



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose

Marte Sandstå Brattebø

Masteroppgåve i MED-3950 Juni 2017

Hovudrettleiar: Linn Hofsøy Steffensen, fyrsteamanuensis Institutt for klinisk medisin,
overlege neurologisk avdeling UNN Tromsø

Bi-rettleiar: Margitta T. Kampman, overlege neurologisk avdeling UNN Tromsø



Forord:

Hausten 2015 byrja eg å registrere pasientar med MS i Norsk register- og biobank for MS for neurologisk avdeling ved UNN Tromsø. Nokre av desse pasientane fekk oppfølging ved UNN Tromsø etter å ha vore i utlandet og fått HSCT. Det kunne sjå ut som at fleire av desse pasientane hadde hatt god effekt av behandlinga og at fleire fekk betra deira funksjonshemming. Dette gjorde at eg fekk interesse for temaet og fekk lyst til å skrive masteroppgåva om dette.

Registreringa og datainnsamlinga av pasientar gjorde eg frå august 2015 til mars 2017. Oppgåva vart skriven i løpet av januar til juni 2017. Eg har undervegs hatt god kommunikasjon med rettleiarane mine gjennom e-post og rettleiarmøter på UNN. Dette har vore til god hjelp og eg vil nytta anledninga til å takke mine rettleiarar i arbeidet med oppgåva.

Ein stor takk til hovudrettleiar Linn Hofså Steffensen, overlege ved neurologisk avdeling UNN Tromsø og fyrsteamanuensis Institutt for klinisk medisin, for korrekturlesing og rettleiing. Eg vil og takke Margitta T. Kampman, overlege ved neurologisk avdeling UNN Tromsø for korrekturlesing og rettleiing under oppgåveskrivinga.

I tillegg vil eg takke Johannes Brattebø og Torbjørn Haukland for korrekturlesing, rådgjeving og støtte undervegs i skrivinga.

Tromsø, 6/6-17

Marte Sandstå Brattebø

Innholdsliste

Samandrag:.....	III
Forkortingar.....	IV
1 Innleiing	1
1.1 Sjukdomsbeskriving	1
1.2 Førekomst	2
1.3 Sjukdomsårsak.....	2
1.4 Diagnosesetjing	3
1.5 Sjukdomsmodulerande behandling.....	4
1.6 Prognose	5
1.7 Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon	6
1.8 Aktuelle pasientgrupper og behandling med HSCT i Norge.....	7
1.9 HSCT i Norge.....	8
2 Formål	9
3 Material og metode/studiedesign	9
3.1 Inklusjonskriteria	9
3.2 Etikk, sikkerheit og tilgang til data.....	9
3.3 Mål på effekt av HSCT	10
3.4 Pasientintervju	10
4 Resultat.....	10
4.1 Sjukdomsaktivitet	11
4.1.1 Attakk.....	11
4.1.2 EDSS	11
4.1.3 MR.....	11
4.1.4 Sjukdomsaktivitet (NEDA).....	13
4.2 Oppfylte kriteria	13
4.3 Yrkesaktivitet.....	14
4.4 Komplikasjonar og biverknader	14
4.5 Pasientintervju	14
4.5.1 Pasienthistorie: «Æ føle at æ har fått livet mitt tilbake».....	15
5 Diskusjon.....	16
6 Konklusjon	20
7 Referansar.....	22

Samandrag:

Bakgrunn: Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er eit nytt behandlingalternativ for pasientar med attakkeprega multippel sklerose (MS) i Norge som har betydeleg sjukdomsaktivitet til tross for tilgjengeleg immunmodulerande behandling etter gjeldande retningslinjer. Det er i dag få pasientar som oppfyller dei norske kriteria og per desember 2016 har kun 22 pasientar fått behandling i Norge, medan nærmare 200 har fått behandling i utlandet i følge MS-forbundet.

Formål: Å samle informasjon om 17 pasientar med MS frå Troms og Finnmark som har fått HSCT, for å sjå resultatata etter behandlinga og korleis det har gått med dei i etterkant.

Metode: Oppgåva er ein deskriptiv studie med utgangspunkt i gjennomgang av journalar frå Universitetssjukehuset i Nord-Norge og Finnmarkssjukehusa i Hammerfest og Kirkenes. Kliniske data er henta ut frå journalsystemet DIPS for kvar enkelt pasient i Troms og Finnmark som har gjennomgått HSCT i perioden februar 2015 til april 2017. Desse dataa har eg registrert i Norsk MS-register og brukt i oppgåva. Eg har i tillegg møtt fem av pasientane poliklinisk. Datainnsamlinga er godkjent av Personvernombodet.

Resultat: Det vart samla informasjon om 17 pasientar, kor ein pasient vart ekskludert grunna flytting til anna helseføretak. Av desse hadde 14 attakkeprega MS, 1 pasient truleg primær progressiv MS og 1 pasient truleg sekundær progressiv MS. Fleirtalet av pasientane hadde betra funksjon bedømt ved EDSS-skår etter behandlinga, ingen hadde nye attakk og ingen hadde nyttilkomne lesjonar på MR etter HSCT. Omtrent halvparten hadde tilbakegang av sjukdommen. Tretten pasientar hadde ikkje teikn til sjukdomsaktivitet 1/2 til 2 år etter behandlinga. Tre pasientar hadde sjukdomsprogresjon etter HSCT. Ingen opplevde alvorlege biverknadar.

Konklusjon: Fleire av pasientane hadde ein objektiv klinisk effekt etter behandlinga med tanke på sjukdomsutvikling og grad av invaliditet etter HSCT. Grunna liten studiepopulasjon og kort oppfølgingstid er det vanskeleg å trekkje konklusjonar med tanke på behandlingseffekt, men det er viktig å belyse at pasientar som har fått denne behandlinga opplever positive resultat, både objektivt og subjektivt. Og ingen opplevde alvorlege biverknadar etter behandlinga.

Forkortingar

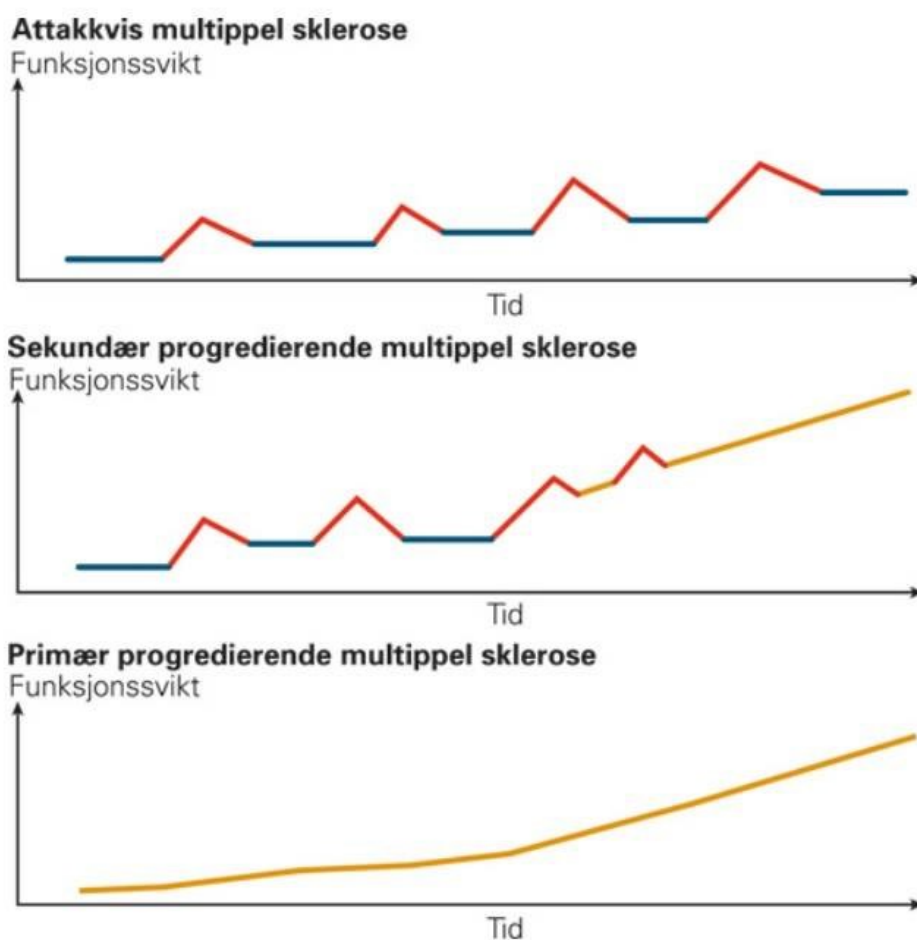
Antitymocyttglobulin (ATG)	Antistoff som er retta mot humane T-celler og reduserer desse
Attakk	Signifikant funksjonsforverring med varigheit over 24 timar som ikkje skuldast feber/infeksjon
BEAM	Kondisjonering med medium intensitet
CIS	Clinically isolated syndrome. Når ein pasient har hatt ein episode som kan representere eit fyrste MS-attakk
EDSS	Expanded disability status scale (1). Kartlegg funksjon på 8 områder hjå MS-pasientar
HUS	Haukeland Universitetssjukehus
Kondisjonering	Behandling som vert gjeven før HSCT, slår ut beinmargen og immunsystemet forbigåande og kan gje alvorleg leukopeni/neutropeni og trombocytopeni i nokre veker. Hensikta er å øydeleggje aktive immunceller (2)
MR	Magnetisk resonanstomografi, bildeteknikk basert på bruk av magnetfelt og radiobølgjer
MS	Multipel sklerose
NEDA	No evidence of disease activity
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT	Randomisert kontrollert studie
RRMS	Relapsing remitting (attakkprega) multipel sklerose
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

1 Innleiing

1.1 Sjukdomsbeskriving

Multipel sklerose (MS) er ein kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom som rammar sentralnervesystemet (3), og er hjå unge vaksne ein av dei leiande årsakene til nevrologisk funksjonshemming. Sjukdommen karakteriserast av ulike forlaup (figur 1) og vert karakterisert av ulike symptom og nevrologiske utfall (4). Omtrent 15 % av pasientane med MS får progressive symptom allereie frå sjukdomsdebuten (PPMS). Medan 85% av har eit forlaup med nevrologiske manifestasjonar som kjem attakvis (RRMS) og som går delvis eller fullstendig tilbake. Ein del av desse pasientane utviklar sekundær progressiv MS (SPMS) (4).

Figur 1: Sjukdomsforlaup ved multipel sklerose (5)



1.2 Førekomst

Det er ei aukande prevalens av MS i Norge og er blant dei høgaste rapporterte på verdsbasis, med 203 per 100 000 innbyggjarar (6). Insidensen er aukande, og kvart år får omtrent 8 per 100 000 personar i Norge diagnosen MS (7). Den vanlegaste aldersgruppa ved sjukdomsdebut er mellom 20 og 40 år (8), og MS rammar over dobbelt så mange kvinner som menn (6).

