

Evidensrapport

Sclerosebehandlingsregisteret



rkkp

regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Evidensrapport

© RKKP 2021

Udarbejdet af:
Rolf Pringler Holm

Udgiver:
Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
Hedager 3
8200 Aarhus N

www.rkkp.dk

Version 1.0
Versionsdato: okt.2021

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Forord

Sclerosebehandlingsregistret blev oprettet af Dansk Multipel Sclerose Gruppe (DMSG) i 1996 i forbindelse med at det første interferon-beta præparat blev taget i brug til behandling af attackvis multipel sklerose. Fra starten var formålet med registret at dokumentere effekten af sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose i klinisk praksis, og registret hører i dag under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.

Som led i arbejdet med at udvikle og opdatere kvaliteten af Sclerosebehandlingsregistret er nærværende dokumentalistrapport udarbejdet i løbet af 2021. Formålet har været at klarlægge evidensgrundlaget bag de indikatorer, der har været anvendt ved udarbejdelse af rapporter fra Sclerosebehandlingsregistret. Rolf Pringler Holm, reservelæge, har været ansvarlig for udarbejdelsen af rapporten version 1.0 under vejledning af Melinda Magyari, overlæge, forskningslektor, ph.d. og daglig leder af Sclerosebehandlingsregistret.

Der er taget udgangspunkt i de indikatorer, som er anvendt i Sclerosebehandlingsregistrets årsrapport fra 01.10.2019-30.09.2020. Formålet med rapporten er at øge kvaliteten af de anvendte indikatorer, og rapportens indhold er gennemgået til udvalgmødet i Sclerosebehandlingsregistret den 15.06.2021.

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Styregruppen for Sclerosebehandlingsregistret	5
Forkortelser anvendt i denne rapport	7
Baggrund	8
Indikatoroversigt pr 15.06.21	9
Metode	10
Indikatorområde: Tidlig behandling	11
Indikatorområde: EDSS-scoring	14
Indikatorområde: MR-skanning	17
Indikatorområde: JCV antistof-test	20
Indikatoroversigt pr. 1.10 2021	22
Eksplorativ undersøgelse af PRO	23
Referencer	24

Styregruppen for Sclerosebehandlingsregistret

Formand	
Professor, overlæge, dr.med. Finn Sellebjerg	Rigshospitalet
Overlæge, ph.d. Melinda Magyari (daglig leder)	Scleroseregistret og Rigshospitalet
Professor, overlæge, dr.med. Jette Frederiksen	Glostrup Hospital
Overlæge, ph.d. Lars Storr	Roskilde Sygehus
Overlæge, speciallæge i neurologi, Ph.d Matthias Kant	Sønderborg Sygehus
Overlæge, ph.d Peter Vestergaard Rasmussen	Aarhus Universitetshospital
Overlæge, ph.d. Claudia Hilt	Aalborg Universitetshospital
Sygeplejerske og klinisk sygeplejespecialist Rie Forsberg	Rigshospitalet
Læge, ph.d studerende Rolf Pringler Holm	Rigshospitalet Evidensperson/Dokumentalist
Lasse Skovgaard	Repræsentant for Scleroseforeningen
Jette Schwartz	Patientrepræsentant
RKKP	
Klinisk epidemiolog, ph.d. Elisabeth Svensson	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
Analytisk datamanager Jakob Ravn Riis	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
Dataansvarlig myndighed	
Kvalitetskonsulent Lene Korshøj	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram

Tilstede i Odense til udviklingsmødet den 15. juni 2021:

Formand Professor, overlæge, dr.med. Finn Selleberg	Rigshospitalet
Daglig leder Overlæge, ph.d. Melinda Magyari	Scleroseregistret og Rigshospitalet
Dokumentalist Læge, ph.d.-studerende Rolf Pringler Holm	Scleroseregistret
Professor, overlæge, dr.med. Jette Frederiksen	Rigshospitalet
Overlæge, ph.d. Lars Storr	Roskilde sygehus
Overlæge, ph.d. Matthias Kant	Sønderborg Sygehus
Overlæge, ph.d. Peter Vestergaard Rasmussen	Aarhus Universitetshospital
Datamanager Hanna Joensen	Sclerosebehandlingsregistret
RKKP Klinisk epidemiologi, ph.d. Elisabeth Svensson	Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram
RKKP Analytisk datamanager Jakob Ravn Riis	Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram
Dataansvarlig myndighed Kvalitetskonsulent Lene Korshøj	Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Rie Forsberg, Rigshospitalet deltog via video

Forkortelser anvendt i denne rapport

CIS Clinical isolated syndrome

DMT Disease modifying therapy

EDSS Expanded disability status scale

HIV Human immundefektvirus

IFN beta-1a Interferon beta 1a

Ifm. I forbindelse med

JCV John Cunningham Virus

Mdr. Måneder

MR Magnetisk resonans scanning

MRC Magnetisk resonans scanning af cerebrum

MS Multipel sklerose

NTZ Natalizumab

PML Progressiv multifokal leukoencefalopati

Pba. På baggrund af

RRMS Relapse-remitting multiple sclerosis (attakvis multipel sklerose)

SPMS Sekundær progressiv multipel sklerose

Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk sygdom i centralnervesystemet. De skader, som sygdommen påfører nervevævet, medfører en risiko for forskellige neurologiske og kognitive funktionsforstyrrelser, hvilket resulterer i en sygdom med udtalt heterogenitet i sit kliniske udtryk. MS er en kronisk og fremadskridende sygdom, som ikke kan helbredes, men der findes behandlingsmuligheder, som i mange tilfælde kan bremse sygdomsudviklingen. MS forkorter i gennemsnit levetiden med 10 år, og 10 år efter sygdomsdebut er sandsynligheden for at være førtidspensioneret 50% sammenholdt med < 10% i en aldersmæssigt tilsvarende baggrundsbefolkning (RKKP, n.d.).

