fordi det er hovedårsaken til permanent funksjonstap (7). Sykdommen medfører ødeleggelse av nervene i sentralnervesystemet ved å ødelegge myelinlaget som ligger rundt aksonet på nervecellen. Myelin beskytter og fremmer overføring av signaler, og når laget ødelegges vil dette affisere overføring av signaler fra hjerne og ryggmarg til den perifere delen av nervesystemet (6). Remisjon av symptomer kan være et resultat av kroppens evne til egenreparasjon i form av avtakende inflammasjon, redistribusjon av natriumkanaler langs aksoner, remyelinisering av aksoner i varierende grad og funksjonell kortikal reorganisering (5). Glukokortikoider med anti-ødem effekt gitt som infusjon ved attackbehandling kan også føre til remisjon av symptomer (5).

1.1.2 Symptomer på MS

Symptomer på MS utvikles over tid og sykdommen kan forekomme i ulike grader – fra mild form med få attack til en mer progressiv sykdomsvariant med høy funksjonsnedsettelse og stor innvirkning på livskvalitet (6). Sykdomsdebut og kliniske tegn på MS kan være i form av endringer i sensibilitet, mobilitet, balanse, sfinkter-funksjon, syn og kognisjon (3, 5, 8, 9)

avhengig av lesjonens lokalisasjon i sentralnervesystemet (9). Symptomer på MS kan variere hos ulike pasienter. Pasienter som presenterer med klinisk isolert syndrom (CIS) kan ofte ha symptomer i form av akutt unilateral optisk nevritt, partiell myelitt eller symptomer på affeksjon av hjernestammen (9). Pasienter som presenterer med relapsing-remitting MS (RRMS) kan presentere med symptomer som for eksempel dobbeltsyn, tap av berøringssans i ansikt, nervesmerter i trigeminusnervens forsyningsområde, ataksi, nystagmus eller Lhermittes tegn (9). Hos pasienter som presenterer med primær progressiv form (PPMS) vil symptomer være karakterisert av en gradvis progresjon av symptomer, og vil oftest være i form av paraparese som utvikles over måneder eller år (9). For pasienter med primær progressiv sykdom kan også symptomer være i form av progressiv hemiparese eller cerebellær ataksi. I sjeldne tilfeller presenterer pasientene synsforstyrrelser eller symptomer på demens (9). Fatigue kan også være en del av sykdommen, og er rapportert hos opptil 80%. Fatigue er kjennetegnet av markert mangel på energi, omtrent som en utmattelsestilstand (5).

1.1.3 Diagnostikk av MS

Kliniske kriterier for MS-diagnosen har vært revidert flere ganger og flere ulike kriterier har vært brukt i diagnostikk av multipel sklerose. Pasienter som er registrert i Norsk MS-register og Biobank har vært diagnostisert etter Poser- og McDonald-kriterier (10).

Per i dags dato anbefaler britiske (NICE) og norske retningslinjer fra Helsedirektoratet bruk av de reviderte McDonald-kriteriene (6). For å sette diagnosen MS etter McDonald-kriterier må andre diagnoser ha vært ekskludert, det må foreligge bevis for sentralnervøse lesjoner med spredning i tid og sted og/eller utslag på biokjemiske analyser og nevrofysiologiske undersøkelser som gir støtte til diagnosen (7, 9, 11, 12). Fire reviderte versjoner av McDonald-kriteriene har hittil blitt publisert. I 2009 var fortsatt eldre McDonald-kriterier brukt i klinisk praksis ved Nordlandssykehuset. Nyere kriterier fra 2010 ble tatt i bruk rundt 2013-2014. Ulikhetene mellom McDonald-kriteriene er at det har vært en økende bruk av parakliniske undersøkelser, spesielt billeddiagnostikk, for å supplere kliniske funn (11). Bruk av MR har endret seg over tid parallelt med teknologiske fremskritt og økende kunnskap (13). Endringene i kriteriene og fremskrittene som har blitt gjort har resultert i muligheten til å diagnostisere sykdom på et tidligere tidspunkt, og dermed en mer sensitiv og spesifikk diagnose (11). Alle pasienter som har fått diagnosen ved bruk av tidligere kriterier fyller også 2017 McDonald-kriterier (11). Se i tabellen nederst i oppgaven for en oversikt over den

nyeste versjonen av McDonald-kriterier (tabell 2 og 3) og endringene som har blitt gjort ved revisjon av kriteriene (tabell 4).

Det finnes ingen patognomoniske trekk eller diagnostisk test som kan diagnostisere sykdommen alene (7, 11). Diagnostikk av sykdom er basert på en sammensatt vurdering av kliniske, billeddiagnostiske og laboratoriske funn, samt eksklusjon av andre diagnoser (5, 7, 11). For å bli diagnostisert med multippel sklerose bør pasienter ha minst ett klinisk attack som bekreftes av funn ved nevrologisk undersøkelse, VEP eller MR som samsvarer med en demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet (6). Funn på MR som samsvarer med demyeliniserende hendelse er T2-lesjoner eller T1-lesjoner med opptak av gadolinium (6).

MR er sterkt anbefalt som ledd i diagnostikk hos pasienter som presenterer med symptomer eller kliniske tegn på multippel sklerose (9). Årsaken til dette er unormale funn på MR ses hos omtrent alle pasienter som har etablert diagnose multippel sklerose og mer enn 80 % av pasienter med klinisk isolert syndrom som senere utvikler multippel sklerose (9). MR kan også brukes til å ekskludere andre diagnoser (9).

Oligoklonale bånd i spinalvæske ses hos opptil 90% av pasientene med etablert diagnose, men sjeldnere hos pasienter med klinisk isolert syndrom (9). Funn av oligoklonale bånd er ikke et spesifikt funn for MS, men kan støtte diagnosen ved tvilsomme kasus eller atypiske presentasjoner (14).

1.1.3.1 Risikofaktorer for MS

Årsaken til multippel sklerose er fortsatt ikke fullstendig kjent, men en akseptert teori i lærebøkene og flere studier er at sykdommen oppstår gjennom et komplisert samspill mellom miljøfaktorer og genetikk (5, 7, 15). Sannsynligvis er det flere faktorer som spiller en rolle for insidens av symptomer og sykdomsforløp ved multippel sklerose, inkludert kjønn og alder ved debut av sykdom (16). Det har også blitt funnet over 100 gener som er assosiert til sykdommen. Spesielt sentralt er gener som er involvert i regulering av funksjoner i immun- og sentralnervesystemet (5).

Thompson et al (2018) trekker frem i sin artikkel at HLA-gener, nivå av vitamin D, sigarettøyking og overvekt er faktorer av betydning (7). Det har også blitt funnet en assosiasjon med Epstein-Barr virusinfeksjon (RR 3.0) (7). I studier av Koch-Henriksen (2018) og Hedstrøm (2012-13) nevnes også livsstilsfaktorene overvekt (17, 18) og røyking (17, 19).

Effekten av soleksponering og nivå av vitamin D diskuteres i artikkelen til Koch-Henriksen et al (17) som fremhever en sterk sammenheng (OR 1.89), og i studien av Grytten et al (2015) fra Norge. I Grytten sin studie er konklusjonen at miljøfaktorer har en sterk sammenheng med risiko for å få sykdom (20). I en studie fra den svenske populasjonen publisert av Song et al (2019) nevnes også disse faktorene, og Song finner at etterfølgere av LOMS-pasienter har en høyere risiko for utvikling av MS sammenlignet med den generelle befolkningen (OR 8.08, 95% KI 6.12-10.67) (15). Støtte til Song sine funn finnes i artikkelen til Thompson (2018) som trekker frem at økt arvelighet i familier og den direkte proporsjonale reduksjonen i risiko ved lavere slektningsgrad viser at genetiske faktorer er av betydning for risiko for utvikling av multipel sklerose (7). Ifølge Thompson har det blitt identifisert at det adaptive immunsystemet har en nøkkelrolle i patogenesen ved MS, og at det medfødte immunsystemet er deltakende i initiering og progresjon av sykdom (7).

1.1.4 Sykdomsforløp og fenotypisk klassifisering

Multipel sklerose manifesterer seg både billedmessig og klinisk heterogent hos ulike pasienter, og manifestasjon av sykdom kan også forandre seg hos en pasient over tid (11). Det kliniske forløpet er uforutsigbart, men nylig gjennomgått infeksjon og stress er assosiert med økt risiko for nye MS-attakk (5). På grunn av muligheten for endringer i sykdommens manifestasjon hos pasienten i sykdomsforløpet anbefales det i 2017 McDonald-kriterier å gjøre periodevise re-evalueringer av fenotype basert på en samlet diagnostisk vurdering (11). I klinisk praksis blir dette i form av jevnlig kontroll.

Det finnes flere fenotyper av multipel sklerose. Klassifikasjonen av de kliniske fenotypene av MS ble revidert i 2013 og skiller mellom attakk-preget og progressiv form fra debut (21). Det skilles mellom om sykdommen er aktiv eller ikke basert på klinisk tilbakefall eller aktivitet i lesjoner sett på MR, og om sykdommen er progressiv eller ikke basert på klinisk undersøkelse av funksjonsnedsettelse (11, 21). Per dags dato er klinisk isolert syndrom, attakk-preget eller relapsing-remitting sykdom og progressiv sykdom aksepterte former for multipel sklerose (21). Den progressive formen kan være enten primær eller sekundær (11, 21). Det er ingen biologiske markører som kan skille de ulike fenotypene (21).

Den vanligste formen for MS ved debut er ifølge Brownlee et al (2017) RRMS. Denne formen ses hos 85-90% av MS-pasienter og karakteriseres av tilbakefall av sykdom og perioder med remisjon (9). RRMS opptrer som regel hos unge voksne (8, 9, 22).

Gjennomsnittsalderen for sykdom er 30 år, og RRMS rammer kvinner tre ganger så hyppig som menn (9).

PPMS rammer ca. 15 % (opptil 30 %) av pasientene og karakteriseres av en gradvis progresjon fra debut (7, 11). PPMS debuterer oftere ved en høyere alder sammenlignet med RRMS. Gjennomsnittsalderen for PPMS er 40 år (9) og sykdomsdebut er vanligvis mellom 20 og 50 år (3). Pasienter med RRMS som utvikler et progressivt forløp av multippel sklerose over tid, får fenotypen som kalles sekundær progressiv MS (SPMS) (9). Av pasienter med RRMS utvikler 15 til 30% sekundær progressiv MS i løpet av en lang oppfølgingsperiode (7).

Klinisk isolert syndrom (CIS) er definert av Thompson et al (2018) som *en monofasisk klinisk episode med pasient-rapporterte symptomer og objektive funn som representerer fokal eller multifokal inflammatorisk demyelinisering i CNS, med akutt eller subakutt utvikling, varighet i 24 timer eller mer, og med eller uten tilfriskning, der det ikke foreligger feber eller infeksjon* (11), oversatt fra engelsk). CIS er synonymt med attack, tilbakefall og eksaserbasjon, men gjelder hos pasienter som ikke har en tidligere kjent MS-diagnose (11). De aller fleste av pasienter som utvikler MS debuterer med CIS (7). Etter 2017 McDonald-kriterier kan diagnosen stilles hos pasienter med typisk klinisk isolert syndrom. Kravene for diagnose er at de fyller kliniske eller billeddiagnostiske kriterier for spredning i sted, at det ikke foreligger en bedre forklaring på klinisk presentasjon eller andre atypiske funn som ikke stemmer med diagnosen, og at spinalvæskeundersøkelser viser spesifikke oligoklonale bånd (11).

1.1.5 Behandling av multippel sklerose

Medikamentell behandling av multippel sklerose er delt i sykdomsmodulerende behandling, behandling av attack og symptomatisk behandling.

De godkjente sykdomsmodulerende medisinene i behandling av multippel sklerose har hovedsakelig en anti-inflammatorisk effekt (23), og det er økende konsensus for at denne typen behandling er mer effektiv i tidlige stadier av sykdom (5, 23). Sykdomsmodulerende behandling kan inhibere den inflammatoriske prosessen i sentralnervesystemet for å forhindre progresjon og redusere sykdomsbetinget funksjonstap (6). Det er mulig å behandle den underliggende sykdommen, sykdomsresidiv og MS-relaterte symptomer (6).

I tidligere nasjonale retningslinjer fra 2011 ble sykdomsmodulerende behandling ved MS delt inn i første, andre- og tredjelinjebehandling. Behandlingslinje ble bestemt ut fra type MS,

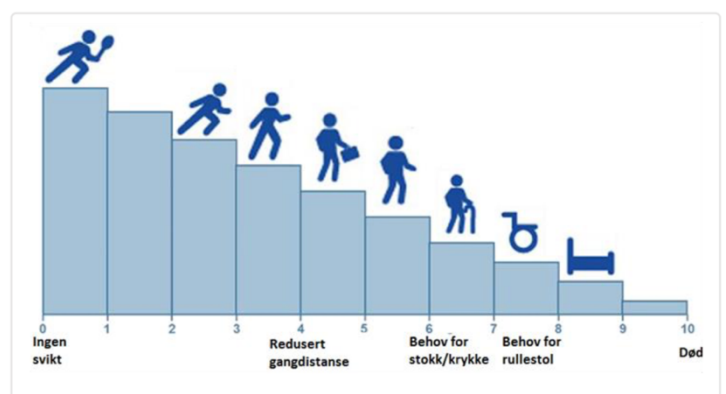
sykdomsaktivitet og effekt av pågående behandling (24). Nye retningslinjer for behandling av MS ble publisert i 2017 og deler inn i aktiv og høy-aktiv sykdom. Valg av behandling er basert på forventet nytte og risiko ved behandling og tar hensyn til pasientens helhetssituasjon. Retningslinjene anbefaler at pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom skal tilbys sykdomsmodulerende behandling, og definerer dette som sykdom hos pasienter med nylig klinisk angrep eller ved påvisning av nye lesjoner ved MR. Både pasienter med klinisk isolert syndrom, RRMS og PPMS kan vurderes for behandling (13). Utprøvede behandling som autolog stamcelletransplantasjon eller behandling med Rituximab skal ifølge retningslinjene kun tilbys gjennom kliniske forskningsstudier (13).

Angrepsbehandling er aktuelt hos pasienter med både angrepspreget og progressiv multipl sklerose. I de nye retningslinjene anbefales det å gjøre en vurdering av og eventuelt starte behandling av angrep dersom det ikke foreligger en annen sannsynlig grunn til funksjonssvikt (13). Behandlingen bør også her starte så tidlig som mulig (5). Behandling med glukokortikoider ved angrep kan forkorte angrepet og muligens begrense skadeomfanget. Dersom ikke glukokortikoider har effekt kan behandling med plasmaferese vurderes som alternativ (5). I tillegg til behandling skal det også gjøres en vurdering for indikasjonen for oppstart av eller skifte av sykdomsmodulerende behandling (13).

Symptomatisk behandling kan lindre plagsomme symptomer knyttet til både progressiv og angrepspreget sykdom (5). Denne typen behandling finnes i form av både medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak, og aktiv symptommodulerende behandling er anbefalt i alle sykdomsstadier for å redusere sykdomstrykk, øke livskvalitet og velvære hos pasienten (7).