1.3 Sjukdomsårsak

MS vert i dag betrakta som ein inflammatorisk autoimmun sjukdom utan at ein kjenner den eksakte etiologien. Ein trur at ein genetisk disposisjon kombinert med eksponering for ein eller fleire miljøfaktorar trigger ein immunrespons (9). Denne immunresponsen førar til at immunceller infiltrerer sentralnervesystemet som førar til demyelinisering og aksonal degenerasjon (9). Tidleg i sjukdomsforlaupet vil myelinet delvis kunne byggjast opp att etter eit attack, men etter gjentekne attack vil det bli øydelagd og etterlet arr (plakk). Det er dette ein kan sjå på MR, eller som substanstap som vises i form av nevrontap (9).

Sjukdomsprosessen kan involvere både det motoriske, sensoriske, visuelle og autonome nervesystemet. Symptoma kan debutera som muskelsvakheit, balanse- og koordinasjonsvanskar spasmar, synsvanskar eller smerter (tabell 1) (9).

Tabell 1: Manifestasjonar og symptom på MS (9)

Manifestasjonar	Symptom
Storhjernen	Kognitiv svekking Hemisensorisk og hemimotorisk Affektive (hovudsakleg depresjon) Epilepsi (sjeldan)
Synsnerve	Einsidig smertefullt synstap
Vetlehjernen	Tremor Klumsete og dårleg balanse
Hjernestamme	Diplopi/dobbeltsyn Vertigo/svimmelheit Påverka svelgfunksjon Svekka tale og emosjonell labilitet Paroksysmale (anfallsvise) symptom
Ryggmargen	Svakheit Stivheit og smertefulle spasmar Blæredysfunksjon Eretil impotens Obstipasjon
Andre	Smerte Fatigue Temperatursensitivitet og treningsintoleranse

1.4 Diagnosesetjing

Det vert i dag stilt høge krav til systematisk tilnærming ved diagnostikk ved MS (10).

Diagnosen vert stilt på bakgrunn av sjukehistorie og klinisk nevrologisk undersøking, i tillegg til MR-undersøking, spinalvæskeundersøkingar og nevrofysiologiske undersøkingar (10).

Aukande kunnskap om mekanismar ved sjukdommen førar til revisjonar av diagnosekriteria som også vert brukt i forskning. Dei gjeldande diagnosekriteria i dag er dei reviderte McDonald-kriteria frå 2010 (11). Desse understrekar behovet for å demonstrere spreining av lesjonar i rom og tid, og ekskludering av alternative diagnosar (11) (figur 2).

Ved klinisk nevrologisk undersøking er EDSS eit hyppig brukt skåringskjema. Dette er eit validert graderingssystem for å vurdere utvikling av funksjonsforverring hjå MS-pasientar (12). Metoden kartlegg kroppens fysiske funksjonar på bakgrunn av ein klinisk nevrologisk undersøking. På denne måten vil ein kunne få framstilt sjukdomsaktivitet i ulike delar av sentralnervesystemet. Det vert brukt ein skala frå 0 til 10 poeng, med trinn på 0,5 poeng. 0 poeng betyr normal nevrologisk status, og 10 poeng betyr død av MS (1).

Figur 2: Reviderte McDonald kriterier for MS (11)

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

A – d referera til detaljerte definisjonar.

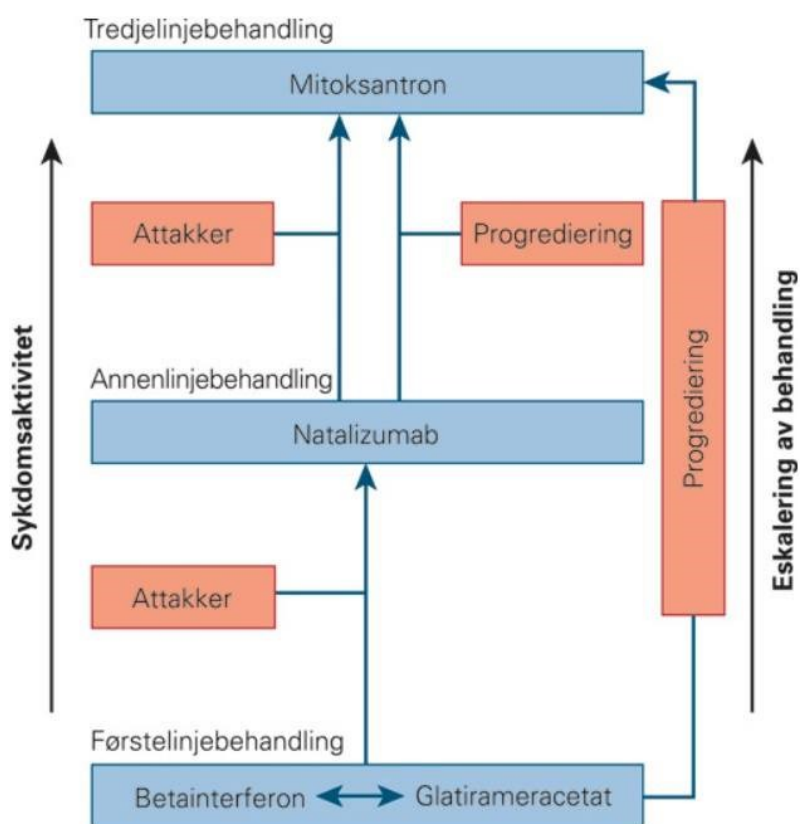
1.5 Sjukdomsmodulerande behandling

Føringar for sjukdomsmodulerande behandling av MS vert i dag gitt av Helsedirektoratet. Behandlinga vert tilbode pasientar med aktiv inflammatorisk sjukdom, definert som nyleg kliniske attakk eller påvist nye lesjonar på MR (13). Hensikta med behandlinga er å redusere sjukdomsaktivitet og forhindre utvikling av permanent funksjonssvikt (14). Typen sjukdomsmodulerande behandling vert vurdert basert på forventta nytte og risiko. Målet er å gje ei optimalisert behandling. Behandlingsalternativa vert dela inn i fyrste-, andre- og tredjelinjemedikament (figur 3). Dei fleste pasientar startar på eit fyrstelinjemedikament, og desse medikamenta vert given som tablettar eller injeksjonar, enten subkutant eller intramuskulært (15).

Ein ser på atakkrate og progresjon av permanent funksjonssvikt for å vurdere effekten av behandlinga (5). Dersom ein til tross for optimalisert behandling opplev nye attakk, kan ein vurdere å skifte til eit anna fyrstelinjemedikament eller å bytte til andrelinjemedikament (5). Dei fleste andrelinjemedikamenta vert gitt intravenøst.

Dei immunmodulerande medikamenta hemmar dei inflammatoriske prosessane i varierende grad, men er ikkje kurative(15). Det har vist seg at progressive sjukdomsformar i liten eller ingen grad let seg påverke av tilgjengelege medikament (15), men nyleg vart eit legemiddel i USA godkjent for pasientar med progressiv MS (16).

Figur 3: Førebyggande behandling ved multipel sklerose (5)



1.6 Prognose

MS-pasientar har reduserte leveutsiktar med sju år og nesten ein tredobla auking i dødelegheit samanlikna med den generelle befolkninga (17). Sjukdommen har store variasjonar i det kliniske forlaupet. Nokon har ei rask progressiv utvikling over nokre månadar, medan andre får gradvis funksjonshemming som utviklar seg over fleire tiår (4).

1.7 Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) (sjå tekstboks) er eit nytt behandlingalternativ for personar med attakkeprega MS som har betydeleg sjukdomsaktivitet til tross for immunmodulerande behandling etter gjeldande retningslinjer (18). Målet med HSCT er å redusere tal på attakk, redusere symptom og å forsinke sjukdomsprogresjon (18). Forsking dei siste åra har vist at HSCT har hatt effekt på pasientar med alvorleg MS (19). Metoden er ein etablert behandlingsform ved enkelte kreftsjukdommar, og har sidan 1995 vore prøvd ut ved MS (20).

Textboks: Autolog HSCT-prosedyre (mi oversetjing)

HSCT består av å hauste autologe hematopoietiske stamceller direkte frå pasientens beinmarg eller perifere blod etter mobilisering med cyclofosamid og påfølgande vekstfaktor. Vekstfaktor vert nytta for å få stamcellene til å kome ut frå beinmargen, medan cyclofosamid er ein type kjemoterapi som vert brukt for å unngå utvikling av attakk (18). Desse medikamenta hjelper til med å kontrollere MS-sjukdommen fram til transplantasjonen ved å gje ein forbigåande immunsuppresjon (18). Langtidslagring av stamcellene vert gjort med ulike nedfrysingsteknikkar og hindrar at stamcellene døyr. I etterkant vert stamcellene reinfusert i pasienten etter eit kondisjoneringsregime med høg-dose kjemoterapi. Ulike kondisjoneringsregimer vert administrert før reinfusjonen av autologe celler, og denne forbehandlinga har til hensikt å eliminere autoreaktive immunceller. Ein skil mellom høg intensitet som er total beinmargsutryddande, medium intensitet med BEAM-ATG og låg intensitet med cyclofosamid (21). Hensikta med HSCT er å øydeleggje immunsystemet hjå pasientar med MS, og håpar at immunsystem skal byggjast opp att på ny. Ein håpar det nye immunsystemet består av nye immunceller som ikkje angrip nerveceller og at dette skal forhindre autoimmun skade hjå pasientane (8).

Det er prøvd ut ulike intensitetar på høgdosebehandlinga (kondisjoneringa). Høgare intensitet på kondisjoneringsregimet førar til større immunsuppresjon, og om dosane er beinmargsutryddande vert det kalla myeloablativ kondisjonering (MAC) (18). Desse dosane har betydeleg toksisitet og organpåverknad, og ein har derfor byrja å bruke mildare kondisjonering som ikkje er beinmargsutryddande (18). Denne behandlinga har gitt mindre alvorlege komplikasjonar på kort sikt og tolererast betre(18). Ei ulempe med denne

behandlninga er at man ikkje er sikker på at den klarar å «nullstille» immunapparatet like effektivt, og kan dermed gje tilbakefall av sjukdommen (18). Den midlertidige «immunsvikta» etter kondisjoneringa kan gje stor risiko for infeksjonar, og det er viktig at pasientane får oppfølging av hematolog fram til ein har fått gjenoppretta god immunologisk funksjon (18). Grunna denne risikoen får pasientane profylakse mot opportunistiske infeksjonar, virus, sopp og bakteriar (18).

Alvorlege infeksjonar knytt til HSCT har medført dødsfall og auka risiko for kreft på lengre sikt er også beskrive (22).

Det er per i dag ingen randomiserte, kontrollerte studiar som kan dokumentera effekten av HSCT (20), men fleire vitenskaplege artiklar har beskrive resultat i pasientseriar om MS-pasientar som har fått HSCT (19), (20), (22), (23), (24), (25).

1.8 Aktuelle pasientgrupper og behandling med HSCT i Norge

Ein antek i dag at HSCT er relevant for pasientgrupper med RRMS med høg inflammatorisk aktivitet og hyppige attakk (20). Nevrologar frå alle helseregionar i Norge har i samarbeid med Nasjonal kompetansesenter for MS laga kriteria som skal gjelde i Norge (26). Desse er basert på anbefalte retningslinjer som den europeiske gruppa for beinmargstransplantasjon har utarbeida (27).

