



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

“No Evidence of Disease Activity” (NEDA) hos pasienter med multipel sklerose ved Nordlandssykehuset

Silje Bøe Skrøvset

Masteroppgave i MED-3950

Veiledere: Nina Øksendal og Francis Odeh



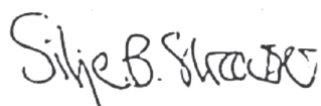
Forord

På mitt 4. år på medisinstudiet søkte Nordlandssykehuset (NLSH) medisinstudenter til å jobbe med registrering av pasienter i Norsk MS-register og -biobank, som også kunne bruke dette til et arbeid med masteroppgave. Jeg og en medstudent ble derfor ansatt våren 2018 for å hjelpe til med å fullføre etterregistrering av pasienter til MS-registeret ved NLSH.

Parallelt med å jobbe med registeret ble denne oppgaven til, og jeg hadde da fordelene med å ha lest mange journaler før selve datainnsamlingen startet. Ønsket fra veileder Nina Øksendal var at det skulle være et prosjekt med formål å studere oppfølging og behandlingspraksis av MS ved Nordlandssykehuset, inkludert å beregne NEDA-andel blant pasientene. Høsten 2018 startet det også et kvalitetsprosjekt for å forbedre oppfølging av MS ved nevrologisk avdeling ved NLSH. Takket være dette prosjektet ble blant annet journalnotatene på MS-pasienter forbedret, slik at data for å beregne NEDA ble gjort lettere tilgjengelig i journaler. Jeg håper denne studien kan bidra som en del av det større kvalitetsprosjektet med å forbedre oppfølging og behandling til pasienter på Nordlandssykehuset og sette oppmerksomhet på bruk av NEDA i praksis.

Jeg vil takke Nina Øksendal for stort engasjement og god veiledning gjennom hele prosessen, og Francis Odeh for gode innspill og nødvendig blikk fra utsiden av avdelingen. I tillegg vil jeg takke Lars Martin Skår og Jan Harald Aarseth fra Norsk MS-register og -biobank for hjelp til henholdsvis gjennomgang av journaler og uttrekk av data fra registeret.

Bodø, 19.08.2019



Silje Bøe Skrøvset

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	III
Bakgrunn	III
Formål	III
Material og metode	III
Resultat	III
Konklusjon.....	III
Forkortelser	IV
Bakgrunn	1
<i>Multipel sklerose</i>	1
NEDA	5
Norsk MS-register og biobank	7
<i>Formål og målet med studien</i>	8
Materiale og metode	8
<i>Pasientpopulasjon</i>	9
<i>Definisjoner</i>	10
Resultater	11
Diskusjon	15
Konklusjon	24
Referanser	25
Vedlegg	28
Sammendrag av kunnskapsevalueringer	30

Sammendrag

Bakgrunn

Multipel sklerose er en kronisk demyeliniserende sykdom som man i dag ikke har en kurativ behandling for. Med moderne MS-behandling endres behandlingsmålene for pasienter. «No evidence of disease activity» - NEDA – betyr at pasienter ikke har tegn til sykdom ved funksjonsforverring, angrep eller nye lesjoner på MR over en viss tidsperiode. NEDA er foreslått som mål for behandling av pasienter med angrepppreget MS.

Formål

Vi ønsker å studere NEDA-andelen for en populasjon MS-pasienter, og se på årsaker til tap av NEDA. Populasjonen i studien er de MS-pasientene som var til kontroll ved Nordlandssykehuset i 2018, og der det foreligger data til å vurdere NEDA. Avslutningsvis vil vi også drøfte fordeler og begrensninger ved bruk av NEDA i oppfølging og behandling av MS.

Material og metode

Data ble hentet fra Norsk MS-register og -biobank for alle MS-pasienter med kontroll ved Nordlandssykehuset i 2018. I forkant ble alle journaler for disse pasientene gjennomgått og relevante opplysninger kontrollert i registeret.

Resultat

Det ble inkludert 170 pasienter der NEDA-status var tilgjengelig for en periode de siste 3 årene. Av de 170 pasientene, hadde 107 (63%) NEDA mellom nest siste og siste kontroll. Av de 63 pasientene uten NEDA hadde 39 (62%) pasienter sykdomsaktivitet på MR, 28 (44%) hadde funksjonsforverring målt ved EDSS og 25 (40%) pasienter hadde angrep siden forrige kontroll.

Konklusjon

NEDA-status var tilgjengelig hos ca. halvparten av pasientene ved nevrologisk poliklinikk i 2018, og 63% av vår kohort hadde NEDA siden forrige kontroll. Nye lesjoner på MR var vanligste årsak til tap av NEDA. Det er flere utfordringer knyttet til klinisk bruk av NEDA, og det er utfordrende å sammenligne med andre populasjoner. Likevel kan det ut fra studien se ut til å være potensiale for å bruke NEDA i poliklinisk oppfølging av MS-pasienter.

Forkortelser

MS: Multippel sklerose

NEDA: No evidence of disease activity

EDA: Evidence of disease activity

RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis/attakkpreget MS.

PPMS: Primær progressiv multippel sklerose

SPMS: Sekundær progressiv multippel sklerose

EDSS: Expanded Disability Status Scale

CIS: Klinisk isolert syndrom

NLSH: Nordlandssykehuset

HSYK: Helgelandssykehuset

UNN: Universitetssykehuset I Nord-Norge

ICD-10: International classification of diseases and related health problems, 10th edition

HSCT: Autolog hematopoietisk stamcellebehandling

Klinisk NEDA: No evidence of disease activity, bare inkludert funksjonsforverring og attakker

Bakgrunn

Multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sykdom i sentralnervesystemet (CNS). Det er den vanligste sentralnervøse sykdommen som gir uførhet hos unge. I verden lever over 2 millioner mennesker med MS, og i Norge var det i 2017 ca. 13 000 i live med MS (1-3). I Nordland var prevalensen av MS i en tiårsperiode frem til 2017 på 658 pasienter. Disse har kontroller ved Nordlandssykehuset (NLSH), Helgelandssykehuset (HSYK) og Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) (4).

Sykdommen kan debutere i alle aldre, men er vanligst hos unge voksne mellom 20 og 40 år. Cirka 85% av pasientene har en attackpreget sykdom fra starten («relapsing-remitting», RRMS), mens 15% har en gradvis forverring av sykdomsutviklingen, primær progressiv MS (PPMS) (2). Angrep kan føre til forbigående eller permanent funksjonsforverring. Remisjon, dvs. bedring av funksjon etter angrep, sees både i tidlig og sen fase av sykdommen. Inkomplett bedring etter angrep bidrar til en gradvis forverring av funksjon, og pasienter kan gå over i en sekundær progressiv MS (SPMS). Uten behandling kan opp til 50% av RRMS-pasienter etter 10-15 år gå over i en progressiv MS (5). Prognosen er bedret ved innføring av immunmodulerende behandling, og sammenlikning med historiske kohorter har vist en gunstig effekt på tid til SPMS (6, 7). En ny studie viser at det i gjennomsnitt tar 20 år fra RRMS til overgang til SPMS (8).

Patogenesen ved MS er kompleks og fortsatt ikke fullt forstått, men innebærer både inflammasjon og degenerasjon av nervevev. Sykdommen er demyeliniserende, og kjennetegnes av betennelse i hjerne og ryggmarg og aksontap. Immunsystemet angriper og skader vev i sentralnervesystemet, og områdene som skades kalles lesjoner. Det foregår en viss reparasjon i nervevev, men en del blir irreversibelt skadet. Det gjør også at den atrofiske prosessen i hjernen går raskere hos pasienter med MS (9, 10). Den akselererte hjerneatrofien starter tidlig, ofte før diagnose, og fortsetter i sykdomsforløpet.

Patologi og plakk

MS kjennetegnes av multiple plakk, som er multifokale demyeliniserte lesjoner (11). Tidligere trodde man plakkene bare oppsto i hvit substans, men man vet i dag at de også rammer grå substans. Plakkene hos en pasient viser ulike stadier av inflammasjon og

vevsrespons i ulike deler av CNS. Man deler plakk inn etter aktivitet, og de er enten aktive eller inaktive. I både klassiske aktive lesjoner, samt saktevoksende lesjoner, ser man i tillegg til demyelinisering også skade på selve aksonene (12).

I hjernen til pasienter med MS er det flest inaktive lesjoner. I de inaktive lesjonene er det liten grad av akutt aksonal skade (11, 12). Demyeliniserte plakk kan spontant repareres, og gjendannelse av myelin kalles remyelinisering. «Skyggeplakk» er et annet navn for slike remyeliniserte plakk. Disse har økt antall oligodendrocytter, og i tidlige stadier kan remyeliniseringen nesten være komplett og vanskelig å skille fra normal hvit substans. I senere stadier av aktiv og i inaktive lesjoner ser man oftere en delvis remyelinisering (11, 13).

Inflammasjon og demyelinisering er i prinsippet reversibelt. Aksontap og tap av nevroner kan kompenseres av reorganisering i CNS, men kan ikke repareres. Man antar derfor at aksonal degenerasjon er hovedårsaken til det irreversible neurologiske funksjonstapet som er assosiert med de progressive variantene av MS (14, 15). Selv om det foregår aksontap i akutte MS-lesjoner, vet man at attackene kan være reversible. Det skyldes hjernens evne til å kompensere for nevrontap, og en teori er at overgangen fra RRMS til SPMS handler om at hjernen ikke lengre klarer å kompensere for aksontapet (9).

Diagnose

Symptomene ved MS avhenger av hvilke deler av sentralnervesystemet som rammes, og det finnes ikke egne tegn eller symptomer som er diagnostiske. Avhengig av sykdomsforløp deler man ved diagnose MS inn i RRMS eller PPMS.

Krav ved diagnostisering av RRMS er at sykdommen skal være påvist spredt i tid og lokalisasjon. Det gjøres ved hjelp av klinisk undersøkelse, MR av hjerne og ryggmarg, analyse av ryggmargsvæske og eventuelt synstimuleringsstest (visual evoked response).

Undersøkelsene er også viktig for å utelukke andre differensialdiagnoser. McDonald-kriteriene, som stadig undergår nye revisjoner (den siste er oppdatert i 2017) er et rammeverktøy for å sette diagnose. Der man ikke påviser flere angrep, eller spredning i tid gjennom MR, kaller man tilstanden klinisk isolert syndrom (CIS). CIS er dermed første MS-symptom, og ca. 30-70% av pasienter med CIS vil senere utvikle MS (16).

PPMS kan stilles etter minst et år med sykdomsprogresjon med utfall fra sentralnervesystemet, sammen med funn på MR og eventuelt ryggmargsvæskeanalyser. Progresjon er en gradvis funksjonsforverring over tid, og måles oftest med EDSS (Expanded Disability Status Scale). Kohortstudier har vist at forverring av sykdom skjer i relativ lik utvikling i PPMS og SPMS, men det er anbefalt å beholde PPMS som en egen kategori på grunn av mangelen av angrep før progresjon. Man tror likevel ikke de har en egen patofysiologi som skiller det fra pasienter med SPMS (5, 17).

Selv om MS kan inndeles i angrepspreget eller progressiv, gir begrepene lite informasjon om den pågående sykdomsprosessen. MS er aktiv eller inaktiv. Aktiv sykdom refererer til om man har nye plakker, dvs. nye lesjoner, og om man har nye angrep. I 2019 brukes primært begrepene progressiv og angrepsvis, og det er overgang til perioder med progresjon og så perioder med angrep hos samme pasient (17).