1.1.6 EDSS-skala

EDSS er den mest brukte skalaen for vurdering av funksjonsforverring hos MS-pasienter. Den består per i dag av 20 trinn fra 0-10, der 0 = normal funksjon og 10 = død på grunn av MS (5, 25). Denne er basert på en standard neurologisk undersøkelse, men med fokus på symptomer som hyppig forekommer ved MS (26). Den neurologiske undersøkelsen er viktig for å kartlegge hvilken



Bilde 1 viser EDSS-skala. Bildet er hentet fra Årsrapport fra Norsk MS-register og biobank (1).

eller hvilke deler av sentralnervesystemet som er involvert (9). I EDSS-skår kartlegges visuelle, hjernestamme-, pyramidale, lillehjerne-, sensoriske, blære/tarm-, cerebrale/mentale funksjoner og andre funksjoner (for eksempel fatigue). Det gjøres også en vurdering av total gangfunksjon og -distanse (26). Figuren til høyre viser en illustrasjon av EDSS-skår (1).

1.1.7 Sent-debuterende/ Late-onset MS (LOMS)

Andel MS-pasienter med LOMS varierer i ulike studier rundt om i verden fra 1.36-9.4% (8, 15, 16, 27-31). Flere av studiene peker på at menn er overrepresentert blant eldre pasienter (9, 28, 31), at et progressivt forløp er mer vanlig (9, 11, 14, 28, 31, 32), og at symptomer i form av motoriske utfall er vanlig hos LOMS-pasienter (14, 28, 29, 32). Shirani et al (2015) fant også i sin studie at når det gjelder sykdomsmodulerende behandling mottar en mindre andel av LOMS-pasienter dette sammenlignet med yngre pasienter (19.6 versus 38.1%) (28). I studien til Lotti et al (2017) finner de at sen debut av MS er predikerende faktor for å nå en høyere EDSS-skår i løpet av kortere tid ($p < 0.0001$ for 3.0 og $p < 0.002$ for 6.0) (31). I en studie av de Seze et al (2005) finner de at hos LOMS-pasienter foreligger mange lesjoner på MR, de er ofte plassert juktakortikalt og lader sjelden kontrast (gadolinium). Subtentorielle lesjoner ses sjelden ifølge de Seze (33). I studien av Kis et al (2008) ble det funnet oligoklonale bånd i spinalvæsken hos 98% av LOMS-pasientene (32).

1.1.8 utfordringer hos LOMS-pasienter

Historisk sett har eldre pasienter vært ekskludert fra kliniske kriterier for MS (14, 34). I tidligere brukte Poser-kriterier fra 1983 begrenses diagnostikk av MS til aldersgruppen 10-59 år (34). I dag gjøres ingen eksklusjon basert på alder ved debut, men LOMS-pasienter er definert som en gruppe som det trengs flere studier av for å validere gjeldende diagnostiske kriterier (11).

Diagnostikk av eldre kan være ekstra utfordrende. Studier har vist at aldring er assosiert med økt prevalens av subkortikale hyperintense foki på T2-vektede MR-bilder. Slike lesjoner er hovedsakelig lokalisert til dyp hvit substans, spesielt i periventrikulære områder (8). Ikke-spesifikke lesjoner i hvit substans er vanlig hos eldre og hos de med vaskulære risikofaktorer som migrene (11, 14). T2-lesjoner på MR ikke er heller ikke spesifikt for MS (8, 9), men kan representere andre sykdommer slik som Alzheimers sykdom, cerebrale infarkt og diabetes

mellitus (8). MR bilder av pasienter med cerebrovaskulær sykdom i små kar, andre inflammatoriske tilstander, ikke-inflammatoriske tilstander som affiserer hvit substans, og av friske eldre kan i teorien vise lesjoner i hjernen som oppfyller MR-kriterier for multippel sklerose (9). Hos LOMS-pasienter må man derfor vurdere andre differensialdiagnoser som kan gi liknende sykdomsforløp som MS. De aktuelle differensialdiagnosene er sykdommene nevnt over i tillegg for eksempel kollagen-sykdommer, vitamin B12-mangel (8), myelopati på grunn av spondylose i cervikale columna, med fler (14).

Ifølge Thompson et al (2018) kan McDonald-kriterier fra 2010 anvendes i diagnostikk av eldre, men det anbefales MR av medulla og spinalvæskeundersøkelser som tilleggsundersøkelser for å gi støtte til diagnosen hos pasientgruppen (11, 33). Lesjoner i medulla spinalis forekommer ikke ved normal aldring (9) og ses svært sjeldent hos pasienter med andre nevrologiske tilstander (33).

1.1.9 Demografi

På verdensbasis er det estimert at omkring 2.3 millioner mennesker lever med multippel sklerose (7). Prevalens og insidens av MS er også økende på verdensbasis, noe som antas å være relatert til økt overlevelse, forbedring i diagnostikk og endringer i diagnostiske kriterier (4, 35). Norge er ansett som høy-risikoområde (5, 36-38), og er det nordligste landet i verden som har et betydelig befolkningstall med høy risiko for MS (36).

Det har blitt gjort flere epidemiologiske studier på insidens og prevalens av multippel sklerose. Tall fra Norsk MS-register og biobank basert på Norsk Pasientregister estimerte at det var ca. 13 103 personer med MS som var i live per 2017. Tallene viste en prevalens av MS i Norge på 249.2 pasienter per 100 000 innbyggere (1). Insidens og prevalens for MS har vært stigende i den norske befolkningen gjennom tiårene (36). Grytten (2015) fant en økning i prevalens i den norske befolkning fra 20 til 203 per 100 000 og en økning i insidens fra 1.9 til 8.0 per 100 000 innbyggere fra 1961 til 2014 (36).

Stigningen i prevalens og insidens gjelder også for Nordlandssykehusets nedslagsområde, som vist i tidligere studier fra Nordland fylke og studier med tall for Nord-Norge (10, 37, 39). Alstadhaug (2005) fant en gjennomsnittlig årlig insidensrate for Nordland på 5.1 per 100 000 fra 1985-99 (39). Benjaminsen (2014) fant i sin studie årlig økning i insidens fra 0.7 per 100 000 i 1970 til 10.1 per 100 000 i årene 2005-09, men trakk frem i artikkelen at tallene fra

1970-årene var usikre. Prevalens i Nordland fylke ble estimert til 182.4 per 100 000 i 2010 (37). Berg-Hansen (2014) fant i sin studie fra hele Norge at prevalensen i den nordlige delen av landet var på 191 per 100 000 innbygger i 2014 (10), og fant ingen forskjeller mellom nord og sør i landet. Samme trender for endringer i epidemiologi har også blitt funnet i studien av Koch-Henriksen (2018) fra den danske befolkning (17). I Koch-Henriksen sin studie var insidens hos pasienter med debut mellom 50 og 64 år beregnet til 4.3 per 100 000 innbygger mellom 2000 og 2009 (17).

1.1.10 Aldring i Norge og i Nordland

Det er allment kjent at befolkningen i Norge blir eldre og eldre. Tall fra Statistisk sentralbyrå viser at andelen av personer over 50 år i Norge i 2019 utgjør totalt 35.9 % av befolkningen mellom 0 og 100 år, og tallet har økt med 17.29 % mellom 2009 og 2018 (40). Forventet levealder i Norge ble i 2019 ble estimert til 81.0 år for nyfødte gutter og 84.5 år for nyfødte jenter, og har økt med 7.6 år for menn og 4.7 år for kvinner fra 1990 (41). Gjennomsnittsalder i befolkningen i Norge har også økt hvert år siden 1946, og i januar 2019 var gjennomsnittsalderen 40.3 år (41).

Samme trender gjelder for Nordland fylke. Folk lever lenger og unge flytter fra Nordland, og en stadig økende forventet levealder gir en sterk vekst blant de eldste (2). Tall fra Indeks Nordland viser at i løpet av de siste årene er det spesielt i aldersgruppen 60-79 år at befolkningen har vokst. I Nordland er det nå 10 000 flere personer i denne aldersgruppen enn det var i 2008 (2). I 2018 bodde det 97 326 personer over 50 år i Nordland fylke, dette utgjorde 40% av befolkningen (40). Av disse bodde 54 174 (55.7%) personer i nedslagsområdet til Nordlandssykehuset HF i 2018 (40).

Av totalpopulasjon i Nordlandssykehusets nedslagsområde var 39 % over 50 år per 31.mars 2019 (40)

1.2 Sykehus og helsetjenester i Nordland

Nordland fylke har tre helseforetak som dekker helsetjenestene til befolkningen.

Nordlandssykehuset HF, Helgelandssykehuset (HSYK) og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). HSYK og UNN dekker henholdsvis pasienter som bor sør og nord i Nordland fylke.

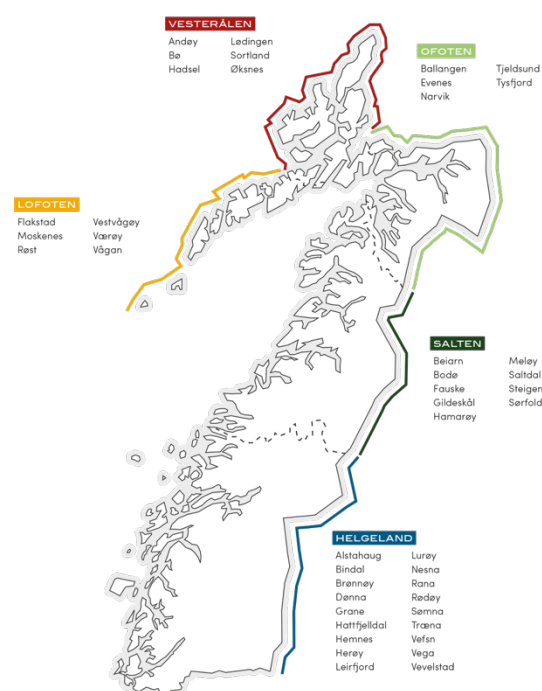
Fokus for oppgaven har vært Nordlandssykehuset HF.

1.2.1 Nordlandssykehusets nedslagsområde

Ifølge *Strategisk utviklingsplan 2018-2035* dekker Nordlandssykehuset HF ca. 138 000 innbyggere som bor i 21 ulike kommuner i områdene Salten, Lofoten og Vesterålen i Nordland fylke (42). Tall fra statistisk sentralbyrå (ssb.no) viser at befolkningstallet i områdene som tilhører Nordlandssykehuset er 139 086 per 01.01.2019 (40). Totalt befolkningstall i områdene som tilhører Nordlandssykehuset var 132 549 personer i 2009 og 138 813 i 2018 (40).

Følgende kommuner inngår i Nordlandssykehusets nedslagsområde:

1. Bodø
2. Meløy
3. Gildeskål
4. Beiarn
5. Saltdal
6. Fauske
7. Sørfold
8. Steigen
9. Hamarøy
10. Tysfjord
11. Røst
12. Værøy
13. Flakstad
14. Vestvågøy
15. Vågan
16. Hadsel
17. Bø
18. Øksnes
19. Sortland
20. Andøy
21. Moskenes



Bilde 2 viser en oversikt over områder i Nordland fylke. Områdene Salten, Vesterålen og Lofoten hører under Nordlandssykehuset. Kilde: Indeks Nordland (2)

Pasienter som bor i disse kommunene kommer til kontroller på Nordlandssykehuset HF. På grunn av fritt sykehusvalg kan enkelte pasienter velge å gå til kontroller ved andre sykehus, men erfaringen fra klinisk praksis er at dette gjelder få pasienter på grunn av reiseavstand og

antallet polikliniske oppfølginger før diagnose og i oppfølgingstiden i etterkant.

Sannsynligheten for lekkasje anses derfor som minimal.

Nordland er et stort og geografisk spredt fylke med 44 kommuner. Kun 6 kommuner har mer enn 10 000 innbyggere (2). To av disse hører til under Nordlandssykehuset; Bodø og Vestvågøy. Totalt 54% av Nordlands befolkning bor i disse seks kommunene, hvorav 39% av bor i Bodø. Omtrent 82 000 innbyggere, og dermed 33% av befolkningen i Nordland bor i Salten-området (2). Tall fra Statistisk sentralbyrå (ssb.no) viser at Bodø er den kommunen som er tettest befolket av kommunene som hører til Nordlandssykehuset (40). Bodø kommune har et landareal på 1310.98 km² og 52 024 innbyggere. Nordlandssykehuset HF Bodø er det største av de totalt tre sykehusene. Nordlandssykehuset HF Lofoten ligger i Gravdal i Vestvågøy kommune. Denne kommunen har totalt 9595 innbyggere og et landareal på 406.95 km². Nordlandssykehuset HF Vesterålen ligger på Stokmarknes i Hadsel kommune, med landareal på 550.67 km² og 8091 innbyggere (40, 43).

1.3 Formålet med oppgaven

Formålet med denne oppgaven er å identifisere pasienter med LOMS og undersøke kliniske karakteristika i subpopulasjonen. Fra inklusjon i registeret undersøkes kjønn, alder ved debut, debutår, type MS ved debut, tid fra debut til diagnose, MR-funn og funn ved spinalvæskeundersøkelser. Vi ønsker også å se på kliniske karakteristika i oppfølgingstiden mellom 2009 og 2018. Fra oppfølgingsperiode undersøkes EDSS ved siste kontroll, behandling og antall år med oppfølging fra diagnose. Ut fra eksisterende litteratur på pasientgruppen kan det synes som om diagnosen kan være vanskelig å stille i alderen over 50 år, og vi ønsker å undersøke om det er slik i vår pasientpopulasjon. Har vi høyere antall LOMS pasienter sammenlignet med andre populasjoner? Hvor mange av pasientene har feil diagnose? Hvor mange pasienter er under behandling for sin sykdom? Er oppfølgingen av pasienter med sen debut som beskrevet i de nasjonale retningslinjene?

1.4 Valg av problemstilling

Ved bruk av søketerm «(LOMS OR late-onset multiple sclerosis) AND (epidemiology OR demography)» gir dette totalt 54 treff. Filtrert for engelskspråklige studier og ved gjennomgang av abstrakt og artikler finner man at totalt 21 av artiklene omhandler kliniske og

epidemiologiske trekk ved LOMS, definert som debut etter 50 år. Studiene som ikke ble gjennomgått videre var studier som er publisert på andre språk, ikke handlet om multippel sklerose eller hadde annen definisjon av LOMS (debut > 40 år). Ved bruk av enklere søketermer som «(LOMS OR late-onset multiple sclerosis) AND (Norway)» finner man at flere norske studier nevner generell kjønnsfordeling ved MS, men ingen studier har tatt for seg kliniske karakteristika ved pasientgruppen som debuterer etter fylte 50 år. Med bakgrunn i dette har problemstillingen blitt endret fra den opprinnelige prosjektbeskrivelsen. Det ble ansett som mer relevant å legge vekt på forskning på et område det ikke finnes mye data på og ingen norske studier per april 2019.

2 Materiale og metode

Studien er basert på en deskriptiv historisk kohort hentet fra en populasjon av MS-pasienter. Tallene er hentet ut fra registerdata i MS-databasen med filter for Nordlandssykehuset i en datadump-fil. Databasen er stilt til disposisjon av Norsk MS-register og Biobank. Materialet omfatter 10 årsdata fra 01.01.2009 til 31.01.2018 som er tilgjengelig per 31.mars 2019. Alle data som ligger i registeret før angitt dato inkluderes i studien, for deretter å bli filtrert etter formålet.