I Danmark er der ca. 17.300 patienter med MS, og hvert år diagnosticeres ca. 600 nye patienter med en gennemsnitsalder på 38 år (Scleroseforeningen, 2020). Incidensen af MS er over 40 år fordoblet hos kvinder, og den er svagt stigende hos mænd. Størstedelen af patienter debuterer med undertypen kaldet attakvis MS (RRMS), og flertallet af de tilgængelige medicinske behandlinger er netop rettet imod denne gruppe patienter (RKKP, n.d.). Behandlingerne nedsætter antallet af attacker med 1/3-2/3, bremser udviklingen af funktionsnedsættelse og udsætter formentlig også tidspunktet for overgang til den sekundær progressive fase (SPMS) (Dansk Neurologisk Selskab, n.d.).

Den første sygdomsmodificerende behandling til patienter med MS blev i Danmark taget i anvendelse i 1996, og i den forbindelse blev Sclerosebehandlingsregistret oprettet. Formålet med registret er at forbedre og opretholde kvalitet og sikkerhed ved sygdomsmodificerende behandling af patienter med RRMS samt bidrage til ensartede behandlingsprincipper baseret på nationale vejledninger. Derudover gør registret det muligt at opfylde indberetningspligt til myndigheder vedrørende nye behandlinger.

Behandlingskvaliteten måles i procesindikatorerne, som offentliggøres i Sclerosebehandlingsregistrets årsrapport. Indikatorerne udvælges af styregruppens medlemmer med afsæt i evidensrapporten. Det er dog vigtigt at erkende, at kvaliteten – herunder patientens oplevelse af denne – i høj grad også beror på adskillige andre faktorer, der ikke kan kvantificeres eller rapporteres.

Indikatoroversigt pr 15.06.21

Indikatoroversigt – Sclerosebehandlingsregistret

Indikatorområde	Nr.	Indikator	Standard	Indikatortype
Behandlingsstart	1a	Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb(RRMS), 6 mnd	Ikke fastsat	Proces
	1b	Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb(RRMS), 12 mnd	≥ 90%	Proces
EDSS	2	EDSS scoring ved behandlingsstart af 1. og 2. linjebehandling for behandlingsnaive patienter (+/- 4 måneder efter behandlingsstart)	≥ 90%	Proces
	3	Årlig EDSS scoring for patienter i 1. og 2. linjebehandling	≥ 90%	Proces
MR-scanning.	4a	MR-scan før start af ny 2. linjebehandling	Ikke fastsat	Proces
	4b	MR-scan efter start af ny 2. linjebehandling	Ikke fastsat	Proces
	5	Årlig MR-scanning for patienter i 2.linjebehandling	≥ 90%	Proces
JCV-antistof	6a	JCV-antistof bestemmelse før Tysabri behandlingsstart	≥ 90%	Proces
	6b	Årlig JCV-antistof bestemmelse for patienter i Tysabri behandling	≥ 90%	Proces

På side 22 vises den opdaterede indikatoroversigt udviklet efter evidensgennemgang, gældende fra 01.10.21.

Metode

Rapporten har taget udgangspunkt i de gældende indikatorer på udviklingsmødet 15.06.21. Videre er rapporten er udarbejdet med udgangspunkt i nationale og internationale kliniske retningslinjer samt videnskabelige artikler fundet via søgning i PubMed ved hjælp af relevante søgeord, som relaterer sig til de forskellige indikatorer. Ydermere er der suppleret med relevante kilder, som er fundet ved gennemgang af referencelister fra de fremsøgte artikler. Til sidst er der anvendte kilder i form af relevante hjemmesider, som indeholder bl.a. produktspecifikationer fra producenten.

Indikatorområde: Tidlig behandling

Medicinsk behandling af patienter med multipel sklerose (MS) spiller en central rolle i forsøget på at bremse sygdomsudviklingen således, at både antallet af attacker og den kumulerede irreversible funktionsnedsættelse mindskes. Gruppen af anvendte lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose (RRMS) består af forskellige sygdomsmodificerede præparater (DMT), som via forskellige mekanismer hæmmer immunforsvarets skadelige overaktivitet i CNS. Behandlingen er således ikke helbredende, hvorfor tidlig start af behandling er afgørende for at få det fulde udbytte af effekten. Det hidtil største studie, som har undersøgt langtidseffekterne af tidlig behandlingsstart, har inkluderet 11.871 patienter med attackvis MS fra fem forskellige nationale registre herunder fra Danmark (Iaffaldano et al., 2021). Kohorten har en median opfølgningstid på 13,2 år og en median kumulativ DMT-eksponeringstid er på 10,5 år. Studiet konkluderer, at tidlig behandlingsstart er forbundet med en mindre risiko for blivende funktionsnedsættelse defineret som confirmed disability worsening efter hhv. 3 og 12 måneder samt irreversibel Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4 og 6.

Et studie, som har anvendt data fra Sclerosebehandlingsregisteret udført på 3.795 danske patienter, fandt ligeledes en sammenhæng imellem tidlig behandlingsstart og en reduceret risiko for at nå den kliniske milepæl EDSS score 6. Derudover så forfatterne en tendens til, at sen behandlingsstart (i studiet defineret som 2-8 år efter sygdomsdebut) var forbundet med kortere tid til død (Chalmer et al., 2018). Et svensk registerstudie fandt ligeledes en øget risiko for funktionstab ved senere opstart af behandling, og risikoen for at nå EDSS 4 steg med 7,4 % for hvert år der gik fra sygdomsdebut til behandlingsstart (Kavaliunas et al., 2017).

Effekten ved tidlig behandlingsstart er også undersøgt i en opfølgning på et ældre randomiseret klinisk studie, hvor man undersøgte effekten af IFN beta-1a i en studiepopulation på 560 patienter med RRMS. Den oprindelige placebo-gruppe blev sat i behandling efter 2 år, hvorfor man både havde en tidlig og en sen behandlingsgruppe. Ved opfølgning efter 8 år blev der fundet mindre EDSS-stigninger, årlig attack-rate og T2-sygdomsbyrde på MR scanning af hjernen hos patienterne, som havde startet tidlig behandling sammenlignet med patienter, som først startede behandling efter to år (L. Kappos, Traboulsee, et al., 2006).

En række ældre kliniske studier har indirekte undersøgt effekten af tidlig behandling ved at undersøge effekten af DMT til patienter med Clinical Isolated Syndrome (CIS). Studierne viste en lavere konverteringsrate fra CIS til klinisk defineret MS samt længere tid til andet attack hos de patienter, som blev opstartet i behandling. Opfølgningerne fandt sted efter mellem 2-11 år (L. Kappos, Polman, et al., 2006), (Ludwig Kappos et al., 2016), (Goodin, 2006), (Kinkel et al., 2012), (Comi et al., 2013) og (Tintore et al., 2015).