Behandling

Den medikamentelle behandling mot MS inkluderer angrepsbehandling, symptombehandling og sykdomsmodulerende behandling. Det finnes i dag ingen kurativ medikamentell behandling for MS, men det er de siste årene kommet stadig flere immunomodulerende medikamenter. Slik behandling er indisert hos pasienter med RRMS med aktiv eller høyaktiv sykdom, og behandlingen kan være hensiktsmessig for selekterte pasienter med progressiv sykdom med angrep og tegn til inflammasjon på MR. Målet med behandling av MS er å redusere angrep, lesjoner og hjerneatrofi. Det er særlig viktig i tidlig stadium av sykdommen, da man vil redusere antall lesjoner og inflammasjon som fører til hjerneatrofi (9).

Selv om de nye immunomodulerende medisinene har en bedre effekt sammenlignet med tidligere, vil ikke alle pasienter få full respons på behandling. Det er vanlig at pasienter må forsøke flere medisiner for å oppnå en god effekt med stabil status. Per i dag er det ikke konsensus om hva som definerer suboptimal behandling. Pasientene vurderes i dag individuelt, der definisjonen av respons på behandling varierer i ulike studier. Det er foreslått at NEDA (no evidence of disease activity) skal kunne brukes som behandlingsmål i klinisk praksis i tillegg til endepunkt i fremtidige studier (9, 18).

I dagens norske retningslinjer anbefales det å tilby sykdomsmodulerende behandling til alle pasienter med aktiv inflammatorisk MS. Aktiv inflammatorisk MS er definert som nylig klinisk attack eller påvisning av nye lesjoner ved MR. Hittil har pasienter med PPMS hatt få medikamentelle tilbud, og norske retningslinjer sier at pasienter med PPMS kan vurderes for sykdomsmodulerende behandling hvis man klinisk eller ved hjelp av MR har holdepunkter for inflammatorisk sykdomsaktivitet. Amerikanske og europeiske retningslinjer fra 2018 anbefaler å tilby medikamentet ocrelizumab til enkelte pasienter med PPMS. Begge retningslinjene anbefaler også å behandle aktiv SPMS (19, 20).

Oppfølging

Siden MS er en kronisk sykdom er det behov for regelmessige kontroller og oppfølging i et livstidsperspektiv. Etter oppstart eller skifte av behandling, anbefales i norske retningslinjer tett oppfølging de første måneder, med kontroll hos MS-sykepleier etter en måned og deretter kontroll hos nevrolog etter tre og seks måneder. Deretter anbefales halvårlige kontroller hos nevrolog, eventuelt utvides til årlig kontroll ved langvarig behandling og stabil sykdom (21). Ved kontroll hos nevrolog kan man oppdage nye attacker hvis pasienten ikke har oppsøkt lege ved pågående attack. Ved klinisk nevrologisk undersøkelse skal det også scores på EDSS, som er en skala for funksjonsnedsettelse ved MS. Den gir en score på summen av symptomer og funn ved undersøkelse, der 0 er normal funksjon, 7 er avhengig av rullestol og 10 er død grunnet MS. Ved EDSS deles sentralnervesystemet inn i funksjonssystemene pyramidale-, visuelle-, hjernestamme-, sensoriske-, mentale-, lillehjerne-, og blære- og tarmfunksjoner. Hver av disse systemene får en score, som videre regnes ut til en totalscore mellom 0-10. Man tar i tillegg hensyn til gangevnen til pasientene, der det vurderes hvor langt pasientene kan gå, og om de trenger hjelpemidler ved gange. Ved EDSS opp til 4,5 kan pasienter gå uten hjelpemidler, men ved score over 5 er gangevnen hemmet, og ved score over 5 er det gangevnen som hovedsakelig bestemmer totalscoren.

Et viktig punkt ved kontrollene er å identifisere de pasientene som ikke har optimal behandling, inkludert å vurdere om pasienter som ikke har behandling bør få tilbud om det. Terapisvikt kan på en kontroll vurderes ved å se etter sykdomsgjennombrudd med attack, nye lesjoner på MR, og/eller funksjonsforverring ved EDSS. I tillegg til kontrollene hos nevrolog anbefales det å følge pasienter med MR jevnlig. MR skal tas ved diagnose, og etter

oppstart av behandling tas rebaseline-MR 3-6 måneder etter oppstart, og deretter årlig de første 5 årene. Videre oppfølging med MR vurderes individuelt og ved stabil sykdom kan intervallene forlenges (22).

NEDA

NEDA – «No evidence of disease activity» - betyr frihet fra sykdomsaktivitet. Begrepet er opprinnelig hentet fra onkologi- og reumatologi-feltet der NEDA har vært brukt som mål, både i kliniske studier og i behandling (23). Tradisjonelt har behandlingsmål for MS vært å forhindre klinisk sykdomsaktivitet, både angrep og funksjonsforverring. NEDA er en kombinasjon av flere faktorer, både kliniske og subkliniske. Definisjonen av NEDA varierer noe i ulike studier (24, 25). Det vanligste er å bruke 3 faktorer (NEDA-3) og betyr da at pasienten ikke skal ha nye lesjoner på MR, ingen nye angrep og ingen funksjonsforverring målt ved EDSS. Utrykket «klinisk NEDA» brukes i enkelte studier når det ikke er sykdomsaktivitet målt ved EDSS eller angrep, der man ikke tar hensyn til MR-lesjoner (25, 26). NEDA brukes både for å betegne sykdomsfrihet hos en enkelt pasient, og for å beskrive en populasjon. I det siste tilfellet oppgis NEDA oftest som en prosentandel.

Bruk av NEDA som mål i MS-behandling er relativt nytt og ble for første gang brukt som mål i klinisk studie i 2009 (27). NEDA har de siste årene blitt brukt som resultatmål i behandlingsstudier. Men nåværende europeiske retningslinjer fra 2018 har ikke implementert NEDA som et behandlingsmål (28). NEDA er likevel foreslått som mål ved moderne MS-behandling, og at tap av NEDA, også kalt EDA – «evidence of disease activity» - skal føre til en vurdering av aktuell behandling (23, 29).

I utprøving av legemidler deles de kliniske studiene inn i 4 faser. Fase 3-studier er terapeutisk bekreftende studier og etter dette kan man søke om markedsføringstillatelse for legemiddelet. Her sammenlignes legemiddelet med etablerte legemidler eller placebo (30). I studier av MS-legemidler brukes ulike endepunkter i fase 3-studier, og man skiller mellom primære og sekundære endepunkter. NEDA brukes i enkelte studier som sekundært endepunkt for å følge effekt av legemiddelet, men oftere har man kun sett på en av faktorene i NEDA – funksjonsforverring, målt ved EDSS (31). De fleste NEDA-tall i dag stammer fra post hoc-analyser av fase 3-studier med en definert pasientgruppe og oftest

monoterapi, og få studier har funnet «real-world» data på en sammensatt populasjon med MS-pasienter (26).

NEDA i populasjonsbaserte studier: «real life»-studier

Dette er studier hvor NEDA-tall fra pasientpopulasjonen hentes fra en pasientgruppe i oppfølging ved et behandlingssted eller fra kohorter i databaser. Formålet i disse studiene har vært å finne den prediktive verdien av NEDA. Studiene har derfor vært longitudinelle fra 2 år, 3 år, 7 år og 10 år (26, 32-34). Man har ønsket å standardisere kliniske endepunkter, variabler og definisjoner i populasjonsbaserte undersøkelser slik at studier kan sammenliknes.

NEDA-faktorer

De vanligste faktorene å inkludere i definisjonen av NEDA er som nevnt funksjonsforverring målt ved EDSS, angrep og nye lesjoner på MR. Funksjonsforverring og angrep måles ved klinisk undersøkelse, og konvensjonell MR for å påvise lesjoner er tilgjengelig for alle pasienter i Norge (18).

Funksjonsforverring

EDSS brukes ofte i kliniske studier for å måle effekt av intervensjoner og for å følge sykdomsprogresjon.

Ved progressive varianter av MS brukes EDSS oftest som primært endepunkt, mens det i studier med RRMS oftest brukes som et sekundært endepunkt (35). Lav EDSS ved 5 og 10 år har vist å predikere et benignt forløp, noe som har vært kjent i flere tiår (14). EDSS er en ikke-lineær scoringsskala, der 1 poeng økning har ulik relevans avhengig av hvor på skalaen man er. Derfor varierer det også hvor mye økning som kreves på skalaen for å bli definert som progresjon i ulike studier. Det er vanlig å kreve større økning av EDSS ved lavere baseline-verdier (<5,5) enn høye baseline-verdier som mål på funksjonsforverring (36).

Angrep:

Studier har vist sammenheng mellom angrep i tidlig sykdomsstadium og senere funksjonsnivå. Angrep i tidlig sykdomsfase ser ut til å føre til raskere progresjon til SPMS (37). Det er sterk evidens for å inkludere angrep i definisjonen av sykdomsaktivitet, men det er ikke tilstrekkelig å se på kun angrepene. Fordi angrep er såpass sjeldne, hos ubehandlede pasienter ca. 0,4 årlig, trenger man minst 2 år for å vurdere effekt av

behandling basert på attackraten alene (27). Oftest kommer pasienten i kontakt med spesialisthelsetjenesten ved oppståtte angrep, men enkelte oppgir først angrep ved senere kontroll. I studier som bruker NEDA som endepunkt, varierer det om angrep bare er pasientrapporterte, eller om de må være påvist ved nevrologisk undersøkelse (36).

MR:

MR-funn er sentralt for å stille MS-diagnose, vurdere sykdomsprogresjon og respons på behandling (38). De ulike MR-sekvensene gir utfyllende informasjon. T1-vektede sekvenser gir god anatomisk fremstilling og kan blant annet brukes til å måle atrofi.

Gadoliniumkontrast vil ved aktiv inflammasjon passere blod-hjerne-barrieren og vil da vise kontrastladende lesjoner på T1-serier som tegn til akutt sykdomsaktivitet. T2-vektede sekvenser brukes til å se lesjoner i hvit substans, og viser da hyperintense lesjoner som tegn på tidligere gjennomgått sykdom (22, 39).

Det er sterk evidens for bruk av MR som prediktor av angrep og sykdomsprogresjon. Flere studier har vist at forstørrede eller økt antall T2 eller kontrastladende lesjoner på MR de første årene av aktiv behandling predikerer dårligere funksjonsnivå over tid (40-42). Bruk av MR øker sannsynligheten for å oppdage subklinisk sykdomsaktivitet før det fører til irreversibel skade av hjernevev (9). Ved vanlig oppfølging av MS i Norge monitorerer man nye plakker i CNS, og man ser da etter antall lesjoner og eventuell kontrastladende lesjoner.

Ideelt burde muligens hjernevolum monitoreres hos alle MS-pasienter fordi det er en målbar indikator for hjerne-reserver, og hjerneatrofi ser ut til å predikere dårlig prognose.

Hjerneatrofi er foreslått som en faktor for «NEDA-4», men er ikke innført som standard målemetode (43). Kontrastladende lesjoner og T2-lesjoner reflekterer patologiske prosesser som er potensielt reversible. Hjerneatrofi vil i motsetning vise resultatet av destruktive og irreversible prosesser hos MS-pasienter (10, s. 202).