2.1 Registerdatabase

I 2001 ble MS-registeret operativt ved Nordlandssykehuset. Registerdata ble først ført på papir før den elektroniske varianten ble tilgjengelig i 2014. Etter 2015 har innlagte og polikliniske pasienter vært registrert elektronisk, også tilbake i tid. Registeret inneholder informasjon om grunnlaget for diagnose, funn ved kontroller, behandling, bivirkninger, MR og funksjonsskår. Det er mulighet for å registrere bakgrunnsdata om pasientene, inkludert vitalstatus, s-vitamin D, HLA-DRB1*15-status, røykestatus, EBV-, mononukleose-, arbeidsstatus, utdanning, sivilstatus og antall familiemedlemmer med MS.

2.1.1 Uthenting av data og variabler

Alle data for inklusjon er hentet direkte ut fra MS-registeret og overført til Microsoft Excel Office 365. Data for inklusjon er opplysninger om debut og diagnose og er obligatorisk for hver enkelt pasient i registeret. Fra inklusjon i registeret undersøkes kjønn, alder ved debut, debutår, type MS ved debut, diagnoseår og -sted, tid fra debut til diagnose, funn på MR og funn ved spinalvæskeundersøkelser. Symptomer ved debut ble ikke undersøkt på grunn av manglende data. Data fra oppfølging av studiepopulasjonen er også hentet direkte fra registeret og har vært brukt for å se på kliniske karakteristika i oppfølgingstiden mellom 2009 og 2018. Fra oppfølgingsperioden undersøkes EDSS ved siste kontroll, behandling og antall år med oppfølging fra diagnose. Excel ble videre brukt til å systematisere datamaterialet og lage oversikter, figurer og tabeller til oppgaven. Endnote X9 har vært brukt til å organisere kilder. Microsoft Word Office 365 ble brukt for å skrive oppgaven. De statistiske analysene er utført i SPSS versjon 25. Kontinuerlige variabler presenteres som gjennomsnitt med standardavvik (SD). T-test for uavhengige variabler ble brukt for å sammenligne tid fra debut til diagnose mellom LOMS-pasienter og andre MS-pasienter med debut mellom 2009 og 2018 som ligger i registeret. Statistisk signifikans ble satt til $p < 0.005$.

Variablene i oppgaven er oppsummert i tabellene under avsnittet «Resultater».

2.2 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen er filtrert ut fra registerdata og omfatter LOMS-pasienter ved Nordlandssykehuset med symptomdebut mellom 2009 og 2018. Pasientenes EPJ i DIPS vært gjennomgått for å hente ut manglende data og for å verifisere opplysningene i registeret. Supplerende datamateriale brukt i oppgaven er hentet fra årsrapporten publisert av Norsk MS-register og biobank samt offentlige data publisert av Statistisk sentralbyrå og Indeks Nordland.

2.2.1 Inklusjonskriterier i studiepopulasjon

- Pasienter som følges opp ved Nordlandssykehuset HF inkludert områdene Salten, Vesterålen og Lofoten
- Pasienter diagnostisert etter ICD-10 med diagnosekode G.35 Multipel sklerose

- Pasienter som har fylt 50 år ved første symptom på MS, per definisjon sen-debut av MS (LOMS)
- Pasienter med debut av symptomer mellom 2009 og 2018

2.2.2 Eksklusjonskriterier i studiepopulasjon

- Pasienter som ikke hører til nedslagsområdet til Nordlandssykehuset HF inkludert områdene Salten, Vesterålen og Lofoten
- Pasienter som ikke fyller kriterier for diagnosekode G.35 Multipel sklerose
- Pasienter som er under 50 år ved første symptom på MS

2.3 Kilder til artikler og supplerende datamateriale

For å finne relevante artikler ble det gjort søk i MEDLINES søkemotor PubMed og i Universitetsbibliotekets faglitteratur. Veileder Dr. Odeh brukte i tillegg Cochrane Library for å supplere informasjon og artikler til oppgaven. Søkeord for å finne artikler inkluderte «late-onset multiple sclerosis», «LOMS», «(multiple sclerosis) AND (onset age)», «multiple sclerosis» AND (register), «(multiple sclerosis) AND (epidemiology)» og «(multiple sclerosis) AND (Norway)». For å sikre relevans til oppgaven ble abstraktene til artiklene lest nøye gjennom og studier med relevant data ble gjennomgått videre. I flere av artiklene ble referanselisten gått gjennom og studiene ble søkt opp i overnevnte databaser for å kvalitetssikre informasjonen i oppgaven og finne nye kilder til informasjon. Artiklene som er blitt brukt som utgangspunkt for oppgaven handler om diagnostikk av multipel sklerose, insidens og prevalens av MS, trender ved MS, MS hos eldre og pasienter med MS på landsbasis og i Nordland fylke.

Teorigrunnlaget til oppgaven har vært hentet ut fra relevante artikler og kapittel 34 i boken *Neurologi og nevrokirurgi – fra barn til voksen* (2014) skrevet av Myhr et al. For å finne informasjon om EDSS-skåring har det vært tatt i bruk kilder som har vært benyttet i klinisk praksis ved Nordlandssykehuset. For å finne dagsaktuell informasjon om grunnlag for behandling ved multipel sklerose har Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet vært brukt.

2.4 Etikk og sikkerhet

For å sikre at personer ikke ble telt dobbelt i registret ble unike personnummer brukt for å identifisere pasienter. Personvernombudet ved Nordlandssykehuset har gitt samtykke til innhenting av personopplysninger og gjennomføring av studien. Pasienten som er blitt brukt som kasus i studien har gitt skriftlig samtykke til å bli inkludert i oppgaven.

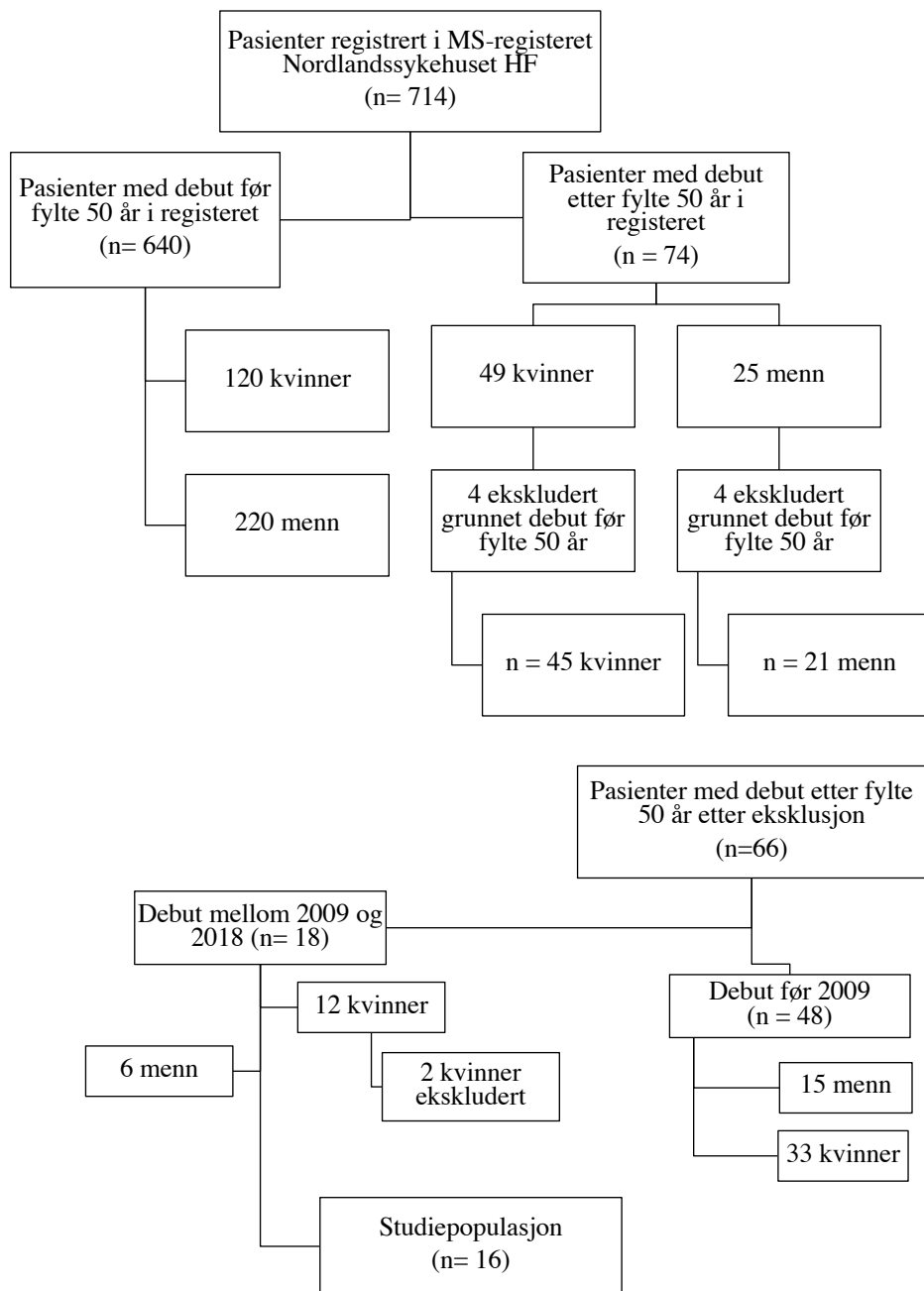
I lys av at dette er en kvalitetsstudie var det ikke nødvendig med godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

3 Resultater

Den 31.mars 2019 var det totalt 714 pasienter i MS-registeret med filter for Nordlandssykehuset. Av disse hadde 66 pasienter (9.2%) debut av MS etter fylte 50 år (LOMS). Prevalens av LOMS i Nordlandssykehusets nedslagsområde var 47.5 per 100 000 innbygger i 2018. Kjønnratio mellom kvinner og menn var 2.14:1.

Av LOMS-pasientene hadde 18 pasienter (27.3%) debut mellom 01.01.2009 og 31.12.2018. Av disse pasientene ble 16 pasienter tatt med i studiepopulasjonen. 2 pasienter ble ekskludert etter eksklusjonskriteriene fordi de bodde i kommuner som ikke sogner til Nordlandssykehuset og derfor hadde oppfølging ved andre sykehus. Ingen pasienter ble ekskludert på grunn av manglende data for inklusjon. Ingen av pasientene hadde feil diagnose.

Figur 1 viser en oversikt over prosessen for inklusjon og eksklusjon av pasienter til studien.



Figur 1 viser prosessen for inklusjon og eksklusjon. Totalt 714 pasienter var registrert i MS-registeret. 66 pasienter har sen debut av MS. Av disse fylte 16 pasienter (24.2%) inklusjonskriteriene, totalt 6 menn (37.5%) og 10 kvinner (75%).

Tabellene under punkt 3.1 og 3.3 viser oversikt over data for inklusjon og data i oppfølging av pasientene. Tabellen under punkt 3.2 viser en oversikt over fordelingen av MS-fenotyper. Tabellene under punkt 3.4 og 3.5 viser henholdsvis om pasientene har mottatt sykdomsmodulerende behandling og resultater fra utførte MR-undersøkelser. Forklarende tekst står under tabellene.

3.1 Data ved diagnosetidspunkt

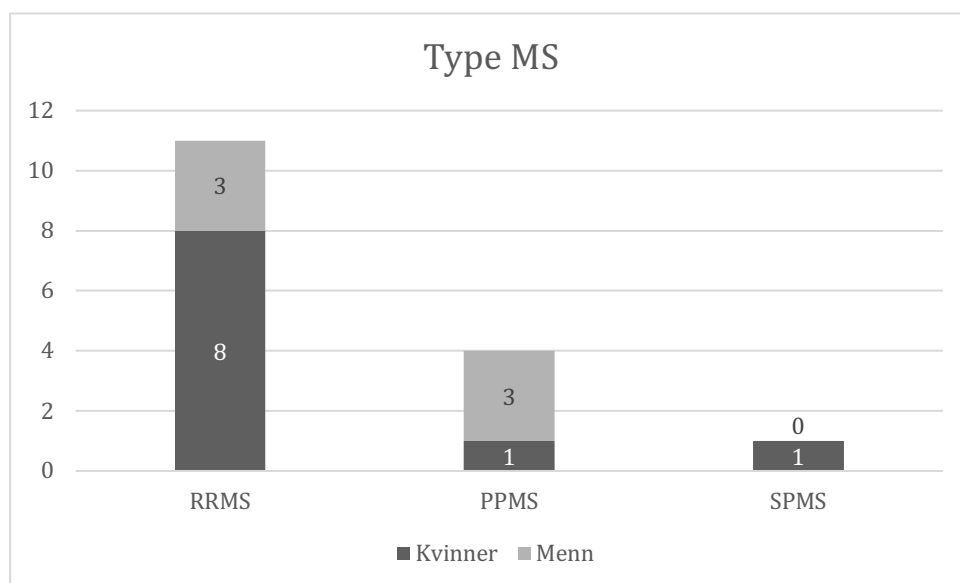
Pasient nr.	Alder ved debut	Kjønn	Debutår	Type MS	Diagnoseår	Diagnosested	Tid *	MR	Oligoklonale bånd
1	50	k	2012	PPMS	2015	NLSH	3	Utført i 2014 og 2015	+
2	50	m	2014	PPMS	2018	NLSH	4	Utført to ganger i 2018	+
3	50	m	2014	RRMS	2016	NLSH	2	Utført i 2013, 2014, 2015 og 2016	+
4	50	m	2015	RRMS	2016	NLSH	1	Utført i 2015	+
5	51	k	2009	RRMS	2011	NLSH	2	Utført i 2011	+
6	52	k	2010	RRMS →SPMS	2011	NLSH	1	Utført i 2010	+
7	53	k	2011	RRMS	2013	NLSH	2	Utført 2013	+
8	54	k	2012	RRMS	2013	NLSH	1	Utført 2013	+
9	54	m	2014	RRMS	2014	NLSH	0	Utført 2013	+
10	54	k	2009	RRMS	2013	NLSH	4	Utført 2013	+
11	55	k	2012	RRMS	2012	St.Olav	0	Utført 2012	+
12	56	k	2010	RRMS	2014	NLSH	4	Utført 2010	+
13	58	m	2013	PPMS	2018	NLSH	5	Utført 2017	+
14	59	k	2016	RRMS	2017	NLSH	1	Utført 2017	+
15	60	k	2013	RRMS	2017	NLSH	4	Utført 2017	+
16	69	m	2014	PPMS	2016	Haukeland	2	Utført 2013	+

Tabell 2 viser en oversikt over kliniske karakteristika i studiepopulasjonen. Tabellen er sortert etter alder ved debut.

*Med tid menes tid i år fra debut til diagnose.

Gjennomsnittlig alder ved debut i studiepopulasjonen var 54.7 år (± 5 , 50-69 år). 11 pasienter (68.8%) var i alderen mellom 50-55 år ved debut, 4 pasienter (25%) var mellom 56-60 år og 1 pasient (6.3%) var over 60 år ved debut. Den eldste pasienten var 69 år ved debut. 14 av 16 pasienter (87.5%) var diagnostisert ved Nordlandssykehuset.