To studier har også undersøgt effekten af DMT hos pædiatriske patienter. Det ene er et stort multinationalt registerstudie med data fra iMedWeb registry og MSBase, som dermed bl.a. inkluderer data fra danske patienter. Her har forskerne undersøgt data fra 770 pædiatriske patienter med CIS, som blev fulgt i mindst 10 år. Resultaterne viste, at behandlingen nedsatte risikoen for at få 2. kliniske attack, og at DMT var den mest beskyttende af de undersøgte faktorer (Iaffaldano et al., 2017). Det andet studie fra Det Danske Scleroseregister er af nyere dato og har undersøgt en dansk kohorte bestående af 291 patienter, som har haft MS-debut før 18-årsalderen. Forskerne fandt frem til, at sen behandlingsstart (defineret som >2 år efter debut) var forbundet med kortere tid til EDSS 4 samt blivende handicap, hvorfor de konkluderede, at studiet taler for tidlig behandlingsstart (Kopp et al., 2020). Et svensk registerstudie konkluderede, at tidlig behandling af patienter med MS var associeret med en signifikant lavere risiko for at opnå invalidepension (Landfeldt et al., 2018).

De forskellige ovenstående studier har hver deres begrænsninger, men de peger alle (inkl. studierne med danske patienter) i retning af, at tidlig behandling (selvom dette er defineret meget forskelligt) har positive langsigtede effekter for patienterne ved at bremse udviklingen af kumuleret handicap og dertilhørende funktionsnedsættelse. Der nævnes ingen konkrete anbefalinger vedrørende tidspunkt for behandlingsstart i den danske neurologiske Nationale Behandlingsvejledning (Dansk Neurologisk Selskab, n.d.).

Konklusion og anbefaling:

Patienter diagnosticeret med RRMS bør hurtigst muligt opstarte forebyggende behandling efter forudgående relevante undersøgelser.

Indikator 1a og 1b definition pr 15.06.21:

1a: Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb (RRMS), 6 mdr.

1b: Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb (RRMS), 12 mdr.

Fremadrettet (pr. den 1/10 2021) indikator 1:

1: Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med attackvis forløb (RRMS), 6 mdr.

Standard: >90 %

Indikatortype: Proces

Indikatorområde: EDSS-scoring

Expanded disability status scale (EDSS) er et vigtigt redskab, som bruges i klinikken til at give et overordnet indtryk af patientens aktuelle funktionsniveau. EDSS tager højde for graden af funktionsnedsættelse relateret til flere forskellige neurologiske domæner, og EDSS er den mest anvendte funktionsskala indenfor MS både i klinikken og ifm. forskningen (van Munster & Uitdehaag, 2017). Gentagne målinger giver et billede af patientens sygdomsudvikling, og derfor er monitorering af EDSS vigtigt for bl.a. at kunne opdage begyndende progression, som diagnosticeres retrospektivt (Lublin et al., 2020). Ydermere fungerer EDSS som et redskab i vurderingen af behandlingseffekt, hvilket har afgørende betydning for den fremadrettede behandlingsstrategi. I den nyeste opdatering af de diagnostiske kriterier for MS, McDonald 2017, anbefales det, at sygdomsaktivitet vurderes årligt (Lublin et al., 2020). I forskningsøjemed er det vigtigt at have ensartede målemetoder, da det muliggør sammenligninger af resultater. Internationalt er EDSS det mest anvendte måleredskab for funktionsnedsættelse indenfor MS-forskning, hvorfor regelmæssige EDSS-målinger er afgørende for, at vi kan vurdere sygdomsudviklingen i både kliniske og forskningsmæssige sammenhænge.

Der er visse begrænsninger ved EDSS, og et tilbagevendende kritikpunkt er, at EDSS-scoren påvirkes relativt meget af gangfunktionen sammenlignet med f.eks. kognitive deficit, som vægter mindre i den samlede score. Derudover er EDSS ikke en lineær skala (van Munster & Uitdehaag, 2017), hvilket udtrykkes ved, at der skal mindre funktionsnedsættelser til at medføre en ændring i scoren i den nedre del af skalaen, hvorimod der kræves større ændringer i funktionsniveauet for at opnå en ændring i den øvre ende af skalaen (Zurawski et al., 2019). Dette har særlig indflydelse ifm. tolkning af forskningsresultater, men det har også betydning for patienternes forståelse af deres egen situation. En anden vigtig begrænsning ved brugen af EDSS er den høje intra- og inter-observatørvariation, som bl.a. kan tilskrives den subjektive natur af den neurologiske undersøgelse, som særligt har betydning for scoren i den lave ende af skalaen (van Munster & Uitdehaag, 2017).

Den danske neurologiske Nationale Behandlingsvejledning kommer ikke med en overordnet anbefaling omkring, hvornår eller hvor hyppigt EDSS-målinger bør udføres, men ifm. ocrelizumab- og INF-behandling anbefales EDSS-målinger ved behandlingsstart, efter tre og seks måneder efterfulgt af målinger hver 6. måned (NNBV, n.d.). Medicinrådet har en lignende anbefaling vedrørende 2.linjebehandling, som gælder ved opstart eller skift af behandling – ved 1.linje behandling kan patienter

ifølge anbefalingen overgå til årlige kontroller efter 2 år, hvis de har et ukompliceret forløb (Medicinrådet, 2019). ECTRIMS guidelines har ingen anbefalinger vedrørende intervallet imellem udførelsen af EDSS-målinger (Montalban et al., 2018).

Konklusion og anbefaling:

Der anbefales EDSS-scoring ifm. behandlingsstart, efter 6 mdr. (rebaseline), efter 12 mdr. og herefter årligt (dvs 24 mnd , 36 mnd, osv ...)