Norsk MS-register og biobank

«Nasjonalt Multipel Sklerose Register» ble etablert i 2001. Siden 2005 har registeret også inkludert biobankmateriale, og heter i dag «Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank». Registeret har som mål å registrere alle pasienter med multipel sklerose, diagnostisert med ICD-10 kode G35. Data fra registeret skal danne grunnlag for planlegging og kvalitetssikring av helsetilbudet til pasienter med MS. I norske retningslinjer for oppfølging av pasienter

med MS anbefales det at man fortløpende registrer pasienter i dette registeret (21). I registeret er det etablert flere kvalitetsindikatorer for god behandling ved multipel sklerose, og måloppnåelse av disse rapporteres en gang i året (1). Kvalitetsindikatorer er et indirekte mål, og kan deles inn i strukturmål, prosessmål og resultatmål. I denne oppgaven ser vi på både prosessmålene og resultatmålene, altså det som gjøres med pasientene og hvordan det går med dem.

Ved monitorering av sykdomsaktivitet er det i registeret inkludert tre faktorer som kvalitetsindikatorer: andel MS-pasienter med oppdatert attackstatus siste år, andel MS-pasienter med årlig MR-undersøkelse og andelen med oppdatert funksjonsscore (EDSS) siste år.

Resultatmålene skal vise hvordan det går med pasientene. Dette er vanskelig å måle hos MS-pasienter, der det store, overordnede målet er å bevare hjernehelse. Det er foreslått flere ulike resultatmål til bruk i registeret, og noen av de resultatmålene som vurderes er blant annet NEDA-faktorene attack, funksjonssvikt og MR-lesjoner siste år. Men også bivirkninger knyttet til behandling, mortalitet og pasientrapporterte resultatmål vurderes som kvalitetsindikatorer (1).

Formål og målet med studien

Vi ønsker å studere MS-pasientene som var til kontroll ved Nordlandssykehuset i 2018, og vil studere NEDA-andelen for denne populasjonen og finne årsaker til tap av NEDA. I forlengelsen av dette vil vi også drøfte hvordan NEDA kan brukes til oppfølging og behandling av MS i en pasientpopulasjon, og drøfte fordeler og begrensninger ved bruk av NEDA.

Materiale og metode

Studien er godkjent som kvalitetsprosjekt av personvernombudet ved NLSH (vedlegg 1).

Data er hentet fra Norsk MS-register og -biobank. I MS-registeret måles sykdomsaktivitet og funksjon ved de tre faktorene som inngår i NEDA-3, og det er derfor mulig å hente ut dette direkte fra registeret. For å sørge for at alle pasienter fra 2018 var lagt inn i registeret gikk jeg gjennom pasientliste basert på NPR-nummer for pasienter med MS i kontakt med NLSH i

2018. Dermed ble alle pasienter med ICD-10 diagnose G35 MS i Bodø, Gravidal (Lofoten) og Stokmarknes (Vesterålen) identifisert og lagt inn i registeret.

Det ble vurdert som viktig å sikre datakvaliteten i MS-registeret, derfor ble journalene til samtlige pasienter sjekket og sammenholdt med data fra MS-register. Der det i registeret manglet fullstendige opplysninger om de 2 siste EDSS, svar på siste MR og status for angrep siden siste kontroll, ble dette lagt inn.

Data ble hentet ut fra MS-registeret med hjelp fra registeransvarlig, ved uttrekk av filer i datadump i Excel regneark. Alle pasienter med sluttdato for siste periode mellom 01.01.18 og 31.12.18 ble valgt. Dataene inkluderte de siste 5 EDSS-scorene, de 5 siste MR og de 5 siste angrep for alle pasienter, samt pasientkarakteristika. Deretter ekskluderte vi pasienter med manglende data for å beregne NEDA-3, og de inkluderte pasientdataene ble sjekket manuelt for NEDA-status i 2018. Pasientenes sykdomsmodulerende medisiner ble hentet ut manuelt fra registeret etter inklusjon. Behandlingen de sto på da de kom til kontroll i 2018 ble valgt som utgangspunkt, og vi så også på om det ble byttet behandling etter timen. All statistikk er gjort i Excel.

Spørsmålet om hvordan NEDA kan brukes ved oppfølging og behandling av MS ble besvart med litteraturstudier. Det ble gjort et usystematisk litteratursøk i PubMed der vi brukte tilgjengelige retningslinjer fra Europa og USA, samt resultater fra kliniske og populasjonsbaserte studier med bruk av NEDA.

Pasientpopulasjon

I denne oppgaven brukte vi pasienter med MS som i 2018 hadde kontroll ved NLSH (Bodø, Gravidal og Stokmarknes).

Alle pasientene i denne studien har diagnosen G35 MS. De registreres i registeret med type MS ved debut, enten RRMS eller PPMS og det er derfor disse begrepene som brukes i denne oppgaven.

For å finne NEDA-tall ble det bare inkludert pasienter som hadde EDSS fra 2018 og minst en tidligere score fra de siste 3 år. De inkluderte pasientene har også siste MR tatt i 2018, eller tatt 3 måneder før eller etter kontroll i 2018, samt en MR til sammenligning fra tidligere. Pasienter som fikk diagnose i 2018 er derfor ekskludert på grunn av manglende tidligere data. Oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjon	Eksklusjon
<ul style="list-style-type: none">- Diagnose G35 MS- Følges opp ved NLSH- Registrert med EDSS fra 2018 og en fra siste 3 år- MR tatt i 2018 eller 3 måneder før/etter time i 2018, samt en fra samme periode som EDSS siste 3 år	<ul style="list-style-type: none">- Ufullstendige data i register angående<ul style="list-style-type: none">○ EDSS○ MR○ Attakk

Definisjoner

NEDA: (alle 3 punkter må være oppfylt)

- 1) Ingen angrep
- 2) Ingen sykdomsprogressjon målt ved EDSS
- 3) Ingen sykdomsaktivitet på MR

Ved videre bruk av begrepet NEDA vil det tilsvare NEDA-3 med disse faktorene. «Klinisk NEDA» er definert som 1) ingen angrep og 2) ingen sykdomsprogressjon ved EDSS.

Attakk

Attakk er definert som nye nevrologiske symptomer eller forverring av sykdommen, med varighet over 24 timer og uten feber eller annen sykdom. Eventuelle angrep vurderes av nevrolog og er lagt inn i register hvis det er angitt i journalen.

EDSS

Sykdomsprogressjon er avhengig av baseline EDSS. Sykdomsprogressjon er definert som økning i EDSS ved 2 undersøkelser med minst 6 måneders mellomrom. $\geq 1,5$ for EDSS 0, ≥ 1 poeng for EDSS 1,0-5,0, og $\geq 0,5$ for EDSS >5 .

MR

Sykdomsaktivitet på MR sees ved å sammenligne de to siste MR-undersøkelsene av hjernen. De undersøkes for nye eller forstørrede T2-lesjoner eller T1 gadoliniumkontrast-ladende lesjoner. MR-funn registreres i registeret som T1- eller T2-lesjoner, og om det er tilkommet nye lesjoner sammenlignet med forrige undersøkelse. Dette legges inn basert på beskrivelse fra radiolog.

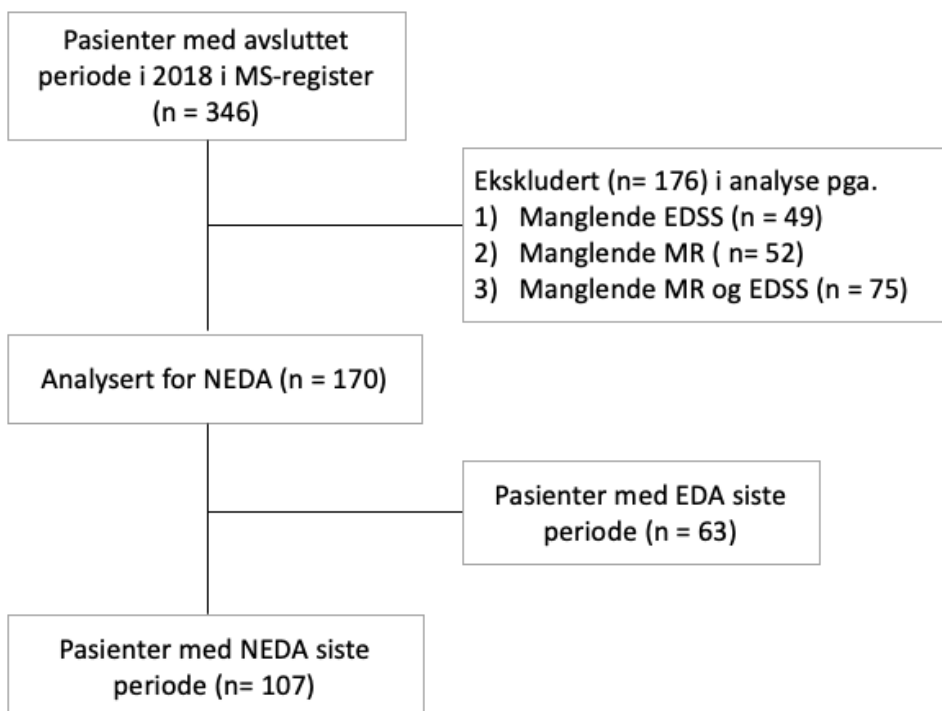
Periode

NEDA referer til en tidsperiode uten sykdomsaktivitet. I denne studien brukte vi dato for siste kontroll som baseline. EDSS ved denne kontrollen ble sammenlignet med forrige EDSS, og vi inkluderte EDSS de siste 3 årene. Det samme ble gjort for å vurdere MR-progresjon og angrep. Pasientene ble derfor delt inn i perioder på 1, 2 eller 3 år avhengig av tidspunkt for forutgående kontroll.

Resultater

Vi identifiserte 346 pasienter som hadde siste periode registrert i 2018, av disse oppfylte 170 pasienter kriteriene for å bli inkludert for å finne NEDA-andelen. De gjenværende 176 pasientene ble ekskludert på grunn av manglende data. 49 (28%) av denne gruppen ble ekskludert grunnet manglende EDSS, 52 (29%) på grunn av manglende MR og 75 (43%) pasienter manglet begge deler (se figur 1).

Figur 1: Flytskjema over pasienter hentet ut fra MS-register



De 170 pasientene utgjør populasjonen som ble analysert for NEDA. Av disse pasientene hadde 163 (96%) RRMS ved debut, og 7 (4%) hadde PPMS. Median alder var ved kontroll i 2018 44 år (21-76), og det var en større andel kvinner (1:2,8). Ved kontroll i 2018 brukte 143 (84%) immunomodulerende behandling mot MS. Gjennomsnittlig EDSS var 2,5 (0-8) ved kontroll i 2018, med en median på 2.

Av de 176 pasientene som ble ekskludert grunnet manglende data var det 138 (78%) med RRMS, 30 (17%) med PPMS og 8 (5%) som hadde usikker type MS ved debut. Blant disse var median alder 56 år (19-86), og her var kjønnsforholdet 1:1,3. Ved kontroll i 2018 brukte 48% immunomodulerende behandling mot MS, mens 45% ikke sto på noen behandling. Av de ekskluderte pasientene hadde 7% ubekreftet behandlingsstatus, som betyr at man er usikker på om de brukte behandling i den aktuelle perioden. Se tabell 2 for demografisk oversikt over de inkluderte og ekskluderte pasientene.

Tabell 2: Demografisk oversikt over inkluderte og ekskluderte pasienter:

	Inkluderte	Ekskluderte
Antall	170	176
Type MS ved debut	RRMS 163 PPMS 7	RRMS 138 PPMS 30 Usikkert 8
Menn: kvinner	1: 2,8 (45: 125)	1: 1,3 (78: 98)
Alder (median)	44	56
År siden diagnose (median)	7	12
NEDA	107 (63%)	Data utilgjengelig
Klinisk NEDA	123 (72%)	Data utilgjengelig
Sykdomsaktivitet målt ved NEDA		Data utilgjengelig
1) MR	1) 39 (23%)	
2) EDSS	2) 28 (17%)	
3) Attakk	3) 25 (15%)	
EDSS 2018 (median/gjennomsnitt)	2 / 2,5	Data utilgjengelig
Behandling	143 (84%)	84 (48%)
Ikke behandling	27 (16%)	80 (45%)
Behandlingsstatus ubekreftet	0	12 (7%)

Forklaring tabell: MS: Multippel sklerose. NEDA: No evidence of disease activity. Klinisk NEDA: ingen sykdomsaktivitet ved EDSS eller attakk. MR: magnetisk resonanstomografi. EDSS: Expanded Disability Status Scale. «Behandling» er de pasientene som ved kontroll i 2018 brukte immunomodulerende medisin mot MS.

Analyse av de inkluderte pasientene viste at totalt hadde 63% NEDA mellom nest siste kontroll og kontroll i 2018. I 1-årsgruppen hadde 85 pasienter (66%) NEDA, og totalt 94 (73%) hadde klinisk NEDA. Blant pasientene i 2-årsgruppen hadde 46% NEDA, og i 3-årsgruppen hadde 67% NEDA. Totalt hadde 72% klinisk NEDA. Tabell 3 viser oversikt over inkluderte pasienter delt inn etter periodevarighet, og tabell 2 viser en samlet oversikt over alle inkluderte pasienter.

Tabell 3: Inkluderte pasienter delt inn etter periodevarighet

Perioder	Antall pasienter	NEDA	EDA
1 år (2017-2018)	129 (76%)	85 (66%)	44 (34%)
2 år (2016-2018)	26 (15%)	12 (46%)	14 (54%)
3 år (2015-2018)	15 (9%)	10 (67%)	5 (33%)
Sum	170 (100%)	107 (63%)	63 (37%)

Av de 107 pasientene med NEDA var det 102 (95%) med RRMS, og 5 (5%) med PPMS ved debut. Median alder var 45 år, og ved kontroll i 2018 hadde de en gjennomsnittlig EDSS på 2,3. Av pasientene med NEDA var det 89% som brukte immunomodulerende medisin. Blant pasientene med NEDA brukte 38% medisin mot aktiv MS-sykdom, og 51% brukte medisin mot høyaktiv MS-sykdom. Se tabell 4 for oversikt over pasientene delt inn i NEDA og EDA.

Tabell 4: Oversikt over de viktigste funnene ved analyse av NEDA. Her er de 170 inkluderte pasientene delt inn i NEDA- eller EDA.

	Samlet NEDA	Samlet EDA
Antall	107	63
Type MS ved debut	RRMS 102 (95%) PPMS 5 (5%)	RRMS 61 (97%) PPMS 2 (3%)
Klinisk NEDA	107 (100%)	16 (25%)
NEDA: 1) MR 2) EDSS 3) Attakk		1) 39 (62%) 2) 28 (44%) 3) 25 (40%)
Menn: kvinner	28:79 (1:2,8)	17:46 (1:2,7)
Alder (median)	45	44
År siden diagnose (median)	7	9
EDSS 2018 (median/gj.snitt)	2 / 2,3	3 / 2,9
Behandling	95 (89%)	48 (76%)
Ikke behandling	12 (11%)	15 (24%)
Aktiv behandling	41 (38%)	22 (35%)
Høyaktiv behandling	54 (51%)	26 (41%)

Forklaring tabell: MS: Multipel sklerose. NEDA: No evidence of disease activity. Klinisk NEDA: ingen sykdomsaktivitet ved EDSS eller attakk. MR: magnetisk resonanstomografi. EDSS: Expanded Disability Status Scale. «Behandling» er de pasientene som ved kontroll i 2018 brukte immunomodulerende medisin mot MS. Behandlingen deles inn i aktiv eller høyaktiv behandling. Aktiv behandling: Avonex, Aubagio, Copaxone, Copemyl, Extavia, Tecfidera. Høyaktiv behandling: Tysabri, Gilenya, Lemtrada, MabThera, HSCT

Tap av NEDA

63 pasienter ble definert som EDA. Nye lesjoner på MR var vanligste årsak til tap av NEDA, og totalt hadde 39 av 63 (62%) pasienter sykdomsaktivitet på MR. 16 (25%) pasienter hadde klinisk NEDA, det vil si isolert aktivitet på MR. 28 (44%) pasienter hadde økning av EDSS som tegn på funksjonsforverring, og 25 (40%) hadde attakker i perioden (se tabell 4).

Behandling

63 av de 170 inkluderte (37%) pasienter brukte medisiner mot aktiv MS-sykdom (Avonex, Aubagio, Copemyl, Copaxone, Extavia, Tecfidera), og av disse hadde 65% (41/63) NEDA. 80

(47%) pasienter brukte behandling mot høyaktiv MS-sykdom (Tysabri, Lemtrada, MabThera, HSCT, Gilenya) og av disse hadde 68% (54/80) NEDA (Se tabell 4).

Endret behandling

Det var 37 av 170 (22%) pasienter som byttet behandling etter kontroll i 2018, og 32% av disse hadde NEDA. 12 (32%) byttet til MabThera, og 4 (11%) sluttet på medisiner. Av alle pasientene med EDA (n=63) var det 25 (40%) som endret behandling etter legetime i 2018, og 38 (60%) beholdt behandlingen de hadde. Vi fant at av EDA-pasientene som endret behandling (n=25), var det 9 pasienter som hadde én NEDA-faktor og 16 hadde to eller tre i perioden før medikamentendring. Hos de med EDA som *ikke* endret behandling (n=38) var det 27 med én faktor, og 11 med to eller tre faktorer som tegn til sykdomsaktivitet.

Diskusjon

Av 346 pasienter som ble hentet ut fra MS-registeret, hadde 170 pasienter alle tre faktorene tilgjengelig i registeret for å beregne NEDA. I denne studien fant vi at 63% av pasientene i vår kohort som var til MS-kontroll i 2018 hadde NEDA siden forrige kontroll. Studien viste også at den vanligste årsaken til tap av NEDA var aktivitet på MR. For de fleste pasientene har vi beregnet NEDA over 1 år, mens noen pasienter har lengre intervaller mellom kontrolltimene.

Der andre lignende studier følger samme populasjon over flere år, er pasientene i vår studie delt opp i ulike grupper basert på varighet av siste periode. Pasientene i denne studien ble delt i ulike grupper ut fra tilgangen til registrerte data. Manglende data fra år før 2018 kan forklares ved at frem til 2018 har MS-registeret blitt oppdatert ved etterregistrering med gjennomgang av tidligere journaler. Dette har blitt gjort manuelt av ansatte ved nevrologisk avdeling, og det varierer hvor langt tilbake i tid data er etterregistrert. Dataene var derfor ikke komplette tilbake i tid for alle pasientene, og det ble vanskelig å finne varigheten av NEDA. Vi har derfor hentet data fra siste periode ettersom disse data var gjort komplette og ble kvalitetssikret ved dobbeltsjekking mot journalnotater før datauttrekk fra MS-register.

Andre studier som har beregnet NEDA-andel i en populasjon har ulike tidspunkt for baseline, eksempelvis tid etter MS-diagnose, tid fra attack eller tid fra inkludert i annen studie. Det er derfor vanskelig å sammenligne direkte med vår populasjon. Ved sammenligning av 1-

årsgruppen finner vi likevel lignende tall som andre studier. En studie fra USA fulgte 82 pasienter med RRMS etter diagnosetidspunkt (34). Disse hadde 63% NEDA etter 1 år, mot våre 66%. Disse pasientpopulasjonene er derimot noe ulike ved at den amerikanske studien fulgte nydiagnostiserte pasienter, mens våre pasienter hadde 7 år i median siden diagnose (se tabell 5). De fleste NEDA-tall stammer fra retrospektive studier med en MS-populasjon med lavere andel med behandling, og færre på de nyere medikamentene. Andelen pasienter med behandling i vår populasjon er nærmest identisk med en studie som studerte NEDA i Tyskland, men der er NEDA ved 1 år etter attack bare 45% (26). Det kommer ikke tydelig frem i studien hvor stor andel som bruker høypotent behandling, men en forklaring på vårt høyere NEDA-tall kan være en mer utbredt bruk av høypotent behandling som Lemtrada og Tysabri enn i andre land (44).

Tabell 5: Oversikt over populasjonsstudier med analyse av NEDA

Studie	Rotstein et al. 2014 (32)	Parks et al. 2018 (34)	Huhn et al. 2019 (26)	Denne studien 2019
Land	USA	USA	Tyskland	Norge
Baseline-tidspunkt	Inkludert i CLIMB-studie	RRMS-diagnose	Kontakt ifm. Attakk	Kontroll 2018
Antall pasienter analysert	219	82	306	170
Andel av populasjon inkludert	Ikke angitt	Ikke angitt	306/1281 (23,9%)	170/346 (49%)
Type MS	RRMS: 197 CIS: 22	RRMS: 82	RRMS: 273 CIS: 33	RRMS: 163 PPMS: 7
Kjønnfordeling mann: kvinne	1:3,9	1:2,3	1: 2,2	1: 2,8
Alder (median)	Gj.snitt 40,2 år	34,5 år	35 år	44 år
Sykdomsvarighet	Gj.snitt 6,6 år	0 år	2,5 år	Median 7 år (siden diagnose)
Andel behandling ved baseline	52%	46%	83,7% (etter 1 år)	84%
EDSS (median)	Gj.snitt 1,3	1	1	2
NEDA 1 år NEDA 2 år NEDA	46% 27,5% 7 år: 7,9%	63% 38% 5 år: 12%	45% 29% 3 år: 21%	66% 47% 3 år: 67%
Tap av NEDA 1) MR 2) EDSS 3) Attakk	Etter 1 år: 1) 38% 2/3) 30%	Hele perioden: 1) 76% 2) 13% 3) 57%	Hele perioden: 1) 64% 2/3) 22% 1+2/3) 46%	Hele perioden: 1) 62% 2) 44% 3) 40%

Forklaringer: Tap av NEDA forklart som 2/3) når det i artikkel defineres som «klinisk aktivitet», altså enten EDSS eller attakk. 1+2/3 betyr kombinert aktivitet på MR og klinisk aktivitet.

Som i andre studier fant vi at aktivitet på MR er vanligste årsak til registrert EDA. Nøyaktig definisjon av sykdomsprogresjon varierer noe mellom ulike studier, men vi brukte samme definisjon som Parks et al (34). Der var det likevel bare 13% av EDA-pasienter som hadde funksjonsforverring målt ved EDSS, mot våre 44%. Samme studie hadde høyere andel

pasienter med attacke (57%) enn vår (40%). Her er det likevel stor forskjell på pasientpopulasjonen da disse følges fra tidspunkt for MS-diagnose, og hadde en mye mindre andel av pasientene med behandling. Enkelte studier slår sammen attacke og EDSS til «klinisk aktivitet» og oppgir ikke de ulike faktorene hver for seg (26, 32). For å få en bedre oversikt over NEDA-pasientene ble alle de inkluderte pasienter delt inn i NEDA eller EDA. Siden formålet med denne studien er å finne andelen NEDA har vi ikke gjort noen statistikk for å se på forskjellen på gruppene. Når det gjelder forskjeller mellom gruppene, vil det være interessant å se på dette i en studie med større populasjon. Blant pasientene i vår studie ser vi blant annet at det hos NEDA-pasientene var i median 7 år siden diagnose, mens det blant EDA-pasientene var 9 år siden. Og blant pasientene med NEDA var det 89% som brukte immunomodulerende medisin, mens det var 76% av de med EDA. Men vi vet altså ikke ut fra dette om det er noen signifikante forskjeller mellom NEDA- og EDA-pasienter når det gjelder tidspunkt for diagnose eller medisinbruk, Det kan være relevant å gjøre en slik beregning ved videre bearbeidelse av vårt tallmateriale.