3.2 Type MS og kjønnsfordeling



Tabell 3: viser en fordeling av fenotyper hos pasientene i studiepopulasjonen.

Av 16 pasienter i studiepopulasjonen hadde 11 pasienter (68.8%) RRMS, 4 pasienter (25%) hadde PPMS og 1 pasient (6.3%) utviklet SPMS 8 år etter første symptom på RRMS. Av mennene har 3 pasienter (50%) PPMS og av kvinnene har 1 pasient (10%) PPMS.

3.3 Data fra oppfølgingsperiode

Pasientnr.	Kjønn	Alder *	EDSS **	Antall år fra første debutsymptom ***
1	k	57	1	7
2	m	54	4	5
3	m	54	2.5	5
4	m	53	3.5	4
5	k	60	2.5	10
6	k	60	6.5	9
7	k	61	4.5	8
8	k	60	-	7
9	m	59	4	5
10	k	63	2	10
11	k	61	2.5	7

12	k	64	1	9
13	m	63	3.5	6
14	k	61	2	3
15	k	66	-	6
16	m	73	6.5	3

Tabell 4 viser en oversikt over pasientgruppen i oppfølgingstiden. Tabellen er sortert etter alder ved debut.

*Alder er definert som alder den 31.mars 2019.

**EDSS er definert som EDSS-skår ved siste kontroll. (-) betyr at det ikke foreligger data på pasienten.

*** Antall år fra første debutsymptom til 31.mars 2019

Oppfølgingstid i studien varierer fra 0 til 7 år avhengig av hvilket år pasientene ble diagnostisert med MS. Tid fra debut til diagnose var i gjennomsnitt 2.3 år (± 1.6 , 0-5). Til sammenligning var tid fra debut til diagnose i gruppen med debut før fylte 50 år og debut mellom 2009 og 2018 i gjennomsnitt 1.43 år (± 1.7 , 0-9). Forskjellen mellom de to pasientgruppene var ikke statistisk signifikant ($p=0.996$).

Gjennomsnittlig EDSS-skår i studiepopulasjonen ved siste registrerte kontroll var 3.2 (± 1.37 , 1.0-6.5). Av de 14 pasientene med EDSS-skår ved siste kontroll har 2 pasienter (14.3%) skår over 6.0.

3.4 Sykdomsmodulerende behandling

Pasientnr.	Kjønn	Alder *	Behandling i løpet av oppfølgingsperiode	Navn på medikament **
1	k	57	-	-
2	m	54	-	-
3	m	54	+	Aubagio
4	m	53	+	MabThera
5	k	60	+	Extavia
6	k	60	+	Gilenya
7	k	61	+	Tecfidera
8	k	60	+	Seponert behandling
9	m	59	+	Tecfidera

10	k	63	+	Tecfidera
11	k	61	+	Tysabri
12	k	64	+	Copemyl
13	m	63	-	-
14	k	61	+	Tecfidera
15	k	66	-	-
16	m	73	-	-

Tabell 5 viser om pasientene har mottatt sykdomsmodulerende behandling i oppfølgingsperioden (+/-) og eventuelt handelsnavnet på det sykdomsmodulerende medikament de brukte ved siste registrerte kontroll.

* alder viser pasientens alder i 2019

** Aubagio = Teriflunomid. MabThera = Rituximab. Extavia = interferon beta-1b. Gilenya = fingolimodhydroklorid. Tecfidera = dimetylfumarat. Tysabri = natalizumab. Copemyl = glatirameracetat.

Av pasientene i studiepopulasjonen fikk 11 pasienter (68.8%) sykdomsmodulerende behandling i løpet av oppfølgingsperioden. 10 av pasientene (90.9%) som mottok behandling hadde RRMS og én pasient (9.1%) hadde SPMS. Av pasientene som ikke mottok behandling hadde 4 av 5 pasienter (80%) diagnosen PPMS, mens én pasient (20%) hadde diagnosen RRMS. En av pasientene med RRMS seponerte behandlingen underveis i oppfølgingsperioden, og mottok ikke sykdomsmodulerende behandling ved siste kontroll.

3.5 MR-undersøkelser

Pasient-nr.	Kjønn	MR (for diagnose)		MR (ved oppfølging)		
		Funn på MR-caput	Funn på MR-medulla	Årlig MR?	Antall oppfølgende us.*	Nye funn?
1	K	>10 T2-lesjoner i PV, SC, CC	Ingen	Nei	3	Ingen
2	m	>5 T2-lesjoner i PV*, SC, CC	4-5 T2-lesjoner	Nei #	2	Ingen
3	m	UK: T2-lesjoner i PV, SC**	1 T2-lesjon	Nei	4	4 T2-lesjoner 1 Gd+ lesjon
4	m	UK: T2-lesjoner i PV, SC, IT. > 10 Gd+-lesjoner	Ingen	Ja	8	9 T2 -lesjoner >7 Gd+ lesjoner
5	k	UK: T2-lesjoner i PV, SC, IT 1 Gd+	1 Gd+-lesjon	Nei	3	2 Gd+-lesjoner

6	k	UK: T2-lesjoner i PV, SC, IT >10 Gd+	Ingen	Nei	6	1 T2-lesjoner >16 Gd+ lesjon
7	k	UK: T2-lesjoner i PV, SC	2 T2-lesjoner	Ja	5	2 T2-lesjoner 1 Gd+ lesjon
8	k	US: T2-lesjoner i PV, SC, CC	Ingen	Nei	2	4 T2-lesjoner
9	m	US: T2-lesjoner i PV***	3-4 T2-lesjoner	Ja	6	2 T2-lesjoner
10	k	UK: T2-lesjoner i PV, SC, CC, IT 1 Gd+	Ingen	Ja	5	1 T2-lesjon 1 Gd+ lesjon
11	k	UK: PV	2 T2-lesjoner 1 Gd+ lesjoner	Lite kontroller, kontroller ved St.Olav	Ukjent	Ukjent
12	k	> 10: PV, SC, IT 1 Gd+	Ingen	Ja	7	3 T2-lesjoner 1 Gd+ lesjoner
13	m	UK: PV, IT	≥10 T2-lesjoner	Ja #	2	Ingen
14	k	UK: PV, SC, CC >10 Gd+	3 T2-lesjoner 2 Gd+ lesjoner	Ja #	3	3 T2-lesjoner (medulla)
15	k	UK: PV, SC, CC, IT	< 5 T2-lesjoner	Ja #	4	Ingen
16	m	UK: PV, SC	Ingen	Nei ##	1	Ingen
<p>UK: ukjent/ikke beskrevet antall lesjoner. PV= periventriculært. SC = subkortikalt. CC = corpus callosum. IT = infratentorielt. Gd+ = T1 lesjoner med gadolinium-opptak (kontrast) som er typiske for MS med henhold til utseende og lokalisasjon. T2-lesjoner: lesjoner som tolkes som suspekter for MS</p> <p>*uspesifikke forandringer/småkarssykdom. **sekvele etter abscess ***uspesifisert forandring # kort oppfølgingsperiode ## ønsker ikke kontroller</p>						

Tabell 6 viser MR-karakteristika fra debut og oppfølgingsperiode. Beskrivelsene er hentet fra pasientens journaler, og er ikke verifisert av nevroradiolog.

*Med antall oppfølgende us. menes antall oppfølgende undersøkelser i løpet av oppfølgingsperioden.

Alle pasientene hadde MR-caput og -medulla fra perioden rundt tidspunkt for diagnose. Alle pasientene hadde lesjoner som var typiske eller suspekter for MS. Ved tidspunkt for diagnose ble det påvist Gd+-lesjoner på MR-caput hos 6 pasienter (37.5%), på MR-medulla hos tre pasienter (18.8%) og både på MR-caput og MR-medulla hos 2 pasienter (12.5%). Totalt hadde 7 pasienter (43.8%) Gd+-lesjoner.

Av de alle pasientene i studiepopulasjonen hadde halvparten MR-kontroller årlig. Øvrige pasienter som ikke var til årlig kontroll hadde 2-6 MR-undersøkelser i løpet av oppfølgingstiden, og var i gjennomsnitt til MR-kontroll 4 ganger i løpet av oppfølgingstiden ($\pm 2.1, 1-8$). Det manglet data fra oppfølgingsperioden for en av pasientene som hadde MR-oppfølging ved St. Olavs hospital. En annen pasient ønsket ikke årlig kontroll.

Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen den 31. mars 2019 var 60.6 år ($\pm 4.95, 53-73$). Det har i gjennomsnitt gått 6.6 år ($\pm 2.1, 3-10$) fra debut til 2019 og pasientene har i gjennomsnitt hatt diagnosen i 4.3 år ($\pm 2.3, 1-8$).

4 Diskusjon

I denne studien har en subpopulasjon av MS-pasienter ved Nordlandssykehuset vært undersøkt. Formålet med oppgaven var å studere ulike kliniske karakteristika og epidemiologiske forhold hos pasienter som debuterer med MS etter 50 års alder. Som nevnt i innledningen har det blitt funnet at sykdomsdebut etter fylte 50 år ikke er like vanlig som debut i yngre alder (8, 9, 22). Funnene i denne studien diskuteres videre i lys av vitenskapelig litteratur og funn i andre publiserte studier og artikler.

4.1 Diagnosen LOMS

4.1.1 Andel LOMS-pasienter i verden

Andel av LOMS-pasienter varierer i ulike studier. I studier utenom Skandinavia finner de en andel som varierer fra 1.36-9.4% (16, 27-31, 44). Lotti et al (2017) finner i sin studie fra Sao Paulo i Brasil at 4.18% av pasientene i MS-populasjonen har sent-debuterende MS (LOMS) og at kjønnsratio (kvinner : menn) er 2.1:1 (31). I studien av Arias et al (2011) finner de en andel av LOMS-pasienter på 4.8% og en kjønnsratio på 2:1 (14). Fra den danske populasjonen finner Koch-Henriksen et al (2018) i sin studie at blant nye sykdomstilfeller mellom 2000 og 2009 er 811 pasienter (15.85%) mellom 50 og 64 år. I denne studien trekker Koch-Henriksen frem en særlig økende insidens i LOMS-gruppen og hos kvinner (17). Kjønnsratio ble estimert til 1.69 (95% KI 1.43-1.98) i gruppen med LOMS (17).

Om pasientpopulasjonene fra disse studiene er sammenlignbare med pasientene ved Nordlandssykehuset kan diskuteres. Det må tas hensyn til faktorer som ulikheter i sykdomsforløp, grad av progresjon og helsetilbud når man vurderer resultatene opp mot hverandre. Disse ulikhetene vil for eksempel kunne ha betydning for sykdomsgrad og dermed kliniske karakteristika når pasientene blir registrert på sykehuset. Dette gjelder spesielt for studiene utenfor Skandinavia. I Norge er helsesystemet basert på et offentlig system og tilbudet er felles for alle pasienter. Alle pasienter som har kliniske tegn som er suspekter for MS vil komme til poliklinisk vurdering ved en nevrologisk avdeling. De fleste pasienter vil derfor ha mulighet til å bli diagnostisert og behandlet for sin sykdom. I lys av disse ulikhetene kan noen forskjeller i resultatene forventes.

4.1.2 Andel LOMS-pasienter ved Nordlandssykehuset HF

Den nokså høye andel av LOMS-pasienter i denne studien kan ha flere forklaringer. En mulig årsak er få pasienter i studiepopulasjonen og at befolkningstallet i Nordland er lavt. Nordland har per 2019 et befolkningstall på 243 385 (40). Sammenlignet med andre fylker som Oslo, Trøndelag og Hordaland som har et befolkningstall på henholdsvis 681 071, 464 060 og 524 495 er dette et lavt befolkningstall (40). Lave tall gjør at verdiene påvirker resultatet i større grad og tilfeldige feil har større betydning i analysene.

Økningen i antall eldre i Nordland har også stor betydning for resultatene. Nordland har i dag en eldre befolkning sammenlignet med tidligere, og det er derfor flere som har mulighet for å debutere med MS i høyere alder. Av 16 pasienter er 11 av pasientene (68.8%) i studiepopulasjonen mellom 60 og 79 år i 2019. I denne aktuelle aldersgruppen har det ifølge tall fra Indeks Nordland skjedd en økning på 10 000 personer siden 2008 (45). Pasienter som har MS lever også sannsynligvis lenger enn tidligere (10, 36). Estimert levetid for en MS-pasient er i dag rundt 30 år fra sykdomsdebut (6). Som tidligere nevnt i oppgaven er heller ikke en høy andel av MS-pasienter i nord et nytt funn; epidemiologiske studier publisert av Benjaminsen et al (2014) og Berg-Hansen et al (2014) viser dette (10, 37).

Thompson et al (2018) trekker også frem i sin oversiktsartikkel at McDonald-kriterier hovedsakelig ble utviklet for å identifisere pasienter med MS eller avkrefte diagnosen blant de som debuterer med klinisk isolert syndrom. Hos pasienter som ikke har et «clear-cut» klinisk isolert syndrom rådes det om å være forsiktige med å sette diagnosen multippel sklerose til man har en oppfølgingstime med klinisk og radiologisk diagnostikk og mer bevis for å støtte

diagnose. Dette gjelder blant annet pasienter med atypisk debut av multippel sklerose, pasienter med progressiv debut, og hos pasientgrupper der multippel sklerose er mer uvanlig; hos barn, eldre eller ikke-hvite personer (11). Denne praksisen kan muligens også bidra til å forklare at vi finner en såpass høy andel av LOMS-pasienter i data fra de siste 10 årene. Etterhvert som reviderte kriterier har blitt publisert kan dette ha gjort klinikerne mer sikre i diagnostikk av LOMS-pasienter, og dette kan være årsak til at man ser en opphopning av LOMS-pasienter i 10-års materialet.

4.1.3 Kjønnratio

Kjønnratio som ble funnet i denne studien stemmer overens med tall fra studiene publisert av Arias et al (2010), Lotti et al (2017) og Koch-Henriksen et al (2018) (14, 17, 31). I tillegg stemmer den med tallene fra en norsk studie av Kampman et al (2013) som også bruker data fra MS-registeret. Kampman har ikke lagt fokus på pasienter med LOMS, men undersøker kjønnratio hos alle pasienter med diagnosen multippel sklerose i MS-registeret. I denne studien finner de en kjønnratio på 2.1 for pasienter som fikk diagnosen MS etter fylte 35 år. Kjønnratio hos pasienter med fødselsår mellom 1945 og 1967 tolkes ut fra en figur i artikkelen til å ligge rundt et gjennomsnitt på 2:1 (kvinner:menn) med noen variasjoner mellom årene (38). Dette er pasienter som allerede har fått diagnosen multippel sklerose ved studiestart og derfor ikke nødvendigvis klassifiseres som LOMS. Det er likevel en interessant observasjon at det blir funnet en tilsvarende kjønnratio for de aktuelle fødselsårene til pasientene i studiepopulasjonen. Dette støtter våre funn.

4.1.4 Gjennomsnittlig debutalder og tid fra debut til diagnose

Med henhold til funn av gjennomsnittlig debutalder på 54.7 år i studiepopulasjonen samsvarer det med andre studier fra liknende studiepopulasjoner. I studien publisert av Arias et al (2010) inkluderes 18 LOMS-pasienter i studiepopulasjonen, gjennomsnittlig debutalder er 55.5 år og pasientene er i alderen 50 til 66 år ved debut (14). I studien av Kis et al (2008) inkluderes 52 pasienter med LOMS. I denne studien finner de en gjennomsnittlig debutalder på 54 år (\pm 8.33-81) (32) .

En signifikant forskjell i gjennomsnittlig tid fra debut til diagnose i studiepopulasjonen sammenlignet med yngre pasienter kan indikere at diagnosen er vanskeligere å stille hos

eldre. En annen mulig årsak kan være at pasientene i studiepopulasjonen har hatt et mildere forløp i starten som ikke fylte kriterier for diagnose. Funnene i denne studien er at gjennomsnittlig tid fra debut til diagnose er 0.86 år lenger for LOMS-pasientene sammenlignet med pasienter som ikke har sen debut av multippel sklerose (gjennomsnittlig 2.3 år vs. 1.44 år), men forskjellen er ikke signifikant med 95% konfidensintervall ($p= 0.996$). Det er derfor ingen statistiske holdepunkter for en forskjell i denne studien. Fra klinisk praksis ser man likevel at det kan være vanskelig å identifisere MS hos eldre og at kravene for å fylle diagnostiske kriterier har betydning for når diagnosen stilles. I følgende kasuistikk presenteres et eksempel på at symptomer på MS kan feiltolkes som andre sykdommer, og eksempelet viser at det kan være ekstra utfordrende å stille diagnosen hos eldre når det foreligger flere mulige differensialdiagnoser.

Kasuistikk

En 54 år gammel pasient debuterte med symptomer på MS rundt juletid i 2009 i form av metallsmak i munn, problemer med å tygge på høyre side og fatigue. Ved utredning på nevrologisk avdeling på Nordlandssykehuset tas MR caput som viser funn av uspesifikke høysignal forandringer, og dette blir tolket som kroniske iskemiske forandringer i venstre hemisfære. Pasienten har totalt 5 lesjoner: 3 lesjoner i frontallapp og 2 lesjoner i parietooccipitallappen. Ingen tiltak igangsettes, og pasienten settes opp til kontroll. Pasienten kommer tilbake til videre oppfølging i januar 2010. H*n har nå begynt å få nye symptomer i form av svimmelhet, fin- og grovmotoriske symptomer fra overekstremitetene samt tremor. Det tas ny MR som viser uendrede funn og diagnosen «kroniske iskemiske forandringer» beholdes. I mai 2010 tas ny MR som viser at tidligere beskrevne lesjoner er uendret, samt at det har tilkommet en ny avrundet høysignal lesjon temporalt i venstre hemisfære. Den nye lesjonen tolkes som et lakunært infarkt, mens øvrige lesjoner fortsatt tolkes som kroniske iskemiske forandringer. Pasienten utredes videre med mistanke om vaskulitt, stenose eller epileptiform aktivitet. Utredning med ultralyd av halskar, MR caput angiografi og EEG viser normale funn, og pasienten settes opp ny til kontroll. Ingen tiltak igangsettes. Ved kontrollen i august 2010 har pasientens symptomer gått i regress og det avtales ingen ny kontroll etter dette.

I begynnelsen av februar 2013 kommer pasienten på nytt til utredning på nevrologisk avdeling etter nye sensoriske symptomer fra venstre halvdel av ansiktet. Pasienten blir på nytt

utredet med Doppler halskar (normal), CT caput (normal) og MR (nye funn). MR viser økning i T2-høysignal lesjonene i hvit substans, og pasientens symptomer tolkes som forenelig med aterosklerose eller vaskulitt. MS settes som en mulig differensialdiagnose, og som ledd i utredning tas VEP (normal/inklonklusiv), ny MR-caput angiografi (normal) og det gjøres undersøkelser av spinalvæsken (nye funn). Spinalvæskeundersøkelser med isoelektrisk fokusering viser 3 oligoklonale bånd som ikke gjenfinnes i serum, og mistanken om MS styrkes. Pasienten settes opp til kontroll etter 3-4 mnd. Allerede i slutten av samme måned får pasienten økende sensoriske og motoriske symptomer fra ansiktet, men etter ny vurdering på nevrologisk poliklinikk finner man ikke indikasjon for ny utredning med tanke på MS på grunn av sparsomme funn ved klinisk undersøkelse. Pasientens økende symptomer diskuteres som mulig MS-attakk, men på grunn av sparsom klinikk og en ikke-verifisert diagnose avventes oppstart av attakkbehandling med glukokortikoider. Ingen tiltak igangsettes.

Ved ny kontroll i mai 2013 tas det en ny MR som viser flere nytilkomne lesjoner, og at 2 av de tidligere lesjonene lader kontrast (Gd+). Det har tilkommet en ny ikke-kontrastladende lesjon på 10 mm i pons, og pasienten har på dette tidspunktet totalt 10 lesjoner. Funnene tolkes som at h*n oppfyller kriterier for spredning i tid og sted og diagnosen multippel sklerose stilles tre og et halvt år etter første debutsymptom. EDSS måles til 2,0, og det initieres oppstart av førstelinjebehandling i form av Extavia-sprøyter. Førstelinjebehandlingen byttes flere ganger underveis på grunn av bivirkninger og problemer med administrering. Etter ett bevitnet epileptiform anfall under et MS-seminar i 2014 endres behandlingen til Tecfidera etter second-opinion fra Haukeland universitetssykehus. Sykdommen stabiliseres etter byttet av medikamenter. MR forblir uendret og pasienten har lite bivirkninger av Tecfidera-behandlingen, Ved kontroll i 2018 er MS-klinikken stabil og EDSS måles til 2,0. Pasienten har utviklet en smertetilstand kalt trigeminusnevralgi som behandles med smertestillende i regi av fastlegen.

Pasienten har ikke hatt nytt tegn til nye lesjoner på MR, MS-attakk eller eksaserbasjon ved siste kontroll i januar 2019.

4.1.5 Utfordringer i diagnostikk av eldre

Hos eldre er det flere differensialdiagnoser å ta hensyn til, og som tidligere nevnt er nettopp normal aldring assosiert med lesjoner på T2-bilder (8). Dette gir klinikerne en ekstra utfordring i diagnostikk av sykdommen hos eldre pasienter. Pasienten i sykehistorien over har

symptomer som blir tolket som kroniske iskemiske forandringer og lakunært infarkt, selv om flere av symptomene kan være begrunnet i den underliggende MS-sykdommen. Pasienten får først diagnosen multippel sklerose tre og et halvt år etter første pasient-rapporterte symptom og fire angrep, selv om det allerede foreligger uspesifikke høysignal lesjoner på MR ved første utredning på nevrologisk avdeling. Når man går tilbake i journaler ser man at det er først når det foreligger 10 lesjoner på MR at pasienten får diagnosen multippel sklerose. Antall lesjoner som foreligger før pasienten får diagnose kan tyde på at pasienten er diagnostisert etter 2001-kriterier. Disse kriteriene er strengere enn de reviderte kriteriene i forhold til antall lesjoner som må foreligge før diagnosen stilles. Det er for eksempel først i McDonald-kriterier fra 2017 at pasienter med klinisk isolert syndrom kan oppfylle de diagnostiske kriterier for diagnosen (11). Funnet kan også indikere at klinikerne var tilbakeholdne med å sette diagnosen hos pasienten til det forelå sterkere bevis på MR-undersøkelsene, både i form av et høyt antall lesjoner og MS-suspekt beliggenhet.

Pasienten i historien over demonstrerer to av problemstillingene ved diagnostikk av eldre pasienter; at diagnosen er vanskelig å stille og at tidligere strengere krav gjorde at pasientene måtte vente lenger før de fikk diagnose. Dette kan muligens være en del av forklaringen til at tid fra debut til diagnose er lenger i LOMS-gruppen, selv om forskjellen mellom de eldre og de yngre pasientene ikke er statistisk signifikant i denne studien. Pasienthistorien demonstrerer også bruk av MR- og spinalvæskeundersøkelser som ledd i diagnostikk, samt skifte av behandling i tråd med nasjonale retningslinjer.

4.2 Funn i oppfølgingen av pasientene

4.2.1 Behandling – trender i studiepopulasjonen

Aktiv behandling med sykdomsmodulerende medikamenter er assosiert med en bedre klinisk prognose (7).

I studiepopulasjonen var 10 pasienter (62.5%) under behandling med sykdomsmodulerende medikamenter ved siste polikliniske kontroll. 9 av disse pasientene (90%) hadde RRMS. Én av pasientene (10%) hadde SPMS. De to pasientene med RRMS som ikke mottok behandling hadde fått tilbud om det. En av pasientene var skeptisk til behandling og ønsket å avvente. Fra notater i DIPS finner man at denne pasienten hadde mildt sykdomsforløp og kun beskjeden klinikk ved undersøkelsene. Den andre pasienten hadde vært behandlet med Avonex i løpet av oppfølgingsperioden men behandlingen ble seponert underveis på grunn av bivirkninger i

form av influensa-lignende symptomer og stabilisering av sykdom uten bruk av medikamenter. Funnene bekrefter at sykdomsforløpet varierer i stor grad, og viser at de fleste av de kvalifiserte pasientene er under behandling eller tilbys dette ved kontroll.

Ingen av pasientene med PPMS mottok sykdomsmodulerende behandling i løpet av oppfølgingsperioden. En av årsakene til dette kan være at det i tidligere nasjonale retningslinjer fra 2011 sto at første-, andre- og tredjelinjebehandling ikke var indisert for pasienter med PPMS (24). En annen årsak kan være begrunnet i uenighetene i publiserte studier med henhold til effekt av sykdomsmodulerende behandling hos pasienter med PPMS. I en litteraturstudie av Torkildsen et al (2015) konkluderer forfatterne med at ved tidspunktet for studien hadde ingen av de godkjente medikamentene eller utprøvede behandlingene vist overbevisende effekt for å sakte ned eller hindre progresjon av sykdom hos pasienter med PPMS (23). I denne studien hadde dog ikke behandlingseffekten blant flere av medikamentene vært undersøkt for pasienter med PPMS og SPMS. En nylig publisert studie av Lorscheider et al (2019) støtter oppunder Torkildsens funn. Lorscheider fant i en samlet analyse at anti-inflammatorisk behandling ikke hadde effekt på akkumulering av funksjonstap hos pasienter med PPMS på kort og mellomlang sikt. Lorscheider skriver derimot i artikkelen at de heller ikke hadde undersøkt effekten for hvert enkelt av medikamentene i studien, og utelukker derfor ikke at det faktisk kan finnes en effekt blant medikamentene. Lorscheider viser blant annet til en annen publisert studie fra 2017 som har vist at medikamentet Okrelizumab har hatt effekt på reduksjon av akkumulering av funksjonstap i moderat grad hos PPMS-pasienter (46).

Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med RRMS med aktiv sykdom og for voksne pasienter med PPMS i tidlig stadium (47). I 2018 fikk medikamentet markedsføringstillatelse, men medikamentet er ikke godkjent i Norge per mai 2019 (48). Ut fra journalnotatene i DIPS finner man at en av pasientene i studiepopulasjonen med PPMS har vært vurdert for behandling med Okrelizimab, men avventer godkjenning av medikamentet. Det kan med bakgrunn i dette ikke utelukkes at flere av pasientene i studiepopulasjonen vil motta behandling i fremtiden.

4.2.2 Tilleggsundersøkelser

I studiepopulasjonen har 50% av pasientene hatt årlig MR-oppfølging etter diagnose. For resterende pasienter varierer antallet oppfølgende undersøkelser etter diagnose fra 2 til 6 i

løpet av oppfølgingsperioden. Antallet oppfølgende MR-undersøkelser kan indikere at flere av pasientene hadde en høy sykdomsaktivitet som krevde flere kontroller med kort mellomrom. Dette samsvarer med at en høy andel av de kvalifiserte pasientene mottok behandling.

I studien ser man også at ved tidspunkt for diagnosen har en høy andel av pasientene har kontrastladende lesjoner som er typiske for MS. Dette funnet støtter diagnosen hos pasientene. Samtidig kan man stille spørsmål om det også kan antyde at klinikerne har vært forsiktige med å stille diagnosen hos LOMS-pasientene før det forelå flere bevis slik som det ble rådet om i artikkelen av Thompson (11). Dette vil i så fall bety at andelen LOMS-pasienter potensielt kunne vært enda høyere.

Som tidligere nevnt i oppgaven er tilleggundersøkelser som MR av medulla og spinalvæskeundersøkelser anbefalt for å stille diagnosen hos eldre pasienter (11, 33). Dette nevnes også i nasjonale retningslinjer fra 2017 (13). Kis et al (2008) fant i sin studie at spinale lesjoner er mer vanlig hos pasienter med LOMS sammenlignet med AOMS (81% versus 48%), og finner en insidens av positive oligoklonale bånd på 98% blant pasienter med LOMS (32). Lotti et al (2017) fant i sin studie at det forelå spinale lesjoner hos 50% av pasientene med LOMS (31). I denne studien hadde 9 pasienter (56.3%) lesjoner i medulla ved tidspunkt for diagnose, og alle pasientene (100%) hadde oligoklonale bånd i spinalvæsken. Disse funnene kan tyde på anbefalingene om MR-medulla og spinalvæskeundersøkelser var nyttig i diagnostikk av LOMS-pasientene. Funnene indikerer også at pasientene vurderes nøye med henhold til om bevisene er sterke nok til å fylle kriterier for diagnosen.

4.3 Viktigheten av kvalitetssikring

Prevalenstall fra Norsk pasientregister har vært brukt som grunnlag for MS-registerets årsrapport og det trekkes frem i rapporten at tallene som presenteres er et overestimat av det virkelige tallet i befolkningen fordi tallene basert på alle pasienter som har diagnosekode G.35 Multipel sklerose i Norsk pasientregister uavhengig om diagnosen er validert eller ikke. I denne studien har det vært tatt sikte på å bruke mer kvalitetssikrede tall ved å gå gjennom pasientenes journaler for å sikre at opplysningene i registeret var korrekt. Det er også kun pasienter med sikker diagnose G.35 multipel sklerose etter ICD-10 som har blitt lagt inn i

registeret, noe som gjenspeiler seg i at ingen av pasientene i studiepopulasjonen hadde feil diagnose.

4.3.1 Begrensning av studiepopulasjonen

Registerdata er hele tiden under oppdatering, og det vil kontinuerlig registreres nye pasienter etterhvert som de kommer til sykehus. Datamaterialet vil derfor variere i en liten grad avhengig av når det hentes ut fra registeret. Datagrunnlaget i oppgaven var LOMS-pasienter med debut mellom 2009 og 2018. En årsak til avgrensning til denne 10-årsperioden er at det er disse ti årene som har vært fokus for arbeidet som har vært lagt ned mellom 2017 og 2019. Data lenger tilbake i tid er ikke gjennomgått og kontrollert i like høy grad, eldre pasienter kan ha vært ekskludert fra diagnostikk dersom Poser-kriteriene fra 1983 har vært brukt, og det kan med dette ikke utelukkes at det mangler pasienter i registeret for disse årene. En annen årsak til at studiepopulasjonen ble avgrenset til 10 år var at antallet pasienter før og etter 2009 ikke er proporsjonalt. På bakgrunn av sykdommens kroniske art med oppfølging og kontroller over flere år og pasientenes lange levetid med sykdommen finnes det en høyere andel av pasienter med debut før sammenlignet med etter 2009. Det ble på grunnlag av dette besluttet å bruke mest mulig kvalitetssikret data for å minimere risiko for bias i studien.

4.4 Styrker og svakheter ved studien

Det er både fordeler og ulemper ved en liten studiepopulasjon. Ulempen ved et lite antall inkluderte pasienter i studien er at et lite utvalg gjør at verdiene påvirker resultatene i større grad sammenlignet med om tallmaterialet bestod av flere tusen pasienter som i større studier som har blitt publisert. Det vil si at tilfeldige feil har større betydning i analysene. Ved å ta i bruk en større studiepopulasjon vil risiko for tilfeldige feil være redusert, og det er lavere sannsynlighet at de har betydning for resultatene. En fordel med en liten studiepopulasjon er at det er lettere å kontrollere data ved å gå tilbake i journaler og undersøke data i registeret. Det er dermed enklere å kvalitetssikre informasjon og resultater. Dette er spesielt viktig når man skal undersøke subpopulasjoner som naturlig har et lavere antall pasienter.

Det vil alltid være en mulighet for deteksjonsbias ved observasjonsstudier. Det finnes ofte mer data på pasienter med høyere sykdomsaktivitet og flere sykehusinnleggelses (49), og dette vil kunne gi noe skjevhet i studiepopulasjonen. For å hindre at dette skulle ha stor

betydning for resultatene har hovedfokus for datainnsamling derfor vært pasientenes jevnlige kontroller og standardiserte opplysninger i registeret.

En annen svakhet ved studien som må trekkes frem er at en endring i kriteriene i løpet av studieperioden vil kunne ha betydning for når diagnosen settes og om pasientene inkluderes i registeret eller ikke. I 2017-kriterier åpnes det opp for at flere pasienter kan få diagnosen sammenlignet med tidligere kriterier, ettersom de med klinisk isolert syndrom og færre lesjoner på MR oppfyller de diagnostiske kriteriene for diagnose. Ved inklusjon på ulikt grunnlag vil det kunne gi et seleksjonsbias ved at det settes ulike krav for å fylle de diagnostiske kriteriene avhengig av hvilket år pasienten er diagnostisert og hvilke kriterier som har blitt brukt i klinisk praksis. Dette gir potensielt en svakhet i studien. Samtidig vil en stadig revisjon av kriterier basert på nye studier og det at man samler mer informasjon om diagnosen kunne bidra til å sikre bedre pasientbehandling og at flere diagnostiseres på et tidligere tidspunkt før utvikling eller progresjon av funksjonsforverring. Ettersom McDonald-kriteriene har vært revidert har det vært tatt sikte på å sikre mer spesifikke og sensitive diagnostiske kriterier (11). Dette kan styrke tallene opp mot dagens dato og gjøre tallene mer sikre. Ved å bruke debut av første symptom istedenfor diagnoseår og inkludere alle pasienter innenfor en periode elimineres noe av muligheten for bias i analysene. Samtidig er det fortsatt mulig at en oppfølgingstid på kun 10 år ikke er nok til å fange opp alle pasientene som ulikhetene i diagnosekriteriene gjelder for. Dette kan for eksempel være pasienter med milde sykdomsforløp og lite sykdomsaktivitet som ikke krever sykehusinnleggelse, som derfor ikke vil registreres i systemet.

En styrke ved studien er at det har vært tatt i bruk et nasjonalt register som er basert på det offentlige helsesystemet. Helsetilbudet og registrering av pasienter er likt for alle innbyggere i landet, noe som sikrer samme prinsipper for datainnsamling for alle pasientene som inkluderes i studien. Ved bruk av et register gir dette også enkelt oversikt over pasientene. Det er lett å revidere data ved senere kontroller dersom ny fakta om sykdomsforløp presenteres, eller ved en sikrere diagnose basert på tilleggsundersøkelser og/eller nye funn som støtter diagnosen. På bakgrunn av sykdommens kroniske og mulig akkumulerende progressive art følges pasientene opp over tid med jevnlig kontroller, og informasjonen i journalen og registeret vil derfor også bli oppdatert jevnlig. Ved bruk av sykehusets felles datasystem vil informasjonen i registeret også kunne dobbeltsjekkes.

4.5 Hva kan studien føre til?

Denne studien kartlegger en subpopulasjon av MS-pasienter som det finnes få studier på fra før, og ingen studier fra Norge. Studien øker kunnskapsnivået om pasientgruppen med LOMS, noe som kan være nyttig med en voksende eldre befolkning. Studien kan også medføre en bredere forståelse av sykdomsforløpet når MS debuterer i sen alder og peke på kliniske utfordringer og risikomomenter knyttet til diagnostikk. Dette har også en nytteverdi for pasientene. Studien kan også gi en beskrivelse av kvalitet på oppfølging av LOMS-pasienter, og den sier noe om anbefalingene i nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet følges i klinisk praksis. Studien kan indikere at undersøkelser av spinalvæske og oppfølgende MR-undersøkelser er nyttige verktøy i diagnostikk av eldre, noe som er anvendelig for klinikerne når differensialdiagnosene er mange.

5 Konklusjon

Andelen LOMS-pasienter er høyere i denne studien sammenliknet med andre publiserte studier. Analysene som ble gjennomført viste at kjønnsratio, debutalder og funn på MR og i spinalvæske samsvarer med funn fra andre studier.

LOMS-pasientene i vår studiepopulasjon skiller seg fra andre studiepopulasjoner på flere punkter. Vi har funnet en større andel pasienter med kontrastladende lesjoner på MR-undersøkelser. Det er ingen overvekt av menn i populasjonen, og det var få pasienter med et progressivt forløp. Tidsperioden fra debut til diagnose er lenger i gruppen med LOMS sammenliknet med pasienter med MS-debut før 50-årsalder, men funnet var ikke statistisk signifikant. I studien ble det funnet eksempler på at diagnosen kan være utfordrende å stille ved høy alder. Alle pasientene med sen debut i registeret hadde riktig diagnose. Studien viser at pasienter med LOMS ikke er ekskludert fra vurdering og behandling til tross for høy alder.

6 Referanser

1. Aarseth J, Smedal T, Skår A, Wergeland S. Årsrapport 2017 - med plan for forbedringstiltak for 2018. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre; 2017 Sep 30, 2018.
2. Østerdal H, Kristoffersen LB, Bullvåg E, Stavnes C, Jenssen S, Hjartøy O, et al. Befolkningsutvikling: Indeks Nordland; 2019 [Available from: <https://indeksnordland.no/indeks-nordland-2018/befolkningsutvikling/>].
3. Glaser A ea. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;27:171-8.
4. Koch-Henriksen N, Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet*. 2010;9(5):520-32.
5. Myhr K, Torkildsen Ø, Bø L. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. 6.edition ed. Gjerstad L., Helseth E., T. R., editors. Drammen, Norway: Forlaget Vett & Viten AS; 2014.
6. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. Medicines used for Multiple Sclerosis - A Health Technology Assessment. Health Technology Assessment. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2016. Report No.: 1030.
7. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
8. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(2):168-71.
9. Brownlee W, Hardy T, Fazekas F, Miller D. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. Nov 24, 2016 ed2017. p. 1336-46.
10. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1780-82.
11. Thompson A, et al. Diagnosis of the multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet*. 2018;17(2):162-73.
12. Polman C, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*. 2005;58(6):840-46.
13. Myhr K, Lehmann A, Giæver A, Celius E, Tran G, Espeset K, et al. Multippel sklerose: nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose. Nasjonale faglige retningslinjer. Helsedirektoratet.no; 2017.
14. Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, Costa E, López A, Prieto J, et al. Late onset multiple sclerosis. *Neurologica*. 2011;26(5):291-6.
15. Song J, Westerlind H, McKay K, Almqvist C, Stridh P, Kockum I, et al. Familial risk of childhood- versus late-onset multiple sclerosis: a nation-wide cohort study. *Journal of Neurology*. 2019;266(2):481-6.
16. Bove R, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholipour T, T. C. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(10):1472-9.
17. Koch-Henriksen N, Thygesen L, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22):1954-63.
18. Hedström A, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012;18(9):1334-6.
19. Hedstrom A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(11):867-74.

20. Grytten N, Aarseth J, Lunde H, Myhr K. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):100-5.
21. Lubin F, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
22. Norsk MS-register og biobank: Helse Bergen HF; [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-ms-register-og-biobank>].
23. Torkildsen Ø, Myhr K, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European journal of neurology*. 2015;23:18-27.
24. Myhr K, Beiske A, Celius E, Edland A, Hovdal H, Lund C, et al. Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose. Nasjonale retningslinjer. Helsedirektoratet; 2011.
25. Meyer-Moock S, Feng Y, Maeurer M, Dippel F, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(58).
26. Kappos L. Neurostatus scoring [WebPage]. 2009 [updated 2009. Available from: https://www.neurostatus.net/media/specimen/Definitions_0309_specimen.pdf].
27. Papais-Alvarenga R, et al. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-sectional Study. *PLOS ONE*. 2015;10(7).
28. Shirani A, Zhao Y, Petkau J, Gustafson P, Karim ME, Evans C, et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *Biomed Res Int*. 2015;2015:451912.
29. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006;67(6):954-9.
30. Etemadifar M, Abtahi SH, Minagar A, Akbari M, Masaeli A, Tabrizi N. Late-onset multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Arch Iran Med*. 2012;15(10):596-8.
31. Lotti C, Oliveira A, Bichuetti D, Castro I, Oliveira E. Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(7):451-6.
32. Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2008;255(5):697-702.
33. de Seze J, Delalande S, Michelin E, Gauvrit JY, Mackowiak MA, Ferriby D, et al. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2005;12(4):241-4.
34. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald I, Davis F, Ebers G, et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology*. 1983;13(3):227-31.
35. Lund C, Nakken K, Edland A, Celius E. Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;130(6):368-73.
36. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr K. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(S199):29-36.
37. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug K. Multiple sclerosis in the far north - incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970-2010. *BMC Neurology*. 2014;14(226).
38. Kampman M, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway. *Journal of Neurology*. 2013;260(6):1481-8.
39. Alstadhaug K, Olavsen J, Salvesen R. Forekomst av multipel sklerose i Nordland 1970-1999. *Tidsskriftet for den norske legeforening*. 2005;125(4):431-3.

40. 07459: Befolkning, etter region, kjønn, statistikkvariabel og år [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07459/>.
41. Andersen E, Dommermuth L, Syse A, Sønstebo A, Tønnesen M. Færre fødte og flere eldre gir sterkere aldring ssb.no: Statistisk sentralbyrå; 2019 [updated April 9, 2019]. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/faerre-fodte-og-flere-eldre-gir-sterkere-aldring>.
42. Strand P, et al. Strategisk utviklingsplan 2018-2035. Nordlandssykehuset HF; 2018 April 2018.
43. 09280: Areal (km2), etter region, arealtype, statistikkvariabel og år [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/09280/tableViewLayout1/>.
44. Polliack ML BY, Achiron A. Late-onset Multiple Sclerosis. Journal of the American Geriatrics Society. 2001;49(2):168-71.
45. Østerdal H., Kristoffersen L.B., Bullvåg E., Stavnes C., Jenssen S. A., Hjartøy O., et al. Befolkningsutvikling. indeksnordland.no; 2019.
46. Lorscheider J, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a cohort study. European journal of neurology. 2019;26(2):363-70.
47. Preparatomtale [Internet]. European Medicine Agency (EMA). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_no.pdf.
48. NyeMetoder. Ocrelizumab (Ocrevus) - Indikasjon II: behandling av primær progressiv multippel sklerose: Helsedirektoratet; 2018 [updated January 28, 2019]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ocrelizumab-ocrevus>.
49. Kalincik T, Butzkueven H. Observational data: Understanding the real MS world. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(13):1642-8.
50. Johannesen Tea. Nevro NEL: Norsk helseinformatikk; 2019 [Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/ordliste/a-a/>].
51. Farbu E, Ljøstad U, Mygland Å. Noen nevrologiske tegn og tolkningen av disse: Norsk helseinformatikk; 2017 [updated November 2, 2017]. Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/diverse/tips-og-tegn/kliniske-tegn/>.
52. McDonald I, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology. 2001;50(1):121-7.
53. Polman C, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011;69(2):292-302.

7 Tabeller og figurer

7.1 Tabell 1

Forkortelse	Definisjon
Ataksi	Mangel på koordinasjon av bevegelser. Kan gi usikre, unøyaktige, hakkete eller klossete bevegelser (50)
Nystagmus	Ufrivillige og rykkvise bevegelser av øyet (50)
Lhermittes tegn	Elektriske sensasjoner nedover rygg, eventuelt armer ved fleksjon eller ekstensjon av nakke. Kan tyde på lesjon i medulla, for eksempel forårsaket av multipel sklerose (51).
Paraparese	Lammelse eller svakhet i begge beina (50)
Hemiparese	Lammelse på en halvside av kroppen (50)
Relapsing-remittent MS (RRMS)	Karakteriseres av tilbakefall av sykdom, dvs. episoder med nevrologiske utfall med varighet i minst 24 timer uten tegn til feber eller infeksjon (9)
Primær progressiv MS (PPMS)	Karakterisert av en snikende, langsamt progressiv økning i nevrologisk funksjonstap over tid, som regel uten sykdomsresidiv (9).
Sekundær progressiv MS (SPMS)	Pasienter med debut av RRMS som utvikler et progressivt forløp over tid med en gradvis økning i funksjonstap med eller uten tilbakefall av sykdom (9)
Klinisk isolert syndrom (CIS)	En monofasisk klinisk episode med pasient-rapporterte symptomer og objektive funn som stemmer overens med en fokal eller multifokal inflammatorisk demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet. Akutt eller subakutt utvikling av symptomer med varighet > 24 timer hos en pasient som ikke har underliggende feber eller infeksjon (11)
Attakk	Attakk, tilbakefall av sykdom, eksaserasjon og (dersom første episode) klinisk isolert syndrom er synonymer (11)
Spredning i rom	Utvikling av lesjoner i bestemte anatomiske områder innen sentralnervesystemet, - indikerer en multifokal sentralnervøs prosess. Spredning i rom oppfylles ved en eller flere T2-vektede hyperintense lesjoner typisk for multipel sklerose i 2/4 områder; periventrikulært, kortikalt, juxtakortikalt og infratentorielt (11)
Spredning i tid	Utvikling av eksisterende lesjoner eller utvikling av nye lesjoner i sentralnervesystemet over tid (11)

Tabellen viser en liste med ordforklaringer til teksten. Tall bak teksten viser til kilden der informasjonen er hentet fra.

7.2 Tabell 2

	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥ 2 clinical attacks	≥ 2	None
≥ 2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location)	

≥ 2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI
1 clinical attack	≥ 2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands

Tabellen viser en oversikt for diagnostikk av multipel sklerose hos pasienter med angrep ved diagnose (11).

7.3 Tabell 3

PPMS can be diagnosed in patients with:	+ two of the following criteria
Retrospectively or prospectively determined 1 year of disability progression independent of clinical relapse	<ul style="list-style-type: none"> • One or more T2-hyperintense lesions characteristics of multiple sclerosis in one or more of the following brain regions: periventricular, cortical or juxtacortical, or intratentorial • Two or more T2 hyperintense lesions in the spinal cord • Presence of CSF-specific oligoclonal bands

Tabellen viser en oversikt for diagnostikk av multipel sklerose hos pasienter med et sykdomsforløp karakterisert med progresjon fra sykdomsdebut (11).