Tabell 2: Indikasjonskriterier for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon i Norge (28)

	Sikker RRMS med dokumentert alvorlege funksjonsutfall ved fleire attack, samt:
1	Attakk under behandling med immunmodulerande medikament etter gjeldande retningslinjer: ≥ 2 atakkar siste år.
2	Tydeleg betring ved attackbehandling av minst eitt tidlegare attack dei siste 6 månadar.
3	EDSS under eller lik 6.5 (viss ikkje pågåande attack ved henvisninga).
4	Sjukdomsvarigheit under 6 år frå diagnosetidspunkt, og alder under 45 år. Dette vil vera eit relativt kriterium, som må vektast opp mot dokumentert grad av inflammatorisk sjukdomsaktivitet under immunmodulerande behandling siste år.
5	Inflammatorisk sjukdomsaktivitet ved MR-undersøking: Kontrastladande lesjon og/eller nye T2-lesjonar ved 2 påfølgande MR-undersøkingar siste år

1.9 HSCT i Norge

Det er få pasientar som hittil har oppfylt dei norske kriteria for HSCT og per mars 2017 har kun 22 pasientar fått behandling i Norge (Norsk Kompetanseteneste for MS, 2017, personleg meddelelse). Mange norske pasientar som ikkje oppfyller dei norske kriteria for behandling i Norge har vore i utlandet og betalt for behandlinga sjølv. Per mai 2017 dreiar det seg om nærmare 200 MS-pasientar i følge G. Østhassel, kommunikasjonsleder i MS-forbundet (e-post, 25.mai 2017).

I februar 2017 fekk Haukeland Universitetssjukehus (HUS) tildelt 20 millionar kroner frå Norges Forskingsråd i støtte til forskning på HSCT. Ein RCT startar opp hausten 2017 og skal samanlikne HSCT med den medisinen som i dag vert rekna for å vera den mest effektive. Studien er venta ferdig i 2021 og skal inkludere 120 pasientar med ei oppfølgingstid på 5 år.

Pasientar som har gjennomført HSCT, enten i Norge eller i utlandet, vert fylgd opp poliklinisk ved nevrologisk avdeling etter tre og seks månadar. Det vert då gjort ein nevrologisk undersøking med EDSS skår, i tillegg vert det teke MR som samanliknast med

MR ved behandlingstidspunkt. Deretter vert oppfølginga i samsvar med nasjonale retningslinjer.

2 Formål

Formålet med oppgåva er å svare på kva for resultat MS-pasientar i Troms og Finnmark har oppnådd etter gjennomført HSCT-behandling. Funna mine vil bli diskutert i lys av vitenskapleg litteratur om effekten av HSCT.

3 Material og metode/studiedesign

Oppgåva er ein deskriptiv studie med utgangspunkt i journalar frå Universitetssjukehuset i Nord-Norge og Finnmarkssjukehusa i Hammerfest og Kirkenes. Eg har henta informasjon frå journalane til 17 MS-pasientar frå Troms og Finnmark som har fått autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon i perioden 2015 til april 2017. Pasientane følgjes opp av Nevrologisk avdeling UNN Tromsø og er identifisert av leger og sjukepleiarar ved MS eininga ved UNN Tromsø. Eg har gått igjennom journalar til pasientane og registrert ulike variablar i Norsk MS-register, både før og etter gjennomgått behandling.

Variablane eg har henta ut i frå journalane var tal på attackk, EDSS skår, MR-funn, sjukdomsvarigheit, type MS, yrkesaktivitet og komplikasjonar etter HSCT.

I tillegg har eg møtt fem av pasientane på poliklinikken ved UNN Tromsø. Eg intervjuar tre av desse pasientane med utgangspunkt i eit spørjeskjema som HUS har laga, som handlar om HSCT og subjektive opplevingar rundt behandlinga.

3.1 Inklusjonskriteria

- Pasientar med MS over 18 år og myndige
- Pasientar som har gjennomført HSCT
- Pasientar som har vore fylgt opp av nevrologisk avdeling ved UNN Tromsø både før og etter HSCT

3.2 Etikk, sikkerheit og tilgang til data

Studien er godkjent av Pasientvernombodet (PVO) ved UNN Tromsø.

Ved intervjuar av pasientane har det har vore munnleg samtykke.

Arbeidet reknast som ein kvalitetssikringsstudie som ikkje trenger godkjenning frå REK, regional etisk komité.

3.3 Mål på effekt av HSCT

Endring av funksjon vert bedømt ved EDSS skår (1).

Tilbakegang av sjukdommen vart definert som EDSS skår redusert med ≥ 1 poeng.

Fråvær av progresjon vart definert som auking eller reduksjon av EDSS skår med < 1 poeng.

Sjukdomsprogresjon vart definert som auking i EDSS skår ≥ 1 poeng som varar i 6 månadar (≥ 0.5 poeng om EDSS ved baseline er ≥ 5 poeng).

Sjukdomsaktivitetsfri periode vart definert som fråvær av attakk, forverring av EDSS og fråvær av nye MR-lesjonar. Dette tilsvara NEDA («No evidence of disease activity») som er eit behandlingsmål ved behandling av MS (29).

3.4 Pasientintervju

Eg møtte fem av pasientane då dei var på poliklinisk time hjå nevrolog ved nevrologisk avdeling UNN Tromsø, deriblant begge pasientane som hadde vore behandla ved HUS. Møta bestod av at pasientane hadde samtale med og vart undersøka av nevrolog. Eg fekk prata med og intervjuar tre av desse pasientane etter timen. Me gjekk då igjennom eit spørjeskjema frå HUS og prata om korleis behandlinga hadde vore og deira tankar rundt behandlinga. Dette for å få eit større innblikk og bilete av kva for personar desse pasientane er, og kva for motivasjonar og førestillingar dei hadde om HSCT.

4 Resultat

Pasientkarakteristika er samanstilt i tabell 3.

Totalt sytten MS-pasientar frå Troms og Finnmark som hadde motteke HSCT i løpet av perioden februar 2015 til april 2017 vart identifisert. To av desse hadde fått behandling på HUS, medan femten pasientar hadde vore behandla i utlandet.

Fjorten av pasientane hadde RRMS, ein pasient hadde sannsynlegvis PPMS og ein pasient hadde sannsynlegvis utvikla SPMS. Ein pasient vart ekskludert grunna flytting til eit anna helseføretak etter behandlinga.

Pasientgruppa bestod av ti kvinner og seks menn, frå alderen 24 til 50 år. EDSS skår før behandlinga låg mellom 0 og 6.5 poeng (figur 4), og varigheita frå diagnosetidspunkt til

HSCT var mellom 10 og 213 månadar.

Oppfølgingstida i etterkant av behandlinga var frå 6 til 28 månadar. Tre pasientar hadde oppfølgingstid over 24 månadar, ni pasientar hadde oppfølgingstid mellom 12 og 24 månadar, medan fire pasientar hadde ei oppfølgingstid under 12 månadar.

4.1 Sjukdomsaktivitet

4.1.1 Attakk

Til saman hadde pasientane hatt 28 attakk i førekant av HSCT (tabell 3), medan etter behandlinga hadde ingen per april 2017 hatt nye attakk.

4.1.2 EDSS

Åtte pasientar fekk redusert EDSS skår med 1 poeng eller meir. Alle desse pasientane hadde RRMS.

Fem pasientar hadde uendra EDSS skår, medan tre pasientar fekk auka EDSS skår etter behandlinga (figur 5).

Tre pasientar hadde EDSS skår på 6.0 poeng eller høgare før HSCT. Av desse hadde sannsynlegvis ein PPMS og ein pasient hadde sannsynlegvis utvikla SPMS i førekant av behandlinga. To av desse pasientane hadde hatt ei aukeing av EDSS skår på 0,5 poeng, medan ein pasient hadde ingen endring (tabell 3).

4.1.3 MR

Ingen av pasientane hadde fått nye lesjonar på MR. Ein femtedel hadde hatt tilbakegong av tidlegare MR-lesjonar, medan resten hadde uendra MR etter behandlinga (tabell 3).

Tabell 3: Pasientkarakteristika

Pas	Alder	Type MS	Tid (mnd) frå diagn.	EDSS før	EDSS diff *	Attakk (før)	MR-lesjon	Oppf. tid (mnd.)
1	50 år	RRMS	77	3.0	↓ 2.0	2	-	24
2	39 år	RRMS	10	2.0	↓ 1.0	1	▼	21
3	37 år	RRMS	14	1.0	↓ 1.0	1	-	28
4	28 år	RRMS	19	3.0	↓ 1.5	3	-	16
5	49 år	RRMS	144	4.0	-	2	-	15
6	30 år	RRMS	19	3.5	-	1	-	10
7	38 år	RRMS	216	6.0	↑ 0.5	0	-	16
8	28 år	RRMS	74	2.0	↓ 2.0	4	▼	15
9	41 år	RRMS	12	4.5	↓ 4.5	4	-	28
10	31 år	RRMS	11	0.0	-	0	▼	13
11	25 år	SPMS	60	6.5	↑ 0.5	0	-	7
12	46 år	RRMS	110	3.0	↑ 1.5	2	-	9
13	46 år	RRMS	54	2.0	↓ 2.0	2	-	12
14	24 år	RRMS	17	2.0	↓ 2.0	3	-	5
15	36 år	PPMS	120	6.5	-	3	-	21
16	44 år	RRMS	132	4.0	-	4	-	7

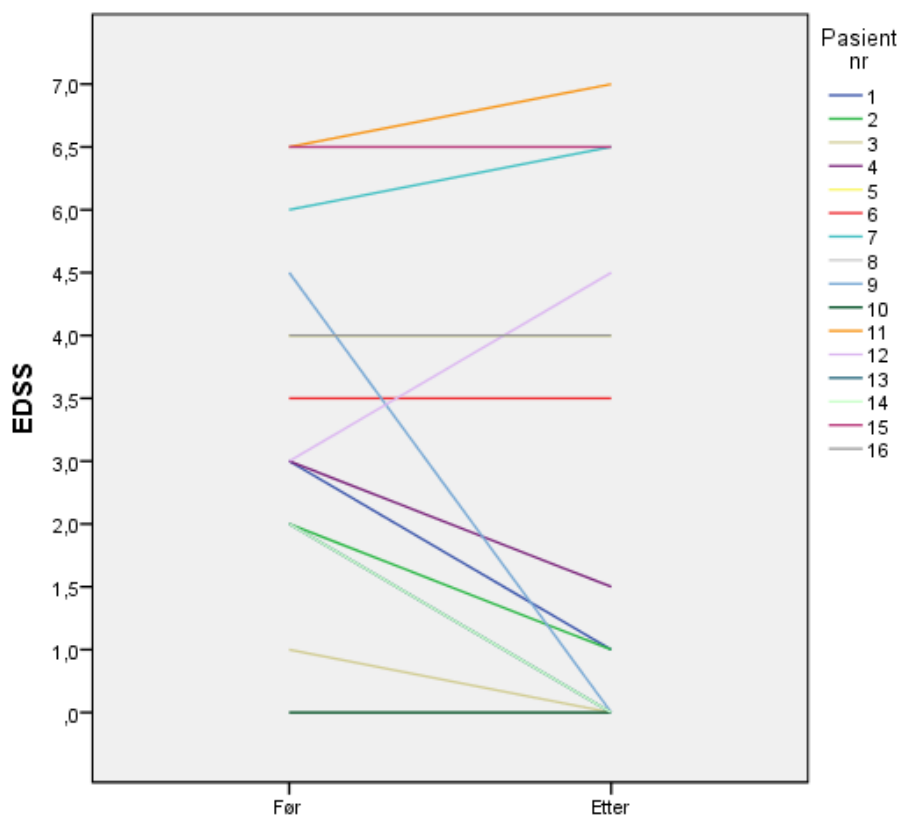
* EDSS differanse: EDSS før HSCT – EDSS etter HSCT

↑: auking av EDSS skår, ↓: reduksjon av EDSS skår, - : ingen endring av EDSS skår

▼: tilbakegang av tidlegare MR-lesjonar, -: uendra lesjonar ved MR

Pasient 8 og pasient 14 fekk HSCT i Norge, medan resten fekk behandlinga i utlandet.