Indikator 2 og 3 definition pr 15.06.21:

2: EDSS-scoring ved behandlingsstart af 1. og 2. linjebehandling for behandlingsnaive patienter (+/- 4 måneder efter behandlingsstart)

3: Årlig EDSS-scoring for patienter i 1. og 2. linjebehandling

Fremadrettede (pr den 1/10 2021) indikatorer (figur 1):

2a: EDSS-score før behandlingsstart af sygdomsmodificerende præparater for behandlingsnaive RRMS patienter (perioden fra 180 dage før behandlingsstart til 30 dage efter)

2b: EDSS-score efter behandlingsstart (rebaseline) af sygdomsmodificerende præparater for behandlingsnaive RRMS patienter i perioden fra 31 dage efter behandlingsstart til 240 dage efter.

3: Årlig EDSS-score for RRMS patienter i sygdomsmodificerende behandling (for patienter i behandling over 12 måneder)

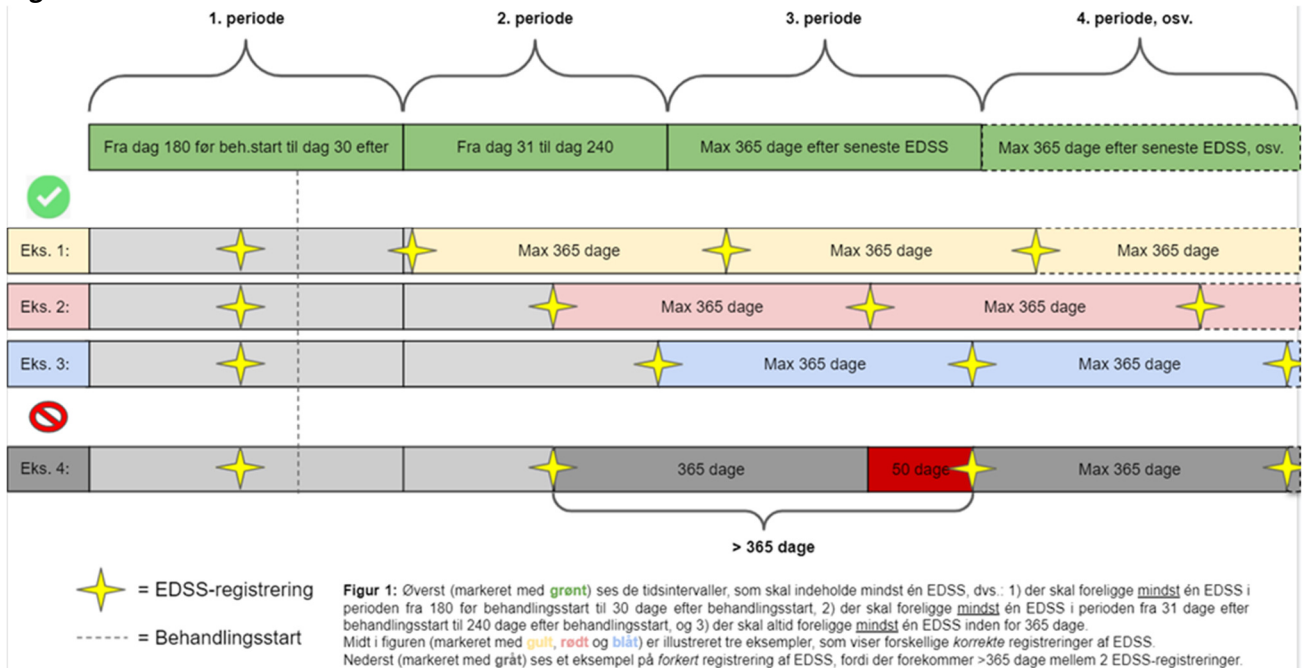
Standard:

2a+b: Standard fastsættes først efter første opgørelse.

3: >90 %

Indikatortype: Proces

Figur 1:



Indikatorområde: MR-skanning

MR-skanning er den foretrukne parakliniske undersøgelse ifm. diagnosticering og monitorering af patienter med multipel sklerose – særligt T2-vægtede og kontrastopladende T1-vægtede sekvenser er velegnede til at visualisere både akut og aktiv inflammation samt subklinisk sygdomsprogression (Wattjes et al., 2015) + (Sormani et al., 2011) + (Barkhof et al., 2012) + (Cook et al., 2012). Den inflammatoriske natur af MS har over tid også en negativ indvirkning på hjernens volumen og menes at kunne være en god prædikator for langsigtet funktionsnedsættelse, selvom hjernevolumen også påvirkes af mange andre faktorer (De Stefano et al., 2014) + (Wattjes et al., 2015) + (Gasperini et al., 2019). Når man definerer sygdomsgennembrud, sidestilles klinisk aktivitet i form af attacker med radiologisk sygdomsgennembrud repræsenteret ved aktivitet på MR-skanninger (Sormani et al., 2009). MR spiller således en vigtig rolle som supplement til den kliniske undersøgelse ifm. faste kontroller, da aktivitet på MR-skanninger kan forekomme uden kliniske symptomer og dermed få afgørende betydning for valg af videre behandlingsstrategi (Wattjes et al., 2015).

MR af neuroaksen (cerebrum + medulla totalis) bør være en del af det diagnostiske patientforløb, inden en patient gives diagnosen MS (nNBV, 2017), men til løbende faste kontroller/sygdomsmonitorering anbefales ikke MR af hele neuroaksen, medmindre der er tale om bestemte kliniske situationer med f.eks. uafklarede symptomer fra medulla spinalis (Wattjes et al., 2015). Derimod anvende normalt kun MR af cerebrum til faste kontroller (Montalban et al., 2018). Denne anbefaling bygger bl.a. på et ældre studie, som viste, at MRC fangede 90 % af aktive læsioner hos patienter med RRMS (Thorpe et al., 1996), og efterfølgende er MR-teknologien kun blevet bedre.

Der findes ingen studier, der har undersøgt værdien (ift. behandlingsrespons og sikkerhed) af forskellige tidsintervaller imellem rutine kontrol-MR-skanninger (Montalban et al., 2018), hvorfor det er svært/umuligt at fastsætte rammerne for det optimale kontrol forløb. Det er vist, at der kan ses aktivitet på MRC efter opstart af behandling, hvorfor vurderingen af en given behandlingseffekt bør tage højde for præparatets farmakodynamik (Gasperini et al., 2019). Studier, der har anvendt MR-data til at beskrive behandlingseffekten af forskellige typer DMT, har typisk brugt MR-data fra 6-12 mdr. efter behandlingsstart og sammenlignet med en baseline skanning fra før behandlingsstart (Montalban et al., 2018). Dette taler for, at der ikke udføres kontrolskanninger med for korte intervaller.