Figur 2 og 3 er hentet direkte fra artikkelen skrevet av Thompson et al. (2018) (11)

7.4 Tabell 4

Informasjonen i tabell 4 er hentet fra oppførte kilder og oversatt til norsk. Tallet på kilden i kolonnen viser til at all tekst i radene under er hentet fra kilden.

	Kriterier 2001	Kriterier 2005	Kriterier 2010	Kriterier 2017
	Første versjon av McDonald-kriterier (52)	Endringer (12)	Endringer (53)	Endringer (11)
Attakpreget sykdom	To eller flere kliniske angrep; objektive kliniske bevis for ≥ 2 lesjoner	Ingen endring fra 2001	To eller flere kliniske angrep; objektive kliniske bevis for ≥ 2 lesjoner	To eller flere kliniske angrep; objektive kliniske bevis for ≥ 2 lesjoner.

			ELLER objektive kliniske bevis for 1 lesjon med overbevisende historiske bevis på et tidligere attack	Ingen ytterligere bevis er nødvendig.
	To eller flere kliniske attack; objektive bevis for 1 lesjon PLUSS spredning i tid vist på MR ELLER ≥ 2 lesjoner på MR i samsvar med MS og positiv i CSF ELLER klinisk attack som impliserer affeksjon av en annen del av CNS.	Ingen endring fra 2001	Ingen endring fra 2001 i forhold til antall lesjoner PLUSS bevis for spredning i sted. ELLER nytt klinisk attack som impliserer affeksjon et annet sted i CNS	Ingen endring fra 2010.
	Ett attack ; objektive bevis for ≥ 2 lesjoner PLUSS spredning i tid vist på MR ELLER nytt klinisk attack	Ingen endring fra 2001	Ingen endring fra 2001	Ett attack ; objektive bevis for ≥ 2 lesjoner PLUSS spredning i tid ELLER spredning i sted
	Ett attack ; objektive kliniske bevis for 1 lesjon (monosymptomatisk presentasjon; klinisk isolert syndrom) PLUSS spredning i sted vist på MR ELLER ≥ 2 flere lesjoner på MR i samsvar med MS og positiv CSF ELLER spredning i tid vist på MR ELLER nytt klinisk attack	Ingen endring fra 2001	Ett attack ; objektive kliniske bevis for 1 lesjon (klinisk isolert syndrom) PLUSS Spredning i tid og sted.	Ett attack ; objektive kliniske bevis for 1 lesjon (klinisk isolert syndrom) PLUSS Spredning i tid og sted ELLER CSF-spesifikke oligoklonale bånd
Progressiv sykdom	Positiv CSF og spredning i tid demonstrert ved: <ul style="list-style-type: none"> ● 9 T2-lesjoner i hjernen ● 2 lesjoner i ryggmarg ● 4-8 lesjoner i hjernen + 1 lesjon i ryggmarg ● Unormal VEP + 4-8 lesjoner i hjernen, eller med mindre enn 4-8 lesjoner og 1 lesjon i ryggmarg (MR) ● Kontinuerlig progresjon i ett år 	Ett år med progresjon av sykdom (retrospektivt eller prospektivt). PLUSS 2 av: <ul style="list-style-type: none"> ● 9 T2-lesjoner eller ≥ 4 T-lesjoner og positiv VEP ● To fokale T2-lesjoner på MR av ryggmargen ● Positiv CSF (isoelektrisk 	Ingen endring fra 2005 i forhold til varighet. PLUSS 2/3 av: <ul style="list-style-type: none"> ● Bevis for DIS i hjernen basert på ≥ 1 T2 lesjoner i minst ett område som er karakteristisk for MS (periventrikulært, juxtakortikalt eller infratentorielt) 	Ingen endring fra 2010 bortsett fra: <ul style="list-style-type: none"> ● Fjerning av skillet mellom symptomatiske og asymptotiske lesjoner på MR ● Kortikale lesjoner kan brukes som bevis for DIS i hjernen.

		fokusering med oligoklonale IgG bånd eller økt IgG indeks, eller begge)	<ul style="list-style-type: none"> ● Bevis for DIS i ryggmarg basert på ≥ 2 lesjoner i margen ● Positiv CSF (isoelektrisk fokusering med oligoklonale IgG bånd eller økt IgG indeks, eller begge) 	
Spredning i sted (DIS)	<p>Krav om DIS kan oppfylles dersom 3/4 av:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. T1-lesjon med Gd-opptak ELLER 9 T2-hyperintense lesjoner 2. Minst 1 infratentoriell lesjon 3. Minst 1 juxtakortikal lesjon 4. Minst 3 periventrikulære lesjoner <p>En lesjon i ryggmargen kan substituere for en lesjon i hjernen.</p>	<p>Ingen endringer i krav fra 2001.</p> <p>En lesjon i ryggmargen er tilsvarende til en intratentoriell lesjon i hjernen.</p> <p>En Gd-lesjon i ryggmargen er tilsvarende en Gd-lesjon i hjernen. En lesjon i ryggmargen kan sammen med lesjoner i hjernen bidra til å oppnå det totale antall nødvendige antall T2-lesjoner.</p>	<p>Krav om DIS kan oppfylles dersom ≥ 1 T1-lesjoner i minst 2/4 av følgende områder i CNS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Periventrikulært 2. Juxtakortikalt 3. Infratentorielt 4. Ryggmarg 	<p>Eneste endringer fra 2005 er at periventrikulært/kortikalt aksepteres som område under punkt 1. og symptomatiske lesjoner kan brukes som bevis for å oppfylle kravene om DIS.</p>
Spredning i tid (DIT)	<p><u>Kravet om DIT kan oppfylles dersom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dersom undersøkelsen er utført ≥ 3 mnd etter klinisk hendelse og viser T1 lesjon et annet sted i CNS enn implisert i den kliniske hendelsen er dette bevis nok. Dersom det ikke foreligger Gd-lesjon ved denne undersøkelsen er det nødvendig med en oppfølgende undersøkelse. Det anbefales at dette gjøres etter 3 mnd. En ny T2- eller Gd-lesjon kan gjøre at kriteriene er oppfylt. 	<p>Funn av en ny Gd-lesjon minst 3 mnd etter debut av første kliniske hendelse, dersom denne er på et nytt sted enn svarende til den kliniske hendelsen.</p> <p>Funn av en ny T2-lesjon dersom den kommer etter en skanning gjort minst 30 dager etter debut av den kliniske hendelsen.</p>	<p>Funn av en ny T2 og/eller Gd-lesjon(er) på oppfølgings-MR med en referanse fra baseline-skanning, uansett når baseline-skanningen er utført</p> <p>Simultan forekomst av en asymptomatisk Gd-lesjon og ikke-Gd-lesjoner uansett tid.</p>	<p>Ingen endring i krav fra 2010 bortsett fra at symptomatiske lesjoner kan brukes som bevis for å oppfylle kravene om DIT.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis første undersøkelse er gjort ≤ 3 mnd etter første klinisk hendelse, kan ny skanning gjøres ≥ 3 mnd etter den kliniske hendelsen. Dersom denne viser T1-Gd-lesjon er dette bevis nok. Dersom det ikke ses Gd-lesjon på den andre undersøkelsen, kan det gjøres en ny undersøkelse ≥ 3 mnd etter den første undersøkelsen. Dersom denne viser en ny T2-lesjon eller en Gd-lesjon er dette bevis nok for å fylle kriterier. 			
Attakk definisjon	<p>Et attakk (eksaserbasjon, tilbakefall) defineres som en episode med nevrologisk forstyrrelse som sett ved MS, når kliniske/patologiske undersøkelser viser at kausale lesjoner er inflammatoriske og demyeliniserende. Et attakk bør vare i minst 24 timer, defineres ved subjektiv rapportering eller objektiv observasjon. Det forutsettes at det foreligger en klinisk vurdering av spesialist at det ikke er et pseudoattakk som kan være forårsaket av økning i kroppstemperatur eller infeksjon.</p>	Ingen endring.	<p>Et attakk (eksaserbasjon, tilbakefall) defineres som pasient-rapporterte symptomer eller objektivt observerte tegn som er typisk for en akutt demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet, enten i samtid eller historisk, med varighet minst 24 timer, og i fravær av feber eller infeksjon.</p>	<p>Et attakk er synonymt med tilbakefall, eksaserbasjon og (når det er første episode) klinisk isolert syndrom.</p> <p>En monofasisk klinisk episode med pasient-rapporterte symptomer og kliniske funn som viser en fokal eller multifokal hendelse i CNS, med akutt eller subakutt utvikling, med en varighet over 24 timer, og i fravær av feber eller infeksjon.</p>
Ordforklaringer	<p>CSF: cerebrospinalvæske</p> <p>Gd-lesjon: T1-lesjon med opptak av gadolinium (/kontrast)</p> <p>CNS: sentralnervesystemet</p>			

Referanse: Lotti C, Oliveira A, Bichuetti D, Castro I, Oliveira E. Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2017;75(7):451-6.		Design: Kohort-studie Dokumentasjonsnivå III GRADE – kvalitet ⊕⊕																					
Formål Beskrive de demografiske, kliniske og laboratoriske karakteristika i pasienter med LOMS ved MS senteret ved neurologisk avdeling på 'Federal University of Sao Paulo'	Materiale og metode Populasjon: 742 pasienter med oppfølging ved et spesialisert MS-senter i Sao Paulo. Data er hentet fra pasientjournaler. Kohorter: 31 pasienter LOMS og 44 YOMS. Eksklusjon: Pasienter med for lite informasjon til å definere klinisk forløp (3 pasienter) Pasienter med neuromyeltitis optica i sammenligningsanalysen ble pasienter med oppfølgingsstid under 12 mnd ekskludert fra analysene (9 pasienter) Hovedutfall: Kliniske karakteristika: kjønn, etnisitet, debutalder, sykdomsforløp. Tid til EDSS-mål 3.0. Tid til EDSS-mål 6.0 Viktige konfunderende faktorer: Baseline karakteristika (for eksempel sykdomsgrad). Død av andre sykdommer før MS-diagnose. Andre sykdommer hos pasientene, for eksempel cerebrovaskulær sykdom og cervical spondylytisk myelopati. Statistiske metoder: *Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk test for normalitet (kontinuerlige variabler) *Pearsons X ² test og Fishers exact test (kategoriske variabler) *Mann-Whitney U test for to uavhengige variabler (ikke-parametriske variabler) *ROC curve (discrimination of variables) *Kaplan-Meier model (EDSS-verdier) og cox-proportional model for EDSS-deltid	Resultater Hovedfunn: Av 742 pasienter med MS har 31 pasienter (4,18 %) LOMS. Kliniske karakteristika: Kjønnratio er 2:1 (kvinner:menn). Det er en overvekt av kaukasiere (61.3%). Resterende er afrikanske (9.7%) eller flerkulturelle (6.5%). Det manglet informasjon om etnisitet for 7 pasienter (22.6%). Gjennomsnittlig debutalder var 54 år (range 51-57). Et flertall av pasientene hadde motoriske symptomer som debutstypom (54.8%), resterende hadde cerebellare (29%), hjernestamme- (19.4%), visuelle- (16.1%), blære-symptomer (3.2%) og multi-system symptomer (38.7%). Klinisk forløpsform (definert hos 28 pasienter): PPMS hos 64,3 %. RRMS hos 35,7 % og ingen med SPMS. EDSS ved første og siste kontroll: for RRMS var skåri gjennomsnitt 2,0 for begge kontrollene, mens for PPMS var den i gjennomsnitt 2,0 ved første kontroll og 7,0 ved siste kontroll. Undersøkelser: Funn på MR var forenlig med MS hos alle pasientene. 16 pasienter hadde beskrivelser av spinalkanal, og av disse hadde 9 pasienter (56.3%) en eller flere lesjoner. 11 pasientene hadde beskrivelser av spinalvæske, 6 av disse (54.5%) hadde oligoklonale bånd. VEP ble undersøkt hos 6 pasienter, 5 av disse (83,3%) hadde endring i signaler. Hvor sterk er assosiasjonen? Pasienter som var over 50 år og pasienter med progressiv sykdom nådde EDSS 3.0 og 6.0 tidligere.	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste Er formålet klart formulert? Ja Er gruppen rekruttert fra samme populasjon (seleksjonsbias) og var de sammenliknare ift. viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, pasientene er hentet ut fra samme system. Pasientene er matchet for kjønn og forløpsform. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, late-onset pasienter. Ble eksponering og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja, for eksposisjon (alder). EDSS (utfall) har en viss subjektiv karakter. Det er ingen opplysninger om blinding. Var studien prospektiv? Nei, retrospektiv fra medisinske journaler. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp og er det ført frafallanalyser? Det er ikke gjort frafallanalyser. Var oppfølgingen lang nok for å påvise positive og/eller negative utfall? Ja og nei. Oppfølgingsstid var 21.8-56.7 mnd (RRMS) og 12.1-76.1 mnd (PPMS) hos de ulike pasientene. Det kan være at oppfølgingsstid blir for kort for enkelte av pasientene. Er det tatt hensyn til konfunderende faktorer? Konfunderende faktorer er beskrevet, og justert for i enkelte av analysene. Ved gjennomføring av analysene er det ikke tatt høyde for at medisinske journaler er gjenstand for publisering. Det er heller ikke tatt hensyn til grad av sykdom. Det kan virke som at pasientene er sykere enn andre når de kommer til sykehus (høyere terskel for å oppsøke lege). Stoler du på resultatene? Jeg stoler på kliniske karakteristika. Usikker på EDSS-score siden det er inkludert en høy andel av PPMS-pasienter. Kan resultatene overføres til praksis? Ikke til generell befolkning, men kan brukes for pasienter med LOMS i en selektert befolkning. Det er usikkert om resultatene kan overføres til Norge der pasientene ofte kommer før sykdomsgraden er uttalt og dermed blir en annerledes pasientpopulasjon. Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, for noen av resultatene. En høy andel PPMS og kortere tid til EDSS 3.0 og 6.0 blant LOMS-pasienter støttes av andre studier. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Spinal MR-analyser kan bidra i diagnostikk av LOMS-pasienter, spesielt hos de med PPMS. Hva diskuterer forfatterne som: Styrker? lang observasjonstid på 20 år. Funnene er i samsvar med andre tidligere beskrevne kohorter = pasientgrupper). Svakheter? liten populasjon. Retrospektivt design ved bruk av medisinske journaler (observasjonsbias). Endringer av diagnostiske kriterier i løpet av perioden (seleksjonsbias) Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Påvirkning av alder og aldersrelaterte forandringer har betydning for resultatene i studien. Det er inkludert en høy andel med PPMS-pasienter, pasientene har en høy tilbakefallsrate og 25% har en høy EDSS-skår (EDSS 6.0) ved første kontroll. Dette kan tyde på at pasientene er veldig syke når de kommer til sykehus.																				
Konklusjon Andelen av LOMS var 4,18%, median alder ved debut var 54 år og det dominerende sykdomsforløpet var primær progressiv MS (64,3%). Pasientene nådde EDSS-skår på 3.0, 6.0 og 7.0 i følgende prosentandeler og tid: EDSS 3.0: 77.42% av pasientene i løpet av 3.7 år; EDSS 6.0: 58.06% i løpet av 5.1 år og EDSS 7.0: 32.26% i løpet av 5.7 år. En sammenligningsanalyse med en matchet kontrollgruppe med tidlig-debuterende MS viste at sen debut som er assosiert med progressiv forløp er predikerte faktor for å nå EDSS-skår 3.0 og 6.0 i løpet av kortere tid.	Land Brasil	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>p-verdi</th> <th>HR-ratio</th> <th>KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EDSS 3.0 Klinisk forløp</td> <td>< 0,0001</td> <td>3.923</td> <td>2.003-7.683</td> </tr> <tr> <td>Alder ved debut</td> <td>< 0,0001</td> <td>0.083</td> <td>0.020-0.345</td> </tr> <tr> <td>EDSS 6.0 Klinisk forløp</td> <td>< 0,0001</td> <td>6.687</td> <td>2.365-18.909</td> </tr> <tr> <td>Alder ved debut</td> <td>0.002</td> <td>0.036</td> <td>0.004-0.308</td> </tr> </tbody> </table>		p-verdi	HR-ratio	KI	EDSS 3.0 Klinisk forløp	< 0,0001	3.923	2.003-7.683	Alder ved debut	< 0,0001	0.083	0.020-0.345	EDSS 6.0 Klinisk forløp	< 0,0001	6.687	2.365-18.909	Alder ved debut	0.002	0.036	0.004-0.308	År for datainnsamling 1994 - 2014
	p-verdi	HR-ratio	KI																				
EDSS 3.0 Klinisk forløp	< 0,0001	3.923	2.003-7.683																				
Alder ved debut	< 0,0001	0.083	0.020-0.345																				
EDSS 6.0 Klinisk forløp	< 0,0001	6.687	2.365-18.909																				
Alder ved debut	0.002	0.036	0.004-0.308																				

Referanse: Koch-Henriksen N, Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. The Lancet. 2010;9(5):520-32.		Design: Systematisk review Dokumentasjonsnivå II GRADE-kvalitet ⊕⊕⊕	
Formål Discuss whether the rising incidence rates represent a true increase in the incidence of MS, why the growth in incidence in some surveys is apparently confined to women, and present evidence that challenges the widely accepted notion of a latitudinal gradient in the northern hemisphere	Materiale og metode Data sources: Pubmed. Key words: "multiple sclerosis" + "incidence" or "prevalence". Inclusions: Articles with keywords in the title or abstract and in which the keywords referred to the frequency of the disease. Only papers that used approved diagnostic criteria, applied by the investigators or neurologists were included. Exclusions: • Articles without approved diagnostic criteria, applied by the investigators or neurologists. • Articles with fewer than 20 prevalent cases. • Articles with incidence studies with fewer than 10 incident cases. • Studies in which numbers of prevalent or incident cases were not shown. Primary exposure: Latitude and time Primary outcome: Incidence and prevalence of MS Secondary outcome: Changes in sex ratio Confunders/bias: Stochastic variation (numbers of cases included in a study), differences in diagnostic criteria, inclusion of possible MS cases, ascertainment errors, selection bias, lack of sex and age adjustment. Statistical analysis: Correlation analysis	Resultater Included studies: N= 1877 articles / 1699 excluded = 178 included. - Prevalence: Europe, Central/Eastern Europe, North America, Australia/New Zealand - Incidence: Western Europe, North America, Australia/ New Zealand Meta-analysis of latitudinal effect (studies from western Europe, North America and Australia and New Zealand): Correlation analyses of latitude and prevalence or incidence. In linear regression meta-analysis the latitudinal effect seems to be modest in Europe and North America with a significant, but weak association between prevalence and latitude ($r^2 = 0.045$; $p=0.018$). The latitudinal correlation vanishes for western Europe if prevalence is replaced by incidence ($r^2 = 0.000$; $p = 0.99$, regression coefficient 1.29 per 100 000 per degree latitude). In North America, r^2 and the regression coefficient were close to zero ($p = 0.93$) indicating no association. In the southern hemisphere prevalence did not vary significantly with latitude ($p = 0.17$), but incidence did vary ($p = 0.02$, $r^2 = 0.96$, regression coefficient 0.36 per 100 000 per year per degree of southern latitude). Meta-analyses of time effect (studies from western Europe and North America): Correlation analyses of prevalence or incidence and time. The correlation of prevalence with time was significant but weak ($r^2 = 0.11$, $p < 0.001$, weighted regression coefficient 1.29 per 100 000 per year). When corrected for latitude (analysed for high and low northern latitudes separately), the correlation was more pronounced ($r^2 = 0.12$, $p = 0.006$, regression coefficient 1.53 per 100 000 per year). A significant correlation between incidence and year was found for western Europe and North America ($r^2 = 0.16$, $p < 0.001$, regression coefficient 0.0664 per 100 000 per year for each year), and in this analysis, the inclusion of latitude made little difference. Meta-analyses of change in sex-ratio: Sex ratio clearly seems to decrease with latitude, but to increase with year and incidence. The sex ratio has a general tendency to increase over time if surveys have been repeated in exactly the same geographical areas, with three exceptions (Trøndelag County in Norway, Møre and Romsdal in Norway, and in Thuringia in Germany). Sensitivity and heterogeneity analyses: In the meta-analysis of latitudinal effects in western Europe, one of the studies just only met the predetermined inclusion criteria, but when excluding this study from the regression analysis, it did not change the results. Inclusion of time in the analysis did not change the effect of latitude in western Europe and North America, but it weakened the association in the analysis in the southern hemisphere. In the meta-analysis of time effect inclusion of latitude was analysed and had effect on the analysis of time effect on prevalence and time effect, but not the study of time effect on the incidence.	Diskusjon/kommentarer Styrker <ul style="list-style-type: none"> Søkestrategier: PubMed. Anerkjent søkestrategi. Tar hensyn til konfunderende faktorer og gjør analyser for å ekskludere disse. Gjør rede for seleksjon og hvorfor studiene blir ekskludert, og forklarer sammenheng med eksklusjon og det de ønsker å studere. Svakheter <ul style="list-style-type: none"> Inkluderer kun PubMed som søkestrategi i analysen Inkluderer hovedsakelig land med stor andel av hvit befolkning. Ingen RCT-studier Inkluderer kun studier som er publiserte, noe som introduserer publisasjonsbias; kun studier med signifikante funn publiseres. Kun inkludert engelskspråklige studier
Konklusjon An increase in prevalence of MS, predominantly due to a longer survival. A probable true increase in incidence of MS in many places, particularly in women, leading to higher male to female sex ratios of MS. A dismissal of the notion of a latitudinal gradient in Europe and North America.	Land Europe, America, Australia, New Zealand, Asia and Africa	År data innsamling 1965-2009	

Referanse: Benjaminsen E OJ, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north - incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970-2010. BMC Neurology. 2014;14(226).		Design: Pasientserie	
		Dokumentasjonsnivå III	
		GRADE ⊕⊕	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Beskrive insidens og prevalens av MS i et fylke nord i Norge over en periode på 40 år	Datamateriale: Medisinske journaler fra Nordlandssykehuset i Bodø, Mosjøen, Stokmarknes, Namsos, Tromsø og Trondheim. Populasjon: Pasienter med MS som bor i Nordland fylke i perioden mellom 1970 og 2010 Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> Pasienter med definitiv eller sannsynlig MS etter Poser-kriterier (fra 1983) Pasienter som oppfyller McDonalds-kriterier (fra 2001) Pasienter med diagnosekriterier: 340.08 (etter ICD 8), 340 (ICD 9) og G35 (ICD 10) Eksklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> Felldiagnostiserte pasienter Pasienter som ikke fyller kriterier for MS etter Poser eller McDonalds-kriterier 	Hovedfunn: Pasientpopulasjonen bestod av 533 pasienter med definitiv/sannsynlig MS i løpet av perioden. <ul style="list-style-type: none"> 10 pasienter hadde fått diagnosen før 1970, 10 pasienter hadde fått diagnosen et annet sted enn Nordland fylke og flyttet dit. 22 pasienter hadde flyttet fra Nordland fylke. 5 pasienter hadde flyttet til og fra Nordland fylke 80 pasienter døde i løpet av perioden. 1) Signifikant økning i prevalens mellom 1970 til 2010 ($p < 0,001$). <ul style="list-style-type: none"> Prevalens i 2010: 182,4 per 100 000. Justert for kjønn: 249,7 per 100 000 (kvinner) og 115,6 per 100 000 (menn). Justert for alder: 174,4 per 100 000. 2) Signifikant økning i insidens mellom 2000 og 2004 ($p = 0,031$) og fra perioden mellom 1985-1989 til perioden mellom 1995 og 1999 ($p = 0,031$) <ul style="list-style-type: none"> Insidens 2005-2009: 10,1 per 100 000. 	Er formålet klart formulert? Ja. Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Studien er basert på en populasjon i Nordland. Alle pasienter med definitiv/sannsynlig MS etter Poser kriterier og pasienter som oppfylte McDonalds-kriterier ble inkludert. Problemet med studien er at sykehusene i Narvik og Harstad ikke er inkludert. På grunn av lokalkunnskap om pasienter i Nordland vet man at disse pasientene skulle vært inkludert i analysene. Dette gir en skjevhet i utvalget. Var inklusjonskriteriene klart definert og er det sikkert at utvalget ikke er for selektert? Inklusjonskriteriene er klart definert. Man kan være sikker på at pasientene som er inkludert i analysene ikke er for selekterte, fordi medisinske journaler er basert på alle henviste pasienter. Alle skal ha samme helsetilbud. Var alle pasientene i samme stadium av sykdom? Nei, ikke relevant gitt formålet med artikkelen. Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja, insidens og prevalens. Det er ikke dokumentert for blinding. Ved sammenlikning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorens fordeling beskrevet? Ikke relevant gitt studiets design. Var responsraten høy nok? Fråfalsanalyse? Ikke relevant. Retrospektiv innhenting av opplysninger fra journaler. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer? Ja, tallene er justert for alder og kjønn. Var registrering prospektiv? Nei. Informasjon ble innhentet retrospektivt. Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunktene? Studien inkluderer 40 år med data. Pasientpopulasjonen følges opp over tid, mens det er ingen individuell oppfølging av pasientene. Stoler du på resultatene? Ikke helt sikkert. Kan resultatene overføres til praksis? Tallene er en god start for videre oppfølgingsstudier der alle pasientene inkluderes. Annen litteratur som støtter resultatene? Ja og nei. Tallene er litt usikre for prevalens. Det har blitt vist en økning i prevalens og insidens i andre studier, dermed stemmer nok dette. Hva diskuterer forfatterne som: Styrker? Lang tidsperiode for innsamling av data. Homogen og stabil populasjon i Nordland fylke. Velutviklet offentlig helsevesen i Norge. Dette kan indikere at tallet i studiepopulasjonen er nært det reelle tallet i befolkningen. Resultatene i studien samsvarer med andre studier fra Norge. Spesialister har revurdert og satt diagnosen hos pasientene Svakheter? Liten studiepopulasjon ($n = 533$). Usikker diagnose før introduksjon av MR (tilgjengelig fra 1986 i Trondheim, 1991 i Tromsø og 2000 i Nordland). Usikre data fra 1970-årene
Konklusjon			
<i>«The prevalence and the incidence of MS have steadily increased over a 40 year period. Nordland County is a high-risk area for MS»</i>			
Land			
Norge			
År for datainnsamling	Viktige konfunderende faktorer: Inklusjon av pasienter fra Mosjøen sykehus, mangel på MR hos enkelte av pasientene, migrasjon, feilregistrering		
1970-2010	Statistiske metoder: Deskriptiv analyse av populasjonen, Poisson-fordeling for å beskrive sykdom, kjiqvadrat test for å identifisere endring i andel PPMS i prevalensraten over tid	Bifunn: <ul style="list-style-type: none"> Stabil forsinkelse fra første symptom til diagnose mellom 1975 til 2010 Andel av PPMS i prevalensstallene er 38,2% i 1980 og reduseres kontinuerlig til 18,6% i 2010 Kjønnratio i prevalensstallene har vært stabil siden 1990. Kjønnratio (k/m) var 2,1 : 1 i perioden mellom 1975 til 1979 og 2.2 : 1 i perioden mellom 2005 og 2009. 	

9 Godkjenning fra personvernombudet



Til:

Francis Odeh
Seksjon for nevrologi
Hode- og bevegelsesklinikken
Nordlandssykehuset HF

Nina Øksendal
Seksjon for nevrologi
Hode- og bevegelsesklinikken
Nordlandssykehuset HF

Rolf Salvesen

Saksnr i Elements .:
2019/2619

Saksbeh.:
Julie Rydland Antonsen

Dato:
12.04.19

Vedrørende personvernkonsekvensvurdering for kvalitetsprosjekt

Prosjektnummer: 12-19

Prosjekttittel: LOMS i Nordlandssykehuset - demografi

Prosjektperiode: 01.03.19 – 03.06.2019

1. Vurdering fra personvernombudet

Rettslig grunnlag

Det legges til grunn at det i prosjektet skal behandles både alminnelige personopplysninger og særlige kategorier av personopplysninger (helseopplysninger). Basert på prosjektets formål defineres prosjektet som et kvalitetsprosjekt, og behandling av personopplysninger i prosjektet har hjemmel i følgende behandlingsgrunnlag:

- Personvernforordningen artikkel 6 første ledd bokstav c) og artikkel 9 annet ledd bokstav i).
- Spesialisthelsetjenesteloven § 3-4a, jf. helsepersonelloven § 26.

Personvernprinsipper



Personvernombudets vurdering er at den planlagte behandlingen av personopplysninger vil overholde prinsippene i personvernforordningen.

Håndtering av personopplysningene

Personopplysningene i prosjektet skal håndteres på sikker måte. Det anbefales at det opprettes område for sikker lagring på Nordlandssykehusets server, og at alle personopplysninger i prosjektet lagres på dette filområdet. Seksjon for forskning kan bistå på dette punkt.

Personvernombudets anbefaling

Personvernombudet gir sin anbefaling til gjennomføring av prosjektet, forutsatt at følgende punkter følges:

- Alle endringer i prosjektet må meldes til personvernombudet.
- Det skal ikke samles inn og behandles flere personopplysninger enn det som er nødvendig for å oppfylle formålet med kvalitetsprosjektet.
- Alle personopplysninger skal slettes eller anonymiseres ved prosjektets avslutning.
- Det skal gis tilbakemelding til personvernombudet når personopplysningene er slettet.

Personvernombudets vurdering er at behandlingen av personopplysningene i prosjektet vil være i samsvar med personvernlovgivningen, forutsatt at behandlingen gjennomføres i tråd med opplysningene i meldeskjemaet. Det presiseres at det er prosjektleders ansvar å påse at prosjektet følger gjeldende lovkrav.

Med vennlig hilsen

Julie Rydland Antonsen
Personvernombud

2. Avgjørelse fra ledelsen

Prosjektet er godkjent under forutsetning at personvernombudets anbefaling følges.

Med vennlig hilsen

Alisa Larsen
Informasjonssikkerhetsansvarlig