Hvordan de inkluderte representerer hele MS-populasjonen er vanskelig å si fordi vi ikke vet nok om de som ikke har vært til kontroll. Pasienter som starter ny eller endrer behandling, skal til kontroll hos nevrolog flere ganger i løpet av det første året. I tillegg skal pasienter med mistanke om attacke kontakte spesialisthelsetjenesten for vurdering (21). Ut fra kjennskap til egen praksis kan vi anta at pasienter med langtkommet MS-sykdom og progressiv MS er underrepresentert ved årlige kontroller og i vår studie. I andre studier med NEDA-andel er det vanlig å ekskludere alle progressive varianter av MS. Det er ikke gjort her fordi vi ønsket å se på MS-populasjonen som en helhet, og fordi også progressiv MS kan være aktiv/ikke aktiv og med eller uten progresjon (17). Vi inkluderte derfor også pasientene som hadde PPMS ved debut. Disse utgjorde likevel bare 7 (4%) pasienter, og en ukjent andel av RRMS som har gått over til SPMS. Av de ekskluderte 176 var det 30 (17%) pasienter med PPMS ved debut (tabell 2). En del av disse pasientene er innom sykehus til kontroll for påfylling av baklofenpumpe, men disse ble ekskludert fra studien siden de ikke scorer EDSS eller tar MR rutinemessig. Generelt regner man at 15% har PPMS ved debut, og i Nordland var det i 2010 18,6% (45). Fordi man har hatt lite å tilby pasienter med PPMS er det mulig at færre tar kontakt med helsevesen ved forverring av sykdom eller har årlige kontroller. Totalt

utgjør PPMS 4% av vår populasjon, og vi har et for dårlig grunnlag for å regne NEDA-andel for pasienter med progressiv MS i denne studien.

Vi ser også at de ekskluderte pasientene hadde en median alder på 56 år, mot 44 år blant de inkluderte. Blant de ekskluderte var det 45% som ikke sto på behandling ved kontroll, mens det var 84% av de inkluderte på immunomodulerende behandling (tabell 2). Vi vet at blant de ekskluderte var det 30 pasienter med PPMS, og vi kan anta en ukjent andel av de med RRMS ved debut har utviklet SPMS. Blant de ekskluderte pasientene er også de som fikk MS-diagnose i 2018, fordi disse ikke har noen tidligere data å sammenligne med. Vi vet derfor at både en del pasienter med progressiv sykdom, samt nydiagnostiserte pasienter ikke ble inkludert i vår analyse. Disse utgjør ikke alle de ekskluderte, men vi kan ikke ut fra våre data gå ut fra at de inkluderte pasientene er representative for hele MS-populasjonen i Nordland. Dette er en utfordring ved slike «real-life»-studier, der man bare har data tilgjengelig fra de som kommer til oppfølging. Blant studiene sammenlignet i tabell 5 er det bare Huhn et al. som informerer om antall pasienter med MS i populasjonen, og det kommer ikke frem i noen av disse studiene hvordan pasientene representerer den totale populasjonen. Som kvalitetsprosjekt for pasientene som kommer til oppfølging ved NLSH har vi likevel en god oversikt ut fra våre data.

Det er ikke mulig å direkte sammenligne 2- og 3-årsgruppen med andre studier fordi disse pasientene i denne oppgaven har sjeldnere kontroller. Det kan bety at de har mer stabil sykdom og derfor sjeldnere kontroller, og i så fall forklarer det hvorfor andelen NEDA er høyere her enn i andre studier. Flere studier har konkludert med at NEDA sjelden varer over 2 år (32, 34), men blant våre pasienter er det 3-årsgruppen som har høyest andel NEDA. Disse utgjør riktignok bare 9% av hele populasjonen, og men likevel ser vi at 10 av 15 pasienter har NEDA etter 3 år. En konfunderende faktor her er da at pasienter med antatt lite sykdomsaktivitet ikke alltid har årlig undersøkelse med MR, og faller inn i denne gruppen.

Vår studie er mer representativ for en økende bruk av høypotent MS-behandling. Noen tidligere studier har en lavere andel pasienter i behandling, og mindre bruk av høypotente medikamenter (32, 34). Pasientene i vår studie brukte 11 ulike sykdomsmodulerende medikamenter, inkludert stamcelletransplantasjon. Medikamentene deles inn i ulike grupper i populasjonsbaserte studier, eks. injeksjonsbehandling, oral behandling og antistoffer. I en

større populasjon med flere pasienter på hver type medikament ville det muligens vært nyttig å bruke NEDA for å sammenligne ulike medikamenter. Dette er vanskelig å gjøre med dagens NEDA-tall, siden de fleste stammer fra fase-3 studier av et enkelt medikament, og definisjonene av NEDA varierer noe mellom ulike studier (36) .

Noen utfordringer med bruk av NEDA

En av utfordringene ved definisjon og bruk av NEDA er at man i dag har en begrenset forståelse av patogenesen av MS og det derfor er vanskelig å fastslå at sykdommen ikke er i aktivitet (46). Man vet at de tre faktorene ved NEDA-3 på en god måte representerer inflammatorisk aktivitet i sentralnervesystemet, og det er godt dokumentert at tidlig inflammatorisk aktivitet predikerer funksjonsforverring over tid (28). NEDA fanger muligens ikke opp nevrodegenerativ sykdomsprogresjon, og kan overse eksempelvis kognitiv forverring og fatigue som forårsaker store problemer for mange pasienter (36, 47).

Man er heller ikke sikker på hvilke konsekvenser en tidlig NEDA-status vil ha for utviklingen av sykdommen på lang sikt. En kohortstudie som fulgte pasienter med RRMS og CIS over 7 år fant at NEDA-status etter 2 år predikerte funksjonsnivået etter 7 år like bra som NEDA etter 5 år (32). Samme studie viste at NEDA etter 2 år hadde en positiv prediktiv verdi på 78,1% på ingen funksjonsforverring etter 7 år. En annen prospektiv studie fant derimot ingen sammenheng mellom NEDA-3 etter 2 år og funksjonsnivå etter 10 år (6). En retrospektiv studie fra 2018 (25) vurderte den prediktive verdien av ulike NEDA-definisjoner på negative utfall på RRMS-pasienter (død, rullestolavhengighet, SPMS), og fant da at klinisk NEDA etter 2 år predikerte risiko for forverret funksjonsnivå etter 16 år. Samme studie fant ingen økt verdi av NEDA-3 eller NEDA-4, og disse definisjonene hadde heller ikke prediktiv verdi for funksjon etter 16 år.

Selv om NEDA i flere studier har vist seg som en god prediktor for funksjonsnivå over tid, har ikke tap av NEDA samme negative prediktive verdi (32). EDA betyr dermed ikke at pasientene nødvendigvis har dårlig prognose, og kritikerne til bruk av NEDA i klinisk praksis mener at det er EDA-pasienter som har behov for en surrogatmarkør for å vurdere medikamentalternativer. En annen kritikk av NEDA i klinisk praksis er at den er dikotom, ved at inndelingen er NEDA eller EDA. Her tas det ikke hensyn til hvor stor økning det er i EDSS, og kliniske angrep havner i samme gruppe som en som har et lite asymptomatisk nytt plakk på MR (27).

NEDA som resultatmål i praksis?

Fordelen med bruk av NEDA er at faktorene allerede benyttes i praksis ved oppfølging av MS-pasienter. Det innebærer at man ikke trenger å øke ressursbruken eller innføre nye metoder for å kunne bruke det som resultatmål i populasjonen. I dagens norske retningslinjer står det om valg av sykdomsmodulerende behandling at man skal velge førstegangsbehandling i samråd med pasient, og vurdere om det er tegn til aktiv eller høyaktiv sykdom. Videre står det:

- «Om det har vært sykdomsgjennombrudd under pågående behandling som gir grunnlag for endring av behandling
 - ett funksjonsnedsettende angrep, minst tre måneder etter oppstart av pågående behandling **eller** påvisning av en eller flere ny(e) kontrastladende lesjon(er) eller tre eller flere T2-lesjoner sammenliknet med ny utgangsundersøkelse med MR (3-6 måneder etter oppstart) i løpet første års behandling eller når som helst senere i behandlingsforløpet» (21)

Disse retningslinjene bruker altså ikke begrepet NEDA, men anbefalingene inkluderer både angrep og MR-lesjoner som definisjoner for suboptimal behandling.

Ved NLSH var det blant 37 av pasientene som byttet behandling 25 (68%) med EDA. Det er ikke hentet ut årsak til bytte av behandling. Vi vet derfor ikke bakgrunnen for medikamentbytter, og heller ikke hvilke pasienter som har vurdert endring av behandling uten å bytte. Det kan tenkes at pasientene med NEDA som likevel byttet behandling hadde bivirkninger eller andre grunner som ikke er knyttet til respons på medikamentet. Av alle med EDA byttet 40% behandling 1. gang i 2018 (25 av 63). Blant de som endret behandling hadde 16 pasienter 2 eller 3 av NEDA-faktorene i siste periode, mens 9 hadde bare 1. Men blant de med EDA som ikke byttet behandling hadde 27 pasienter bare 1 faktor. Dette kan tolkes som at behandlere og/eller pasienter ikke ønsker å endre behandling før det er flere tegn til sykdomsaktivitet.

For å kunne bruke NEDA som mål i praksis må man vite når man skal sette ny baseline hos en pasient. Denne nye baselinen bør være avhengig av farmakodynamikken til behandlingen til pasienten, og starte etter man er sikker på at det nye medikamentet har optimalt effekt.

Tidspunktet fra start av behandling til ny baseline vil derfor variere avhengig av de ulike alternativene, fra 3 til 24 måneder (29). I denne studien er det ikke tatt hensyn til hvor lenge pasientene har stått på den nåværende behandlingen. Vi vet derfor ikke hvilke pasienter som ved en slik behandlingsalgoritme vil være i en «rebaseline-fase».

Et av argumentene for å bruke NEDA som resultatmål er å fange opp de pasientene som har behov for høypotent behandling, og dermed få en større andel med mer effektiv behandling. Disse medikamentene har en høyere risiko for alvorlige bivirkninger som det også er viktig å ta hensyn til. I MS-registeret registreres også bivirkninger knyttet til ulik behandling, men det er ikke sett på i denne oppgaven. Ved sammenligning av ulike populasjoners NEDA-andel vil det videre være viktig å se på bivirkninger hos pasientene på de ulike behandlingene, og om en høyere NEDA-andel fører til flere bivirkninger.