ECTRIMS guidelines anbefaler, at behandlingseffekten af DMT vurderet vha. MR-data bør forudsætte en reference-skanning/baseline-skanning indenfor 6 mdr. af behandlingsstart, som sammenlignes med en ny MR-skanning foretaget typisk 12 mdr. efter behandlingsstart (Montalban et al., 2018). Lublin et al. anbefaler generelt årlige MR-skanninger til vurdering af sygdomsaktivitet (Lublin et al., 2020). Den danske nationale behandlingsvejledning anbefaler årlig kontrol MR ved brug af DMT (nNBV, 2017). Medicinrådets fagudvalg anbefaler MR-scanning som standard 1 gang om året for patienter i både første- og andenlinjebehandling (Medicinrådet, 2019).

Grundet manglende evidens anbefaler ECTRIMS guidelines på baggrund af en konsensusbeslutning, at patienter i behandling med DMT bør få foretaget en MRC hvert år, hvis de er i lav risiko for PML, og hyppigere skanninger (MRC hver 3-6 mdr.) ved høj risiko for PML (defineret som positiv JCV og natalizumab-behandlede over 18 mdr.).

Konklusion og anbefaling:

Det anbefales, at der udføres en MR-skanning af cerebrum ifm. behandlingsstart, en rebaseline MR-skanning af neuroaksen 6 måneder efter behandlingsstart og herefter årlige kontrolskanninger for at følge den radiologiske sygdomsaktivitet.

Perspektivering:

Fremadrettet ønskes en indikator, som måler på sygdomsaktiviteten hos patienterne. Det blev drøftet på styregruppemødet i Sclerosebehandlingsregistret den 15. juni 2021 om der skulle fastsættes en kvalitetsindikator, som målte antallet af kliniske attackker. En stor udfordring ved en sådan indikator vil være, at ingen kliniske attackker både kan være et udtryk for god sygdomskontrol og/eller manglende registrering af attackker i Compos. Derfor blev det i stedet besluttet at bruge aktivitet på MR-skanninger som indikator for sygdomskontrol, da MR-aktivitet er at sidestille med kliniske attackker (Sormani et al., 2009), og det hermed vil være synligt om der mangler indtastning af data, som påvirker resultatet. Fremadrettet vil vi undersøge, hvor stor en andel af patienter der er uden aktivitet på deres sidste MR-skanning ved sammenligning med en forudgående skanning. Styregruppens målsætning er, at dette skal blive en resultatindikator på sigt.

Indikatorer 4 (a+b) og 5 definition pr 15.06.21:

4a: MR-skanning før opstart af ny 2. linjebehandling for patienter med RRMS

4b: MR-skanning efter opstart af ny 2. linjebehandling for patienter med RRMS

5: Årlig MR-skanning af patienter i 2. linjebehandling for patienter med RRMS

Fremadrettede (pr. den 1/10 2021) indikatorer:

4: MR-skanning efter start/behandlingsskrift af sygdomsmodificerende behandling (imellem 30-240 dage efter behandlingsstart) hos alle patienter med RRMS.

5: Årlig MR –skanning for alle patienter med RRMS (mindst 12 mnd. i samme behandling op til 5 år).

6: Andel af RRMS patienter med ingen radiologisk forandring efter baseline MR og årlig MR

Standard:

Standarden fastsættes efter første opgørelse.

Indikatorstype:

Proces (4,5),

Resultat (6)

Indikatorområde: JCV antistof-test

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en sjælden, men alvorlig sygdom i centralnervesystemets støtteceller, der kan optræde efter en reaktivering af den opportunistiske John Cunningham Virus (JCV) (McGuigan et al., 2016), (Kinner et al., 2021). PML var tidligere primært relateret til human immundefektvirus (HIV) infektioner og blodkræft (leukæmi og lymfom), men PML ses også hos organtransplanterede og reumatologiske patienter med immunsuppression (McGuigan et al., 2016). PML forekommer imidlertid også som en bivirkning under behandling med natalizumab (NTZ), en α 4-integrin-hæmmer til behandling af attakvis multiple sklerose (RRMS) (Polman et al., 2006), (Langer-Gould et al., 2005), (Métivier et al., 2013), (Boster et al., 2013). Hyppigheden af NTZ-PML angives til omkring 4 pr. 1.000 NTZ-behandlede patienter (4,17 pr. 1000 (Kinner et al., 2021) og 4, 19/1000 (Ho et al., 2017)). Risikoen for NTZ-PML påvirkes dog af en række faktorer som anti-JCV antistof-niveauet, længden af NTZ-behandlingsvarigheden og tidligere immunsupprimerende behandling: intervallet angives til 1/10.000-7/1.000 (Biogen, 2020) og 1/100.000-28/1.000 (Ho et al., 2017).

Forekomsten af anti-JCV antistoffer hos patienter med MS varierer mellem forskellige lande, men to store internationale studier har begge fundet en gennemsnitlig prævalens på ca. 57 % (Bozic et al., 2014) og (Olsson et al., 2013), og i det ene studie opgøres prævalensen i Danmark til 52,6 % (Olsson et al., 2013). Undersøgelser har identificeret en prævalens på 99-100 % for anti-JCV antistof-positivitet hos NTZ-behandlede patienter, som udviklede PML (McGuigan et al., 2016) + (Ho et al., 2017), hvilket bekræfter, at tilstedeværelsen af JCV er en forudsætning for at udvikle PML.

Der findes ingen antiviral terapi til behandling af PML, hvorfor tidlig diagnostik er afgørende for at kunne afbryde NTZ-behandlingen rettidigt og dermed opnå en positiv indflydelse på NTZ-PML-overlevelsen (Kinner et al., 2021).

Der findes små variationer i anbefalingerne af, hvor hyppigt patienter i NTZ-behandling bør testes for anti-JCV-antistoffer. Grundet sparsom evidens på området blev der udarbejdet en anbefaling pba. en konsensusbeslutning, som siger, at patienter bør testes inden opstart af behandling samt efter 12 måneder. Herefter skulle patienterne testes hver 6. mdr., hvis de var antistof-negative eller havde et lavt antistof-indeks (indeks ≤ 1.5) (McGuigan et al., 2016). Den danske neurologiske Nationale Behandlingsvejledning anbefaler monitorering med JCV-antistof test hver 6. måned (nNBV, 2017).