Figur 4: EDSS før og etter HSCT



Pasientane nr 8 og nr 14 som vart behandla ved HUS overlappar kvarandre i grafen då begge hadde EDSS skår på 2.0 poeng før behandlinga, og 0 poeng etter behandlinga. Pasient 13 overlappar og, då EDSS skåra var lik før og etter HSCT.

4.1.4 Sjukdomsaktivitet (NEDA)

Tretten pasientar var fri frå sjukdomsaktivitet etter HSCT i samhøve til NEDA kriteria.

4.2 Oppfylte kriteria

Av tabell 4 kan ein sjå kven av pasientane som oppfylte ulike kriteria, kor mange kriteria pasientane oppfylte og kor mange av pasientgruppa som oppfylte dei ulike kriteria.

Seks av seksten pasientar oppfylte ≥ 3 av dei norske kriteria. Dei hadde hatt ein reduksjon i EDSS skår frå 2.0 til 4.5 poeng, ein gjennomsnittleg reduksjon på 2.25 poeng. Ti pasientar oppfylte < 3 av dei norske kriteria, og hadde hatt ein reduksjon i EDSS skår frå 2.0 poeng til ei auking på 1.5 poeng. Gjennomsnittleg reduksjon hjå desse pasientane var på 0.15 poeng.

Tabell 4: Oppfylte kriteria for HSCT i Norge (28). Sjå fullstendige definisjonar på kriteria i tabell 2 på side 7

Pasient →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Sum
Kriterium ↓																	
1: Attakk	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1
2: Betring	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	6
3: EDSS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16
4: Varigheit	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	10
5: MR	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	4
Sum	3	2	2	3	1	4	1	5	3	2	2	1	1	3	2	2	37

4.3 Yrkesaktivitet

Fem pasientar fekk auka arbeidsaktivitet etter HSCT, i frå ei auking på 40% til 100%. Alle desse pasientane hadde hatt reduksjon i EDSS skår etter behandlinga utanom ein pasient.

4.4 Komplikasjonar og biverknader

Fem pasientar hadde komplikasjonar etter HSCT. Ein fekk biverknad i form av aseptisk nekrose i ei hofte. To fekk infeksjon i huda, ein fekk influensa og ein vart kvalm, dehydrert, fekk sterke smerter og vart innlagt på sjukehus etter heimkomst til Norge.

Det var ingen transplantasjonsrelaterte dødsfall i pasientgruppa.

4.5 Pasientintervju

Pasientane eg intervjuar var både kvinner og menn, unge og godt vaksne. To hadde fått HSCT i Norge, medan dei andre i utlandet. Dei var alle råka av sjukdommen med ulike symptom og plagar, og pasienten som var mest synleg ramma kom gåande med krykker då gang- og balansefunksjonen var betydeleg redusert til tross for subjektiv betring etter HSCT.

Dei hadde ulike motivasjonar for behandlinga, men det som gjekk att var at alle hadde brukt medisinar som ikkje hadde hatt god effekt på sjukdomsutviklinga deira og ville derfor gje HSCT ein sjanse.

Pasientanes forventningar til behandlinga var alle å unngå forverring i form av attakk og auka

invaliditet. Dei forventa ikkje å bli fri frå sjukdommen, men håpa at behandlinga på ein eller annan måte ville forseinke sjukdomsutviklinga og gje ein betra livskvalitet.

Ingen av pasientane hadde sure miner mot det norske helsevesenet eller kom for å skryte av kor god effekt behandlinga hadde hatt. Med unntak av ein pasient som stilte seg kritisk til kvifor stamcellebehandlinga ikkje vert tilbode norske MS-pasientar då den vert tilbode i utlandet med utgangspunkt i vitenskapleg forskingsresultat.

Alle pasientane svara at behandlinga sto til forventningane deira i svært stor grad, og deira subjektive oppleving av behandlinga var at dei alle hadde hatt tilbakegang av symptoma sine. Alle svara at dei ville gjort det om igjen og ville ha anbefala det til naboen sin om dei hadde hatt moglegheita.

4.5.1 Pasienthistorie: «Æ føle at æ har fått livet mitt tilbake».

Dette er ein kvinne som fekk diagnosen attakkeprega MS då ho var 22 år gammal. Ho hadde truleg sitt fyrste attack som 20-åring, då ho vart nummen i lår og mage. Det andre attacket kom to år seinare, då vart ho nummen på brystet, ryggen og etterkvart i ein arm. Ho byrja med sjukdomsmodulerande behandling, men måtte slutte då ho utvikla antistoff mot medikamentet. Ho byrja på eit andrelinjemedikament, men måtte slutte med då ho vart gravid. Etter svangerskapet starta ho på eit anna andrelinjemedikament, men hadde framleis attack som vart påvist ved MR og eit attack som ikkje lat seg behandle.

Etter pengeinnsamling frå lokalsamfunnet og ved personleg lån fekk ho råd til HSCT ved eit sjukehus i Mexico. Ho bestilte billetter og var klar til å reise, men ved kontroll på nevrologisk poliklinikk like i førekant var det tydeleg at ho oppfylte kriterier for behandling i Norge. Ho fekk HSCT ved Haukeland Universitetssjukehus i mars 2016. Før behandlinga var ho 100% sjukemeldt grunna sjukdommen. Seks månadar etter behandlinga var ho tilbake i 100 % arbeid som fysioterapeut og har ingen symptom på sjukdommen i dag. Lesjonane på MR er gått tilbake og ho har ikkje hatt nye attack. Ho vil utan tvil ha gjennomført behandlinga på ny og føler å ha fått livet tilbake. Ved ein poliklinisk time fortalde hennar pårørande at ho er blitt som ein ny person, frå å ha vore mykje sliten til å springe på fjellet med yngste barnet i beremeis.

- Denne pasienthistoria har tidlegare vore publisert i eit vekeblad.

5 Diskusjon

Observasjonsperioden i oppgåva er kort, men det er interessant å sjå korleis det har gått med pasientar i etterkant av HSCT-behandling.

Informasjonen eg har samla viser at halvparten av MS-pasientane i Troms og Finnmark som hadde motteke HSCT hadde hatt betring av funksjon vurdert med utgangspunkt i EDSS skår. Ingen hadde hatt nye attakk eller nye MR-lesjonar, og tretten pasientar (over 80%) hadde ingen teikn til sjukdomsaktivitet etter behandlinga i samsvar med NEDA kriteria.

Resultata var best hjå pasientar med hyppige attakk, låg funksjonshemming, kortare sjukdomsvarighet og fleire oppfylte norske kriteria.

Nokon opplevde ulike biverknadar etter HSCT, men ingen alvorlege.

Fleire av pasientane har fått auka arbeidskapasitet, og dette bidreg samfunnsøkonomisk.

Ingen av pasientane hadde nye attakk etter HSCT. Det tilsvara ingen attakk i løpet av omtrent 21 pasient-år. Funnet kan passe overeins med ein svensk studie gjort av Burman m. fl. som fann ein attakkrate tilsvarande eitt nytt attakk kvart 33. pasient-år (20). Ein annan studie frå Spania viste at 32.3% hadde minst eitt attakk i løpet av ein oppfølgingsperiode på to år (22), medan Burt m. fl. viste attakkfrie periodar på 80% etter to år (24). Dette viser at det er varierende resultat med omsyn til attakk etter HSCT i ulike pasientmateriale.

Vurdert ved endring i EDSS skår hadde åtte pasientar (50%) hatt tilbakegang av MS-sjukdommen etter HSCT, då halvparten av pasientane hadde redusert EDSS skår med 1 poeng eller meir. Dette samsvarar med ein amerikansk studie gjort av Burt m. fl., kor 50% av studiepopulasjonen hadde redusert EDSS skår på meir enn 1 poeng etter 2 år (24).

Resultata mine viste at fem pasientar (31%) hadde fråvær av progresjon vurdert ved EDSS skår. Dette er eit lågare tal enn Burt m. fl. viste i sin studie kor 39% hadde fråvær av progresjon vurdert ved endring i EDSS skår (24). Kriteria for behandlingsprotokollen i Burt m. fl. sin studie var: 1) diagnosen RRMS, 2) oppfylte McDonald kriteria, 3) ingen effekt av minst eit immunmodulerande medikament, 4) EDSS skår mellom 2.0 og 6.0, 5), alder mellom 18 og 55 år, 6) i det føregåande året hatt enten to attakk behandla med stereoidar eller eit attakk med nye påviste kontrastlada MR-lesjonar (24). Desse kriteria er mindre strenge enn dei norske kriteria, og pasientane kan dermed kanskje samanliknast med pasientane i mitt materiale. Årsaka til at Burt m. fl. sine resultat hadde ein fleire pasientar med progresjonsfrie periodar og mindre sjukdomsprogresjon kan skuldast at pasientane i Burt m. fl. sin studie

hadde meir aggressive sjukdomsforlaup enn pasientane i mitt materiale. Eg har registrert attakk føre HSCT og i observasjonstida, men ikkje registrert tal på attakk det føregåande året og ein kan dermed ikkje samanlikne pasientane med utgangspunkt i attakkrate. I tillegg er sjukdomsvarigheit hjå pasientane i Burt m. fl. sin studie ukjent, og kan ha spelt ei rolle for effekten av HSCT.

Pasientane i Burt sin studie med SPMS hadde andre kriterier, men gruppa bestod av få pasientar og eg har dermed valt å ikkje leggje vekt på dette.

Resultata mine viste at tre pasientar (18%) hadde hatt ei auking i EDSS skår etter HSCT. Desse pasientane hadde hatt sjukdommen mellom 5 til 18 år, og to hadde EDSS skår over 6.0 før behandlinga. Årsaka til progresjonen kan kanskje skuldast lang sjukdomsvarigheit med overgang til SPMS og høg grad av funksjonsnedsetjing. Desse resultata samstemmer med ein meta-analyse av HSCT kor 17% hadde sjukdomsprogresjon etter 2 år (30).