Styrker ved studien er at den er populasjonsbasert og representerer alle pasienter som har den ønskede informasjonen i en tidsperiode av MS-populasjonen ved poliklinisk kontroll ved NLSH. Data er en del av klinisk oppfølging, så NEDA-andelen viser helheten av MS-populasjonen som har oppfølging. Data som brukes for å vurdere NEDA-status er dobbeltsjekket ved journalnotat opp mot registerdata.

Svakheter er blant annet at EDSS-scoren som brukes ved kontroll i 2018 ikke er verifisert. I mange lignende studier er det krav om at EDSS skal verifiseres ved neste kontroll, for å sikre at det er et vedvarende funksjonsnivå. En annen mulig feilkilde er ved registrering av lesjoner på MR. I registeret legger man inn «nye lesjoner» hvis det står i beskrivelse fra radiolog, men det er ikke eget felt for forstørrelse av lesjoner. I tilfeller med kun forstørrede lesjoner vil det muligens variere hva som legges inn i registeret, og kan derfor tolkes som ingen tegn til sykdomsaktivitet. Med bruk av norske retningslinjer er det likevel nye lesjoner som skal vektlegges, og dette kommer tydelig frem av registerdata. Som i alle studier som bruker pasientrapporterte angrep er det en fare for at pasienter glemmer å rapportere tidligere angrep til lege. En engelsk studie viste at 28% av pasientene ikke rapporterte sitt siste angrep til lege (48), og man kan anta enkelte av våre pasienter også lar være å rapportere eller at det ikke kommer tilstrekkelig frem i journal til at det er lagt inn i registeret. En mulig svakhet er at de sykdomsmodifiserende medikamentene som er brukt i studien ble hentet ut manuelt fra MS-registeret. Disse er heller ikke kvalitetssikret mot journaler, og er derfor noe mer usikre enn tallene som gir NEDA.

Det er i tillegg flere ting som hadde vært interessant å se på i en slik studie som ikke ble gjort på grunn av rammen for denne studien. Det inkluderer varighet av NEDA, bivirkninger på behandling, eventuell tilbakegang av EDSS etter behandlingsstart, varighet av behandling og lignende.

Hva kan studien bidra til?

Vi kan bruke den studerte kohorten fra 2018 til prospektive undersøkelser ved faste intervaller, eks. 1 og 2-årsintervaller. Dermed vil vi vite om denne populasjonen viser samme nedgang i NEDA% som studier med færre behandlede pasienter, eller om NEDA-tall er mer stabile over tid i en behandlet populasjon. Vi kan også bruke våre tall til å sammenligne med andre pasientpopulasjoner i Norge. MS-registerets årsrapport fra 2017 påpeker at man mangler oppdaterte tall angående medikamentell behandling, og har derfor ikke tall på den samlede behandlingsfrekvensen i Norge. Prinsippet om likeverdige behandling betyr at alle pasienter skal få tilgang til behandling av samme kvalitet uavhengig av bosted. Det er kjent at ulike avdelinger i Norge har forskjellig praksis mht. bruk av immunomodulerende behandling. I hvilken grad dette eventuelt slår ut på kvalitetsindikatorer er ikke kjent. Vi har nå NEDA på 63% i vår kohort i 2018, som utgjør ca. halvparten av alle MS-pasienter til kontroll. Dette antar vi betyr at det er godt behandlede pasienter i populasjonen. Uten flere studier med omtrent lik behandlingsfrekvens som har, er det vanskelig å si om dette er en tilfredsstillende prosent eller om den burde vært høyere. Derfor er det nødvendig med flere studier med bruk av NEDA i populasjoner med mange pasienter på behandling.

Etter arbeidet med denne studien er vår anbefaling at man bør vurdere å inkludere NEDA og EDA som terminologi i behandlingsretningslinjer for MS. Det kan øke bevisstheten rundt sykdomsaktivitet ved sykdommen, og kan være nyttig ved vurdering av behandling og oppfølging av pasienter. Vi mener det kan ligge et potensial for å bruke NEDA mer for polikliniske pasienter på ulike MS-klinikker, men det er i dag begrenset praktisk erfaring med dette i Norge. For videre bruk av NEDA er man da avhengig av en standardisering av NEDA, inkludert hvor hyppig man skal monitorere og beregne NEDA. Tidsperiode for uttrekk av NEDA-andel bør være lik i studier, eks. 1 eller 2 år.

Konklusjon

Denne studien beskriver oppfølging og behandling av MS-pasienter ved NLSH ved bruk av NEDA som resultatmål. Av pasientene som kom til kontroll i 2018 ble det inkludert 170 med tilgjengelig data om NEDA-faktorer i MS-registrert. Av disse var det 107 (63%) som hadde NEDA i siste periode, som betyr at de hadde stabil sykdom siden forrige kontakt med sykehuset. Den vanligste årsaken til sykdomsaktivitet er nye lesjoner påvist på MR, etterfulgt av funksjonsforverring målt ved EDSS og angrep. Det er gjort få lignende studier på en populasjon som lar seg sammenligne med vår, og det er derfor vanskelig å si om andelen NEDA er tilfredsstillende. Det er drøftet hvordan NEDA kan brukes i behandlingen av MS, og beskrevet nytten og utfordringer knyttet til det. Til tross for flere utfordringer knyttet til klinisk bruk av NEDA anbefaler vi at det kan brukes til å vurdere sykdomsaktiviteten til MS-pasienter ved oppfølging.

I denne studien ble det inkludert omkring halvparten av alle pasientene som hadde kontroll i 2018, og vi kan ikke anta at de inkluderte pasientene er representative for hele MS-populasjonen i Nordland. Så vidt vi vet er dette den første «real-life»-studien i Norge som ser på NEDA hos MS-pasienter. Det er i oppgaven diskutert grunner til at det er vanskelig å analysere NEDA på populasjonen som helhet, men denne studien har gjort at vi nå har god oversikt over pasientene som kommer til jevnlig kontroll. Disse dataene kan brukes til å følge pasientene over lengre tid for å følge utvikling av sykdommen, og kan også brukes til å sammenligne med andre behandlingssteder i Norge. Da er det ønskelig at man har en standardisert definisjon av NEDA som gjør det lettere å sammenligne ulike populasjoner.

Referanser

1. Aarseth J. H. ST, Skår A. B, Wergeland S. Norsk multipel sklerose register og biobank. Årsapport 2017. 2018 30.09.2018.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):169-80.
3. Collaborators GBDMS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85.
4. Benjaminsen E, Myhr KM, Grytten N, Alstadhaug KB. Comorbidity in Patients with Multiple Sclerosis from Nordland. Poster presentert på EAN 2019.
5. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(3):527-46.
6. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*. 2016;80(4):499-510.
7. Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, Runmarker B, Nerman O, Andersen O. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *Journal of neurology*. 2015;262(5):1148-63.
8. Tremlett H, Zhao Y. Primary and secondary progressive MS have a similar age at onset of progression - NO. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(5):640-2.
9. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;9:S5-S48.
10. Waxman SG. *Multiple Sclerosis as a Neuronal Disease Elsevier Academic Press* 2005 22nd April 2005.
11. Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, et al. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Practical neurology*. 2016;16(4):279-87.
12. Lassmann H. *Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(3).
13. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 12):3165-72.
14. Lucchinetti CF, Hohlfeld R. *Multiple Sclerosis 3: Saunders* 2010.
15. Criste G, Trapp B, Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:101-13.
16. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281-8.
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
18. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019;92(4):180-92.

19. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2018;90(17):777-88.
20. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European journal of neurology. 2018;25(2):215-37.
21. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose Helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet 2017 [updated 17.02.2019. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>.
22. Moen SM, Harbo HF, Sowa P, Celius EG, Nygaard GO, Beyer MK. [MRI in multiple sclerosis]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2016;136(16):1373-6.
23. Imitola J, Racke MK. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? JAMA neurology. 2015;72(2):145-7.
24. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of "No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018;20:231-8.
25. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, Li DK, Langdon D, Cutter G, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2018:1352458518773511.
26. Huhn K, Senger D, Utz KS, Schmidt M, Frohlich K, Waschbisch A, et al. No evidence of disease activity status over 3 years in a real-world cohort of relapsing remitting MS patients in Germany. Mult Scler Relat Disord. 2018;27:133-8.
27. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? European journal of neurology. 2018;25(9):1107-e101.
28. Jacobs BM, Giovannoni G, Schmierer K. No Evident Disease Activity-More Than a Risky Ambition? JAMA neurology. 2018;75(7):781-2.
29. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015;4(4):329-33.
30. Simonsen T AJ, Lysaa R. Illustrert farmakologi Fagbokforlaget 2010.
31. Uitdehaag BMJ. Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. CNS drugs. 2018;32(6):543-58.
32. 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 neurology. 2015;72(2):152-8.
33. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: Implications on cognition and brain atrophy. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2016;22(1):64-72.
34. Parks NE, Pittock SJ, Mandrekar J, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, et al. Population-based study of "no evident disease activity" in MS. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2018;5(6):e495.
35. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, 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 neurology*. 2014;14:58.

36. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdova E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(9):1179-87.

37. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(1):67-75.

38. Cahalane AM, Kearney H, Purcell YM, McGuigan C, Killeen RP. MRI and multiple sclerosis--the evolving role of MRI in the diagnosis and management of MS: the radiologist's perspective. *Irish journal of medical science*. 2018;187(3):781-7.

39. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(3):394-401.

40. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Annals of neurology*. 2013;73(1):95-103.

41. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2009;16(11):1202-9.

42. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 3):808-17.

43. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(10):1297-305.

44. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9 Suppl 1:S5-s48.

45. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north--incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970-2010. *BMC neurology*. 2014;14:226.

46. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *Journal of the neurological sciences*. 2017;383:31-4.

47. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PloS one*. 2016;11(7):e0158978.

48. Duddy M, Lee M, Pearson O, Nikfekar E, Chaudhuri A, Percival F, et al. The UK patient experience of relapse in Multiple Sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(4):450-6.

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra personvernombudet NLSH



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 :
2019/3033

Saksbeh.:
Julie Rydland Antonsen

Dato:
30.04.19

Vedrørende personvernkonskvensvurdering for kvalitetsprosjekt

Prosjektnummer: 16-19

Prosjektittittel: NEDA – No Evidence of Disease Activity MS

Prosjektperiode: 01.03.19 – 03.06.19

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. Ta kontakt på forskning@nordlandssykehuset.no.

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 og kan iverksettes under forutsetning at anbefaling fra personvernombud følges.



Med vennlig hilsen

Alisa Larsen
Informasjonssikkerhetsansvarlig


Sammendrag av kunnskapsevalueringer

Referanse: 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 neurology. 2015;72(2):152-8.		Design: Pasientserie	
		GRADE – kvalitet Dokumentasjonsnivå	 II
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å undersøke NEDA over 7 år og se hvordan NEDA utvikler seg hos pasienter med RRMS. Og undersøke det optimale intervaller for bestemmelse av NEDA.	Populasjon: 219 pasienter mellom 18-65 år som var en del av CLIMB-studie. De hadde diagnosen RRMS eller CIS (McDonald 2001-kriterier). Attakker og EDSS ble undersøkt hver 6. måned og MR tatt årlig. Det er ikke forklart hvordan disse 219 ble valgt ut blant 2200 pasienter i CLIMB-studien. Pasientene ble delt inn i to grupper: 1) tidlig (recent onset) MS, hvis det var under 5 år siden første MS-symptom 2) Etablert MS (established) hvis det var over 5 år siden debut av symptom	Hovedfunn: Pasientgruppene ble slått sammen for å vurdere NEDA totalt i studiepopulasjonen. NEDA-status etter: 1 år: 99 av 215 (46%) 2 år: 60 av 218 (27,5%) 7 år: 17 av 216 (7,9%) <u>Tidlig/recent onset:</u> - 1 år: 46% - 2 år: 24% - 7 år: 6% <u>Etablert/Established:</u> - 1 år: 47% - 2 år: 32% - 7 år: 10% Bifunn PPV av NEDA til å forutsi null progresjon (EDSS <0,5) etter 7 år var: Etter 1 år: 71,7% Etter 2 år: 78,3% Etter 4 år: 85,3% Etter 7 år: 100 % (definisjon) PPV av de kombinerte utfallene som utgjør NEDA var høyere enn PPV av de individuelle utfallene målt ved 2 år. Det var ikke signifikant forskjell mellom pasientgruppene av hvem som hadde NEDA årlig ilt. de 7 årene. Men det var signifikant forskjell i MR-aktivitet, der den etablerte MS-gruppa hadde mindre aktivitet etter 2 og 7 år.	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? <i>Ja</i> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) <i>Gruppene er hentet fra en studie med 2200 MS-pasienter og delt inn i tidlig og etablert MS.</i> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>Usikkert.</i> Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? <i>Representerer pasienter med attakkpreget MS. Progressive varianter er ekskludert.</i> Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <i>Ja, begge gruppene fikk samme type oppfølging.</i> Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? <i>Usikkert</i> Var studien prospektiv? <i>Nei</i> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>219 pasienter inkludert og fulgt opp.</i> Er det utført frafallsanalyser? <i>Ja, det er forklart de hvorfor populasjonsantallet varierer ved enkelte år (manglende MR, klinisk undersøkelse)</i> Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>Ja</i> Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <i>Ja</i> Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <i>Kan overføres til pasienter med RRMS og CIS, ikke direkte til progressive varianter av MS.</i> Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Hva betyr resultatene for endring av praksis? Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: At studien i motsetning til andre kliniske studier representerer real-world kohort av pasienter med RRMS. Svakhet: For liten populasjon til å vurdere effekt av medikamentell behandling på NEDA. Egentlig lite diskusjon om styrker og svakheter ved studien.
Konklusjon NEDA er vanskelig å opprettholde over tid. NEDA-status etter 2 år ser ut til å være optimalt for prognostisk bruk.	Hovedutfall: <i>Attakk</i> ble definert som nye symptomer eller funn som varte minst 24 timer uten samtidig feber eller annen sykdom. <i>Progresjon</i> var definert som økning i EDSS-score på 1 eller mer, og som opprettholdt ved neste undersøkelse 6 måneder senere. <i>MR-aktivitet</i> var definert som nye eller forstørrede T2 hyperintense lesjoner eller T1-kontrastladende lesjoner i hjernen eller ryggmarg. NEDA ble definert som fravær av nye lesjoner på MR og ingen vedvarende funksjonsforverring (EDSS-økning) eller attakker. Viktige konfunderende faktorer: Statistiske metoder: Hovedanalysen var andelen av populasjonen som oppfylte NEDA-kriterier. Sammenligning av populasjon som hadde NEDA ved 2 og 7 år ble gjort vha. Fisher exact test og t-test for de ulike utfallene. Fant PPV og NPV for progresjon etter 7 år ut fra resultater etter hvert år.		
Land USA			
År for datainnsamling 2000-2012. Deltagerne ble inkludert i studien mellom 2000-2005 og fulgt i minst 7 år.			

Referanse: Huhn K, Senger D, Utz KS, Schmidt M, Frohlich K, Waschbisch A, et al. No evidence of disease activity status over 3 years in a real-world cohort of relapsing remitting MS patients in Germany. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2018;27:133-8.			Design: Pasientserie
			GRADE – kvalitet  Dokumentasjonsnivå 
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Hovedformål var å finne andelen i populasjonen som innfrir NEDA-3. Studien vil gi mer innsikt i NEDA-3 i en real-world kohort blant RRMS og CIS-pasienter.</p>	<p>Populasjon 1281 pasienter kom til sykehuset med attack som en del av RRMS eller CIS. 306 av disse ble inkludert i studien fordi de hadde nødvendig oppfølging inkludert MR. Eksklusjon: PPMS, SPMS ved inklusjon. MR tatt andre steder. Andre nevrologiske lidelser.</p> <p>Pasienter som gikk over til SPMS ble tolket som manglende NEDA.</p>	<p>Hovedfunn: 306 pasienter ble inkludert fra første år, 90% hadde RRMS og 10% CIS. NEDA-status etter: 1 år: 138 av 306 (45%) 2 år: 46 av 159 (29%) 3 år: 18 av 84 (21%) Årsak til tap av NEDA-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 32% av tapene skyldes MR-aktivitet alene - 22% skyldtes isolert klinisk aktivitet (EDSS-progresjon eller attacker) - 46% hadde kombinert MR-aktivitet og klinisk aktivitet <p>Bifunn: NEDA var uavhengig av kjønn, sykdomsvarighet, EDSS ved baseline og nåværende behandling. CIS-pasienter hadde større sannsynlighet for å oppnå NEDA etter 1 og 2 år, RRMS.</p> <p>Injeksjonsbehandling og tabletter var mindre effektive enn monoklonale antistoffer.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? <i>Nei</i> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <i>Pasientene som presenterte attack og fikk diagnosen RRMS eller CIS ble inkludert.</i> • Var inklusjonskriteriene klart definert? <i>Ja</i> • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Nei</i> • Var responsraten høy nok? <i>Analysert retrospektivt, bare inkludert de med tilfredsstillende oppfølging.</i> • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? <i>Ja</i> • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? <i>Tilstrekkelig sammenligning av RRMS og CIS-gruppene.</i> • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? • Var registreringen prospektiv? <i>Nei, retrospektiv.</i> • Var oppfølgingen lang nok? <i>3 år. Lang nok for å følge de første årene av utvikling av NEDA.</i> • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? <i>Ja</i> • Stoler du på resultatene? <i>Ja</i> • Kan resultatene overføres til praksis? <i>Ja</i> • Annen litteratur som støtter resultatene? <i>Ja</i> <p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: «real-world-studie» og derfor sammensatt populasjon Svakhet: Den retrospektive analysen førte til en signifikant andel av pasientene med «loss of follow-up» eller utilfredsstillende MR/klinisk data for langtidsobservasjon. Det er ikke tatt MR av ryggmargen, og derfor sannsynligvis misset en del tap av NEDA. NEDA-andel i denne studien kan undervurderes i andre populasjoner med høyere sykdomsaktivitet (Referral bias). Pasientene ble diagnostisert etter kriterier fra 2010, og det er ikke tatt hensyn til 2017-revisjonen slik at en del av CIS-pasienter ville byttet gruppe.</p>
Konklusjon	<p>Hovedutfall NEDA ble definert som:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Ingen</u> attacker (definert som nye symptomer/tegn som varer over 24 timer uten annen sykdom, og >30 dager siden forrige attack) OG 2) <u>Ingen</u> forverring av EDSS (økning av EDSS ≥ 1 for baseline 0-4, ≥ 0,5 for baseline >4) OG 3) <u>Ingen</u> sykdomsaktivitet på MR i CNS, påvist av nye/forstørrede T2-lesjoner eller kontrastladende T1-lesjoner <p>Kombinasjonen av 1+2 ble definert som «klinisk NEDA», mens 3) var «MR NEDA».</p>		
Land			
Tyskland			
År for datainnsamling			
2009-2016.	<p>Statistiske metoder Baseline data ble analysert vha. Deskriptiv statistikk. Grufforskjeller ble testet ved t-test, Mann-Whitney U-test, Fisher's Exact test eller kji-kvadrat test. Sammenhenger mellom kliniske parametere og NEDA ble analysert ved logistisk regresjon. Analysene ble gjort med SPSS Statistics.</p>		

Referanse: Parks NE, Pittock SJ, Mandrekar J, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, et al. Population-based study of "no evident disease activity" in MS. <i>Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation</i> . 2018;5(6):e495			Design: Pasientserie
			GRADE – kvalitet   Dokumentasjonsnivå III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet er å finne varigheten av NEDA etter diagnose i en populasjon med relapse-remitting MS.	Populasjon: Identifiserte alle pasienter med RRMS i journalsystemet i Olmsted County, søkte i journaler fra 2000-2011. Fant 93 pasienter med RRMS, 11 ble ekskludert pga. manglende oppfølgingsdata.	Hovedfunn: NEDA etter: 1 år: 63% 2 år: 38% 5 år: 19% 10 år: 12%	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? <i>Ja</i> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe (seleksjonsbias)? <i>Inkluderte alle RRMS-pasienter i et distrikt.</i> • Var inklusjonskriteriene klart definert? <i>Ja</i> • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Alle var nydiagnostiserte, men ulik EDSS ved start.</i> • Var responsraten høy nok? <i>Frafallsanalyse? Ja</i> • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/ validere endepunktene? <i>EDSS scores av nevrolog, MR vurderes av radiolog, attack oppgir av pasienter.</i> • Var registreringen prospektiv? <i>Nei</i> • Var oppfølgingen lang nok? <i>Ja. Retrospektiv til diagnose.</i> • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene (fracfalls-/oppfølgingsbias)? <i>Ja</i> • Stoler du på resultatene? <i>Ja</i> • Kan resultatene overføres til praksis? <i>Usikkert</i> • Annen litteratur som støtter resultatene? <i>Ja, sammenligner med tilsvarende funn.</i> Hva diskuterer forfatterne som: Styrker: at populasjonsbasert studie forhindrer referral bias. Oppfølging ble gjort som en del av klinisk praksis, så knyttet direkte til dagens kliniske praksis. Svakheter: variable intervaller av kliniske- og radiologiske undersøkelser. Varighet av varierer av frekvens av MR. Pga. start i 2000, mangler flere av dagens medisiner i populasjonen.
Konklusjon NEDA varer sjelden over 2 år etter diagnose hos pasienter med RRMS.	Hovedutfall: NEDA definert som fravær av <ol style="list-style-type: none"> 1) Attakker 2) Progresjon 3) MR-aktivitet <i>Attakker:</i> nye eller forverring av nevrologiske symptomer med varighet over 24 timer i fravær av feber/infeksjon. <i>Progresjon:</i> økning i EDSS bekreftet av 2 score med 6 mnd. mellomrom. Økning $\geq 1,5$ for EDSS 0, ≥ 1 for EDSS 1-5, og $\geq 0,5$ for EDSS $\geq 5,5$. <i>MR-aktivitet:</i> Nye eller forstørrede T2-lesjoner eller gadolinium-ladende lesjoner.	50% hadde manglende NEDA etter 19 måneder.	
Land USA	Statistiske metoder: Assosiasjoner mellom bakgrunnsfaktorer og DMT ble vurdert med Wilcoxon rank-sum test og X^2 -test. Kaplan-Meier analyse for å finne sannsynligheten for NEDA-varighet. Effekt av NEDA etter 1 år og EDSS ved 10 år ved evaluert vha. Kruskal-Wallis-test. Logistisk regresjon ble brukt på varigheten av NEDA etter 1,2, og 5 år.	Bifunn: Årsak til tap av NEDA (en eller flere årsaker): <ul style="list-style-type: none"> - MR-aktivitet: 76% - Attakk: 57% - Progresjon: 13% 37% mistet NEDA isolert pga. MR-aktivitet.	
År for datainnsamling 2000-2011		DMT hadde ingen effekt på varighet av NEDA, sammenlignet med ingen behandling.	
		Ved tap av NEDA hadde 54% av pasientene ingen DMT, 38 fikk ulike DMT. De fant heller ingen predikter blant kjønn, alder, EDSS ved diagnose for vurdering av NEDA-varighet.	

Referanse: Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: Implications on cognition and brain atrophy. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2016;22(1):64-72.		Design: Pasientserie															
		GRADE – kvalitet															
		Dokumentasjonsnivå	III														
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste														
Evaluere NEDA-status etter 2 år, og sjekke påvirkning av kognisjon og hjerneatrofi.	<p>Populasjon: 42 med RRMS og 30 friske kontroller. Alle pasienter var klinisk stabile (uten angrep siste 3 mnd.) og på behandling med DMT.</p> <p><u>Eksklusjon:</u> progressivt forløp, diagnose med NMO, EDSS > 5, annen sykdom assosiert med hjerneatrofi.</p>	<p>Hovedfunn:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Utfall etter 2 år</th> <th>Antall pasienter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ingen nye T2-lesjoner</td> <td>19 (48%)</td> </tr> <tr> <td>Ingen kontrastladende</td> <td>23 (58,9%)</td> </tr> <tr> <td>Ingen kombinert MR-aktivitet</td> <td>18 (46,2%)</td> </tr> <tr> <td>Ingen angrep</td> <td>27 (67,5%)</td> </tr> <tr> <td>Ingen funksjonsforverring</td> <td>35 (87,5%)</td> </tr> <tr> <td>NEDA-status</td> <td>12 (30%)</td> </tr> </tbody> </table>	Utfall etter 2 år	Antall pasienter	Ingen nye T2-lesjoner	19 (48%)	Ingen kontrastladende	23 (58,9%)	Ingen kombinert MR-aktivitet	18 (46,2%)	Ingen angrep	27 (67,5%)	Ingen funksjonsforverring	35 (87,5%)	NEDA-status	12 (30%)	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? <i>Ja</i> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe (seleksjonsbias)? <i>Ikke definert at det er tilfeldig utvalg</i> • Var inklusjonskriteriene klart definert? <i>Nei, men eksklusjon klart definert</i> • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Alle har RRMS og EDSS < 5</i> • Var responsraten høy nok? Frafallsanalyse? <i>Ja</i> • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene (klassifikasjonsbias)? <i>Delvis</i> • Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? <i>Ja</i> • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/ tatt hensyn til i design/analyse? <i>Ja</i> • Var registreringen prospektiv? <i>Ja</i> • Var oppfølgingen lang nok? <i>Sannsynligvis ikke</i> <ul style="list-style-type: none"> • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene (fracfalls-/oppfølgingsbias)? <i>Ja</i> • Stoler du på resultatene? <i>Ja</i> • Kan resultatene overføres til praksis? <i>Usikkert</i> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrker: ingen konkret.</p> <p>Svakheter: lite antall pasienter og begrenset tidsperiode.</p>
Utfall etter 2 år	Antall pasienter																
Ingen nye T2-lesjoner	19 (48%)																
Ingen kontrastladende	23 (58,9%)																
Ingen kombinert MR-aktivitet	18 (46,2%)																
Ingen angrep	27 (67,5%)																
Ingen funksjonsforverring	35 (87,5%)																
NEDA-status	12 (30%)																
Konklusjon	Angrep og EDSS ble evaluert hver 4. mnd. 40 av pasientene hadde nye undersøkelser etter 12 og 24 mnd.	21 pasienter (52,5%) hadde forverring i ≥ 2 domener i BRB-N, mens 12 (30%) hadde forverring i ≥ 3 domener.															
	<p>Hovedutfall:</p> <p>NEDA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ingen angrep 2) Ingen EDSS økning >1 for baseline score 1-5, eller >1,5 for baseline 0 3) MR aktivitet: nye/forstørrede T2-lesjoner eller nye kontrastladende lesjoner 	Blant de med NEDA-3, hadde 8,3% forverring i T25W og 58,3% hadde forverring i ≥ 2 domener i kognitiv test.															
Land		Fravær av MR-aktivitet, særlig T2-lesjoner, var assosiert med mindre kortikal og subkortikal GM atrofi.															
Brasil		<p>Bifunn:</p> Ingen signifikant forskjell i livskvalitet, fatigue eller depresjon.															
År for datainnsamling																	
Usikkert. Data samlet over 2 år, publisert i 2016.	Klinisk aktivitet: 1 og/eller 2. Kognitive mål: BRB-N, SDMT. Forverring i en eller flere domener av disse. Tilleggsmål: T25FW, 9HPT-Forverring ved 20% økning i disse.																

Referanse: Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. PloS one. 2016;11(7):e0158978.			Design: Pasientserie																																				
			GRADE – kvalitet Dokumentasjonsnivå																																				
																																							
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																																				
<p>Å evaluere nåværende og identifisere flere kliniske faktorer henger sammen med langtidsutfall ved RRMS, vurdert ved funksjonsstatus 10 år etter sykdomsdebut.</p>	<p>Populasjon: Data hentet fra database ved MS-klinikk i Innsbruck, ansvarlig for vest-Østerrike. Databasen inkluderer 1601 MS-pasienter. Data ble samlet inn retrospektivt ved første kontroll og videre prospektivt. 793 pasienter med RRMS med inkludert, og hadde minst 10 år med oppfølging etter sykdomsdebut.</p> <p>Hovedutfall: Primære endepunkt var EDSS-score 10 år etter sykdomsdebut. - Mild: EDSS 0-2,5 - Moderat: EDSS 3,0-5,5 - Alvorlig: EDSS > 6,0</p> <p>Statistiske metoder: Sammenligning av gruppene ved analyse av ANOVA for uavhengige «samples?» og kji-kvadrat test. Overlevelsesanalyser ble laget vha. Kaplan-Meier-estimer. Logistisk regresjonsmodeller ble brukt for å evaluere primære endepunkt mot ulike faktorer.</p>	<p>Totalt 650 RRMS og 143 SPMS. De med mild funksjonsnedsettelse etter 10 år var signifikant yngre ved diagnose enn moderat + alvorlig (27,4 vs. 29,8/32,4). Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ift. Kjønn, MS i familie, OCB i CSF, røyking.</p> <p>Hovedfunn:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">mild vs. moderate disability</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Hazard ratio (CI)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Female</td> <td>1.13 (0.62–2.05)</td> <td>0.698</td> </tr> <tr> <td>Age at manifestation of patients' first symptoms</td> <td>1.03 (0.99–1.06)</td> <td>0.130</td> </tr> <tr> <td>Pyramidal initial symptoms</td> <td>1.36 (0.74–2.49)</td> <td>0.324</td> </tr> <tr> <td>Complete remission</td> <td>0.42 (0.23–0.77)</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>Oligoclonal bands</td> <td>1.05 (0.99–1.08)</td> <td>0.647</td> </tr> <tr> <td>Number of relapses</td> <td>1.13 (1.07–1.19)</td> <td>7.0*10⁻⁶</td> </tr> <tr> <td>Secondary progression</td> <td>29.99 (13.96–64.41)</td> <td>2.8*10⁻¹⁸</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>0.76 (0.33–1.76)</td> <td>0.525</td> </tr> <tr> <td>Cognitive dysfunction</td> <td>2.48 (0.84–7.30)</td> <td>0.099</td> </tr> <tr> <td>Pregnancy^a</td> <td>0.87 (0.48–1.58)</td> <td>0.647</td> </tr> </tbody> </table> <p>Signifikante risikofaktorer for dårlig utfall: utvikling av SPMS, pyramidale symptomer ved debut, antall angrep, utvikling av depresjon og ukomplett remisjon av debutsymptomer.</p> <p>Effektstørrelse og CI: SPMS mild vs. moderat: HR 29,99 (95%CI 13,96-64,41; p <0,000). SPMS mild vs. Alvorlig: HR 503,8 (CI 160-1580, p < 0,000) Antall angrep: HR 1,13 (95% CI 1,07-1,19, p <0,000)</p>		mild vs. moderate disability			Hazard ratio (CI)	P value	Female	1.13 (0.62–2.05)	0.698	Age at manifestation of patients' first symptoms	1.03 (0.99–1.06)	0.130	Pyramidal initial symptoms	1.36 (0.74–2.49)	0.324	Complete remission	0.42 (0.23–0.77)	0.005	Oligoclonal bands	1.05 (0.99–1.08)	0.647	Number of relapses	1.13 (1.07–1.19)	7.0*10 ⁻⁶	Secondary progression	29.99 (13.96–64.41)	2.8*10 ⁻¹⁸	Depression	0.76 (0.33–1.76)	0.525	Cognitive dysfunction	2.48 (0.84–7.30)	0.099	Pregnancy ^a	0.87 (0.48–1.58)	0.647	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? <i>Ja</i> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe (seleksjonsbias)? <i>Inkluderte alle RRMS ved MS-klinikk</i> • Var inklusjonskriteriene klart definert? <i>Ja</i> • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Ja</i> • Var responsraten høy nok? <i>Frafallanalyse? Uaktuelt</i> • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene (klassifikasjonsbias)? <i>Nei, EDSS påvirkes av nevrolog som undersøker</i> • Ved sammenligning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? <i>Ja</i> • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analyse? <i>Beskrives i diskusjon</i> • Var registreringen prospektiv? <i>Delvis</i> • Var oppfølgingen lang nok? <i>Ja</i> • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene (frafalls-/oppfølgingsbias)? <i>Ja</i> • Stoler du på resultatene? <i>Ja</i> • Kan resultatene overføres til praksis? <i>Anbefaler å bestemme og monitorere faktorer og evt. Ta hensyn til ved bestemmelse av behandling</i> • Annen litteratur som støtter resultatene? <i>Ja</i> <p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrker: stort antall pasienter. Standardisert oppfølging over lang tid. Svakheter: Depresjon- og kognitiv dysfunksjonsdiagnose var klinisk basert, ikke testet hos alle. Metode for nevropsykologisk testing ble endret under observasjonsperioden. Inkluderte ikke fatigue i analyse. Mulig inter-rater-variasjon av EDSS. Store forskjeller i antall pasienter i hver gruppe, så noe usikkerhet ved sammenligning av gruppene.</p>
	mild vs. moderate disability																																						
	Hazard ratio (CI)	P value																																					
Female	1.13 (0.62–2.05)	0.698																																					
Age at manifestation of patients' first symptoms	1.03 (0.99–1.06)	0.130																																					
Pyramidal initial symptoms	1.36 (0.74–2.49)	0.324																																					
Complete remission	0.42 (0.23–0.77)	0.005																																					
Oligoclonal bands	1.05 (0.99–1.08)	0.647																																					
Number of relapses	1.13 (1.07–1.19)	7.0*10 ⁻⁶																																					
Secondary progression	29.99 (13.96–64.41)	2.8*10 ⁻¹⁸																																					
Depression	0.76 (0.33–1.76)	0.525																																					
Cognitive dysfunction	2.48 (0.84–7.30)	0.099																																					
Pregnancy ^a	0.87 (0.48–1.58)	0.647																																					
Konklusjon																																							
<p>Klinisk åpenbar kronisk depresjon og kognitiv dysfunksjon er assosiert med flere langtidsutfall ved MS. Bekreftet at graviditet ikke har negativ innvirkning. Fant positiv prediktiv verdi av komplett remisjon av initialsymptomer.</p>																																							
Land																																							
Østerrike																																							
År for datainnsamling																																							
2000-2013																																							