Rationalet bag gentagne test er, at anti-JCV-antistof-negative patienter stadig kan have risiko for udvikling af PML af grunde, som f.eks. en nyerhvervet JCV-infektion, svingende antistofstatus eller et falsk negativt testresultat – sidstnævnte forekommer i ca. 3 % af tilfældene (Biogen, 2020) + (Lægemiddelstyrelsen, n.d.) + (Ho et al., 2017). Forskellige undersøgelser har fundet en årlig konverteringsrate på mellem 6-16 % årligt (Lægemiddelstyrelsen, n.d.), men et studie fra 2019 tyder på, at JCV-antistof-status ikke skifter så hyppigt, som tidligere antaget, selvom forfatterne ikke kan fastsætte et optimalt tidsinterval mellem test (Auer et al., 2019).

Konklusion og anbefaling:

Der anbefales JCV-antistof bestemmelse ifm. behandlingsstart samt årligt herefter.

Indikatorer 6a og 6b definition pr 15.06.21:

6a: JCV-antistof bestemmelse før Tysabri behandlingsstart.

6b: Årlig JCV-antistof bestemmelse for patienter i Tysabri behandling.

Fremadrettede (pr. den 1/10 2021) indikatorer:

6: JCV-antistof bestemmelse +/- 180 dage fra behandlingsstart hos patienter i Tysabri behandling.

Standard:

>90 %

Indikatorstype:

Proces

Indikatoroversigt pr. 1.10 2021

Indikatorområde	Nr	Indikator	Standard	Indikatortype
Behandlingsstart	1	Behandlingsstart for nydiagnosticerede patienter med atakvis forløb (RRMS), 6 mdr.	≥ 90%	Proces
EDSS	2a	EDSS-scoring før behandlingsstart af sygdomsmodificerende præparater for behandlingsnaive RRMS patienter (180 dage før til 30 dage efter behandlingsstart)	Ikke fastsat	Proces
	2b	EDSS-scoring efter behandlingsstart af sygdomsmodificerende præparater for behandlingsnaive RRMS patienter (31 dage til 240 dage efter behandlingsstart)	Ikke fastsat	Proces
	3	Årlig EDSS-scoring for alle patienter i sygdomsmodificerende behandling	≥ 90%	Proces
MR-scanning	4	MR-scanning efter start/behandlingsskift af sygdomsmodificerende behandling for RRMS patienter	Ikke fastsat	Proces
	5	Årlig MR-scanning for RRMS patienter (mindst 12 mdr. i samme behandling op til 5 år)	Ikke fastsat	Proces
	6	Andel af RRMS patienter med ingen radiologisk forandring efter baseline MR og årlig MR	Ikke fastsat	Resultat
JCV-antistof	7	JCV-antistof bestemmelse før Tysabri behandlingsstart	≥ 90%	Proces

Eksplorativ undersøgelse af PRO

Patient Reported Outcomes (PRO) er et redskab, der er kommet stigende interesse for i MS-forskning og -praksis, fordi PRO muliggør en systematisk indsamling af patientens perspektiver vedrørende symptomer, funktionsniveau, helbredsstatus og sundhedsrelateret livskvalitet (Conway et al., 2021) + (D'Amico et al., 2019). Denne type monitorering kan således også være med til at underbygge den patientcentrede tilgang, som spiller en central rolle i et moderne sundhedsvæsen, idet PRO kan anvendes som et supplerende kommunikativt redskab for klinikerne i mødet med patienten. PRO kan bibringe vigtige kliniske informationer om patienter med MS. PRO har en høj sensitivitet, når det kommer til detektion af anfald samt relateret påvirkning af livskvaliteten (Healy et al., 2012), og der er fundet overensstemmelse mellem selvrapporteret træthed og objektiv performance (Cehelyk et al., 2019). Derudover kan patienter med progressive sygdomsforløb eller fremskreden sygdom have særlig gavn af PRO, da mange af deres påvirkede funktioner ikke giver udslag på Expanded Disability Status Scale (EDSS), som ellers bruges til at følge patienterne.

PRO bliver formodentlig en hjørnesteen i fremtidens regelmæssige kliniske kontroller ifm. behandlingen af danske patienter med MS, selvom alder, kognitivt funktionsniveau og grad af handicap må forventes at påvirke tilslutningen, ligesom sygdomsstadie og fænotype muligvis også spiller en rolle. Derudover har udformningen af PRO-modulet, brugervenligheden og introduktionen til det nye arbejdsredskab betydning for kvaliteten af de indtastede data (Ploughman et al., 2010).

I Danmark har man valgt en integreret online løsning til at indsamle PRO, som via et personaliseret login giver patienter med MS mulighed for at bidrage med ny værdifuld data. I dag bruges PRO allerede i evalueringen af medicinske behandlinger (Cascione et al., 2013) + (Rudick et al., 2007), og i fremtiden forventes PRO fra danske patienter at kunne indgå i forskning, som i sidste ende vil give en større forståelse af MS og bedre forhold for patienterne.

Der findes aktuelt ingen officielle anbefalinger eller vejledninger omkring, hvordan PRO skal anvendes eller hvor ofte, men da den seneste revision af den kliniske definition af MS tager udgangspunkt i på en årlig vurdering af sygdomsaktivitet, vil det være oplagt at sætte dette som et minimum (Lublin et al., 2020).