Resultata mine viste og at pasientane med høg EDSS i førekant av HSCT ikkje oppnådde gode resultat. Ein italiensk studie gjort av Muraro m. fl. fann at høgare EDSS ved baseline var assosiert med dårlegare resultat (23), og ein spansk studie av Casanova m. fl. rapporterte at høg EDSS før HSCT var den einaste kliniske variabelen som kunne føresjå dårleg respons på HSCT (22). Ein annan studie frå Tsjekkia fann og at høgare grad av invaliditet i førekant av behandlinga gav dårlegare effekt av HSCT (25).

Det var ingen nye MR-lesjonar hjå pasientane per april 2017. Det tilsvara ingen nye MR-lesjonar per 21 pasient-år (tabell 3). Desse funna er i samsvar med studiar gjort av Burman m. fl., som fann at nye MR-lesjonar oppstod kvart 20.pasientår (20).

Tretten pasientar (81%) hadde ingen teikn til sjukdomsaktivitet vurdert ut frå NEDA kriterier. Dette viser ein større prosentdel samanlikna med studien av Burman m.fl., kor 68% ikkje hadde teikn til sjukdomsaktivitet etter 5 år (20).

Ein meta-analyse av Sormani m. fl. fann ein samla NEDA på 83% etter to år hjå pasientar som har fått HSCT (30). Til samanlikning viste ein studie at NEDA ved immunmodulerande medikament som interferon-beta og glatirameracetat var på omtrent 15% (31). NEDA ved Ocralizumab, som er det nyaste immunmodulerande medikamentet brukt ved MS, har ein annan studie vist ligg på 50% i løpet av dei to fyrste åra (32). Desse resultata viser at NEDA ved HSCT for augeblikket er mykje høgare enn ved immunmodulerande medikament.

Kriteria for HSCT i Norge gjenspeglar høg sjukdomsaktivitet tidleg i sjukdomsforløpet, noko få pasientar har. Det kan sjå ut som at ein må ha eit aggressivt forløp av sjukdommen for å oppfylle kriteria, men samtidig kan ein ikkje vera for hardt råka.

Alle som oppfylte kun eitt av dei norske kriteria hadde ei aukeing i EDSS skår, medan pasienten som oppfylte alle dei norske kriteria fekk redusert EDSS skår og hadde tilbakegang av MR-lesjonane.

Pasientane som oppfylte ≥ 3 kriteria hadde ein høgare gjennomsnittleg reduksjon av EDSS skår enn pasientane som oppfylte < 3 kriteria. Dette kan antyde at kriteria gjev ein god pasientseleksjon, då det kan sjå ut som at jo fleire oppfylte norske kriteria ein pasient oppfyller for HSCT, dess større positiv effekt av behandlinga.

Burman m. fl. har vist at behandlingseffekten ved HSCT har vore mest effektiv hjå pasientar som har hatt pågåande inflammatorisk aktivitet ved behandlingstidspunkt (20). Ein antek at det er lite inflammatorisk aktivitet i forløp med progressive fasar og at desse pasientane dermed har liten effekt av HSCT (33).

Resultata mine viser at pasientane med attakkprega MS har hatt beste resultat etter HSCT, og pasientane med SPMS og PPMS har fått mindre gode resultat. Dette samsvarar med observasjonsstudiar av pasientar med aktiv attakkprega MS som har vist lovande resultat av HSCT (20) og er grunnlaget for at tilbodet i Norge er begrensa til pasientar med RRMS (28). Andre studiar har vist at HSCT har vist mindre effekt hjå pasientar med sekundær progressiv MS (22), noko som samsvarar med at pasientane progressiv MS i materialet mitt ikkje opplevde gode resultat etter HSCT.

Det kan sjå ut som at pasientgruppa med kortaste sjukdomsforløp har hatt beste resultat av behandlinga, noko som samsvarar med andre studiar. I ein oversiktsartikkel vart det rapportert at HSCT har best effekt der behandlinga er gitt tidleg i sjukdomsforløpet (18). Ein tsjekkisk studie har antyda at lang tid frå sjukdomsdebut før HSCT verkar dårlegare med tanke på nytte av behandlinga (25).

Resultata mine viser at 20% av pasientane har ei observasjonstid på over 2 år (tabell 3), med ein gjennomsnittleg EDSS reduksjon på 2.5 poeng.

Av pasientane hadde 70% ei oppfølgingstid på over 1 år (tabell 3), og gjennomsnittleg reduksjon i EDSS skår var hjå desse 1,2 poeng.

Ein amerikansk studie publisert i april 2017 viste observert fråvær av progresjon hjå 85%

etter HSCT i ei gruppe på 281 pasientar, og etter 5 år var 46% progresjonsfrie (23). Dette viser at nesten halvparten av studiepopulasjonen hadde langtidseffekt av behandlinga. Ein annan studie viste at 87% hadde fråvær av progresjon etter 4 år (24).

Det var ingen transplantasjonsrelaterte dødsfall i pasientgruppa, noko som samsvarar med andre studiar (25).

Fem pasientar opplevde komplikasjonar eller biverknader etter behandlinga, men det er usikkert i kva for grad desse komplikasjonane og biverknadane er knytt til HSCT. Dette er svært positivt då ein av hovudgrunnane til at ein tilbakehalden med HSCT er dei frykta komplikasjonane.

Det er rapportert fleire komplikasjonar og biverknader av HSCT tidlegare, men dei er reduserte dei siste åra og risikoen for transplantasjonsrelatert mortalitet er redusert til 1-2% (34). Denne risikoen har ein ikkje ved dei andre behandlingalternativa, men biverknadar er likevel ikkje fråverande ved dei immunmodulerande medikamenta. Nataluzimab og alemtuzumab er to medikament som er mykje brukt av MS-pasientar, men dei har og potensielt alvorlege biverknader og moglegheit for utvikling av autoimmune sjukdommar (34).

Alle pasientane eg møtte var svært positivt innstilt til HSCT og hadde stor tru på at behandlinga hadde hatt effekt på sjukdommen deira. Alle hadde tilsynelatande hatt effekt av behandlinga, til tross for at ein av pasientane hadde primær progressiv MS med betydeleg funksjonsnedsetjing.

Det er ikkje alle resultat som kjem like godt fram etter HSCT når ein kun ser på nye attakk, endring i EDSS og tal på nye MR-lesjonar. Hjø nokon er symptom som fatigue, trøyttheit og depresjon dei mest uttala plagene, og betring av desse symptoma vil dermed ikkje kome fram. Derfor er det viktig med pasientanes subjektive oppleving av behandlinga, då dette spelar ei svært stor rolle i deira liv. Det var verdifullt å møte pasientane og få eit inntrykk og bilete av korleis deira subjektive oppleving av behandlinga var. Gjennom desse møta fekk eg eit inntrykk av korleis effekten av HSCT er på usynlege plager som ikkje kjem fram gjennom NEDA.

Ein svakheit i oppgåva er at det er få pasientar som vert følgd opp, alle med ulike utgangspunkt og ulik sjukdomsprogresjon. Nokon hadde aggressive forlaup med rask sjukdomsprogresjon, medan andre meir stabil og langsam sjukdomsutvikling. Ein veit ikkje

korleis det ville gått med pasientane om dei ikkje hadde fått HSCT, men resultatene viser at av dei som er fylgd over 1 år har 81 % av pasientane hatt fråvær av sjukdomsaktivitet etter HSCT i samsvar til NEDA. Dette er ein stor del av gruppa og kan gje ein liten peikepinn på korleis det har gått med pasientane som har gjennomført HSCT.

Moglege skeivheiter i oppgåva er at forbetring av funksjon målt ved EDSS skår kan vera kroppens eigen evne til å oppnå normal funksjon att etter tidlegare gjennomgått attack, og tilbakegang av MR-lesjonar er og forventet ved (sub)akutte lesjonar. I tillegg vert EDSS skåra av ulike legar, noko som kan påverke EDSS skåringa.

I materialet mitt har eg ikkje fått innsyn i kva for behandlingsregimer som er nytta i utlandet, og det er vanskeleg å samanlikne MS-pasientar som har motteke HSCT då det vert nytta ulike kondisjoningsregimer ved ulike sjukehus.

Eg har vurdert fem av artiklane som er nytta i diskusjonen, og alle desse vart vurdert til IIIC. Dette reflekterar at studiane ikkje kan anbefalast i stor grad.

Det er ein pågåande diskusjon blant MS-pasientar om kvifor ikkje HSCT vert tilbode alle pasientar med MS i Norge. Mange veit at det er forska mykje på dette området, og stiller seg uforståande til kvifor Norge ikkje tilbyr behandlinga til fleire enn dei gjer i dag. Fleire MS-pasientar har vore i utlandet og motteke HSCT.

Mange MS-pasientar har tilsynelatande svært god effekt av denne behandlinga, men framtidig forskning er det einaste som vil vise plassen HSCT vil ha i MS-behandling i framtida.

6 Konklusjon

Resultatene eg har samla viser at det er betring hjå ein stor del av pasientane som har gjennomført HSCT.

Ingen har fått nye attack i etterkant av behandlinga, halvparten av pasientane har fått redusert EDSS skår og ingen har fått nytilkomne lesjonar på MR.

Over 80% har hatt fråvær av attack, fråvær av progresjon vurdert ved EDSS skår og fråvær av MR-lesjonar etter behandlinga.

Ein tredjedel av pasientane fekk auka arbeidsaktivitet og ingen har hatt alvorlege komplikasjonar etter behandlinga.

Det kan sjå ut som at behandlinga har gitt best resultat hjå pasientar med attackprega MS, med korte sjukdomsforlaup og med liten grad av funksjonsnedsetjing i førekant, altså pasientar som har oppfylt fleire av dei norske kriteria. Det kan tyde på at dei norske kriteria

selekterer pasientar med god moglegheit for behandlingseffekt.

Til tross for eit lite studieutval og kort oppfølgingstid er resultatane mine interessante funn, og kan vera med på å støtte behovet for randomiserte kontrollerte studiar på HSCT som behandling for MS. Det trengs og systematisk oppfølging av større pasientgrupper over lang tid, for eksempel i MS registeret.

7 Referansar

1. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):1–9.
2. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Kunnskapssenteret; 2015.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
4. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain*. 2006;129(3):606–16.
5. Myhr K-M. Medikamentell behandling av multippel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2010;(18):971–3.
6. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler J*. 2014;20(13):1780–2.
7. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr K-M. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;(132):29–36.
8. Holloman JP, Ho CC, Hukki A, Huntley JL, Gallicano GI. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. *Am J Stem Cells*. 2013;2(2):95–107.
9. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
10. Midgard R, Celius EG, Jensen D, Hovdal H, Mellgren SI, Myhr K. Nye diagnostiske kriterier ved multippel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2003;(10):1345–8.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
12. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, 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(1):58.
13. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose. 2017.
14. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*.

- 2008;117(s188):12–21.
15. Torkildsen O, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016;23:18–27.
 16. Førde O. Ocrelizumab godkjent i USA [Internet]. MS forbundet. 2017 [cited 2017 Jun 4]. Available from: <http://www.ms.no/nyheter/ocrelizumab-godkjent-i-usa>
 17. Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr 1;(0):1–5.
 18. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Top 10 Lessons Learned. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):68–76.
 19. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):367–71.
 20. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;1116–21.
 21. Radaelli M, Merlini A, Greco R, Sangalli F, Comi G, Ciceri F, et al. Autologous bone marrow transplantation for the treatment of multiple sclerosis [Internet]. Vol. 14, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014 [cited 2017 Jun 6]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-014-0478-0>
 22. Casanova, Bonaventura Jarque I, Gascón F, Hernández-Boluda JC, Pérez-Miralles F, de la Rubia J, Alcalá C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis [Internet]. *Neurological Sciences*. *Neurological Sciences*; 2017 [cited 2017 Jun 5]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-017-2933-6>
 23. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):459–69.
 24. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Jama*. 2015;313(3):275–84.
 25. Krasulová E, Trnety M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler*.

- 2010;16(6):685–93.
26. Ukjent. Autolog hematopoietisk stamcellebehandling ved MS [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 6]. p. 1–5. Available from:
<http://nevro.legehandboka.no/imagevault/publishedmedia/634zcapdl70paj3ieb2t/44933-2-forslag-hsct.pdf>
 27. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):770–90.
 28. NevroNEL. Stamcellebehandling (HSCT) ved MS [Internet]. NevroNEL. 2014 [cited 2017 Jun 4]. Available from:
<http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/behandlinger/stamcelle-behandling--hsct/>
 29. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of “no evidence of disease activity” in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(1):3–13.
 30. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2017;(88):2115–22.
 31. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):152–8.
 32. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler J.* 2017;23(2):201–4.
 33. Hauser SL. Hematopoietic stem cell transplantation for MS: extraordinary evidence still needed. *Jama.* 2015;313(3):251–2.
 34. Currò D, Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. *Neurol Sci.* 2016;1–9.

		Studiedesign: pasientserie	
		Dokumentasjonsnivå III	
		Anbefaling C	
Referanse: Autologous haemopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience J. Burman, E. Jacobaeus, A. Svenningsson et al. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-307207			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
A beskrive karakteristika og utfalla hjå dei svenske pasientane som har vore behandla med HSCt for MS	Neurologar ved dei store sjukehusa i Sverige fylte ut eit oppfølgings skjema prospektivt. 52 pasientar var identifiserte totalt. 48 var inkludert i studien og evaluert for sikkerheit og biverknadar. 41 pasientar hadde minst 1 års oppfølging og vart vidare analysert for klinisk og radiologiske utfall. 34 pasientar (83%) hadde relapsing-/remittent MS, og gjennomsnittleg oppfølgingsstid var 47 månadar. Totalt var det 162 pasient-år som vart analysert for oppfølging.	Hovudfunn: Etter 5 år: attaktfri overleving 87%; MRI lesjonsfri overleving 85%; EDSS skår progresjonsfri overleving 77%; sjukdomsfrri overleving 68%. Tilsluttedevarrelse: av gadolinium-styrkande (Gd+) lesjonar før HSCt var assosiert med gunstige utfall (sjukdomsfrri overleving 79% vs. 46%, p=0.028). Ingen rapportert dødelegheit og ingen intensivbehandling. Vanlegaste langsiktige biverknadar: herpes zoster reaktivering (15%) og thyroideasjukdom (8.4%). Attakk: Nye attakk: n= 4. Ein av desse fekk endå eit attakk, som tilsvaerar ein post-HSCt ARR på 0.03 eller eit attakk kvart 33 år ved oppfølging. Attakka vart bekræfta av nye Gd+ lesjonar. Ein av desse attakka vart behandla med steroidkur , og 3 pasientar starta opp med sjukdomsmodifiserande medikament som direkte årsak til attakka. EDSS: EDSS progresjon: 8 pasientar. Median EDSS før HSCt var 6 (1-8.5), og etter HSCt ved siste oppfølging var 4 (0-8), endringa i median var -0.75 (-7 til 1.5), og dersom ein hadde ekskludert pasientar med progressiv sjukdom ville median endring ha vore -1.5 (-7 til 1.5). Den største delen av EDSS forbetringa oppsto det fyrste året etter HSCt. Forbetring som oppsto seinare enn 2 år etter behandlinga vart berre observert hjå ein pasient. MRI: Ved baseline hadde 16 pasientar ingen Gd+ lesjonar, 25 pasientar hadde minst 1 Gd+, 13 pasientar hadde minst 10 Gd+ lesjonar, og 6 pasientar hadde meir enn 30 Gd+ lesjonar. 5 pasientar hadde MRI aktivitet etter HSCt med nye T2 lesjonar og/eller Gd+ lesjonar, 4 av desse hadde i tillegg kliniske attakk. Totalt vart 5 nye Gd+ lesjonar og 8 nye T2 lesjonar oppdaga, som tilsvara ein ny T2 lesjon for kvart 20ende år i oppfølgingsstida. Analise av cerebrosprinalvæska: Alle pasientane som vart undersøkt før HSCt hadde oligoklonale band i CSV (n=26). Gjennomsnittsverdien av IgG index var 0,81 (+/- 0,24). 16 pasientar vart undersøkt etter HSCt, kor 11 (69%) hadde fortsatt oligoklonale band i CSV. Samanlikna med pre-HSCt var post-HSCt signifikant lågare hjå pasientane (0,85 +/- 0,25 vs. 0,63 +/- 0,12, p=0,0007) Sikkerheit og biverknadar: Nesten alle pasientane opplevde akutt toksisitet under sjukehusopphaldet som alopexia , anemi, trombocytopeni og leukopeni . Mindre enn halvparten opplevde feber med bakteriem, medan ein tredjedel fekk nøytropen feber med negative blodkulturar. Ein pasient fekk invasiv soppinfeksjon. Svangerskap: I løpet av oppfølgingsperioden oppsto 8 graviditetar hjå 4 kvinner. 5 friske born vart fødde (eit tvillingpar), to spontanabortar og ein ektropisk graviditet oppsto; ein lovleg abort vart utført.	Var studien basert på eit tilfeldig utval frå ein eigna pasientgruppe? Nei Var det sikra at utvalet ikkje er for selektert? Uklart Var inklusionskriteria for utvalet klart definert? Ja Er svarprosenten høg nok? Ja Var alle pasientane i utvalet i same stadium av sjukdommen? Ja, dei fleste hadde RRMS (83%) og er med som inklusionskriteria. Var oppfølginga tilstrekkeleg (typelomfang/tid) for å synleggjere endepunkt? Ja Vart objektive kriterier benyttta for å vurdere endepunktet? Uklart, målingane vart ikkje rapportert som blinda Ved samanlikningar av pasientserier, er seriane tilstrekkeleg beskrevet og prognostiske faktorars fordeling beskrevet? Vett ikkje Var registreringa av data prospektiv? Det var ein retrospektiv identifisering av pasientane, men neurologane vart bedt om å fylle inn skjema prospektivt. Så ein blanding av retrospektiv og prospektiv.
Land	EDSS progresjon: Forverring av EDSS med minst 0,5 poeng som vedværa ved vidare oppfølging.		
Sverige			
År data innsamling			
2004 til 2013			

<p>Referanse: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapse/remission multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. Casanova B, Järque, I et al. Neurological Sciences. 23. March 2017. DOI 10.1007/s10072-017-2933-6.</p>		Studiedesign: Patientserie
<p>Formål</p>		Dokumentasjonsnivå III
<p>Materiale og metode</p>		Anbefaling C
<p>Kvalifikasjonskriterier: Pasientar med RRMS eller SPMS som til tross for behandling med eit eller fleire MS-godkjennte medikament i over eit år, opplevde eit eller fleire attakk det førre året og forverring med minst 1 poeng på EDSS skår (invaliditet). 38 MS-pasientar var inkludert i studien for sikkerheitsvurdering, og desse var transplantert mellom 1999 og 2015. 31 pasientar vart fulgt opp i meir enn 2 år og selektert for å analysere effekt.</p>		Diskusjon/kommentarer
<p>Mål og definisjonar: Hovudmålet var å beskrive toksisitet og langtids effektar av AHSCT. Effekten vart vurdert hjå pasientar med ei oppfølgingstid på minst 2 år. Det vart brukt fire ulike parametre for å vurdere effekten: tid til fyrste attakk, tid til 1 poengs auking i invaliditet som vedvåra i 6 månadar (0.5 poeng dersom EDSS ved baseline var >5 poeng), NEDA (no evidence for disease activity), og vedvarende rehabilitering av funksjonshemming (SRD).</p>		<p>Syrke: Studien hadde lang oppfølgingstid og viste resultat som samsvarar med resultat frå andre studiar</p> <p>Svakhet: forbeiting av funksjon kan skjuldast kroppens eigen tilpåkjenning etter tidlegare attakk, og det var ingen kontrollgruppe.</p> <p>Var studien basert på eit tilfeldig utval frå ein eigna pasientgruppe? Nei, alle pasientane som har valt å få HSCT.</p> <p>Var det sikra at utvalet ikkje er for selektert? Nei, men det må vera det</p> <p>Var inklusionskriteria for utvalet klart definert? Ja, pasientar med RRMS eller SPMS som til tross for behandling med eit eller fleire MS-godkjennte medikament over eit år, opplevde eit eller fleire attakk det førre året og forverring med minst 1 poeng på EDSS.</p> <p>Er svarprosenten høg nok? Ja, 31 av 38 vart fulgt</p> <p>Var alle pasientane i utvalet i same stadium av sjukdommen? Nei, EDSS skår varierte frå 3.5 til 9.0 som viser at pasientane er i ulike stadium av sjukdommen.</p> <p>Var oppfølginga tilstrekkeleg (type/omfang/tid) for å synleggjere endepunkter? Ja,</p> <p>Var objektive kriterier benyttå for å vurdere endepunkter? Ja, AAR, attakk, TRM,</p> <p>Ved samanlikningar av pasientserier, er seriane tilstrekkeleg beskrevet og prognostiske faktorarar fordeling beskrevet? Ja</p> <p>Var registreringa av data prospektiv? Ja</p>
<p>Pasientkarakteristika: 28 pasientar med RRMS og 10 pasientar med SPMS. Ingen demografiske forskjellar mellom gruppene, men EDSS i dei to føregåande åra, året før, og baseline var høg i gruppa med SPMS, og i gruppa med RRMS var attakraten signifikant høgare.</p> <p>AHSCT toksisitet: Det var ingen transplantasjonsrelaterte dødsfall. Ein pasient døde 13 år etter transplantasjonen grunna aspirasjonspneumoni etter sjukdomsprogresjon med EDSS skår på 9.5. Den hyppigaste bivirknaden var tarmtoksitet (63.1%), etterfulgt av hudtoksitet (47.3%). Kun 4 pasientar skåra grad 4 toksitet i følge WHO klassifikasjon (10.5%), og dei var alle korrespondent til levera. 21 pasientar fekk feber etter infusjon av ATG (55.2%), og 21 pasientar hadde engjattsvindrom (55.2%). Tre solide tumorar vart oppdaga, med ein median på 5.1 år etter transplantasjonen.</p> <p>Effekt og utfall: Annullisert attakkrate (ARR) sank til 0 det fyrste året, 0.22 det andre året, og var deretter stabil fram til 5 år, for så å synke til 0.05 etter 6 og 7 år (50% nådde 7 års oppfølging). 11 pasientar (32.3%) hadde minst eit attakk i løpet av oppfølgingsperioden, seks av desse hadde RRMS(27.2%) og fire hadde SPMS (44.4%), utan nokon forskjell mellom gruppene. 7 pasientar (22.6%) opplevde progresjon av invaliditet, alle med SPMS. 14 pasientar (45.2%) hadde sjukdomsaktivitet, 6 med RRMS (27.3%) og 8 (88.9%) med SPMS. To pasientar hadde nye MR-lesjonar etter median tid på 5 år. 60% av RRMS pasientane hadde vedvarende rehabilitering av invaliditet etter 7 år, med 1.0 poeng forbeiting av EDSS skår som vedvåra i 6 mnd. Dei resterande 40% var stabile utan forverring av invaliditet.</p>		<p>Analyse av prognostiske faktorar: Sidan ingen pasientar med RRMS hadde progresjon vart det berre gjort ein univariat analyse av det klinisk forløp, HR 21.95 (CI 95% 2.6-177.9).</p>
<p>Statistisk analyse: Multivariat Cox regressionsanalyse.</p>		
<p>Land</p>		
<p>Spainia</p>		
<p>År data innsamling</p>		
<p>1999 - 2015</p>		
<p>Konklusjon</p>		
<p>Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon som bruker BEAM-ATG skema er ein trygg og effektiv behandlingsform for å kontrollere aggressive formar for attakkeprega multipel sklerose.</p>		

Referanse: Tittel: High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: asinglecentre 10-year experience Forfattere: Eva Krasulova, Marek Timený, Tomas Kozak, Blanka Vackova		Studiedesign: Pasientserie Dokumentasjonsnivå III Anbefaling C
Formål A rapportere erfaringar om 26 pasientar med multipel sklerose som var behandla med AHSC-T i løpet av ein periode på 10 år.	Materiale og metode Pasientkarakteristika: 11 RRMS og 15 SPMS, 15 kvinner, 11 menn. Alder ved AHSC-T: 19-44 år (median 33). Kvalifikasjonskriterier: Oppfylte Poser kriterier for klinisk bestemt MS. Primærsmål: Progresjonsfri overleving (PFS) målt i EDSS endring. Definisjonar: Invalideringsprogresjon: auking av ≥ 1 poeng på EDSS (≥ 0.5 poeng ved EDSS ≥ 5.0), som vedvarte i 6 månadar. Tidlege myxiska hendingar (AES): myxiska hendingar som oppsto innan 100 døgn. Transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM): alle dødsfall innan 100 døgn etter transplantasjonen.	Resultater Effekt og utfall: PFS –70.8% etter 3 år og 29.2% etter 6 år. I gruppa med RRMS-pasientar var 3 år 84.4% samanlikna med 60% i SPMS gruppa. Det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene: $F(2, 26) = 16.65527$, $p = 0.00002$. Odds ratio for risikoen for progresjon var 5.1 etter 3 år og 39 etter 6 år. Konfidensintervall er ikkje vist grunna lite analysegrunnlag. Ingen statistisk forskjell i PFS utfall mellom pasientar med EDSS < 6 ($n=8$) og EDSS ≥ 6 ($n=18$). Pasientar med sjukdomsvarighet < 5 år hadde signifikant betre PFS utfall, $F(4, 24) = 5.745650$, $p = 0.00217$. PFS etter 3 år i denne gruppa ($n=6$, oppfølgingstid 11-132 mnd, median 18 mnd) var 82.3% samanlikna med 61.8% i gruppa med sjukdomsvarighet ≥ 5 år ($n=20$, oppfølgingstid 14-130 mnd, median 73 mnd). Odds ratio for risiko for progresjon var 8.25 etter 3 år og 18 etter 6 år. Statistisk signifikant forskjell i PFS kurver mellom gruppene av pasientar < 35 år og eldre pasientar, $F(12, 16)$, $p=0.01118$. Alle pasientar > 35 år hadde progresjon før 2 (dei første året før ASCT) til 0 2 år etter ASCT. Statistisk signifikant forskjell (sign test, $p=0.045$). MS behandling etter ASCT inkluderte interferon beta ($n=2$), glatiramer acetat ($n=9$), intravenøse immunoglobulinar – IVIG ($n=13$), intravenøs cyclofosamid ($n=5$) og azathioprine ($n=5$). Ein pasient vart behandla med mycofenolat mofetil og to pasientar vart behandla med cyclosporin A. Alle pasientane hadde blitt behandla med låg-dose kortikosteroidar etter ASCT.
Konklusjon AHSC-T representerar eit forståeleg og effektivt behandlingssalter nativ for pasientar med RRMS med rask progresjon av invaliditet, kort sjukdomsforløp, og resistans mot konvensjonell behandling.	Stamcellmobilisering og transplantasjonsprosedyrer: Kondisjonering med middels intensitet (BEAM-ATG). Oppfølging: Neurologisk undersøking ved bruk av EDSS før og kvar 6 mnd, etter ASCT fram til juni 2009.	Diskusjon/kommentarer Syrke: Open studie. Lang oppfølgingstid (11-132 månadar). Alle pasientane vart inkludert i den kliniske utfallsanalysen. Svakhet: Liten studiepopulasjon (13 pasientar vart fulgt opp i 6 år, 10 med SPMS, 3 med RRMS). Modifisering av prosedyre etter 2006: 13 pasientar fekk in vitro utsletting, medan 13 fekk in vivo etter 2006. Ingen blinding av deltakarar eller undersøkytarar. Var studien basert på eit tilfeldig utval frå ein eigna pasientgruppe? Nei, basert på dei som hadde fått HSCT. Var det sikra at utvalet ikkje er for selektert? Nei, men må vera selektert. Var inklusionskriteria for utvalet klart definert? Uklart, var ikkje rapportert. Er svarprosenten høg nok? Ja Var alle pasientane i utvalet i same stadium av sjukdommen? Nei, pasientar med RRMS og SPMS, men det vart oppgitt data for kvar gruppe Var oppfølginga tilstrekkeleg (type/omfang/tid) for å synleggjere endepunkter? Uklart. Vart objektive kriterier benytta for å vurdere endepunkter? Uklart, det var ikkje rapportert om assessors var blinda. Det vart gjort systematiske vurderingar kvar 6 månad. Ved samanlikningar av pasientserier, er seriane tilstrekkeleg beskrivevete og prognostiske faktorars fordeling beskrevet? Ja Var registreringa av data prospektiv? Ja
Ar data i innsamling 1998- 2008	Statistisk analyse: Progresjonsfri overleving var kalkulert ved bruk av Kaplan-Meier metoden. Samanlikning av PFS kurver av Sabgrupper vart kalkulert ved bruk av Cox F test. Attakkriter vart samanlikna ved bruk av ikkje-parametrisk test.	
Land Tsjekia		

Referanse:
 Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis
 P. Muraro, M. Pasquini, H. Atkins et al.
 JAMA Neurology. 10.1001/jamaneuro.2016.5867

Studiedesign: pasientserie	
Dokumentasjonsnivå	III
Anbefaling	C

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Evaluerer langtidsresultat hjå pasientar som har fått AHSCt som behandling for multipel sklerose.</p>	<p>Rekruttering: Institusjonar som rapporterte om AHSCt for MS til CIBMTR eller EBMT mellom januar 1995 og desember 2006 vart invitert.</p> <p>Inklusjonskriteria: AHSCt-behandla for MS mellom januar 1995 og desember 2006 og tilgjengeleg datamateriale bestående av minimum subtype ved baseline; EDSS skår ved baseline; informasjon om den administrerande kondisjoneringa og graft-handteringa, og minst 1 oppfølgingsstime eller rapport etter transplantasjonen. For å unngå skeivheiter, vart alle pasientane som var kvalifiserte følgte opp uavhengig av tidsrommet på oppfølginga deira.</p> <p>Primærsmål: å evaluere langtidsutfalla hjå MS-pasientar som fekk AHSCt ved å analysere progresjonsfri overleving, neurologisk invaliditet, generell overleving, transplantasjons-relatert mortalitet og seine effektar, som nye autoimmune og maligne sjukdommar.</p> <p>Sekundærsmål: å undersøke assosiasjonar mellom demografiske, sjukdomrelaterte og behandlingrelaterte variablar med langtids effektane.</p> <p>Total dekning: 57 % (281 av 493)</p>	<p>Hovudfunn: Progresjonsfri overleving vurdert av EDSS skår var 46% (95% CI, 42%-54%), og generell overleving var 93% (95% CI, 89%-96%) etter 5 år. 8 dødsfall (2.8%; 95% CI, 1.0%-4.9%) vart betrakta som transplantasjons-relatert mortalitet.</p> <p>Faktorar som var assosiert med neurologisk progresjon etter transplantasjon var høgare alder (hazard ratio, [HR], 1.03; 95% CI, 1.00-1.05), progresiv vs. relapsende type MS (HR, 2.33; 95% CI, 1.27-4.28), og meir enn to tidlegare brukte sjukdomsmodifiserande medisinar (HR, 1.65; 95% CI 1.10-2.47). Høgare EDSS skår ved baseline var assosiert med dårlegare generell overleving (HR, 2.03; 95% CI, 1.40-2.95).</p> <p>239 av 281 pasientar (85.1%) kvalifiserte for analysering av progresjonsfri overleving.</p> <p>Progresjonsfri overleving i undergruppa med relapsende MS var 82% (95% CI, 71%-93%) etter 3 år, 78% (95% CI, 66%-91%) etter 4 år, og 73% (95% CI, 57%-88%) etter 5 år.</p> <p>Lågare alder og relapsende formar av MS var uavhengig assosiert med betre progresjonsfri overlevingsratar. Det var ingen statistisk forskjell i risiko for sjukdomsprogresjon mellom pasientar med primær progressiv MS og pasientar med sekundær progressiv MS (HR, 1.09; P=0.63).</p>	<p>Studiekvalitet: Nedgradert eit nivå grunna ingen randomiseringsprosess og ingen blinding av deltakarar eller forskarar.</p> <p>Konsistens: Sprikande resultat mellom ulike studiar med same mål. F. eks. hadde ein annan studie 0 dødsfall, men kan forklarast av eit lite utval pasientar i forhold til denne studien. Same studie hadde progresjonsfri overleving på 77%, mot 46% i denne studien. Dette kan forklarast av ulik fordeling av subgrupper.</p> <p>Direktheit: Populasjonen er tilstrekkeleg lik den populasjonen som dokumentasjonen skal anvendast på, dersom ein tenker at HSCT skal benyttast ved alle formar av MS. Tiltaket er likt nok samansett og likt nok gjennomført i forskingsstudiane til at me kan forventast tilsvarende effektar dersom det vert innført i praksis. Dei viktige utfalla er målt direkte og med valide metodar.</p> <p>Presisjon: Resultata er presise og det er mykje tilgjengeleg data på området. Konfidensintervalla er smale; noko som gjenspeglar liten usikkerheit.</p> <p>Rapporterings skeivheiter: Mogleg studien inneheld rapporteringsskeivheiter då studien i utgangspunktet var interessert i å sjå etter demografiske, sjukdoms- og behandlingrelaterte eksponeringar, men enda opp med fokus på resultat som behandlingrelatert mortalitet, progresjonsfri- og generell overleving, og ulike faktorar som var relaterte til neurologisk progresjon etter behandlinga.</p> <p>Seleksjonsbias: 35% av pasientane fekk AHSCt mellom 1995 og 2000, mens 65% fekk behandlinga mellom 2001 og 2006, noko som kan ha påverka då behandlingane ikkje har vore heilt like, og at dei siste åra har hatt større fokus på tryggare behandling enn i starten.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Nesten halvparten av pasientane som fekk AHSCt for multipel sklerose var utan neurologisk progresjon i 5 år etter transplantasjonen. Yngre alder, relapsende type MS, færre tidlegare brukte bremsmedisinar og lågare baseline av EDSS skår var faktorar assosiert med betre resultat.</p> <p>Resultata støttar begrunnelsen for vidare randomiserte kliniske forsøk med AHSCt som behandling av MS.</p>	<p>Studien er rapportert i henhold til the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) sine retningslinjer.</p> <p>Progresjonsfri overleving: fråvær av progresjon av MS, definert klinisk som ein auke på 1 poeng i EDSS skår som vart bekrefte etter 12 månadar (0.5 poeng dersom baseline EDSS skår var ≥ 5.5) samanlikna med EDSS skår før behandling.</p> <p>Statistisk metode: Kaplan-Meier og Cox regressjonsanalyse</p>	<p>Hovudfunn: Progresjonsfri overleving vurdert av EDSS skår var 46% (95% CI, 42%-54%), og generell overleving var 93% (95% CI, 89%-96%) etter 5 år. 8 dødsfall (2.8%; 95% CI, 1.0%-4.9%) vart betrakta som transplantasjons-relatert mortalitet.</p> <p>Faktorar som var assosiert med neurologisk progresjon etter transplantasjon var høgare alder (hazard ratio, [HR], 1.03; 95% CI, 1.00-1.05), progresiv vs. relapsende type MS (HR, 2.33; 95% CI, 1.27-4.28), og meir enn to tidlegare brukte sjukdomsmodifiserande medisinar (HR, 1.65; 95% CI 1.10-2.47). Høgare EDSS skår ved baseline var assosiert med dårlegare generell overleving (HR, 2.03; 95% CI, 1.40-2.95).</p> <p>239 av 281 pasientar (85.1%) kvalifiserte for analysering av progresjonsfri overleving.</p> <p>Progresjonsfri overleving i undergruppa med relapsende MS var 82% (95% CI, 71%-93%) etter 3 år, 78% (95% CI, 66%-91%) etter 4 år, og 73% (95% CI, 57%-88%) etter 5 år.</p> <p>Lågare alder og relapsende formar av MS var uavhengig assosiert med betre progresjonsfri overlevingsratar. Det var ingen statistisk forskjell i risiko for sjukdomsprogresjon mellom pasientar med primær progressiv MS og pasientar med sekundær progressiv MS (HR, 1.09; P=0.63).</p>	<p>Studiekvalitet: Nedgradert eit nivå grunna ingen randomiseringsprosess og ingen blinding av deltakarar eller forskarar.</p> <p>Konsistens: Sprikande resultat mellom ulike studiar med same mål. F. eks. hadde ein annan studie 0 dødsfall, men kan forklarast av eit lite utval pasientar i forhold til denne studien. Same studie hadde progresjonsfri overleving på 77%, mot 46% i denne studien. Dette kan forklarast av ulik fordeling av subgrupper.</p> <p>Direktheit: Populasjonen er tilstrekkeleg lik den populasjonen som dokumentasjonen skal anvendast på, dersom ein tenker at HSCT skal benyttast ved alle formar av MS. Tiltaket er likt nok samansett og likt nok gjennomført i forskingsstudiane til at me kan forventast tilsvarende effektar dersom det vert innført i praksis. Dei viktige utfalla er målt direkte og med valide metodar.</p> <p>Presisjon: Resultata er presise og det er mykje tilgjengeleg data på området. Konfidensintervalla er smale; noko som gjenspeglar liten usikkerheit.</p> <p>Rapporterings skeivheiter: Mogleg studien inneheld rapporteringsskeivheiter då studien i utgangspunktet var interessert i å sjå etter demografiske, sjukdoms- og behandlingrelaterte eksponeringar, men enda opp med fokus på resultat som behandlingrelatert mortalitet, progresjonsfri- og generell overleving, og ulike faktorar som var relaterte til neurologisk progresjon etter behandlinga.</p> <p>Seleksjonsbias: 35% av pasientane fekk AHSCt mellom 1995 og 2000, mens 65% fekk behandlinga mellom 2001 og 2006, noko som kan ha påverka då behandlingane ikkje har vore heilt like, og at dei siste åra har hatt større fokus på tryggare behandling enn i starten.</p>
<p>USA</p>	<p>Land</p>	<p>USA</p>	<p>USA</p>
<p>År data innsamling</p> <p>1. september 2014 til 27. april 2015</p>	<p>År data innsamling</p>	<p>År data innsamling</p>	<p>År data innsamling</p>

Referanse:
 Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With RRMS
 R. Burt, R. Balabanov, X. Han et al.
 JAMA.2015;313(3):275-284

Studiedesign: pasientserie
 Dokumentasjonsnivå: III
 Anbefaling: C

Formål	Materiale og metode	Resultatar	Diskusjon/kommentarer
<p>A avgjere assosiasjonen av nonmyeloablative hematopoietisk stamcelletransplantasjon med neurologisk invaliditet og andre kliniske utfall hjå pasientar med multipel sklerose</p>	<p>Pasientkaraktaristika: Pasientar med relapsing-remittent MS (n=123) eller sekundær-progressiv MS (n=28) (gjennomsnittsalder, 36 år; utvalgt, 18-60 år, 85 kvinner) som vart behandla ved ein institusjon i USA mellom 2003 og 2014, og som vart fulgt opp i 5 år.</p> <p>Intervensjon: Behandling med cyclofosfamid og alemtuzumab (22 pasientar) eller cyclofosfamid og thymoglobulin (129 pasientar) etterfulgt av infusjon av umanipulerte periferer stamceller.</p> <p>Viktigste resultatlar og tiltak: Primære endepunkt var reversering eller progresjon av invaliditet. Mått av ending i EDSS skår på 1,0 eller meir (poengområde 0-10). Sekundære utfall inkluderte endingar i Neurologisk Rating Scale (NRS) skår på over 10 eller meir (poengområde 0-100), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) skår, livskvalitet Short Form 36 spørsmålsskår, og T2 lesjonsvolum på MRI-scan av hjernen.</p>	<p>Det var tilgjengelege analysedata av utfall for 145 pasientar med ein median oppfølgings tid på 2 år (6md. – 5år) og 2,5 år i gjennomsnitt. Skåra frå EDSS vart forbetra signifikant frå ein median på 4,0 før transplantasjonen til 3,0 to år etter transplantasjonen, og til 2,5 etter fire år etter transplantasjonen.</p> <p>Det var signifikant forbetring i invaliditet (reduksjon i EDSS på ≥ 1) hjå 41 pasientar (50%; 95% CI, 39% til 61%) etter 2 år og hjå 23 pasientar (64%; 95% CI, 46% til 79%) etter 4 år.</p> <p>Fire-års attack-fri overleving var 80% og progresjonsfri overleving var 87%.</p> <p>NRS skåra hadde signifikant forbetring frå ein median før transplantasjonen på 74 til 88,0 (IQR, 77,3 til 93,0; n =78) to år etter transplantasjonen, og til 87,5 (IQR, 75,0 til 93,8; n= 34) fire år etter transplantasjonen (P< .001 ved kvar evaluering).</p> <p>Median MSFC skår var 0,38 etter to år og 0,45 fire år etter transplantasjonen (P=0,2).</p> <p>Median MSFC skår var 0,38 (IQR, -0,01 til 0,64) to år etter transplantasjonen (P< .001) og 0,45 (0,04 til 0,60) fire år etter transplantasjonen (P= .02).</p> <p>Total skår av livskvalitet vart forbetra frå eit gjennomsnitt på 46 (95% CI, 43 til 49) før transplantasjonen til 64 (95% CI, 61 til 68) ved ein median oppfølging 2 år etter transplantasjonen (n=132) (P< .001).</p> <p>Nedgang i T2 lesjonsvolum frå median på 8,57 cm³ før transplantasjonen (IQR, 2,78 til 22,08 cm³) til 5,74 cm³ (IQR, 1,88 til 14,45 cm³) (P< .001) ved siste evaluering etter transplantasjon (gjennomsnittsoppfølging, 27 månadar, n = 128)</p>	<p>Var studien basert på eit tilfeldig utval frå ein eigna pasientgruppe? Nei</p> <p>Var det sikra at utvalet ikkje er for selektert? Nei, men trekk ikkje for dette då utvalet skal vera selektert med hensyn på bakgrunnsvariablar.</p> <p>Var inklusjonskriteria for utvalet klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høg nok? Ja</p> <p>Var alle pasientane i utvalet i same stadium av sjukdommen? Ja, nesten alle med RRMS og alle fylte inklusjonskriteria. EDSS låg på mellom 2,0 og 5,5, og vart måla minst tre månadar etter siste attack.</p> <p>Var oppfølginga tilstrekkeleg (typelomfang/tid) for å synleggjere endepunkter? Oppfølging kvar 6 måned pluss kvart år. Vurderingane ved baseline vart ikkje teke på same tidspunkt, men desse skulle tas minst tre månadar etter kvart attack</p> <p>Var objektive kriterier benyttta for å vurdere endepunkter? Ja, MR-målingar vart gjort av same neurolog, men ingen det vart ikkje rapportert om blinding.</p> <p>EDSS: semi-objektivt. Ingen rapport om at blinding, men fire ulike neurologar vurderte EDSS.</p> <p>55 var behandla med protokollen, medan 96 vart behandla utanfor protokollen. Kun 6 av 151 pasientar vart ikkje inkludert i studien då ein ikkje hadde reproduksjonsbare neurologiske funn, fire pasientar kom ikkje tilbake for oppfølging, medan ein droppa ut.</p> <p>Ved samanlikningar av pasientserier, er seriane tilstrekkeleg beskrevet og prognostiske faktorarar fordeling beskrevet? Ingen samanlikning</p> <p>Var registreringa av data prospektiv? Ja, Assessor var ikkje blinda for MS, og det var ingen rapportering om at assessor var blinda ved EDSS, men at det vart gjort av fire ulike personar.</p> <p>Studien var designa for å måle sikkerheit og kliniske utfall, som i dette tilfellet er EDSS. MR var eit tertiær- eller sekundærutfall og var avhengig av forsikringa til pasienten.</p>
<p>USA</p> <p>Land</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>2003 – 2014</p>			