Referencer

- Auer, M., Hegen, H., Sellner, J., Oppermann, K., Bsteh, G., Di Pauli, F., Berger, T., & Deisenhammer, F. (2019). Conversion and reversion of anti-John Cunningham virus antibody serostatus: A prospective study. *Brain and Behavior*, *9*(7), 1–6. <https://doi.org/10.1002/brb3.1332>
- Barkhof, F., Simon, J. H., Fazekas, F., Rovaris, M., Kappos, L., de Stefano, N., Polman, C. H., Petkau, J., Radue, E. W., Sormani, M. P., Li, D. K., O'Connor, P., Montalban, X., Miller, D. H., & Filippi, M. (2012). MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials. *Nature Reviews Neurology*, *8*(1), 13–21. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.190>
- Biogen. (2020). *Biogen MedInfo*: <https://medinfo.biogen.com>, release date: June 22, 2020. https://d3vf9v7xrpvtln.cloudfront.net/50b0bd83-052a-4030-924d-600a1324bcee/9eedb9b8-9ae2-43a5-b8b9-e44d7151352d/9eedb9b8-9ae2-43a5-b8b9-e44d7151352d_viewable_rendition__v.pdf
- Boster, A. L., Nicholas, J. A., Topalli, I., Kisanuki, Y. Y., Pei, W., Morgan-Followell, B., Kirsch, C. F., Racke, M. K., & Pitt, D. (2013). Lessons Learned From Fatal Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab. *JAMA Neurology*, *70*(3), 398. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1960>
- Bozic, C., Subramanyam, M., Richman, S., Plavina, T., Zhang, A., & Ticho, B. (2014). Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology*, *21*(2), 299–304. <https://doi.org/10.1111/ene.12304>
- Cascione, M., Wynn, D., Barbato, L. M., Pestreich, L., Schofield, L., & McCague, K. (2013). Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis: EPOC study rationale and design. *Journal of Medical Economics*, *16*(7), 859–865. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.802239>
- Cehelyk, E. K., Harvey, D. Y., Grubb, M. L., Jaleel, R., El-Sibai, M. S., Markowitz, C. E., Berger, J. R., Hamilton, R. H., & Chahin, S. (2019). Uncovering the association between fatigue and fatigability in multiple sclerosis using cognitive control. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *27*(1), 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.112>
- Chalmer, T. A., Baggesen, L. M., Nørgaard, M., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sorensen, P. S., & Danish Multiple Sclerosis Group. (2018). Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *European Journal of Neurology*, *25*(10), 1262–e110. <https://doi.org/10.1111/ene.13692>
- Comi, G., Martinelli, V., Rodegher, M., Moidola, L., Leocani, L., Bajenaru, O., Carra, A., Elovaara, I., Fazekas, F., Hartung, H. P., Hillert, J., King, J., Komoly, S., Lubetzki, C., Montalban, X., Myhr, K. M., Preziosa, P., Ravnborg, M., Rieckmann, P., ... Filippi, M. (2013). Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(8), 1074–1083. <https://doi.org/10.1177/1352458512469695>
- Conway, D. S., Thompson, N. R., Meng, X., Johnson, K., & Fox, R. J. (2021). Patient reported outcomes and performance metrics at diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *27*(5), 742–754. <https://doi.org/10.1177/1352458520936214>
- Cook, S. D., Dhib-Jalbut, S., Dowling, P., Durelli, L., Ford, C., Giovannoni, G., Halper, J., Harris, C., Herbert, J., Li, D., Lincoln, J. A., Lisak, R., Lublin, F. D., Lucchinetti, C. F., Moore, W., Naismith, R. T., Oehninger, C., Simo, J., & Sormani, M. P. (2012). Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course. *International Journal of MS Care*, *14*(3), 105–114. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.3.105>
- D'Amico, E., Haase, R., & Ziemssen, T. (2019). Review: Patient-reported outcomes in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *33*(December 2018), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.019>
- Dansk Neurologisk Selskab. (n.d.). *nNBV*. Retrieved June 3, 2021, from <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/>
- De Stefano, N., Airas, L., Grigoriadis, N., Mattle, H. P., O'Riordan, J., Oreja-Guevara, C., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2014). Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, *28*(2), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0140-z>
- Gasparini, C., Prosperini, L., Tintoré, M., Sormani, M. P., Filippi, M., Rio, J., Palace, J., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., Barkhof, F., Sastre-Garriga, J., Vrenken, H., Frederiksen, J. L., Yousry, T. A., Enzinger, C., Rovira, A., Kappos, L., Pozzilli, C., Montalban, X., & De Stefano, N. (2019). Unraveling treatment response in multiple sclerosis.

- Neurology*, 92(4), 180–192. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006810>
- Goodin, D. S. (2006). IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 67(6), 1104; author reply 1104-5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000240402.04846.6d>
- Healy, B. C., Degano, I. R., Schreck, A., Rintell, D., Weiner, H., Chitnis, T., & Glanz, B. I. (2012). The impact of a recent relapse on patient-reported outcomes in subjects with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*, 21(10), 1677–1684. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0108-0>
- Ho, P.-R., Koendgen, H., Campbell, N., Haddock, B., Richman, S., & Chang, I. (2017). Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet Neurology*, 16(11), 925–933. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30282-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30282-X)
- Iaffaldano, P., Lucisano, G., Butzkueven, H., Hillert, J., Hyde, R., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Pellegrini, F., Spelman, T., Sørensen, P. S., Vukusic, S., & Trojano, M. (2021). Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network. *Multiple Sclerosis Journal*, 13524585211010128. <https://doi.org/10.1177/13524585211010128>
- Iaffaldano, P., Simone, M., Lucisano, G., Ghezzi, A., Coniglio, G., Brescia Morra, V., Salemi, G., Patti, F., Lugaresi, A., Izquierdo, G., Bergamaschi, R., Cabrera-Gomez, J. A., Pozzilli, C., Millefiorini, E., Alroughani, R., Boz, C., Pucci, E., Zimatore, G. B., Sola, P., ... Grand'Maison, F. (2017). Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Annals of Neurology*, 81(5), 729–739. <https://doi.org/10.1002/ana.24938>
- Kappos, L., Polman, C. H., Freedman, M. S., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalban, X., Barkhof, F., Bauer, L., Jakobs, P., Pohl, C., & Sandbrink, R. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(7), 1242–1249. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>
- Kappos, L., Traboulsee, A., Constantinescu, C., Erälina, J.-P., Forrestal, F., Jongen, P., Pollard, J., Sandberg-Wollheim, M., Sindic, C., Stubinski, B., Uitdehaag, B., & Li, D. (2006). Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 67(6), 944–953. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce>
- Kappos, Ludwig, Edan, G., Freedman, M. S., Montalbán, X., Hartung, H.-P., Hemmer, B., Fox, E. J., Barkhof, F., Schippling, S., Schulze, A., Pleimes, D., Pohl, C., Sandbrink, R., Suarez, G., Wicklein, E.-M., & BENEFIT Study Group. (2016). The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, 87(10), 978–987. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003078>
- Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A. K., Beiki, O., Glaser, A., & Hillert, J. (2017). Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1233–1240. <https://doi.org/10.1177/1352458516675039>
- Kinkel, R. P., Dontchev, M., Kollman, C., Skaramagas, T. T., O'Connor, P. W., Simon, J. H., & Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance Investigators. (2012). Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurol. *Archives of Neurology*, 69(2), 183–190. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1426>
- Kinner, M., Prehn, C., Schneider, R., Schroeder, C., Kolb, E., Gold, R., Hoepner, R., & Chan, A. (2021). Course of neuropsychological impairment during natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *European Journal of Neurology*, 28(3), 921–927. <https://doi.org/10.1111/ene.14604>
- Kopp, T. I., Blinkenberg, M., Petersen, T., Sorensen, P. S., & Magyari, M. (2020). Long term effect of delayed treatment on disability in patients with paediatric onset multiple sclerosis: A prospective Danish cohort study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 40(December 2019), 101956. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101956>
- Lægemedelstyrelsen. (n.d.). *Indlægsseddel: Tysabri*. Retrieved June 2, 2021, from <https://www.indlaegssedler.dk/resource/media/4f7e9068-6f21-4fb6-9bb0-00d69594d5f3>
- Landfeldt, E., Castelo-Branco, A., Svedbom, A., Löfroth, E., Kavaliunas, A., & Hillert, J. (2018). The long-term impact of early treatment of multiple sclerosis on the risk of disability pension. *Journal of Neurology*, 265(3), 701–707. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8764-4>
- Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., Bollen, A. W., & Pelletier, D. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *The New England Journal of Medicine*, 353(4), 375–381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051847>

- Lublin, F. D., Coetzee, T., Cohen, J. A., Marrie, R. A., & Thompson, A. J. (2020). The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis. *Neurology*, 94(24), 1088–1092. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009636>
- McGuigan, C., Craner, M., Guadagno, J., Kapoor, R., Mazibrada, G., Molyneux, P., Nicholas, R., Palace, J., Pearson, O. R., Rog, D., & Young, C. A. (2016). Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(2), 117–125. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>
- Medicinrådet. (2019). *Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose*. www.medicinraadet.dk
- Métivier, D., Arnaud, F.-X., Dutasta, F., Nguema, B., Teriitehau, C., Berets, O., Baccialone, J., & Potet, J. (2013). Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient treated with natalizumab presenting progressive multifocal leukoencephalopathy. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(1), 101–103. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.10.004>
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25(2), 215–237. <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
- nNBV. (2017). *Natalizumab-behandling af MS*. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/natalizumab-behandling-af-ms/>
- NNBV. (n.d.). nNBV. Retrieved June 10, 2021, from <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/>
- Olsson, T., Achiron, A., Alfredsson, L., Berger, T., Brassat, D., Chan, A., Comi, G., Eraksoy, M., Hegen, H., Hillert, J., Jensen, P. E. H., Moiola, L., Myhr, K.-M., Oturai, A., Schippling, S., Siva, A., Sorensen, P. S., Trampe, A.-K., Weber, T., ... Buck, D. (2013). Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(11), 1533–1538. <https://doi.org/10.1177/1352458513477925>
- Ploughman, M., Austin, M., Stefanelli, M., & Godwin, M. (2010). Applying cognitive debriefing to pre-test patient-reported outcomes in older people with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*, 19(4), 483–487. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9602-z>
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & AFFIRM Investigators. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354(9), 899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- RKKP. (n.d.). *Om databasen - RKKP*. Retrieved September 28, 2021, from <https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/sklerosebehandlingsregistret/om-databasen/>
- RKKP. (2021). *Styregruppemedlemmer*. https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/sklerosebehandlingsregistret/ny_sklerose/styregruppe_sklerose_februar2021_til_hjemmesiden.pdf
- Rudick, R. A., Miller, D., Hass, S., Hutchinson, M., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Giovannoni, G., Havrdova, E., Kappos, L., Lublin, F. D., Miller, D. H., O'Connor, P. W., Phillips, J. T., Polman, C. H., Radue, E.-W., Stuart, W. H., Wajgt, A., Weinstock-Guttman, B., ... Panzara, M. A. (2007). Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology*, 62(4), 335–346. <https://doi.org/10.1002/ana.21163>
- Scleroseforeningen. (2020). *Scleroseforeningens årsrapport 2020*. [https://www.scleroseforeningen.dk/sites/default/files/2021-06/Årsrapport 2020_0.pdf](https://www.scleroseforeningen.dk/sites/default/files/2021-06/Årsrapport%2020_0.pdf)
- Sormani, M. P., Bonzano, L., Roccatagliata, L., Cutter, G. R., Mancardi, G. L., & Bruzzi, P. (2009). Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analytic approach. *Annals of Neurology*, 65(3), 268–275. <https://doi.org/10.1002/ana.21606>
- Sormani, M. P., Stubinski, B., Cornelisse, P., Rocak, S., Li, D., & De Stefano, N. (2011). Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(5), 541–549. <https://doi.org/10.1177/1352458510391837>
- Thorpe, J. W., Kidd, D., Moseley, I. F., Kendall, B. E., Thompson, A. J., MacManus, D. G., McDonald, W. I., & Miller, D. H. (1996). Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 46(2), 373–378. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.373>
- Tintore, M., Rovira, À., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M. J., Negrotto, L., Galán, I., Vidal-Jordana, A., Castilló, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing

- multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 7), 1863–1874. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
- van Munster, C. E. P., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 31(3), 217–236. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0412-5>
- Wattjes, M. P., Rovira, À., Miller, D., Yousry, T. A., Sormani, M. P., de Stefano, M. P., Tintoré, M., Auger, C., Tur, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Fazekas, F., Kappos, L., Polman, C., Frederik Barkhof, Xavier Montalban, & MAGNIMS study group. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews. Neurology*, 11(10), 597–606. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.157>
- Zurawski, J., Glanz, B. I., Chua, A., Lokhande, H., Rotstein, D., Weiner, H., Engler, D., Chitnis, T., & Healy, B. C. (2019). Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30(February), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.007>



rkkp

regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram