Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS)

Rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag
Bilaga

Socialstyrelsen

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för *Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS)*.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunnande har medverkat i arbetet med att ta fram kunskapsunderlag för dessa riktlinjer. För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag. Kunskapsunderlaget har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

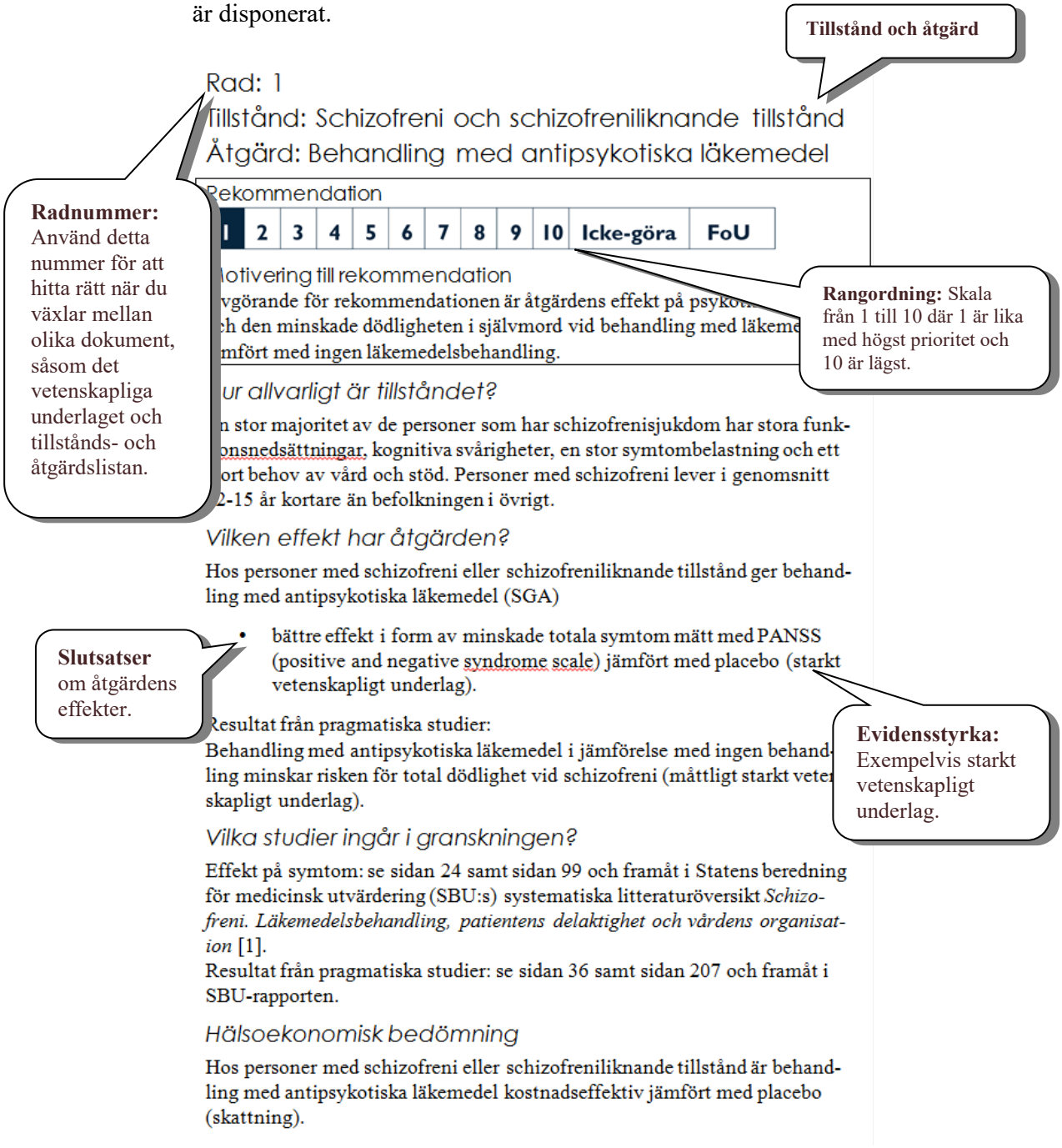
Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord 3
Läsanvisning 7
Multiprofessionellt teambaserat arbete, omvårdnad och rehabilitering vid MS 11
Diagnostik och utredning vid MS 115
Behandlingar vid MS 126
Uppföljning vid MS 438

Läsanvisning

Figuren nedan visar hur kunskapsunderlaget för ett tillstånds- och åtgärdspar är disponerat.



Rad: G1a
Tillstånd: MS
Åtgärd: Tillgång till multidisciplinärt team

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tillgång till multidisciplinärt team till personer med MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Teamet möjliggör att rätt åtgärder identifieras och genomförs i rätt tid genom en samverkan mellan olika professioner. Patientens behov avgör hur teamet organiserar sitt arbete.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ett multidisciplinärt och multiprofessionellt teambaserat arbetssätt gör att olika typer av funktionshinder eller funktionsnedsättningar kan identifieras och åtgärdas redan tidigt i sjukdomsförloppet. Både olika professioner och olika specialister inom samma profession kan behöva samarbeta i teamet kring patienten.

En central uppgift för teamet är att genom samordnade insatser ge en så allsidig bedömning och behandling som möjligt inom rimlig tid, det vill säga en personcentrerad vård och omsorg som fokuserar på hela personen, med sina unika behov, resurser och erfarenheter, och inte bara på sjukdomen.

Samordnade multiprofessionella/multidisciplinära insatser kan ske inom olika vårdnivåer i hälso- och sjukvården (både regional och kommunal hälso- och sjukvård) och kan innebära samordnade bedömningar av tillståndet, samordnade bedömningar i syfte att utgöra underlag för olika intyg, och som underlag för planering av kommande insatser som exempelvis rehabilitering eller multiprofessionell/multidisciplinär rehabilitering. I bedömningarna behöver hänsyn tas till grundsjukdomens svårighetsgrad, eventuell samsjuklighet, personens generella hälsotillstånd och ålder. Målsättningar behöver utgå från individens behov och önskemål. Ett hälsosamtal som erbjuds så tidigt som efter diagnostillfället kan bidra till planeringen av kommande insatser och är viktigt för att ge kunskap och stöd, till exempel för att främja hälsosamma levnadsvanor, stödja behov av beteendeförändringar och ge kunskap om egenvård.

I de fall en person har behov av både vård- och omsorgsinsatser ska socialtjänsten och hälso- och sjukvården tillsammans upprätta en samordnad

individuell plan SIP (2 kap. 7 § 2001:453, SoL, och 3 f § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL), vilken utgör ett viktigt verktyg i samordningen av personens olika insatser. Till exempel när personen är i avancerad sjukdomsfas och befinner sig på ett särskilt boende, behövs samverkan med personalen på boendet. Individen själv och eventuella närstående ska vara delaktiga i beslut när det gäller vård och omsorg.

Det finns många olika sätt att organisera teamets arbete och forskningen har än så länge inte kunnat visa vilket sätt som är bäst. Det är dock av stor vikt att teamets sammansättning och arbetsfördelning utgår från individens behov. Teamet kan till exempel bestå av arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, kurator, logoped, neurolog, psykolog, rehabiliteringsläkare, sjuksköterska och uroterapeut, samtliga med fördjupad kunskap om MS. Detta innebär inte att alla professioner i teamet träffar personen; olika professioner konsulteras vid behov.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid MS ger tillgång till ett multiprofessionellt/multidisciplinärt team patienten möjlighet att förbättra sin funktionsförmåga och en ökad självskattad hälsa.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende för att bedöma effekten av multiprofessionellt/multidisciplinärt på självskattad hälsa, funktionsförmåga, livskvalitet eller tillfredställelse med vården för personer med MS. Det saknas samstämmighet mellan studier om vad det multiprofessionellt/multidisciplinärt teamomhändertagandet omfattar vid MS. Referenserna visar studier på både MS och Parkinsons sjukdom av relevans för frågeställningen [1-4]. De brittiska riktlinjerna för MS rekommenderar ett multidisciplinärt omhändertagande [5].

I avsaknad av samlad evidensgradering för inkluderade studier (på grund av brist på likhet i interventioner och utfallsmått samt kvalitet och design) identifieras otillräcklig evidens för att multi- eller interdisciplinärt teamomhändertagande förbättrar livskvaliteten hos personer med MS. Det finns en trend till förbättringar i livskvalitet mätt genom SF-36 för personer med MS, dock är inkluderade systematiska översikter och RCT mycket svåra att jämföra på grund av icke-jämförbara typer av interventioner (ingen likhet i intensitet, längd eller definition av innehåll).

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande:

Vid MS ger tillgång till ett multidisciplinärt team patienten möjlighet att förbättra sin funktionsförmåga och en ökad självskattad hälsa.

Det fanns konsensus (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Jansen, DE, Krol, B, Groothoff, JW, Post, D. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. J Neurosci Nurs. 2006; 38(5):384-9.
2. Pozzilli, C, Brunetti, M, Amicosante, AM, Gasperini, C, Ristori, G, Palmisano, L, et al. Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2002; 73(3):250-5.
3. Prizer, LP, Browner, N. The integrative care of Parkinson's disease: a systematic review. J Parkinsons Dis. 2012; 2(2):79-86.
4. van der Marck, MA, Bloem, BR, Borm, GF, Overeem, S, Munneke, M, Guttman, M. Effectiveness of multidisciplinary care for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2013; 28(5):605-11.
5. (UK)., NCGC. Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London; 2014.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-13
Ämne: MS/PD - "Multidisciplinär omhändertagande av MS- resp PD
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
Multidisciplinärt omhändertagande av MS		
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh]
2.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1 OR 2

4.	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Patient Care Team"[Mesh:NoExp] OR "Interprofessional Relations"[Mesh:NoExp]
5.	FT/TIAB	(integrated care[tiab] OR transmural[tiab] OR care team*[tiab] OR consult team*[tiab] OR consultant team*[tiab] OR consultation team*[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multiple sclerosis unit*[tiab] OR MS unit*[tiab] OR MS team*[tiab] OR team-work*[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR treatment team[tiab] OR (neuro[ti] AND team*[ti]) OR (neurolog*[ti] AND team[ti]) OR neurologic team[tiab] OR neurological team[tiab] OR neuro team[tiab])
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7 AND Filters: Publication date from 2011/01/01; English

Multidisciplinärt omhändertagande av PD

9.	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH]
10.	FT/TIAB, OT	parkinsons[tiab] OR parkinson´s[tiab] OR parkinson[tiab] OR parkinsons[ot] OR parkinson´s[ot] OR parkinson[ot]
11.		9 OR 10
12.	FT/TIAB	(integrated care[tiab] OR transmural[tiab] OR care team*[tiab] OR consult team*[tiab] OR consultant team*[tiab] OR consultation team*[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR PD unit*[tiab] OR PD team*[tiab] OR team-work*[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR treatment team[tiab] OR (neuro[ti] AND team*[ti]) OR (neurolog*[ti] AND team[ti]) OR neurologic team[tiab] OR neurological team[tiab] OR neuro team[tiab])
13.		4 OR 12
14.		11 AND 13
15.		14 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01, English
16.		14 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2005/01/01, English
17.		14 AND Filters activated: Publication date from 2005/01/01, English

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly **)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-17
Ämne: MS/PD - "Multidisciplinär omhändertagande av MS- resp PD
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer

Multidisciplinärt omhändertagande av MS

1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Care Team] this term only
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Interprofessional Relations] this term only
7.	FT/TI, AB, KW	"integrated care" or transmural or care next team* or consult* next team* or interdisciplinary or interprofessional or multidisciplinary or multiprofessional or "multiple sclerosis" next unit* or MS next unit* or MS next team* or team next work* or transdisciplinary or "treatment team" or "neurologic team" or "neurological team" or "neuro team":ti,ab,kw or neuro* and team*:ti
8.		4 OR 5 OR 6 OR 7
9.		3 AND 8 **Publication** Year from 2011 to 2015

Multidisciplinärt omhändertagande av PD

10.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
11.	FT/TI, AB, KW	parkinsons or parkinson´s or parkinson:ti,ab,kw
12.		10 OR 11
13.	FT/TI, AB, KW	"integrated care" or transmural OR care next team* or consult next team* or consultant next team* or consultation next team* or interdisciplinary or interprofessional or multidisciplinary or multiprofessional or PD next unit* or "PD team" or team next work* or transdisciplinary or "treatment team" or "neurological team" or "neuro team" or "neurologic team":ti,ab,kw or neuro* and team*:ti
14.		4 OR 5 OR 6 OR 13
15.		12 AND 14
16.		11 AND 13

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Coch-rane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritext-term/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Data-base Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.

2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: G2
Tillstånd: MS och Parkinsons sjukdom
Åtgärd: MS-skola och Parkinsonskola

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda MS-skola och Parkinsonskola till personer med MS och Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Traditionella skolor för att utbilda grupper av patienter har liten effekt på självrapporterad hälsa.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Syftet med MS- respektive Parkinsonskola är att öka patientens kunskap om diagnosen/sjukdomen, dess symtom och behandlingsmöjligheter, samt att lära ut strategier för att kunna vara fortsatt självständig och aktiv. Skolan bidrar därmed till förmågan att hantera och bemästra funktionshinder i vardagen. Även närstående kan med fördel delta.

MS och Parkinson medför över tid inte sällan en ökad förekomst av livsstilrelaterade riskfaktorer såsom otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Därtill kommer en ökad sårbarhet för negativa konsekvenser av tobaks-, alkohol- och drogbruk, liksom ökad sårbarhet för biverkningar av vissa läkemedel (särskilt vid polyfarmaci). Följaktligen är en viktig komponent i pedagogiken att stödja patienter att förändra ohälosamma levnadsvanor.

En MS-skola kan genomföras i form av fysiska eller digitala träffar i grupp, till exempel under ett par timmar per vecka under ett par månader, alternativt koncentrerat till ett eller ett par undervisningstillfällen. Skolan leds oftast av hälso- och sjukvårdspersonal, men kan även involvera personer med MS som kan agera förebilder. Innehållet omfattar allmän information om sjukdomen och dess behandling, bemästrande av vanliga fysiska och mentala besvär (till exempel sömnstörning, fatigue, smärta, depression), avslappning, anpassning, träning och fysisk aktivitet, livsstil och levnadsvanor, stresshantering, nutrition, egenvård och kommunikation.

Parkinsonskolan kan vara teoretisk förankrad, baserad i kognitiv beteendeterapi (KBT) och psykosocialt inriktad, eller traditionellt kliniskt baserad undervisning. Den KBT-baserade Parkinsonskolan (benämnd ” nationella parkinsonskolan”) leds av en till två personer (sjuksköterska och/eller olika hälsoprofessioner) som genomgått en förberedande träning. Upplägget inkluderar tema såsom självkännedom, stress, oro och nedstämdhet, kommunikation och meningsfulla aktiviteter och ”mitt liv med Parkinsons sjukdom”. Den traditionellt kliniskt baserade undervisningen omfattar vanligtvis allmän

information i föreläsningsform om sjukdomen och dess behandling, hjälpmedel och ADL, mobilitet, diet, coping och anpassning, tal, sväljning, oral hygien, och socialt stöd. Även här är syftet att öka personens förmåga till att hantera sin vardag och att befrämja hälsosamt beteende.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS har MS-skola jämfört med sedvanligt omhändertagande utan MS-skola eller annan patientinformation:

- viss (troligen övergående) förbättring motsvarande en absolut effekt på 0,16 avseende självrapporterad hälsa under 6 månader mätt med ”Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis” skalan (HAQUAMS 0-5, ett instrument för att mäta sjukdomsspecifik påverkan på livskvalitet) (begränsat vetenskapligt underlag).
- en absolut effekt motsvarande 27–38 procentenheter på patienters förmåga till beslutsfattande och informerade val avseende sin vård och behandling upp till 2 år (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen effekt på depressionssymtom upp till 1 år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- en liten effekt på ångestsymtom motsvarande 2,0 poäng mätt med ”Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS, 0-21) upp till 1 år (begränsat vetenskapligt underlag).
- en reduktion med 14,27 poäng på FERUS skalan upp till 1 år (instrument för att mäta självtillit/egenvårdsförmåga) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget av MS-skola är begränsat och de rapporterade effekterna är små och osäkra.

Vid Parkinsons sjukdom har Parkinsonskola jämfört med sedvanligt omhändertagande utan Parkinsonskola:

- ingen effekt på psykosocial börda en vecka efter avslutad Parkinsonskola (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på depressiva symtom (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av Parkinsonskola på självrapporterad hälsa, psykosociala behov samt läkemedelsbehov vid Parkinsons sjukdom. Effekterna av Parkinsonskola är möjligen kliniskt relevanta även om de generellt varit små, osäkra och svåra att dokumentera i studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av effekterna av MS-skola ingår 4 studier, varav 1 är en systematisk översikt (omfattande 4 RCT avseende patientundervisning)[1], 1 randomiserad kontrollerad studie[2], 1 kontrollerad studie [3] och 1 observationsstudie [4]. Slutsatserna baseras på 474 personer för självrapporterad hälsa, 342 personer för patienters förmåga till beslutsfattande och informerade val avseende sin vård och behandling, 365 personer för dess effekt på depressionssymtom, 365 personer för ångestsymtom, och 173 personer för MS-skolans effekt på självtillit och egenvårdsförmåga. De granskade studierna begränsas av avsevärd heterogenitet avseende såväl upplägg, utfallsmått som redovisning och analys av data, vilket avsevärt försvårar möjligheten att jämföra och kvantitativ sammanväga resultaten. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåttens relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter patientundervisning vid MS. Uppföljningstiden har varierat mellan 1,5 månad upp till 2 år.

I granskningen av effekterna av PD-skola ingår 4 studier [5-8], varav 1 är en randomiserad kontrollerad studie, 1 är en kontrollerad studie och 2 är observationsstudier. Slutsatserna baseras på 363 personer för självrapporterad hälsa, 212 personer för psykosocial börda, 61 personer för psykosociala behov och 61 personer för depressiva symtom.. Möjligheten att förbättra aspekter såsom upplevd hälsa och upplevd börda i relation till sjukdomen och dess behandling får anses av stor vikt. Dock begränsas de granskade studierna av kort uppföljningstid, heterogenitet avseende undervisningen, utfallsmått och redovisning och analys av data, vilket avsevärt försvårar möjligheten till kvantitativ sammanvägning av resultaten. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåttens relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter patientundervisning vid Parkinsons sjukdom. Befintliga data talar för att teoretiskt förankrad KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola har fördelar jämfört med traditionell kliniskt baserad Parkinsonskola. Möjligen kan de komplettera varandra. Uppföljningstiden har varierat från direkt efter avslutad Parkinsonskola och upp till 6 månader.

Saknas någon information i studierna?

Ja. För MS-skola saknas information om vårdbehov, patienttillfredsställelse, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter. För Parkinsonsskola saknas information om patienttillfredsställelse, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånd- och åtgärdspar.

Referenser

1. Kopke, S, Solari, A, Khan, F, Heesen, C, Giordano, A. Information provision for people with multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 4:CD008757.
2. Barlow, J, Turner, A, Edwards, R, Gilchrist, M. A randomised controlled trial of lay-led self-management for people with multiple sclerosis. Patient Educ Couns. 2009; 77(1):81-9.
3. Feicke, J, Sporhase, U, Kohler, J, Busch, C, Wirtz, M. A multicenter, prospective, quasi-experimental evaluation study of a patient education program to foster multiple sclerosis self-management competencies. Patient Educ Couns. 2014; 97(3):361-9.
4. Sahebalzamani, M, Zamiri, M, Rashvand, F. The effects of self-care training on quality of life in patients with multiple sclerosis. Iran J Nurs Midwifery Res. 2012; 17(1):7-11.
5. A'Campo, LE, Wekking, EM, Spliethoff-Kamminga, NG, Le Cessie, S, Roos, RA. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16(2):89-95.
6. Lindskov, S, Westergren, A, Hagell, P. A controlled trial of an educational programme for people with Parkinson's disease. J Clin Nurs. 2007; 16(11C):368-76.
7. Macht, M, Gerlich, C, Ellgring, H, Schradi, M, Rusinol, AB, Crespo, M, et al. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. Patient Educ Couns. 2007; 65(2):245-52.
8. A'Campo, LE, Spliethoff-Kamminga, NG, Roos, RA. An evaluation of the patient education programme for Parkinson's disease in clinical practice. International journal of clinical practice. 2011; 65(11):1173-9.

Tabellering av inkluderade studier för MS-skola

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
[1]	Köpke et al. 2014	SÖ, sökt till juni 2013 4 RCT n=457	457 personer med MS i Tyskland (2 RCT; n=342), Belgien (1 RCT; n=51) och Storbritannien (1 RCT; n=64) 63-82% kvinnor, medelålder 37-46 (SD 7-10) år.	K: Sedvanlig vård (1 RCT) eller annan info/undervisning (3 RCT) I: MS-skola i grupp, 4 h (2 RCT), 2 h/vecka i 4 veckor (1 RCT), 3 h/vecka i 8 veckor (1 RCT) med teman: Allmänt om MS (2 RCT), Läkemedel (3 RCT), Annan terapi (3 RCT), Sömn/träning/avslappning/anpassning (1 RCT), Träning & fysisk aktivitet (1 RCT), Livsstil & fatigue (1 RCT), Stresshantering (1 RCT), Nutrition (1 RCT), Egenvård (1 RCT)	Fysisk hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: +2,8 (SD 19,3) I: +8,1 (SD 14,8) P=0,03. Mental hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -8,6 (SD 13,0) I: +5,7 (SD 22,9) P<0,01. Allmän hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre):	Patienter aktiva i beslutsfattande 2 år efter MS-skola (1 RCT): K: 74 beslut (42%) I: 93 beslut (69%) Skillnad (I-K): 27% (95%CI, 16%, 37%); P<0,001. Patienter aktiva i beslutsfattande 1 år efter MS-skola (1 RCT): K: 70 beslut (?%) I: 72 beslut (?%) Skillnad (I-K): ?% (?%CI, ?%, ?%); P>0,05. Informerade val (Multidimensional Measure of Informed Choice) 1 år efter MS-skola (1 RCT): K: 18 (20,2%) I: 50 (58,8%) Skillnad (I-K): 38,6% (95%CI,	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre;1 RCT): Ej signifikant	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre; 1 RCT): Ej signifikant		Endast narrativ review (ingen meta-analys) pga heterogenitet bland studier. Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade Dessutom effekter avseende kunskap om MS (1 RCT); minskat antal besök & telefonsamtal till läkare (1 RCT) medan ingen effekt avseende användning av sjukvårdsresurser rapporterades i 1 RCT. Inga effekter avseende funktionshinder (disability; 2 RCT), självtillit (1 RCT), tillfredssällelse

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
					K: -1,2 (SD 18,0) I: +10,1 (SD ?) P<0,01. Fysisk rollfunktion, Smärta, Social funktion, Vitalitet, Emotionell rollfunktion (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD ?) I: ? (SD ?) P>0,05. HAQUAMS total score (1-5; 5=bättre; 2 RCT): Förändring sedan baseline vid 1 respektive 2 år efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD ?) I: ? (SD ?) P>0.05. Mental hälsa (MHI; 0-100;	24,1%, 53,1); OR, 0,18 (95%CI, 0,09, 0,35) P<0,001.				med informationen (2 RCT).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
					100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 1 år efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD 185,0) I: ? (SD ?) P>0,05.					
[2]	Barlow et al. 2009	RCT, n=105 (4 mån), 75 (12 mån) (142 randomiserade)	Personer med MS i Storbritannien 101 kvinnor, medelålder/grupp 48.2-50.7 (SD 10.1-11.7) år, medelsjukdomsduration/grupp 9.6-12.1 (SD 7.4-8.3) år.	K: Sedvanlig vård (väntelista) I: Generisk egenvård-skola i grupp, 2 h/vecka i 6 veckor med teman: Egenvårdsprinciper, Träning, Hantering av smärta & fatigue, Avslappning, Depression, Nutrition, Kommunikation med familj & hälso-/sjukvårdspersonal, Problemlösning, Målformulering.	Fysisk hälsa (MSIS-29; 0-100; 100=sämre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +3,3 (99%CI: -1,1, 7,8; ES: -0.13) I: -3,3 (99%CI: -7,3; 0,7; ES: 0,12) P=0,005 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +1,2 (99%CI: -4,4; 6,8) I: +1,9 (99%CI: -3,1; 6,9)		Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +/-0.0 (99%CI: -0,8, 0,8; ES: -0.01) I: -0.9 (99%CI: -1,6, 0,1; ES: 0,21) P=0,051	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0,2 (99%CI: -1,2, 0,7; ES: 0,05) I: -0,7 (99%CI: -1,6, 0,1; ES: 0,16) P=0,331	Självtillit för egenvård (10-70; 70=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre): K: -1.0 (99%CI: -4,2, 2,3; ES: -0,08) I: +3,4 (99%CI: 0,6, 6,5; ES: 0,30) P=0,009 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring =	Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade Därutöver inga effekter avseende smärta, fatigue, kommunikation med läkare, kognitiv symtomhantering (P=0.140-0.953).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
					P=0.632 Psykisk hälsa (MSIS-29; 0-100; 100=sämre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -2,3 (99%CI: -9,0; 4,4; ES: 0,10) I: -5,9 (99%CI: -12,2; 0,4; ES: 0,25) P=0,324 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -1,1 (99%CI: -8,9; 6,8) I: +1.0 (99%CI: -5,9; 7,7) P=0,065		Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0.4 (99%CI: -1,3, 0,5) I: +0,6 (99%CI: -0,2, 1,5) P=0,368	Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0,4 (99%CI: -1,4, 0,6) I: +0,2 (99%CI: -0,8, 1,2) P=0,800	bättre/ sämre): K: +0,5 (99%CI: -3,4, 4,4) I: +0,5 (99%CI: -2,8, 3,8) P=0,132 Självtillit för MS (Liverpool Self-Efficacy Scale; 11-44; 44=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre): K: -0.4 (99%CI: -1,6, 0,9; ES: -0,07) I: +0,9 (99%CI: -0,2, 2,1; ES: 0,16) P=0,049 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre):	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
									K: -0,5 (99%CI: -2,7, 1,7) I: -1,0 (99%CI: -2,9, 0,9) P=0,161	
[3]	Felcke et al. 2014	CT, n=68 (direkt efter), 64 (6 mån) (75 rekryterade)	Personer med MS sedan <5 år i Tyskland 50 kvinnor, medelålder/grupp 37,12-41,94 (SD 7,83-11,71) år, medelsjukdomsduration/grupp 0,97-1,64 (SD 1,11-1,45) år.	K: Broschyrer med information motsvarande den i MS-skolan. I: Egenvård-skola i grupp, 90 min/vecka i 5 veckor med teman: Leva med MS, Epidemiologi, Basalt om MS, Diagnostik, Behandling, Prognos, Psykosociala aspekter.	HAQUAMS total score (1-5; 5=bättre): K: Baseline 1,80 (0,52), direkt efter 1,95 (0,58), 6 mån 2,0 (0,67) I: Baseline 1,86 (0,55), direkt efter 1,88 (0,63), 6 mån 1,84 (0 ,57) Gruppskillnad (repeated measures ANCOVA): P=0,007 (ES/partial eta squared, 0,12).		Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): K: Baseline 4,55 (4,27), direkt efter 4,67 (4,34), 6 mån 5,21 (4,23) I: Baseline 3,77 (3,01), direkt efter 3,52 (3,14), 6 mån 3,16 (2,41) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P=0,053 (ES/partial eta squared, 0, 063).	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): K: Baseline 6,33 (4,34), direkt efter 7,45 (4,68), 6 mån 7,39 (5,25) I: Baseline 6,16 (4,21), direkt efter 5,06 (3,71), 6 mån 5,39 (3,05) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P=0,001 (ES/partial eta squared, 0,193).	Egenvårdsförmåga (FERUS; högre poäng=bättre): K: Baseline 157,82 (28,72), direkt efter 151,06 (26,18), 6 mån 152,28 (28,50) I: Baseline 162,16 (25,01), direkt efter 164,13 (24,72), 6 mån 166,55 (22,82) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P<0,001 (ES/partial eta squared, 0,194).	Därutöver inga effekter avseende kunskap om MS (P=0,633; ES/partial eta squared, 0,004).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beslutsfattande	Depression	Ångest	Självtillit/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
[4]	Sahebalzamani et al. 2012	Single-group, pretest-posttest n=50 (53 selekterade)	Personer med MS i Iran ? kvinnor, ålder "flrtalet mellan 20-30 år", sjukdomsduration 1-5 år hos 50% >5 år hos 50%.	K: -- I: Egenvård-skola i grupp, 6 träffar á minst 50 minuter under 3 månader med teman: Allmänt om MS, Egenvård avseende mobilitet, fysiska och emotionella/psykologiska symtom.	Fysisk hälsa (MSQOL-54; 0-100; 100=bättre): K: -- I: Baseline 65,21 (10,27), 45 dagar efter 65,53 (10,1) Medelskillnad: 0,32; P=0,004 (?). Emotionell/psykisk hälsa (MSQOL-54; 0-100; 100=bättre): K: -- I: Baseline 59,80 (16,99), 45 dagar efter 63,88 (16,29) Medelskillnad: 4,08; P=0,001 (?).					

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQUAMS = Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis
SF-36 = The Short Form (36) Health Survey is a 36-item, patient-reported survey of patient health
FERUS = Egenvårdsförmåga
MSQOL = multidimensional health-related quality of life measure

Summering av effekt och evidensstyrka för MS-skola

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar

Självrapporterad hälsa (SF-36, 0-100)	64 (1) #1				Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Självrapporterad hälsa (HAQUAMS, 1-5)	410 (3) #1 #3	2,0	0,16	0,08	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Baserat på 1 studie (#3), effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering
Beslutsfattande (patienter aktiva)	342 (2) #1	42 procentenheter	27 procentenheter	OR, 3,53 (95%CI, 2,18, 5,70)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Baserat på 1 studie (n=150; #1), effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Beslutsfattande (informerade val)	192 (1) #1	20,2 procentenheter	38,6 procentenheter	OR, 0,18 (95%CI, 0,09, 0,35)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Depression (HADS, 0-21)	365 (3) #1 #2 #3	5,21	2,05	0,39	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Ångest (HADS, 0-21)	365 (3) #1 #2 #3	7,39	2,0	0,27	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Egenvårdsförmåga (FERUS)	68 (1) #3	152,28	-14,27	-0,09	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, över-ensstämmelse och precision.	

Tabellering av inkluderade studier för PD-skola

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
[5]	A'Campo et al. 2010	RCT, n=61 (64 randomiserade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Nederländerna utan svårare psykiatriska problem 35 män, medelålder/grupp 64,2-65,5 (SD 9,1-8,9) år, medelsjukdomsduration/grupp 5,5-6 (SD 4,4-5,3) år.	K: Sedvanlig vård (n=29/29 randomiserade) I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Social förmåga, Socialt stöd (n=32/35 randomiserade)	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämre). Förändring sedan baseline vid 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -1,79 (6,73) I: 3,07 (7,81) Medelskillnad (I-K): 4,86 (95%CI, 0,98, 8,73); P=0,015.	BELA-P-k/bothered by (0-76, 76=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: 0,59 (6,05) I: 2,32 (5,27) Medelskillnad (I-K): 1,74 (95%CI, -1,27, 4,74); P=0,252.	BELA-P-k/need for help (0-76, 76=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -0,36 (7,61) I: 1,68 (7,56) Medelskillnad (I-K): 2,04 (95%CI, -2,0, 6,06); P=0,316.	Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -1,55 (6,73) I: 1,96 (6,51) Medelskillnad (I-K): 3,51 (95%CI, 0, 7,02); P=0,050.		Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade
[6]	Lindskov et al. 2007	CT, n=96 (97 inkluderade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Sverige utan påtaglig kognitiv svikt 53 män, medelålder/grupp 69,3-72,0 (SD 8,4-7,6) år, mediansjukdomsduration/grupp 4,5-4 (min-max 0-25/0-24) år.	K: Sedvanlig vård (på väntelista till Parkinsonskola) (n=48/48 inkluderade) I: Parkinsonskola i grupp 2 timmar/vecka i 6 veckor med teman: Allmänt om PS (symtom, förlopp etc), Medicinsk/kirurgisk behandling, Hjälpmedel/ADL, Mobilitet, Diet, Coping/anpassning, Tal/sväljning, Oral hygien, Socialt stöd (n=48/49 inkluderade)	Fysisk hälsa (SF-12; högre poäng=bättre): K: Baseline 35,6 (9,8), 4 v 33,3 (10,0) I: Baseline 36,2 (10,6), 4 v 34,2 (11,5) Förändring (baseline-4 v; pos/neg förändring = sämre/bättre): K: 1,5 (95%CI, -2,0, 5,0) I: 2,0 (95%CI, -1,8, 5,8)				Dopaminergt läkemedelsbehov (levodopa-ekvivalenter, mg/dygn): K: Baseline 473,5 (247,6), 4 v 488,4 (243,6) I: Baseline 569,5 (333,2), 4 v 573,3 (331,4) Förändring (pos/neg förändring = dosökning/dossönkning): K: 14,9 (95%CI, 4,1; 25,7); P=0,015	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
					P=0,393. Mental hälsa (SF-12; högre poäng=bättre): K: Baseline 43,4 (10,4), 4 v 43,7 (11,6) I: Baseline 47,5 (10,9), 4 v 47,3 (11,6) Förändring (baseline-4 v; pos/neg förändring = sämre/bättre): K: 1,1 (95%CI, -2,4; 4,6) I: 2,5 (95%CI, -1,0; 5,9) P=0,361.				I: 3,8 (95%CI, -5,7; 13,2); P=0,887. Jämförelse av förändring mellan grupperna: P=0,062.	
[7]	Macht et al. 2007	Single-group, pretest-posttest n=151 (161 rekryterade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Estland, Finland, Tyskland, Italien, Nederländerna, Spanien och Storbritannien 90 män, medelålder 64.4 (SD 9.2) år,	K: -- I: KBT-baserad psykosocialt psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Socialt förmåga, Socialt stöd	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 30,8 (16,2), direkt efter 30,7 (7,7) Medelskillnad: 0,1; ns.	BELA-P-k/bothered by (0-76, 76=sämre). K: -- I: Baseline 26,7 (15,6), direkt efter 21,0 (14,7) Medelskillnad: 2.7; P<0,001.		Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 42,4 (8,6), direkt efter 42,7 (10,6) Medelskillnad: -0,3; ns.		

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
[8]	A'Campo et al. 2011	Single-group, pretest-posttest n=55	Personer med Parkinsons sjukdom i Nederländerna 37 män, medelålder 68,0 (SD 11.1) år, mediansjukdomsduration 8,6 (6,7) år.	K: --(jämförelse sker med RCT-data från A'Campo et al. 2010) I: KBT-baserad psykosocialt psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Social förmåga, Socialt stöd	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 37,9 (13,4), 1 vecka efter avslutad skola 34,2 (13,1), 6 mån efter avslutad skola 36,8 (13,0) Jämförelse över tid: P=0,045 Jämförelse vs RCT (1v efter skola): vs K(RCT): P=0,011 vs I (RCT): P=0,751					Replikation av RCT (A'Campo et al. 2010) med extenderad uppföljning till 6 mån

PDQ-39 = the long form Parkinson's Disease Questionnaire, with 8 discrete scales
SF-12 = the short form of SF-36 (physical and mental component summary scales)
BELA-P = a questionnaire for measuring psychosocial problems and need for help in Parkinson's disease
PEPP = Patient Education Program Parkinson
Zung, 25-100 = Self-rating Depression Scale

Summering av effekt och evidensstyrka för PD-skola

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Självrapporterad hälsa (PDQ-39, 0-100)	267 (3) #1 #3 #4				Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Självrapporterad hälsa (Fysisk hälsa; SF-12)	96 (1) #2	33,3	-0,9	-0,03	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision	
Självrapporterad hälsa (Mental hälsa; SF-12)	96 (1) #2	43,7	-3,6	-0,08	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Psykosocial börda (BELA-P-k; 0-76)	212 (2) #1 #3		1,74		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#1); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Psykosociala behov; (BELA-P-k; 0-76)	61 (1) #1		2,04		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#1); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Depression (Zung, 25-100)	61 (1) #1		3,51		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Vårdbehov (levodopa-ekvivalenter, mg/dygn)	96 (1) #2	488,4	-84,9	-0,17	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-16
Ämne: MS/PD – MS- resp PD-skola (G rad 2)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
5.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Consumer Health Information"[Mesh] OR "Patient Education as Topic"[MeSH] OR "Directive Counseling"[MeSH] OR "Counseling"[MeSH:NoExp]
8.	FT	patient education*[tiab] OR education program*[tiab] OR group education*[tiab] OR self-manag*[tiab] OR self care[tiab] OR educational program*[tiab] OR patient education*[ot] OR education program*[ot] OR group education*[ot] OR self-manag*[ot] OR self care[ot] OR educational program*[ot]
9.		7. OR 8.
10.		(3. OR 6.) AND 9.
11.		10. AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial
14.	SB	11. NOT medline[sb]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) SB = PubMeds filter för: - systematiska översikter (systematic[sb]) - alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]) FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-16
Ämne: MS/PD – MS- resp PD-skola (G rad 2)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Consumer Health Information] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Directive Counseling] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Counseling] this term only
13.	FT/TI, AB, KW	"patient education*" or "education program*" or "group education*" or "self-manag*" or "self care" or "educational program*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14.		9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13.
15.		(5. OR 8.) AND 14.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritext-term/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: G5a
Tillstånd: MS, svår dysfagi
Åtgärd: Gastrostomi

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gastrostomi till personer med MS och svår dysfagi.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Nyttan med åtgärden (förbättrad nutrition, minskad risk för aspirationspneumoni) överväger riskerna.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS kan leda till stora sväljningssvårigheter med risk för både undernäring och aspiration, i sin tur med risk för akuta andningshinder och för pneumoni. Gastrostomi innebär ett kirurgiskt inläggande av en sond för näringstillförsel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid MS med svår dysfagi är patientnyttan av inläggning av PEG (förbättrad nutrition, minskad risk för aspiration med risk för akuta andningshinder och pneumoni) större än riskerna med åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden är behäftad med kända biverkningar och oönskade effekter men nyttan med ingreppet anses större än riskerna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende inläggande av PEG vid MS med svår dysfagi.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS med svår dysfagi är patientnyttan av inläggning av PEG (förbättrad nutrition, minskad risk för aspiration med risk för akuta andningshinder och pneumoni) större än riskerna med åtgärden.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-15
Ämne: Dysfagi vid MS/PD – Inläggande av PEG (G rad 5)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
4.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
5.	MeSH	"Nervous System Diseases"[Majr] OR "Deglutition Disorders"[Majr]
6.	FT	neurological disease*[tiab] OR dysphagia[tiab] OR swallow*[tiab] OR deglutition disorder*[tiab] OR neurological disease*[ot] OR dysphagia[ot] OR swallow*[ot] OR deglutition disorder*[ot]
7.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6.
8.	FT	Percutaneous endoscopic gastrostom*[tiab] OR Percutaneous endoscopic gastrostom*[ot]
9.		7. AND 8
10.		9. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
11.	SB	10 AND systematic[sb]
12.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
13.		12. AND 8.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-15
Ämne: Dysfagi vid MS/PD – Inläggande av PEG MS/PD rad 5)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
6.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Nervous System Diseases] explode all trees
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Deglutition Disorders] explode all trees
9.	FT/TI, AB, KW	"neurological disease*" or dysphagia or swallow* or "deglutition disorder*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9.
11.	FT/TI, AB, KW	"percutaneous endoscopic gastrostom*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12.		10. AND 11.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: G8
Tillstånd: MS eller Parkinsons sjukdom, nedsatt funktionsförmåga
Åtgärd: Sammanhängande teamrehabilitering

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda sammanhängande teamrehabilitering till personer med nedsatt funktionsförmåga vid MS eller Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden förbättrar patientens aktivitet, delaktighet och livskvalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS och Parkinsons sjukdom är kroniskt progredierande neurologiska sjukdomar, för vilka botande behandling saknas. Personer med någon av sjukdomarna kan behöva lära sig att hantera en varierande uppsättning funktionsnedsättningar av till exempel styrka, kondition, koordination och kognitiva nedsättningar såsom svårighet med nyinlärning och minnesproblematik. Andra vanliga problem vid MS involverar blåsa och tarm samt olika sensoriska nedsättningar. För att lära sig att hantera och leva med sin sjukdom kan personer med MS eller Parkinsons sjukdom behöva rehabilitering, oavsett om det är motoriska eller kognitiva nedsättningar som påverkar personens förmåga.

En sammanhängande teamrehabilitering pågår under en avgränsad period (ett par veckor eller ett par månader), och kan genomföras inom både slutenvården eller öppenvården. Teamrehabiliteringen har två syften, dels att optimera personens funktionsförmåga (reducera funktionsnedsättningar, aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskränkningar), och dels att ge undervisning och stödja personen i att hantera och leva med sin sjukdom.

I en sammanhängande teamrehabilitering har man ett interdisciplinärt arbetssätt. Det innebär att flera professioner arbetar tillsammans och att även personen och eventuella närstående är delaktiga när det gäller att bedöma, planera och genomföra rehabiliteringen. Närståendes möjlighet att vara delaktiga och eventuellt behov av stöd kan också behöva beaktas.

Inför rehabiliteringen behöver svårighetsgraden och de funktionella konsekvenserna av personens sjukdom beaktas, liksom eventuell samsjuklighet och generella hälsotillstånd. Rehabiliteringsinsatserna behöver anpassas efter personens förutsättningar och behandlingsmålen bör vara realistiska. Vissa insatser kan till exempel behöva uteslutas på grund av behandlingsrestriktioner.

Bedömningen sammanställs sedan i en tydlig rehabiliteringsplan, där man beskriver personens svårigheter, delmål och mer långsiktiga mål som ska

uppnås under rehabiliteringen, de planerade åtgärderna och tidsplanen. För personer i arbetsför ålder är till exempel återgång till, eller upprätthållande av, arbete (eller studier) ofta väsentligt ur såväl ekonomisk, social som psykologisk synvinkel.

Rehabiliteringsplanen upprättas i samverkan med personen och eventuella närstående och utgör sedan grunden för hur rehabiliteringen ska genomföras med den enskilda personen. Åtgärderna är alltid skräddarsydda för att passa den enskilda personens behov och kan därför variera i intensitet och innehåll. Längden på rehabiliteringsperioden är beroende av innehållet i planen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS som påverkar personens funktionsförmåga ger sammanhängande rehabilitering jämfört med kontrollgrupp på kortsikt

- en signifikant förbättring avseende aktivitetförmågan motsvarande en standardiserad medelvärde skillnad (SMD) 0,21 mätt med funktionsskalorna ”Functional Independence Measure” (FIM) ”Guy’s Neurological Disability Scale” (GNDS) och ”Barthel Index” (BI) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättring avseende delaktighetsnivån motsvarande en SMD 0,23 mätt med ”London Handicap Scale” (LHS) ”Human Activities Profile” (HAPA och HAPM, kort- och långsiktig förbättring av delaktighetsnivå) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättring av livskvalitet mätt med SF-36 (p=0,001) (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen effekt på funktionsnedsättning inklusive blåsrelaterade problem (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Det saknas studier om effekt av åtgärden specifikt för personer med Parkinsons sjukdom. Klinisk erfarenhet talar för att uppmätta effekter hos MS-patienter också är relevanta för patienter med Parkinsons sjukdom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1], där nio RCT (randomiserade kontrollerade studier) och en CCT (kontrollerade kliniska studier) ingår. Slutsatserna baseras på 954 MS-patienter och 73 vårdgivare.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier om effekt av åtgärden specifikt för personer med Parkinsons sjukdom. Klinisk erfarenhet talar för att uppmätta effekter hos MS-patienter också är relevanta för patienter med Parkinsons sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånd- och åtgärdspar.

Referenser

1. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T, Amatya B. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis Cochrane Database Syst Rev. 2011; (12).

Tabellering av inkluderade studierVi behöver inte lägga till studier från de reviews som vi nu lägger till?

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Impairment Svenska: Kroppsfunktion/strukturer (funktionsnedsättning)	Effektmått B – Activity Svenska: Aktivitet (aktivitetsbegränsning)	Effektmått C – Participation Delaktighet(delaktighetsin-skränkning,	Effektmått D – Livskvalitet/ Hälsa	Kommentar
[1]	Khan F et al., 2007 uppdaterad 2011 (Freeman et al. 1997 Craig 2003 Storr 2006)	SÖ inkl. 9 RCT och 1 CCT	954 MS patienter (outpatients och inpatients) och 73 vårdgivare	K: Enstaka vårdinsatser, företrädesvis av läkare eller sjuksköterska, Minimal nivå av intervention tex endast information, Väntelista. I: Sammanhängande teamrehabilitering S	Oförändrad påverkan av funktionsnedsättning inkl blåsrelaterade problem efter msammanhängande teamrehabilitering. Mätt med: EDSS, AMCA FAMS och MSIS	Kortsiktig förbättring av aktivitetförmågan Mätt med: FIM, GNDS, BI, 9HPT, TW10	Kortsiktig förbättring av delaktighetsnivå. Mätt med: LHS, HAP, LASQ och MSIS-29	Mätt med SF-36	

FIM: Functional Independence Measure; motor scale: self-care, mobility, transfer skills and continence. GNDS: Guy's Neurological Disability Scale
BI: Barthel Index. 9HPT: Nine-Hole Peg Test. TW10: Timed 10-meter walking test. EDSS: Expanded Disability Status Scale. AMCA: Amended Motor Club Assessment
MSIS: Multipel SclerosisImpairment Scale. MSIS-29: Multipel Sclerosis Impact Scale. FAMS: Functional Assessment in MS. SF-36: mood measurements
HAP: Human Activities Profile. HAPM: Human Activities Profile which comprises a maximum score domain. HAPA: Human Activities Profile which comprises a adjusted score domain. LASQ: Life Appreciation and Satisfaction Questionnaire. LHS: London Handicap Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgrup-pen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till ned-gradering av evidensstyrkan	Kommentar
A - Kroppsfunkt-ion/strukturer (funkt-ionsnedsättning)	954 MS patienter Freeman et al. 1997 Craig 2003 Storr 2006		EDSS mobility score 3,5 – 8,5 AMCA= P=0,03		Måttligt starkt veten-skapligt underlag +++	Brister i studie-kvalitet	Oförändrad påverkan av funktionsnedsättning inkl blåsrelaterade problem upp till 12 månader efter sammanhängande teamrehabilitering
B – Aktivitet (aktivi-tetsbegränsning)	954 MS patienter		FIM ES +0,21 BI p=0,02 GNDS P=0,03	FIM: mean +3,9; 95% CI +1,76,+6,12	Måttligt starkt veten-skapligt underlag +++	Brister i studie-kvalitet	Kortsiktig förbättring av aktivitetsförmåga i inter-ventionsgruppen mätt med FIM, GNDS och BI
C –Delaktighet(del-aktighetsinskränk-ning	954 MS patienter		LHS ES +0,23 HAP: HAPM p<0,01, HAPA p<0,02 MSIS-29 ns	LHS: mean +2,76; 95% CI -0,44,+5,96	Måttligt starkt veten-skapligt underlag +++	Brister i studie-kvalitet	Kortsiktig förbättring av delaktigheten i interv-ent-ionsgruppen mätt med LHS, SF-36 och HAP
D – Livskvalitet/Hälsa	954 MS patienter		SF-36 p=0,001		Måttligt starkt veten-skapligt underlag +++	Brister i studie-kvalitet	Kortsiktig förbättring av livskvalitet

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-21
Ämne: MS/PD som påverkar personens funktionsförmåga – Individualiserad, målinriktad teamrehabilitering (G rad 8)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
5.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Rehabilitation"[Majr]
8.	FT	rehabiliation[tiab] OR rehabilitation[ot]
9.		7. OR 8.
Multiple sclerosis		
10.		3. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.		11. AND Filters: Controlled Clinical Trial
15.	SB	11. NOT medline[sb]
Parkinson disease		
16.		6. AND 9.
17.		16. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
18.	SB	17. AND systematic[sb]
19.		17. AND Filters: Randomized Controlled Trial
20.		17. AND Filters: Controlled Clinical Trial
21.	SB	17. NOT medline[sb]

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly SB = PubMeds filter för: - systematiska översikter (systematic[sb]) - alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]) FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-01-21
Ämne: MS/PD som påverkar personens funktionsförmåga – Individualiserad, målinriktad teamrehabilitering (G rad 8)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees
10.	FT/TI, AB, KW	rehabilitat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11.		9. OR 10.
Multiple sclerosis		
12.		5. AND 11.
Parkinson disease		
13.		8. AND 11.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: MS50a
Tillstånd: MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet
Åtgärd: Kurser i hantering av MS-relaterad trötthet

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kurser i hantering av MS-relaterad trötthet till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig på MS-relaterad trötthet, och behandlingen medför inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-relaterad trötthet (fatigue) definieras som en subjektivt upplevd brist på mental eller fysisk energi som hindrar individens möjligheter att vara aktiv och delaktig i aktiviteter i vardagslivet. Majoriteten av personer med MS, ofta upp till 80 procent, har fatigue vilket ofta beskrivs som en överväldigande trötthet och brist på energi. Fatigue kan vara en direkt effekt av sjukdomsprocessen, eller vara sekundär till andra funktionsnedsättningar som muskelsvaghet, spasticitet, smärta, sömnstörning, depression eller påverkad kognition.

Olika självskattningsskalor används för att mäta svårighetsgrad av fatigue eller vilken inverkan fatigue har på individen relaterat till aktivitet och delaktighet. De skalor som ofta används, och som redovisas i det här arbetet, är Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale och Fatigue Impact Scale. Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions är en ytterligare skattningsskala som används i Sverige.

Fatigue Severity Scale skattar svårighetsgrad av fatigue och hur fatigue inverkar på olika aspekter av dagligt liv. I Modified Fatigue Impact Scale och Fatigue Impact Scale gör individen en totalskattning av vilken inverkan fatigue har på individen, men skalan indelas också i olika dimensioner: en kognitiv, en fysisk och en psykosocial. Även effektmåttet ”Global Fatigue Severity” redovisas i dokumentet, vilket dock är ett instrument som inte använts i någon högre grad i Sverige.

Ett flertal icke-farmakologiska interventioner används i syfte att påverka självupplevd fatigue hos personer med MS. I föreliggande underlag har resultat avseende beteendeinriktade kurser med syfte att individen bättre ska kunna hantera sin fatigue tagits med. Dessa kurser benämns ”fatigue management course”, ”energy conservation course” eller liknande.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS-relaterad fatigue ger kurser i fatigue management direkt efter avslutad intervention jämfört med kontrollgrupp

- förbättring motsvarande i genomsnitt - 2,8 poäng (-4,22 till -1,39) enligt Modified Fatigue Impact Scale Cognitive (begränsat veteskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt - 3 poäng (-4,45 till -1,54) enligt Modified Fatigue Impact Scale Physical (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt - 5,57 poäng (-8,24 till -2,9) enligt Modified Fatigue Impact Scale Psychosocial (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt enligt skalorna Modified Fatigue Impact Scale Total, Fatigue Severity Scale och Global Fatigue Severity (intervention 10 veckor) (begränsat vetenskapligt underlag).

Sammanfattningsvis finns det alltså begränsad evidens för att kurser i fatigue management har positiva effekter på inverkan av fatigue på kognitiva, fysiska och psykosociala aspekter direkt efter avslutad intervention. Effekten av fatigue management när fatigue skattas som ett totalmått för flera dimensioner har uteblivit, likaså effekter mätta med Fatigue Severity Scale och Global Fatigue Severity.

De positiva effekter som påvisades direkt efter avslutad intervention kvarstod endast för den kognitiva dimensionen 3 respektive 10 månader efter avslutad intervention (redovisas ej i tabellerna). Bedömning med effektmåttet Global Fatigue Severity visade på effekt 4 månader efter avslutad intervention, trots att ingen effekt framkom direkt efter avslutad intervention. Inga säkerställda effekter på längre sikt påvisades för de övriga skalorna.

Konsensus om vad som är kliniska relevanta effekter för dessa effektmått saknas varför bedömning av detta egentligen inte kan göras. Dock förefaller eventuella effekter vara små även om de är signifikanta.

Överförbarhet till svenska förhållanden

Inga svenska studier ingår i detta underlag, men studierna kan ändå anses relevanta för svenska förhållanden. Redan idag förekommer i Sverige för personer med MS både individuella behandlingar och gruppbehandling inom området som påminner om de interventioner som ingår i detta underlag.

Tre av studierna [1-3] har ett gemensamt ursprung i en kurs utvecklad av Packer (1995). I samband med en översyn av dessa riktlinjer (år 2022) ser vi att denna kurs har utgjort underlag för översättning till svenska förhållanden; ”Fatigue Management: En sex-veckors kurs för att lära sig hantera fatigue i sin vardag.” Det pågår studier i syfte att utvärdera effekter av deltagande i den svenska versionen [4, 5].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från NICE [6] där det ingår 5 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras direkt efter intervention på 104 personer för Modified Fatigue Impact Scale Total, 373 personer för Modified Fatigue Impact Scale Cognitive, 373 personer för Modified Fatigue Impact Scale Physical, 373 personer för Modified Fatigue Impact Scale Psychosocial, 234 personer för Fatigue Severity Scale och 164 personer för Global Fatigue Severity.

Studierna redovisar interventioner med "Fatigue management course", "Energy conservation course", " Multidisciplinary fatigue management programme" och "Fatigue Take Control". Samtliga kurser har ett gemensamt ursprung i en kurs utvecklad av Packer (1995) och kan därför ses innehålla samma typ av intervention. I flertalet av dessa studier är interventionen uppbyggd så att deltagarna möts vid 5–6 tillfällen i fysiska träffar. Träffarna leds av en arbetsterapeut och innehåller föreläsningar, gemensamma diskussioner, målsättningar, och praktiska moment som alla syftar till att öka kunskapen om fatigue och hur deltagarna kan lära sig att hantera sin fatigue i vardagliga aktiviteter. Mellan träffarna har deltagarna "hemuppgifter" i syfte att praktiskt tillämpa de praktiska momenten från kursen i sin egen vardag. Dessa redovisas vid senare tillfällen. I en studie är kursen uppbyggd som en telekonferenskurs, men själva momenten är likartade som de andra kurserna.

Interventionen "FACETS" genomförs av flera professioner (arbetsterapeut, fysioterapeut och sjuksköterska). Innehållet i denna intervention skiljer ut sig något, emedan de nämner "element från kognitiv beteendeterapi", men liknande element ingår i de övriga interventionerna även om dessa inte benämns på samma sätt. FACETS innehåller dock även fysisk träning vilket inte övriga interventioner har.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hugos CL, Copperman LF, Fuller BE, Yadav V, Lovera J, Bourdette DN. Clinical trial of a formal group fatigue program in multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2010; 16(6):724-32.
2. Finlayson M, Preissner K, Cho C, Plow M. Randomized trial of a teleconference-delivered fatigue management program for people with multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2011; 17(9):1130-40.

3. Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2005; 11(5):592-601.
4. Gillisdotter A, Regardt M, Månsson Lexell E. The "Managing Fatigue" programme - experiences shared by MS participants. Scand J Occup Ther. 2021:1-10.
5. Månsson Lexell E, Haglund L, Packer T. The “Managing Fatigue” programme for people with multiple sclerosis – acceptance and feasibility with Swedish occupational therapists. Scandinavian Journal of Occupational Therapy. 2020; 27(7):536-49.
6. National Clinical Guideline Centre (NICE). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London; 2014.
7. Kos D, Duportail M, D'Hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Multiple sclerosis. 2007; 13(8):996-1003.
8. Thomas S, Thomas PW, Kersten P, Jones R, Green C, Nock A, et al. A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84(10):1092-9.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A	Effektmått B	Effektmått C	Effektmått D	Effektmått E	Kommentar
					Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Total Effect 5/6 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Cognitive Effect 5/6 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Physical Effect 5/6 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Psychosocial Effect 5/6 weeks	Fatigue Severity Scale (FSS) Effect 5/6 weeks	
[1]	Hugos CL, 2010 Garcia Jalon, 2013	RCT N=30 deltog (av 41 som randomiserades. I: 15, K: 15 (väntelista, intervention i senare skede) RCT N=23. I: 13, K: 10	24/30 kvinnor(13/11) Mean age 57 år EDSS ≤6, (4,9/5,5) Ej insatt ImB senaste 6 mån BDI II< 18p 13 kvinnor(10/6) Mean age 46resp 52 år (p=0.11) EDSS ≤ 6FSS ≥ 4, RR 2/3, SP 8/5 TSD 11/14 år	Fatigue Management course: Fatigue Take control, 6x2h, 6 weeks. Väntelista började efter 8 v. Enery conservation course for fatigue management 5x2h, 5 weeks Kontroller: deltog I en social peer support group	MFIS total 5/6 weeks MD 4,45 lower (13,02 lower to 4,12 higher)					Modified Fatige Impact Scale Better indicated by lower values
[1]	Hugos CL, 2010	RCT N=30. I: 15, K: 15 (väntelista, fick interventionen i senare skede)		Fatigue Management course: Fatigue Take control, 6x2h, 6 weeks. Väntelista började efter 8 v.					FSS 5/6 weeks MD 0,15 lower (0,44 lower to 0,13 higher)	Fatigue Severity Scale Better indicated by lower values

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A	Effektmått B	Effektmått C	Effektmått D	Effektmått E	Kommentar
[2]	Finlayson, 2011 Garcia Jalon, 2013	RCT N=181. I: 89, K: 92 (väntelista) RCT N=23. I: 13, K: 10	24 kvinnor(13/11) Mean age 57 y EDSS ≤6, (4,9/5,5) Ej insatt ImB senaste 6 mån BDI II< 18p Mean age 56y 143/181 kvinnor RR 95/181, SP 39/181,TSD 15 år 66 arbetar, 30 ret FSS ≥ 4 (mean 5 13kvinnor(10/6) Mean age 46 resp 52 år (p=0,11) EDSS ≤ 6FSS ≥ 4, RR 2/3, SP 8/5 TSD 11/14 år	Fatigue Management course via tele conference. 6x2h, 6 weeks. Enery conservation for fatigue management 5x2h, 5 weeks Kontroller: deltog I en social peer support group						
[3]	Mathiowetz, 2005 Finlayson, 2011	RCT N=169. I: 78, K: 91 (väntelista, fick interventionen i senare skede) RCT N=181. I: 89, K: 92 (väntelista, fick interventionen i senare skede)	Mean age 48 år 140/169 kvinnor RR 104, SP 32, PP 10, 20 unknown TSD 9.5 år 83 arbetar 15 ret FSS ≥ 4 (5,89) Mean age 56 år 143/181 kvinnor RR 95/18, SP 39/181 TSD 15 år 66 arbetar, 30 ret FSS ≥ 4 (mean 5)	Energy conservattion course, 6x2h, 6 weeks. Lektioner, diskussioner, målsättning, hemläxor. Väntelistan började 8 v efter randomisering Fatigue Management course via telefonkonferens. 6x2h, 6 weeks. Väntelistan började 8 v efter randomisering		MFIS Cognitive 5/6 weeks MD 2.80 lower (4,22 lower to 1,39 lower)	MFIS Physical 5/6 weeks MD 3 lower (4,45 lower to 1,54 lower)	MFIS Psychosocial 5/6 weeks MD 5,57 lower (8,24 lower to 2,9 lower)		Modified Fatige Impact Scale Better indicated by lower values Fatigue Severity Scale Better indicated by lower values

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A	Effektmått B	Effektmått C	Effektmått D	Effektmått E	Kommentar
	Garcia Jalon, 2013	RCT N=23. I: 13, K: 10	13 kvinnor(10/6) Mean age 46 resp 52 år (p=0,11) EDSS ≤ 6FSS ≥ 4, RR 2/3, SP 8/5 TSD 11/14 år	Energy conservation course for fatigue management 5x2h, 5 weeks Kontroller: deltog I en social peer support group						
[7]	Kos, 2007	RCT N=51. I: 28, K: 23 (väntelista, fick interventionen i senare skede)	N=51 35 kvinnor, Tid sedan diagnos 6-8 år 34 skovformad	Multidisciplinary fatigue management programme 2 h x 4 (4 weeks)	MFIS Total, 5 weeks 271 fewer per 1000 (from 381 fewer to 39 more)					Proportion with clinically relevant improvements (10 or more) in MFIS (higher better)
					Effektmått F – Global Fatigue Severity, 10 weeks					
[8]	Thomas 2013	RCT N=164. I: 84, C: 80.	73 % kvinnor, age I: 48, K: 50, RR I: 35, K: 40, SP I: 16, K:23 Arbete I: 30, K: 28	FACETS 1,5 h x 6 (6 weeks) FACETS (Fatigue: Applying Cognitive behavioural and Energy effectiveness Techniques to lifeStyle. Group-based program. 90 min sessions for 6 weeks. Control: usual care from health services (ingen specific intervention)	MD 0.03 lower (0,34 lower to 0,28 higher)					Better indicated by lower values

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidens-styrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – MFIS total 5/6 weeks	104 (3) #[1] #[7]		MD 4,45 lägre (13,02 lägre till 4,12 högre)(#1) --------- 271 färre per 1000 (från 381 färre till 39 fler) (#5)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder). Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.
B – MFIS Cognitive 5/6 weeks	373 (3) #[3]		MD 2.80 lägre (4,22 lägre till 1,39 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder). Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.
C – MFIS Physical 5/6 weeks	373 (3) #[3]		MD 3 lägre (4,45 lägre till 1,54 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder). Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.
D – MFIS Psychosocial 5/6 weeks	373 (3) #[3]		MD 5,57 lägre (8,24 lägre till 2,9 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
							Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.
E – FSS 5/6 weeks	234 (3) #2		MD 0,15 lower (0,44 lower to 0,13 higher)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder). Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.
F – Global Fatigue Severity, 10 weeks	164 (1) #[8]		MD 0,03 lower (0,34 lower to 0,28 higher)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överfärbarhet och precision.	Viss blindningsbias, bortfallsbias, Ej intention-to treat genomgående Viss heterogenitet avseende populationer (tid sen diagnos, ålder). Ej helt klarlagt att de studerade grupperna är repr i Sverige.

Litteratursökning

Sökningar gjordes avseende ett flertal olika typer av interventioner. Fokus är på interventioner avseende "fatigue management" (50a), resistance training (50b) och aerobic training (50c) utifrån NICE riktlinjer Table 125, Table 105 och Table 106. Studien av Mathiowetz et al (2007) har tagits med på rekommendation.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-23
Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[MeSH]
2.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]
5.	FT/TIAB, OT	fatigue[ti] OR fatigue[ot]
6.		3 OR 4
Fatigue management/energy conservation course		
7.	FT/TIAB, TI	fatigue manag*[tiab] OR energy[tiab] OR (fatigue[ti]) AND (treat*[ti] OR rehab*[ti] OR train*[ti] OR therap*[ti] OR intervent*[ti])
8.		3 AND 6 AND 7
9.		8 Filters: systematic reviews, Publication date from 2013/01/01
10.		8 Filters: randomized controlled trial, Publication date from 2013/01/01
Fysiskt träning		
11.	MeSH	"Exercise" [Majr] OR "Exercise Therapy" [Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR Fatigue/rehabilitation[MeSH]
12.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR rehabilitation intervent*[tiab] OR rehabil*[ti]
13.		11 OR 12
14.		3 AND 6 AND 13
15.		14 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01
16.		14 Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2013/01/01
Yoga		

17.	MeSH, FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]
18.		3 AND 6 AND 17
19.		18 Filters: Publication date from 2013/01/01

Mindfulness

20.	MeSH, FT/TIAB	"Mindfulness"[Mesh] OR mindfulness[tiab]
21.		3 AND 6 AND 20

Psykologisk behandling/KBT

22.	MeSH	"Psychotherapy"[Mesh]
23.	FT/TIAB	cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive behavior*[tiab] OR behavior therap*[tiab]OR behaviour therap*[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR psychological intervent*[tiab] OR psychological therap*[tiab] OR psychological treatment[tiab] OR nonpharmacologic*[tiab] OR non pharmacologic*[tiab]
24.		22 OR 23
25.		3 AND 6 AND 24
26.		25 Filters: Publication date from 2013/01/01

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten **)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-03-03
Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
5.	FT/TI, KW	fatigue:ti or fatigue:kw
6.		4 OR 5

Fatigue management/energy conservation course

7.	FT/TI, AB, KW	(fatigue) and (treat* or rehab* or train* or therap* or intervent*):ti or fatigue next manag* or energy:ti,ab,kw
8.		3 AND 6 AND 7 Publication Year from 2013 to 2015

Fysiskt träning

9.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees

10.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
13.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or "walking exercise" or physical next therap* or "strengthening program" or "strengthening exercise" or "strength training" or "resistance training" or "strength exercise" or "walking exercise" or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or "balance exercise" or rehabilitation next intervent*:ti,ab,kw or training or rehabil*:ti
14.		9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13
15.		3 AND 6 AND 14 Publication Year from 2013 to 2015

Yoga

16.	MeSH	MeSH descriptor: [Yoga] explode all trees
17.	FT/TI, AB, KW	yoga:ti,ab,kw
18.		16 OR 17
19.		3 AND 6 AND 19 Publication Year from 2013 to 2015

Mindfulness

20.	MeSH	MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees
21.	FT/TI, AB, KW	mindfulness:ti,ab,kw
22.		20 OR 21
23.		3 AND 6 AND 22 Publication Year from 2013 to 2015

Psykologisk behandling/KBT

24.	MeSH	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees
25.	FT/TI, AB, KW	cognitive next behaviour* or cognitive next behavior* or behavior next therap* or behaviour next therap* or behavioral next therap* or psychological next intervent* or psychological next therap* or "psychological treatment" or nonpharmacologic* or non next pharmacologic*:ti,ab,kw
26.		24 OR 25
27.		3 AND 6 AND 26

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials **)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Tillståndets svårighetsgrad har ändrats från måttlig till ett spann måttlig till stor. Rekommendationens prioritet har ändrats från 6 till 4.

Rad: MS50b
Tillstånd: MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet
Åtgärd: Motståndsträning (styrketräning)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda motståndsträning (styrketräning) till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig på MS-relaterad trötthet, och behandlingen medför inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-relaterad trötthet (fatigue) definieras som en subjektivt upplevd brist på mental eller fysisk energi som hindrar individens möjligheter att vara aktiv och delaktig i aktiviteter i vardagslivet. Majoriteten av personer med MS, ofta upp till 80 procent, har fatigue vilket ofta beskrivs som en överväldigande trötthet och brist på energi. Fatigue kan vara en direkt effekt av sjukdomsprocessen, eller vara sekundär till andra funktionsnedsättningar som muskulär svaghet, spasticitet, smärta, sömnstörning, depression eller påverkad kognition. Läkemedel mot fatigue är inte alltid verksamma hos personer med MS varför andra icke-farmakologiska metoders påverkan på fatigue hos patientgruppen behöver prövas och studeras. Eventuellt påverkar farmakologiska och icke-farmakologiska metoder olika aspekter av trötttheten och de kan således komplettera varandra.

Eftersom fatigue definieras som en subjektivt upplevd funktionsnedsättning används olika självskattningsskalor för att mäta svårighetsgrad av fatigue eller vilken inverkan fatigue har på individen relaterat till aktivitet och delaktighet. Bland de självskattningsskalor som används är de mest frekvent använda Fatigue Severity Scale respektive Modified Fatigue Impact Scale. Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions är en ytterligare skattningsskala som används i Sverige.

I Fatigue Severity Scale skattas svårighetsgrad av fatigue och hur fatigue inverkar på olika aspekter av dagligt liv. I Modified Fatigue Impact Scale gör individen en totalskattning av vilken inverkan fatigue har men skalan indelas också i olika dimensioner: en kognitiv, en fysisk och en psykosocial. Även i Modified Fatigue Inventory-20 skattas olika dimensioner av fatigue, däribland fysisk dimension.

Åtgärden i föreliggande underlag är en bedömning av interventioner avseende resistance training (motstånds- eller styrketräning). Vid motstånds- eller styrketräning tränar individen snarare sin förmåga att utföra muskulära aktiviteter mot maximalt motstånd än att utföra muskulära aktiviteter som kräver

muskulär uthållighet över längre tid. Motstånds- eller styrketräning handlar således mer om explosivitet i den muskulära kraften än långsiktig uthållighet. Vid studier av effekter av motstånds- eller styrketräning hos personer med MS så brukar muskulär styrka studeras, ofta i kombination med studie av förändring avseende gång- eller annan förflyttningsförmåga. Men, även fatigue har studerats i några randomiserade kontrollerade studier avseende effekter av motstånds- eller styrketräning hos personer med MS och det är detta som redovisas i föreliggande underlag.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS-relaterad trötthet ger motståndsträning direkt efter avslutad intervention jämfört med kontrollgrupp

- förbättring motsvarande i genomsnitt 7,2 poäng (-13,13 till -1,27) enligt Modified Fatigue Impact Scale Total (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt 4,1 poäng (-7,06 till -1,14) enligt Modified Fatigue Impact Scale Physical (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt 0,8 poäng (-1,44 till -0,16) enligt Fatigue Severity Scale (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt enligt Multidimensional Fatigue Inventory-20 Physical fatigue (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av motstånds- eller styrketräning enligt skalan Multidimensional Fatigue Inventory-20 General fatigue samt psykosociala och kognitiva aspekter av skalan Modified Fatigue Impact Scale.

Förändringarna i poäng för de signifikanta effekterna är ofta små, vilket gör att den kliniska relevansen inte är tydliggjord.

Positiva effekter kvarstår 12 veckor efter avslutad intervention då utfallsmåttet är Fatigue Severity Scale (inte tabellerat). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekter tre månader efter avslutad intervention enligt Modified Fatige Impact Scale Total och även avseende delskalor som beskriver kognitiv, fysisk och psykosocial påverkan (inte tabellerat).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter. Tidigare har fysisk träning i samband med MS ibland ifrågasatts eftersom personer med MS ibland kan uppleva så kallade pseudoskov i samband med ökad kroppsvärme orsakad av fysisk träning eller aktivitet. Dock har senare

forskning (bland annat flera av de studier som ingår i föreliggande arbetsdokument) visat att risken för pseudoskov inte ökar i detta sammanhang.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från National Clinical Guideline Centre (NICE) [1] med tre randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 71 personer för Midified Fatigue Impact Scale Total och Cognitive och Physical och Psychosocial, 130 personer för Fatigue Severity Scale och 31 personer för Multidimensional Fatigue Inventory – General fatigue och Physical fatigue.

De tre studierna från vilket evidensunderlaget hämtats är förhållandevis lika avseende intervention –frekvens och längd på intervention, ansträngningsgraden är måttlig men i en studie (Dalgas et al., 2010) ökar den till hög. Respektive kontrollgrupp kan anses vara förhållandevis lika. Såväl studien av Dodd et al., 2010 [2]som studien av Dalgas et al., 2010 [3] fokuserade i sina interventioner på resistance training avseende nedre extremitet. Studien av Tarakci et al., 2013 [4] hade också fokus på träning av nedre extremiteter men hade också inslag av balans- och koordinerande träning.

I studierna är inte fatigue primärt utfallsmått varför de studerade grupperna inte nödvändigtvis är jämförbara avseende grad av fatigue vid interventionernas början.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London; 2014.
2. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler. 2011; 17(11):1362-74.
3. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. Mult Scler. 2010; 16(4):480-90.
4. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2013; 27(9):813-22.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
					Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Total Change from baseline to 10-12 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Cognitive Change from baseline to 10-12 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Physical Change from baseline to 10-12 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Psychosocial Change from baseline to 10-12 weeks	Effektmått E – Fatigue Severity Scale (FSS) Change from baseline to 12 weeks	
[2]	Dodd, 2011	RCT N=71. I: 36, K: 35	Kvinnor (26/26) Mean age 48/50 RR samtliga Gångare, mild måttlig gånghinder TSD 11/14 år	I: Progressive resistance strength training nedre extr, 2 ggr/vecka, 10 veckor K: 'Usual care'- habitual exercise and an attention and social program conducted 1 h/ week for 10 weeks.	MFIS Total change 10–12 weeks MD 7,2 lower (13,13 lower to 1,27 lower)	MFIS cognitive change 10–12 weeks MD 1,5 lower (4,49 lower to 1,49 higher)	MFIS physical change 10–12 weeks MD 4,1 lower (7,06 lower to 1,14 lower)	MFIS psychosocial change 10–12 weeks MD 0,7 lower (1,65 lower to 0,25 higher)		Modified Fatige Impact Scale (MFIS)Better indicated by lower values
[3]	Dalgas 2010 A Tarakci 2013[4]	RCT N=31. I: 15, K: 16 RCT N=99. I: 51, K: 48	Kvinnor (10/10) Mean age 48/49 RR samtliga EDSS ≤ 6 3.9/3.9 TSD 7/8 år FSS ≥ 4 Kvinnor (34/30) Mean age 41/40 RR 32/33, SP 9/7 EDSS 4,38/4,21 (2-6,5) TSD 9/8 år	I: 2 ggr/week in 12 weeks progressive resistance training nedre extr. K: control gr, previous daily activity level I: 3 ggr/week in 12 weeks progressive resistance training plus balance and stabilityr. K: control group, no intervention					FSS change from baseline to 12 weeks MD 0,8 lower (1,44 lower to 0,16 lower)	Fatigue Severity Scale (FSS) Better indicated by lower values

					Effektmått F – Multidimensional Fatigue Inventory-20 General fatigue Change from baseline to 12 weeks	Effektmått G – Multidimensional Fatigue Inventory-20 Physical fatigue Change from baseline to 12 weeks				
[3]	Dalgas 2010 A	RCT N=31. I: 15, K: 16	Kvinnor(10/10) Mean age 48/49 RR samtliga EDSS ≤ 6 3,9/3,9 TSD 7/8 år	I: Progressive resistance strength training nedre extr, 2 ggr/vecka, 10 veckor K: 'Usual care'- habitual exercise and an attention and social program conducted 1 h/ week for 10 weeks	MFI-20 general fatigue change from baseline to 12 weeks MD 2,9 lower (4,73 lower to 1,07 lower)	MFI-20 physical fatigue change from baseline to 12 weeks MD 1,8 lower (3,61 lower to 0,01 higher)				Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20) – Better indicated by lower values

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
A – MFIS Total change 10-12 weeks	71 (1) #[2]		MD 7,2 lägre (13,13 lägre till 1,27 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision.	Visst bortfall. Hade intention-to – treat analys samt analys per protokoll Väl beskriven o därför väl överförbar intervention, riktad enbart mot nedre extra. Vida konfidensintervall
B – MFIS cognitive change 10-12 weeks	71 (1) #[2]		MD 1,5 lägre (4,49 lägre till 1,49 högre)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och precision.	
C – MFIS physical change 10-12 weeks	71 (1) #[2]		MD 4,1 lägre(7,06 lägre till 1,14 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag++	Brister i studiekvalitet och precision.	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
D – MFIS psychosocial change 10-12 weeks	71 (1) #[2]		MD 0,7 lägre (1,65 lägre till 0,25 högre)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och precision.	
E – FSS change from baseline to 12 weeks	130 (2) #[3, 4]		MD 0,8 lägre (1,44 lägre till 0,16 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision.	
F – MFI-20 general fatigue change from baseline to 12 weeks	31 (1) #[3]		MD 2,9 lägre (4,73 lägre till 1,07 lägre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision.	
G – MFI-20 physical fatigue change from baseline to 12 weeks	31 (1) #[3]		MD 1,8 lägre (3,61 lägre till 0,01 högre)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision.	

Litteratursökning

Informationen i denna redovisning för NR 50b är hämtad endast från samanvägd analys gjord av NICE Guidelines 2014. Sökströngar från informationssökning 150223 angående rad 50 presenteras nedan. Sökningar gjordes avseende ett flertal typer av interventioner. Jag valde dock att fokusera på interventioner avseende "fatigue management course" (50a), resistance training (50b) och aerobic training (50c) utifrån NICE riktlinjer Table 125, Table 105 och Table 106.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-23

Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[MeSH]	
2.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]	
3.		1 OR 2	
4.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]	
5.	FT/TIAB, OT	fatigue[ti] OR fatigue[ot]	
6.		3 OR 4	
Fatigue management/energy conservation course			
7.	FT/TIAB, TI	fatigue manag*[tiab] OR energy[tiab] OR (fatigue[ti]) AND (treat*[ti] OR rehab*[ti] OR train*[ti] OR therap*[ti] OR intervent*[ti])	
8.		3 AND 6 AND 7	
9.		8 Filters: systematic reviews, Publication date from 2013/01/01	
10.		8 Filters: randomized controlled trial, Publication date from 2013/01/01	
Fysiskt träning			
11.	MeSH	"Exercise" [Majr] OR "Exercise Therapy" [Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR Fatigue/rehabilitation[MeSH]	
12.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR rehabilitation intervent*[tiab] OR rehabil*[ti]	
13.		11 OR 12	
14.		3 AND 6 AND 13	
15.		14 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01	
16.		14 Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2013/01/01	**1**

Yoga

17.	MeSH, FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]
18.		3 AND 6 AND 17
19.		18 Filters: Publication date from 2013/01/01

Mindfulness

20.	MeSH, FT/TIAB	"Mindfulness"[Mesh] OR mindfulness[tiab]
21.		3 AND 6 AND 20

Psykologisk behandling/KBT

22.	MeSH	"Psychotherapy"[Mesh]
23.	FT/TIAB	cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive behavior*[tiab] OR behavior therap*[tiab]OR behaviour therap*[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR psychological intervent*[tiab] OR psychological therap*[tiab] OR psychological treatment[tiab] OR nonpharmacologic*[tiab] OR non pharmacologic*[tiab]
24.		22 OR 23
25.		3 AND 6 AND 24
26.		25 Filters: Publication date from 2013/01/01

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-03-03

Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
5.	FT/TI, KW	fatigue:ti or fatigue:kw
6.		4 OR 5

Fatigue management/energy conservation course

7.	FT/TI, AB, KW	(fatigue) and (treat* or rehab* or train* or therap* or intervent*):ti or fatigue next manag* or energy:ti,ab,kw
8.		3 AND 6 AND 7 Publication Year from 2013 to 2015

Fysiskt träning

9.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
13.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or "walking exercise" or physical next therap* or "strengthening program" or "strengthening exercise" or "strength training" or "resistance training" or "strength exercise" or "walking exercise" or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or "balance exercise" or rehabilitation next intervent*:ti,ab,kw or training or rehabil*:ti
14.		9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13
15.		3 AND 6 AND 14 Publication Year from 2013 to 2015

Yoga

16.	MeSH	MeSH descriptor: [Yoga] explode all trees
17.	FT/TI, AB, KW	yoga:ti,ab,kw
18.		16 OR 17
19.		3 AND 6 AND 19 Publication Year from 2013 to 2015

Mindfulness

20.	MeSH	MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees
21.	FT/TI, AB, KW	mindfulness:ti,ab,kw
22.		20 OR 21
23.		3 AND 6 AND 22 Publication Year from 2013 to 2015

Psykologisk behandling/KBT

24.	MeSH	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees
25.	FT/TI, AB, KW	cognitive next behaviour* or cognitive next behavior* or behavior next therap* or behaviour next therap* or behavioral next therap* or psychological next intervent* or psychological next therap* or "psychological treatment" or nonpharmacologic* or non next pharmacologic*:ti,ab,kw
26.		24 OR 25
27.		3 AND 6 AND 26

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials **)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Tillståndets svårighetsgrad har ändrats från måttlig till ett spann måttlig till stor. Rekommendationens prioritet har ändrats från 6 till 4.

Rad: MS50c
Tillstånd: MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet
Åtgärd: Aerobisk träning (konditionsträning)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda aerobisk träning (konditionsträning) till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig på MS-relaterad trötthet, och behandlingen medför inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-relaterad trötthet (fatigue) definieras som en subjektivt upplevd brist på mental eller fysisk energi som hindrar individens möjligheter att vara aktiv och delaktig i aktiviteter i vardagslivet. Majoriteten av personer med MS, ofta upp till 80 procent, har fatigue vilket ofta beskrivs som en överväldigande trötthet och frist på energi. Fatigue kan vara en direkt effekt av sjukdomsprocessen, eller vara sekundär till andra funktionsnedsättningar som muskulär svaghet, spasticitet, smärta, sömnstörning, depression eller påverkad kognition. Läkemedel mot fatigue är inte alltid verksamma hos personer med MS varför andra icke-farmakologiska metoders påverkan på fatigue hos patientgruppen behöver prövas och studeras. Eventuellt påverkar farmakologiska och icke-farmakologiska metoder olika aspekter av trötttheten och de kan således komplettera varandra.

Eftersom fatigue definieras som en subjektivt upplevd funktionsnedsättning används olika självskattningsskalor för att mäta svårighetsgrad av fatigue och eller vilken inverkan fatigue har på individen relaterat till aktivitet och delaktighet. Bland de självskattningsskalor som används är de mest frekvent använda Fatigue Severity Scale respektive Modified Fatigue Impact Scale. Dessa skattningsskalor är också de som ofta används i Sverige.

I Fatigue Severity Scale skattas svårighetsgrad av fatigue och hur fatigue inverkar på olika aspekter av dagligt liv. I Modified Fatigue Impact Scale gör individen en totalskattning av vilken inverkan fatigue har men skalan kan också indelas i olika dimensioner: en kognitiv, en fysisk och en psykosocial.

I föreliggande underlag har en bedömning av interventioner avseende åtgärden aerobisk träning (konditionsträning) genomförts. Vid aerobisk träning tränar individen sin uthållighetsförmåga att utföra muskulära aktiviteter mot submaximalt motstånd snarare än att utföra styrketräning. Aerobisk träning handlar mer om långsiktig uthållighet i den muskulära kraften än muskulär explosivitet. Vid studier av effekter av aerobisk träning hos personer med

MS så brukar vanligtvis muskulär uthållighet studeras, ofta genom mätning av längden på gångsträcka eller sträcka för förflyttning, eller genom test av gånghastighet. Men, även MS-relaterad trötthet har studerats i några randomiserade kontrollerade studier avseende effekter av aerobisk träning hos personer med MS och det är detta som redovisas i föreliggande underlag. Aerobisk träning kan genomföras på ett flertal olika sätt, vilket också framgår i föreliggande underlag. Konditionsträning på ergometercykel är den vanligaste studerade träningsformen, men även gångträning – eventuellt på gåband –träning med armergometercykel, i roddmaskin eller träning i bassäng kan vara metoder för att träna fysisk kondition.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

EFFEKTER I ANSLUTNING TILL AVSLUTAD INTERVENTION:
Vid MS-relaterad trötthet ger aerobisk träning direkt efter avslutad intervention jämfört med kontrollgrupp

- förbättring motsvarande i genomsnitt 25,1 poäng (-32,94 till -17,26) enligt Modified Fatigue Impact Scale Total (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt 2,4 poäng (-4,07 till -0,73) enligt Modified Fatigue Impact Scale Cognitive (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt 14,0 poäng (-18,31 till-9,69) enligt Modified Fatigue Impact Scale Physical (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring motsvarande i genomsnitt 8,6 poäng (-15,15 till -2,05) enligt Modified Fatigue Impact Scale Psychosocial (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt enligt Modified Fatigue Impact Scale Total och Fatigue Severity Scale (begränsat vetenskapligt underlag).

Det är oklart hur lång tid efter avslutad intervention som effekter av aerobisk träning på MS-relaterad trötthet kvarstår. Endast en studie har genomfört en uppföljning, då fyra veckor efter avslutad intervention. Det visade sig att den signifikanta effekten på MS-relaterad trötthet som fanns vid interventionens avslut inte kvarstod.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter. Tidigare har fysisk träning i samband med MS ibland ifrågasatts eftersom personer med MS ibland kan uppleva så kallade pseudoskov i samband med ökad kroppsvärme orsakad av fysisk träning eller aktivitet. Dock har senare

forskning (bland annat flera av de studier som ingår i föreliggande arbetsdokument) visat att risken för pseudoskov inte ökar i detta sammanhang.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från NICE [1] med 7 randomiserade kontrollerade studier [2-8]. Slutsatserna baseras på 89 personer för Modified Fatigue Impact Scale Total och för Modified Fatigue Impact Scale Physical, 21 personer för Modified Fatigue Impact Scale Cognitive och för Modified Fatigue Impact Scale Psychosocial,och 85 personer för Fatigue Severity Scale. I studierna är inte fatigue primärt utfallsmått varför de studerade grupperna inte nödvändigtvis är jämförbara avseende grad av fatigue vid interventionernas början.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London; 2014.
2. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. Iran Red Crescent Med J. 2013; 15(6):449-54.
3. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2012; 93(10):1701-8.
4. Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. Phys Ther. 2011; 91(8):1166-83.
5. Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. Cardiopulm Phys Ther J. 2009; 20(1):5-12.
6. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. Acta Neurol Scand. 2009; 120(4):251-7.
7. van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77(4):531-3.
8. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. Mult Scler. 2002; 8(2):161-8.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
					Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Total Change from baseline to 8 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Cognitive Change from baseline to 8 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Physical Change from baseline to 8 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Psychosocial Change from baseline to 8 weeks	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Total Change from baseline to 6 weeks	
[3]	Kargarfard, 2012	RCT Randomized n=32. Completed N=21. I: 10, K: 11	Alla kvinnor Mean age 34/32 RR samtliga EDSS: 2,9/3,0 TSD 4,9/4,6 år MFIS ≥ 39 42/46	I: Aquatic exercise program. 3 ggr/week for 8 weeks. 10+40+10 min=60 min. 50-75% max heart rate. K: control group, fortsatte sin vanliga aktivitet	MD 25,1 lower (32,94 to 17,26 lower)	MD 2,4 lower (4,07 to 0,73 lower)	MD 14 lower (18,31 to 9,69 lower)	MD 8,6 lower (15,15 to 2,05 lower)		Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Better indicated by lower values
[4]	Hebert, 2011	RCT N=38. I:12, I2: 13, K2: 13	Kvinnor(9/11/11) Mean age 47/43/50 RR 11/11/12 SP: 1/2/1 EDSS: ≤ 6,0 TSD 6,5/5,1/9,1 år MFIS ≥ 39 51/51/56	I2: Bicyccle ergometry+ stretching 2 ggr/ week for 6 weeks 5+30+5 min = 40 min 65-75 % Heart rate peak K2: Waiting list group, ingen insats under väntan Fanns även en till I-grupp, reovisas ej här (I1: Vestibular rehabilitation 2 ggr/week for 6 weeks)					MD 7,8 lower (20,68 lower to 5,08 higher)	Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Better indicated by lower values

					Effektmått F – Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Total Proportion with improvement at 3 weeks	**Effektmått G–** Modified Fatige Impact Scale (MFIS) Physical Proportion with improvement at 3 weeks	**Effektmått H** – Fatigue severity Scale – Change from baseline to 8 or 12 weeks	**Effektmått I** – Fatigue severity Scale – change from baseline to 4-12 weeks		
[6]	Dettmers, 2009	RCT N=30. I: 15, K: 15	Kvinnor(10/11) Mean age 46/40 RR 13/10 SP 2/2 EDSS: 2,6/2,8 TSD 8/6,1 år MFIS ≥ 39 37/42	I: 3 ggr/week for 3 weeks of endurance exercise, intensity not controlled for, however, mostly moderate K: control treatment (stretching, balance training and coordination. Both I and K was included as add-on therapy for 3 weeks during inpatient rehabilitation.	234 fewer per 1000 (from 495 fewer to 207 more) RR 0,74 (0,45 to 1,23)	9 fewer per 1000 (from 252 fewer to 315 more) RR 0,99 (0,72 to 1,35)				Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)Proportion with improvement – Better indicated by higher proportion
[5]	Geddes, 2009 Ahmadi , 2013 [2]	RCT Recruited: N=15. Completed: N=12. I: 8, K: 4 RCT N=31 I1: n=10, I2: n=11, K: n=10	N=12 redovisade: Kvinnor och män: Kvinnor I: 6 av12, K: 3 av4) Mean age: I: 51y (40–64), K: 35y (22–50) EDSS: I: 3,5–6,0 K: 4–6,0 Alla kvinnor. Mean age I1: 37 24-54, I2: 32 (22-53), K: 37 (19–49) EDSS: 2,40/2,0/2,25 TSD: 5,6/4,7/5,0 (I2:Yoga 8 weeks (REDOVISAS INTE),	I: Gång i hemmiljö, 3 ggr/vecka I 12 veckor. 5 + (15–30) min. Intensitet beräknad, pulsklocka användes. Uppföljn via tel varje vecka. K: Ingen intervention. I1: treadmill training, 3 ggr/vecka, 8 veckor. Träning 10 + 30 + 10 min. 30 min träning på 40–75% av beräknad HRmax. K:Ingen intervention			MD 0,84 lower (2,36 lower to 0,68 higher)			Fatigue severity Scale (FSS) – Better indicated by lower values

[5]	Geddes, 2009 Mostert, 2002[8] Van den Berg, 2006[7]	RCT N=12. I: 8, K: 4 RCT N=26 I: 13 K: 13 RCT 19 st rekryterades. N=16 fullföljde. I: 8 K: 8	Kvinnor(6/3) Mean age 40–64/22-50 EDSS: 3,5–6,0/4–6,0 Kvinnor(10/11) Mean age 45/44 RR 4/5 EDSS: 2,5-6,5/1-6,5 TSD 2-27/2-25 år Kvinnor: I:7, K: 6 (av totalt 16) Mean age 30–65/30–65 14 st anv gånghjälpmedel (EDSS ej beskrivet)	I: gång i hemmiljö, 3 ggr/week, 12 weeks K: Control group I: Bicycle ergomerty 5 ggr per week for 8 weeks. Individualised intensity at the aerobic threshold (AT). K: undvek fysisk aktivitet I: Treadmill 3 ggr/week for 4 weeks. 55–85% av åldersberäknad HR max. K: Väntelista, vänta i 8 v innan träning				MD 0,17 lower (0,79 lower to 0,46 higher)		FSS – Better indicated by lower values

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – MFIS total change from baseline to 8 weeks	21 (1) #[3]		MD 25,1 lower (32,94 to 17,26 lower)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet och precision	Randomisering OK Stort bortfall Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig Vida CI
B – MFIS cognitive change	21 (1) #[3]		MD 2,4 lower (4,07 to 0,73 lower)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet och precision	Randomisering OK Stort bortfall

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
from baseline to 8 weeks							Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig Vida CI
C – MFIS physical change from baseline to 8 weeks	21 (1) #[3]		MD 14 lower (18,31 to 9,69 lower)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet och precision	Randomisering OK Stort bortfall Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig Vida CI
D – MFIS psychosocial change from baseline to 8 weeks	21 (1) #[3]		MD 8,6 lower (15,15 to 2,05 lower)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet och precision	Randomisering OK Stort bortfall Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig Vida CI
E – MFIS Total at 6 weeks	38 (1) #[4]		MD 7,8 lower (20,68 lower to 5,08 higher)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet, överförbarhet och precision	Randomisering OK Inget bortfall Intention-to-treat Interventionen delvis förståelig, men man hade också hemövn att göra, dessa diffust beskrivna
F – MFIS Total, proportion with improvement at 3 weeks	30 (1) #[6]	RR 0,74 (0,45 to 1,23)	234 fewer per 1000 (from 495 fewer to 207 more)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister I studiekvalitet, överförbarhet och precision	Randomisering OK Stort bortfall

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
							Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig men diffus kontroll av intensitet
G – MFIS physical proportion with improvement at 3 weeks	30 (1) #[6]	RR 0,99 (0,72 to 1,35)	9 fewer per 1000 (from 252 fewer to 315 more)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister I studiekvalitet, överförbarhet och precision	OK Stort bortfall Analys per protokoll, ej ITT Enbart kvinnor. Interventionen tämligen förståelig men diffus kontroll av intensitet
H – FSS Change from baseline to 12 weeks	43 (2) #[2, 5]		MD 0,84 lower (2,36 lower to 0,68 higher)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister I studiekvalitet, överförbarhet och precision	
I – FSS change from baseline to 4-12 weeks	54 (3) #[5, 7, 8]		MD 0,17 lower (0,79 lower to 0,46 higher)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister I studiekvalitet, överförbarhet och precision	

Litteratursökning

Söksträngar från informationssökning 150223 angående rad 50 presenteras nedan. Sökningar gjordes avseendeett flertal olika typer av interventioner. Jag valde dock att fokusera på interventioner avseende "fatigue management" (50a), resistance training (50b) och aerobic training (50c) utifrån NICE riktlinjer Table 125, Table 105 och Table 106.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-23

Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[MeSH]
2.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]
5.	FT/TIAB, OT	fatigue[ti] OR fatigue[ot]
6.		3 OR 4
Fatigue management/energy conservation course		
7.	FT/TIAB, TI	fatigue manag*[tiab] OR energy[tiab] OR (fatigue[ti]) AND (treat*[ti] OR rehab*[ti] OR train*[ti] OR therap*[ti] OR intervent*[ti])
8.		3 AND 6 AND 7
9.		8 Filters: systematic reviews, Publication date from 2013/01/01
10.		8 Filters: randomized controlled trial, Publication date from 2013/01/01
Fysiskt träning		
11.	MeSH	"Exercise" [Majr] OR "Exercise Therapy" [Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR Fatigue/rehabilitation[MeSH]
12.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR rehabilitation intervent*[tiab] OR rehabil*[ti]
13.		11 OR 12
14.		3 AND 6 AND 13
15.		14 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01
16.		14 Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2013/01/01
Yoga		

17.	MeSH, FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]
18.		3 AND 6 AND 17
19.		18 Filters: Publication date from 2013/01/01

Mindfulness

20.	MeSH, FT/TIAB	"Mindfulness"[Mesh] OR mindfulness[tiab]
21.		3 AND 6 AND 20

Psykologisk behandling/KBT

22.	MeSH	"Psychotherapy"[Mesh]
23.	FT/TIAB	cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive behavior*[tiab] OR behavior therap*[tiab]OR behaviour therap*[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR psychological intervent*[tiab] OR psychological therap*[tiab] OR psychological treatment[tiab] OR nonpharmacologic*[tiab] OR non pharmacologic*[tiab]
24.		22 OR 23
25.		3 AND 6 AND 24
26.		25 Filters: Publication date from 2013/01/01

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten **)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-03-03
Ämne: MS-fatigue med konsekvenser för personens aktivitet och delaktighet - Fatigue management (rad 50 NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
5.	FT/TI, KW	fatigue:ti or fatigue:kw
6.		4 OR 5

Fatigue management/energy conservation course

7.	FT/TI, AB, KW	(fatigue) and (treat* or rehab* or train* or therap* or intervent*):ti or fatigue next manag* or energy:ti,ab,kw
8.		3 AND 6 AND 7 Publication Year from 2013 to 2015

Fysiskt träning

9.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees

10.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
13.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or "walking exercise" or physical next therap* or "strengthening program" or "strengthening exercise" or "strength training" or "resistance training" or "strength exercise" or "walking exercise" or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or "balance exercise" or rehabilitation next intervent*:ti,ab,kw or training or rehabil*:ti
14.		9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13
15.		3 AND 6 AND 14 Publication Year from 2013 to 2015

Yoga

16.	MeSH	MeSH descriptor: [Yoga] explode all trees
17.	FT/TI, AB, KW	yoga:ti,ab,kw
18.		16 OR 17
19.		3 AND 6 AND 19 Publication Year from 2013 to 2015

Mindfulness

20.	MeSH	MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees
21.	FT/TI, AB, KW	mindfulness:ti,ab,kw
22.		20 OR 21
23.		3 AND 6 AND 22 Publication Year from 2013 to 2015

Psykologisk behandling/KBT

24.	MeSH	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees
25.	FT/TI, AB, KW	cognitive next behaviour* or cognitive next behavior* or behavior next therap* or behaviour next therap* or behavioral next therap* or psychological next intervent* or psychological next therap* or "psychological treatment" or nonpharmacologic* or non next pharmacologic*:ti,ab,kw
26.		24 OR 25
27.		3 AND 6 AND 26

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Tillståndets svårighetsgrad har ändrats från måttlig till ett spann måttlig till stor. Rekommendationens prioritet har ändrats från 6 till 4.

Rad: MS51a

Tillstånd: MS, påverkad gångförmåga

Åtgärd: Gånginriktade rehabiliteringsinsatser, aerob träning (konditions- och uthållighetsträning)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser, aerobisk träning (konditionsträning) till personer med MS och påverkad gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten på gångförmågan är kliniskt relevant och har inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Symtomen vid MS varierar ofta mellan olika personer och över tid. Under sjukdomens tidiga stadier uppträder funktionsnedsättningar ofta i perioder, så kallade skov. Under senare stadier ökar funktionsnedsättningar mer gradvis och blir bestående. Gångförmågan kan bli påverkad avseende exempelvis gånghastighet, steglängd, maximal gångsträcka, gångkvalitet och förmåga att bibehålla balans vid gång.

Tidigt i sjukdomsförloppet har en tredjedel av personer med MS (20–29 år) reducerad gångförmåga i jämförelse med friska kontroller exempelvis avseende gånghastighet och gångsträcka. För personer med MS och som är över 60 års ålder har ungefär hälften en reducerad gångförmåga [1].

Gångförmåga är av vikt för hur personer med MS skattar sin hälsa och framtida livskvalitet [2, 3]. Personer med MS skattar gångförmågan som en av de tre viktigaste utfallsmåtten, och detta ovasett sjukdomens duration eller svårighetsgrad [4].

Bakomliggande orsaker till nedsatt gångförmåga inkluderar motorisk påverkan såsom muskelsvaghet, muskelförlamning, tonusförändring (spasticitet), nedsatt koordination; sensorisk påverkan (såsom nedsatt känselintryck för tryck, beröring, vibration, ledposition/-rörelse, värme, kyla och smärta); balanspåverkan; yrsel; ökad muskulär och eller mental uttröttbarhet (fatigue); påverkan på syn; och kognitiv påverkan. Nedsatt gångförmåga kan leda till fallrisk.

Aerob träning (konditions- och uthållighetsträning) kan utföras på olika intensitetsnivåer från låg, måttlig, hög till mycket hög Vid aerob träning bör intensiteten vara minst måttlig med avsikt att bibehålla eller förbättra konditionen och träningen ska utföras i strukturerad form [5]. Aerob träning kan genomföras genom kontinuerlig träning eller i intervallform genom exempelvis gång, löpning, cykling och simning. Träningen kan utföras på ergometercykel, gåband (treadmill) eller genom bassängträning.

För personer med MS har aerob träning studerats relaterat till gångförmåga. Gångförmåga bedöms vanligen genom att gånghastighet på kortare eller längre sträcka bedöms, alternativt genom att den maximala gångsträckan bedöms under en viss tidslängd.

Svårigheter i tolkning av forskningsresultat vid aerob träning har tillskrivits det faktum att studier genomförts med olika intensitet, frekvens och längd, på heterogena grupper avseende sjukdomens svårighetsgrad och med olika bedömningsinstrument vilket bidragit till svårigheter att värdera resultat.

Exempel på interventioner som används i syfte att förbättra gångförmåga är aerob träning (konditionsträning och uthållighetsträning) [6, 7]; muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning) [6, 8]; bassängträning [9], gångträning inkluderande dual task [10, 11], inkluderande treadmill (gångband) [12], inkluderande ”cueing”[13], inkluderande viktavlastad träning [14], inkluderande robotassisterad träning [15, 16]; balansträning inkl ”virtual reality” [17], ”exergaming” (TV- och dataspel som aktiverar användaren) [18], eHälsa [19, 20], vestibulär rehabilitering [21, 22]; pilates [23], och TaiChi [24]; vibrationsträning [25, 26]; och sedvanlig neurorehabilitering [20, 27]. I föreliggande arbete har underlag för olika former av aerob träning och effekter av muskelstärkande träning i syfte att förbättra gångförmåga utarbetats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid MS-relaterade gångsvårigheter ger aerob träning (konditions- och uthållighetsträning), jämfört med ingen aerob träning eller jämfört med träning utan påverkan på muskuloskeletala eller kardiovaskulära systemen

- förbättring avseende gånghastighet (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring avseende gångsträcka (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen bevisad skillnad i effekt avseende mobilitet (begränsat vetenskapligt underlag)

Det går inte att bedöma effekten av aerob träning (konditions- och uthållighetsträning) avseende balansförmåga vid MS på grund av otillräckligt vetenskapligt underlag.

Det saknas studier för att bedöma effekt avseende aerob träning (konditions- och uthållighetsträning) avseende förekomst av fall och fallfrekvens vid MS.

Kommentar

Slutsatserna baseras på två systematiska översikter. För gånghastighet redovisas motstridiga resultat. De tre studierna i Taul-Madsens metaanalys [6] består av totalt 63 deltagare och finns även med i Andreu-Caravacas metaanalays [7], som innehåller ytterligare sju studier med totalt 285

deltagare. Översikten av Andreu-Caravaca [7] väger därmed tyngre i den sammanvägda bedömningen av resultaten. Detsamma gäller för gångsträcka där resultaten också kan uppfattas som motstridiga. För detta utfall är dock konfidensintervallen mer samstämmiga även om intervallet passerar punkten för ingen effekt i den ena översikten [6]. Resultaten bör dock tolkas med försiktighet.
Analyser i en av de systematiska översikterna [7] visar att:

- kontinuerlig gångträning statistiskt signifikant förbättrade utfallet för gånghastighet.
- kontinuerlig gångträning 3 ggr/v på en låg intensitet statistiskt signifikant förbättrade utfallet för gånghastighet.
- kontinuerlig gångträning 3 eller fler ggr/v på en låg intensitet statistiskt signifikant förbättrade utfallet för gångsträcka.
- träning 3 ggr/v statistiskt signifikant förbättrade utfallet mobilitet

I de studier som översikterna inkluderat varierar resultaten när det gäller klinisk meningsfull förändring. I en av RCT-studierna uppnås en klinisk meningsfull förändring avseende gånghastighet och mobilitet [14]. I sju av RCT-studierna [14, 28-33] som ingår i de systematiska översikterna [6, 7] uppnås en relevant förändring avseende gångsträcka.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
I de två systematiska översikterna [6, 7] ingår 23 RCT-studier och 17 kontrollerade studier med aerob intervention. Tjugofem av dessa studier ingår i metaanalyserna (n= 715) vars resultat redovisas nedan. Fem studier överlappar de två studiernas metaanalyser. I GRADE-bedömningen är de båda systematiska översikterna sammanvägda gällande gånghastighet och gångsträcka [6, 7].

De 715 personer med MS som ingick i interventionerna i de systematiska översikterna hade en medelålder mellan 37 till 61 år. Deras sjukdomsgrad klassades enligt EDSS från 0.0-6.5, dvs. från ingen nedsatt gångförmåga till förmåga att gå < 50 meter med unilateralt gånghjälpmedel eller > 5 meter men < 120 meter med bilateralt gånghjälpmedel. Undantaget är en RCT-studie med medelvärde 7.2±0,2 [34].

Aerob träning genomfördes framför allt i form av ergometercykling och gång på gåband (treadmill) individuellt eller i grupp. I majoriteten av interventionerna var träningen övervakad [6]. Kontinuerlig träning genomfördes i 75 procent av studierna och resterande i form av intervall. I genomsnitt pågick interventionerna i 8.7 ± 6.2 veckor, 25.4 ±15.3 tillfällen med en måttlig till hög intensitet [6, 7].

Tjugotre systematiska översikter granskades i full text och av dessa kvalitetsgranskades nio systematiska översikter. Det vanligaste skälet till exklusion var att populationen eller interventionen inte var relevant. Detta berodde oftast på att artiklarna granskade flera diagnoser i samma systematiska över-

sikt; att aerob träning var kombinerat med andra träningsformer såsom kombination muskelstärkande träning och aerob träning; att balansträning utvärderande balans; eller att ”virtual reality” träning påverkar gång.

Inga relevanta RCT-studier har identifierats som publicerats efter mars 2020, som var sista sökning som gjordes inom ramen för inkluderade två systematiska översikterna [6, 7].

Det finns även studier som redovisar kliniskt relevanta effekter för personer med MS men vi har inte granskat dessa närmare. Studierna är RCT-studier med varierande kvalitet, från låg till hög risk för bias och resultaten bör därför tolkas med försiktighet:

- En förändring av gånghastigheten med 0.14-0.19 m/s eller -23/+30% kan anses indikera en kliniskt meningsfull förändring vid 10 meters gångtest [35, 36].
- En förändring om 17% eller 0,36 feet/s kan anses indikera en kliniskt meningsfull förändring vid Timed 25-foot walk test (T25FW) [37].
- Vid 2-min walk test kan ökad gångsträcka på 9,6 meter anses indikera en kliniskt meningsfull förändring [38].
- Vid 6-min walk test anses en ökad gångsträcka på 21,6 meter indikera en kliniskt meningsfull förändring [38].
- En procentuell förändring om -24/+31% kan anses indikera en kliniskt meningsfull förändring för Timed Up and Go Test [36].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt [referens]	Relativ effekt	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp (ex. behandling med placebo)	**Interventionsgrupp** (behandling A)					
A – Gånghastighet (m/s)	–	–	SMD [95% CI] 0.33 [-1.49,2.06] Overall effect: p=0.202 [6]	–	n= 63 (3 RCT) [6]	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□[1,2]	Motstridiga resultat i översikterna men de 3 studierna i Taul-Madsens metaanalys [6] finns också med i Andreu-Caravaca [7] som även innehåller ytterligare studier.
	–	–	SMD [95% CI] 1.01 [0.15,1.87] Overall effect: p=0.02 [7]	–	n= 285 (10 RCT) [7]		
B – Gångsträcka (2 och 6 min gångtest)	–	–	SMD [95% CI] 0.37 [-0.04,0.78] Overall effect: p=0.026 [6]	–	n= 148 (7 RCT) [6]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕□[1]	3 studier överlappar i de två meta-analyserna.
	–	–	SMD [95% CI] -0.25 [-0.48,-0.03] Overall effect: p=0.03 [7]	–	n=317 (13 RCT) [7]		

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt [referens]	Relativ effekt	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp (ex. behandling med placebo)	**Interventionsgrupp** (behandling A)					
C – Mobilitet (Timed Up and Go)	–	–	SMD [95% CI] 0.12 [-0.21,0.46] Overall effect: p=0.47 [7]	–	n= 140 (6 RCT) [7]	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◻◻[1,2]	
D – Balansförmåga (FGA, DGI, Bergs balansskala)	–	–	SMD [95% CI] -4.22 [-7.64,-0.80] Overall effect: p=0.02 [7]	–	n= 145 (5 RCT) [7]	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◻◻◻[1,3]	

Resultaten från de båda översikterna har sammanvägts i evidensgraderingen. Orsak till nedgradering: [1]Måttlig till hög risk för bias. [2]Oprecisa data. [3]Mycket oprecisa data.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A - Gånghastighet (m/s)	Utfall B – Gångsträcka	Utfall C- Mobilitet	Utfall D- Balansförmåga	Övrigt
Taul-Madsen L; 2021 [6] 27 artiklar från 22 RCT studier varav 14 med aerobisk träning (AT) varav 7 studier ingår i meta-analyser; SÖ med meta-analys; studier som ingår i meta-analyser är genomförda i Belgien, Danmark, Iran, Tyskland, Ungern och USA; medelhög till hög risk för bias	291 personer med MS ingår i de 7 studierna med aerobisk träning (AT) som ingår i metaanalyser; a) >18 år b) diagnos MS c) träningsintervention aerobisk träning Sökning genomfördes jan1993 → okt 2018 och sept 2018 → mars 2020	Aerobisk träning (AT) (konditionsträning)(I); Ingen intervention eller aktiva kontroller vars intervention inte påverkade det kardiovaskulära systemet (K)	10 m eller 50 m SMD Random [95% CI] 0.33 [-1.49,2.06], I^2= 69% Overall effect: p=0.202	2 och 6 min gångtest eller distans SMD Random [95% CI] 0.37 [-0.04,0.78], I^2= 43% Overall effect: p=0.026			Totalt 966 personer med MS ingår i samtliga 22 RCT.
Andreu-Caravaca L; 2021; [7] 43 studier, varav 26 RCT och 17 CCT, varav 18 studier ingår i meta-analyser; SÖ med meta-analys; studier som ingår i meta-analyser är genomförda i Belgien, Italien, Iran, Storbritannien, Turkiet, Tyskland, Ungern och USA; hög risk för bias	424 personer med MS i de 18 studierna med aerobisk träning (AT) som ingår i metaanalyser; a) diagnos MS b) träningsintervention aerobisk träning Sökning genomfördes → mars 2020	Aerobisk träning (AT) (konditionsträning)(I); ingen AT (K)	SMD Random [95% CI] 1.02 [0.15,1.87] df=9(p<0.0001), I^2= 90% Overall effect: p=0.02	SMD Random [95% CI] -0.25 [-0.48,-0.03] df=12 (p=0.98), I^2= 0% Overall effect: p=0.03	Timed Up and Go Test SMD Random [95% CI] 0.12 [-0.21,0.46] df=5 (p=0.98), I^2= 0% Overall effect: p=0.47	Bergs balansskala SMD Random [95% CI] -4.22 [-7.64,-0.80] df=4 (p=0.26), I^2= 24% Overall effect: p=0.02	Totalt 1070 personer med MS ingår i samtliga 43 studierna.

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken effekt har gånginriktade rehabiliteringsinsatser på gångförmågan hos patienter med MS?

- Population/tillstånd: Vuxna, med MS
- Intervention/åtgärd: Aerob träning (konditionsträning) (enskilt, ej i kombination med annan träning).
- Kontrollgrupp: Ingen intervention, placebo, sedvanlig träning eller annan träning
- Utfallsmått:
    - Gånghastighet (meter per sek)
    - Gångsträcka (meter) (2 och 6 min gång)
    - Balansförmåga (Functional Gait Assessment (FGA), Dynamic Gait Index (DGI), Bergs balansskala)
    - Mobilitet (Timed up and Go Test (TUG))
    - Förekomst av fall (ja/nej)
    - Fallfrekvens
- Studietyp: SÖ + RCT
- Övriga inkl./exkl. kriterier: Inklusionskriterier: Män och kvinnor, vuxna, engelska och nordiska språk. Publikationsår från 2015.

Sökdokumentation

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-11-30

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	71
Artiklar som lästes i fulltext	23
Artiklar som kvalitetsgranskades	9 SÖ
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2021-11-30
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 ab NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MesH/ FT/TIAB	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR multiple scleros*[tiab]	90,820
2.	MesH/ FT/TIAB	"Mobility Limitation"[Mesh] OR "Gait"[Mesh] OR mobility[tiab] OR walking[tiab] OR gait[tiab]	276,596
3.		1 AND 2	2,961
Styrketräning, konditionsträning, gångträning			
4.	MesH/ FT/TIAB	"Exercise"[Majr] OR "Exercise Therapy"[Majr] OR "Walking"[Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab]	366,679

		OR gait training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab]	
5.		3 AND 4	1,073
6.	MesH FT/TIAB	"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
7.		5 AND 6 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	**69**
8.		5 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	**129**
9.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	**37**
Balansträning			
10.	MesH FT/TIAB	"Vestibular Diseases/rehabilitation"[Mesh] OR "Circuit-Based Exercise"[Mesh] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR circuit based exercise*[tiab] OR circuit-based exercise*[tiab] OR circuit training[tiab]	2,824
11.		3 AND 10 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	28
12.		11 AND 6	**4**
13.		11 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial,	**11**
14.		11 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**3**
Yoga			
15.	MesH FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]	6,129
16.		3 AND 15 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	19
17.		16 AND 6	**4**
18.		16 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial,	**3**
19.		16 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**3**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane L Databasleverantör: Wiley Datum: 2021-11-30
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MesH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3772
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw	10935
3.		1 OR 2	10935
4.	MesH	MeSH descriptor: [Mobility Limitation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	2666
5.	FT/TI, AB, KW	(mobility or walking or gait):ti,ab,kw	39534
6.		4 OR 5	39534
7.		3 AND 6	1198
8.	MesH	MeSH descriptor: [Exercise] this term only OR MeSH descriptor: [Exercise Therapy] this term only OR MeSH descriptor: [Walking] this term only OR MeSH descriptor: [Resistance Training] this term only	31983
9.	FT/TI, AB, KW	(Treadmill OR physiotherapy OR "walking exercise" OR "physical therap*" OR "strengthening program" OR "strengthening exercise" OR "strength training" OR "walking exercise" OR "nordic walking" OR "endurance training" OR "aerobic exercise" OR "gait training" OR "resistance training" OR "strength exercise"):ti,ab,kw	42299
10.		8 OR 9	63847
11.	MesH	MeSH descriptor: [Vestibular Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH] OR MeSH descriptor: [Circuit-Based Exercise] explode all trees	128
12.	FT/TI, AB, KW	("balance training" OR "balance exercise" OR "Circuit Based Exercise*" OR "Circuit-Based Exercise*" OR "Circuit Training"):ti,ab,kw	2272
13.		11 OR 12	2362
14.	MesH	"Yoga"[Mesh]	756
15.	FT/TI, AB, KW	(yoga):ti,ab,kw	3882
16.		14 OR 15	3882
17.		7 AND (10 OR 13 OR 16) Year first published 2015 -	CDSR **3** Central **313**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Sökträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-23
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom)Uppdatering: 2016-03-01

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
20.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[MeSH]
21.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
22.		1 OR 2
23.	MeSH	"Mobility Limitation"[Mesh] OR "Gait"[Mesh]
24.	FT/TIAB	mobility[tiab] OR walking[tiab] OR gait[tiab]
25.		4 OR 5
Styrketräning, konditionsträning, gångträning		
26.	MeSH	"Exercise"[Majr] OR "Exercise Therapy"[Majr] OR "Walking"[Majr] OR "Resistance Training"[Majr]
27.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab]
28.		7 OR 8
29.		3 AND 6 AND 9
30.		10 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01
31.		10 Filters: Publication date from 2013/01/01, Randomized Controlled Trial, English
Balansträning		
32.	MeSH	"Vestibular Diseases/rehabilitation"[Mesh] OR "Circuit-Based Exercise"[Mesh]
33.	FT/TIAB	balance training[tiab] OR balance exercise[tiab]
34.		13 OR 14
35.		3 AND 6 AND 15
36.		16 Filters activated: Publication date from 2013/01/01
Yoga		
37.	MeSH, FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]
38.		3 AND 6 AND 18
39.		19 Filters activated: Publication date from 2013/01/01
Uppdateringssökning 2016-03-01		
Styrketräning, konditionsträning, gångträning		
40.		10 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2015/02/01
41.		10

		Filters: Publication date from 2015/02/01, Randomized Controlled Trial, English
	42.	10 NOT medline[sb] AND random*[tiab] Filters: Publication date from 2015/02/01,
Balansträning		
	43.	16 Filters activated: Publication date from 2015/01/01
Yoga		
	44.	19 Filters activated: Publication date from 2015/01/01

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritext-term/ertiab= sökning i title- och abstractfälten

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-06
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom) Uppdateringssökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Mobility Limitation] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees
6.	FT/TI, AB, KW	mobility or walking or gait:ti,ab,kw
7.		4 OR 5 OR 6
8.		3 AND 7
9.		8 Publication Year from 2013 to 2015
Uppdateringssökning 2016-03-02		
10.		8 Publication Year from 2015
11.		

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials *) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Amatya B, 2019 [20]	Ej relevant utfallsmått
Casuso-Holgado MJ, 2018 [17]	Ej relevant intervention
Charron S, 2018 [22]	Ej relevant intervention
Cruickshank TM, 2015 [39]	Ej relevant population

Dalmazane M, 2021 [18]	Ej relevant intervention
De Keersmaecker E, 2019 [40]	Ej relevant intervention
Devasahayam AJ, 2017 [41]	Ej relevant population
Edwards, T 2017 [14]	Ej relevant intervention
Farrell, JW 2020 [42]	Ej relevant population
Ghai, S, 2018 [13]	Ej relevant intervention
Marinho-Buzelli AR, 2015 [9]	Ej relevant population
Martino Cinnera A, 2021 [11]	Ej relevant intervention
Morelli N, 2021 [10]	Ej relevant intervention
Motl RW, 2015 [43]	Fel studiedesign
Motl RW, 2016 [44]	Ej relevant utfallsmått
Pearson, M 2015 [45]	Nyare översikt finns
Rintala A, 2018 [19]	Ej relevant intervention
Robinson AG, 2019 [12]	Ej relevant population
Selph SS, 2021 [46]	Ej relevant population
Smith M, 2020 [47]	Ej relevant population

Referenser

1. Hvid LG, Feys P, Baert I, Kalron A, Dalgas U. Accelerated Trajectories of Walking Capacity Across the Adult Life Span in Persons With Multiple Sclerosis: An Underrecognized Challenge. Neurorehabil Neural Repair. 2020; 34(4):360-9.
2. Zhang Y, Taylor BV, Simpson S, Jr., Blizzard L, Campbell JA, Palmer AJ, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype. Mult Scler. 2021; 27(8):1262-75.
3. Green R, Cutter G, Friendly M, Kister I. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017; 3(3):2055217317728301.
4. Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2018; 137(3):356-62.
5. Mattsson MC, Jansson E, Hagströmer M. Fysisk aktivitet – begrepp och definitioner. 2016. Hämtad 2016 12-2022 från: http://www.fyss.se/wp-content/uploads/2017/09/FA_Begrepp-och-definitioner_FINAL_2016-12.pdf
6. Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG. Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(10):2032-48.
7. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias J. Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(9):1826-39.

8. Manca A, Dvir Z, Deriu F. Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis. J Strength Cond Res. 2019; 33(3):874-89.
9. Marinho-Buzelli AR, Bonnyman AM, Verrier MC. The effects of aquatic therapy on mobility of individuals with neurological diseases: a systematic review. Clin Rehabil. 2015; 29(8):741-51.
10. Morelli N, Morelli H. Dual task training effects on gait and balance outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021; 49:102794.
11. Martino Cinnera A, Bisirri A, Leone E, Morone G, Gaeta A. Effect of dual-task training on balance in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2021; 35(10):1399-412.
12. Robinson AG, Dennett AM, Snowdon DA. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy. 2019; 105(2):174-86.
13. Ghai S, Ghai I. Effects of Rhythmic Auditory Cueing in Gait Rehabilitation for Multiple Sclerosis: A Mini Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2018; 9:386.
14. Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. Mult Scler Relat Disord. 2017; 16:31-9.
15. Yeh SW, Lin LF, Tam KW, Tsai CP, Hong CH, Kuan YC. Efficacy of robot-assisted gait training in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2020; 41:102034.
16. Bowman T, Gervasoni E, Amico AP, Antenucci R, Benanti P, Boldrini P, et al. What is the impact of robotic rehabilitation on balance and gait outcomes in people with multiple sclerosis? A systematic review of randomized control trials. Eur J Phys Rehabil Med. 2021; 57(2):246-53.
17. Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, Medrano-Sánchez EM, Cortés-Vega MD, Montero-Bancalero FJ. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2018; 32(9):1220-34.
18. Dalmazane M, Gallou-Guyot M, Compagnat M, Magy L, Montcuquet A, Billot M, et al. Effects on gait and balance of home-based active video game interventions in persons with multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021; 51:102928.
19. Rintala A, Hakala S, Paltamaa J, Heinonen A, Karvanen J, Sjögren T. Effectiveness of technology-based distance physical rehabilitation interventions on physical activity and walking in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disabil Rehabil. 2018; 40(4):373-87.
20. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1(1):Cd012732.
21. Ozgen G, Karapolat H, Akkoc Y, Yuceyar N. Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2016; 52(4):466-78.

22. Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011-2016). Mult Scler Relat Disord. 2018; 20:169-77.
23. Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019; 28:199-212.
24. Zou L, Wang H, Xiao Z, Fang Q, Zhang M, Li T, et al. Tai chi for health benefits in patients with multiple sclerosis: A systematic review. PLoS One. 2017; 12(2):e0170212.
25. Kang H, Lu J, Xu G. The effects of whole body vibration on muscle strength and functional mobility in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2016; 7:1-7.
26. Kantele S, Karinkanta S, Sievänen H. Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol Sci. 2015; 358(1-2):31-7.
27. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, Henson LJ, Bever CT, Lo AC, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2015; 85(21):1896-903.
28. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. Iran Red Crescent Med J. 2013; 15(6):449-54.
29. Langeskov-Christensen M, Grøndahl Hvid L, Nygaard MKE, Ringgaard S, Jensen HB, Nielsen HH, et al. Efficacy of High-Intensity Aerobic Exercise on Brain MRI Measures in Multiple Sclerosis. Neurology. 2021; 96(2):e203-e13.
30. Straudi S, Benedetti MG, Venturini E, Manca M, Foti C, Basaglia N. Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-control trial. NeuroRehabilitation. 2013; 33(4):555-63.
31. Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, Pavarelli C, Rossi B, Chisari C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Mult Scler. 2016; 22(3):373-84.
32. Tollár J, Nagy F, Tóth BE, Török K, Szita K, Csutorás B, et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical-Motor Symptoms. Med Sci Sports Exerc. 2020; 52(5):1007-14.
33. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plössl A, Gütler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. Acta Neurol Scand. 2009; 120(4):251-7.
34. Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen AK. The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe Multiple Sclerosis (MS); a feasibility study. Mult Scler Relat Disord. 2019; 34:128-34.
35. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. Phys Ther. 2008; 88(2):176-90.

36. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson LG, Dcnison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. Physiother Res Int. 2007; 12(2):105-14.
37. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2012; 28(1):49-56.
38. Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, Romberg A, Kalron A, et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. Neurorehabil Neural Repair. 2014; 28(7):621-31.
39. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. Medicine (Baltimore). 2015; 94(4):e411.
40. De Keersmaecker E, Lefeber N, Geys M, Jespers E, Kerckhofs E, Swinnen E. Virtual reality during gait training: does it improve gait function in persons with central nervous system movement disorders? A systematic review and meta-analysis. NeuroRehabilitation. 2019; 44(1):43-66.
41. Devasahayam AJ, Downer MB, Ploughman M. The Effects of Aerobic Exercise on the Recovery of Walking Ability and Neuroplasticity in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Animal and Clinical Studies. Mult Scler Int. 2017; 2017:4815958.
42. Farrell JW, 3rd, Merkas J, Pilutti LA. The Effect of Exercise Training on Gait, Balance, and Physical Fitness Asymmetries in Persons With Chronic Neurological Conditions: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Front Physiol. 2020; 11:585765.
43. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15(9):62.
44. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? Expert Rev Neurother. 2016; 16(8):951-60.
45. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2015; 96(7):1339-48.e7.
46. Selph SS, Skelly AC, Wasson N, Dettori JR, Brodt ED, Ensrud E, et al. Physical Activity and the Health of Wheelchair Users: A Systematic Review in Multiple Sclerosis, Cerebral Palsy, and Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(12):2464-81.e33.
47. Smith M, Barker R, Williams G, Carr J, Gunnarsson R. The effect of exercise on high-level mobility in individuals with neurodegenerative disease: a systematic literature review. Physiotherapy. 2020; 106:174-93.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats, men rekommendationen har inte ändrats.

Rad: MS51b

Tillstånd: MS, påverkad gångförmåga

Åtgärd: Gånginriktade rehabiliteringsinsatser, muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser, motståndsträning (maxstyrketräning) till personer med MS och påverkad gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten på gångförmågan är kliniskt relevant och inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Symtomen vid MS varierar ofta mellan olika personer och över tid. Under sjukdomens tidiga stadier uppträder funktionsnedsättningar ofta i perioder, så kallade skov. Under senare stadier ökar funktionsnedsättningar mer gradvis och blir bestående. Gångförmågan kan bli påverkad avseende exempelvis gånghastighet, steglängd, maximal gångsträcka, gångkvalitet och förmåga att bibehålla balans vid gång.

Tidigt i sjukdomsförloppet har en tredjedel av personer med MS (20–29 år) reducerad gångförmåga i jämförelse med friska kontroller exempelvis avseende gånghastighet och gångsträcka. För personer med MS och som är över 60 års ålder har ungefär hälften en reducerad gångförmåga. [1].

Gångförmåga är av vikt för hur personer med MS skattar sin hälsa och framtida livskvalitet [2, 3] Personer med MS skattar gångförmågan som en de tre viktigaste utfallsmåtten, och detta oavsett sjukdomens duration eller svårighetsgrad [4].

Bakomliggande orsaker till nedsatt gångförmåga inkluderar motorisk påverkan såsom muskelsvaghet, muskelförlamning, tonusförändring (spasticitet), nedsatt koordination; sensorisk påverkan såsom nedsatt känselintryck för tryck, beröring, vibration, ledposition/-rörelse, värme, kyla och smärta; balanspåverkan; yrsel; ökad muskulär och/eller mental uttröttbarhet (fatigue); påverkan på syn; och kognitiv påverkan. Nedsatt gångförmåga kan leda till fallrisk.

Muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning) är den form av fysisk aktivitet som belastar, ställer krav på, muskelstyrkan. Muskelstärkande träning utförs i strukturerad form. Avsikten med muskelstärkande träning är att bibehålla eller förbättra olika former av muskulär styrka (till exempel maximal kraft, explosivitet och/eller muskulär uthållighet) och bibehålla eller öka muskelmassan [5]. Muskelstärkande träning kan

genomföras med träningsmaskiner, dragapparater, fria vikter (hantlar, skivstång, viktmanschett), gummiband eller med egen kroppsvikt som belastning.

För personer med MS har framför allt muskelstärkande träning av nedre extremiteter studerats relaterat till gångförmåga. Gångförmåga bedöms vanligen utifrån gånghastighet på kortare eller längre sträcka, alternativt genom att den maximala gångsträckan bedöms under en viss tidslängd. Svårigheter i tolkning av forskningsresultat har tillskrivits det faktum att studier genomförts med olika intensitet, frekvens och längd, på heterogena grupper avseende sjukdomens svårighetsgrad och med olika bedömningsinstrument vilket bidragit till svårigheter att värdera resultat. Exempel på interventioner som används i syfte att förbättra gångförmåga är muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning) [6, 7] och aerob träning (konditionsträning och uthållighetsträning) [6, 8]. Det finns många exempel på olika former av muskelstärkande träning, såsom bassängträning [9], gångträning inkluderande dual task [10, 11], inkluderande treadmill (gångband) [12], inkluderande ”cueing” [13], inkluderande viktavlastad träning [14], inkluderande robotassisterad träning [15, 16]; balansträning inkl ”virtual reality” [17], ”exergaming” (TV- och dataspel som aktiverar användaren) [18], eHälsa [19, 20], vestibulär rehabilitering [21, 22]; pilates [23], och TaiChi [24]; vibrationsträning [25, 26]; och sedvanlig neurorehabilitering [20, 27]. I föreliggande arbete har underlag för olika former av aerob träning och effekter av muskelstärkande träning i syfte att förbättra gångförmåga utarbetats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid MS-relaterade gångsvårigheter ger muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning), jämfört med ingen träning eller jämfört med träning utan påverkan på muskuloskeletala eller kardiovaskulära systemen

- förbättring avseende gånghastighet (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen bevisad skillnad avseende gångsträcka (begränsat vetenskapligt underlag)

Det går inte att bedöma effekten av muskelstärkande träning (motstånds- eller styrketräning) avseende mobilitet vid MS på grund av otillräckligt vetenskapligt underlag. Endast två små studier med totalt 54 deltagare identifierades.

Data avseende effekter av muskelstärkande träning på balansförmåga, förekomst av fall och fallfrekvens var ej inkluderade i ingående studier.

Kommentar

Slutsatserna baseras på två systematiska översikter [6, 7]. För gångsträcka redovisas resultat från 2 minuters och 6 minuters gångtest. En av översikterna [6] har poolat resultaten från gångtesterna vilket delvis kan förklara att de två översikterna redovisar olika resultat (se tabell nedan).

Resultaten i översikterna talar för att muskelstärkande träning ger en kliniskt meningsfull förändring avseende gånghastighet. En av de inkluderade översikterna redovisade en ökning av gånghastighet på 0.16 m/s (CI 0.08-0.24) eller 16.3 % (± 10.5%), jämfört med kontroller utan träning [7]. Den andra översikten redovisade en ökning med 0.16 m/s (± 0.12) jämfört med kontroller utan träning eller med träning utan påverkan på muskuloskeletala eller kardiovaskulära system [6].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I de två systematiska översikterna [6, 7] ingår 19 randomiserade kontrollerade studier med muskelstärkande intervention. Tretton av dessa studier ingår i metaanalyserna (n=510) vars resultat redovisas i tabellerna nedan. Fem studier överlappar, det vill säga att de är inkluderade i båda översikternas metaanalyser. I GRADE-bedömningen är de båda systematiska översikterna sammanvägda gällande gånghastighet och gångsträcka [6, 7].

De 510 personer med MS som ingick i interventionerna i de systematiska översikterna hade en medelålder om 33±8 till 53±4 år och är därför inte generaliserbara till äldre personer. Deras sjukdomsgrad klassades enligt EDSS från 0.0-6.5, dvs från ingen nedsatt gångförmåga till förmåga att gå < 50 meter med unilateralt gånghjälpmedel eller > 5 meter men < 120 meter med bilateralt gånghjälpmedel.

Muskelstärkande träning genomfördes individuellt eller i grupp, i majoriteten av interventionerna var träningen övervakad [6]. I 18 av de totalt 19 studierna tränades nedre extremitet och i en av studierna både nedre och övre extremitet [6, 7]. I genomsnitt pågick interventionerna i 11 (range 3-26) respektive 13.2±7.1 veckor, totalt 25 (range 15-48) tillfällen respektive 2.7±0.9 tillfällen/vecka med en måttlig till hög intensitet [6, 7].

Tjugotre systematiska översikter granskades i full text och av dessa kvalitetsgranskades nio systematiska översikter. Det vanligaste skälet till exklusion var att populationen eller interventionen inte var relevant. Detta berodde på att artiklarna granskade flera diagnoser i samma systematiska översikt; att muskelstärkande träning var kombinerat med andra träningsformer såsom kombination muskelstärkande träning och aerob träning; att balansträning utvärderande balans; eller att ”virtual reality” träning påverkar gång. Således inkluderades slutligen två systematiska översikter i föreliggande analys.

Inga relevanta RCT-studier har identifierats som publicerats efter mars 2020, som var sista sökning som gjordes inom ramen för inkluderade två systematiska översikter [6, 7].

Det finns även studier som redovisar kliniskt relevanta effekter för personer med MS men vi har inte granskat dessa närmare. Studierna är RCT-studier med varierande kvalitet, från låg till hög risk för bias och resultaten bör därför tolkas med försiktighet:

- 0.14-0.19 m/s eller -23/+30% anses indikera en kliniskt meningsfull förändring av gånghastighet, vid 10 meters gångtest [28, 29].

- 17 % eller 0.36 feet/s anses indikera en kliniskt meningsfull förändring för Timed 25-foot walk test (T25FW) [30].
- + 9.6 m anses indikera en kliniskt meningsfull förändring vid 2-min walk test [31].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt [referens]	Relativ effekt	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp (ex. behandling med placebo)	**Interventionsgrupp** (behandling A)					
A – Gånghastighet (m/s)	–	–	SMD [95% CI] 0.27 [0.07,0.47] p=0.000 [6]	–	n=65 (5 RCT) [6]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯[1]	3 studier överlappar i de två meta-analyserna
	–	–	SMD [95% CI] 0.35 [0.07,0.63] p=0.0002 [7]	–	n=270 (6 RCT) [7]		
B – Gångsträcka (2 och 6 min gångtest)	–	–	2 min och 6 min gångtest SMD [95% CI] 0.36 [-0.35,1.08] p=0.108 [6]	–	n=85 (4 RCT) [6]	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯[2]	3 studier överlappar i de två meta-analyserna. En av översikterna poolade resultaten av 2 och 6 min gångtest vilket delvis kan förklara att de två översikterna redovisar olika resultat [6]
	–	–	2 min gångtest SMD [95% CI] 0.50 [0.48,1.48] p=0.04 [7]	–	n=106 (2 RCT) [7]		
	–	–	6 min gångtest SMD [95% CI]	–	n=51 (2 RCT) [7]		

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt [referens]	Relativ effekt	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontroll-grupp (ex. behand-ling med placebo)	**Interv-ent-ionsgrupp** (behand-ling A)					
			0.25 [-0.30,0.80] p=0.36 [7]				
C – Mobilitet (Timed Up and Go)	–	–	SMD [95% CI] 0.38 [-0.16,0.91] p=0.14 [7]	–	n=54 (2 RCT) [7]	Otillräckligt vetenskap-ligt underlag ⨁◯◯◯[3]	

Resultaten från de båda översikterna har sammanvägts i evidensgraderingen. Orsak till nedgradering: [1]Mindre allvarliga brister i risk för bias, överförbarhet och precision. [2] Mindre allvarliga brister i risk för bias, överförbarhet och heterogenitet men oprecisa data. [3] Mindre allvarliga brister i risk för bias och överförbarhet men mycket oprecisa data.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A - Gånghastighet	Utfall B – Gångsträcka	Utfall C- Mobilitet	Övrigt
Taul-Madsen L; 2021; 27 artiklar från 22 RCT studier varav 8 med muskelstärkande träning (RT) varav 6 studier ingår i meta-analyser; SÖ med meta-analys; studier som ingår i meta-analyser är genomförda i Australien, Danmark, Iran och USA; medelhög till hög risk för bias. [6]	203 personer med MS ingår i de 6 RCT med muskelstärkande träning (RT) som ingår i metaanalyser; a) >18 år b) diagnos MS c) träningsintervention muskelstärkande träning Sökning genomfördes jan1993 → okt 2018 och sept 2018 → mars 2020	Muskelstärkande träning, RT (I); Ingen intervention eller aktiva kontroller vars intervention inte påverkade det muskuloskeletala systemet (K)	25 feet,10 m eller 50 m SMD Random [95% CI] 0.27 [0.07,0.47] I^2= 0% Overall effect: p=0.000	2 och 6 min gångtest SMD Random [95% CI] 0.36 [-0.35,1.08] I^2= 48% Overall effect: p=0.108		Förbättrad gångsträcka korrelerar signifikant med duration (antal veckor och antalet tillfällen). Totalt 966 personer med MS ingår i samtliga 22 RCT.

Manca A; 2018; 11 RCT studier varav 7 ingår i meta-analyser; SÖ med meta-analys; studier som ingår i meta-analyser är genomförda i Australien, Danmark, Finland, Iran och USA; låg risk för bias. [7]	307 personer med MS ingår i de 7 studierna med muskelstärkande träning (RT) som ingår i meta-analyser; a) diagnos MS b) träningsintervention muskelstärkande träning Sökning genomfördes → maj 2017	Muskelstärkande träning, RT (I); Ingen intervention eller på väntelista (K)	SMD Random [95% CI] 0.35 [0.07,0.63] df=5 (p=0.93), I^2= 0% Overall effect: p=0.0002	2 min gångtest SMD Random [95% CI] 0.50 [-0.48,1.48] df=1 (p=0.25), I^2= 23% Overall effect: p=0.04 6 min gångtest SMD Random [95% CI] 0.25 [-0.30,0.80] df=1 (p=0.90), I^2= 0% Overall effect: p=0.36	Timed Up and Go Test SMD Random [95% CI] 0.38 [-0.16,0.91] df=1 (p=0.97), I^2= 0% Overall effect: p=0.14	Totalt 426 personer med MS ingår i samtliga 11 RCT.

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken effekt har gånginriktade rehabiliteringsinsatser på gångförmågan hos patienter med MS?

- Population/tillstånd: Vuxna, med MS
- Intervention/åtgärd: Motståndsträning och muskelstärkande träning (enskilt, ej i kombination med annan träning).
- Kontrollgrupp: Ingen intervention, placebo, sedvanlig träning eller annan träning
- Utfallsmått:
    - Gånghastighet (meter per sek)
    - Gångsträcka (meter) (2 och 6 min gång)
    - Balansförmåga (Functional Gait Assessment (FGA), Dynamic Gait Index (DGI), Bergs balansskala)
    - Mobilitet (Timed up and Go Test (TUG))
    - Förekomst av fall (ja/nej)
    - Fallfrekvens
- Studietyp: SÖ + RCT
- Övriga inkl./exkl. kriterier: Inklusionskriterier: Män och kvinnor, vuxna, engelska och nordiska språk. Publikationsår från 2015.

Sökdokumentation

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-11-30

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	71
Artiklar som lästes i fulltext	23
Artiklar som kvalitetsgranskades	9 SÖ
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2021-11-30
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 ab NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MesH/ FT/TIAB	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR multiple scleros*[tiab]	90,820
2.	MesH/ FT/TIAB	"Mobility Limitation"[Mesh] OR "Gait"[Mesh] OR mobility[tiab] OR walking[tiab] OR gait[tiab]	276,596
3.		1 AND 2	2,961
Styrketräning, konditionsträning, gångträning			
4.	MesH/ FT/TIAB	"Exercise"[Majr] OR "Exercise Therapy"[Majr] OR "Walking"[Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab]	366,679

		OR gait training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab]	
5.		3 AND 4	1,073
6.	MesH FT/TIAB	"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
7.		5 AND 6 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	**69**
8.		5 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	**129**
9.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	**37**
Balansträning			
10.	MesH FT/TIAB	"Vestibular Diseases/rehabilitation"[Mesh] OR "Circuit-Based Exercise"[Mesh] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR circuit based exercise*[tiab] OR circuit-based exercise*[tiab] OR circuit training[tiab]	2,824
11.		3 AND 10 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	28
12.		11 AND 6	**4**
13.		11 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial,	**11**
14.		11 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**3**
Yoga			
15.	MesH FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]	6,129
16.		3 AND 15 Publication date from 2015 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	19
17.		16 AND 6	**4**
18.		16 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial,	**3**
19.		16 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**3**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane L Databasleverantör: Wiley Datum: 2021-11-30
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MesH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3772
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw	10935
3.		1 OR 2	10935
4.	MesH	MeSH descriptor: [Mobility Limitation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	2666
5.	FT/TI, AB, KW	(mobility or walking or gait):ti,ab,kw	39534
6.		4 OR 5	39534
7.		3 AND 6	1198
8.	MesH	MeSH descriptor: [Exercise] this term only OR MeSH descriptor: [Exercise Therapy] this term only OR MeSH descriptor: [Walking] this term only OR MeSH descriptor: [Resistance Training] this term only	31983
9.	FT/TI, AB, KW	(Treadmill OR physiotherapy OR "walking exercise" OR "physical therap*" OR "strengthening program" OR "strengthening exercise" OR "strength training" OR "walking exercise" OR "nordic walking" OR "endurance training" OR "aerobic exercise" OR "gait training" OR "resistance training" OR "strength exercise"):ti,ab,kw	42299
10.		8 OR 9	63847
11.	MesH	MeSH descriptor: [Vestibular Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH] OR MeSH descriptor: [Circuit-Based Exercise] explode all trees	128
12.	FT/TI, AB, KW	("balance training" OR "balance exercise" OR "Circuit Based Exercise*" OR "Circuit-Based Exercise*" OR "Circuit Training"):ti,ab,kw	2272
13.		11 OR 12	2362
14.	MesH	"Yoga"[Mesh]	756
15.	FT/TI, AB, KW	(yoga):ti,ab,kw	3882
16.		14 OR 15	3882
17.		7 AND (10 OR 13 OR 16) Year first published 2015 -	CDSR **3** Central **313**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Sökträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-23
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom)Uppdatering: 2016-03-01

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
20.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[MeSH]
21.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
22.		1 OR 2
23.	MeSH	"Mobility Limitation"[Mesh] OR "Gait"[Mesh]
24.	FT/TIAB	mobility[tiab] OR walking[tiab] OR gait[tiab]
25.		4 OR 5
Styrketräning, konditionsträning, gångträning		
26.	MeSH	"Exercise"[Majr] OR "Exercise Therapy"[Majr] OR "Walking"[Majr] OR "Resistance Training"[Majr]
27.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab]
28.		7 OR 8
29.		3 AND 6 AND 9
30.		10 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01
31.		10 Filters: Publication date from 2013/01/01, Randomized Controlled Trial, English
Balansträning		
32.	MeSH	"Vestibular Diseases/rehabilitation"[Mesh] OR "Circuit-Based Exercise"[Mesh]
33.	FT/TIAB	balance training[tiab] OR balance exercise[tiab]
34.		13 OR 14
35.		3 AND 6 AND 15
36.		16 Filters activated: Publication date from 2013/01/01
Yoga		
37.	MeSH, FT/TIAB	"Yoga"[Mesh] OR yoga[tiab]
38.		3 AND 6 AND 18
39.		19 Filters activated: Publication date from 2013/01/01
Uppdateringssökning 2016-03-01		
Styrketräning, konditionsträning, gångträning		
40.		10 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2015/02/01
41.		10

		Filters: Publication date from 2015/02/01, Randomized Controlled Trial, English
	42.	10 NOT medline[sb] AND random*[tiab] Filters: Publication date from 2015/02/01,
Balansträning		
	43.	16 Filters activated: Publication date from 2015/01/01
Yoga		
	44.	19 Filters activated: Publication date from 2015/01/01

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritext-term/ertiab= sökning i title- och abstractfälten

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-06
Ämne: MS som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 51 NR MS/Parkinsons sjukdom) Uppdateringssökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Mobility Limitation] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees
6.	FT/TI, AB, KW	mobility or walking or gait:ti,ab,kw
7.		4 OR 5 OR 6
8.		3 AND 7
9.		8 Publication Year from 2013 to 2015
Uppdateringssökning 2016-03-02		
10.		8 Publication Year from 2015
11.		

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials *) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Amatya B, 2019 [20]	Ej relevant utfallsmått
Casuso-Holgado MJ, 2018 [17]	Ej relevant intervention
Charron S, 2018 [22]	Ej relevant intervention
Cruickshank TM, 2015 [32]	Ej relevant population

Dalmazane M, 2021 [18]	Ej relevant intervention
De Keersmaecker E, 2019 [33]	Ej relevant intervention
Devasahayam AJ, 2017 [34]	Ej relevant population
Edwards, T 2017 [14]	Ej relevant intervention
Farrell, JW 2020 [35]	Ej relevant population
Ghai, S, 2018 [13]	Ej relevant intervention
Marinho-Buzelli AR, 2015 [9]	Ej relevant population
Martino Cinnera A, 2021 [11]	Ej relevant intervention
Morelli N, 2021 [10]	Ej relevant intervention
Motl RW, 2015 [36]	Fel studiedesign
Motl RW, 2016 [37]	Ej relevant utfallsmått
Pearson, M 2015 [38]	Nyare översikt finns
Rintala A, 2018 [19]	Ej relevant intervention
Robinson AG, 2019 [12]	Ej relevant population
Selph SS, 2021 [39]	Ej relevant population
Smith M, 2020 [40]	Ej relevant population

Referenser

1. Hvid LG, Feys P, Baert I, Kalron A, Dalgas U. Accelerated Trajectories of Walking Capacity Across the Adult Life Span in Persons With Multiple Sclerosis: An Underrecognized Challenge. Neurorehabil Neural Repair. 2020; 34(4):360-9.
2. Zhang Y, Taylor BV, Simpson S, Jr., Blizzard L, Campbell JA, Palmer AJ, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype. Mult Scler. 2021; 27(8):1262-75.
3. Green R, Cutter G, Friendly M, Kister I. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017; 3(3):2055217317728301.
4. Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2018; 137(3):356-62.
5. Mattsson MC, Jansson E, Hagströmer M. Fysisk aktivitet – begrepp och definitioner. 2016. Hämtad 2016 12-2022 från: http://www.fyss.se/wp-content/uploads/2017/09/FA_Begrepp-och-definitioner_FINAL_2016-12.pdf
6. Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG. Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(10):2032-48.
7. Manca A, Dvir Z, Deriu F. Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis. J Strength Cond Res. 2019; 33(3):874-89.
8. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias J. Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory

Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(9):1826-39.
9. Marinho-Buzelli AR, Bonnyman AM, Verrier MC. The effects of aquatic therapy on mobility of individuals with neurological diseases: a systematic review. Clin Rehabil. 2015; 29(8):741-51.
10. Morelli N, Morelli H. Dual task training effects on gait and balance outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021; 49:102794.
11. Martino Cinnera A, Bisirri A, Leone E, Morone G, Gaeta A. Effect of dual-task training on balance in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2021; 35(10):1399-412.
12. Robinson AG, Dennett AM, Snowdon DA. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy. 2019; 105(2):174-86.
13. Ghai S, Ghai I. Effects of Rhythmic Auditory Cueing in Gait Rehabilitation for Multiple Sclerosis: A Mini Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2018; 9:386.
14. Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. Mult Scler Relat Disord. 2017; 16:31-9.
15. Yeh SW, Lin LF, Tam KW, Tsai CP, Hong CH, Kuan YC. Efficacy of robot-assisted gait training in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2020; 41:102034.
16. Bowman T, Gervasoni E, Amico AP, Antenucci R, Benanti P, Boldrini P, et al. What is the impact of robotic rehabilitation on balance and gait outcomes in people with multiple sclerosis? A systematic review of randomized control trials. Eur J Phys Rehabil Med. 2021; 57(2):246-53.
17. Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, Medrano-Sánchez EM, Cortés-Vega MD, Montero-Bancalero FJ. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2018; 32(9):1220-34.
18. Dalmazane M, Gallou-Guyot M, Compagnat M, Magy L, Montcuquet A, Billot M, et al. Effects on gait and balance of home-based active video game interventions in persons with multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021; 51:102928.
19. Rintala A, Hakala S, Paltamaa J, Heinonen A, Karvanen J, Sjögren T. Effectiveness of technology-based distance physical rehabilitation interventions on physical activity and walking in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disabil Rehabil. 2018; 40(4):373-87.
20. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1(1):Cd012732.
21. Ozgen G, Karapolat H, Akkoc Y, Yuceyar N. Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2016; 52(4):466-78.

22. Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011-2016). Mult Scler Relat Disord. 2018; 20:169-77.
23. Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019; 28:199-212.
24. Zou L, Wang H, Xiao Z, Fang Q, Zhang M, Li T, et al. Tai chi for health benefits in patients with multiple sclerosis: A systematic review. PLoS One. 2017; 12(2):e0170212.
25. Kang H, Lu J, Xu G. The effects of whole body vibration on muscle strength and functional mobility in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2016; 7:1-7.
26. Kantele S, Karinkanta S, Sievänen H. Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol Sci. 2015; 358(1-2):31-7.
27. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, Henson LJ, Bever CT, Lo AC, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2015; 85(21):1896-903.
28. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. Phys Ther. 2008; 88(2):176-90.
29. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson LG, Dcnison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. Physiother Res Int. 2007; 12(2):105-14.
30. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2012; 28(1):49-56.
31. Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, Romberg A, Kalron A, et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. Neurorehabil Neural Repair. 2014; 28(7):621-31.
32. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. Medicine (Baltimore). 2015; 94(4):e411.
33. De Keersmaecker E, Lefeber N, Geys M, Jespers E, Kerckhofs E, Swinnen E. Virtual reality during gait training: does it improve gait function in persons with central nervous system movement disorders? A systematic review and meta-analysis. NeuroRehabilitation. 2019; 44(1):43-66.
34. Devasahayam AJ, Downer MB, Ploughman M. The Effects of Aerobic Exercise on the Recovery of Walking Ability and Neuroplasticity in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Animal and Clinical Studies. Mult Scler Int. 2017; 2017:4815958.
35. Farrell JW, 3rd, Merkas J, Pilutti LA. The Effect of Exercise Training on Gait, Balance, and Physical Fitness Asymmetries in Persons With

Chronic Neurological Conditions: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Front Physiol. 2020; 11:585765.
36. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15(9):62.
37. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? Expert Rev Neurother. 2016; 16(8):951-60.
38. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2015; 96(7):1339-48.e7.
39. Selph SS, Skelly AC, Wasson N, Dettori JR, Brodt ED, Ensrud E, et al. Physical Activity and the Health of Wheelchair Users: A Systematic Review in Multiple Sclerosis, Cerebral Palsy, and Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102(12):2464-81.e33.
40. Smith M, Barker R, Williams G, Carr J, Gunnarsson R. The effect of exercise on high-level mobility in individuals with neurodegenerative disease: a systematic literature review. Physiotherapy. 2020; 106:174-93.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats, men rekommendationen har inte ändrats.

Rad: MS53
Tillstånd: MS
Åtgärd: Tillgång till MS-sjuksköterska (sjuksköterska med särskild utbildning eller betydande erfarenhet av MS)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tillgång till MS-sjuksköterska (sjuksköterska med särskild utbildning eller betydande erfarenhet av MS) till personer med MS.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. MS-sköterskan har med sin kunskap en central roll både i den långsiktiga omvårdnaden av patienten och i hantering av medicinering eller andra vårdåtgärder.

Kommentar: En MS-sköterska är en person som har betydande och aktuell erfarenhet av vård av MS-patienter och som regelbundet träffar dessa patienter. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-sjuksköterskan har en central roll i MS-teamet genom att fungera som koordinator för patient, läkare och andra vårdgivare. Ur ett patientperspektiv är det av stort värde att enkelt få kontakt med en sjuksköterska med kunskap och erfarenhet av MS. Detta utgör grunden till ett långsiktigt, gott omhändertagande av personer med MS och utgör en trygghetsfaktor i dennes vardag.

MS-sjuksköterskan ansvarar för logistiken, kontinuiteten och tillgängligheten i vården och kan bidra till en bättre livskvalitet för patienten och de närstående. Detta görs bland annat genom egen mottagning, medicinuppföljningar via telefon och kontakt med andra vårdgivare inom exempelvis kommunal verksamhet. Genom detta kan vården snabbt agera på patientens uppkomna besvär eller behov i olika sjukdomsrelaterade situationer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS gör kontinuerlig kontakt med en MS-sjuksköterska att patienten får ökade förutsättningar för en effektiv och säker medicinsk vård, möjlighet till psykosocialt stöd och en ökad självskattad hälsa.

Sjuksköterskans fördjupade kunskaper i MS är nödvändiga vid initiering och uppföljning av behandling och vid värdering av sjukdomsaktivitet och symtomatologi. MS-sjuksköterskan medverkar till att koordinera vård och rehabilitering, förbättra eller bibehålla livskvalitet, förbättra eller bibehålla tillfredställelse med vården och förbättra hälsa och funktionsförmåga.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av tillgång till MS-sjuksköterska. En systematisk översikt finns (NICE riktlinjer) med 5 inkluderade studier med varierande design och liten eller bristande evidens för åtgärden [1-5]. Det finns visst vetenskapligt underlag för att tillgång till MS sjuksköterska bättrar tiden till behandling för patienterna och att de upplever remiss till och tillgång till MS-sjuksköterska som värdefullt.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS ger kontinuerlig kontakt med en MS-sjuksköterska ökade förutsättningar för en effektiv och säker medicinsk vård, möjlighet till psykosocialt stöd samt ger patienten en ökad självskattad hälsa.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. (UK), NCGC. Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London; 2014.
2. Forbes, A, While, A, Mathes, L, Griffiths, P. Evaluation of a MS specialist nurse programme. Int J Nurs Stud. 2006; 43(8):985-1000.

3. Warner, R, Thomas, D, Martin, R. Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. Br J Nurs. 2005; 14(14):746-53.
4. Johnson, JGL, Smith, P, Goldstone, L. Evaluation of MS Specialist Nurses: a review and development of the role: Part 2: Case study of a new multiple sclerosis (MS) specialist nurse service in West Berkshire, England. London. . South Bank University/MS Resarch Trust London 2001; South Bank University/MS Resarch Trust London. .
5. Wilson, R. The Multiple Sclerosis Partnership Programme. International MS Journal. 1998; 5(1):30-4.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-13
Ämne: MS – MS-sjuksköterska (Sjuksköterska med särskild utbildning och/eller betydande erfarenhet av MS) (rad 53, NR MS) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis/nursing"[MeSH]
2.	FT/TIAB, OT	multiple sclerosis[tiab] OR multiple sclerosis[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Nurse Clinicians"[MeSH] OR "Nurse's Role"[MeSH] OR "Specialties, Nursing"[MeSH] OR "Advanced Practice Nursing"[Mesh]
5.	FT/TIAB, OT	specialist nurs*[tiab] OR nurse specialist*[tiab] OR MS nurse*[tiab] OR liaison nurse*[tiab] OR specialized MS nurse*[tiab] OR nurse clinic*[tiab] OR nurse led[tiab] OR nursing care[tiab] OR specialist nurs*[ot] OR nurse specialist*[ot] OR MS nurse*[ot] OR liaison nurse*[ot] OR specialized MS nurse*[ot] OR nurse clinic*[ot] OR nurse led[ot] OR nursing care[ot] OR care[ti] OR caring[ti]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7 AND Filters: Publication date from 2012/01/01; English

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-03-17
Ämne: MS – MS-sjuksköterska (Sjuksköterska med särskild utbildning och/eller betydande erfarenhet av MS) (rad 53, NR MS) **Uppdaterad litteratursökning**: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.		"Multiple Sclerosis/nursing"[MeSH]

2.		MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
3.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
4.		2 OR 3
5.		MeSH descriptor: [Nurse Clinicians] explode all trees
6.		MeSH descriptor: [Nurse's Role] explode all trees
7.		MeSH descriptor: [Specialties, Nursing] explode all trees
8.		MeSH descriptor: [Advanced Practice Nursing] explode all trees
9.		specialist next nurs* or nurse next specialist* or MS next nurse* or liaison next nurse* or "specialized MS" next nurse* or nurse next clinic* or "nurse led" or "nursing care":ti,ab,kw or care or caring:ti
10.		5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
11.		(4 AND 10) OR 1
12.		11 AND Filters: Publication date from 2012/01/01; English

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2015-03-20
Ämne: MS - MS-sjuksköterska (Sjuksköterska med särskild utbildning och/eller betydande erfarenhet av MS) (rad 53, NR MS) **Uppdaterad litteratursökning**: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MH/MM	(MH "Multiple Sclerosis")
2.	FT/TI, AB, SU	TI "multiple scleros*" OR AB "multiple scleros*" OR SU "multiple scleros*"
3.		1 OR 2
4.	MH/MM	(MH "Clinical Nurse Specialists") OR (MH "Advanced Practice Nurses") OR (MH "Nurse Practitioners") OR (MH "Case Managers") OR (MH "Nursing Role") OR (MH "Specialties, Nursing") OR (MM "Multiple Sclerosis/NU") OR MM "Nurse-Managed Centers"
5.	FT/TI, AB, SU	TI ("specialist nurs*" OR "nurse specialist*" OR "MS nurse*" OR "liaison nurse*" OR "specialized MS nurse*" OR "nurse clinic*" OR "nurse led" OR "nursing care") OR AB ("specialist nurs*" OR "nurse specialist*" OR "MS nurse*" OR "liaison nurse*" OR "specialized MS nurse*" OR "nurse clinic*" OR "nurse led" OR "nursing care") OR SU ("specialist nurs*" OR "nurse specialist*" OR "MS nurse*" OR "liaison nurse*" OR "specialized MS nurse*" OR "nurse clinic*" OR "nurse led" OR "nursing care") OR TI "MS care" OR AB "MS care" OR SU "MS care"

6.	4 OR 5
7.	3 AND 6
8.	7 AND Limiters - Published Date: 20120101-20151231

*)
MH, MM = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/TI, AB, SU = fritextsökning i fälten för titel,abstract och subject

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS3
Tillstånd: Misstänkt klinisk MS
Åtgärd: Undersökning av ryggmärgsvätskan (LP-CSF-analys)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda undersökning av ryggmärgsvätskan (LP-CSF-analys) till personer med misstänkt klinisk MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har betydelse i differentialdiagnostiken och ger ytterligare prognostisk information.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS är en inflammatorisk och degenerativ sjukdom i centrala nervsystemet (CNS). Sjukdomen kan uppträda i olika kliniska förloppsformer: skovvis MS, sekundär progressiv MS och primär progressiv MS.

För att kunna ställa en MS-diagnos görs en sammanvägning av de neurologiska symtomen, sjukdomsförloppet, fynden på magnetkameraundersökningen och vanligtvis ett påvisande av inflammation i ryggmärgsvätskan. Det finns vanligtvis både kliniska bevis och bevis från en magnetkameraundersökning för att det ska vara fråga om MS. Det finns inget specifikt symtom eller utredningsfynd som är unikt för MS, utan MS-diagnosen är kriteriebaserad.

De nya diagnoskriterierna från 2010 [1] gör det möjligt att diagnostisera sjukdomen vid den kliniska debuten med stöd av en magnetkameraundersökning eller upprepade sådana. Den höga känsligheten för att upptäcka MS-lesioner har gett magnetkameraundersökningar en dominerande roll i MS-diagnostiken, och undersökningen är en förutsättning för att kunna ställa en tidig och säker diagnos. I de fall diagnoskriterierna för MS inte uppfylls vid den kliniska debuten kallas tillståndet kliniskt isolerat syndrom (CIS). De nuvarande kriterierna behandlar dels skovvis MS (relapsing-remitting MS) med krav på förekomst av symtom och objektiva fynd från olika delar av CNS (spridning i rum) vid olika tillfällen (spridning i tid), och dels primärprogressiv MS där minst ett års symtomprogression erfordras i olika möjliga kombinationer med lesioner som är påvisbara med MRI i hjärna eller ryggmärg och likvorfynd (oligoklonala band eller förhöjt IgG-index).

Likvorundersökning av ökad intratekal immunoglobulinsyntes görs genom påvisande av förhöjt IgG-index och förekomst av två eller fler oligoklonala IgG-band. Trots att undersökningen endast ingår i kriterierna för primär progressiv MS [1] används likvorundersökning flitigt i differentialdiagnostiskt

syfte, och en översikt visade att förekomst av oligoklonala IgG-band hade starkt prediktivt värde för att förutsäga övergång från kliniskt isolerat syndrom till MS [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Nuvarande diagnostik av MS möjliggör tidig och korrekt diagnos och ger möjlighet att påbörja sjukdomsmodifierande behandling tidigt i sjukdomsförloppet. Ett adekvat omhändertagande minskar patientens oro över andra tänkbara orsaker till besvären. I studien redovisas att

- MRI kriterier har sensitivitet på 35–100 procent och specificitet på 36–92 procent (likelihood ratio: 1,9 vilket ger mycket små förändringar) (begränsat vetenskapligt underlag)
- likvoranalys har sensitivitet på 69–91 procent och specificitet på 59–94 procent (likelihood ratio: 3,4 vilket ger måttliga förändringar) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det finns evidens för att likvorundersökning med analys av oligoklonala IgG-band (LP-CSF-analys) eller förhöjt IgG-index ger tilläggsinformation till diagnostik av MS.

- En kombination av MRI och likvoranalys ger sensitivitet på 56–100 procent och specificitet på 53–96 procent (likelihood ratio: 3,06 vilket ger måttliga förändringar) (begränsat vetenskapligt underlag).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Lumbalpunktion kan upplevas som obehaglig och ibland smärtsam, och medför risk för övergående huvudvärk. Infektionsrisken är försumbar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [4] med 42 studier, varav 24 studier undersöker MRI, 6 likvoranalyser och 12 studier av en kombination av MRI och likvoranalys.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Polman, CH, Reingold, SC, Banwell, B, Clanet, M, Cohen, JA, Filippi, M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010

revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011; 69(2):292-302.
2. Dobson, R, Ramagopalan, S, Davis, A, Giovannoni, G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2013; 84(8):909-14.
3. Stangel, M, Fredrikson, S, Meinl, E, Petzold, A, Stuve, O, Tumani, H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2013; 9(5):267-76.
4. Schaffler, N, Kopke, S, Winkler, L, Schippling, S, Inglese, M, Fischer, K, et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis--a systematic review. Acta Neurol Scand. 2011; 124(3):151-64.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda MRI kombinerat med CSF (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Testprestanda CSF (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Testprestanda MRI (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Kommentar
[4]	Shäffler N 2011	Systematisk översikt 42 studier (24 magnetkamera-undersökning (MRI), 6 cerebrospinal vätska (CSF), 12 MRI+CSF)	MS		Kombinationsstudier MRI och CSF indikerar förbättrad: Sensitivitet 56 % - 100 % Specificitet 53 % - 96 %	Sensitivitet av CSF oligoklonala band 69 % - 91 % Specificitet 59 % - 94 %	Sensitivitet av MRI 35 % - 100 % Specificitet 36 % - 92 %	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Sensitivitet och Specificitet Magnetic Resonance Imaging (MRI) i kombination med cerebrospinal vätska (CSF) oligoklonala band –	Referens #4 SÖ 42 studier	Kombinationsstudier MRI och CSF indikerar förbättrad: Sensitivitet 56 % - 100 % Specificitet 53 % - 96 Likelihood Ratio: 0,78/0,255 = 3,05	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Sensitivitet och Specificitet CSF oligoklonala band	Referens #4 SÖ 42 studier	CSF oligoklonala band 69 % - 91 % Specificitet 59 % - 94 % Likelihood Ratio: 0,8/1-0,765 = 3,4	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Sensitivitet och Specificitet MRI	Referens #4 SÖ 42 studier	MRI 35 % - 100 % Specificitet 36 % - 92 % Likelihood Ration: 0,67/1-0,64 = 1.86	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-24
Ämne: Klinisk MS misstanke – LP-CSF analys (rad 3)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis/diagnosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/diagnosis"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/diagnosis"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Immunoglobulin G/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Oligoclonal Bands/cerebrospinal fluid"[Mesh]
5.	FT	cerebrospinal fluid[tiab] OR cerebrospinal fluid[ot] OR CSF[tiab] OR CSF[ot] OR oligo-clonal protein band*[tiab] OR oligo-clonal protein band*[ot] OR oligoclonal protein band*[tiab] OR oligoclonal protein band*[ot] OR oligoclonal immunoglobulin band*[tiab] OR oligoclonal immunoglobulin band*[ot] OR oligoclonal band*[tiab] OR oligoclonal band*[ot] OR oligo-clonal band*[tiab] OR oligo-clonal band*[ot] OR IgG[tiab] OR IgG[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.	SB	7. AND systematic[sb] AND Filters: Publication date from 2000/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish
9.		7. AND diagnostic criteria[tiab] AND Filters: Publication date from 2010/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish
10.		9. NOT 8.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-11-24
Ämne: Klinisk MS misstanke – LP-CSF analys (rad 3)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	
2.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
3.		1. OR 2.	
4.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]	
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Oligoclonal Bands] explode all trees	
6.	FT/TI, AB, KW	"cerebrospinal fluid" or CSF or "oligo-clonal protein band*" or "oligoclonal protein band*" or "oligoclonal immunoglobulin band*" or "oligoclonal band*" or "oligo-clonal band*" or IgG:ti,ab,kw (Word variations	

		have been searched)
7.		4. OR 5. OR 6.
8.		3. AND 7.
9.	FT/TI, AB, KW	"diagnostic criteria":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.		8. AND 9.
11.		8. AND Publication Year from 2010

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS4
Tillstånd: Radiologiskt isolerat syndrom (RIS)
Åtgärd: Neurologisk expertbedömning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda neurologisk expertbedömning till personer med radiologiskt isolerat syndrom (RIS).

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Expertbedömningen ger en ökad möjlighet att identifiera de personer som har hög risk att få MS.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

RIS står för radiologiskt isolerat syndrom. Begreppet används för att benämna MS-misstänkta förändringar som har upptäckts genom en magnetkameraundersökning som genomförts i ett annat syfte. Det finns inga symtom som leder till misstanke om MS.

Betydelsen av detta fynd kan vara svårvärderad, och är bland annat beroende av hur väl förändringarnas utseende och läge överensstämmer med de uppgjorda neuroradiologiska kriterierna för MS-diagnos. Det är viktigt att en neurolog bedömer om det tidigare funnits eller nu finns neurologiska symtom som är förenliga med MS. Vid den neurologiska undersökningen undersöks tecken på MS, exempelvis känselförändringar, koordinationsstörningar eller förlamningar. I studier där man följt personer med RIS under fem år framkommer att cirka en tredjedel av alla personer med RIS får neurologiska symtom och därmed bedöms ha MS. Det är viktigt att tidigt identifiera dessa personer och genomföra återkommande kontrollundersökningar för att kunna ta ställning till insättande av sjukdomsmodifierande behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid RIS ger en neurologisk expertbedömning en ökad möjlighet att identifiera de patienter som har hög risk att få CIS och MS. Möjligheten till tidig diagnos och tidigt inledd behandling ökar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende neurologisk expertbedömning vid RIS.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid RIS ger en neurologisk expertbedömning en ökad möjlighet att identifiera de patienter som har hög risk att få CIS eller MS. Möjligheten till tidig diagnos och tidigt inledd behandling ökar.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-11
Ämne: Accidentella MR-fynd talande för MS (RIS) – Klinisk expert-bedömning (MS rad 4)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Incidental Findings"[Mesh] OR "Prodromal Symptoms"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh]
5.	MeSH	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh] OR "Image Processing, Computer-Assisted"[Mesh]
6.		4. AND 5.
7.	FT	radiologically isolat*[tiab] OR radiologically isolat*[ot] OR RIS[tiab] OR RIS[ot] OR clinically silent[tiab] OR clinically silent[ot] OR incidental[tiab] OR incidental[ot] OR unanticipated[tiab] OR

		unanticipated[ot] OR unsuspected[tiab] OR unsuspected[ot] OR presymptomatic[tiab] OR presymptomatic[ot] OR asymptomatic[tiab] OR asymptomatic[ot] OR subclinical[tiab] OR subclinical[ot]
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	"Diagnostic Techniques, Neurological"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Medical History Taking"[Mesh:NoExp]
10.	FT	neurological assessment[tiab] OR neurological assessment[ot] OR neurological examination*[tiab] OR neurological examination*[ot] OR differential diagnos*[tiab] OR differential diagnos*[ot] OR diagnostic criteria[tiab] OR diagnostic criteria[ot]
11.		9. OR 10.
12.	MeSH	"Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "Diagnostic errors"[Mesh] OR "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] OR "Reproducibility of results"[Mesh] OR "ROC curve"[Mesh] OR "Regression analysis"[Mesh]
13.	FT	sensitivity[tiab] OR sensitivity[ot] OR specificity[tiab] OR specificity[ot] OR post-test probability[tiab] OR post-test probability[ot] OR predictive value*[tiab] OR predictive value*[ot] OR likelihood ratio*[tiab] OR likelihood ratio*[ot] OR negative predictive[tiab] OR negative predictive[ot] OR positive predictive[tiab] OR positive predictive[ot] OR false positive[tiab] OR false positive[ot] OR false negative[tiab] OR false negative[ot] OR diagnos*[ti] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic accuracy[ot] OR accuracy[ti] OR reproducibility[tiab] OR logistic regression[tiab] OR logistic regression[ot] OR (pre-test[tiab] OR pre-test[ot] OR pretest[tiab] OR pretest[ot]) AND (probability[tiab] OR probability[ot])
14.		12. OR 13.
15.		3. AND 8. AND 11. AND 14.
16.		15. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
17.	SB	16. AND systematic[sb]
18.		16. AND (diagnostic criteria[tiab] OR diagnostic criteria[ot])
19.		18. NOT 17.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-12
Ämne: Accidentella MR-fynd talande för MS (RIS) – Klinisk expert-bedömning (MS rad 4)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple scleros*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Incidental Findings] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Prodromal Symptoms] explode all trees
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees
7.		4. OR 5. OR 6.
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Image Processing, Computer-Assisted] explode all trees
11.		8. OR 9. OR 10.
12.		7. AND 11.
13.	FT/TI, AB, KW	"radiologically isolat*" or RIS or "clinically silent" or incidental or unanticipated or unsuspected or presymptomatic or asymptomatic or subclinical:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14.		12. OR 13.
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Neurological] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnosis, Differential] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Medical History Taking] this term only
19.	FT/TI, AB, KW	"neurological assessment" or "neurological examination*" or "differential diagnos*" or "diagnostic criteria":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
20.		15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19.
21.	MeSH	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
22.	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees
23.	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnostic Errors] explode all trees
24.	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnostic Tests, Routine] explode all trees
25.	MeSH	MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees
26.	MeSH	MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees
27.	MeSH	MeSH descriptor: [Regression Analysis] explode all trees

28.	FT/TI, AB, KW	sensitivity or specificity or "post-test probability" or "predictive value*" or "likelihood ratio*" or "negative predictive" or "positive predictive" or "false positive" or "false negative" or "diagnostic accuracy" or reproducibility or "logistic regression":ti,ab,kw or ("pre-test" or pretest) and (probability):ti,ab,kw or diagnos* or accuracy:ti (Word variations have been searched)
29.		21. OR 22. OR 23. OR 24. OR 25. OR 26. OR 27. OR 28.
30.		3. AND 14. AND 20. AND 29.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS7
Tillstånd: MS, akuta skov
Åtgärd: Behandling med metylpredisonolon

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med metylpredisonolon till personer med MS och akuta skov.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på skovets duration.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis multipel skleros (MS) är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Ett första insjuknande med neurologiska symtom som inger stark misstanke om MS men där diagnoskriterierna inte tillfullo är uppfyllda benämns kliniskt isolerat syndrom eller CIS (Clinically Isolated Syndrome). Obehandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser som följd.

Vid MS med skovvist förlopp är skoven sannolikt orsak till bestående funktionsnedsättning. Skov definieras som en relativt snabb (timmar till dagar) försämring av neurologisk funktion, med antingen nya symtom eller förvärring av gamla, som varar i minst ett dygn. Det är viktigt att utesluta pseudoskov, det vill säga symtom eller försämring som har annan orsak än MS, till exempel feber på grund av infektion. Skov kan behandlas med kortikosteroider, antingen i.v. eller p.o. De mest studerade doserna är 500–1 000 mg per dag, i 3–5 dagar. Det mest studerade preparatet är metylprednisolon. Studierna har i regel inkluderat patienter med skovdebut ≤ 14 dagar innan behandling påbörjas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid akuta skov vid skovvis förlöpande MS leder behandling med metylprednisolon jämfört med placebo till

- en reduktion av skovdurationen med i genomsnitt 12,7 dagar (begränsat vetenskapligt underlag)

- en återhämtning på kort sikt (1–2 veckor) av den neurologiska funktionen mätt med funktionsskalan ”Expanded Disability Status Scale” (EDSS); 51,3 procentenheter fler i behandlingsgruppen hade en förbättring med minst ett skalsteg (begränsat vetenskapligt underlag)
- en återhämtning på lång sikt (8 veckor) med i genomsnitt ett skalsteg av den neurologiska funktionen mätt med EDSS (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av steroider på subjektiv förbättring och gastrointestinala biverkningar vid behandling av skov vid MS.

Effekten av kortikosteroider vid MS-skov är kliniskt relevant. Det finns i dag inget vetenskapligt stöd för att effekten av kortikosterioder vid MS-skov påverkar det långsiktiga förloppet. Högre doser (2 000 mg per dag) var inte bättre än lägre doser (500 mg per dag) på att förbättra EDSS [2]. Peroral administrering jämfört med intravenös administrering av metylprednisolon har studerats i en Cochraneanalys inkluderande fem studier [3]. I denna sågs ingen skillnad mellan administrationsvägarna. I en annan Cochraneanalys ([4], uppdaterad 2013 utan fynd av nya studier) där man studerade effekten av steroider jämfört med placebo visade subgruppsanalyser (indirekt jämförelse) en något bättre effekt av i.v. steroider jämfört med p.o. NICE rekommenderar 500 mg metylprednisolon p.o. x 1 i 5 dagar i första hand, och att man överväger i.v. administration om kontraindikation, brist på effekt eller annan indikation för sjukhusvård föreligger. Orsaken anges vara den förmodade förlängda tiden till behandling vid val av i.v. administration.

Angående pulsbehandling jämfört med nedtrappning finns en studie [5] med n = 80 patienter där man jämförde p.o. steroider i nedtrappande doser över 21 dagar med i.v. steroider över 3 dagar. I denna sågs ingen skillnad i någon utvärdering (EDSS vid flera tidpunkter, skovfrekvens upp till 2 år efter behandling)

Angående metylprednisolon jämfört med ACTH (adrenokortikotropiskt hormon), vilket tidigare användes en del vid MS-skov, visar en av Cochraneanalyserna [4] att metylprednisolon är signifikant bättre på att minska risken för förvärring eller status quo under de första 5 veckorna (indirekt jämförelse).

Angående preparatval vid p.o. administrering har man i internationella studier angivit ”Oral methylprednisolone” vilket närmast motsvaras av Medrol på den svenska marknaden (finns i tabletter om 4 respektive 16 mg). Andra steroidpreparat är sannolikt inte studerade.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja, åtgärden ger sannolikt gastroinstestinala biverkningar. Evidensen för dessa är otillräcklig i MS-sammanhang, men övertygande sett ur ett större perspektiv. Således bör risken för GI-biverkningar vid behandling med kortikosteroider beaktas. I tillägg finns det även otillräckligt vetenskapligt un-

derlag som talar för att frekvensen av dysfori ökar något i behandlad grupp [6].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt [1]. Den baseras i sin tur på 5 randomiserade kontrollerade studier [2-6]. Slutsatserna baseras på 23 personer för skovduration, 45 personer för kortsiktig klinisk förbättring, 41 personer för klinisk förbättring på medellång sikt, 64 personer för subjektiv förbättring och 41 personer för gastrointestinala biverkningar.

Interventionsgruppen fick kortikosteroider cirka 500–1 000 mg i.v. x 1 i 3–5 dagar inom cirka 14 dagar efter skovdebut. Kontrollgruppen fick placebo. Subgruppsanalyser talar för att högre doser än ovan inte är mer effektiva. Peroral och intravenös administrering är sannolikt lika effektiva.

Saknas någon information i studierna?

Ja. I Cochraneanalysen av i.v. jämfört med p.o. kortikosteroidbehandling vid MS-skov konstateras att endast 2 av 5 studier håller hög kvalitet, och samtliga är små. Det saknas således starka data att basera rekommendationer på. En sådan stor studie (OMEGA) har nyligen avbrutits i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter. En annan (COPOUSEP) är inte publicerad men preliminära resultat från American Academy of Neurology 2014 talar för att resultaten för 1 000 mg p.o. jämfört med i.v. metylprednisolon x 1 i 3 dagar är likvärdiga [7].

Det saknas också information om MR-utfall i studierna som jämför kortikosteroider med placebo.

Hälsoekonomisk bedömning

Hälsoekonomisk evidens om åtgärdens kostnadseffektivitet saknas. I praktiken finns det inga behandlingsalternativ för hälsotillståndet och metylprednisolon är därför ett givet alternativ för patientpopulationen.

Referenser

1. NICE. NICE guidelines, 2014, kap 12 (Treating acute MS relapse with steroids). 2014.
2. Oliveri, RL, Valentino, P, Russo, C, Sibilia, G, Aguglia, U, Bono, F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology. 1998; 50(6):1833-6.
3. Burton, JM, O'Connor, PW, Hohol, M, Beyene, J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 12:CD006921.
4. Filippini, G, Brusaferri, F, Sibley, WA, Citterio, A, Ciucci, G, Midgard, R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (4):CD001331.
5. Barnes, D, Hughes, RA, Morris, RW, Wade-Jones, O, Brown, P, Britton, T, et al. Randomised trial of oral and intravenous

methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. Lancet. 1997; 349(9056):902-6.
6. Sellebjerg, F, Frederiksen, JL, Nielsen, PM, Olesen, J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. Neurology. 1998; 51(2):529-34.
7. Le Page, E, Veillard, D, Laplaud, D, Wardi, R, Lebrun Frenay, L, Zagnoli, F, et al. Oral versus Intravenous High Doses of Methylprednisolone in Multiple Sclerosis Relapses, a Double Blinded Randomised Controlled Trial (COPOUSEP) : Results at 1 Month (Primary End Point) (P3.168). American Academy of Neurology 2014 Abstract 2014; (URL: http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P3.168).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effekt-mått E –	Kommentar
[1]	NICE guidelines, 2014, kap 12 (Treating acute MS relapse with steroids)	SÖ inkl. 5 RCT (Durelli 1986, Milligan 1987, Filipovic 1997 (ej tabellerad här), Sellebjerg 1998, Olivieri 1998 (ej tabellerad här))	165 patienter med MS och akut skov	K: Placebo (n=4), eller metylprednisolon 2500 mg/5 d (n=1) I: Metylprednisolon (2500 – 5000 mg under 5–15 d (n=4) respektive 7538 mg under 15 d för någon med vikt 75 kg) (n=1)	Skovduration (dagar) Medel 12,7 d lägre i behandlad grupp (19,98–5,43)	Klinisk förbättring på kort sikt (EDSS sjunker med ≥1) inom 7–15 d K: 25,6% I:76,9% RR 2,98 (1,39–6,38) för förbättring i behandlad grupp	Klinisk förbättring på lång sikt (EDSS-förändring) efter 8 veckor Medianförbättring (IQR) K: 0 (-0,5–1,0), I: 1 (-0,5–1,5), p=0,01	Subjektiv förbättring (inom 15–56 d) K: 60% I: 89,7% RR 1,48 (1,11–1,98) för upplevd förbättring i behandlad grupp	Gastrointestinala symtom K:8% I:38,5% RR 4,81 (1,17–19,8) för GI-symtom hos behandlad grupp	Dessa effektmått utgör ett representativt urval av de effektmåtten som presenterades i NICE-dokumentet. Filipovic 1997 utvärderade neurofysiologiska mått som primär endpoint. Olivieri 1998 jämförde olika doser av metylprednisolon.

EDSS – Expanded Disability Status Scale
GI=Gastrointestinala symptom

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skovduration	23 (1) Durelli 1986 (#1)	–	Medel 12,7 d lägre i behandlad grupp (19,98–5,43)	–	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet.	Oklarheter kring randomisering, blindning, bortfallsanalys.
B – Kortsiktig klinisk förbättring	45 (2) Durelii 1986, Milligan 1987 (#1)	25,6%	I:76,9%. Således en ökning med 51,3% i behandlad grupp	RR 2,98 (1,39–6,38) för förbättring i behandlad grupp	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet.	Oklarheter kring randomisering, blindning, bortfallsanalys (gäller båda studierna).
C – Klinisk förbättring på meddellång sikt	41 (1) Sellebjerg (#1)	0 (-0,5 – 1,0) (Förändring i EDSS)	I: 1,0 (-0,5 –1,5). Således en förbättring i EDSS med 1 (p=0,01)	–	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet.	Oklarheter kring randomisering, blindning, bortfallsanalys.
D – Subjektiv förbättring	64 (2) Durelli 1986, Sellebjerg 1998 (#1)	60%	I:89,7%. Således en ökning med 29,7% i behandlad grupp	RR 1.48 (1,11–1,98) för upplevd förbättring i behandlad grupp	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Oklarheter kring randomisering, blindning, bortfallsanalys (gäller båda studierna).
E – GI-biverkningar	41 (1) Sellebjerg 1998 (#1)	8%	I: 38,5%. Således en riskökning med 30,5% i behandlad grupp	RR 4,81 (1,17–19,8) för GI-symtom hos behandlad grupp	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Oklarheter kring randomisering, blindning, bortfallsanalys.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-02
Ämne: Akuta skov – Methylprednisolone (MS rad 7)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr] OR "Multiple Sclerosis"[Majr:Noexp]	36480
2.	FT	acute relapsing multiple sclerosis[tiab] OR acute relapsing multiple sclerosis[ot] OR RRMS[tiab] OR RRMS[ot] OR (acute relaps*[tiab] OR acute relaps*[ot] OR exacerbation*[tiab] OR exacerbation*[ot]) AND (multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot])	2825
3.		1. OR 2.	37068
4.	MeSH	"Methylprednisolone"[Mesh]	16493
5.	FT	metipred[tiab] OR medrol[tiab] OR 6-Methylprednisolone[tiab] OR Solu-Medrol[tiab] OR Solumedrol[tiab] OR metipred[ot] OR medrol[ot] OR 6-Methylprednisolone[ot] OR Solu-Medrol[ot] OR Solumedrol[ot]	596
6.		4. OR 5.	16719
7.		3. AND 6.	527
8.		7. AND Filters: Publication date from 1999/01/01, Norwegian, Swedish, English, Danish	266
9.		8. AND Filters activated: Meta-Analysis	**4**
10.		8. AND Filters: Randomized Controlled Trial	**32**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-04
Ämne: Akuta skov – Methylprednisolone (MS rad 7)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	417
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only	1371
3.	FT/TI, AB, KW	"acute relapsing multiple sclerosis" or RRMS:ti,ab,kw or (acute relaps* or exacerbation*) and "multiple scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	456
4.		1. OR 2. OR 3.	1978
5.	MeSH	"Methylprednisolone"[Mesh]	1628
6.	FT/TI, AB, KW	metipred or medrol or "6-Methylprednisolone" or "Solu-Medrol" or Solumedrol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	107

7.	5. OR 6.	1666
8.	4. AND 7.	**88:** **CDSR/3** **DARE/1** HTA/0 **Central/84**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS8
Tillstånd: MS, svåra akuta skov
Åtgärd: Behandling med plasmaferes

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med plasmaferes till personer med MS och svåra akuta skov.

Motivering till rekommendation
Tillståndets har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på steroidrefraktära skov. Bedömningen av kostnadseffektiviteten är osäker.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Ett första insjuknande med neurologiska symtom som inger stark misstanke om MS men där diagnoskriterierna inte tillfullo är uppfyllda benämns kliniskt isolerat syndrom eller CIS (Clinically Isolated Syndrome). Obehandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser som följd.

Vid skovvis MS utgör skoven den huvudsakliga orsaken till funktionsnedsättning. Skovfrekvensen avtar som regel under sjukdomsförloppet men kan även uppträda under det progressiva förloppet. Skov definieras som relativt snabbt (timmar till dagar) påkommen neurologisk symtomatologi eller funktionsnedsättning, bestående av antingen nya symtom eller förvärring av gamla. Det är viktigt att utesluta pseudoskov, det vill säga symtom eller försämring som har annan orsak än MS, till exempel feber på grund av infektion. Höga doser av kortison (se MS7) är förstahandsbehandling. Plasmaferes, där patientens plasma inklusive alla humorala immunmediatorer separeras från blodcellerna och ersätts med annan vätska, har testats dels vid MS-skov av ordinär svårighetsgrad [1], dels vid fulminant skov (påverkan på minst en av följande: medvetande, språk, hjärnstam eller ryggmärg) där kortisonbehandling inte givit effekt [2].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid kortisonrefraktärt fulminant skov vid demyeliniserande sjukdom i CNS, inklusive MS, ger behandling med plasmaferes jämfört med skenplasmaferes

- 7,1 gånger högre sannolikhet för att förbättras i behandlad grupp avseende neurologiskt bortfall (TND – Target neurologic deficit) efter 14 dagar (begränsat vetenskapligt underlag)
- 39 procents högre sannolikhet för att förbättras i DSS (relativ effekt RR 1,39) efter 1 månad (begränsat vetenskapligt underlag).

Det saknas evidens för långsiktig (24 månader) effekt av plasmaferes vid ordinärt MS-skov (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Effekten av plasmaferes vid fulminant MS-skov är kliniskt relevant. Det går i dag inte att säkert uttala sig om effekten på lång sikt vid fulminant skov eftersom studien var en så kallad crossover-studie där alla fick behandling. Evidens för långsiktig effekt vid ordinärt skov saknas (se effektmått D). I och med att kortisonbehandling är effektivt i många fall (se rad 7) räknar man i praktiken plasmaferes (mer omständigt att genomföra, invasivt och dyrare) som ett andrahandsalternativ då kortison inte givit önskad effekt. Skovets svårighetsgrad avgör också i vilken mån plasmaferes är ett alternativ. Studien av Weinshenker 1999 [2] har den svagheten att endast cirka hälften av patienterna har MS, och övriga har andra demyeliniserande inflammatoriska CNS-tillstånd (myelit UNS, ADEM, Marburg MS-variant, NMO eller fokal cerebral demyelinisering). Detta avspeglar dock ganska väl verkligheten där genesen till dylika svårt handikappande fulminanta skov ofta är oklar tills en längre tids uppföljning gjorts och diagnoskriterier uppfyllts. Beslut om behandling kan i ett sådant läge inte vänta. Vid subgruppsanalys är andelen förbättrade lika stor i gruppen med MS som i gruppen utan MS. Således bör resultaten ändå anses vara relevanta för svåra MS-skov som inte svarat på kortison. Det är oklart huruvida plasmaferes ska användas hos patienter som står under behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel vars effekt beror på cirkulerande effektorer, inklusive antikroppar, se nedan under biverkningar. Som bakgrundsinformation kan också anges att behandling med intravenöst immunglobulin (IVIg) inte har någon effekt vid MS-skov [3].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja, de flesta får anemi (en nedgång med cirka 25 procent i [2]). Potentiella komplikationer med centralvenös infart inkluderar kärlskada, infektion, venös emboli (oftast lungemboli) och lungperforation. Det finns en fallrapport där en patient med nyligen utsatt natalizumabbehandling (monoklonal antikroppsbehandling) fick ett skov som behandlades med plasmaferes varpå patienten blev dramatiskt försämrad [4]. Återhållsamhet med plasmaferesbehandling bör råda om patienten sedan tidigare behandlas med ett preparat vars effekt orsakas av cirkulerande antikroppar eftersom dessa ”tvättas” bort vid plasmaferesbehandling, och patienten sålunda på relativt kort tid försätts i ett tillstånd utan behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt ([5]publicerad 2011, litteratursökning till september 2009). Inga randomiserade kontrollerade studier (RCT) ingår (december 2014). Den systematiska översikten baseras på 2 RCT. Slutsatserna baseras på 11 personer med MS (och 10 personer med annan demyeliniserande CNS-sjukdom) för förbättring på dag 14 avseende neurologisk funktion (effektmått A) och för förbättring av EDSS vid dag 14 (effektmått B) och 76 personer för DSS vid 1 respektive 24 månader (effektmått C och D).

Weinshenker 1999: Interventionsgruppen behandlades, efter att kortikosteroider testats i 5 dagar utan förbättring och det gått 21 dagar från skovdebut, med plasmaferes i 7 omgångar varannan dag där 54 ml per kg (1,1 x plasmavolymen) byttes ut varje behandling. Plasmavolymen ersattes av 5 procent albumin och kristalloid vätska. Kontrollgruppen genomgick skenplasmaferes där en lika stor blodvolym som hos de behandlade extraherades; plasma och celler separerades, blandades samman och återfördes till patienten.

Weiner 1989: Interventionsgruppen och kontrollgruppen behandlades på väsentligen samma sätt som ovan (utöver kortisonbehandling innan plasmaferes). I tillägg fick båda grupperna också ACTH och cyklofosfamid (se tabell 1).

Saknas någon information i studierna?

Ja. Studierna är små och studierna dras med problem med generaliserbarhet på grund av patientselektionen (Weinshenker 1999) och tilläggsbehandling (Weiner 1989). Sedan 1999 har det inte gjorts någon ny RCT. Inga MR-data ingår bland utfallsdata. Det finns fallserier där man behandlat med immunoadsorption i stället för plasmaferes, men inga RCT. Immunoadsorption tar selektivt bort immunoglobuliner (antikroppar) från patientens serum och kräver inte centralvenös infart, vilket är en fördel jämfört med plasmaferes. Det saknas jämförande studier mellan plasmaferes och immunoadsorption.

Hälsoekonomisk bedömning

Hälsoekonomiska beräkningar visar att kostnaden per vunnen QALY är måttlig eller till och med kan vara kostnadsbesparande. Beräkningarna bygger dock på en mycket liten klinisk prövning och en extrapolering av effekten över hela skovsdurationen. Se hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Weiner, HL, Dau, PC, Khatri, BO, Petajan, JH, Birnbaum, G, McQuillen, MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. Neurology. 1989; 39(9):1143-9.
2. Weinshenker, BG, O'Brien, PC, Petterson, TM, Noseworthy, JH, Lucchinetti, CF, Dodick, DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Annals of neurology. 1999; 46(6):878-86.

3. Elovaara, I, Apostolski, S, van Doorn, P, Gilhus, NE, Hietaharju, A, Honkaniemi, J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2008; 15(9):893-908.
4. Papeix, C, Depaz, R, Tourbah, A, Stankoff, B, Lubetzki, C. Dramatic worsening following plasma exchange in severe post-natalizumab withdrawal multiple sclerosis relapse. Multiple sclerosis. 2011; 17(12):1520-2.
5. Cortese, I, Chaudhry, V, So, YT, Cantor, F, Cornblath, DR, Rae-Grant, A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011; 76(3):294-300.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[5]	Cortese, 2011 (AAN Evidence-based guideline update: Plasma-pheresis in neurologic disorders)	SÖ inkl. 2 RCT (Weiner 1989 [1] och Weins-henker 1999 [2])	# [1]Weiner 116 patienter med MS och skov, förutbestämd subgruppsanalys av de 76 med RRMS. #[2]Weinshenker 22 patienter med inflammatorisk demyeliniserande CNS-sjukdom och akut fulminant funktionsnedsättning som påverkade minst en av: medvetande, språk, hjärnstam eller ryggmärg. 12 patienter hade RRMS. Ingen hade svarat på högdos kortison. Cross-over design (de som inte svarade bytte arm efter 14 dagar)	K #1: Weiner: sken-plasmaferes + ACTH och cyclofosfamid. ACTH gavs i dosen 40 U IM x 2 i 7 dagar, 20 U IM x 2 i 4 dagar, och 20 U IM x 1 i 3 dagar. Cyklofosfamid gavs i dosen 2 mg/kg peroralt x 1 i 12 veckor K #2: Weinshenker: sken-plasmaferes. I #1: Weiner: plasmaferes + ACTH + cyclofosfamid (doser som ovan). I #2: Weinshenker: plasmaferes.	#2: Förbättring på dag 14 jmf baseline avseende neurologiskt bortfall (TND – Target neurologic deficit – det/de område/områden där neurologiskt bortfall förelåg vid baseline). Utvärderat av två neurologer (i och ii) I: 42,1% K: 5,9% p=0,032 (i) p=0,011 (ii)	#2: Förändring på dag 14 jmf basline av medel-EDSS* Medel (SD) I: -0,545 (+/- 0,85) K: -0,5 (+/- 0,16) p=0,066	#1: Förbättring efter 1 månad (definierat som ≥2 stegs förbättring om baseline-DSS ≤6, ≥1 stegs förbättring om baseline-DSS >6) I: 64& K: 46% p=0,04 (multivariat logistisk regression)	#1 Förbättring efter 24 månader (återgång till preskov DSS), andel i varje grupp. I: cirka 70%** K: cirka 65%** p=0,58 (multivariat logistisk regression)		*EDSS fångar dåligt upp de bortfall som sågs hos dessa svårt sjuka patienter (ex. medvetandepåverkan, afasi, delirium, armsvaghet). TND är därför ett mer adekvat mått. **Estimerade mått från figur i publikationen, exakta siffror anges ej.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Förbättring TND 14 dagar	22 Weinshenker 1999 [2]	5,9% (1/17) förbättrades.	42,1% (8/19) av de med aktiv behandling (inklusive efter cross-over) förbättrades. Detta ger 36,2% fler förbättrades bland de behandlade i absoluta tal. p=0,011/p=0,032	Relativ effekt 7,1 (7,1 gånger större sannolikhet att förbättras i behandlad grupp)	Begränsat (++)	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Många screenades (165) men bara 22 inkluderades. I övrigt transparent och bra rapporterat flöde genom studien. Inhomogen patientpopulation med bara 12 av 22 MS-patienter.
B – Förbättring EDSS 14 dagar	22 Weinshenker 1999 [2]	-0,5 (+/-0,16) förändring medel (SD) EDSS	0.045 större förbättring i behandlad grupp (-0,545 (+/-0,85). p=0,066	Relativ effekt 1,09 (9% större förbättring i EDSS i behandlad grupp)	Otillräcklig (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Mycket närliggande medeltal samt överlappande SD. Ej signifikant skillnad.
C - Förbättring DSS 1 månad	76 Weiner 1989 [1]	46% förbättrades	64% förbättrades i behandlad grupp. Detta ger 18% fler förbättrade i behandlad grupp, p=0.04	Relativ effekt 1,39 (39% högre sannolikhet att förbättras i behandlad grupp)	Begränsat (++)	Brister i överförbarhet och precision.	Plasmaferes kombinerades med ACTH-behandling och cyklofosfamid. Så görs inte idag. RRMS var en subgrupp. Avdrag för gränssignifikans, särskilt som enklare test (Fisher's exact test) ej var signifikant (p=0.17). Oklar som logistisk regression var en prospektivt utvald metod.
D - Förbättring DSS 24 månader	76 Weiner 1989 [1]	cirka 65% förbättrades	cirka 70% förbättrades. Detta ger cirka 5% fler i behandlad grupp, p=0,58	Relativ effekt 1,08 (8% högre sannolikhet att förbättras i behandlad grupp)	Otillräcklig (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Plasmaferes kombinerades med ACTH-behandling och cyklofosfamid. Så görs inte idag. RRMS var en subgrupp. Ej signifikanta resultat.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-02, 2014-12-22
Ämne: Akuta skov – Plasmaferes (MS rad 8)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr] OR "Multiple Sclerosis"[Majr:Noexp]
2.	FT	acute relapsing multiple sclerosis[tiab] OR (acute relaps*[tiab] OR acute relaps*[ot] exacerbation*[tiab] OR exacerbation*[ot]) AND (multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]) OR RRMS[tiab] OR RRMS[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Plasmapheresis"[Mesh]
5.	FT	plasmapheres*[tiab] OR plasma exchang*[tiab] OR plasmapheres*[ot] OR plasma exchang*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
9.	SB	8. AND systematic[sb]
10.		8. AND Filters: Publication date from 2011/01/01
Revidering 2014-12-22		
11.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh:Noexp]
12.		11. OR 2.
13.		12. AND 6.
14.		13. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
15.	SB	14. AND systematic[sb]
16.		15. NOT 9.
17.		14. AND Filters: Publication date from 2009/07/01
18.		17. NOT 10.

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-04, 2014-12-22 **Ämne:** Akuta skov – Plasmaferes (MS rad 8)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-

		Remitting] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
3.	FT/TI, AB, KW	"acute relapsing multiple sclerosis" or RRMS:ti,ab,kw or (acute relaps* or exacerbation*) and "multiple scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4.		1. OR 2. OR 3.
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Plasmapheresis] explode all trees
6.	FT/TI, AB, KW	plasmapheres* or plasma exchang*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.		5. OR 6.
8.		4. AND 6.
9.		4. AND 6. Publication Year from 2011
Revidering 2014-12-22		
10.		4. AND 6. Publication Year from 2009 to 2010

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS9
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med interferon beta

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med interferon beta till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på sjukdomsförloppet, men sämre effekt jämfört med alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser Det första läkemedlet som godkändes för MS är interferon beta och det blev godkänt i mitten av 90-talet. Det finns därför en stor klinisk erfarenhet av denna behandling. Läkemedlet ges som injektioner under huden (subkutant) eller i en muskel (intramuskulärt).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med interferon beta jämfört med placebo

- 32–34 procents relativ riskreduktion av årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)
- 59 procents relativ riskreduktion av kontrastladdande lesioner mätt med magnetkamera vid uppföljning med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag)
- 31 procents relativ riskreduktion för funktionsnedsättning mätt med EDSS (starkt vetenskapligt underlag).

Vid CIS ger behandling med interferon beta jämfört med placebo

- 24–45 procents relativ riskreduktion för att utveckla ett andra skov (starkt vetenskapligt underlag)
- 33–48 procents relativ riskreduktion av antal nya lesioner vid uppföljning med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten av tidig behandling, det vill säga efter ett första MS-skov (Clinical isolated syndrom, CIS), kan ha klinisk relevans i syfte att minska uppkomst av inflammatoriskt betingad sjukdomsaktivitet med risk för irreversibla skador i CNS.

Vid skovvis MS ger behandling med interferon beta jämfört med glatirameracetat

- ingen skillnad avseende årlig skovfrekvens, kontrastladdande lesioner mätt med magnetkamera och risk för funktionsnedsättning mätt med EDSS (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- möjligen en större relativ risk för hjärnatrofi (svagt vetenskapligt underlag)

Vid skovvis MS ger behandling med annan aktiv behandling (sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare, anti CD20-behandling eller alemtuzumab) jämfört med interferon beta

- 39–69 procents relativ riskreduktion av årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)
- 12–73 procents relativ riskreduktion av kontrastladdande lesioner mätt med magnetkamera vid uppföljning med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag)
- 15–33 procents relativ riskreduktion för hjärnatrofi (starkt vetenskapligt underlag för sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare; måttligt starkt vetenskapligt underlag för ocrelizumab)
- Funktionsnedsättning mätt med EDSS:
    - 33 procents relativ riskreduktion för ocrelizumab (starkt vetenskapligt underlag)
    - 35–68 procents relativ riskreduktion för alemtuzumab (måttligt stark vetenskapligt underlag)
    - ingen bevisad effekt för sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Det går inte att bedöma effekter av interferon beta jämfört med teriflunomid eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (en mindre studie med kvalitetsbrister).

De studier som redovisat resultat om livskvalitet har inte visat några kliniskt relevanta effektskillnader för behandling med interferon beta jämfört med annan aktiv behandling. Resultaten från de inkluderade studierna redovisas i tabellen nedan men vi har vi har inte gjort en samlad bedömning. Det är vanligt att livskvalitet även studeras utifrån andra studiedesigns än RCT, men vi har i detta arbete inte utforskat det närmare.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Influensaliknande biverkningar är vanligt förekommande liksom lokala reaktioner relaterade som är till injektioner. Risken för allvarliga biverkningar är mycket låg. Ytterligare information om biverkningar och säkerhet finns på FASS och Läkemedelsverkets webbplatser.

Vilka studier ingår i granskningen?

Interferon beta-1a har studerats i flera olika beredningar med varierande administrationssätt och dosförfaranden. Interferon beta-1b har studerats i en beredning för subkutana injektioner. Randomiserade placebokontrollerade fas-3 studier har inkluderats i granskningen; däremot inte pilotstudier, farmakodynamiska studier, fas-2 studier eller långtidsuppföljningar av redan publicerade fas-3 studier. Endast preparat, beredningar och doser godkända för användning i Sverige har inkluderats.

För de placebokontrollerade studierna är sammanställningen och slutsatserna oförändrade från tidigare publicering av riktlinjerna, men i samband med översynen av riktlinjerna 2021 har underlaget kompletterats med flera studier med interferon beta som jämförelse.

I granskningen ingår en systematisk översikt samt 16 randomiserade kontrollerade studier. För skovvis MS där interferon beta jämförs med placebo baseras slutsatserna på sammantaget 2765 personer för kliniska effektmått och 693 personer för magnetkameraaktivitet. För CIS baseras slutsatserna på 1 677 personer för kliniska effektmått och 692 personer för magnetkameraaktivitet. För skovvis MS där glatirameracetat jämförs med interferon beta baseras slutsatserna på 2184 personer för skov, 2169 personer för funktionsnedsättning och 1734 personer för magnetkamerautfall. För skovvis MS där högaktivt preparat jämförs med interferon beta baseras slutsatserna på 7129 personer för skov, 5459 personer för funktionsnedsättning, 6805 personer för kontrastladdande lesioner på MR och 5614 personer för hjärnatrofi.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Tabellering av inkluderade studier

Tabell 1: Interferon beta jämfört med placebo

Författare, år, studie-design [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effekt-mått A- Skov-frekven 12 mån	Effekt-mått B – Skovfre-kvens 24 mån	Effektmått C -Funkt-ionsned-sättning efter 24 månade	Effektmått D –GD lesioner 24 mån	Effekt-mått E – Kliniskt definitiv MS vid 24 mån	Effekt-mått F- Kli-niskt definitiv MS vid 36 mån	Effekt-mått G- Nya T2 lesioner inom 1 år	Kommentar
The IFNB MS Study Group,1993, RCT [1]	372 patienter, skovvis MS. Ålder 18-65, EDSS ≤5.5, minst 2 skov de föregående två åren	K: placebo I: interferon beta-1b 50 µg sc alt 250 µg sc varannan dag		Årlig skovfre-kvens vid 24 må-nader		Antal Gd-ladd-ande lesioner vid MR 0-24 måna-der				Effektmått avser den högre dosen. MR-analyser ge-nomförda på 327 patienter.
Jacobs (MSCRG), 1996, RCT[2]	321 patienter, skovvis MS. Ålder 18-55 år, 74%, EDSS ≥1.0≤3.5, minst 2 skov under de 3 föregående åren	K: placebo I: interferon beta-1a 30 µg im en gång/vecka		Årlig skovfre-kvens vid 24 må-nader		Antal Gd-ladd-ande lesioner vid MR 0-24 måna-der				
PRISMS, 1998, RCT [3]	560 patienter, skovvis MS. Ålder 18-65 år, 69% kvinnor, EDSS≤5.0, minst2 skov under de 2 föregående åren	K: placebo I: interferon beta-1a 22 µg sc alt 44 µg sc tre ggr/vecka		Årlig skovfre-kvens vid 24 må-nader						Effektmått avser den högre dosen.
Calabresi (ADVANCE),	1512 patienter, skovvis MS. Ålder 18-65 år ge-nomsnitt 36 år, 70 % kvinnor, EDSS ≤5.0,	K: placebo I: peginterferon beta-1a 125 µg	Årlig skovfre-kvens vid 12							Effektmått avser behandlingsinter-vallet varannan

Författare, år, studie-design [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effekt-mått A-Skov-frekven 12 mån	Effekt-mått B – Skovfre-kvens 24 mån	Effektmått C -Funkt-ionsned-sättning efter 24 månade	Effektmått D –GD lesioner 24 mån	Effekt-mått E – Kliniskt definitiv MS vid 24 mån	Effekt-mått F- Kli-niskt definitiv MS vid 36 mån	Effekt-mått G- Nya T2 lesioner inom 1 år	Kommentar
2014, RCT [4]	minst 2 skov under de 3 föregående åren varav minst ett har ägt rum 12 månader före studiestart, base-line EDSS och skovfre-kvens	sc varannan vecka alt var fjärde vecka	måna-der							vecka. Årlig skov-frekvens vid 12 månader finns även i referen-serna [1-3] men dessa studier rap-porterar signifikant effekt även efter 24 månader.
Kappos (BENEFIT), 2006, RCT [5]	468 patienter, CIS, ål-der 18-45 år, 71% kvin-nor, baseline EDSS ge-nomsnitt 1.5	K: placebo I: interferon beta-1b 250 µg sc varannan dag					Andel patien-ter som utveck-lat kli-niskt definitiv MS vid 24 må-nader			
Jacobs (CHAMPS), 2000, RCT [6]	383 patienter, CIS, ål-der 18-50 år, 75% kvin-nor, baseline EDSS ge-nomsnitt ej redovisat	K: placebo I: interferon beta-1a 30 µg im en gång/vecka						Andel patien-ter som utveck-lat kli-niskt definitiv MS vid	Antal nya/för-storade T2 lesioner vid MR 0-12	Studien stoppades i förtid (innan alla patienter erhållit behandling i 24 månader).

Författare, år, studie-design [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effekt-mått A- Skov-frekven 12 mån	Effekt-mått B – Skovfre-kvens 24 mån	Effektmått C -Funkt-ionsned-sättning efter 24 månade	Effektmått D –GD lesioner 24 mån	Effekt-mått E – Kliniskt definitiv MS vid 24 mån	Effekt-mått F- Kli-niskt definitiv MS vid 36 mån	Effekt-mått G- Nya T2 lesioner inom 1 år	Kommentar
								36 må-nader	måna-der	
Comi (ETOMS), 2001, RCT [7]	309 patienter, CIS, ål-der 18-40 år, 64% kvin-nor, baseline EDSS ge-nomsnitt 1.17	K: placebo I: interferon beta-1a 22 µg sc en gång/vecka					Andel patien-ter som utveck-lat kli-niskt definitiv MS vid 24 må-nader		Antal nya/för-storade T2 lesioner vid MR 0-12 måna-der	Lägre dos än i PRISMS 1998.
Comi (REFLEX), 2012, RCT[8]	517 patienter, CIS, 18-50 år, 64% kvinnor, EDSS median 1.50 (0-4.0)	K: placebo I: interferon beta-1a 44 µg sc 3 ggr/vecka eller 1 ggr/vecka					Andel patien-ter som utveck-lat kli-niskt definitiv MS vid 24 må-nader			

Tabell 2: Interferon beta jämfört med annan aktiv behandling

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A- Årlig skovfrekvens	Effektmått C – Funktionsnedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärnatrofi	Effektmått I - Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
Vermersch, 2014 (TENERE, RCT fas III, [9]	Skovvis MS (n=324), ≥18 år, 0-5,5 EDSS, strtifiering ≤3,5 resp >3,5	K: interferon beta 1a 44 µg x 3/vecka sc. (n=104) I: Teriflunomid 7 mg (n=109) I: Teriflunomid 14 mg (n=111)	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,22 (0,11-0,42) I: (7 mg): 0,41 (0,27-0,64), Risk skillnad -0,19, p=0,03 I (14 mg): 0,26 (0,15-0,44) Risk skillnad 0,04, p=0,59					Diarré: 21-22% (K 8%), Hårtunning (14 mg) 20% (K:1%) ALT ökning 10-11% (K 31%)	Inte dubbel blind utan "rater blinded". Treatment failure blandar ihop skov med biverkningar, adherence etc.
Cohen, 2010 (TRANSFORMS), RCT 1:1, 1 års studie [10]	1292 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov sista året eller ≥2 skov sista 2 åren, EDSS 0-5,5, 57% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling, 43% behandlingsnaiva	K: Interferon beta 30 µg i.m. 1 gång/vecka I: Fingolimod 0,5 mg I: Fingolimod 1,25 mg	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,33 (0,26-0,42) I (1,25mg): 0,20 (0,16-0,26), p<0,001 I (0,5 mg): 0,16 (0,12-0,21), p<0,001	Andel utan bestående funktionsnedsättning (EDSS) K: 92,1% (89,4-94,7) I (1,25mg): 93,3% (90,9-95,8), p=NS I (0,5mg): 94,1% (91,8-96,3), p=NS	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K: 80,8% I (1,25 mg): 91,2%, p<0,001, I(0,5mg): 90,1%, p<0,001	Median K:-0,40 (-3,40-2,60) I(1,25mg): -0,30 (-2,90-2,20), p<0,001 I(0,5mg): -0,31(-3,70-2,00), p<0,001		Hypertension: 5,0:3,7:1,9% ALAT: 5,7:6,5:1,9%, Lymfopeni: 1,0:0,2:0%, Bradykardi: 2,4:0,5:0%, AV block I och II:1,2:0,4:0% Serious adverse event: 10,7:7,0:5,8%	Kommentar Frånvaro av 3 månader bestående progression (EDSS). % (95% KI)

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A- Årlig skovfrekvens	Effektmått C – Funktionsnedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärnatrofi	Effektmått I - Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
Cohen, 2012 (CAREMS I), RCT (rater blinded, aktiv kontroll, head to head) [11]	563 RRMS K: interferon beta 1a n=187 I: alemtuzumab 12 mg/dag, n=376 MS duration (medel) 2 år, Medel EDSS 2,0, ≥ 2 skov/2 år. Behandlingsnaiva	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: Alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: 0,39 (0,29-0,53) I: 0,18 (0,13-0,23) Relativ reduktion: 54,9%, p<0,0001	Andel med bestående 24 veckors funktionsnedsättning (EDSS) K: 11 % I: 8 % Relativ riskreduktion: 30%, p=NS Förändrad medel EDSS K: -0,14 (-0,29-0,01) I: -0,14 (-0,25-0,02) P=NS	Andel med Gd-förstärkta T1 lesioner vid 24 månader K: 19% I: 7% P<0,0001			Biverkningar Infusionsrelaterade (90%) Infektioner K: 45% I: 67% Thyroidea sjukdomar K: 6% I: 18% ITP I: 1%	Ingen signifikant på verkan på EDSS. Kontrollgruppen progredierade inte som förväntat.
Coles, 2012 (CAREMS II), RCT (rater blinded, aktiv kontroll, head to head)[12]	628 RRMS K: interferon beta 1a n=202 I: alemtuzumab 12 mg/dag, n=426 MS duration (medel) 4,5 år, Medel	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: Alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: 0,52 (0,41-0,66) I: 0,26 (0,21-0,33) Relativ reduktion: 49,4%, p<0,0001	Andel med bestående 24 veckors funktionsnedsättning (EDSS) K: 20% I: 13% Relativ förbättring:	Andel med Gd-förstärkta T1 lesioner vid 24 månader K: 23% I: 9%, p<0,0001			Biverkningar Infusionsrelaterade (98%) Infektioner K: 66% I: 77% Thyroidea sjukdomar K: 5% I: 16%	

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A- Årlig skovfrekvens	Effektmått C – Funktionsnedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärnatrofi	Effektmått I - Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
	EDSS 2,7, ≥ 2 skov/2 år. Sjukdomsgenombrott på sjukdomsmodifierande behandling			42%, p=0,0084 Förändrad medel EDSS K: +0,24 (0,07-0,41) I: -0,17 (-0,29--0,05) Netto skillnad 0,41, P<0,0001				ITP I:1%	
Comi 2019 (SUNBEAM), RCT, 12 månader, 1:1:1, 152 siter i 20 länder [13]	1346 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥1 skov senaste 2 åren + ≥T1 Gd+ under de senaste året, EDSS 0-5,0, 37,4% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	K: interferon beta-1a 30 µg i.m. varje vecka, n=448 I1: Ozanimod 0,5 mg dagligen, n=451 I2: Ozanimod 1,0 mg dagligen, n=447	Årlig skovfrekvens, ARR (95% CI) K: Interferon: 0,35 (0,28-0,44) I1: Ozanimod 0,5 mg: 0,24 (0,19-0,31), p=0,0013 I2: Ozanimod 1,0 mg: 0,18 (0,14-0,24), p<0,001	Ej studerat	Andel utan närvaro av MR Gd+ lesioner (95 %CI) K: Interferon: 63,17% (58,70-67,64) I1: Ozanimod 0,5 mg: 68,29% (64,0-72,59), p=0,11 I2: Ozanimod 1,0 mg: 74,05	Medelskillnad (SD) K: Interferon: -0,61% (SD 0,686) I1: Ozanimod 0,5 mg: -0,49% (SD 0,61), p=0,0092 I2: Ozanimod 1,0 mg:	Medelskillnad mellan K och I, MSQOL-54 (12 mån) Fysisk hälsa: I1: Ozanimod 0,5 mg, 1,02 (-0,51 till 2,56) p=0,19 I2: Ozanimod 1,0 mg, 1,64 (0,10 till	Huvudvärk: 5,6:6,0:7,6% ALAT: 1,8:2,6:4,7%, Lymfopeni, nivå vid 12 m jmf baseline: 97,7:54,1:42,8%, Inga AV block II eller III, Serious adverse event: 2,5:3,5:2,9%	Låg risk för bias Livskvalitet: statistiskt säkerställd liten skillnad till fördel för interventionen (fysisk komponent) men inte kliniskt relevant.

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A- Årlig skovfrekvens	Effektmått C – Funktionsnedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärnatrofi	Effektmått I - Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
					(69,99-78,11), p=0,0006	-0,41 (SD 0,64), p<0,0001	3,18) p=0,036 Mental hälsa: I1: Ozanimod 0,5 mg, -0,17 (-2,05 till 1,71) p=0,86 I2: Ozanimod 1,0 mg, 0,356 (-1,52 till 2,23) p=0,71		
Cohen 2019 (RADIANCE), RCT, 24 månader, 1:1:1, 147 siter i 21 länder [14]	1320 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥1 skov senaste 2 åren + ≥T1 Gd+ under de senaste året, EDSS 0-5,0, 28,8% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	K: interferon beta-1a 30 µg i.m. varje vecka, n=441 I1: Ozanimod 0, 5 mg dagligen, n=439 I2: Ozanimod 1,0 mg dagligen, n=433	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: Interferon: 0,28 (0,23-0,32) I1: Ozanimod 0,5 mg: 0,22 (0,18-0,26), I2: Ozanimod 1,0 mg: 0,17 (0,14-0,21),	Andel utan bestående funktionsnedsättning K: Interferon: 820/889 (92,2%) I1: Ozanimod 0,5 mg: 832/890 (93,5%)	Andel utan närvaro av MR Gd+ lesioner (95 %CI) K: Interferon: 56,2,% (51,6-60,9) I1: Ozanimod 0,5 mg: 63,3% (58,8-67,8), p=0,032 I2: Ozanimod 1,0 mg: 65,6	Medelskillnad K: Interferon: -0,937% (SD 0,944) I1: Ozanimod 0,5 mg: -0,707% (SD 0,746), p=0,0002 I2: Ozanimod 1,0 mg:	Medelskillnad mellan K och I, MSQOL-54, 24 mån Fysisk hälsa: I1: Ozanimod 0,5 mg, 1,85 (0,26 till 3,44) p=0,023 I2: Ozanimod 1,0 mg, 1,35 (-	Hypertension: 3,2:4,6:5,5% ALAT: 4,5:6,6:6,0%, Lymfopeni, nivå vid 24 m jmf baseline: 98,9:54,2:43,2%, Inga AV block II eller III, Serious adverse event: 6,4:7,1:6,5%	Låg risk för bias Effektmått B: Poolad data SUNBEAM och RADIANCE. Livskvalitet: statistiskt säkerställd liten skillnad till fördel för interventionen (fysisk komponent)

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpo-pulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effektmått A- Årlig skov-frekvens	Effektmått C – Funktions-nedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärn-atrofi	Effektmått I - Livskvali-tet	Biverkningar	Kommentar
			RR1: 0,79 (0,65-0.96) p=0,0167 RR2: 0,62 (0.51-0.77) p<0,0001	I2: Ozani-mod 1,0 mg: 813/880 (92,4%) p=NS	(61,1-70,1), p=0,0047	-0,707 (SD 0,878), p<0,0001	0,25 till 2,94) p=0,099 Mental hälsa: I1: Ozani-mod 0,5 mg, 0,59 (-1,24 till 2,51) p=0,55 I2: Ozani-mod 1,0 mg, 0,38 (-1,55 till 2,31) p=0,70		men inte kli-niskt relevant.
Hauser, 2017 (OPERA 1 och 2), RCT, 1:1 2 års duration [15]	n=1656 RRMS,18-55 års ålder, EDSS 0-5,5, minst 2 skov under de senaste 24 månaderna eller 1 skov de senaste 12 måna-derna. 26,7% hade tidigare sjuk-	K: Interferon beta 1a 44 ug s.c. 3 ggr/vecka I: Okrelizumab 600 mg i.v. var 24:e vecka	Årlig skovfre-kvens (ARR, 95% CI) K1: 0,29 (0,24-0,36) K2:0,29 (0,23-0,36) I1: 0,16 (0,12-0,20) I2: 0,16 (0,12-0,20)	Andel med bestående funktions-nedsätt-ning (EDSS) vid 12v K: 13,6% I: 9,1 % HR: 0,60 (0,45-0,81) p= <0,001 vid 24 veckor K: 10.5%	Andel med MR Gd+ lesioner vid 96v K1: 30,2% K2: 36,1% I1: 8,3% I2: 9,8% RR1: 0,06 (0,03-0,10) , p<0,001	Medelskil-nad, från v24 till v96 K1: -0,74 (-0,83 till -0,65) K2: -0,75 (-0,85 till -0,65) I1: -0,57 (-0,66 till -0,49)	Medelför-ändring, SF-36, fysisk komponent (v96): 0,69 (CI -0,41-1,80), p=0,22 (OPERA 1) och 1,16 (0,05-2,27), p=0,04 (OPERA 2)	Okrelizumab: Infusionsreakt-ioner, infekt-ioner inkl her-pes zoster (bältros), hu-vudvärk. SAE Okreli-zumab 6,9%, Interferon beta 8,7%	Låg risk för bias Studien är uppdelad i två studier (Opera 1 n=821, Opera 2, n=835). En del utfall rap-porteras ej poolade, och anges då som två se-parata ef-fektmått.

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A- Årlig skovfrekvens	Effektmått C – Funktionsnedsättning	Effektmått D – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått H - Hjärnatrofi	Effektmått I - Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
	domsmodifierande behandling.		RR1: 0,54 (0,40-0,72), p<0,001 RR2: 0,53 (0,40-0,71), p<0,001	I: 6.9 % HR: 0,60 (0,43-0,84) p= <0,003	RR2: 0,05 (0,03-0,09) p<0,001	I2: -0,64 (-0,73 till -0,54) Skillnad1: 22,8% (p<0,004) Skillnad2: 14,9% (p=0,09)			Livskvalitet: Förändringen är till interventionens fördel men sammantaget ingen kliniskt relevant skillnad.
La Mantia, 2016, SÖ (5 RCT)[16]	N=2904 personer med RRMS Medelålder 34.8 till 39 år Skovfrekvens från 0.97 till 1.9, EDSS 1.9 till 2.35.	Interferon beta: n=1704 Glatirameracetat: n=1200 Behandlingsduration 3 år (1RCT) och 2 år (4 RCT)	Andel med skov efter 24 månader Interferon: 36/100 Glatirameracetat: 38/100. RR:1.04 (0,87-1,24). n=2184 (3 studier)	Andel med bestående funktionsnedsättning efter 24 månader Interferon: 15/100 Glatirameracetat: 16/100 RR: 1,11(0,91-1,35) n=2169 (3 studier)	Medelskillnad mellan grupperna, efter 24 månader -0,14 (-0,30 till 0,02) i interferongruppen jämfört med glatirameracetat n=1734 (3 studier)	Medelskillnad efter 24 mån -0,12 (-0,23 till -0,01) i interferongruppen jämfört med glatirameracetat p=0,04 n=1552 (2 studier)		Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna	Risk för bias varierar i studierna men hög risk för bortfallsbias i samtliga.

Summering av effekt och evidensstyrka

Tabell 3: Summering av effekt och evidensstyrka. Interferon beta jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen (placebo)	Absolut effekt/ risk (K–I) (interferon beta)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Årlig skovfrekvens vid 12 månader	n=1512 (1) [4]	0,397	0,141	RR 0.64 (95% CI 0.500-0.831, p=0.0007)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
B – Årlig skovfrekvens vid 24 månader	n=1253 (3) [1-3]	1,27 0,90 2,56	0,43 0,29 0,83	Riskreduktion 34% (p=0,0086) 32% (p=0,002) 33% (95% CI 21-44, p<0.005)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss bristande överensstämmelse mellan studier.	För [2] är effektmåttet baserat på ett i metoddelen på förhand beskrivet subset av data från de 104 första veckorna på patienter som följts upp minst denna tid (n=172). Beräknat på alla patienter, alla data, all tid i studien är riskreduktionen 18% (p=0.04)
C - Andel patienter med bestående funktionsnedsättning efter 24 månader	n=919 (3) [1-3]	28% 20% 36%	8 9 9	RR 0.69 (95% CI 0.55-0.87, p=0,002)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss bristande överensstämmelse mellan studier.	Ökat EDSS Den absoluta effekten avser antalet procentenheter till fördel för interventionsgruppen.
D – Antal Gd-laddande lesioner vid MR 0-24 månader	n=693 (2) [1, 2]	4,9 1,59	2,0 1,04	Riskreduktion 59% P=0.0089 35% P=0.02	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss bristande överensstämmelse mellan studier.	Resultaten pekar åt samma håll men effektmåttets storlek varierar. Olika typer av interferon beta och dosförfarande i studierna.
E – Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 24 månader	n=1294 (3) [5, 7, 8]	45% 45% 38%	17 11	HR 0.50 (0.36-0.70, p<0.0001) OR 0.61 (95% CI 0.37-0.99, p=0.045)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss bristande överensstämmelse mellan studier.	Den absoluta effekten avser antalet procentenheter till fördel för interventionsgruppen. Resultaten pekar åt samma håll men effektmåttets storlek varierar. Olika

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen (placebo)	Absolut effekt/ risk (K–I) (interferon beta)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
				HR 0.48 (0.31-0.73, p=0.0004) resp HR 0.53 (0.35-0.79, p=0.0023)			typer av interferon beta och dosförfarande i studierna.Kumulativ sannolikhet efter 24 månader.
F - Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 36 månader	n=383 (1) [6]	50%	15	RR 0.56 (95% CI 0.38-0.81, p=0.002)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	Den absoluta effekten avser antalet procentenheter till fördel för interventionsgruppen. Randomiseringsförfarandet bristfälligt beskrivet. En studie, viss begränsning i underlag. Kumulativ sannolikhet efter 36 månader.
G - Antal nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 månader	n=692 (1) [6, 7]	4.0 3.0	1.9 1.0	Riskreduktion 48% (p<0.001) 33% (p<0.01)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Brister i studiekvalitet och bristande överensstämmelse mellan studier.	Randomiseringsförfarandet bristfälligt beskrivet i Jacobs 2000. Resultaten pekar åt samma håll men effektmåttets storlek varierar. Olika typer av administrationssätt och dosförfarande i studierna.

Tabell 4: Summering av effekt och evidensstyrka. Interferon beta jämfört med glatirameracetat.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen (interferon beta)	Absolut effekt/ risk (K–I) (glatirameracetat)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Andel med skov efter 24 månader	n=2184 (3) [16]	36/100	38/100	RR: 1,04 (0,87-1,24)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	
C – Andel med bestående funktionsnedsättning efter 24 månader	n=2169 (3) [16]	16/100	15/100	RR: 1,11 (0,91-1,35)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	
D – Antal nya Gd-laddande lesioner vid MR efter 24 månader	n=1734 (3) [16]			-0,14 (-0,30-0,02) i interferongruppen vs glatirameracetat	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och vissa brister i överensstämmelse	
H – Hjärnatrofi efter 24 mån	n=1552 (2) [16]		-0,12		Svagt vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse mellan studierna	

Tabell 5: Summering av effekt och evidensstyrka. Högaktiv behandling jämfört med interferon beta.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen (interferon beta)	Absolut effekt/ risk (K–I) (annan aktiv behl.)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K) [ref] (ej justerade med statistiska analyser)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Årlig skovfrekvens, ARR	n=7129 (7) [9-15]	0,22	-0,04	-0,18 teriflunomid [9]	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, liten studie, ej blindad	Den absoluta effekten är negativ och visar antalet *fler* skov för interventionsgruppen.
		0,39 0,52	0,21 0,26	0,54 alemtuzumab [11] 0,50 alemtuzumab [12]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Den absoluta effekten visar antalet *färre* skov för interventionsgruppen. (Ozanimod 1,0 mg.)
		0,33 0,35 0,28	0,17 0,17 0,11	0,52 fingolimod [10] 0,49 ozanimod [13] 0,39 ozanimod [14]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
		0,29	0,13	0,45 okrelizumab [15]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
C - Andel med bestående funktionsnedsättning	n=5459 (5) [10-12, 14, 15]	11% 20%	3 7	27% alemtuzumab [11] 35% alemtuzumab [12]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse	Den absoluta effekten visar antalet *fler* procentenheter till fördel för interventionsgruppen.
		7,9% 7,8%	2,0 0,2	2% fingolimod [10] 2,6% ozanimod [14]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse	Inga statistikt signifikanta effekter
		13,6%	4,5	33,1% okrelizumab [15]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen (interferon beta)	Absolut effekt/ risk (K–I) (annan aktiv behl.)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K) [ref] (ej justerade med statistiska analyser)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
D – Andel med Gd-laddande lesioner på MR	n=6805 (6) [10-15]	19% 23%	12 14	63,2% alemtuzumab [11] 60,9% alemtuzumab [12]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Den absoluta effekten visar antalet *fler* procentenheter till fördel för interventionsgruppen.
		19,2% 36,8% 47,4%	9,3 10,8 13	48,4% fingolimod [10] 29,3% ozanimod [13] 27,4% ozanimod [14]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
		30,2% 36,1%	21,9 26,3	72,5% okrelizumab [15] 72,9% okrelizumab [15]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		OPERA-studien 1 och 2
H – Hjärnatrofi	n=5614 (4) [10, 13-15]	-0,40 -0,61 -0,94	-0,09 -0,20 -0,23	22,5% fingolimod [10] 32,8% ozanimod [13] 24,5% ozanimod [14]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Den absoluta effekten visar skillnad till fördel för interventionsgruppen.
		-0,74 -0,75	-0,17 -0,11	23,0% okrelizumab [15] 14,7% okrelizumab [15]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse	

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken sjukdomsmodulerande effekt har interferon beta vid skovvis förlöpande MS eller jämfört med placebo eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Vuxna, skovvis MS
- Intervention/åtgärd: Behandling med interferon beta
- Kontrollgrupp: Placebo eller aktiv komparator
- Utfallsmått:
    - Frånvaro av bestående progression (EDSS). Motsvarar konfirmerad försämring (CDP/CW/SDP).
    - Årlig skovfrekvens (ARR)
    - Frånvaro av MRI Gd+ T1 lesioner
    - Ändrad hjärnvolym, median
    - Biverkningar
    - Livskvalitet (mätt med validerat mätinstrument)
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2015 och framåt, engelska, nordiska språk

Litteratursökning

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-10-20

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	227
Artiklar som lästes i fulltext	5
Artiklar som kvalitetsgranskades	1 SÖ, 4 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	1 SÖ, 4 RCT

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-20
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3711
2.	FT	(multiple next scleros*):ti,ab,kw	10825
3.		1 OR 2	10825
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	444
5.	FT	"interferon ß" or "interferon beta" or IFNß or "IFN ß" or "IFN beta" :ti,ab,kw	2035
6.		4 OR 5	2035
7.		3 AND 6 Year first published 2015 -	CDSR **10** Central 895
8.	FT	"interferon ß" or "interferon beta" or IFNß or "IFN ß" or "IFN beta":ti	1016
9.		(multiple next scleros*):ti	8004

10.		9 AND (4 OR 8) Year first published 2015 -	CDSR 6 Central **142**
11.	FT	"clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event":ti,ab,kw	248
12.		6 AND 11	CDSR **0** Central **32**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-20
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Multiple Sclerosis"[Majr]	55,322
2.	FT	(multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[tw]) NOT medline[sb]	10,430
3.		1 OR 2	65,690
4.	MesH	"Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Mesh]	4,690
5.	FT	(interferon ß[tiab] OR interferon beta[tiab] OR IFNß[tiab] OR IFN ß[tiab] OR IFN beta[tiab]) NOT medline[sb]	1,232
6.		4 OR 5	5,912
7.		3 AND 6 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2015/1/1 - 3000/12/12	872
8.	Mesh/FT	7 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**37**
9.		7 AND filter Randomized Controlled Trial	**93**
10.	FT	7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**41**
11.	FT	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[tw] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tw] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[tw] OR first demyelinating event[tw] OR first clinical event[tw]	1,702
12.		6 AND 11 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2015/1/1 - 3000/12/12	51

13.	Mesh/FT	12 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**5**
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	**4**
15.		12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**2**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Sökträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-05
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr]	
2.	FT	(multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]) NOT medline[sb]	
3.		1 OR 2	
4.	MeSH	"interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Majr]	
5.	FT	(interferon ß[tiab] OR interferon beta[tiab] OR IFNß[tiab] OR IFN ß[tiab] OR IFN beta[tiab]) NOT medline[sb]	
6.		4 OR 5	
7.		3 AND 6	
8.		7 Filters activated: Meta-Analysis, English	
9.		7 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01	
10.		clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[ot] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[ot] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[ot] OR first demyelinating event[ot] OR first clinical event[ot]	
11.		6 AND 10	
12.		11 Filters activated: Systematic Reviews, English	
13.		11 Filters activated: Randomized Controlled Trial	

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed), Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade, NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts, MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln), OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term, FT = Fritext-term/er, tiab= sökning i title- och abstractfälten

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-12-18
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
5.	FT	"interferon ß" or "interferon beta" or IFNß or "IFN ß" or "IFN beta":ti,ab,kw
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.	FT	"interferon ß" or "interferon beta" or IFNß or "IFN ß" or "IFN beta":ti
9.		3 AND (4 OR 8) From 2012 to 2014
10.	FT	"clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event":ti,ab,kw
11.		6 AND 10

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library), Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts, Qualifier = aspekt av ämnet, FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

Referenser

1. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1993; 43(4):655-61.
2. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996; 39(3):285-94.
3. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet. 1998; 352(9139):1498-504.
4. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple

sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol. 2014; 13(7):657-65.
5. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006; 67(7):1242-9.
6. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med. 2000; 343(13):898-904.
7. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001; 357(9268):1576-82.
8. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11(1):33-41.
9. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014; 20(6):705-16.
10. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362(5):402-15.
11. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1819-28.
12. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1829-39.
13. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019; 18(11):1009-20.
14. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019; 18(11):1021-33.
15. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376(3):221-34.
16. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11:CD009333.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 2 till 6.

Rad: MS10
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med glatirameracetat

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med glatirameracetat till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på sjukdomsförloppet, men sämre effekt jämfört med alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov.

Ett läkemedel som ges som subkutana injektioner är glatirameracetat. Det har en annorlunda biverkningsprofil och verkningsmekanism än interferon beta, men även här kan hudreaktioner vara besvärande.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med glatirameracetat under studerad behandlingstid på två år jämfört med placebo

- 29 procents relativ riskreduktion av årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)
- 29 procents relativ riskreduktion av antal Gd-laddade lesioner vid uppföljning efter 9 månader (starkt vetenskapligt underlag).

Data kring funktionsnedsättning är något mer osäker till följd av begränsade patientunderlag och begränsad heterogenitet (måttligt starkt vetenskapligt underlag). I de placebokontrollerade kontrollerade studierna är genomsnittligt EDSS vid studiernas slut signifikant lägre i behandlingsarmarna medan andelen patienter som försämrats inte är signifikant lägre (analyser i Johnson 1995 gränssignifikant). Men återigen ses emellertid ingen skillnad i jämförande studier med interferon beta-preparat.

Vid CIS ger behandling med glatirameracetat under studerad behandlingstid på två år jämfört med placebo

- 45 procents relativ riskreduktion för att utveckla ett andra skov och 42 procents relativ riskreduktion av andel patienter som utvecklar kliniskt definitiv MS (starkt vetenskapligt underlag)
- 58 procents relativ riskreduktion av antal nya T2-lesioner mätt med magnetkameraaktivitet (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten av tidig behandling, det vill säga efter ett första MS-skov (CIS), kan ha klinisk relevans i syfte att minska uppkomst av inflammatoriskt betingad sjukdomsaktivitet med risk för irreversibla skador i CNS. Subgruppsanalyser (post hoc) talar för att behandlingseffekt föreligger oavsett debutskovets svårighetsgrad och graden av magnetkameraaktivitet vid baseline. Analyserna tyder dock på att kvinnligt kön, ung ålder och förekomst av en eller flera Gd-laddande lesioner vid baseline är förknippade med bättre behandlingssvar.

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med glatirameracetat (resultat överfört från MS13)

- 41 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 8 procents relativ riskreduktion av nya Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera och men ingen effekt på risken för minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter ett till två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Lokala injektionsrelaterade biverkningar är vanligt förekommande liksom systemiska oönskade effekter såsom oro, hjärtklappning och dyspné i upp till 30 minuter efter injektion. Risk för allvarliga biverkningar föreligger inte.

Vilka studier ingår i granskningen?

Skovvis MS eller CIS och behandling med glatirameracetat har studerats utifrån ett flertal effektmått som är relaterade till klinisk sjukdomsaktivitet och magnetkameraparametrar. Randomiserade placebokontrollerade fas III-studier inom området har huvudsakligen designats med två års behandlingsduration. Flera jämförande studier med interferon beta-preparat finns publicerade. Skov, magnetkameraaktivitet och i viss mån funktionsnedsättning utgör lämpliga effektmått och har därmed använts i det aktuella underlaget. I två studier (Bornstein m.fl. 1987 och Johnson m.fl. 1995) har förekomst av skov varit primära effektmått och studerats under två år. I dessa studier finns även data kring funktionsnedsättning rapporterade. Magnetkameraaktivitet har varit primärt effektmått i en studie av Comi m.fl. [1] (9 månader) och sekundärt effektmått i en studie av Khan m.fl. [2] (12 månader).

I granskningen ingår 5 studier [1-5], varav 2 är systematiska översikter och 3 är randomiserade kontrollerade studier. Studier som även ingår i den systematiska översikten av Filippini m.fl. [6] finns med i detta underlag.

Jämförbara effektmått avseende både klinik och MRI kunde inte utläsas i översikten av Filippini m.fl. [6] och i stället granskades separata placebokontrollerade RCT. För skovvis MS baseras slutsatserna på 301 personer för kliniska effektmått och 239 respektive 1 524 personer för magnetkameraaktivitet. Jämförande studier med interferon beta-preparat omfattar i en systematisk översikt totalt 2 858 personer. För CIS baseras slutsatserna på 481 personer. Interventionsgruppen fick behandling med glatirameracetat 20 mg sc 1 gång dagligen (i en studie 40 mg 3 gånger per vecka) och kontrollgruppen fick placebo.

I samband med översyn av riktlinjerna 2022 har resultatet från en studie av Cree m.fl. [7] lagts till i detta underlag. Studien identifierades i samband med uppdatering av kunskapsunderlaget MS13.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. Comi, G, Filippi, M, Wolinsky, JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001; 49(3):290-7.
2. Khan, O, Rieckmann, P, Boyko, A, Selmaj, K, Zivadinov, R, Group, GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013; 73(6):705-13.
3. Comi, G, Martinelli, V, Rodegher, M, Moiola, L, Bajenaru, O, Carra, A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009; 374(9700):1503-11.
4. La Mantia, L, Di Pietrantonj, C, Rovaris, M, Rigon, G, Frau, S, Berardo, F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 7:CD009333.
5. La Mantia, L, Munari, LM, Lovati, R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (5):CD004678.
6. Filippini, G, Del Giovane, C, Vacchi, L, D'Amico, R, Di Pietrantonj, C, Beecher, D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD008933.
7. Cree, BAC, Goldman, MD, Corboy, JR, Singer, BA, Fox, EJ, Arnold, DL, et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA neurology. 2020; 78(1):1-13.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov	Effektmått B – Funktionsnedsättning efter 24 månader Effektmått C-EDSS	Effektmått D – Gd-lesioner	Effektmått E – Tid till kliniskt definitiv MS	Effektmått F – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Effektmått G - Nya T2-lesioner vid MR	Effektmått H-Andel patienter med skov efter 24 mån	Effektmått I Hjärnatrofi	Kommentar
[5]	La Mantia, 2010	SÖ inkl 2 RCT (Bornstein 1987 50 patienter, Johnson 1995 251 patienter), 301 patienter	Skovvis MS, ålder 20-35 år, 58-73% kvinnor, EDSS ≤5.0-5.5, minst 2 skov de föregående 2 åren	K: placebo I: glatiramer acetate 20 mg sc en gång dagligen	Antal skov 0-24 månader	Andel patienter med ökad grad av funktionsnedsättning efter 24 månader Genomsnittligt EDSS vid 24 månader							
[1]	Comi, 2001	RCT, 239 patienter	Skovvis MS, ålder 18-50 år, EDSS ≤5, minst 1 skov de föregående 2 åren och minst 1 Gd-laddande lesion vid screening MR	K: placebo I: glatiramer acetate 20 mg sc en gång dagligen			Antal Gd-laddande lesioner vid MR 0-9 månader						
[2]	Khan, 2013	RCT, 1404 patienter	Skovvis MS, ålder 18-55 år, 68% kvinnor, EDSS ≤5.5, minst 1 skov under föregående år minst 2 skov	K: placebo I: glatiramer acetate 40 mg sc tre ggr/vecka			Antal Gd-laddande lesioner vid MR 0-						

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov	Effektmått B – Funktionsnedsättning efter 24 månader Effektmått C-EDSS	Effektmått D – Gd-lesioner	Effektmått E – Tid till kliniskt definitiv MS	Effektmått F – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Effektmått G - Nya T2-lesioner vid MR	Effektmått H-Andel patienter med skov efter 24 mån	Effektmått I Hjärnatrofi	Kommentar
			under de föregående 2 åren eller minst 1 skov mellan 12 och 24 föregående månader och minst 1 Gd-laddande lesion vid MR under det föregående året				12 månader						
[3]	Comi (PreCISe), 2009	RCT, 481 patienter	CIS, ålder 18-45 år, 67% kvinnor, monofokala manifestationer, ≥ T2-lesioner vid MR, EDSS genomsnitt 1.0	K: placebo I: glatiramer acetate 20 mg sc en gång dagligen				Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Antal nya T2-lesioner vid MR			Placebogruppen erbjöds aktiv behandling efter interims analys (2.32 år (SD 0.65)). Effektmått G är baserat på antalet vid den senast genomförda undersökningen.
[4]	La Mantia, 2014	SÖ totalt 2858 patienter (3 RCT för inkluderade effektmått)	Skovvis MS eller CIS	Interferon beta-1a 44 µg sc 3 ggr/vecka alt interferon beta-1b 250 µg varannan dag jämfört med glatiramer acetate 20 mg sc 1 gång dagligen		Andel patienter med ökad grad av funktionsnedsättning efter 24					Andel patienter med skov efter 24 månader		

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov	Effektmått B – Funktionsnedsättning efter 24 månader Effektmått C- EDSS	Effektmått D – Gd-lesioner	Effektmått E – Tid till kliniskt definitiv MS	Effektmått F – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Effektmått G - Nya T2-lesioner vid MR	Effektmått H-Andel patienter med skov efter 24 mån	Effektmått I Hjärnatrofi	Kommentar
						månader							
[7]	Cree 2020 (ASSESS)	RCT 1:1:1, 12 månader, 127 siter i syd- och nordamerika	1064 RRMS, 18-65 år, ≥1 skov senaste året eller ≥2 skov senaste 2 åren, EDSS 0-6,0, 53,1% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	K: glatirameracetat 20 µg s.c. dagligen, n=324 I: Fingolimod 0,5 mg dagligen, n=345 I: Fingolimod 0,25 mg dagligen, n=366	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,26 (0,20-0,434) I (0,5 mg): 0,15 (0,11-0,21), p=0,01 I (0,25 mg): 0,22 (0,17-0,29), p=0,42		Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K: 76,8% (n=202) I (0,5 mg): 86,4% (n=261), p<0,004 I (0,25 mg): 82,8% (n=269), p=0,06					Hjärnatrofi, medel (95% KI) K:-0,68 (-0,81 till -0,56) I (0,5mg): -0,68 (-0,80 till -0,56), p=0,99 I (0,25mg): -0,69(-0,81 till -0,58), p=0,90	Låg risk för bias.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrka	Kommentar
A – Antal skov/årlig skovfrekvens	301 (2), [1]	1.67 (SD 1.31) 2.7 (SD 2.44)	0.38 (95% CI 0.08-0.68) 2.10 (95% CI 1.05-3.15) Subtotal: 0.51 (95% CI 0.22-0.81, p=0.0006)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i överensstämmelse mellan studier.	I originalstudien av Johnson 1995 anges 1.68 i kontrollgruppen och 1.19 i behandlingsgruppen vilket skulle innebära en absolut effekt på 0.49 motsvarande 29% riskreduktion. Resultaten pekar åt samma håll men stor skillnad i effektens storlek. Antalet händelser (skov) i kontrollgrupperna varierar.
	1064 (1), [7]	0,26 Glatirameracetat	0,11 Fingolimod (antalet *färre* skov)	41%	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord	Glatirameracetat 20 µg s.c. dagligen.
B – Andel patienter med ökad grad av funktionsnedsättning efter 24 månader	301 (2), [1]	48% 25%	28% 3%	RR totalt 0.75 (95% CI 0.51-1.12, p=0.16)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande precision och viss risk för rapporteringsbias.	Risk för bias i Bornstein 1987 men denna pilotstudie utgör endast 50 patienter av underlaget. Stora spridningsmått. Begränsat patientunderlag. Med tanke på osäkerhet med EDSS som effektmått.
	2169 (3), [4]			RR 1.11 (95% CI, 0.91-1.35, p=0.31)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet.	
C - Genomsnittligt EDSS vid 24 månader	301 (2), [5]	0.74 (SD 1.57) 0.21 (SD 0.99)	0.94 (95% CI 0.17-1.71) 0.26 (95% CI 0.00-0.52) Subtotal: 0.33 (95% CI 0.08-0.58, p=0.009)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse, precision och viss risk för publikationsbias.	Stora spridningsmått. Begränsat patientunderlag. Med tanke på osäkerhet med EDSS som effektmått.
D – Antal Gd-laddande lesioner	239 (1), [1]	36.8	10.8 (95% CI 3.7-18.0, p=0.003)	Riskreduktion 29%	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss brist i studiekvalitet.	Studien är begränsad till 9 - 12 månader

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrka	Kommentar
	1404 (1), [2]	1.639	0.734	RR 0.552 (95% CI 0.436-0.699, p<0.0001)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		0-12 månader
	1064 (1), [7]	76,8% Glatirameracetat	6 Fingolimod (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	7,8%, p<0,001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord.	Resultat vid 12 mån
E – Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	481 (1), [3]	336 dagar	-386 dagar	HR 0.55 (95% CI 0.40-0.77, p=0.0005)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Mindre än 50% av patienterna i respektive arm hade utvecklat kliniskt definitiv MS vid tidpunkt för interimsanalys (median 2.32 år (SD 0.65). Därmed rapporteras effektmåttet endast för 25% av patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS.
F – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	481 (1), [3]	42.9%	18.2%	OR 0.41 (95% CI 0.28-0.62, p<0.0001)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
G - Antal nya T2-lesioner vid MR	481 (1), [3]	1.8	1.1	RR 0.42 (95% CI 0.29-0.61, p<0.0001)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
H - Andel patienter med skov efter 24 månader	2184 (3), [4]			RR 1.04 (95% CI, 0.87-1.24, p=0.65)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet.	
I - Hjärnatrofi	1064 (1), [7]	-0,68 Glatirameracetat	0,0 Fingolimod	0%, p=0.99	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie, men stor och välgjord.	Negativ studie

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-05
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med glatirameracetat (rad 10, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad sökning: 2016-03-03**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr]
2.	FT	(multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]) NOT medline[sb]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"copolymer 1" [Supplementary Concept]
5.	FT	glatiramer acetate[ti] OR glatiramer acetate[ot] OR copaxone
6.		5 OR 6
7.		3 AND 6
8.		7 Filters activated: Systematic Reviews, English
9.		7 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01
10.	FT	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[ot] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[ot] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[ot] OR first demyelinating event[ot] OR first clinical event[ot]
11.		6 AND 10
12.		11 Filters activated: Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial English

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-19
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med glatirameracetat (rad 10, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad sökning: 2016-03-03**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.		"glatiramer acetate" or copaxone:ti
5.		3 AND 4
6.		5 From 2012 to 2014

7.	FT	"clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event":ti,ab,kw
8.		4 AND 7

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 3 till 6.

Rad: MS11
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med dimetylfumarat

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med dimetylfumarat till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsförloppet, men sämre effekt jämfört med alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser Det perorala läkemedlet dimetylfumarat registrerades 2014 och har fördelen att det inte behöver ges som injektioner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med dimetylfumarat jämfört med placebo

- 44–53 procents relativ riskreduktion av årlig skovfrekvens och 29–43 procents relativ riskreduktion av andel patienter med skov efter två års behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- 24–41 procents relativ riskreduktion för bestående 12 veckors progression (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 51–94 procents relativ riskreduktion av antal nya Gd-positiva T1-lesioner vid en uppföljning efter två år (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt och medicinskt relevant och kvarstår under två års behandling i två randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ingen ökad frekvens av biverkningar eller allvarliga biverkningar ses. Mest frekventa biverkningar var övergående flush- och GI-biverkningar. Lätt till måttligt förhöjda nivåer av ASAT/ALAT förekommer och sällsynta fall av proteinuri förekommer.

Vilka studier ingår i granskningen?

Skovvis MS behandlad med kapslar av 240 mg dimetylfumarat 2 respektive 3 gånger dagligen har starkt vetenskapligt stöd. I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2] som finns inkluderade i en systematisk översikt [3]. Signifikanta effekter påvisas på andel patienter med skov, årlig skovfrekvens och bestående 12 veckors progression (EDSS, i 1 av RCT-studierna) och på flera MRI-parametrar. Ingen signifikant effektskillnad förelåg mellan 2 och 3 doser dagligen. Jämfört med referensbehandling med glatirameracetat (GA) var effekten bättre. Flush-och GI-symtom är frekventa och vanligtvis övergående men antalet biverkningar och svåra biverkningar ökade inte. Dimetylfumarat givet 2 gånger dagligen är godkänt för skovvis MS. Slutsatserna baseras på 2 651 personer för effektmåtten andel med skov efter två års behandling, årlig skovfrekvens, bestående 12 veckors progression och biverkningar samt på 540 personer för effektmåttet antal nya Gd-positiva T1-lesioner efter två års behandling.

Kontrollgruppen behandlades med placebo. Interventionsgrupperna behandlades med kapslar av 240 mg dimetylfumarat x 2 alternativt x 3. I en av RCT-studierna randomiserades också patienter till glatirameracetat 20 mg sc dagligen. Den senare gruppen behandlades öppet. Patienterna utvärderades kliniskt avseende skovaktivitet, progression (EDSS) och livskvalitet samt med MRI.

Saknas någon information i studierna?

I RCT Fox [1] användes glatirameracetat som referensbehandling. En head-to-head-studie krävs för att kunna värdera dimetylfumarat mot en nu godkänd sjukdomsmodifierande behandling. Detta är värdefullt då dimetylfumarat har indikationen skovvis MS och utgör behandlingsalternativ till glatirameracetat och interferon beta.

Hälsoekonomisk bedömning

Okrelizumab ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med dimetylfumarat. Slutsatserna bygger på kunskapsunderlag av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Se bilaga med hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Fox, RJ, Miller, DH, Phillips, JT, Hutchinson, M, Havrdova, E, Kita, M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2012; 367(12):1087-97.

2. Gold, R, Kappos, L, Arnold, DL, Bar-Or, A, Giovannoni, G, Selmaj, K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2012; 367(12):1098-107.
3. Kawalec, P, Mikrut, A, Wisniewska, N, Pilc, A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Curr Neuropharmacol. 2014; 12(3):256-68.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	A-Andel med skov efter 2 års behandling: RR (95% CI)	B-Årlig skovfrekvens: RR %	C-Bestående 12 veckors progression, EDSS: RR (95% CI)	D-Antal nya Gd+ T1 lesioner efter 2 års behandling WMD (95% CI)	E-Biverkningar	Kommentar
[3]	Kawalec (2014)	SÖ + metaanalys inkluderande 2 studier (RCT)	Antal: 2651 Förlopp: skovvis MS	K: Placebo I: Glatirameracetat 20 mg x 1 s.c. (öppen referensgrupp, inte dimensionerad som kontrollgrupp) I: Dimetylfumarat 240 mg x 2 (BID) I: Dimetylfumarat 240 mg x 3 (TID)	BID vs Placebo 0,64, (0,56-0,74) p<0,00001 TID 0,58 (0,50-0,67) p<0,00001 BID och TID vs GA (se RCT Fox)	Patienter med ≤1 skov 1 år före baseline: BID vs Placebo: 50% TID vs Placebo: 53% Båda p<0,001 Patienter med ≥2 skov 1 år före baseline BID vs placebo: 47% TID vs Placebo: 41% Båda p<0,001 GA vs Placebo (se RCT Fox)	BID vs Placebo: 0,66 (0,53-0,81), p=0,0001 TID vs Placebo:0,70 (0,57-0,86) p=0008 BID och TID vs GA (se RCT Fox)	BID vs Placebo -1,64 (-2,17—1,10) p<00001 TID vs Placebo -1,41 (-1,96—-0,85) p<0,00001 BID och TID vs GA (se RCT Fox)	Ingen signifikant skillnad i biverkningar/allvarliga biverkningar mellan BID, TID och Placebo Fler BID och TID hade flush och GI biverkningar än Placebo BID och TID vs GA (se RTC Fox)	Effektmått utvärderade efter 2 års behandling. Patienter som randomiserades till öppen behandling med glatiraeracetat utgjorde referensgrupp och var inte dimensionerad som kontrollgrupp
[2]	Gold (2012) Studie: DEFINE	RCT	Antal:1234/ITT Ålder: 38,5 (18-56) år Kvinnor: 908 (74%) Etnicitet: Vit 969 (79%) Tidigare DMT: 502 (41%) Sjukdomsduration: 5,5 år Medel EDSS: 2,4	K: Placebo I: Dimetylfumarat 240 mg x 2 (BID) I: Dimetylfumarat 240 mg x 3 (TID)	**Primary endpoint %, HR (95% CI)** Placebo: 46% BID 27% BID vs Placebo: 0,51 (0,40-0,66) p<0,001 TID 26% TID vs Placebo: 0,50	**Skov/år (95% CI), RR%** Placebo 0,36 (0,30-0,44) BID.: 0,17 (0,14-0,21) 53%, p<0,001 TID: 0,19 (0,15-0,23) 48%, p<0,001	**%, HR, (95% CI)** Placebo: 27% BID 16% BID vs Placebo: 0,62 (0,44-0,87) p=0,005 TID 18% TID vs Placebo: 0,66	**Medel, RR%, OR, (95% CI)** Placebo: 1,8 ±4,2 BID: 0,1 ±0,6 BID vs Placebo: 90% OR: 0,1 (0,05-0,22), p<0,001 TID: 0,5 ±1,7 TID vs Placebo: 73%	**Flush** Placebo 20(5%) BID 154 (38%) TID 132 (32%) **GI** Placebo ca 10% BID ca 20% TID ca 25% **Klåda**	GI representerar (diarré, illamående övre magont, buksmärta och kräkningar

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	A-Andel med skov efter 2 års behandling: RR (95% CI)	B-Årlig skovfrekvens: RR %	C-Bestående 12 veckors progression, EDSS: RR (95% CI)	D-Antal nya Gd+ T1 lesioner efter 2 års behandling WMD (95% CI)	E-Biverkningar	Kommentar
			Medel MRI Gd + T1 lesioner: 1,3 Medel MRI T2 lesioner: 51 Antal patienter med MRI T2 ≥9: 505 (41%)		(0,39-0,65) p<0,001		(0,48-0,92) p=0,01	OR: 0,27 (0,15-0,46) P<0,001	Placebo: 19 (5%) BID: 42 (10%) TID: 34 (8%)	
[1]	Fox (2012) Studie: CONFIRM	RCT	Antal:1417/ITT Ålder: 37,3 (18-55) år Kvinnor: 993 (70%) Etnicitet: Vit 1191 (84%) Tidigare DMT: 415 (29%) Sjukdomsduration: 4,7 år Medel EDSS: 2,6 Medel MRI Gd + T1 lesioner: 1,3 Medel MRI T2 lesioner: 51 Antal patienter med MRI T2 ≥9: 505 (41%)	K: Placebo I: Glatirameracetat 20 mg x 1 s.c. I: Dimetylfumarat 240 mg x 2 (BID) I: Dimetylfumarat 240 mg x 3 (TID)	Placebo: 41% BID 29% TID 24% GA 32% Placebo: 41% BID 29% BID vs Placebo: 0,66 (0,51-0,86) p<0,001 TID 24% TID vs Placebo: 0,55 (0,42-0,73) p<0,001 GA: 32% GA vs Placebo: 0,71 (0,55-0,92) P<0,01	**Primary endpoint** Placebo 0,40 (0,44-0,49) BID.: 0,22 (0,18-0,28), 44%, p<0,001 TID: 0,20 (0,16-0,25), 51%, p<0,001 GA: 0,29 (0,23-0,35), 29% P<0,05	Placebo: 17% BID: 13% BID vs Placebo: 0,79 (0,52-1,19), RR: 21%, p=0,25 TID:13% TID vs Placebo: 0,76 (0,50-1,16), RR: 24%, p=0,20 GA: 16% GA vs Placebo: 0,93 (0,63-1,37), RR: 7%, p=0,70	Placebo: 2,0±5,6 BID: 0,5±1,7 BID vs Placebo: 74% OR:0,26 (0,15-0,46), p<0,001 TID: 0,4 ±1,2 TID vs Placebo: 65% OR: 0,35 (0,20-0,59) P<0,001 G: 0,7 ±1,8 GA vs Placebo: 61% OR: 0,39 (0,24-0,65) P<0,001	**Flush** Placebo: 13 (4%) BID 110 (31%) TID 83 (24%) GA 6 (2%) **GI** Placebo 26% BID 36% TID 41% GA 15%	Patienter som randomiserades till öppen behandling med glatiraeracetat utgjorde referensgrupp och var inte dimensionerad som kontrollgrupp

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	A-Andel med skov efter 2 års behandling: RR (95% CI)	B-Årlig skovfrekvens: RR %	C-Bestående 12 veckors progression, EDSS: RR (95% CI)	D-Antal nya Gd+ T1 lesioner efter 2 års behandling WMD (95% CI)	E-Biverkningar	Kommentar

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A- Andel med skov efter 2 års behandling	2651 (2, # 2, 3)	Placebo: 46% (#2) Placebo: 41% (#3)	BID: 46-27%= 19% (#2) BID: 41-29% =12% (#3)) TID: 46-26%= 20% (#2) TID: 41-24%= 17% (#3) GA: 41-32%= 9% (#3)	BID: 41% (#2) BID: 29% (#3) TID: 43% (#2) TID: 41% (#3) GA: 22% (#3)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Effekt av GA som intervention värderas inte. GA kan användas som referensbehandling. SÖ grundas på 2 RCT fas 3 studier.
B- Årlig skovfrekvens	2651 (2, # 2, 3)	Placebo: 0,36 (0,30-0,44) (#2) Placebo: 0,40 (0,33-0,49) (#3)	BID: 0,36-0,17=0,19 TID: 0,36-0,19=0,17 (#2) BID: 0,40-0,22=0,18 TID: 0,40-0,20=0,20 GA: 040-0,29=0,11 (#3)	BID: 53% TID: 48% (#2) BID: 44% TID: 51% GA: 29% (#3)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Se ovan
C – Bestående 12 veckors progression, EDSS	2651 (2, # 2, 3)	Placebo: 27% (#2) Placebo: 17% (#3)	BID: 27-16%= 11% (#2) BID: 17-13% =4% (#3)) TID: 27-18%= 9% (#2) TID: 17-13%= 4% (#3) GA: 17-16%= 1% (#3)	BID: 41% (#2) BID: 24% (#3) TID: 33% (#2) TID: 24% (#3) GA: 6% (#3)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse mellan studier.	Signifikant effekt i 1 av 2 RCT studier. Signifikant effekt på progression i Gold #2 men inte i Fox #3
D – Antal nya Gd+ T1 lesioner efter 2	540 (#2) + 681 (#3)= 1221	Placebo: 1,8 (#2) Placebo: 2,0 (#3)	BID: 1,8-0,1=1,7 TID: 1,8-0,5=1,3 (#2) BID: 2,0-0,5=1,5	BID: 94% TID: 72% (#2)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	SÖ grundas på 2 RCT fas 3 studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontroll-gruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgra-dering av evi-densstyrkan	Kommentar
års behand-ling			TID: 2,0-0,4=1,6 GA: 2,0-0,7=1,3 (#3)	BID: 75% TID: 51% GA: 65% (#3)			
E – Biverk-ningar	2651 (2, #1, 2, 3)				Flush (ca 30%) och GI ca 20-40%		Frekvens och svårighetsgrad inte signifikant skillt från pla-cebo.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med dimetylfumarat (rad 11, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Fumarates"[Mesh] OR "dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]
5.	FT	fumaric[tiab] OR fumaric[ot] OR fumarate[tiab] OR fumarate[ot] OR dimethylfumarate[tiab] OR dimethylfumarate[ot] OR BG-12[tiab] OR BG 12[tiab] OR BG12[tiab] OR BG-12[ot] OR BG 12[ot] OR BG12[ot] OR BG 00012[tiab] OR BG00012[tiab] OR BG-00012[tiab] OR BG 00012[ot] OR BG00012[ot] OR BG-00012[ot] OR tecfidera[tiab] OR tecfidera[ot] OR fumaderm
6.		3 OR 4
7.		3 AND 6
8.	MeSH	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
9.	FT	random*[tiab] OR random*[ot]
10.		8 OR 9
11.		7 Filters: Systematic Reviews
12.		7 AND 10 (rct)
13.		7 AND in process[sb]

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
in process= artiklar som publicerats och finns i PubMed men inte indexerats med MeSH-termer

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med dimetylfumarat (rad 11, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees

3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees
4.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis":ti,ab,kw or MS:ti in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
5.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or MS:ti in Other Reviews and Technology Assessments
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees
8.	FT	fumaric or fumarate or dimethylfumarate or BG-12 or "BG 12" or BG12 or "BG 00012" or BG00012 or BG-00012 or tecfidera or fumaderm:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
9.	FT	fumaric or fumarate or dimethylfumarate or BG-12 or "BG 12" or BG12 or "BG 00012" or BG00012 or BG-00012 or tecfidera or fumaderm in Other Reviews and Technology Assessments
10.		7 OR 8 OR 9
11.		6 AND 10

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationens prioritet har ändrats från 3 till 4.

Rad: MS12
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med teriflunomid

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med teriflunomid till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på sjukdomsförloppet, men sämre effekt jämfört med alternativa behandlingar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Ett första insjuknande med neurologiska symtom som inger stark misstanke om MS men där diagnoskriterierna inte tillfullo är uppfyllda benämns kliniskt isolerat syndrom eller CIS (Clinically Isolated Syndrome). Obehandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser som följd.

Det finns ett flertal läkemedel att välja bland vid skovvis förlöpande MS med lätt till måttlig inflammatorisk aktivitet. Samtliga läkemedel med denna indikation minskar skoven med 30–50 procent, och de har en något högre effekt på inflammationsaktivitet som kan mätas via magnetkamera.

Det perorala läkemedlet teriflunomid registrerades 2013 och har fördelen att det inte behöver ges som injektioner. Teriflunomid är den aktiva metaboliten till leflunomid. Den exakta verkningsmekanismen för teriflunomid är inte helt känd men en selektiv immunsuppression uppnås genom att teriflunomid hämmar mitokondriernas enzym dihydroorotat dehydrogenas, ett nyckelenzym som är involverat i pyrimidinsyntesen av DNA. Detta leder till en sänkt proliferation av B- och T-lymfocyter.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis multipel skleros ger behandling med teriflunomid (14 mg x1) jämfört med placebo

- 31,5–36 procents relativ riskreduktion av årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)
- 29,8–31,5 procents relativ riskreduktion av andel patienter med bestående progression (12 veckor, mätt med EDSS) (starkt vetenskapligt underlag)

- 58 procents relativ riskreduktion av antal nya Gd-postitiva T1-lesioner/MR undersökning och 67,4 procents relativ riskreduktion av total lesionsvolym vid två års uppföljning (starkt vetenskapligt underlag).

I en studie av CIS-patienter var effekten av teriflunomid jämfört med placebo signifikant på tiden till skov (primärt effektmått) respektive tiden till skov eller ny MRI-lesion (sekundärt effektmått). Emellertid förelåg ingen signifikant skillnad vid beräkning av årlig skovfrekvens eller 12 veckors bestående progression (otillräckligt vetenskapligt stöd)

Effekten är kliniskt och medicinskt relevant och kvarstår under två års behandling i de angivna RCT-studierna.

Vid skovvis MS ger anti-CD20-terapi jämfört med teriflunomid (resultat överfört från MS16)

- 50–60 procents (30 månader) relativ riskreduktion av den årliga skovfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag).
- 94–98 procents (30 månader) relativ riskreduktion av det genomsnittliga antalet kontrastladdande lesioner synliga med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).
- 27 procents (12 veckors varaktig försämring) och 33 procents (24 veckors varaktig försämring) relativ riskreduktion i andel patienter med bestående funktionsnedsättning mätt med EDSS under 24 månader (starkt vetenskapligt underlag).
- ingen bevisad effektskillnad avseende hjärnatrofiutveckling under en uppföljningstid på 1,6 år (starkt vetenskapligt underlag).

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med teriflunomid (resultat överfört från MS13)

- 31 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen bevisad effekt på risken för 3 månaders bestående funktionsnedsättning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 58 procents relativ riskreduktion av nya Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera och 27 procents relativ riskreduktion av minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Teriflunomids biverkningar begränsas till gastrointestinala besvär (illamående och diarré), lätt förhöjda leverenzymer (< 3 x övre referensvärdet), lättare neutropeni, lymfocytopeni och trombocytopeni samt tunnare hår eller något ökat håravfall. Andelen som slutade behandlingen i fas III-studierna på

grund av biverkningar var mycket låg. Några fall av polyneuropati och lättare blodtrycksstegring har associerats med teriflunomidbehandling. Teriflunomid har hög proteinbindning, elimineras via levern och har en halveringstid på cirka 20 dagar. En teratogen effekt har förelegat i djurstudier och kan inte uteslutas vid humant bruk, och därför krävs tillförlitlig antikonception och graviditetskontroll innan behandling påbörjas. Teriflunomid elimineras vanligtvis inom några månader men stor individuell variation råder. Detta medför att preventivmedel bör användas i upp till två år efter avslutad behandling eller när serum koncentrationen för teriflunomid understiger 0,02mg/L. Påskyndad elimination av teriflunomid kan uppnås genom 11 dagars behandling med kolestyramin (8g x 3) alternativt med aktivt kol (50g x 2). Teriflunomid interagerar med warfarin (INR värdet sänks), preventivmedel (ökar östrogen- och progesteronnivåer), och inducerar CYP1A2 (påverkar duloxetin, alosetron, teofyllin, och tizanidin).

Vilka studier ingår i granskningen?

Behandling av skovvis MS hos vuxna med en tablett à 14 mg en gång dagligen har starkt vetenskapligt stöd. I granskningen ingår en systematisk översikt [1] där 4 randomiserade kontrollerade studier [2-5] finns inkluderade. Slutsatserna baseras på 3 199 personer för effektmåttet årlig skovfrekvens och biverkningar, 2 875 personer för beräkning av andel med bestående 12 veckors progression och 1706 personer för effektmåtten MRI-lesions volym och antal nya Gd-positiva T1-lesioner efter två års behandling.

Kontrollgruppen behandlades med placebo utom i TENERE-studien [4] där kontrollgruppen behandlades med interferon beta. Underlaget för att jämföra effekten av teriflunomid med interferon beta var otillräckligt. Interventionsgrupperna behandlades med teriflunomid som gavs som en tablett av 7 mg respektive 14 mg dagligen. I studie [5] randomiserades patienter med CIS till placebo och till teriflunomid 7 mg respektive 14 mg. Denna studie hade inte en dubbelblind design utan enbart ”rater blinded”. I studierna utvärderades patienterna kliniskt avseende skovaktivitet, progression (EDSS) och livskvalitet samt med MRI.

I samband med översyn av riktlinjerna 2022 har resultaten från två studier som jämför teriflunomid mot ofatummumab samt ponesimod identifierats [6, 7]. Dessa studier beskrivs närmare i underlagen benämnda MS13 och MS16 men eftersom resultaten var relevanta även för detta underlag så finns de med även här.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om effekten av teriflunomid vid skovvis MS i jämförande studier med nu befintlig sjukdomsmodifierande behandling. Studiedesign och dimensioneringen av studien är otillräcklig för sådan jämförelse.

Hälsoekonomisk bedömning

Okrelizumab ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med teriflunomid. Ofatumumab har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med teriflunomid. Slutsatserna bygger på kunskapsunderlag av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Se bilaga med hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Oh, J. and P.W. O'Connor, *Teriflunomide in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects.* Ther Adv Neurol Disord, 2014. **7**(5): p. 239-52.
2. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis.* N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
3. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Neurol, 2014. **13**(3): p. 247-56.
4. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial.* Mult Scler, 2014. **20**(6): p. 705-16.
5. Miller, A.E., et al., *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Neurol, 2014. **13**(10): p. 977-86.
6. Hauser, S.L., et al., *Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis.* N Engl J Med, 2020. **383**(6): p. 546-557.
7. Kappos, L., et al., *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Neurol, 2021. **78**(5): p. 558-567.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – Total lesions volym (ml)	Effektmått D — Antal Gd+ T1 lesioner/scan	Effektmått E – Biverkningar	Kommentar
[1]	Oh and O´Connor, 2014	SÖ inkl. 4 RCT fas III	3199 patienter med skovvis MS varav 618 med första demyeliniserande episoden med misstanke om MS (CIS)	K: Placebo K: Interferon beta I: Teriflunomid 7 mg I: Teriflunomid 14 mg	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% KI)	12 veckors bestående progression (EDSS) (% av patienter, 95% KI)	Total lesions volym (ml)	Antal Gd+ T1 lesioner/scan, (95% KI)	Biverkningar	6 RCT fas II och 1 avslutad RCT fas III studie som ingick i SÖ är inte medtagna i sammanställningen
[2]	O'Connor, 2011 (TEMSO)	RCT fas III	Skovvis MS (n=1088), 18-55 år, 0-5,5 EDSS, ≥1 skov/12 månader eller ≥2 skov/24 månader	K: Placebo (n=363) I: Teriflunomid 7 mg (n=365) I: Teriflunomid 14 mg (n=358)	K: 0,54 (0,47-0,62) I (7 mg): 0,37 (0,32-0,43), relativ reduktion 31,2%, p<0,001 I (14 mg): 0,37 (0,31-0,44), relativ reduktion 31,5%, p<0,001	K: 27,3% (22,3-32,3) I (7 mg): 21,7% (17,1-26,3), HR reduktion vs K: 23,7%, p=0,08 I (14 mg): 20,2% (15,6-24,7), HR reduktion vs K: 29,8%, p=0,03	K: 2,21 ± 7,00 I (7 mg): 1,31 ± 6,80, relativ reduktion vs K: 39,4%, p=0,03 I (14 mg): 0,72 ± 7,59, relativ reduktion 67,4%, p<0,001	K1,33 (1,06-1,67) I (7 mg): 0,57 (0,43-0,75), relativ risk 0,52 (0,42-0,65), p<0,001 I (14 mg): 0,26 (0,17-0,41), relativ risk 0,31 (0,23-0,41), p<0,001	Inget ökat antal biverkningar eller allvarliga biverkningar jämfört med placebo. Vanligaste biverkningar var diarré, illamående, hårförtunning och förhöjda ALAT	73,2% (71,3-74,9%) fullföljde studien.
[3]	Confavreux, 2014 (TOWER)	RCT fas III	Skovvis MS (n=1169), 18-55 år, 0-5,5 EDSS, ≥1 skov/12 månader eller ≥2 skov/24 månader	K: Placebo (n=389) I: Teriflunomid 7 mg (n=408) I: Teriflunomid 14 mg (n=372)	K: 0,50 (0,43-0,58) I (7 mg): 0,39 (0,33-0,46), relativ reduktion 22,3%, p=0,018 I (14 mg): 0,32 (0,27-0,38), relativ reduktion 36,3%, p=0,0001	Risk reduktion 12 veckors bestående progression (EDSS) I (7 mg) vs K: 4,5%, p=NS I (14 mg) vs K: 31,5%, p=0,044	Tretament failure (skov + avslutad behandling) K: 42,3% I (7 mg): 48,6%, p=NS I (14 mg): 37,8%, p=NS		Avslutad behandling K: 6%, I (7 mg): 13%, I (14 mg): 16%. Hårförtunning I 10-13%, ALT stegring: 11-14%, Hypertension 5% (K 2%). Sänkta lymfocyttal, och neutrofiler (13-17%)	Inga MRI data redovisas
[4]	Vermersch,	RCT fas III	Skovvis MS (n=324), ≥18 år,	K: interferon beta 1a 44 µg x 3/vecka sc.	K: 0,22 (0,11-0,42)				Diarré: 21-22% (K 8%), Hår-	Inte dubbel blind utan

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – Total lesions volym (ml)	Effektmått D — Antal Gd+ T1 lesioner/scan	Effektmått E – Biverkningar	Kommentar
	2014 (TENERE)		0-5,5 EDSS, strtifiering ≤3,5 resp >3,5	(n=104) I: Teriflunomid 7 mg (n=109) I: Teriflunomid 14 mg (n=111)	I (7 mg): 0,41 (0,27-0,64), Risk skillnad -0,19, p=0,03 I (14 mg): 0,26 (0,15-0,44) Risk skillnad 0,04, p=0,59				tunning (14 mg) 20% (K:1%) ALT ökning 10-11% (K 31%)	"rater blinded". Treatment failure blandar ihop skov med biverkningar, adherence etc.
[5]	Miller, 2014 (TOPIC)	RCT fas III	CIS (n=618), 18-55 år, första demyeliniserande episod inom 90 dagar, minst 2 T2 lesioner	K: Placebo (n=197) I: Teriflunomid 7 mg (n=205) I: Terfiflunomide 14 mg (n=216)	K: 0,284 (0,214-0,378) I (7 mg): 0,190 (0,139-0,260), risk reduktion 33,1%, p=0,054 I (14 mg): 0,194 (0,143-0,263), risk reduktion 31,9%, p=0,058	K: 10% I(7 mg)10%, risk reduktion vs K: 2,2%, p=NS I(14 mg): 7%, risk reduktion vs K: 29,9%, p=NS	K: 0,044 (SD 0,362) I (7mg): 0,023 (SD 0,281), P=NS I (14 mg): -0,028 (SD0,280, p=0,037	K:0,953 (0,708-1,284) I (7mg)0,749 (0,433-1,294), risk reduktion vs K: 21,4%, p=NS I (14mg): 0,395 (0,262-0,598), risk reduktion vs K:58,5%, p=0,0008	Förhöjt ALT 19% (I 14 mg), 14% (K), Håförtunning I (14 mg): 12%, K:8%, UVI I (14 mg): 9%, K:5%	Primär end point var tid till första skov. Risk reduktion för I (14 mg) var 42,6%, och för tid till nästa skov eller nästa nya MRI lesion var risk reduktionen 34,9%.
[6]	Hauser, 2020 (ASCLEPIOS 1 och 2)	RCT fas III, upp till 30 månader, medianuppföljningstid 1,6 år.	RRMS (McDonald kriterier 2010), n=927 (ASCLEIPOS 1) n=955 (ASCLEIPOS 2) Totalt n=1882 varav 108 med sekundärprogressiv MS med påvisad inflammatorisk aktivitet. Randomisering 1:1 Ålder 18-55 år, minst 1 skov senaste året eller 2 skov senaste 2 åren	K: Teriflunomid 14 mg po 1x1 I: Ofatumumab 20 mg sc laddningsdos dag 1, 7 och 14 därefter 20 mg var 4:e vecka	ARR, ASCLEPIOS 1 K: 0,22 I: 0,11 ASCLEPIOS 2 K: 0,25 I: 0,10 p<0,001 för båda	Andel varaktigt försämrade i EDSS under en period på 3 respektive 6 månader (mätt 24 mån efter start) ASCLEPIOS 1 K:15,4% (3 mån), 13,0% (6 mån) I: 11,3% (3 mån), 8,2% (6 mån) Hazard ratio 0,65 (CI 0,45-0,96) (3 mån) 0,61	Årlig förändring i hjärnvolym ASCLEPIOS 1 K: -0,35% (CI -0,41- -0,29) I: -0,28% (CI -0,34- -0,22), p=0,12 ASCLEPIOS 2 K: -0,35% (CI-0,42- -0,29) I: -0,29% (CI -0,35- -0,23 p=0,13	Medelantal lesioner per undersökning ASCLEPIOS 1 K: 0,45 I: 0,01 ASCLEPIOS 2 K: 0,51 I: 0,03 p<0,001 för båda		Låg risk för bias

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – Total lesions volym (ml)	Effektmått D — Antal Gd+ T1 lesioner/scan	Effektmått E – Biverkningar	Kommentar
			eller minst 1 GD+ lesion på MR-us senaste året. Tidigare behandling, 40 %: Majoriteten interferon, glatiramer acetet eller dimetyl fumarat.			(0,40-0,93) (6 mån) ASCLEPIOS 2 K:14,60% (3 mån) 10,9% (6 mån) I:10,5% (3 mån) 8,0% (6 mån) Hazard ratio 0,66 (CI 0,45-0,97) (3 mån) 0,76 (CI 0,49-1,17) (6 mån) (Pooled trials K: 15% (3 mån) 12% (6 mån) I: 10,9% (3 mån) 8,1% (6 mån) Hazard ratio 0,66 (CI 0,50-0,86), p=0,002 (3 mån) 0,68 (CI 0,50-0,92), p=0,01 (6 mån)				
[7]	Kappos 2021 (OPTIMUM)	RCT 1:1, 2 års duration, 162 siter i 28 länder	1133 RMS (skovvis MS eller sekundärprogressiv MS med överlagrad skovvaktivitet [max 15% av studiepopulationen]), 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥2 skov senaste 2 åren eller ≥T1 Gd+	I: Ponesimod 20 mg dagligen, n=567 I: Teriflunomid 14 mg dagligen, n=566	Årlig skovfrekvens (ARR), medel (95% KI) I: Ponesimod 0,202 (0,173-0,235) I: Teriflunomid 0,290 (0,254-0,331) RR 0,695 (99% KI 0,536-0,902) P=0,001	Andel utan bestående funktionsnedsättning, 12 v, medel (95% KI) I: Ponesimod 89,9% I: Teriflunomid 87,6% HR 0.83 (95% KI 0.58-1,18) P=0,29	Hjärnatrofi, medel (95% KI) I: Ponesimod -0,91% (-1,03 till -0,79) I: Teriflunomid -1,25% (-1,36 till -1,13) Skillnad mellan grupperna 0,34 (0,17-0,50)	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner, medel (95% KI) I: Ponesimod 0,18 (0,141-0,224) I: Teriflunomid 0,43 (0,351-0,525) RR 0.42 (95% KI 0.31-0.56)	Huvudvärk: 11,5:12,7%, ALAT: 19,5:9,4%, Alopeci: 3,2:12,7%, SAE: 8,7:8,1%	Låg risk för bias

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – Total lesions volym (ml)	Effektmått D — Antal Gd+ T1 lesioner/scan	Effektmått E – Biverkningar	Kommentar
			under de senaste halvåret, EDSS 0-5,5, 37,4% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling				P<0.001	P<0.001		

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), referens	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Årlig skovfrekvens (ARR)	N=6214(antal studier n=6) [2-7]	0,20-0,54 placebo, interferon beta	I (14 mg) 0,54-0,37=0,17 [2] 0,50-0,32=0,18 [3] 0,284-0,194=0,09 [5] 0,22-0,26=-0,04 [4]	I (14 mg) 31,5% [2] 36,3% [3] 31,9% [5] 1,20 (0,62-2,30, 95%KI) [4]	Starkt vetenskapligt underlag ++++ Otillräckligt +	- Var inte dubbel blind, begränsat antal patienter, inte signifikant effekt på ARR [4]	Anges för Teriflunomid 14 mg som är godkänt för skovvis MS K=placebo [2, 3, 5] K=Interferon beta [4]
		0,22 och 0,25 (1,6 år) teriflunomid	0,11 och 0,15 ofatumumab [6]	50% och 60% [6]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		K=Teriflunomid, I=Ofatumumab [6]
		0,29 Teriflunomid	0,09 Ponesimod [7]	31% [7]	Måttligt starkt vetenskapligt stöd +++	Endast en studie men stor och välgjord	K=Teriflunomid, I=Ponesimod [7]
B –12 veckors bestående progression (EDSS)	N=5890 (antal studier n=5) [2, 3, 5-7]	10-27,3% placebo	I (14 mg) 27,3%-20,2%=7,1% [2] Anges inte [3] 10%-7%=3% [5]	I (14 mg) 29,8% (p=0,03)[2] 31,5% (p=0,04)[3] 29,9% (p=NS)[5]	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Anges för Teriflunomid 14 mg som är godkänt för skovvis MS K=placebo [2, 3, 5]

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), referens	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		15% (3 mån)12% (6 mån) mätt vid 24 mån teriflunomid	4,1% och 3,9% ofatumumab [6]	27% och 33% [6]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		K=Teriflunomid, I=Ofatumumab [6]
		87,6% teriflunomid	2,5 Ponesimod [7]	2,8% [7]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord	K=Teriflunomid, I=Ponesimod [7]
C –Total lesions volym reduktion	N=4721 (antal studier n=4) [2, 5-7]			I (14 mg) 67,4% p<0,001[2] 0,028 p=0,037 [5]	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Anges för Teriflunomid 14 mg som är godkänt för skovvis MS K=placebo I=Teriflunomid [2, 3, 5]
		-0,35% och -0,35% (vid 24 mån) teriflunomid	-0,35% och -0,35% (vid 24 mån) ofatumumab [6]	20% och 17% [6]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		I=Ofatumumab, ej statistiskt signifikant [6]
		-1,25 Teriflunomid	-0,34 Ponesimod [7]	27,2% [7]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie, men stor och välgjord	K=Teriflunomid, I=Ponesimod [7]
D – Antal Gd+ T1 lesioner/scan	N=4721 (antal studier n=4) [2, 5-7]			I (14 mg) 0,31 (p<0,001) [2] 58,5% p=0,0008 [5]	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Anges för Teriflunomid 14 mg som är godkänt för skovvis MS K=placebo I=Teriflunomid [2, 3, 5]
		0,45 och 0,51 (1,6 år) teriflunomid	0,44 och 0,48 ofatumumab [6]	98% och 94% [6]	Starkt vetenskapligt underlag ++++		K=Teriflunomid, I=Ofatumumab [6]
		0,43% Teriflunomid	0,25 Ponesimod [7]	58,1% [7]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie, men stor och välgjord	K=Teriflunomid, I=Ponesimod [7]

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med teriflunomid (rad 12, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"teriflunomide" [Supplementary Concept]
5.	FT	aubagio OR teriflunomide OR HMR1726[tiab] OR HMR1726[ot] OR leflunomide OR arava
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.	MeSH	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
9.	FT	random*[tiab] OR random*[ot]
10.		8 OR 9
11.		7 Filters: Systematic Reviews
12.		7 AND 10 (rct)
13.		7 AND in process[sb]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
in process= artiklar som publicerats och finns i PubMed men inte indexerats med MeSH-termer
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med teriflunomide (rad 12, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees
4.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis":ti,ab,kw or MS:ti in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and

		Trials
5.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or MS:ti in Other Reviews and Technology Assessments
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7.	FT	aubagio or teriflunomide or HMR1726 or leflunomide or arava:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
8.	FT	aubagio or teriflunomide or HMR1726 or leflunomide or arava in Other Reviews and Technology Assessments
9.		6 AND (7 OR 8)

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 3 till 7.

Rad: MS13
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med sfingosin 1-fosfatreceptor-modulerare

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på sjukdomsförloppet, men risk för allvarliga biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser Fingolimod, Ponesimod och Ozanimod är sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare. Frisättning av aktiverade lymfocyter från lymfkörtlarna hämmas, vilket ger upphov till lymfopeni. Vid MS leder detta till en minskad inflammation i CNS. Indikationen för fingolimod är mycket aktiv skovvis MS, definierat som otillräcklig effekt av minst en annan sjukdomsmodifierande behandling eller snabb utveckling av svår sjukdom. Indikationen för Ponesimod och Ozanimod är skovvis MS med aktiv sjukdom.

Indikationen för Fingolimod är vuxna med skovvis MS som inte haft tillräcklig effekt på första linjens behandling (interferon beta och glatirameracetat) eller där sjukdomsaktiviteten bedöms så hög att första linjens behandling inte bedöms tillräcklig. Indikationen för Ponesimod och Ozanimod är aktiv skovvis MS.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med placebo

- 48–55 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)

- 5–8 procents relativ riskreduktion för sex månaders bestående funktionsnedsättning (svagt vetenskapligt underlag)
- 34–38 procents relativ riskreduktion av Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag)
- 31–32 procents relativ riskreduktion av minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter två år (starkt vetenskapligt underlag).

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med interferon beta-1a
- 39–52 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen bevisad effekt på risken för 3 månaders bestående funktionsnedsättning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 12–25 procents relativ riskreduktion av nya Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag)
- 23–33 procents relativ riskreduktion av minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter ett till två år (starkt vetenskapligt underlag).

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med glatirameracetat
- 41 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 8 procents relativ riskreduktion av nya Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera och men ingen effekt på risken för minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter ett till två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid skovvis MS ger behandling med sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare jämfört med teriflunomid
- 31 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen bevisad effekt på risken för 3 månaders bestående funktionsnedsättning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 58 procents relativ riskreduktion av nya Gd-positiva T1-lesioner mätt med magnetkamera och 27 procents relativ riskreduktion av minskad hjärnvolym i median vid en uppföljning efter två år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare
- jämfört med glatirameracetat avseende frånvaro av 3 månaders bestående funktionsnedsättning (EDSS).
- jämfört med natalizumab avseende årlig skovfrekvens och nya Gd-positiva T1-lesioner.

Vi har inte bedömt eller gjort en samlad jämförelse av effekt på livskvalitet. Livskvalitet är inte primärt utfallsmått i studierna och resultat från ett flertal ingående skalor rapporteras vilket gör tolkningen svår. Resultaten från de enskilda studierna redovisas i tabellen nedan.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare ger lymfopeni (medelnivå ca 0,5 till 1,0 x 10 9/L) inom 1–2 veckors behandling, en sänkning med i medel cirka 50 procent från utgångsvärdet. Stegring av leverenzymer upp till 5 gånger den övre normalnivån förekommer, i majoriteten av fallen övergående utan åtgärd. Ökad risk för infektioner föreligger, framför allt herpesvirusinfektioner. Dödsfall av infektion av primär generaliserad varicella-zostervirus (VZV) har rapporterats, vilket är orsaken till att VZV-antikroppsnivåer bestäms innan behandlingsstart. Vid negativt utfall rekommenderas vaccination innan fingolimodbehandling påbörjas. Enstaka fall av progressiv multifokal leukoencefalopati har rapporterats. Vid första dosen råder ökad risk för bradykardi (medelsänkning med cirka 8–12 slag per minut), och AV block I och II typ 1 (ovanligt), men även AV block II typ 2 och AV block III har förekommit. Risken når sitt maximum 4–5 timmar efter första dos och har vanligtvis minskat vid sex timmar. Något sämre lungfunktion, vanligtvis asymtomatisk, har noterats, och något högre blodtryck. I en liten andel har reversibelt makulaödem påvisats inom de första tre behandlingsmånaderna. Djurexperimentellt föreligger teratogena effekter och sådana effekter kan inte uteslutas vid humant bruk. Det krävs tillförlitlig antikonception och graviditetskontroll innan behandling påbörjas. Enstaka fall av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) och hemofagocytiskt syndrom har rapporterats.

Ytterligare information om biverkningar och säkerhet finns på FASS och Läkemedelsverkets webbplatser.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår åtta randomiserade kontrollerade studier [1-8]. Slutsatserna baseras på 8618 personer för effektmåtten om årlig skovfrekvens, andel utan närvaro av GD+ T1-lesioner; 8510 personer för hjärnatrofi och 7446 personer för andel utan bestående funktionsnedsättning. Fas 2-studier och pilotstudier har inte inkluderats i granskningen. Uppföljningsstudier med långtidsdata från de pivotala fas 3-studierna har inte inkluderats i granskningen. Studier som enbart rapporterar livskvalitet har inte granskats. Siponimod 2 mg ingår inte i granskningen eftersom indikationen är sekundärprogressiv MS med aktiv sjukdom (skov eller Gd+ T1-lesioner).

Hälsoekonomisk bedömning

Ponesimod ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med teriflunomid. Slutsatsen bygger på underlag från TLV. Se bilagan med hälsoekonomiskt underlag.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens, ARR	Effektmått B –Funktionsnedsättning (EDSS)	Effektmått C – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått D – Hjärnatrofi	Biverkningar	Kommentar
FINGOLIMOD										
[1]	Kappos 2010 (FREEDOMS I)	RCT 1:1:1, 2 års studie	1272 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov sista året eller ≥2 skov sista 2 åren, EDSS 0-5,5	K: Placebo I: Fingolimod 0,5 mg I: Fingolimod 1,25 mg	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,40 (0,34-0,47) I (1,25mg): 0,16 (0,13-0,19), p<0,001 I (0,5 mg): 0,18 (0,15-0,22), p<0,001	Andel utan bestående funktionsnedsättning, 6 mån K: 81,0% (77,1-84,9) I (1,25mg): 88,5% (85,3-91,6), p=0,004 I (0,5mg): 87,5% (84,3-90,7), p=0,01	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K:65,1% I (1,25 mg): 89,8%, p<0,001 I(0,5mg): 89,7%, p<0,001	Hjärnatrofi, median (range), vid 24 mån K: -0,98 (-7,58 till 2,38) I(1,25mg): -0,70 (-6,33 till 3,04), p< 0,001 I(0,5mg): -0,67 (-13,50 till 2,38), p<0,001	Symtomatisk bradykardi: 2,1-3,3% vs 0,7%, AV-block I och II: 1,2% (I1,25mg) vs 0,5%, Makula ödem (0,7%, endast i I 1,25 mg), Förhöjda ALAT/ASAT:16-19% vs 5% Hypertension: 6,1-6,3% vs 3,8%, Lymfopeni: 3,5-5,4% vs 0,5%	
[2]	Calabresi, 2012 (FREEDOMS II)	RCT 1:1:1, 2 års studie	1083 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov sista året eller ≥2 skov sista 2 åren, EDSS 0-5,5, tidigare sjukdomsmodifierande behandling73-78%	K: Placebo I: Fingolimod 0,5 mg I: Fingolimod 1,25 mg	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,40 (0,34-0,48) I (1,25mg): 0,20 (0,17-0,25), p<0,0001 I (0,5 mg): 0,21 (0,17-0,25), p<0,0001	Andel utan bestående funktionsnedsättning, 6 mån K: 82,2% (77,9-86,4) I (1,25mg): 86,9% (83,2-90,6), p=NS I (0,5mg): 86,2% (82,3-90,0), p=NS	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K:65% I (1,25 mg): 96%, p<0,0001 I(0,5mg): 87%, p<0,0001	Hjärnatrofi K:-0,58 (-5,35-3,85) I(1,25mg): -0,24 (-3,94-4,33), p<0,0001 I(0,5mg): -0,405(-4,15-2,18), p=0,013	Symtomatisk bradykardi: 2:1:1%, AV-block I och II: 3:1:1%, Makula ödem 1:1:1%, Förhöjda ALAT/ASAT:10:8:2% Hypertension: 13:9:3% Lymfopeni: 10:8:0%	

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens, ARR	Effektmått B –Funktionsnedsättning (EDSS)	Effektmått C – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått D – Hjärnatrofi	Biverkningar	Kommentar
[3]	Cohen 2010 (TRANSFORMS)	RCT 1:1, 1 års studie	1292 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov sista året eller ≥2 skov sista 2 åren, EDSS 0-5,5, 57% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling, 43% behandlingsnaiva	K: Interferon beta 30 µg i.m. 1 gång/vecka I: Fingolimod 0,5 mg I: Fingolimod 1,25 mg	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,33 (0,26-0,42) I (1,25mg): 0,20 (0,16-0,26), p<0,001 I (0,5 mg): 0,16 (0,12-0,21), p<0,001	Andel utan bestående funktionsnedsättning, 3 mån, (95% KI) K: 92,1% (89,4-94,7) I (1,25mg): 93,3% (90,9-95,8), p=NS I (0,5mg): 94,1% (91,8-96,3), p=NS	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K:80,8% I (1,25 mg): 91,2%, p<0,001, I(0,5mg): 90,1%, p<0,001	Hjärnatrofi, median (range) K:-0,40 (-3,40-2,60) I (1,25mg): -0,30 (-2,90-2,20), p<0,001 I (0,5mg): -0,31(-3,70-2,00), p<0,001	Hypertension: 5,0:3,7:1,9% ALAT: 5,7:6,5:1,9%, Lymfopeni: 1,0:0,2:0%, Bradykardi: 2,4:0,5:0%, AV block I och II:1,2:0,4:0% Serioua adverse event: 10,7:7,0:5,8%	
[4]	Cree 2020 (ASSESS)	RCT 1:1:1, 12 månader, 127 siter i syd- och nordamerika	1064 RRMS, 18-65 år, ≥1 skov senaste året eller ≥2 skov senaste 2 åren, EDSS 0-6,0, 53,1% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	K: glatiramera-cetat 20 µg s.c. dagligen, n=324 I: Fingolimod 0,5 mg dagligen, n=345 I: Fingolimod 0,25 mg dagligen, n=366	Årlig skovfrekvens (ARR) K: 0,26 (0,20-0,434) I (0,5 mg): 0,15 (0,11-0,21), p=0,01 I (0,25 mg): 0,22 (0,17-0,29), p=0,42	Ej studerat	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner K: 76,8% (n=202) I (0,5 mg): 86,4% (n=261), p<0,004 I (0,25 mg): 82,8% (n=269), p=0,06	Hjärnatrofi, medel (95% KI) K:-0,68 (-0,81 till -0,56) I (0,5mg): -0,68 (-0,80 till -0,56), p=0,99 I (0,25mg): -0,69(-0,81 till -0,58), p=0,90	Hypertension: 3,7:7,5:9,3% ALAT: 1,2:5,8:4,1%, Lymfopeni: 0,3:6,7:4,9%, AV block I:K ej testade:6,2:4,7% Serious adverse event: 6,2:7,2:8,7%	Låg risk för bias. Patienter som fick 0,5 mg Fingolimod hade signifikant bättre värden på livskvalitetskalor (TSQM, MSIS-29, PRIMUS)
[5]	Butzkueven 2020 (REVEAL)	RCT 1:1, 12 månader, 40 siter i 9 länder, tidigt avslutad pga låg inklusionstakt (mål n=540)	108 RRMS, 18-60 år, ≥1 T1 Gd+ senaste halvåret eller ≥2 nya T2 senaste halvåret, EDSS 0-5,5, 50% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	I: Fingolimod 0,5 mg dagligen, n=54 I: Natalizumab 300 mg var 4:e vecka, n=54	Årlig skovfrekvens (ARR) I (Fingolimod): 0,20 (0,11-0,37) I (Natalizumab): 0,02 (0,00-0,13) P=0,023	Ej studerat	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner I (Fingolimod): 46,7% (n=21/45) I (Natalizumab): 66,0% (31/47) P=0,062	Ej studerat	Huvudvärk: 7,4:11,1%. ALAT: 5,6:0,0%. Serious adverse events: 3,7%:0,0%	Hög risk för bias. T1 Gd+ lesioner analyserades vid 24 veckor (sekundärt endpoint). Primärt endpoint var 52 veckor men studien bröts i förtid av sponsor pga låg inklsuionstakt.

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens, ARR	Effektmått B –Funktionsnedsättning (EDSS)	Effektmått C – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått D – Hjärnatrofi	Biverkningar	Kommentar
PONESIMOD										
[6]	Kappos 2021 (OPTIMUM)	RCT 1:1, 2 års duration, 162 siter i 28 länder	1133 RMS (skovvis MS eller sekundärprogressiv MS med överlagrad skovvaktivitet [max 15% av studiepopulationen]), 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥2 skov senaste 2 åren eller ≥T1 Gd+ under de senaste halvåret, EDSS 0-5,5, 37,4% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	I: Ponesimod 20 mg dagligen, n=567 I: Teriflunomid 14 mg dagligen, n=566	Årlig skovfrekvens (ARR), medel (95% KI) I: Ponesimod 0,202 (0,173-0,235) I: Teriflunomid 0,290 (0,254-0,331) RR 0,695 (99% KI 0,536-0,902) P=0,001	Andel utan bestående funktionsnedsättning, 12 v, medel (95% KI) I: Ponesimod 89,9% I: Teriflunomid 87,6% HR 0.83 (95% KI 0.58-1,18) P=0,29	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner, medel (95% KI) I: Ponesimod 0,18 (0,141-0,224) I: Teriflunomid 0,43 (0,351-0,525) RR 0.42 (95% KI 0.31-0.56) P<0.001	Hjärnatrofi, medel (95% KI) I: Ponesimod -0,91% (-1,03 till -0,79) I: Teriflunomid -1,25% (-1,36 till -1,13) Skillnad mellan grupperna 0,34 (0,17-0,50) P<0.001	Huvudvärk: 11,5:12,7%, ALAT: 19,5:9,4%, Alopeci: 3,2:12,7%, SAE: 8,7:8,1%	Låg risk för bias. Livskvalitet: FSIQ-RMS (fatigue symptom impact questionnaire, mean weekly change) talar för bättre livskvalitet i ponesimogruppen Ponesimod: -0,01 (-1,60 till 1,58) Teriflunomid: 3,56 (1,96 till 5,16) P=0.002
OZANIMOD										
[7]	Comi 2019 (SUNBEAM)	RCT, 12 månader, 1:1:1, 152 siter i 20 länder	1346 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥1 skov senaste 2 åren + ≥T1 Gd+ under de senaste året, EDSS 0-5,0, 37,4% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	I: interferon beta-1a 30 µg i.m. varje vecka, n=448 I: Ozanimod 0,5 mg dagligen, n=451 I: Ozanimod 1,0 mg dagligen, n=447	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% KI) K: Interferon: 0,35 (0,28-0,44) I1: Ozanimod 0,5 mg: 0,24 (0,19-0,31), p=0,0013 I2: Ozanimod 1,0 mg: 0,18 (0,14-0,24), p<0,001	Ej redovisat	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner (95 %CI) K: Interferon: 63,17% (58,70-67,64) I1: Ozanimod 0,5 mg: 68,29% (64,0-72,59), p=0,11 I2: Ozanimod 1,0 mg: 74,05 (69,99-78,11), p=0,0006	Hjärnatrofi, medel (SD) K: Interferon: -0,61% (0,686) I1: Ozanimod 0,5 mg: -0,49% (0,61), p=0,0092 I2: Ozanimod 1,0 mg: -0,41 (0,64), p<0,0001	Huvudvärk: 5,6:6,0:7,6% ALAT: 1,8:2,6:4,7%, Lymfopeni, nivå vid 12 m jmf baseline: 97,7:54,1:42,8 %, Inga AV block II eller III, Serious adverse event: 2,5:3,5:2,9%	Låg risk för bias Livskvalitet: Ingen tydlig genomgående skillnad men statistiskt säkerställd liten skillnad i MSQOL-54 (medelförändring från baseline) för fysiskt välbefinnande i Ozanimod 1,0 mg vs interferon beta, till Ozanimods fördel

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens, ARR	Effektmått B –Funktionsnedsättning (EDSS)	Effektmått C – GD+ T1 lesioner på MR	Effektmått D – Hjärnatrofi	Biverkningar	Kommentar
[8]	Cohen 2019 (RADIANCE)	RCT, 24 månader, 1:1:1, 147 siter i 21 länder	1320 RRMS, 18-55 år, ≥1 skov senaste året eller ≥1 skov senaste 2 åren + ≥T1 Gd+ under de senaste året, EDSS 0-5,0, 28,8% hade tidigare sjukdomsmodifierande behandling	I: interferon beta-1a 30 µg i.m. varje vecka, n=441 I: Ozanimod 0,5 mg dagligen, n=439 I: Ozanimod 1,0 mg dagligen, n=433	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% KI) K: Interferon: 0,28 (0,23-0,32) I1: Ozanimod 0,5 mg: 0,22 (0,18-0,26), I2: Ozanimod 1,0 mg: 0,17 (0,14-0,21), RR1: 0,79 (0,65-0.96) p=0,0167 RR2: 0,62 (0.51-0.77) p<0,0001	Andel utan bestående funktionsnedsättning K: Interferon: 820/889 (92,2%) I1: Ozanimod 0,5 mg: 832/890 (93,5%) I2: Ozanimod 1,0 mg: 813/880 (92,4%)	Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner (95 %CI) K: Interferon: 56,2,% (51,6-60,9) I1: Ozanimod 0,5 mg: 63,3% (58,8-67,8), p=0,032 I2: Ozanimod 1,0 mg: 65,6 (61,1-70,1), p=0,0047	Hjärnatrofi, medel (SD) K: Interferon: -0,937% (0,944) I1: Ozanimod 0,5 mg: -0,707% (0,746), p=0,0002 I2: Ozanimod 1,0 mg: -0,707 (0,878), p<0,0001	Hypertension: 3,2:4,6:5,5% ALAT: 4,5:6,6:6,0%, Lymfopeni, nivå vid 24 m jmf baseline: 98,9:54,2:43,2 %, Inga AV block II eller III, Serious adverse event: 6,4:7,1:6,5%	Låg risk för bias Effektmått B: Poolad data SUNBEAM och RADIANCE Livskvalitet: Ingen tydlig genomgående skillnad men statistiskt säkerställd liten skillnad i MSQOL-54 och MSFC (medelförändring från baseline) för fysiskt välbefinnande i Ozanimod 0,5 mg vs interferon beta, till Ozanimods fördel

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk [ref]	Relativ effekt/-riskreduktion (ej justerade med statistiska analyser)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Årlig skovfrekvens (ARR)	8618 (8 RCT) [1-8]	0,40 Placebo 0,40 Placebo	0,22 Fingolimod [1] 0,19 Fingolimod [2] (antalet *färre* skov)	55% 48%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Endast de godkända doserna Fingolimod 0,5mg 1x1 redovisas. Den absoluta effekten visar antalet *färre* skov i interventionsgruppen enl. ARR.
		0,33 Interferon beta 0,35 Interferon beta 0,28 Interferon beta	0,17 Fingolimod [3] 0,17 Ozanimod [7] 0,11 Ozanimod [8] (antalet *färre* skov)	52% 49% 39%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Interferon beta 1a 30 µg i.m. x1/vecka. Ozanimod 1,0mg 1x1.
		0,26 Glatirameracetat	0,11 Fingolimod [4] (antalet *färre* skov)	41%	Måttligt starkt vetenskapligt stöd +++	Endast en studie men stor och välgjord	Glatirameracetat 20 µg s.c. dagligen.
		0,29 Teriflunomid	0,09 Ponesimod [6] (antalet *färre* skov)	31%	Måttligt starkt vetenskapligt stöd +++	Endast en studie men stor och välgjord	Teriflunomid 14 mg dagligen.
		0,02 Natalizumab	0,18 Fingolimod [5] (antalet *fler* skov)	9% (relativ riskökning)	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Hög risk för bias och endast en liten studie	Natalizumab 300 mg i.v. var 4:e vecka.
B – Andel utan bestående funktionsnedsättning	7446 (6 RCT) [1-3, 6-8]	81,0% Placebo 82,2% Placebo	6,5 Fingolimod [1] 4,0 Fingolimod [2] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	8%, p=0,01 5%, p=NS	Svagt vetenskapligt underlag ++	Bristande överensstämmelse mellan studier	Motstridiga resultat i de två studierna. Resultat vid 6 mån.
		92,1% Interferon beta 92,2% Interferon beta	2,0 Fingolimod [3] 0,2 Ozanimod [7, 8] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till	2%, p=NS 0,2%, p=NS	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse mellan studier	Måttligt starkt stöd för att ingen effekt föreligger. Resultat efter 3 mån.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk [ref]	Relativ effekt/-riskreduktion (ej justerade med statistiska analyser)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
			fördel för interventionen)				
		87,6% Teriflunomid	2,5 Ponesimod [6] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	2,8%, p=NS	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord.	Måttligt starkt stöd för att ingen effekt föreligger. Resultat vid 3 mån.
C – Andel utan närvaro av MR Gd+ T1 lesioner	8618 (8 RCT) [1-8]	65,1% Placebo 65% Placebo	24,6 Fingolimod [1] 22 Fingolimod [2] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	37,8%, p<0,001 33,8%, p<0,0001	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Endast den godkända dosen Fingolimod 0,5mg 1x1redovisas. Resultat vid 24 mån.
		80,8% Interferon beta 63,2% Interferon beta 52,6% Interferon beta	9,3 Fingolimod [3] 10,8 Ozanimod [7] 13 Ozanimod [8] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	11,5%, p<0,001 17%, p=0.006 24,7%p=0,005	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Endast de godkända doserna Fingolimod 0,5mg 1x1 och Ozanimod 1,0mg 1x1 redovisas. Resultat vid 12 mån #4 #8 och vid 24 mån #9.
		76,8% Glatirameracetat	6 Fingolimod [4] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till fördel för interventionen)	7,8%, p<0,001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord.	Resultat vid 12 mån.
		0,43% Teriflunomid	0,25 Ponesimod [6] (antal färre procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till	58,1%, p<0.001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie men stor och välgjord.	T1 Gd+/scan. Resultat vid 24 mån.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk [ref]	Relativ effekt/-riskreduktion (ej justerade med statistiska analyser)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
			fördel för interventionen)				
		66,0% Natalizumab	19,3 Fingolimod [5] (antal *fler* procentenheter i interventionsgruppen, dvs. till nackdel för interventionen)	29,2%, p=NS (relativ riskökning)	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Hög risk för bias och endast en liten studie	Resultat vid 24v.
D – Hjärnatrofi	8510 (7 RCT) [1-4, 6-8]	-0,98 Placebo -0,58 Placebo	-0,31 Fingolimod [1] -0,18 Fingolimod [2] (skillnad till fördel för interventionen)	32%, p<0,001 31%, p=0,013	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Endast de godkända doserna Fingolimod 0,5mg 1x1 redovisas här.
		-0,40 Interferon beta -0,61% Interferon beta -0,937% Interferon beta	-0,09 Fingolimod [3] -0,20 Ozanimod [7] -0,23 Ozanimod [8] (skillnad till fördel för interventionen)	22,5%, p<0,001 32,8%, p<0,001 24,5%, p<0,0001	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Endast de godkända doserna Fingolimod 0,5mg 1x1 och Ozanimod 1,0mg 1x1 redovisas här.
		-0,68 Glatirameracetat	0,0 Fingolimod [4]	0%, p=0.99	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie, men stor och välgjord.	Negativ studie
		-1,25 Teriflunomid	-0,34 Ponesimod [6] (skillnad till fördel för interventionen)	27,2% p<0.001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Endast en studie, men stor och välgjord.	

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken effekt har sfingosin 1-fosfatreceptormodulerare vid skovvis förlöpande MS inflammatoriskt jämfört med placebo eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Vuxna, skovvis MS
- Intervention/åtgärd: Behandling med S1Pr-modulatorer; fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod
- Kontrollgrupp: Placebo eller aktiv komparator, interferon beta
- Utfallsmått:
    - Frånvaro av bestående progression (EDSS). Motsvarar konfirmerad försämring (CDP/CW/SDP).
    - Årlig skovfrekvens (ARR)
    - Frånvaro av MRI Gd+ T1 lesioner
    - Ändrad hjärnvolym median
    - Biverkningar
    - Livskvalitet (mätt med validerat mätinstrument)
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2015 och framåt, engelska, nordiska språk
- Exkl. kriterier: Progressiv MS

Litteratursökning

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-10-20

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	333
Artiklar som lästes i fulltext	11
Artiklar som kvalitetsgranskades	3 SÖ, 8 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	5 RCT

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-20
Ämne: Aktiv MS - Behandling med fingolimod (rad 13, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]	107,778
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR MS[tiab] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab]	432,288
3.		1 OR 2	473,457
4.	MeSH	"Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Sphingosine/analogs and derivatives"[Mesh] OR	7,816

		"sphingosine 1-phosphate" [Supplementary Concept] OR "Sphingosine/agonists"[Mesh] OR "Sphingosine/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "siponimod" [Supplementary Concept] OR "ponesimod" [Supplementary Concept] OR "ozanimod" [Supplementary Concept]	
5.	FT	Fingolimod[tiab] OR gilenya[tiab] OR gilenia[tiab] OR FTY720[tiab] OR FTY-720[tiab] OR FTY 720[tiab] OR Mayzent[tiab] OR S1P compound[tiab] OR S1P compound[tiab] OR BAF 312[tiab] OR BAF-312[tiab] OR ponesimod[tiab] OR Ponvory[tiab] OR ozanimod[tiab] OR zeposia[tiab] OR sphingosine-1-phosphate[tiab]	9,545
6.		4 OR 5	11,839
7.		3 AND 6 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2015/1/1 - 3000/12/12	1,758
8.	MeSH/FT	7 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**67**
9.	MeSH	7 AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	**64**
10.	FT	7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**42**
11.	FT	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[tw] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tw] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[tw] OR first demyelinating event[tw] OR first clinical event[tw]	1,702
12.		6 AND 11 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2015/1/1 - 3000/12/12	28
13.		12 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**3**
14.		12 AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	**1**
15.		12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**0**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-11
Ämne: Aktiv MS - Behandling med fingolimod (rad 13, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees OR MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	4032
2.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis":ti,ab,kw or MS:ti	11952
3.		1 OR 2	12200
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sphingosine] explode all trees and with qualifier(s): [analogs & derivatives - AA, antagonists & inhibitors - AI] OR MeSH descriptor: [Sphingosine] explode all trees and with qualifier(s): [agonists - AG]	169
5.	FT	(fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY-720 OR "FTY 720" OR Mayzent OR "S1P compound" OR "S1P compound" OR "BAF 312" OR BAF-312 OR ponesimod OR Ponvory OR ozanimod OR zeposia OR "sphingosine 1 phosphate"): ti, ab, kw	913
6.		4 OR 5	917
7.		3 AND 6 Year first published 2015 -	CDSR **7** Central 415
8.	FT	(multiple next scleros*):ti	8004
9.		6 AND 8 Year first published 2015 -	CDSR 6 Central **277**
10.	FT	("clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event"):ti,ab,kw	248
11.		6 AND 10 Year first published 2015 -	CDSR 0 Central **4**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Aktiv MS - Behandling med fingolimod (rad 13, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating

		syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"fingolimod"[Supplementary Concept] OR "Sphingosine/analogs and derivatives"[Mesh] OR "sphingosine 1-phosphate" [Supplementary Concept]
5.	MeSH	"Sphingosine/agonists"[Mesh] OR "Sphingosine/antagonists and inhibitors"[Mesh]
6.	FT	fingolimod OR gilenya OR FTY720 OR FTY-720 OR FTY 720[tiab] OR FTY 720[ot] OR S1P compound[tiab] OR S1P compound[ot] OR sphingosine-1-phosphate[tiab] OR sphingosine-1-phosphate[ot]
7.		4 OR 5 OR 6
8.		3 AND 7
9.	MeSH	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
10.	FT	random*[tiab] OR random*[ot]
11.		8 OR 10
12.		8 Filters: Systematic Reviews
13.		8 AND 11 (rct)
14.		8 AND in process[sb]

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed), OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly, FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten in process= artiklar som publicerats och finns i PubMed men inte indexerats med MeSH-termer
**)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Aktiv MS - Behandling med alemtuzumab (rad 15, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees
4.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis":ti,ab,kw or MS:ti in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
5.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or MS:ti in Other Reviews and Technology Assessments
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5

7.	FT	alemtuzumab or lemtrada or mabcambath or campath:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
8.	FT	alemtuzumab or lemtrada or mabcambath or campath in Other Reviews and Technology Assessments
9.		6 AND (7 OR 8)

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library), Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade, FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database, Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Referenser

1. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2010; 362(5):387-401.
2. Calabresi P, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Kottil R, Reder A. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (freedoms II study). 2012.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2010; 362(5):402-15.
4. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR, Singer BA, Fox EJ, Arnold DL, et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA neurology. 2020; 78(1):1-13.
5. Butzkueven H, Licata S, Jeffery D, Arnold DL, Filippi M, Geurts JJ, et al. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. BMJ open. 2020; 10(10):e038861.
6. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA neurology. 2021; 78(5):558-67.
7. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2019; 18(11):1009-20.
8. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2019; 18(11):1021-33.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 3 till 4.

Rad: MS14a
Tillstånd: MS, skovvis, JC-virusnegativa eller index under 0,9
Åtgärd: Behandling med natalizumab

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med natalizumab till personer med skovvis MS som är JC-virus negativa eller index under 0,9.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på sjukdomsförloppet.

Kommentar: Det finns en omfattande klinisk erfarenhet av behandlingen. Risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) vid längre tids bruk om patienten är JC-virus positiv.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser Natalizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som binder till lymfocyternas vidfästningsmolekyler och därigenom förhindrar att dessa tar sig från blodbanan över blodhjärnbarriären till hjärna och ryggmärg. Natalizumab 300 mg ges som intravenösa infusioner var fjärde vecka, på neurologisk mottagning. Natalizumab godkändes i Sverige 2006 och var vid den tidpunkten den tydligt mest effektiva bromsmedicinen av alla godkända preparat. Vid en längre tids bruk av läkemedlet finns en ökad risk att utveckla en mycket allvarlig opportunistisk infektion i hjärnan, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Denna risk förutsätter att patienten är bärare av det orsakande JC-viruset, vilket kan påvisas i blodprov med ett serologiskt test. Personer som inte är bärare av JC-viruset kan därför använda natalizumab med mycket låga risker, medan förhöjd risk gäller för personer som är bärare av JC-virus.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS har behandling med natalizumab jämfört med placebo

- 56 procents (riskkvot (RR) 1,56) relativ effekt för ökad sannolikhet på skovfrihet (starkt vetenskapligt underlag)
- 41 procents (RR 0,59) relativ riskreduktion på progression (starkt vetenskapligt underlag)
- 89 procents (RR 0,11) relativ riskreduktion av nya kontrastladdande lesioner mätt med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms vara kliniskt relevant och varar under pågående behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Läs riskbedömningsunderlaget för natalizumab behandling, efter ”Litteratursökning”. Mångårig uppföljning av natalizumabbehandling visar att risken är liten för infusionsrelaterade allergiska reaktioner (cirka 5 procent) och för anafylakoida reaktioner (<1 procent). Utveckling av neutraliserande antikroppar har också iakttagits hos en liten andel (1 procent). Den överskuggande biverkningen är PML, som har en betydande morbiditet och mortalitet (cirka 20 procent). Risken för serokonvertering från negativt antikroppstest för JC-virus till positivt har beräknats till cirka 2 procent per år. Den årliga risken att utveckla PML efter 24 månaders användning hos personer som testar positivt för JC-viruset uppskattas till cirka 1 procent. Ungefär hälften av Sveriges befolkning är bärare av JC-viruset.

Behandlingsmekanismen innebär att effekten successivt avtar när föreskrivet behandlingsintervall på 4 veckor passerats. Effektdurationen brukar anges till 1–3 månader. Detta får beaktas vid bristande följsamhet eller vid byte av behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en multicenterstudie (CADTH, [1]), som är en systematisk översikt och baseras på data från en randomiserad kontrollerad studie (Polman m.fl. 2006, [2]). Cochrane-översikten för natalizumab (Pucci m.fl., 2011, [3]) har inte ingått i granskningen eftersom de aggregerar data från monoterapi- och kombinationsstudier.

Slutsatserna baseras på 942 personer för de tre effektmåtten.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Riskbedömningsunderlag: beskrivning av tillstånd och åtgärd

Natalizumab-behandlade patienter med MS som har positiv antikroppstest mot JC-virus rekommenderas att byta behandling på grund av en ökad risk

för att utveckla PML. Frågan är komplex då den ökade risken att få PML om behandlingen fortsätter bör vägas mot den ökade risken för nya skov och progression av sjukdomen om behandlingen avslutas. Hur patienter som avslutar sin behandling ska hanteras och vilken behandling man bör byta till täcks delvis in av andra tillstånds- och åtgärdspar i Socialstyrelsens rekommendationer. Risken för PML finns även för några andra behandlingar och därför bör också denna aspekt vägas in i rekommendationerna.

Risken för att få PML under behandling med natalizumab är starkt kopplad till positiv serologisk JC-virus test, dvs till patienter som är bärare av infektionen [4]. Patienter som utvecklat PML har haft högre JC virus antikroppsnivåer jämfört med dem som inte utvecklat PML under natalizumab behandling. Ett JC-virus antikropps index har kalkylerats och låga nivåer (≤0,9) ger de första behandlingsåren samma låga risknivå som JC-virus negativa (risk 0,1/1000). Vid högre index kommer risken efter mer än 25 månaders behandling öka. Risken för PML för anti-JC-virus antikroppspositiva patienter är 7,80 (95 procents konfidensintervall 5,20–11,30) per 1000 patienter om dessa har behandlats i mer än 25 månader eller har haft annan immunsupprimerande behandling [5]. Det är kombinationen av att vara bärare av JC-virus och att ha nedsatt immunförsvar som utgör risken för att utveckla PML. Ungefär hälften av befolkningen i Sverige är smittade och bärare av JC-virus. PML är emellertid en mycket ovanlig opportunistisk sjukdom och uppkommer hos patienter med nedsatt immunförsvar såsom aids och hematologiska maligniteter [4].

Riskbedömningsunderlag: vilken effekt har åtgärden?

- Vid natalizumabbehandling av MS-patienter som är serologiskt positiva för anti-JC virus ger behandlingsbyte minskad risk för PML jämfört med att kvarstå på behandlingen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Riskbedömningsunderlag: har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risk för nya skov och progression av sjukdomen uppkommer med avslutad behandling.

Riskbedömningsunderlag: vilka studier ingår i granskningen?

De studier som ingår i granskningen är observationsstudier av den ovanliga men mycket allvarliga biverkningen PML och de kombinationer av riskfaktorer som rapporterats. De kan därför inte direkt bedömas och evidensgraderas som kliniska prövningar.

Riskbedömningsunderlag: saknas någon information i studierna?

Det är oklart om rekommendationerna bör jämföras mellan JCV-positiva och -negativa individer eller om man bör jämföra effekten av behandling mot

avslutad behandling. Risken för PML bör avvägas mot kostnaden för att inte behandla patienter som är JCV-positiva (runt 60 procent).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. CADTH. Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Ottawa (ON); 2013.
2. Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
3. Pucci, E, Giuliani, G, Solari, A, Simi, S, Minozzi, S, Di Pietrantonj, C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (10):CD007621.
4. Ferenczy, MW, Marshall, LJ, Nelson, CD, Atwood, WJ, Nath, A, Khalili, K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev. 2012; 25(3):471-506.
5. Kappos, L, Bates, D, Edan, G, Eraksoy, M, Garcia-Merino, A, Grigoriadis, N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. The Lancet Neurology. 2011; 10(8):745-58.
6. Walker, A, Watson, C, Alexopoulos, ST, Deniz, B, Arnold, R, Bates, D. A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Med Res Opin. 2014; 30(4):629-35.
7. Gorelik, L, Lerner, M, Bixler, S, Crossman, M, Schlain, B, Simon, K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Annals of neurology. 2010; 68(3):295-303.
8. Bloomgren, G, Richman, S, Hotermans, C, Subramanyam, M, Goelz, S, Natarajan, A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. The New England journal of medicine. 2012; 366(20):1870-80.
9. Prosperini, L, Annovazzi, P, Capobianco, M, Capra, R, Buttari, F, Gasperini, C, et al. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. Multiple sclerosis. 2015.
10. Hartung, HP, Cree, B, Seze, J, Fox, R, Gold, R, Jeffery, D, et al. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on various immune parameters and multiple sclerosis (MS) disease activity: The restore study. European journal of neurology; 2011. p. 265.

11. O'Connor, PW, Goodman, A, Kappos, L, Lublin, FD, Miller, DH, Polman, C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2011; 76(22):1858-65.
12. Miravalle, A, Jensen, R, Kinkel, RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. Archives of neurology. 2011; 68(2):186-91.
13. Lenhard, T, Biller, A, Mueller, W, Metz, I, Schonberger, J, Wildemann, B. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? Neurology. 2010; 75(9):831-3.
14. Borriello, G, Prosperini, L, Mancinelli, C, Gianni, C, Fubelli, F, Pozzilli, C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(5):783-7.
15. Havla, J, Kleiter, I, Kumpfel, T. Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab? Ther Clin Risk Manag. 2013; 9:361-9.
16. Wattjes, MP, Killestein, J. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation: few and true? Annals of neurology. 2014; 75(3):462.
17. Borriello, G, Prosperini, L, Marinelli, F, Fubelli, F, Pozzilli, C. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. Multiple sclerosis. 2011; 17(3):372-5.
18. Sorensen, PS, Koch-Henriksen, N, Petersen, T, Ravnborg, M, Oturai, A, Sellebjerg, F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. Journal of neurology. 2014; 261(6):1170-7.
19. Fox, RJ, Cree, BA, De Seze, J, Gold, R, Hartung, HP, Jeffery, D, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology. 2014; 82(17):1491-8.
20. Kaufman, M, Cree, BA, De Seze, J, Fox, RJ, Gold, R, Hartung, HP, et al. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. Journal of neurology. 2015; 262(2):326-36.
21. Hoepner, R, Havla, J, Eienbroker, C, Tackenberg, B, Hellwig, K, Meinl, I, et al. Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. Multiple sclerosis. 2014; 20(13):1714-20.
22. Fine, AJ, Sorbello, A, Kortepeter, C, Scarazzini, L. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation. Annals of neurology. 2014; 75(1):108-15.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Kommentar
[1]	CADTH, 2013(2014)	SÖ, 1 RCT multicenter-studie	942 RRMS, 18-50 år, 0-5.0 EDSS	K: Placebo (315) I: Natalizumab 300 mg var 4:e v (627)	Skovfrihet RR 1.56 (1.37-1.78) Årlig skovfrekvens RR 0.32 (0.27-0.37)	12 veckors bekräftad försämring (EDSS) RR 0.59 (0.46-0.75)	MR gadolinium-laddande lesioner RR 0.11 (0.07-0.17)	Endast data från AFFIRM, hämtas från CADTH (Table A14.1).

Riskbedömningsunderlag: tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
6	Walker, 2014 [6]	Översikt inkl 3 RCT	Framgår ej	K: fingolimod, pooled IFNbeta, obehandlad I: natalizumab	PML risk					Inte riktigt den jämförelsen vi söker qualityad-justed life years (QALYs) vid 2 års behandling qualityad-justed life years (QA-LYs) vid 20 års behandling
7	Gorelik, 2010 [7]	kontrolle-rad studie (CT)	831 behand-lade MS pati-enter + 17 med PML, be-handlingsdu-ration 4-48 veckor respek-tive inte angi-vet	Natalizumab K: JCV serologi neg I: JCV serologi pos (53,6 %) PML (n=17)	PML: 17/17 (100 %) var JCV serologi positiva Ej PML: 53,6 % P<0,0001					Uppgifter sak-nas om risk för PML för JCV serologi posi-tiva i jämfö-relse med JCV serologi nega-tiva.
8	Bloom-gren, 2012	kontrolle-rad studie (CT)	5896 behand-lade MS pati-enter + 54 med	Natalizumab K: JCV serologi neg I: JCV serologi pos	PML risk Totalt år 2012:					Publicerat av Biogen Idec, bolaget som

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
	[8]		PML, behandlingsduration 1-72 månader		212 PML av 99571 = 2,1 fall per 1000 patienter Om anti-JCV positiv 3,87 fall per 1000 patienter 95 % CI, 2.91 - 5.05 Om anti–JC negativ 0 fall per 1000 patienter 95 % CI, 0 – 0,32 RR: 44,2 (7,64–1788) P < 0,001 (beräknat med ett hypotetiskt fall av PML för en JCV serologi neagtiv)					producerar natalizumab
9	Prosperini, 2015 [9]	Prospektiv fall-kontroll studie	318 varav 196 var behandlade med natalizumab och 122 hade avslutat natalizumab behandlingen efter 2-6 år	K: natalizumab (n=196) varav 83 anti-JCV positiva (=42.4%) I: 122 varav 91 anti-JCV positiva (74.6%) Behandlade med: fingolimod (n = 55), glatiramer				EDSS försämring K: 17/196 (8.7%) I: 41/122 (33.6%) (p < 0,001 log-rank test).	EDSS förbättring K: 36/196 (18.4%) I: 6/122 (4.9%) HR = 0,315	Exkluderade patienter från 415 som avbrutit behandlingen pga JCV positivitet under de första två åren av behandlingen, hög

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
			174/304 blev anti-JCV positiva (bortfall 14)	acetate (n = 36), interferon beta (n = 12), mitoxantrone (n = 2), azathioprine (n = 2), cyclophosphamide (n = 2), rituximab (n = 1), ingen behandling (n = 12				HR =2,362 95 % CI 1,259 - 4.433, p = 0,007	95 % CI 0,132 – 0,757 p = 0,009	EDSS, behandlingssvikt. Jämför inte anti-JCV-positiva med anti-JVC negativa
10	Hartung 2011 [10]	RCT RESTORE								Hittar inte denna, men andra från RESTORE studien, se #15 och #16
5	Kappos 2011 [5]	S.Ö. av 6 RCT AFFIRM SENTINEL GLANCE STRATA TOUCH TYGRIS	AFFIRM: natalizumab SENTINEL: natalizumab och interfereon beta GLANCE: natalizumab och Glatiramer Acetat STRATA: natalizumab n= 1094 TOUCH n= 37048 TYGRIS n= 10731		2011 PML risk Alla: 1,51 per 1000 patienter (95% CI 1,27–1,79) JCV serologi positiva: 7,80 per 1000 (95% CI 5.20–11.30) om immunosuppremerade och natalizumab exponerade mer än 25 månader					

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
11	O´Connor 2011 [11]	Översikt 3 RCT: AFFIRM, SENTINEL, GLANCE	N = 1866 för ARR N = 341 för Gd+ lesioner	Avbruten natalizumab behandling?						post hoc inget om JCV och PML "A large retrospective study of more than 1,800 patients showed that during natalizumab treatment interruption, MS disease activity returned to baseline levels within 4–7 months, regardless of whether patients received immunomodulatory therapies."
12	Miravalle 2011 [12]	Fall studie	N = 32 RRMS n=24 SPMS n= 8	Avbruten natalizumab behandling		34% fick skov (relapse)/ ökad sjukdomsaktivitet vid avbrytande av behandling				Står inget om JCV antikroppar
13	Lenhard 2010 [13]	Case report	N = 1	Avbruten natalizumab behandling						
14	Borriello 2012 [14]		N = 23	Avbruten natalizumab behandling		7 patienter (30.4%) fick MRI aktivitet,				

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
				90–150 dagar men med steroid behandling		varav 4 fick klinisk aktivitet				
15	Havla 2013 [15]	review								Inga original data
16	Wattjes 2014 [16]	letter								Inga original data, men kommentar till Fine 2014 #18
17	Borriello 2011 [17]	Prospektiv postmarketing studie	N= 21	Avbruten natalizumab behandling 90–180 dagar		N= 4 (19 %) fick skov	9 av 19 (47.4%) fick MRI aktivitet			

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
18	Sorensen 2014 [18]	tvärsnittsstudie	N= 375 Anti-JCV N=186	Aktiv MS (2-3 relapser/1-2 år) Avslutad natalizumab behandling 3–12 månader uppföljning (medel 8,9) 244 (65 %) fingolimod, 36 (9,6 %) mitoxantrone, 30 (8,0 %) återupptog natalizumab 15 (4,0 %) glatiramer acetate, 14 (3,7 %) interferon-beta 1a Rebif, 9 (2,4 %) andra interferon-beta preparat, 17 (4,5 %) annan behandling, 10 (2,7 %) utan behandling		83 (22 %) återfår sjukdomsaktivitet som var högre än före behandlingen. Skov frekvens per år: Innan behandling: 0,94 (95 % CI 0,88–1,00), Under behandling: 0,47 (95 % CI 0,43–0,52) 1-6 månader efter avslutad behandling: 0,63 (95 % CI 0,51–0,76) 7-12 månader efter avslutad behandling: 0,55 (95 % CI 0,42–0,70)		EDSS 4,05 natalizumab 3,83 efter avslutad behandling, 3,93 vid start av ny behandling 4.08 efter 12 månader	MSSS 5,82 natalizumab 4,87 efter avslutad behandling, 4,86 vid start av ny behandling 4,95 efter 12 månader	Patienterna är sina egna kontroller från tidpunkter före och under behanlding JCV positivitet jämförs inte
19	Fox 2014 [19]	RCT RESTORE		n = 175 natalizumab (n = 45), placebo (n = 42), annan behandling (n = 88: IM IFN-b-1a, n = 17; GA, n = 17; methylprednisolone, n = 54).		Skov: 23 av 122 (19 %) utan natalizumab 2 av 45 (4 %) med natalizumab (p = 0,026).	MRI aktivitet 49 av 122 (40 %) utan natalizumab 0 av 45 för natalizumab behandlade (p < 0,001)			
20	Kaufman 2015 [20]	RCT RESTORE		n = 175 natalizumab (n = 45),			Gd+ lesions			Samma som #15? Inget om JCV

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
				placebo (n = 42), annan behandling (n = 88: IM IFN-b-1a, n = 17; GA, n = 17; methylprednisolone, n = 54).			0 % (0/45) för natalizumab patients, 25 av 41(61%) av placebo 39/81 48 % av andra behandlingar			
21	Hoepner 2014 [21]	Retrospektiv observationsstudie		n = 33 16 JCV positiva Avslutad natalizumab, switch period, fingolimod		ARR Före natalizumab: 2,0 (*n* = 30) Under natalizumab: 0 Under fingolimod: 0		EDSS vid start av natalizumab 3.1 (SD 1.5) (*n* = 29) sista EDSS under natalizumab 3.0 (SD 1.6) (*n* = 31) sista EDSS under switch period 3.2 (SD 1.6) (*n* = 31) sista EDSS under fingolimod 3.3 (SD 1.7) (*n* = 32)		
22	Fine 2014 [22]	Systematisk sammanställning		N=17 PML inom 6 månader efter avslutad natalizumabbehandling						Indikerar att observation för PML behövs även efter avslutad behandling då viss risk finns.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skovfrihet	942 (1) #1	46%	46%-72%=-26%	56% RR 1.56 (1.37-1.78)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Brister i överförbarhet.	CADTH Table A13.2 Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multicenterstudie
B – Försämring	942 (1) #1	29%	29%-17%=12%	41% RR 0.59 (0.46-0.75)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Brister i överförbarhet	CADTH Table A13.3 Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multicenterstudie
C – Gd-laddning	942 (1) #1	28%	28%-3%=25%	89% RR 0.11 (0.07-0.17)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Brister i överförbarhet	CADTH Table A13.6 Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multicenterstudie

Riskbedömningsunderlag: summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – risk för PML vid natalizumab behandling	N=99571 #8	Om anti-JCV positiv: 3,87 fall per 1000 patienter 95 % CI, 2.91 - 5.05 Om anti–JC negativ: 0 fall per 1000 patienter 95 % CI, 0 – 0,32		RR: 44,2 (7,64–1788) P < 0,001 (beräknat med ett hypotetiskt fall av PML för en JCV serologi negativ)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och risk för publikationsbias	Retrospektiv observationsstudie, ej randomiserad, eventuell publikationsbias, värdet baserat på hypotetiskt fall.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-16
Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"natalizumab" [Supplementary Concept]
5.	FT	natalizumab[ti] OR Tysabri[tiab] OR natalizumab[ot] OR Tysabri[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
9.		8. AND systematic[sb]
10.		8, AND Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01 [1]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade
[1] Tidsbegränsning pga att sökningarna i en aktuell Cochrane-översikt (CD008933.pub2) gjordes i februari 2012

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-16
Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, KW, AB	"multiple scleros*":ti or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	FT/TI, KW, AB	natalizumab:ti or Tysabri:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.		5. AND 6.

8.		5. AND 6. Publication Year from 2012 [1]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

[1] Tidsbegränsning pga att sökningarna i en aktuell Cochrane-översikt (CD008933.pub2) gjordes i februari 2012

Riskbedömningsunderlag: litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-13
Ämne: Natalizumab behandling av patienter som är JCV antikropps positiva – Behandlingsbyte (rad 27, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE]
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE]
13.	FT	natalizumab
14.		1 OR 2 OR 3
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal] explode all trees
16.	FT	"progressive multifocal leukoencephalopathy"
17.		5 OR 6
18.	MeSH	MeSH descriptor: [JC Virus] explode all trees
19.	FT	JCV* or "JC virus"
20.		8 OR 9
21.		3 AND 7 AND 10

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-16
Ämne: Natalizumab behandling av patienter som är JCV antikropps positiva – Behandlingsbyte (rad 27, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer

1.	"Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/adverse effects"[Mesh] OR "natalizumab" [Supplementary Concept]
2.	natalizumab[tiab] OR natalizumab[ot]
3.	1 OR 2
4.	"Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal"[Mesh]
5.	progressive multifocal leukoencephalopathy[tiab] OR progressive multifocal leukoencephalopathy[ot]
6.	4 OR 5
7.	JC Virus"[Mesh]
8.	JCV*[tiab] OR JCV*[ot] OR JC virus[tiab] OR JC virus[ot]
9.	7 OR 8
10.	3 AND 6
11.	10 Filters: Systematic Reviews, English
12.	9 AND 10
13.	12 Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS14b
Tillstånd: MS, skovvis, JC-viruspositiva (index över 0,9)
Åtgärd: Behandling med natalizumab i mer än 24 månader

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med natalizumab i mer än 24 månader till personer med skovvis MS som är JC-viruspositiva (index över 0,9).

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på sjukdomsförloppet men risken för att utveckla PML gör att alternativa behandlingar bör övervägas efter 24 månader.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser.

Natalizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som binder till lymfocyternas vidfästningsmolekyler och därigenom förhindrar att dessa tar sig från blodbanan över blodhjärnbarriären till hjärna och ryggmärg. Natalizumab 300 mg ges som intravenösa infusioner var fjärde vecka, på neurologisk mottagning. Natalizumab godkändes i Sverige 2006 och var vid den tidpunkten den tydligt mest effektiva bromsmedicinen av alla godkända preparat.

Vid längre tids bruk av läkemedlet finns en ökad risk att utveckla en mycket allvarlig, opportunistisk infektion i hjärnan, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Denna risk förutsätter att patienten är bärare av det orsakande JC-viruset, vilket kan påvisas i blodprov med ett serologiskt test. Personer som inte är bärare av JC-viruset kan därför använda natalizumab med mycket låga risker. Risken för PML hos dem med positivt test för JC-virusantikroppar ökar vid tidigare immunosuppressiv behandling och vid långvarig natalizumab behandling. Den årliga risken att utveckla PML före 24 månaders natalizumab behandling hos patienter utan tidigare immunosuppressiv behandling beräknas till cirka 1 promille. Hos de patienter som hade minst 24 månaders natalizumab behandling var risken 0,5 procent om

tidigare immunosuppressiv behandling inte givits, och cirka 1 procent hos de som tidigare behandlats med immunosuppressiv behandling. Ungefär hälften av Sveriges befolkning är bärare av JC-viruset.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS har behandling med natalizumab jämfört med placebo

- 56 procents (riskkvot (RR) 1,56) relativ effekt för ökad sannolikhet på skovfrihet (starkt vetenskapligt underlag)
- 41 procents (RR 0,59) relativ riskreduktion på progression (starkt vetenskapligt underlag)
- 89 procents (RR 0,11) relativ riskreduktion av nya kontrastladdande lesioner mätt med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms kliniskt relevant och varar under pågående behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Läs riskbedömningsunderlaget för natalizumab behandling, efter ”Litteratursökning”. Mångårig uppföljning av natalizumabbehandling visar att risken är liten för infusionsrelaterade allergiska reaktioner (cirka 5 procent) och för anafylakoida reaktioner (<1 procent). Utveckling av neutraliserande antikroppar har också iakttagits hos en liten andel (1 procent). Den överskuggande biverkningen är PML, som har en betydande morbiditet och mortalitet (cirka 20 procent). Ökad risk för PML föreligger vid positiv JC-virusserologi, natalizumabbehandling i >2 år och tidigare immunosuppressiv behandling.
Behandlingsmekanismen innebär att effekten successivt avtar när föreskrivet behandlingsintervall på 4 veckor passerats. Effektdurationen brukar anges till 1–3 månader. Detta får beaktas vid bristande följsamhet eller vid byte av behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en multicenterstudie (CADTH 2013, [1]), som är en systematisk översikt och baseras på data från en randomiserad kontrollerad studie (CH Polman m.fl., 2006, [2]). Cochrane-översikten har inte ingått i granskningen för natalizumab (Pucci m.fl., 2011, [3]) eftersom de aggregerar data från monoterapi- och kombinationsstudier.

Slutsatserna baseras på 942 personer för de tre effektmåtten.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Riskbedömningsunderlag: beskrivning av tillstånd och åtgärd

Natalizumab-behandlade patienter med MS som har positiv antikroppstest mot JC-virus rekommenderas att byta behandling på grund av en ökad risk för att utveckla PML. Frågan är komplex då den ökade risken att få PML om behandlingen fortsätter bör vägas mot den ökade risken för nya skov och progression av sjukdomen om behandlingen avslutas. Hur patienter som avslutar sin behandling ska hanteras och vilken behandling man bör byta till täcks delvis in av andra tillstånds- och åtgärdspar i Socialstyrelsens rekommendationer. Risken för PML finns även för några andra behandlingar och därför bör också denna aspekt vägas in i rekommendationerna.

Risken för att få PML under behandling med natalizumab är starkt kopplad till positiv serologisk JC-virus test, dvs till patienter som är bärare av infektionen [4]. Patienter som utvecklat PML har haft högre JC virus antikroppsnivåer jämfört med dem som inte utvecklat PML under natalizumab behandling. Ett JC-virus antikropps index har kalkylerats och låga nivåer (≤0,9) ger de första behandlingsåren samma låga risknivå som JC-virusnegativa (risk 0,1/1000). Vid högre index kommer risken efter mer än 25 månaders behandling öka. Risken för PML för anti-JC-virus antikroppspositiva patienter är 7,80 (95 procent konfidensintervall 5,20–11,30) per 1000 patienter om dessa har behandlats i mer än 25 månader eller har haft annan immunsupprimerande behandling [5]. Det är kombination av att vara bärare av JC-virus och att ha nedsatt immunförsvar som utgör risken för att utveckla PML. Unggefär hälften av befolkningen i Sverige är smittade och bärare av JC-virus. PML är emellertid en mycket ovanlig opportunistisk sjukdom och uppkommer hos patienter med nedsatt immunförsvar såsom aids och hematologiska maligniteter [4].

Riskbedömningsunderlag: vilken effekt har åtgärden?

- Vid natalizumabbehandling av MS patienter som är serologiskt positiva för anti-JC-virus ger behandlingsbyte reducerad risk för PML jämfört med att kvarstå på behandlingen (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Riskbedömningsunderlag: har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Risk för nya skov och progression av sjukdomen uppkommer med avslutad behandling.

Riskbedömningsunderlag: vilka studier ingår i granskningen?

De studier som ingår i granskningen är observationsstudier av den ovanliga men mycket allvarliga biverkningen PML och kombination av riskfaktorer som rapporterats. De kan därför inte direkt bedömas och evidensgraderas som kliniska prövningar.

Riskbedömningsunderlag: saknas någon information i studierna?

Ja. Det är oklart om rekommendationerna bör jämföras mellan JCV-positiva och -negativa individer eller om man bör jämföra effekten av behandling mot avslutad behandling. Risken för PML bör avvägas mot kostnaden för att inte behandla patienter som är JCV-positiva (runt 60 procent).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. CADTH. Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Ottawa (ON); 2013.
2. Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
3. Pucci, E, Giuliani, G, Solari, A, Simi, S, Minozzi, S, Di Pietrantonj, C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (10):CD007621.
4. Ferenczy, MW, Marshall, LJ, Nelson, CD, Atwood, WJ, Nath, A, Khalili, K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev. 2012; 25(3):471-506.
5. Kappos, L, Bates, D, Edan, G, Eraksoy, M, Garcia-Merino, A, Grigoriadis, N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. The Lancet Neurology. 2011; 10(8):745-58.
6. Walker, A, Watson, C, Alexopoulos, ST, Deniz, B, Arnold, R, Bates, D. A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Med Res Opin. 2014; 30(4):629-35.
7. Gorelik, L, Lerner, M, Bixler, S, Crossman, M, Schlain, B, Simon, K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Annals of neurology. 2010; 68(3):295-303.
8. Bloomgren, G, Richman, S, Hotermans, C, Subramanyam, M, Goelz, S, Natarajan, A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. The New England journal of medicine. 2012; 366(20):1870-80.
9. Prosperini, L, Annovazzi, P, Capobianco, M, Capra, R, Buttari, F, Gasperini, C, et al. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. Multiple sclerosis. 2015.

10. Hartung, HP, Cree, B, Seze, J, Fox, R, Gold, R, Jeffery, D, et al. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on various immune parameters and multiple sclerosis (MS) disease activity: The restore study. European journal of neurology; 2011. p. 265.
11. O'Connor, PW, Goodman, A, Kappos, L, Lublin, FD, Miller, DH, Polman, C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2011; 76(22):1858-65.
12. Miravalle, A, Jensen, R, Kinkel, RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. Archives of neurology. 2011; 68(2):186-91.
13. Lenhard, T, Biller, A, Mueller, W, Metz, I, Schonberger, J, Wildemann, B. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? Neurology. 2010; 75(9):831-3.
14. Borriello, G, Prosperini, L, Mancinelli, C, Gianni, C, Fubelli, F, Pozzilli, C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(5):783-7.
15. Havla, J, Kleiter, I, Kumpfel, T. Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab? Ther Clin Risk Manag. 2013; 9:361-9.
16. Wattjes, MP, Killestein, J. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation: few and true? Annals of neurology. 2014; 75(3):462.
17. Borriello, G, Prosperini, L, Marinelli, F, Fubelli, F, Pozzilli, C. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. Multiple sclerosis. 2011; 17(3):372-5.
18. Sorensen, PS, Koch-Henriksen, N, Petersen, T, Ravnborg, M, Oturai, A, Sellebjerg, F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. Journal of neurology. 2014; 261(6):1170-7.
19. Fox, RJ, Cree, BA, De Seze, J, Gold, R, Hartung, HP, Jeffery, D, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology. 2014; 82(17):1491-8.
20. Kaufman, M, Cree, BA, De Seze, J, Fox, RJ, Gold, R, Hartung, HP, et al. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. Journal of neurology. 2015; 262(2):326-36.
21. Hoepner, R, Havla, J, Eienbroker, C, Tackenberg, B, Hellwig, K, Meinl, I, et al. Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. Multiple sclerosis. 2014; 20(13):1714-20.

22. Fine, AJ, Sorbello, A, Kortepeter, C, Scarazzini, L. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation. Annals of neurology. 2014; 75(1):108-15.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	CADTH, 2013(2014)	SÖ, 1 RCT multicenterstudie	942 RRMS, 18-50 år, 0-5.0 EDSS	K: Placebo (315) I: Natalizumab 300 mg var 4:e v (627)	Skovfrihet RR 1.56 (1.37-1.78) Årlig skovfrekvens RR 0.32 (0.27-0.37)	12 veckors bekräftad försämring (EDSS) RR 0.59 (0.46-0.75)	MR gadolinium-laddande lesioner RR 0.11 (0.07-0.17)			Endast data från AFFIRM, hämtas från CADTH (Table A14.1).

Riskbedömningsunderlag: tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
6	Walker, 2014 [6]	Översikt inkl 3 RCT	Framgår ej	K: fingolimod, pooled IFNbeta, obehandlad I: natalizumab	PML risk					Inte riktigt den jämförelsen vi söker qualityad-justed life years (QALYs) vid 2 års behandling qualityad-justed life years (QALYs) vid 20 års behandling
7	Gorelik, 2010 [7]	kontrollerad studie (CT)	831 behandlade MS patienter + 17 med PML, behandlingsduration 4-48	Natalizumab K: JCV serologi neg I: JCV serologi pos (53,6 %) PML (n=17)	PML: 17/17 (100 %) var JCV serologi positiva Ej PML: 53,6 % P<0,0001					Uppgifter saknas om risk för PML för JCV serologi positiva i jämförelse

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
			veckor respektive inte angivet							med JCV serologi negativa.
8	Bloomgren, 2012 [8]	kontrollerad studie (CT)	5896 behandlade MS patienter + 54 med PML, behandlingsduration 1-72 månader	Natalizumab K: JCV serologi neg I: JCV serologi pos	PML risk Totalt år 2012: 212 PML av 99571 = 2,1 fall per 1000 patienter Om anti-JCV positiv 3,87 fall per 1000 patienter 95 % CI, 2.91 - 5.05 Om anti–JC negativ 0 fall per 1000 patienter 95 % CI, 0 – 0,32 RR: 44,2 (7,64–1788) P < 0,001 (beräknat med ett hypotetiskt fall av PML för en JCV serologi neagtiv)					Publicerat av Biogen Idec, bolaget som producerar natalizumab
9	Prosperini, 2015 [9]	Prospektiv fall-kontroll studie	318 varav 196 var behandlade med natalizumab och	K: natalizumab (n=196) varav 83 anti-JCV positiva (=42.4%)				EDSS försämring K: 17/196 (8.7%)	EDSS förbättring K: 36/196 (18.4%)	Exkluderade patienter från 415 som avbrutit

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
			122 hade avslutat natalizumab behandlingen efter 2-6 år 174/304 blev anti-JCV positiva (bortfall 14)	I: 122 varav 91 anti-JCV positiva (74.6%) Behandlade med: fingolimod (n = 55), glatiramer acetate (n = 36), interferon beta (n = 12), mitoxantrone (n = 2), azathioprine (n = 2), cyclophosphamide (n = 2), rituximab (n = 1), ingen behandling (n = 12				I: 41/122 (33.6%) (p < 0,001 log-rank test). HR =2,362 95 % CI 1,259 - 4.433, p = 0,007	I: 6/122 (4.9%) HR = 0,315 95 % CI 0,132 – 0,757 p = 0,009	behandlingen pga JCV positivitet under de första två åren av behandlingen, hög EDSS, behandlingssvikt. Jämför inte anti-JCV-positiva med anti-JVC negativa
10	Hartung 2011 [10]	RCT RESTORE								Hittar inte denna, men andra från RESTORE studien, se #15 och #16
5	Kappos 2011 [5]	S.Ö. av 6 RCT AFFIRM SENTINEL GLANCE STRATA TOUCH TYGRIS	AFFIRM: natalizumab SENTINEL: natalizumab och interfereon beta GLANCE: natalizumab och Glatiramer Acetat STRATA: natalizumab n= 1094 TOUCH n= 37048		2011 PML risk Alla: 1,51 per 1000 patienter (95% CI 1,27–1,79) JCV serologi positiva: 7,80 per 1000 (95% CI 5.20–11.30) om immuno-					

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
			TYGRIS n= 10731		supprimerade och natalizumab exponerade mer än 25 månader					
11	O´Connor 2011 [11]	Översikt 3 RCT: AFFIRM, SENTINEL, GLANCE	N = 1866 för ARR N = 341 för Gd+ lesioner	Avbruten natalizumab behandling?						post hoc inget om JCV och PML "A large retrospective study of more than 1,800 patients showed that during natalizumab treatment interruption, MS disease activity returned to baseline levels within 4–7 months, regardless of whether patients received immunomodulatory therapies."
12	Miravalle 2011 [12]	Fall studie	N = 32 RRMS n=24 SPMS n= 8	Avbruten natalizumab behandling		34% fick skov (relapse)/ ökad sjukdomsaktivitet				Står inget om JCV antikroppar

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
						vid avbrytande av behandling				
13	Lenhard 2010 [13]	Case report	N = 1	Avbruten natalizumab behandling						
14	Borriello 2012 [14]		N = 23	Avbruten natalizumab behandling 90–150 dagar men med steroid behandling		7 patienter (30.4%) fick MRI aktivitet, varav 4 fick klinisk aktivitet				
15	Havla 2013 [15]	review								Inga original data
16	Wattjes 2014 [16]	letter								Inga original data, men kommentar till Fine 2014 #18
17	Borriello 2011 [17]	Prospektiv postmarketing studie	N= 21	Avbruten natalizumab behandling 90–180 dagar		N= 4 (19 %) fick skov	9 av 19 (47.4%) fick MRI aktivitet			

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
18	Sorensen 2014 [18]	tvärsnittsstudie	N= 375 Anti-JCV N=186	Aktiv MS (2-3 relapser/1-2 år) Avslutad natalizumab behandling 3–12 månader uppföljning (medel 8,9) 244 (65 %) fingolimod, 36 (9,6 %) mitoxantrone, 30 (8,0 %) återupptog natalizumab 15 (4,0 %) glatiramer acetate, 14 (3,7 %) interferon-beta 1a Rebif, 9 (2,4 %) andra interferon-beta preparat, 17 (4,5 %) annan behandling, 10 (2,7 %) utan behandling		83 (22 %) återfår sjukdomsaktivitet som var högre än före behandlingen. Skov frekvens per år: Innan behandling: 0,94 (95 % CI 0,88–1,00), Under behandling: 0,47 (95 % CI 0,43–0,52) 1-6 månader efter avslutad behandling: 0,63 (95 % CI 0,51–0,76) 7-12 månader efter avslutad behandling: 0,55 (95 % CI 0,42–0,70)		EDSS 4,05 natalizumab 3,83 efter avslutad behandling, 3,93 vid start av ny behandling 4.08 efter 12 månader	MSSS 5,82 natalizumab 4,87 efter avslutad behandling, 4,86 vid start av ny behandling 4,95 efter 12 månader	Patienterna är sina egna kontroller från tidpunkter före och under behanlding JCV positivitet jämförs inte
19	Fox 2014 [19]	RCT RESTORE		n = 175 natalizumab (n = 45), placebo (n = 42), annan behandling (n = 88: IM IFN-b-1a, n = 17; GA, n = 17; methylprednisolone, n = 54).		Skov: 23 av 122 (19 %) utan natalizumab 2 av 45 (4 %) med natalizumab (p = 0,026).	MRI aktivitet 49 av 122 (40 %) utan natalizumab 0 av 45 för natalizumab behandlade (p < 0,001)			
20	Kaufman 2015 [20]	RCT RESTORE		n = 175 natalizumab (n = 45),			Gd+ lesions			Samma som #15?

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B – ARR	Effektmått C – Gd+ lesioner	Effektmått D – EDSS försämring	Effektmått E – EDSS förbättring	Kommentar
				placebo (n = 42), annan behandling (n = 88: IM IFN-b-1a, n = 17; GA, n = 17; methylprednisolone, n = 54).			0 % (0/45) för natalizumab patients, 25 av 41(61%) av placebo 39/81 48 % av andra behandlingar			Inget om JCV
21	Hoepner 2014 [21]	Retrospektiv observationsstudie		n = 33 16 JCV positiva Avslutad natalizumab, switch period, fingolimod		ARR Före natalizumab: 2,0 (*n* = 30) Under natalizumab: 0 Under fingolimod: 0		EDSS vid start av natalizumab 3.1 (SD 1.5) (*n* = 29) sista EDSS under natalizumab 3.0 (SD 1.6) (*n* = 31) sista EDSS under switch period 3.2 (SD 1.6) (*n* = 31) sista EDSS under fingolimod 3.3 (SD 1.7) (*n* = 32)		
22	Fine 2014 [22]	Systematisk sammanställning		N=17 PML inom 6 månader efter avslutad natalizumabbehandling						Indikerar att observation för PML behövs även efter avslutad behandling då viss risk finns.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgrup-pen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskre-duktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skovfri-het	942 (1) #1	46%	46%-72%=-26%	56% RR 1.56 (1.37-1.78)	Måttligt veten-skapligt un-derlag +++	Vissa brister i överförbar-het och publikations-bias.	Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multi-centerstudie. CADTH Table A13.2
B – Försäm-ring	942 (1) #1	29%	29%-17%=12%	41% RR 0.59 (0.46-0.75)	Måttligt veten-skapligt un-derlag +++	Vissa brister i överförbar-het och publikations-bias.	Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multi-centerstudie CADTH Table A13.3
C – Gd-ladd-ning	942 (1) #1	28%	28%-3%=25%	89% RR 0.11 (0.07-0.17)	Måttligt veten-skapligt un-derlag +++	Vissa brister i överförbar-het och publikations-bias.	Endast 1 studie men inget avdrag görs eftersom det är en stor välgjord multi-centerstudie

Riskbedömningsunderlag: summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kon-trollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – risk för PML vid natali-zumab be-handling	N=99571 #8	Om anti-JCV posi-tiv: 3,87 fall per 1000 patienter 95 % CI, 2.91 - 5.05 Om anti–JC nega-tiv: 0 fall per 1000 patienter 95 % CI, 0 – 0,32		RR: 44,2 (7,64–1788) P < 0,001 (beräknat med ett hypotetiskt fall av PML för en JCV se-rologi negativ)	Begränsat veten-skapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och risk för publikat-ionsbias	Retrospektiv ob-servationsstudie, ej randomiserad, eventuell publikat-ionsbias, värdet baserat på hypo-tetiskt fall.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: **NLM Datum:** 2014-12-16
Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
	FT	multiple scleros*[ti] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
		1. OR 2.
	MeSH	"natalizumab" [Supplementary Concept]
	FT	natalizumab[ti] OR Tysabri[tiab] OR natalizumab[ot] OR Tysabri[ot]
		4. OR 5.
		3. AND 6.
		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
		8. AND systematic[sb]
		8, AND Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01 [1]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)De fetmarkerade referenserna finns nedsparade
[1] Tidsbegränsning pga att sökningarna i en aktuell Cochrane-översikt (CD008933.pub2) gjordes i februari 2012

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2014-12-16
Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
	FT/TI, KW, AB	"multiple scleros*":ti or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
		1. OR 2. OR 3. OR 4.
	FT/TI, KW, AB	natalizumab:ti or Tysabri:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
		5. AND 6.
		5. AND 6. Publication Year from 2012 [1]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

[1] Tidsbegränsning pga att sökningarna i en aktuell Cochrane-översikt (CD008933.pub2) gjordes i februari 2012

Riskbedömningsunderlag: litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-13
Ämne: Natalizumab behandling av patienter som är JCV antikropps positiva – Behandlingsbyte (rad 27, NR MS)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE]
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE]
3.	FT	natalizumab
4.		1 OR 2 OR 3
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal] explode all trees
6.	FT	"progressive multifocal leukoencephalopathy"
7.		5 OR 6
8.	MeSH	MeSH descriptor: [JC Virus] explode all trees
9.	FT	JCV* or "JC virus"
10.		8 OR 9
11.		3 AND 7 AND 10

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparad

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-16
Ämne: Natalizumab behandling av patienter som är JCV antikropps positiva – Behandlingsbyte (rad 27, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.		"Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/adverse effects"[Mesh] OR "natalizumab" [Supplementary Concept]
2.		natalizumab[tiab] OR natalizumab[ot]
3.		1 OR 2
4.		"Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal"[Mesh]
5.		progressive multifocal leukoencephalopathy[tiab] OR progressive multifocal leukoencephalopathy[ot]
6.		4 OR 5
7.		JC Virus"[Mesh]
8.		JCV*[tiab] OR JCV*[ot] OR JC virus[tiab] OR JC virus[ot]
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6
11.		10 Filters: Systematic Reviews, English
12.		9 AND 10
13.		12 Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationens prioritet har ändrats från 8 till 10.

Rad: MS15
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med alemtuzumab

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med alemtuzumab till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på sjukdomsförloppet men det finns stor risk för flera allvarliga biverkningar och noggrann uppföljning krävs.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser.

Alemtuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp som specifikt binder till CD52, ett glykoprotein som är rikligt förekommande på cellytan av mogna lymfocyter. Bindningen ger upphov till antikropps- eller komplementberoende cytolys av framför allt T- och B-celler. Efter en behandling tar det 3–6 månader innan B-cellerna nått normala nivåer igen, medan sänkningen av T-celler kvarstår under lång tid. Alemtuzumab utgör den första godkända behandlingen för MS som omgående inducerar en långvarig immunsuppression. Behandlingen ges som i.v. infusion 12 mg per dag i 2 cykler, varav den första omfattar 5 dagar och den andra, 12 månader senare, omfattar 3 dagars behandling. Indikationen är vuxna med aktiv skovvis MS det vill säga som uppvisar skov och sjukdomsaktivitet på MR.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med alemtuzumab jämfört med interferon beta

- 49–69 procents relativ riskreduktion på årlig skovfrekvens (starkt vetenskapligt underlag)
- 42–75 procents relativ riskreduktion av andel patienter som når en bestående 24 veckors progression i Expanded Disability Status Scale (EDSS,

skala för funktionsnivå). Ingen effekt på progression nåddes i den andra fas III-studien sannolikt beroende på en oväntat låg progressionstakt i kontrollgruppen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- signifikanta effekter på reduktion i förändrat medelresultat i EDSS (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 11,4 procentenheters absolut effekt på T2 lesionsvolym mätt med MRI och 11,6–15,7 procentenheters absolut effekt på andel patienter med Gd-förstärkta T1-lesioner (starkt vetenskapligt underlag)
- signifikanta effekter på andelen sjukdomsfria patienter med kliniska mått och MRI-mått (starkt vetenskapligt underlag).

Alemtuzumabs effekt är kliniskt relevant och de 2 behandlingscyklerna ger en långvarig effekt på sjukdomsaktivitet och progressionstakt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alemtuzumab ger infusionsrelaterade reaktioner (>90 procent), något ökad risk för infektioner, och ökad risk för andra autoimmuna sjukdomar. De infusionsrelaterade reaktionerna är mest frekventa vid första infusionen. Symtomen lindras genom pre-medicinering med antipyretika, antihistamin och steroider. Profylax med acyklovir under 28 dagar från första infusionen minskar risken för herpesinfektion. Den ökade risken för annan autoimmun sjukdom är störst tredje året efter behandlingsstart och avtar därefter. Vanligast är tyreoideasjukdomar (cirka 30 procent), ITP (cirka 1 procent) och nefropatier (cirka 0,3 procent, inklusive fall av anti-GBM). Flertalet av dessa fall har svarat tillfredställande på sedvanlig behandling. Risken för annan autoimmun sjukdom kräver månatlig blod- och urinprovstagning i 48 månader efter sista alemtuzumab infusionen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] som inkluderar tre randomiserade kontrollerade studier (RCT) [2-4], varav en fas II-studie [2]och två fas III studier [3, 4]. Slutsatserna baseras på 1 414 personer för effektmåtten årlig skovfrekvens, bestående 24 veckors progression och ändring av medelvärde i EDSS, på 223 personer för effektmåttet T2-lesionsvolym 0–24 månader och på 1 191 personer för effektmåttet andel patienter med Gd-förstärkta T1-lesioner.

I studierna behandlades kontrollgrupperna med injektion av interferon beta 1a, 44 µg i 36 månader (fas II) respektive 24 månader (fas III) medan interventionsgruppen behandlades med injektion av alemtuzumab 12 mg iv i 5 dagar och sedan i 3 dagar 12 månader senare.

Saknas någon information i studierna?

De 3 RCT-studierna är inte dubbel blinda. Utvärderingen av EDSS gjordes dock blindat liksom värderingen av MRI. Eftersom alemtuzumab ger infusionsrelaterade biverkningar i >90 procent av fallen har dubbelblindning inte bedömts vara meningsfull. Långtidsdata för effekt och biverkningar saknas i studierna. Emellertid visar en 5-årsuppföljning av patienter i fas II-studien [4]respektive en 7-årsuppföljning av en öppet alemtuzumabbehandlad kohort (Coles, JNNP, 2015[5]) att > 50 procent endast behövde 2 behandlings cykler, att behandlingseffekten bibehölls och att riskerna för autoimmuna sjukdomar avtog med tiden.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. Hartung, HP, Aktas, O, Boyko, AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2015; 21(1):22-34.
2. Coles, AJ, Compston, DA, Selmaj, KW, Lake, SL, Moran, S, Margolin, DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2008; 359(17):1786-801.
3. Cohen, JA, Coles, AJ, Arnold, DL, Confavreux, C, Fox, EJ, Hartung, HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1819-28.
4. Coles, AJ, Twyman, CL, Arnold, DL, Cohen, JA, Confavreux, C, Fox, EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1829-39.
5. Tuohy, O, Costelloe, L, Hill-Cawthorne, G, Bjornson, I, Harding, K, Robertson, N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2015; 86(2):208-15.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Hartung, 2014	SÖ baserad på 3 RCT (1 fas 2, 2 fas 3) Samtliga studier var: rater blinded, aktiv kontroll, head to head.	1414 RRMS	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Se nedan	Se nedan	Se nedan	Se nedan	Se nedan	Ingen av studierna var dubbelblinda utan maskerade dvs utvärderaren av EDSS var blindad. Resultat av alemtuzumab 24 mg/d har exkluderats i denna utvärdering
[2]	Coles, 2008 (CAMMS223)	RCT (rater blinded, aktiv kontroll, head to head) 36 månaders studie	334 RRMS K: interferon beta 1a n=111 I: alemtuzumab 12 mg/dag, n=112 Baseline: sjukdomsduration ≤3 år, EDSS ≤3,0, ≥ 2 skov/2 år, ≥ 1 Gd+ T1	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: Alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: 0,36 (0,29-0,44) I: 0,11 (0,08-0,16) Relativ reduktion: 69%, p<0,001	Bestående 24 veckors progression (EDSS) (Andel, %) K: 26,2% I: 8,5% Relativ reduktion: 75%, p<0,001	Förändrad medel EDSS K: +0,38 I: -0,32 P<0,001	T2 lesionsvolym 0-24 mån. % median, IQR K: -9,8% (-30,3-21,7) I: -21,2% (-36,0—3,2), p=0,01	Biverkningar Infusionsrelaterade (98%) Infektioner K: 47% I: 66% Autoimmuna sjukdomar K: 2,8% I: 26%	Resultat av alemtuzumab 24 mg/d har exkluderats. Inte dubbel blind studie. Blindad EDSS utvärdering, Blindad MRI bedömning. ARR och EDSS progression var

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
			lesion, behandlingsnaiva							coprimary end-points
[3]	Cohen, 2012 (CAREMS I)	RCT (rater blinded, aktiv kontroll, head to head)	563 RRMS K: interferon beta 1a n=187 I: alemtuzumab 12 mg/dag, n=376 MS duration (medel) 2 år, Medel EDSS 2,0, ≥ 2 skov/2 år. Behandlingsnaiva	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: Alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: 0,39 (0,29-0,53) I: 0,18 (0,13-0,23) Relativ reduktion: 54,9%, p<0,0001	Bestående 24 veckors progression (EDSS) (Andel, %) K: 11 % I: 8 % Relativ riskreduktion: 30%, p=NS	Förändrad medel EDSS K: -0,14 (-0,29-0,01) I: -0,14 (-0,25-0,02) P=NS	Andel patienter med Gd-förstärkta T1 lesioner vid 24 månader K: 19% I: 7% P<0,0001	Biverkningar Infusionsrelaterade (90%) Infektioner K: 45% I: 67% Thyroidea sjukdomar K: 6% I: 18% ITP I: 1%	Ingen signifikant på verkan på EDSS. Kontrollgruppen progredierade inte som förväntat.
[4]	Coles, 2012 (CAREMS II)	RCT (rater blinded, aktiv kontroll, head to head)	628 RRMS K: interferon beta 1a n=202 I: alemtuzumab 12 mg/dag, n=426 MS duration (medel) 4,5 år, Medel EDSS 2,7, ≥ 2 skov/2 år. Sjukdomsgenombrott på	K: interferon beta 1a, 44 µg s.c. x3/v I: Alemtuzumab i.v. 12 mg/dag givet 5 dagar första cykeln och 3 dagar andra cykeln	Årlig skovfrekvens (ARR, 95% CI) K: 0,52 (0,41-0,66) I: 0,26 (0,21-0,33) Relativ reduktion: 49,4%, p<0,0001	Bestående 24 veckors progression (EDSS) (Andel, %) K: 20% I: 13% Relativ förbättring: 42%, p=0,0084	Förändrad medel EDSS K: +0,24 (0,07-0,41) I: -0,17 (-0,29--0,05) Netto skillnad 0,41, P<0,0001	Andel patienter med Gd-förstärkta T1 lesioner vid 24 månader K: 23% I: 9%, p<0,0001	Biverkningar Infusionsrelaterade (98%) Infektioner K: 66% I: 77% Thyroidea sjukdomar K: 5% I: 16%	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
			sjukdomsmodifierande behandling						ITP I:1%	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen (KI)	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Årlig skovfrekvens (ARR)	N=1414 , RCT: 3 (#2, #3, #4)	#2: 0,36 (0,29-0,44) #3: 0,39 (0,29-0,53) #4: 0,52 (0,41-0,66)	#2: 0,36-0,11=0,25 #3: 0,39-0,18=0,21 #4: 0,52-0,26=0,26	#2: 69% #3: 55% #4: 49%	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet.	Inte dubbel blindad studie, EDSS rater maskerad
B – Bestående 24 veckors progression (EDSS)	Se A	#2: 26,2% #3: 11% #4: 20%	#2: 26,2-8,5=17,7% #3: 11-8=3% #4: 20-13=7%	#2: 75% #3: 30% #4: 42%	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet och överensstämmelse mellan studier.	#3 visade inte signifikant effekt på 24 veckors progression. Kontrollgruppen hade oväntat liten progression. Inte dubbel blindad studie, EDSS rater maskerad.
C – Förändrad medel EDSS	Se A	#2: 0,38 #3: -0,14 #4: 0,24	#2: 0,38- -0,32=0,70 #3: -0,14- -0,14=0 #4: 0,24- -0,17=0,41	#2: p<0,001 #3: p=NS #4: p<0,0001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet och överensstämmelse mellan studier.	Inte dubbel blindad studie, EDSS rater maskerad. #3 visade inte signifikant effekt på medel (EDSS) progression. Kontrollgruppen hade oväntat liten progression

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen (KI)	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
D1- T2 lesionsvolym 0-24 mån.	N=223 (#2)	#2: -13,3% I: -18,2% (-35,7-5,3), p=NS	#2: -9,8- -21,2=11,4%	P=0,01	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet.	Signifikanta effekter månad 12 och 24. Antalet utvärderingsbara patienter var reducerat månad 36 (p=NS). Inte dubbel blindad studie, EDSS rater maskerad
D2 – Andel patienter med Gd-förstärkta T1 lesioner	N=1191 (#3, #4)	#3: 27% #4: 34,2%	#3: 27-15,4=11,6% #4: 34,2-18,5=15,7%	#3: p<0,0001 #4: p<0,0001	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet.	Inte dubbel blindad studie, EDSS rater maskerad
E – Biverkningar	Se A						Infusionsrelaterade biverkningar >90%, Infektion Infektioner 66-77% Thyroideasjukdomar ca 20%

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Aktiv MS - Behandling med alemtuzumab (rad 15, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"alemtuzumab" [Supplementary Concept]
5.	FT	alemtuzumab OR lemtrada OR mabcambath OR campath
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.	MeSH	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
9.	FT	random*[tiab] OR random*[ot]
10.		8 OR 9
11.		7 Filters: Systematic Reviews, English; Danish; Norwegian; Swedish
12.		7 AND 10 (rct)
13.		7 AND in process[sb] Filters: English

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
in process= artiklar som publicerats och finns i PubMed men inte indexerats med MeSH-termer

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-14
Ämne: Aktiv MS - Behandling med alemtuzumab (rad 15, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees
4.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating

		next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis":ti,ab,kw or MS:ti in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
5.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or MS:ti in Other Reviews and Technology Assessments
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7.	FT	alemtuzumab or lemtrada or mabcambath or campath:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
8.	FT	alemtuzumab or lemtrada or mabcambath or campath in Other Reviews and Technology Assessments
9.		6 AND (7 OR 8)

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationens prioritet har ändrats från 3 till 8.

Rad: MS16
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med anti-CD20-antikroppar

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med anti-CD20-antikroppar till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på sjukdomsförloppet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser.

Läkemedelsbehandling med monoklonala antikroppar riktade mot ytproteinet CD20, så kallad anti-CD20 terapi, eliminerar B-lymfocyter långvarigt och används vid ett flertal autoimmuna sjukdomar med god effekt. Kunskapsunderlaget för rekommendationen i Socialstyrelsens riktlinjer om behandling med anti-CD 20 antikroppsläkemedel bygger på de läkemedel som har indikationen MS, okrelizumab som ges som intravenös infusion var sjätte månad, och ofatumumab som ges som subkutan injektion varje månad.

Därutöver har rituximab använts i Sverige under många år som behandling av MS och det finns en betydande klinisk erfarenhet av detta läkemedel. Den fria förskrivningsrätten innebär att rituximab kan ordineras utanför indikationen, men förskrivningen medför ett större ansvar för den enskilde läkaren.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger anti-CD20-terapi jämfört med interferon beta-1a

- 45 procents relativ riskreduktion (vecka 96) av den årliga skovfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag).

- 93–95 procents relativ (vecka 96) riskreduktion av det genomsnittliga antalet kontrastladdande lesioner synliga med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).
- 33 procents och 34 procents relativ riskreduktion (12 resp. 24 veckors varaktig försämring) i andel patienter med bestående funktionsnedsättning mätt med EDSS under 96 veckor (starkt vetenskapligt underlag).
- ingen bevisad effektskillnad på hjärnatrofi under en uppföljningstid på 96 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- ingen bevisad effektskillnad på livskvalitet mätt med instrumentet Short Form Health Survey (SF-36, fysisk komponent) under en uppföljningstid på 96 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid skovvis MS ger anti-CD20-terapi jämfört med teriflunomid

- 50–60 procents (30 månader) relativ riskreduktion av den årliga skovfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag).
- 94–98 procents (30 månader) relativ riskreduktion av det genomsnittliga antalet kontrastladdande lesioner synliga med magnetkamera (starkt vetenskapligt underlag).
- 27 procents (12 veckors varaktig försämring) och 33 procents (24 veckors varaktig försämring) relativ riskreduktion i andel patienter med bestående funktionsnedsättning mätt med EDSS under 24 månader (starkt vetenskapligt underlag).
- ingen bevisad effektskillnad avseende hjärnatrofiutveckling under en uppföljningstid på 1,6 år (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten av anti-CD20-behandling på skovfrekvens och antalet kontrastladdande lesioner synliga med magnetkamera (mått baserade på inflammatorisk sjukdomsaktivitet) bedöms vara kliniskt relevanta och i nivå med annan aktiv sjukdomsmodulerande behandling. Medelvärdet av EDSS på de patienter som utgjorde underlag för utvärdering av varaktig försämring i EDSS var strax under 3,0 [1, 2]. Givet den ordinalskala som EDSS utgör, där de lägre skalstegen oftast inte innebär någon påtaglig funktionsnedsättning i patientens vardag, kan den kliniska relevansen av en mindre förändring i dessa skalsteg diskuteras. Men eftersom en varaktig försämring i EDSS primärt speglar permanent funktionsnedsättning, det vill säga progression i MS sjukdomen, utgör även en mindre försämring i EDSS ett tecken på förlust av progressionskontroll och därmed en ökad risk för tilltagande funktionsnedsättning på sikt. Effekten av anti-CD20-behandling på varaktig försämring mätt med EDSS i synnerhet bestående försämring över 24 veckor, bedöms därför också som kliniskt relevant. Någon säker effekt av ca 2 års anti-CD20-behandling avseende utveckling av hjärnatrofi kan inte påvisas utifrån befintligt underlag. Sannolikt krävs det en betydligt längre behandlings- och uppföljningstid för att kunna utvärdera effekt av anti-CD20-behandling på hjärnatrofi vid skovvis MS.

För livskvalitet finns endast uppgift om den fysiska komponenten i SF-36 skattningsskala angivet i en studie och då utan bekräftande fynd för någon skillnad mellan okrelizumab och interferon beta-1a som resultat [1]. Det är vanligt att livskvalitet även studeras utifrån andra studiedesigns än RCT, men vi har i detta arbete inte utforskat det närmare.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

För okrelizumab rapporteras en högre andel infusionsrelaterade biverkningar i anslutning till de första infusionerna jämfört med interferon beta-1a [1, 3], vilket minskade med uppföljande infusioner. Flertalet av dessa var milda till måttliga. En patient fick en bronchospasm i samband med första infusionen av okrelizumab och utgick ur studien [1]. Även för ofatumumab rapporteras en högre andel injektionsrelaterade biverkningar i anslutning till den första injektionen jämfört med placebo, men även här var flertalet milda till måttliga [4]. Totalt två dödsfall finns rapporterade i behandlingsarmar med anti-CD20-terapi, ett dödsfall i systemisk inflammatoriskrespons syndrom (SIRS) (okrelizumab, dos 2000 mg) [3] och ett självmord (okrelizumab) [1]. Samtidigt rapporteras totalt tre dödsfall i aktiva kontrollarmar, ett fall av mekanisk ileus, ett självmord (interferon beta-1a) [1] och ett dödsfall i aortadissektion (teriflunomid) [2]). Andelen allvarliga biverkningar (SAE) var jämförbara mellan anti-CD20- armar och aktiva kontrollarmar samt placebo, liksom förekomsten av infektioner mellan anti-CD20-armar och aktiva kontrollarmar. Durationen av studierna (upp till ca 2 år) gör att biverkningsprofilen dock på längre sikt är mer svårbedömd.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier [1-4], varav alla är randomiserade kontrollerade studier som överlag bedöms vara av god metodkvalitet relaterat till de utfallsmått som undersökts. Två studier med totalt 1876 patienter med skovvis MS undersöker effekt av behandling med okrelizumab, med olika kontrollarmar i form av interferon beta-1a [1] och placebo [3]. Två studier med totalt 2114 patienter med skovvis MS (varav 108 med sekundärprogressiv MS med påvisad inflammatorisk aktivitet) undersöker effekt av behandling med ofatumumab, med olika kontrollarmar i form av teriflunomid [2] och placebo [4]. Två av studierna är fas II studier och i dessa förekommer doseringsregimer av okrelizumab respektive ofatumumab som inte överensstämmer med godkänd indikation [3, 4].

I merparten av studierna ingår patienter med en sjukdomsduration av MS som sträcker sig från knappt 5 år och upp till drygt 9,5 år i medeltal. I dessa studier är det också en större andel patienter som erhållit immunmodulerande MS behandling tidigare (från 27% upp till 78% där det finns angivet). En fas II-studie som studerat ofatumumab jämfört med placebo exkluderades på grund av hög risk för bias [5].

Hälsoekonomisk bedömning

Slutsatserna bygger på kunskapsunderlag av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Se bilaga med hälsoekonomiskt underlag för mer information.

- Okrelizumab ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med teriflunomid och dimetylfumarat.
- Okrelizumab ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad vid behandling av högaktiv multipel skleros jämfört med fingolimod.
- Det är svårt att dra säkra slutsatser gällande skillnader i effekt mellan okrelizumab och kladribin vid högaktiv multipel skleros men okrelizumab är förenat med högre behandlingskostnader än kladribin.
- Ofatumumab har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av icke-högaktiv multipel skleros jämfört med teriflunomid.
- Kostnaden för behandling med ofatumumab vid högaktiv multipel skleros understiger den för fingolimod.

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, studiedesign [ref]	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Årlig skovfrekvens	Effektmått B – Kontrastladdande (Gd) lesioner	Effektmått C – Bestående funktionsnedsättning	Effektmått D- Hjärnatrofi	Effektmått E- Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
Kappos, 2011 Fas II, RCT 48 v (kontrollarm upp till 24 v) [3]	RRMS (McDonald kriterier 2001),n=220, randomisering 1:1:1:1 Ålder 18-55 år, minst 2 skov senaste 3 åren varav minst 1 skov senaste året, EDSS1,0-6,0. Inflammatorisk aktiv MS med ≥ 6 T2 lesioner per MR-us eller 2 skov senaste året. Tidigare behandling, 59%.	K: IFN beta-1a im varje vecka (rater blinded) och placebo i 24 veckor I: Okrelizumab 300 mg eller 1000 mg iv dag 1 och 15. Vid vecka 24 (2nd cycle) gavs 1000 mg x 1 till 2000 mg gruppen, de övriga tre armarna fick vardera totalt 600 mg okrelizumab.	ARR, vecka 0-24 K: 0,64 (placebo), 0,36 (IFN) I: 0.13 (600mg), p=0,0005; 0,17 (2000mg) p=0.0014	Medelantal lesioner (vecka 12, 16, 20, 24) K: 5.5 (placebo), 6.9 (IFN) I: 0.6 (600 mg), 0.2 (2000 mg), båda p<0.0001 Medelantal nya lesioner (vecka 4, 8 12, 16, 20 och 24) K: 6,6 (placebo), 7,2 (IFN) I: 0,8 (600 mg), 0,8 (2000 mg), båda p<0,0001				SAE vecka 0-24 4% (placebo), 4% (IFN), 2% (600mg), 6% inkl ett dödsfall (2000mg), kvinna som i efterförloppet av ett bistick utvecklade systemiskt inflammatoriskt responsyndrom (SIRS)och organsvikt. AE som orsak till behandlingsavbrott vecka 0-24 0% (placebo), 2% (IFN), 4% (600 mg), 2% (2000 mg)	Medelhög risk för bias, gynnar OCR, eftersom IFN-arm ej blindad. Placebokontroll/IFN kontroll bara upp till 24 v (6 mån).
Hauser, 2017 Fas III, RCT, 96 v, (OPERA 1och 2) [1]	RRMS (McDonald kriterier 2010), n=821 (OPERA 1), n=835 (OPERA 2). Totalt n=1656, randomisering 1:1. Ålder 18-55 år, minst 2 skov senaste 2 åren eller 1 skov senaste året, EDSS medel	K: IFN beta-1a sc tre gånger/vecka I: Okrelizumab 300 mg iv dag 1 och dag 15 och sedan 600 mg var 24:e vecka.	ARR, vecka 0-96 OPERA 1 K: 0,29 I: 0,16 OPERA 2 K: 0,29 I: 0,16 p<0,001 för båda	Medelantal lesioner per undersökning över 96 veckor OPERA 1 K: 0,29 I: 0,02, Rate ratio 0,06, p<0,001 OPERA 2 K: 0,42 I: 0,02,	Andel varaktigt försämrade i EDSS under en period på 12 respektive 24 veckor OPERA 1 K: 12,2% (12v) 9,5% (24v) I: 7,6% (12v), 5,9% (24v) Hazard ratio 0,57 (CI 0,37-0,90)	Medelförändring i hjärnvolym mellan vecka 24-96 OPERA 1 K: -0,74% (CI -0,83- -0,65) I: -0,57% (CI -0,66—0,49)	Medelförändring i SF-36 (fysisk komponent) mellan K och I (vecka 0-96): 0,69 (CI -0,41-1,80), p=0,22 (OPERA 1) och 1,16 (0,05 -2,27), p=0,04	SAE: OPERA 1 K: 7,8% I: 6,9% OPERA 2 K: 9,6% I: 7,0% Tre döda; en patient i okrelizumab-armen (självmord) och två döda i IFN-armen (mekanisk ileus samt självmord)	Låg risk för bias

	2,75-2,86. Tidigare behandling, 27% (senaste 2 åren): majoriteten interferon eller glatiramer acetat.			Risk ratio 0,05 (Opera 2), p<0,001	p=0,01 (12v), 0,57 (CI 0,34-0,95), p=0,03 (24v) OPERA 2 K: 15,1% (12v)11,5% (24v) I: 10,6% (12v), 7,9% (24v) Hazard ratio 0,63 (CI 0,42-0,92), p=0,02 (12v), 0,63 (CI 0,40-0,98), p=0,04 (24v) Pooled trials K: 13,6% (12v)10,5% (24v) I: 9,1% (12v)6,9% (24v), Hazard ratio 0,60 (CI 0,45-0,81) p<0,001 (12v), 0,60 (CI 0,43-0,84), p=0,003 (24v)	Skillnad i hjärnvolymsförlust mellan K och I: 22,8%, p=0,004 OPERA 2 K: -0,75% (CI -0,85—0,65)I: -0,64% (CI -0,73- -0,54), skillnad i hjärnvolymsförlust mellan K och I: 14,9%, p=0,09	(OPERA 2) Sammantaget ej bekräftande fynd för någon skillnad enligt statistisk modell.		
Bar-Or, 2018 Fas II, RCT, 24 v (kontrollarm upp till 12 v) (MIRROR) [4]	RRMS (McDonald kriterier 2010), n=232 randomisering 2:1:1:1:2 Ålder 18-55 år, minst 1 skov senaste året eller 2 skov senaste 2 åren eller minst 1 skov senaste 2 åren och GD+ lesion på MR-us senaste året, EDSS 0-5,5. Ingen uppgift avseende andel pati-	K: placebo I: Ofatumumab sc 3, 30 eller 60 mg var 12:e vecka, 60 mg var 4:e vecka	Andel patienter med skov vecka 0-2 K: 13% I: 6% (3mg), 13% (30mg), 12% (60mg), 11% (60mg var 4:e vecka) p mellan 0,5-1,0	Medelantal lesioner per undersökning (vecka 4, 8, 12): K: 1,43 I: 0,45 (3mg), 0,80 (30 mg), 0,73 (60mg/12 v), 0,46 (60 mg/4 v). Medelantal nya lesioner per undersökning-vecka 0-12: K 0,99 I 0,35 (för				SAE: K: 0% I: 0% (3 mg), 0% (30mg), 3% (60mg), 6% (60 mg var 4:e vecka)	Låg risk för bias Ej angivit ARR. Kort uppföljningstid med placebo, dosregim utanför indikation och resultatet har ej tagits med i sammanvägningen i nedan tabell.

	enter med tidigare behandling.			alla dosregimer), Risk ratio 0,35, p=0,001					
Hauser, 2020 Fas III, RCT, upp till 30 månader, medianuppföljningstid 1,6 år. (ASCLEPIOS 1 och 2) [2]	RRMS (McDonald kriterier 2010), n=927 (ASCLEIPOS 1) n=955 (ASCLEIPOS 2) Totalt n=1882 varav 108 med sekundärprogressiv MS med påvisad inflammatorisk aktivitet. Randomisering 1:1 Ålder 18-55 år, minst 1 skov senaste året eller 2 skov senaste 2 åren eller minst 1 GD+ lesion på MR-us senaste året. Tidigare behandling, 40 %: Majoriteten interferon, glatiramer acetet eller dimetyl fumarat.	K: Teriflunomid 14 mg po 1x1 I: Ofatumumab 20 mg sc laddningsdos dag 1, 7 och 14 därefter 20 mg var 4:e vecka.	ARR, ASCLEPIOS 1 K: 0,22 I: 0,11 ASCLEPIOS 2 K: 0,25 I: 0,10 p<0,001 för båda	Medelantal lesioner per undersökning ASCLEPIOS 1 K: 0,45 I: 0,01 ASCLEPIOS 2 K: 0,51 I: 0,03 p<0,001 för båda	Andel varaktigt försämrade i EDSS under en period på 3 respektive 6 månader (mätt 24 mån efter start) ASCLEPIOS 1 K:15,4% (3 mån), 13,0% (6 mån) I: 11,3% (3 mån), 8,2% (6 mån) Hazard ratio 0,65 (CI 0,45-0,96) (3 mån) 0,61 (0,40-0,93) (6 mån) ASCLEPIOS 2 K:14,60% (3 mån) 10,9% (6 mån) I:10,5% (3 mån) 8,0% (6 mån) Hazard ratio 0,66 (CI 0,45-0,97) (3 mån) 0,76 (CI 0,49-1,17) (6 mån) (Pooled trials K: 15% (3 mån) 12% (6 mån) I: 10,9% (3 mån) 8,1% (6 mån) Hazard ratio 0,66 (CI 0,50-0,86), p=0,002 (3 mån) 0,68 (CI 0,50-0,92), p=0,01 (6 mån)	Årlig förändring i hjärnvolym ASCLEPIOS 1 K: -0,35% (CI -0,41- -0,29) I: -0,28% (CI -0,34- -0,22), p=0,12 ASCLEPIOS 2 K: -0,35% (CI-0,42- -0,29) I: -0,29% (CI -0,35- -0,23 p=0,13		SAE: ASCLEPIOS 1 K: 8,2% I: 10,3% ASCLEPIOS 2 K: 7,6% I: 7,9% En död i teriflunomidarmen (aorta dissektion)	Låg risk för bias

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [ref]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk, [ref]	Relativ riskreduktion	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Effektmått A – Årlig skovfrekvens (ARR)	3758 (3 RCT), [1-3]	0,64 (v24) interferon beta-1a 0,29 (96v) interferon beta-1a	0,51 okrelizumab [3] 0,13 okrelizumab [1]	80% 45%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
		0,22 och 0,25 (1,6 år) teriflunomid	0,11 och 0,15 ofatumumab [2]	50% och 60%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
Effektmått B – kontrastladdande (Gd) lesioner på MR (medelantal)	5047 (3 RCT) [1-3]	5,5 och 6,6 (v24) interferon Beta-1a 0,29 och 0,42 (v96) interferon Beta-1a	4,9 och 5,8 okrelizumab [3] 0,27 och 0,40 okrelizumab [1]	89% och 88% 93% och 95%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
		0,45 och 0,51 (1,6 år) teriflunomid	0,44 och 0,48 ofatumumab [2]	98% och 94%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
Effektmått C – Andel med bestående funktionsnedsättning	4832 (2 RCT) [1, 2]	13,6% (12v)10,5% (24v) mätt vid 96v) interferon Beta-1a	4,5% och 3,6% okrelizumab [1]	33% och 34%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
		15% (3 mån)12% (6 mån) mätt vid 24 mån teriflunomid	4,1% och 3,9% ofatumumab [2]	27% och 33%	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
Effektmått D - Hjärnatrofi	4632 (2 RCT) [1, 2]	-0,74% och -0,75% (v24-v96) interferon Beta-1a	0,17 och 0,11 okrelizumab [1]	23% och 15% (ej statistiskt signifikant)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i överensstämmelse mellan studier och brister i precision	
		-0,35% och -0,35% (vid 24 mån) teriflunomid	-0,35% och -0,35% (vid 24 mån) ofatumumab [2]	20% (ej statistiskt signifikant) och 17% (ej statistiskt signifikant)	Starkt vetenskapligt underlag ++++		
Effektmått E – Livskvalitet (SF-36, fysisk komponent)	1656 (1 RCT) [1]	-0,66 och -0,83 (96 v) interferon Beta-1a	0,69 och 1,16 okrelizumab [1]		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överensstämmelse mellan OPERA I och II, effektbias och brister i precision.	Sammantaget ingen bevisad skillnad. Effektskillnad kan underskattas mot bakgrund av studiedesign eftersom både intervention- och jämförelsegrupp erhållit regelbundna s.c. injektioner vilket i sig skulle kunna påverka utfallsmåttet

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken sjukdomsmodulerande effekt har interferon beta vid skovvis förlöpande MS eller jämfört med placebo eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Vuxna, skovvis MS
  - Intervention/åtgärd: Behandling med anti CD20
- Kontrollgrupp: Placebo eller aktiv komparator
- Utfallsmått:
    - Frånvaro av bestående progression (EDSS). Motsvarar konfirmerad försämring (CDP/CW/SDP).
    - Årlig skovfrekvens (ARR)
    - Frånvaro av MRI Gd+ T1 lesioner
    - Ändrad hjärnvolym, median
    - Biverkningar
    - Livskvalitet (mätt med validerat mätinstrument)
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2015 och framåt, engelska, nordiska språk, on-label

Litteratursökning

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-11-08

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	379
Artiklar som lästes i fulltext	14
Artiklar som kvalitetsgranskades	1 SÖ, 7 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	4 RCT

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-11-08
Ämne: Aktiv MS – Behandling med anti-cd20 antikroppar (MS16)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	934
2.	FT/TI, AB, KW	("relapsing-remitting multiple sclerosis" OR RRMS):ti,ab,kw OR ("Multiple sclerosis" OR MS):ti	9727
3.		1 OR 2	9800
4.	FT/TI, AB, KW	("clinically isolated syndrome" OR "clinical isolated syndrome" OR "first acute clinical demyelinating event" OR "first demyelinating event" OR "first clinical event"):ti,ab,kw	249
5.		3 OR 4	9905
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies] this term only OR MeSH descriptor: [Antigens, CD20] explode all trees OR MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	3060

7.	FT/TI, AB, KW	("CD20 antigen*" OR ofatumumab OR okrelizumab OR rituximab OR "anti CD20" OR CD20 OR ublituximab):ti,ab,kw OR (antibod*):ti	10719
8.		6 OR 7	12241
9.		5 AND 8 Publication date 2015-01-01	**CDSR 1** **Central 237**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-12-10
Ämne: Aktiv MS – Behandling med anti-cd20 antikroppar (MS16)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]	6,438
2.	FT/TI, AB, TW	Multiple sclerosis[ti] OR MS[ti] OR relapsing-remitting multiple sclerosis[tiab] OR relapsing-remitting multiple sclerosis[tw] OR RRMS[tiab] OR RRMS[tw]	93,179
3.		1 OR 2	94,070
4.	FT/TI, AB, TW	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[tw] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tw] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[tw] OR first demyelinating event[tw] OR first clinical event[tw]	1,714
5.		3 OR 4	94,511
6.	MesH	"Antibodies"[Majr] OR "Antigens, CD20"[Mesh] OR "Rituximab"[Mesh] OR "ofatumumab" [Supplementary Concept] OR "okrelizumab" [Supplementary Concept] OR "ublituximab" [Supplementary Concept]	442,666
7.	FT/TI, AB, TW	CD20 antigen*[tiab] OR CD20 antigen*[tw] OR ofatumumab[tiab] OR ofatumumab[tw] OR okrelizumab[tiab] OR okrelizumab[tw] OR rituximab[tiab] OR rituximab[tw] OR anti CD20[tiab] OR anti CD20[tw] OR antibod*[tiab] OR ublituximab[tiab] OR ublituximab[tw] OR antibod*[tw]	1,222,252
8.		6 OR 7	1,306,732
9.		5 AND 8 AND Publication date from 2015 - Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	2,814
10.		9 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**83**

11.	9 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	**69**
12.	9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**35**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term . **) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-27
Ämne: Aktiv MS – Behandling med anti-cd20 antikroppar (rad MS 16)
Uppdaterad sökning: 2016-03-17

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	relapsing-remitting multiple sclerosis[tiab] OR relapsing-remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[tiab] OR RRMS[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Antigens, CD20"[Mesh] OR "ofatumumab" [Supplementary Concept] OR "okrelizumab" [Supplementary Concept] OR "rituximab" [Supplementary Concept]
5.	FT	CD20 antigen*[tiab] OR CD20 antigen*[ot] OR ofatumumab[tiab] OR ofatumumab[ot] OR okrelizumab[tiab] OR okrelizumab[ot] OR rituximab[tiab] OR rituximab[ot] OR Mabthera[tiab] OR Mabthera[ot] OR anti CD20[tiab] OR anti CD20[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish

Referenser

1. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376(3):221-34.
2. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020; 383(6):546-57.
3. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011; 378(9805):1779-87.
4. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Neurology. 2018; 90(20):e1805-e14.

5. Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV, Kurosawa T, Tsumiyama I, Willi R, et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. Mult Scler. 2021:13524585211055934.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats. Ny rekommendation.

Rad: MS17
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med hematopoetisk stamcells-transplantation (HSCT)

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en mycket stor och långvarig effekt på sjukdomsförloppet.
Kommentar: Åtgärden kräver särskild kompetens med individuell bedömning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser HSCT, hematopoetisk stamscellstransplantation (blodstamcellstransplantation, ”benmärgstransplantation”) har använts för behandling av i första hand maligna blodsjukdomar sedan ett halvt sekel. Sedan 1996 har metoden utnyttjats för behandling av aggressiv autoimmun sjukdom (AID), där den dominerande diagnosen varit MS [1]. Den första autologa HSCT gjordes i Sverige år 2004.

Vid HSCT elimineras först patientensimmunsystem, och därmed den felprogrammering som gett upphov till AID, med cytostatika – så kallad konditionering. Därefter återinförs blodstamceller för att återetablera ett immunsystem som ger infektionsskydd. Sedan sommaren 2014 är cyklofosfamid och ATG konditioneringsmetod vid behandling av MS i Sverige [Hans Hägglund, hematologsektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala; personligt meddelande].

Behandlingen utgör en engångsinsats, vilket står i skarp kontrast till de flesta sjukdomsdämpande behandlingar vid MS som pågår under flera år. Ett undantag från detta utgörs av patienter som behandlas med alemtuzumab. Initialt behandlades patienter med progressiv MS, varvid man noterade en viss men modest uppbromsning av sjukdomsprogressen. Sedan ett decennium tillbaka står det klart att behandlingen har effekt i inflammatorisk fas av MS, det vill säga i första hand vid skovvis MS (relapsing-remitting MS, RRMS) [2, 3].

Under det senaste decenniet har det också framstått allt tydligare, att behandlingseffekten inte enbart utgörs av en kraftfull tillfällig eliminering av

autoreaktiva celler utan även en omställning av immunsystemet som består under lång tid, med bortfall av autoreaktivitet och återställning av tolerans för den egna vävnaden [4-11]. Denna ”resetting” av immunsystemet är emellertid inte garanterad, vilket illustreras av att flertalet publicerade patientserier också innefattar fåtaliga återfall i inflammatorisk sjukdomsaktivitet (skov eller nya lesioner vid MR-undersökning).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid skovvis MS ger behandling med (autolog) HSCT

- 95 procents medelreduktion av antal skov (begränsat vetenskapligt underlag)
- skovfrihet hos i genomsnitt 81 procent av patienterna (begränsat vetenskapligt underlag)
- progressfrihet hos i genomsnitt 71 procent av patienterna (begränsat vetenskapligt underlag)
- frihet från nya MR-lesioner och Gd-laddade lesioner hos i genomsnitt 89 procent (begränsat vetenskapligt underlag)
- reducerad MR-aktivitet (begränsat vetenskapligt underlag).
- total frihet från sjukdomsaktivitet (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma reduktionen av funktionsnedsättningen utryckt som EDSS-nivå.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandingsrelaterad dödlighet, treatment-related mortality, TRM

Efter konditioneringsfasens cytostatikabehandling uppkommer en grav leuko- och lymfopeni (den sistnämnda är avsikten med behandlingen), och vid högintensiv behandling grav pancytopeni, som kräver blodtransfusion. Vid lågintensiv behandling, som är på väg att bli den dominerande behandlingen, krävs ibland ingen blodtransfusion. Leukopenin medför risk för allvarliga, ibland livshotande infektioner, vilket utgjort det främsta hindret för bredare utnyttjande av HSCT vid MS.

I en första retrospektiv europeisk resultatsammanställning [12] över 85 patienter, var den behandlingsrelaterade dödligheten (TRM) 8 procent (7 patienter). I en översikt från europeiska benmärgstransplantationsregistret EBMT [13] noterades 5,3 procent TRM (9 fall av 169 utvärderingsbara patienter) - samtliga dessa dödsfall inträffade före år 2000.

En sameuropeisk översikt över 12 års erfarenheter (1995–2007) av HSCT [1] rapporterar 3,7 procent TRM vid MS (MS har lägst TRM jämfört med ett antal olika AID). Översikten visar också att frihet från TRM korrelerade signifikant med ”center’s experience”.

Studierna som inkluderats i granskningen rapporterar 1,3 procent TRM (9 fall bland de 676 patienter som kommer från kohorter som inte överlappar medvarandra) [14-31].

Risken för TRM har alltså successivt minskat med ökad lokal och global erfarenhet. Detta understryks ytterligare av att TRM är 0 i de fem rapporter

som publicerades 2014–2015 och som omfattar 325 patienter [14, 16, 17, 24, 27].

För lågintensiv konditionering med cyklofosfamid och ATG finns i den systematiska litteraturssökningen inga fall av TRM.

Utveckling av annan AID efter HSCT

En paradoxal effekt av HSCT vid AID är risken för utveckling av oberoende AID. En översikt från EBMT-registret visar en total risk på nära 10 procent inom 4 år efter HSCT [32]. Risken var störst vid behandling av SLE och lägre vid MS. Vanligaste sekundär-AID var tyreoideasjukdom, som stod för hälften av fallen.

En rapport från ett enskilt center (Chicago) beskriver en risk på 3,9 procent (6 fall bland 155 patienter som behandlades för olika former av AID) [33]. Risken var signifikant förknippad med att alemtuzumab, istället för ATG, utnyttjades vid konditioneringen. Risken för sekundär-AID är 16 – 23 procent (tyreoideasjukdom) respektive 13 procent (ITP) vid behandling med alemtuzumab [34-36].

Känslighet för virusinfektioner månaderna efter HSCT

Ökad mottaglighet för infektioner med Epstein-Barr-virus, CMV och varicella-zostervirus föreligger [37]; de båda förstnämnda föranleder vanligtvis 3 respektive 6 månaders profylaktisk behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

Sökningarna gav totalt 291 träffar, varav 262 unika. Ytterligare 5 studier som hade publicerats före 2005 lades till, liksom, 5 studier som publicerades efter genomförd sökning och 4 studier som påträffades i referenslistor.

I granskningen ingick en systematisk översikt som dock exkluderades eftersom den endast täcker studier från 2003–2006 och därmed nästan bara omfattar behandling vid progressiv MS. En mycket liten RCT samt 21 fall- eller kohortstudier bedömdes som relevanta för frågeställningen och inkluderades i underlaget (se tabell 1).

RCT:n [14] planerades som en fas III-studie med EDSS-utveckling som primärt effektmått men på grund av rekryteringssvårigheter ändrades den till en fas II-studie med primärt effektmått magnetkamera-utveckling, det vill säga ett surrogatmått. HSCT jämfördes med mitoxantron [38] och effekten var under 4 års observation starkt signifikant, p = 0,00016, till förmån för HSCT. Endast ett par av patientserierna är nationsövergripande [16, 23].

Studierna eller rapporterna är sinsemellan i huvudsak likartade vad gäller effektmått, men sättet att presentera effektmåttet varierar, vilket för några effektmått omöjliggör en sammanfattning. En mycket viktig skillnad mellan rapporterna är patienturvalet, där tidiga studier dominerades av patienter med progressiv MS (SPMS och PPMS – i det följande sammanfattade som PrMS). Rapporter från och med 2009 domineras i större utsträckning av RRMS-patienter, vilket radikalt förändrat utfallet. I följande sammanställning påpekas effektmått (C och F+G) där den skillnaden blir relevant för utvärderingen.

Tre av rapporterna, samtliga publicerade under senaste halvåret, har även utvärderat livskvalitet (”health-related quality of life”, HRQoL). Två studier [17, 27] har utnyttjat verktyget SF-36, och en [24] MSIS-29. I alla tre fallen

blev utfallet med god marginal över de nivåer som betraktas som meningsfulla efter valideringar.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Den stora bristen är avsaknaden av randomiserade kontrollerade studier som jämför HSCT mot ett lämpligt jämförelsealternativ. Minst en sådan studie pågår, Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant Trial MIST, Clinical Trials no. NCT00273364.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Farge, D, Labopin, M, Tyndall, A, Fassas, A, Mancardi, GL, Van Laar, J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. Haematologica. 2010; 95(2):284-92.
2. Burt, RK, Cohen, B, Rose, J, Petersen, F, Oyama, Y, Stefoski, D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. Archives of neurology. 2005; 62(6):860-4.
3. Fassas, A, Mancardi, GL. Autologous hemopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: is it worthwile? Autoimmunity. 2008; 41(8):601-10.
4. Atkins, HL, Muraro, PA, van Laar, JM, Pavletic, SZ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease--is it now ready for prime time? Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(1 Suppl):S177-83.
5. Muraro, PA, Douek, DC, Packer, A, Chung, K, Guenaga, FJ, Cassiani-Ingoni, R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. The Journal of experimental medicine. 2005; 201(5):805-16.
6. Muraro, PA, Abrahamsson, SV. Resetting autoimmunity in the nervous system: The role of hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Investig Drugs. 2010; 11(11):1265-75.
7. Gosselin, D, Rivest, S. Immune mechanisms underlying the beneficial effects of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2011; 8(4):643-9.
8. Darlington, PJ, Touil, T, Doucet, JS, Gaucher, D, Zeidan, J, Gauchat, D, et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. Annals of neurology. 2013; 73(3):341-54.
9. Abrahamsson, SV, Angelini, DF, Dubinsky, AN, Morel, E, Oh, U, Jones, JL, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology. 2013; 136(Pt 9):2888-903.
10. Burman, J, Fransson, M, Totterman, TH, Fagius, J, Mangsbo, SM, Loskog, AS. T-cell responses after haematopoietic stem cell

transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. Immunology. 2013; 140(2):211-9.
11. Muraro, PA, Robins, H, Malhotra, S, Howell, M, Phippard, D, Desmarais, C, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. J Clin Invest. 2014; 124(3):1168-72.
12. Fassas, A, Passweg, JR, Anagnostopoulos, A, Kazis, A, Kozak, T, Havrdova, E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. Journal of neurology. 2002; 249(8):1088-97.
13. Saccardi, R, Kozak, T, Bocelli-Tyndall, C, Fassas, A, Kazis, A, Havrdova, E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. Multiple sclerosis. 2006; 12(6):814-23.
14. Mancardi, GL, Sormani, MP, Gualandi, F, Saiz, A, Carreras, E, Merelli, E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology. 2015; 84(10):981-8.
15. Bowen, JD, Kraft, GH, Wundes, A, Guan, Q, Maravilla, KR, Gooley, TA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(7):946-51.
16. Burman, J, Iacobaeus, E, Svenningsson, A, Lycke, J, Gunnarsson, M, Nilsson, P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014; 85(10):1116-21.
17. Burt, RK, Balabanov, R, Han, X, Sharrack, B, Morgan, A, Quigley, K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Jama. 2015; 313(3):275-84.
18. Burt, RK, Cohen, BA, Russell, E, Spero, K, Joshi, A, Oyama, Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. Blood. 2003; 102(7):2373-8.
19. Chen, B, Zhou, M, Ouyang, J, Zhou, R, Xu, J, Zhang, Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. Neurol Sci. 2012; 33(4):881-6.
20. Fassas, A, Kimiskidis, VK, Sakellari, I, Kapinas, K, Anagnostopoulos, A, Tsimourtou, V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. Neurology. 2011; 76(12):1066-70.
21. Krasulova, E, Trneny, M, Kozak, T, Vackova, B, Pohlreich, D, Kemlink, D, et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. Multiple sclerosis. 2010; 16(6):685-93.
22. Krishnan, C, Kaplin, AI, Brodsky, RA, Drachman, DB, Jones, RJ, Pham, DL, et al. Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis. Archives of neurology. 2008; 65(8):1044-51.
23. Mancardi, GL, Sormani, MP, Di Gioia, M, Vuolo, L, Gualandi, F, Amato, MP, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation

with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. Multiple sclerosis. 2012; 18(6):835-42.
24. Nash, RA, Hutton, GJ, Racke, MK, Popat, U, Devine, SM, Griffith, LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. JAMA neurology. 2015; 72(2):159-69.
25. Saiz, A, Blanco, Y, Carreras, E, Berenguer, J, Rovira, M, Pujol, T, et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. Neurology. 2004; 62(2):282-4.
26. Samijn, JP, te Boekhorst, PA, Mondria, T, van Doorn, PA, Flach, HZ, van der Meche, FG, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006; 77(1):46-50.
27. Shevchenko, JL, Kuznetsov, AN, Ionova, TI, Melnichenko, VY, Fedorenko, DA, Kurbatova, KA, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. Ann Hematol. 2015; 94(7):1149-57.
28. Xu, J, Ji, BX, Su, L, Dong, HQ, Sun, WL, Wan, SG, et al. Clinical outcome of autologous peripheral blood stem cell transplantation in opticospinal and conventional forms of secondary progressive multiple sclerosis in a Chinese population. Ann Hematol. 2011; 90(3):343-8.
29. Gladstone, DE, Zamkoff, KW, Krupp, L, Peyster, R, Sibony, P, Christodoulou, C, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. Archives of neurology. 2006; 63(10):1388-93.
30. Hamerschlak, N, Rodrigues, M, Moraes, DA, Oliveira, MC, Stracieri, AB, Pieroni, F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(2):239-48.
31. Loh, SM, Ratnagopal, P, Tan, HC, Goh, YT, Koh, BC, Koh, LP, et al. Successful autologous hematopoietic stem cell transplantations for severe multiple sclerosis with fludarabine and cyclophosphamide conditioning. Int J Hematol. 2006; 83(4):368-9.
32. Daikeler, T, Labopin, M, Di Gioia, M, Abinun, M, Alexander, T, Miniati, I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. Blood. 2011; 118(6):1693-8.
33. Loh, Y, Oyama, Y, Statkute, L, Quigley, K, Yaung, K, Gonda, E, et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. Blood. 2007; 109(6):2643-548.
34. Cohen, JA, Coles, AJ, Arnold, DL, Confavreux, C, Fox, EJ, Hartung, HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1819-28.
35. Coles, AJ, Twyman, CL, Arnold, DL, Cohen, JA, Confavreux, C, Fox, EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1829-39.

36. Investigators, CT, Coles, AJ, Compston, DA, Selmaj, KW, Lake, SL, Moran, S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2008; 359(17):1786-801.
37. Atkins, HL, Freedman, MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. Neurotherapeutics. 2013; 10(1):68-76.
38. Hartung, HP, Gonsette, R, Konig, N, Kwiecinski, H, Guseo, A, Morrissey, SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002; 360(9350):2018-25.
39. M.S. Freedman, HLA, D.L. Arnold, A. Bar-Or on behalf of the Canadian BMT Study Group. Immune ablation and autologous stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: interim 5-year report. 23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) & 12th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS)11102007 - 14102007. 2007.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Jmf-period / beh	Median/mean uppföljning	Effektmått A – Skovred	Effektmått B – Skovfrihet	Effektmått C – Progressfrihet
[14]	ManCASTIMS 2015, Avsikten var fas III, endpoint confirmed EDSS change; omöjl rekrytera pat; ändrad t fas II; effektmått i stället nya MR o Gd-MR.	RCT	21 7 RR, 7 SP m skov, 6 SP, 1PRMS	BEAM 9	Mitox 12	4 år studietid	ARR 0,19 vs 0,6; p=0,026	NR	NR
[17]	Burt 2015	Kohort	151 (145) 118 RR 27 SP	Cy-fo	Baseline	2 / 2,5 år	NR	5 år 80%	5 år 87%
[27]	Shevchenko 2015	Kohort	99 43 RR, 53 SP/PP, 3 PR	BEAM o "mini-BEAM"	Baseline	4 år / subgrp 62 mån; men oklart, "Several lost 12-36 mo"	NR	"Eventfri" RR 83%, PrMS 76%	8 år tot 83%; RR 87 % PrMS 79 %
[24]	Nash 2014	Kohort	24 Alla RRMS	BEAM	Baseline	3,5 år / NR	NR	3 år 86%	3 år 91%
[16]	Burman 2014	Kohort	48 (41) 34 RR, 7 SP	BEAM /Cy-fo	Baseline	NR /4 år	5år >99%	5 år 87%	5 år 85%
[19]	Chen 2012	Kohort	25 3 RRMS, 19 SP, 1 PP, 2 PR	BEAM	Baseline	NR / 5 år	NR	NR	6 år 65%
[23]	Mancardi 2012	Kohort	74 33 RR, 41 SP (några m skov o Gd-laddn)	BEAM	Baseline		Reduktion; detaljer NR	5 år 85%	5 år 66% 87 % om Gd+ vid baseline; 46% om ej
[15]	Bowen 2012	Kohort	26 /20/18 18 neurol uppföljn, 20 survival 1 RR, 17 SP, 8 PP EDSS 7,0 (5,0-8,0)	TBI + Cy-fo	Baseline	4 år	NR; 1 skov totalt	NR	Oklart 11/26= 42 %?
[20]	Fassas 2011	Kohort	35 4 RR, 19 SP, 11 PP, 1 PR	Flera	Baseline	11 år / NR	NR	NR	15 år 44 % RR, 10 % SP, s:a 25 %

#	Författare, år	Studiedesign		Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Jmf-period / beh	Median/mean uppföljning	Effektmått A – Skovred	Effektmått B – Skovfrihet	Effektmått C – Progressfrihet
				(tot 12 "MR-aktiva").						
[28]	Xu 2011		Kohort	36 (35) RR/SP 21/16? se kommentar	BEAM ej ATG Purg 28/36	Baseline	NR / 4 år	NR	7år 63%	7år 83%
[21]	Krasulova 2010		Kohort	26 11 RR, 15 SP; ARR för RRMS median 2; EDSS alla median 6,0.	BEAM, ej ATG Purging 13/26	Baseline	5,5 år / NR	100% Median ARR 2 vs 0; p=0,045	100% NR - men bör vara 100%?	3år 71 % 6 år 29 % Ovan alla; subgr RRMS 10/11, 91%
[22]	Krishnan 2008		Kohort	9 RRMS Alla RRMS	Cy-fo EJ HSCT	Baseline	2 år (en pat 18 mån) Kort uppföljn-tid, annars adekvat rapport	2 år 99 %	2år 6/7 pat; 86 %	2år 100%
[29]	Gladstone 06		Kohort	13 (12) 6 RR 7 SP	Cy-fo EJ HSCT	Baseline	15 mån / NR (6-24 mån) Kort uppföljn-tid, annars adekvat rapport	ARR 50 %; 2 vs 1 skov!	Irrelev	15 m 92% dvs 11/12
[26]	Samijn 2006		Kohort	14 SPMS; 10/14 dock skov, ARR 1,4; EDSS median 6,0	Cy-fo + TBI	Baseline	3 år / NR	86% Skov-% beräkn av mig från tabell 1 o 2	64% av samtl; 50% av dem med skov pre-HSCT	3 år 36%
[25]	Saiz 2004		Kohort	14 5 RR, 9 SP men alla skov, ARR 3,4	Carm + Cy-fo	Baseline	3 år / NR	93% Skovresult beräkn av mig fr tab; ARR post-HSCT 0,24;	71% 10/14 skovfria	3 år 86%
[18]	Burt 2003		Kohort	21 1 RR, 14 SP, 6 PR; mean EDSS 6,4;	Cy-fo + TBI	Baseline	NR / 2,6 och 1,0 år	NR	100%	24%
[39]	Freedman 2007 Endast Abstr ECTRIMS		Kohort = som ovan	15 RR SP PP ??	Busulf + Cyklofo	Baseline	3 år (35 mån) / NR	NR	100%	84 % (21/25)

#	Författare, år	Studiedesign		Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Jmf-period / beh	Median/mean uppföljning	Effektmått A – Skovred	Effektmått B – Skovfrihet	Effektmått C – Progressfrihet
	2007 - håller därmed inte för granskning. Men starkt entydiga resultat. Anm-värt att rapport inte finns - en "inside info" kan vara på väg. TRM viktig (om sann!)									

#	Författare, år	Effektmått D – MR-fri	Effektmått E – MR-reduktion	Effektmått F – EDSS-minsk 1	Effektmått G – EDSS-minsk 2	Effektmått H – Tot sjd-fri %	Biverkn	TRM
[14]	MancASTIMS 2015, Avsikten var fas III, endpoint confirmed EDSS change; omöjl rekrytera pat; ändrad t fas II; effektmått i stället nya MR o Gd-MR.	100% vs 44% MR-jmf innebär att kvoten nya MR-lesioner HSCT vs MTX var 0,21, dvs 5-faldigt flera nya lesioner i MTX-gruppen; MR-maskinfel gav baselineförluster	Ratio 0,21, p=0,00016	Ökn 57 vs 48 %; mtx bättre ej sign	0	NR	Trad; livshot 2	0
[17]	Burt 2015	NR	Gd+ 2 år 98%	1 år 1,0 <.001	2 år 1,0 <.001	5 år 68 %	Trad; livshot 0	0
[27]	Shevchenko 2015	Rörigt	NR	47 % (30/64 pt) >0,5 4 år	Med-tid till progr RR 58 må, PrMS 24 mån	4 år 80 %	Trad; livshot 0	0
[24]	Nash 2014	3 år 100 %	3år T2 slight; men sign	3 år 0,5 st, p=0,007		3 år 78 %	Trad, livshot 0 (TRM: 1 livshot vid mob, ej HSCT)	0
[16]	Burman 2014	5 år 77 %	NR	0,75 alla pat	1,5 RRMS-pat	5 år 68 %	Trad, livshot 1	0
[19]	Chen 2012	NR	IA - red ny/Gd	10 pt mean 3,1	Övr = el sämre	NR		0
[23]	Mancardi 2012	2 år 96%, 43/45 pat Gd+frihet	Mean 4,4 Gd+ vs ~ 0; >99 % NR; beräkn av mig	0,5-1 steg: 1 år 46 % >7 år 27 % subgrp lång uppföljn	ÖKN 0,5 - 1stg 56% > 7 år, samma subgrupp (n=18)	NR	Trad	2 (när ?) 1 <2007; Gualandi

#	Författare, år	Effektmått D – MR-fri	Effektmått E – MR-reduktion	Effektmått F – EDSS-minsk 1	Effektmått G – EDSS-minsk 2	Effekt-mått H – Tot sjd-fri %	Biverkn	TRM
			från 2 Gd+ 2 års upp-följn n=45					2-145; nr 2 när?
[15]	Bowen 2012	Gd 2 år 20/24 = 84 %	Lesionsbörda 2 år 2,7%; 5 år (n=8) 12,6%	4 pat >=0,5	72 mån est prob EDSS ökn >0,5 65 %	NR		1
[20]	Fassas 2011	NR, men "nästan alla"	Massiv - 16 nya Gd på 15 år, 234 scans = 0,07/scan	NR	NR	NR	Trad	2 (2 mån, 2,5 år)
[28]	Xu 2011	NR!!	NR!!	27% av pt 3,0 steg	Alla pat 0,6 steg	NR, ej MR	Trad	0
[21]	Krasulova 2010	NR!! Progr SP: 13/15 3år 14/15 6 år p= 0,00002 mot RRMS	NR!!	NR Flertalet ÖKN EDSS, se föreg kolumner	NR	NR, ej MR	Trad, sen livshot 1	0
[22]	Krishnan 2008	2 år 4/9, dvs 45 %	Gd 2 år 82% Mean 6,5 vs 1,2	NR	2 år mean 2,1 Mean 5,2 vs 3,1		Trad	0
[29]	Gladstone 06	11 (av 12)	Gd tot 2 vs 1 Irrelev fåtal	15mån mean 1,0; med 0		NR	Trad	0
[26]	Samijn 2006	100% Ett antal skov men ej MR-fynd;	Gd 3 år 100% dvs inte akut MR i an-slutning till skov	ÖKNING 0,75steg, re-dan vid 9 mån		NR	Trad	0
[25]	Saiz 2004	100%	T2-volym 20%	3 år mean 0,1steg		NR	Trad	0
[18]	Burt 2003	Komplext Låter sig inte tabelleras	Gd+ 73%	ÖKN 0,6 steg mean SP<EDSS 6: ÖKN 0,38	RRMS 2,5 steg; SP >6: ÖKN 1,0 steg	NR	Trad, 1 allv	0
[39]	Freedman 2007 Endast Abstr ECTRIMS 2007 - håller därmed inte för granskning. Men starkt entydiga resultat. Anm-värt att rapport inte finns - en "inside info" kan vara på väg. TRM viktig (om sann!)	100%	NR	12 % (3/25)				1

TRM= Transplantationsrelaterade mortaliteten

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skovreduktion	111 (5) [16, 21, 22, 25, 26].	Median 99% Medelreduktionen av antal skov var 95 procent (range 86–100 procent)			Begränsat vetenskapligt underlag ++		Endast 5 rapporter med meningsfullt antal RRMS-pat. Uppföljnings tid på 4 år. Endast kohortstudier, RCT saknas. RR-analys låter sig inte göras. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen.
B – Skovfrihet	492 (11) [14, 16, 17, 21-28, 39]	Medan 85%			Begränsat vetenskapligt underlag ++		Det finns bara kohort-rapporter. 11 rapporter, uppföljn-tid 4,5 år, totalt 492 pat, medianvärde minskning med 85 %. Mkt stor samstämmighet. RCT saknas. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen
C – Progressfrihet	463 (14) [16, 17, 19-28] [17-29]	Median 83%			Begränsat vetenskapligt underlag ++		Median för PrMS endast 36 %; viktig skillnad för behandl-indikation. 14 rapporter m meningsfullt antal pat och uppföljningstid anger detta mått. Stor samstämmighet. Markant skillnad RR o PrMS. RCT saknas. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen
D – Frihet från MR-progress	180 (1 RCT + 8 kohorter)14 [15, 16, 22-26, 39]	Medelresultat 89%; median 100%			Begränsat vetenskapligt underlag ++		En liten RCT och 8 kohort-rapporter m meningsfullt antal pat och uppföljningstid. Stor samstämmighet. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen.
E – Reduktion av MR-aktivitet	354 (1 RCT + 9 kohorter) 14 [15, 17, 18, 20, 22-26]	RCT starkt sign vs mitoxantron; i övr varierande sätt att redovisa			Begränsat vetenskapligt underlag ++		Alla resultat pekar i samma riktning. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen.
F+G – a) EDSS-minskning, RRMS b) EDSS-minskning PrMS	a) 383 (6 med stor/måttl andel RRMS) b) 93 (5 med dominerande andel PrMS) [16, 17, 23, 24, 27, 28] [15, 18, 21, 25, 26] 39	a) Minskn 0,5-1 EDSS-steg b) ÖKNING; smf kvantifiering inte möjlig			Otillräckligt vetenskapligt underlag +		Mix av RR, SP, PS och PrMS gör detta till svagt effektmått. Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen.
H – Total frihet från sjukdomsaktivitet	304 (4) uppföljn 3,4 5 och 5 år [16, 17, 24, 27] 34, 35	68, 68, 78 och 80%			Begränsat vetenskapligt underlag ++		Rapporterna sinsemellan olika, men grund-karaktären homogen.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-21
Ämne: Aktiv MS - Behandling med HSCT (rad 17, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Demyelinating Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[Mesh] [1]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot] OR neuromyelitis optica[tiab] OR neuromyelitis optica[ot] OR devics[tiab] OR devics[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]
5.	FT	HSCT[tiab] OR hematopoietic stem cell transplant*[tiab] OR haematopoietic stem cell transplant*[tiab] OR blood stem cell transplant*[tiab] OR bone marrow transplant*[tiab] OR peripheral blood stem cell transplant*[tiab] OR autologous stem cell transplant*[tiab] OR hematopoietic cell transplant*[tiab] OR haematopoietic cell transplant*[tiab]OR stem cell transplant*[tiab] OR HSCT[ot] OR hematopoietic stem cell transplant*[ot] OR haematopoietic stem cell transplant*[ot] OR blood stem cell transplant*[ot] OR bone marrow transplant*[ot] OR peripheral blood stem cell transplant*[ot] OR autologous stem cell transplant*[ot] OR hematopoietic cell transplant*[ot] OR haematopoietic cell transplant*[ot] OR stem cell transplant*[ot]
6.		4 OR 5
7.		"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]
8.		3 AND 6
9.		7 AND 8 Filters: English
10.		9 Filters: English, Reviews, published in the last 10 years
11.		((((((((((("Observational Study" [Publication Type]) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR "Case-Control Studies"[Mesh]) OR "Comparative Study" [Publication Type]) OR "Time Factors"[Mesh]) OR "Treatment Outcome"[Mesh]) OR "Case Reports" [Publication Type]) OR "Observational Study as Topic"[Mesh]) OR "Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR "Follow-Up Studies"[Mesh])) OR (case control[tiab] OR cohort[tiab] OR compare*[tiab] or compara*[tiab] OR follow up[tiab] OR prospective*[tiab] OR retrospective*[tiab] OR observational*[tiab] OR baseline[tiab] OR case series[tiab] OR evaluat*[tiab] OR non compar*[tiab] OR noncompar*[tiab] OR non random*[tiab] OR nonrandom*[tiab] OR epidemiologic study[tiab] OR epidemiologic

[1] Innefattar MeSH-termerna: Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder; Encephalomyelitis, Acute Disseminated; Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental; Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic; Multiple Sclerosis; Multiple Sclerosis, Chronic Progressive; Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Neuromyelitis Optica; Myelitis, Transvers

		studies[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR case control[ot] OR cohort[ot] OR compare*[ot] or compara*[ot] OR follow up[ot] OR prospective*[ot] OR retrospective*[ot] OR observational*[ot] OR baseline[ot] OR case series[ot] OR evaluat*[ot] OR non compar*[ot] OR noncompar*[ot] OR non random*[ot] OR nonrandom*[ot] OR epidemiologic study[ot] OR epidemiologic studies[ot] OR longitudinal[ot] OR cross-sectional[ot]))
12.		7 AND 8 AND 11 Filters: English, published in the last 10 years

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-26
Ämne: Aktiv MS - Behandling med HSCT (rad 17, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS] explode all trees
3.	FT	multiple NEXT scleros* OR disseminated NEXT scleros* OR "encephalomyelitis disseminata" OR demyelinating NEXT syndrom* OR demyelinating NEXT disease* OR disseminated NEXT scleros* OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR "neuromyelitis optica" OR devics
4.	FT	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or disseminated next scleros* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or "neuromyelitis optica" or devics in Other Reviews and Technology Assessments
5.		1 OR 2 OR 3 OR 4
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
7.	FT	HSCT or "hematopoietic stem cell" next transplant* or "haematopoietic stem cell" next transplant* or "blood stem cell" next transplant* or "bone marrow" next transplant* or "peripheral blood stem cell" next transplant* or "autologous stem cell" next transplant* or "hematopoietic cell" next transplant* or "haematopoietic cell" next transplant* or "stem cell" next transplant*:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
8.	FT	HSCT or "hematopoietic stem cell" next transplant* or "haematopoietic stem cell" next transplant* or "blood stem cell" next transplant* or "bone marrow" next transplant* or "peripheral blood stem cell" next transplant* or "autologous stem cell" next transplant* or "hematopoietic cell" next transplant* or "haematopoietic cell" next transplant* or "stem cell" next transplant* in Other Reviews and Technology Assessments
9.		6 OR 7 OR 8
10.		5 AND 9

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS19
Tillstånd: MS
Åtgärd: Behandling med D-vitamin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda behandling med D-vitamin till personer med MS.

Motivering till rekommendation
Resultat på viktiga effektmått saknas. Större studier är pågående.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). MS är en komplex sjukdom där många olika genetiska faktorer och omgivningsfaktorer samverkar till sjukdomens uppkomst. Flera observationsstudier har visat på samband mellan låg vitamin D-halt och uppkomst av MS samt mellan låga vitamin D-halter och ökad skovrisk/ökad risk för nya MS-lesioner på magnetkameraundersökning. Detta är underlag för hypotesen att vitamin D-substitution även kan påverka risken för skov och funktionsnedsättning.

Aktuella behandlingar för MS medför ofta besvärande biverkningar och är dyra, så en eventuell behandling med vitamin D (billig och behäftad med relativt få biverkningar) skulle medföra många fördelar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid multipel skleros har behandling med vitamin D

- ingen säkerställd effekt på risken för MS-skov (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt på risken för en förändring (ökning) av volymen på T2-lesioner (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt på risken för nya gadoliniumladdande (Gd) lesioner (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd effekt på EDSS-värdet (begränsat vetenskapligt underlag).

För effektmåtten förändring av T2-lesionsvolymen och nya gadoliniumladdande lesioner har underlaget varit två studier med divergerande resultat. I den ena studien sågs en signifikant minskning av antalet gadoliniumladdande lesioner (absolut riskminskning 0,6 lesioner, relativ riskreduktion 85 pro-

cent), men sammantaget med den övriga studien blir det vetenskapliga underlaget begränsat.

Uppföljningstiden har varierat mellan 6 månader och 22 månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Vid behandling med vitamin D föreligger risk för bland annat hyperkalcemi, njursten och njurinsufficiens. Inga sådana allvarliga biverkningar har rapporterats i studierna. I Stein m.fl., 2011 beskrevs inte biverkningar över huvudtaget, och i Stein m.fl., 2011 och Soilu-Hänninen m.fl., 2012 angavs milda biverkningar såsom förstoppning och diarré i behandlingsgruppen. Förekomsten av dessa var i storleksordningen 12–25 procent.

Vilka studier ingår i granskningen?

En litteratursökning genomfördes 2014-11-28 och 2016-03-03 enligt bifogad sammanställning och resulterade i att 275 studier abstraktlästes, 31 studier lästes i fulltext och 6 studier ingår i granskningen, varav 1 är en systematisk översikt och 5 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 254 personer för risken för skov, 89 personer för förändring i volym av T2-lesioner, 151 personer för nya gadoliniumladdande lesioner och 269 personer för effektmåttet förändring i EDSS.

Interventionsgruppen fick behandling med vitamin D. Behandlingen har varierat mellan studierna, dels i innehållet (vitamin D3, vitamin D2 och kalcitriol, det vill säga den aktiva formen av vitamin D), dels i dosen (20 000–91 000 IU per vecka) och i administrationssättet (dagligen, varje vecka och ökande dos under några veckor). Kontrollgruppen har fått antingen placebo eller vitamin D i låg dos (1 000–4 000 IU per dag).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar eftersom hälsoekonomisk evidens om åtgärdens kostnadseffektivitet saknas.

Referenser

1. James, E, Dobson, R, Kuhle, J, Baker, D, Giovannoni, G, Ramagopalan, SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. Multiple sclerosis. 2013; 19(12):1571-9.
2. Stein, MS, Liu, Y, Gray, OM, Baker, JE, Kolbe, SC, Ditchfield, MR, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2011; 77(17):1611-8.
3. Soilu-Hanninen, M, Aivo, J, Lindstrom, BM, Elovaara, I, Sumelahti, ML, Farkkila, M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon

beta-1b in patients with multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2012; 83(5):565-71.
4. Shaygannejad, V, Janghorbani, M, Ashtari, F, Dehghan, H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. Multiple sclerosis international. 2012; 2012:452541.
5. Mosayebi, G, Ghazavi, A, Ghasami, K, Jand, Y, Kokhaei, P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. Immunological investigations. 2011; 40(6):627-39.
6. Kampman, MT, Steffensen, LH, Mellgren, SI, Jorgensen, L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. Multiple sclerosis. 2012; 18(8):1144-51.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Risk för skov	Förändring i volym T2 lesioner (mm^3)	Nya gadoliniumladdande lesioner	Förändring i EDSS	Kommentar
[1]	James, 2013[1]	SÖ (metaanalys) inkluderande 5 studier (RCT)	254 MS-patienter	K (125): placebo I (129): vitamin D	OR 0.98 (95% CI 0.44-2.17)				Ingen heterogenitet (I2=36%, Chi2=6.24, p=0.18), men studierna skiljer sig åt (olika doser och typer av vitamin D, olika duration)
2	Stein, 2011[2]	RCT	23 MS-patienter	K (12): lågdos vitamin D (1000 IE vitamin D2 dagligen) I (11): högdos vitamin D (13 000 IU dagligen=91000/vecka)		Medianvärde (IQR): K: -95 (-310 till -25) mm^3 I: -330 (-950 till -30) mm^3 Skillnad i förändring i medianvärde: -58 (95% CI -430-220) p=0.60, för skillnad mellan högdos och lågdosbehandling	Skillnad i medeltal av nya GD+ lesioner: 0.36 (95% CI -1.37-2.00) p=0.70 (uppgift saknas för varje grupp för sig)	Median (IQR) EDSS vid studiens slut var 3 (2-4) i interventionsgruppen vs 2 (1-2) i kontrollgruppen. OR för lägre EDSS 0.13 (95% CI 0.02-1.01) i högdosgruppen jämfört med lågdosgrupp p=0.051	Powerberäkning saknas. Patientpopulationen heterogen vid inklusion avseende sjukdomsaktivitet och MRI-lesioner. Båda effektmåtten är primära i studien. 20 % av patienterna hade inte MS-behandling. Den uppgivna förändringen i medianvärde mellan grupperna stämmer inte med de enskilda gruppvärden, är beräknat som Mann-Whitney estimat av skillnaden i gruppernas medianer.
3	Soilu-Hänninen, 2012[3]	RCT	66 MS-patienter	K (32): placebo I (34): 20000 IU per vecka vitamin D3		Medianvärde (SE): K: 287 (283) mm^3 I: 83 (128)mm^3, skillnaden inte signifikant (p=0.105)	Medeltal (SD) nya Gd-laddande lesioner: K: 0.7 (3.5) I: 0.1 (0.2) P=0.004 för skillnaden mellan grupperna. Uppgift om konfidensintervall saknas.	Medelvärde (SE) EDSS efter interventionen i behandlingsgrupp 1.8 (0.2) och i placebogrupp 1.6 (1.3), p=0.071	Effektmåttet förändring i volym T2-lesion är primär, och studien har power att upptäcka förändringar på 1000 mm3 med 30% skillnad mellan behandlingsgrupperna. Effektmåttet nya laddande lesioner och EDSS är sekundära. Samtliga patienter hade MS-behandling.
4	Shaygan-	RCT	50 MS-	K (25):placebo				Medelvärde(SD)	EDSS var primärt effekt-

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Risk för skov	Förändring i volym T2 lesioner (mm^3)	Nya gadoliniumladdande lesioner	Förändring i EDSS	Kommentar
	nejad, 2012[4]		patienter	I (25): 0.5 mikrogram calcitriol/dag				EDSS före och efter 12 mån behandling: K: 1.70 (0.73) resp 1.94 (1.41). I: 1.63 (0.73) resp 1.63 (0.70). Förändring i EDSS i interventionsgruppen jämfört med placebogrupp (medelvärde): -0.31 (95% CI -0.38 till 0.22), ej signifikant	mått. Studien hade power 80% för att upptäcka förändring i EDSS med 0 poäng. Uppföljningstid 12 månader. Behandling med calcitriol (aktivt vitamin D). Alla patienter hade MS-behandling.
5	Mosayebi, 2011[5]	RCT	62 MS-patienter	K (34): placebo I (28): 300 000IU vitamin D3/månad			Ingen statistiskt signifikant skillnad i antal Gd-laddande lesioner (medelvärde (SD)) i behandlingsgruppen medelvärde 1.9 (0.7) efter 6 mån behandling, jämfört med kontrollgrupp medelvärde 2 (1)	Ingen statistiskt signifikant skillnad i EDSS (medelvärde (SD) i behandlingsgruppen EDSS 2.13 (1.3) jämfört med kontrollgrupp 2.67(1.25)	Uppföljningstid 6 månader.
6	Kampman, 2012[6]	RCT	68 MS-patienter	K (33): placebo + 500 mg kalcium I (35): 20000 IU vitamin D3/vecka + 500 mg kalcium				EDSS vid baseline/efter 96 v behandling (medelvärde): K: 2.27/2.42 I:2.61/2.77 Genomsnittlig förändring (medelvärde, 95% CI)	Uppföljningstid 96 veckor. Syftet med studien var att studera benskörhet, EDSS var inte primärt effektmått, studien hade inte power att korrekt bedöma detta kliniska mått.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kon-troll- och interv-ent-ionsgrupp	Risk för skov	Förändring i volym T2 lesioner (mm^3)	Nya gadoli-niumladdande lesioner	Förändring i EDSS	Kommentar
								för K: 0.15 (-0.10-0.40) I: 0.16 (-0.09-0.40). Skillnad i EDSS (medelvärde) mellan interv-ent-ion- och kontroll-grupp -0.01, 95% CI -0.35-0.35, p=0.97.	

EDSS=Expanded Disability Status Scale
MRI=Magentic resonance imaging, magnetkameraundersökning
GD lesions= Gadolinium-Enhanced lesions

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/- riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Risk för skov	254 deltagare (1) #1	23.2% (0.232)	Minus 0.001 procentenheter	OR 0.98 (95% CI 0.44-2.17)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten och precision.	
Förändring i volym T2 lesioner (mm^3)	89 deltagare (2) #2 #3	Medianvärdets spännvidd: minus 95 (#2) till 287 mm^3 (#3)	#2: -95-(-330)=235 mm^3 (högdosgrupp minskade volym på T2-lesioner mer än lågdosgrupp) #3: (287-83) mm^3=204 mm^3 (i placebogrupp ökade volymen mer än i behandlingsgruppen)	#2 235/95=247%. Dvs högdosgruppens minskning är 247% större än lågdosgruppens minskning. I artikeln anges att skillnaden i medianvärde i förändring av T2-lesionsvolymen var - 58 mm^3 (95% CI -430-220), p=0.60 #3 (204/287)=0.71, minskning med 71% (i artikeln är detta inte beräknat, där anges endast att skillnaderna mellan grupperna inte var signifikant, p=0.105).	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten, överensstämmelse och precision.	Kontrollgrupperna ej jämförbara, i en studie fick de lågdos vitamin D, i den andra studien placebo. I #2 så minskade volymen på T2-lesionerna i både kontrollgrupp och interventionsgrupp, vilket är något svårtolkat. I #3 så ökade volymen på T2-lesioner i båda grupperna, men i interventionsgruppen var ökningen mindre än i kontrollgruppen.
Nya gadoliniumladdande lesioner	151 deltagare (3) #2 #3 #4	Antal nya lesioner: #2 11 Medelvärde för antal nya lesioner (absoluta tal anges ej i artikeln):	#2 (11-14)=ökning med 3 lesioner #3 (0.7-0.1)=minskning av medelvärdet med 0.6	#2 27% ökning av antalet lesioner med behandling. Skillnad i medeltal av nya lesioner 0.36 (95% CI -1.37 till 2.00) p=0.70 #3 (0.6/0.1)=0.85; 85% minskning av nya lesioner. Skillnaden i medelvärde av antal nya lesioner är signifi-	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten, överensstämmelse och precision.	Svårt bedöma detta effektmått då de olika studierna har använt olika mätetal (antal nya lesioner respektive endast angett medelvärden). Studierna har olika kontrollgrupper, se ovan. Medelhög risk för bias.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		#3 Medelvärde för kontrollgrupp (SD) är 0.7 (3.5) #4: Medelvärde för kontrollgrupp (SD): 2.67(1.25)	nya lesioner #4: (2.67-2.5)=0.17	kant (p=0.004) #4: (0.17/2.67)=0.063, dvs 6.3% minskning av nya lesioner. Ej signifikant (p-värde anges ej).			
Förändring i EDSS	269deltagare (5) #2 #3 #4 #5 #6	Medelvärdets spännvidd: 1.6-2.67 (#2-#6)	#2 (2-3)=minus 1 poäng #3 (1.6-1.8)=minus 0.2 poäng #4: (1.94-1.63)=0.31 #5: (2.67-2.31): 0.36 #6: (2.41-2.77): minus 0.36	#2: (-1/2)=0.50, dvs 50% ökning av EDSS. Justerat värde OR för lägre EDSS efter högdosbehanling med vitamin D 0.13 (95% CI 0.02-1.01, p=0.051) #3: 0.125=ökning med 12.5%, men ej statistiskt signifikant (p=0.071) #4: 0.31/1.94)=0.160, minskning med 16%, ej statistiskt signifikant minskning (beräknat med ANOVA: mean difference -0.31 95% CI -0.94-0.32) #5:(0.36/2.67)=0.116, minskning med 12%. Ej statistiskt signifikant (inget p-värde anges). #6: (0.36/2.41): 0.149, ökning med 15%. Skillnad i EDSS (medelvärde) mellan intervention- och kontrollgrupp -0.01, 95% CI -0.35-0.35, p=0.97.	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten, överensstämmelse och precision.	Divergerande resultat. Olika kontrollgrupper, olika preparat i interventionen.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-01
Ämne: MS – Behandling med D-vitamin (MS rad 19)
Uppdatering gjord: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Vitamin D/administration and dosage"[Mesh] OR "Vitamin D/adverse effects"[Mesh] OR "Vitamin D/blood"[Mesh] OR "Vitamin D/deficiency"[Mesh] OR "Vitamin D/drug therapy"[Mesh] OR "Vitamin D/immunology"[Mesh] OR "Vitamin D/therapeutic use"[Mesh] OR "Vitamin D/therapy"[Mesh]
5.	FT	vitamin D*[tiab] OR vitamin D*[ot] OR cholecalciferol[tiab] OR cholecalciferol[ot] OR ergocalciferol[tiab] OR ergocalciferol[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D[ot] OR 25-hydroxyvitamin D[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D3[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D3[ot] OR 25-hydroxyvitamin D3[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D3[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D2[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D2[ot] OR 25-hydroxyvitamin D2[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D2[ot] OR calcitriol[tiab] OR calcitriol[ot] OR hydroxycholecalciferol*[tiab] OR hydroxycholecalciferol*[ot] OR calcifediol[tiab] OR calcifediol[ot] OR dihydroxycholecalciferol*[tiab] OR dihydroxycholecalciferol*[ot] OR 25-hydroxycholecalciferol[tiab] OR 25-hydroxycholecalciferol[ot] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[tiab] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[ot] OR dihydroxyvitamin*[tiab] OR dihydroxyvitamin*[ot] OR dihydrotachysterol[tiab] OR dihydrotachysterol[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
9.	SB	8. NOT medline[sb]
10.		8. AND Filters: Humans
11.	SB	10. AND systematic[sb]
12.		10. AND Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2012/01/01
Uppdateringssökning 2016-03-03		
13.		7. NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) NOT medline[sb] AND Filters: Publication date from 2014/11/01; Danish; English; Norwegian; Swedish
14.		7. NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date

		from 2014/11/01; Danish; English; Norwegian; Swedish
15.	PT, FT	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR (randomised[ti] OR randomized[ti]
16.		7. AND 15. NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: Publication date from 2014/11/01; Danish; English; Norwegian; Swedish

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-01
Ämne: MS – Behandling med D-vitamin (MS rad 19)
Uppdatering gjord: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"vitamin D*" OR cholecalciferol OR ergocalciferol OR "25-hydroxy-vitamin D" OR "25-hydroxyvitamin D" OR "25-hydroxy-vitamin D3" OR "25-hydroxyvitamin D3" OR "25-hydroxy-vitamin D2" OR "25-hydroxyvitamin D2" OR calcitriol OR hydroxycholecalciferol* OR calcifediol OR dihydroxycholecalciferol* OR "25-hydroxycholecalciferol" OR "24,25-Dihydroxyvitamin D 3" OR dihydroxyvitamin* OR dihydrotachysterol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.		5. AND 8.
Uppdateringssökning 2016-03-03		
10.		9. AND Publication Year from 2014

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS20
Tillstånd: Kliniskt isolerat syndrom (CIS) eller första MS-skovet
Åtgärd: Insättande av sjukdomsmodifierande behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda insättande av sjukdomsmodifierande behandling till personer med kliniskt isolerat syndrom (CIS) eller första MS-skovet.

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är stor. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom skovfrekvens och inflammatorisk aktivitet.

Kommentar: Tidig behandlingsstart reducerar risken för framtida funktionsnedsättning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser. Tid till nytt skov (kliniskt definitiv MS), andel skovfria patienter och magnetkameraaktivitet är vanliga effektmått.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid CIS ger behandling med interferon beta

- 24–37 procents relativ riskreduktion för att utveckla ett andra skov vid en uppföljning efter 2 år (starkt vetenskapligt underlag; en studie har sträckt sig över 36 månader; effektmåttets storlek varierar något mellan olika studier)
- 33–48 procents relativ riskreduktion för tillkomst av nya lesioner vid magnetkameraundersökning (starkt vetenskapligt underlag).

Vid CIS ger behandling med glatirameracetat

- 45 procents relativ riskreduktion för att utveckla ett andra skov vid en uppföljning efter två år (starkt vetenskapligt underlag)

- reduktion i andel patienter som under en tvåårsperiod utvecklar kliniskt definitiv MS (starkt vetenskapligt underlag)
- 58 procents relativ riskreduktion för magnetkameraaktivitet under en tvåårsperiod (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten av tidig behandling, det vill säga efter ett första MS-skov (CIS), kan ha klinisk relevans i syfte att reducera uppkomst av inflammatoriskt betingad sjukdomsaktivitet med risk för irreversibla skador i CNS.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Hos interferon beta-preparat är influensaliknande biverkningar vanligt förekommande, liksom lokala reaktioner som är relaterade till injektioner. Risk för allvarliga biverkningar föreligger inte. För glatirameracetat är lokala injektionsrelaterade biverkningar vanligt förekommande liksom systemiska oönskade effekter såsom oro, hjärtklappning och dyspné i upp till 30 minuter efter injektion. Risk för allvarliga biverkningar föreligger inte.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget baseras på 4 randomiserade kontrollerade studier [1-4].
För interferon beta baseras slutsatserna på 1 160 personer för kliniska effektmått och 692 personer för magnetkameraaktivitet. Interventionsgruppen fick behandling med interferon beta-1a 22 µg 1 gång per vecka alt. 30 µg im 1 gång per vecka eller med interferon beta-1b 250 µg varannan dag. Kontrollgruppen fick placebo.

För glatirameracetat baseras slutsatserna på 481 personer. Interventionsgruppen fick behandling med glatirameracetat 20 mg sc en gång dagligen och kontrollgruppen fick placebo.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Referenser

1. Kappos, L, Polman, CH, Freedman, MS, Edan, G, Hartung, HP, Miller, DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006; 67(7):1242-9.
2. Jacobs, LD, Beck, RW, Simon, JH, Kinkel, RP, Brownscheidle, CM, Murray, TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. The New England journal of medicine. 2000; 343(13):898-904.
3. Comi, G, Filippi, M, Barkhof, F, Durelli, L, Edan, G, Fernandez, O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite

multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001; 357(9268):1576-82.

4. Comi, G, Martinelli, V, Rodegher, M, Moiola, L, Bajenaru, O, Carra, A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009; 374(9700):1503-11.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – kliniskt definitiv MS vid 24 månader	Effektmått B kliniskt definitiv MS vid 36 månader –	Effektmått C – nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 mån	Effektmått D – Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	Effektmått E – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Effektmått F-- Antal nya T2-lesioner vid MR	Kommentar
[1]	Kappos (BENEFIT), 2006	RCT, 468 patienter	Ålder 18-45 år, 71% kvinnor, baseline EDSS genomsnitt 1.5	K: placebo I: interferon beta-1b 250 µg sc varannan dag	Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 24 månader						
[2]	Jacobs (CHAMPS), 2000	RCT, 383 patienter	Ålder 18-50 år, 75% kvinnor, baseline EDSS genomsnitt ej redovisat	K: placebo I: interferon beta-1a 30 µg im en gång/vecka		Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 36 månader	Antal nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 månader				Studien stoppades i förtid (innan alla patienter erhållit behandling i 24 månader).
[3]	Comi (ETOMS), 2001	RCT, 309 patienter	Ålder 18-40 år, 64% kvinnor, baseline EDSS genomsnitt 1.17	K: placebo I: interferon beta-1a 22 µg sc en gång/vecka	Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 24 månader		Antal nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 månader				Lägre dos än i PRISMS 1998.
[4]	Comi (PreCISe), 2010	RCT, 481 patienter	CIS, ålder 18-45 år, 67% kvinnor, monofokala manifestationer, ≥ T2-lesioner vid MR, EDSS	K: placebo I: glatiramer acetate 20 mg sc en gång dagligen				Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Antal nya T2-lesioner vid MR	Placebogruppen erbjöds aktiv behandling efter interims analys (2.32 år (SD 0.65)).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – kliniskt definitiv MS vid 24 månader	Effektmått B kliniskt definitiv MS vid 36 månader –	Effektmått C – nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 mån	Effektmått D – Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	Effektmått E – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	Effektmått F-- Antal nya T2-lesioner vid MR	Kommentar
			genomsnitt 1.0								Effektmått G är baserat på antalet vid den senast genomförda undersökningen.

T2-lesioner = T2 viktade bilder framställer vattenrik sjuklig vävnad som ljusa partier på MR-bilden

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 24 månader	777 (2), #1, #3	45% 45%	17% 11%	HR 0,50 (0,36-0,70; p<0,0001) OR 0,61 (95% CI 0,37-0,99; p=0,045)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Viss bristande överensstämmelse mellan studierna.	Resultaten pekar åt samma håll men effektmåttets storlek varierar. Olika typer av interferon beta och dosförfarande i studierna. Kumulativ sannolikhet efter 24 månader.
B - Andel patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS vid 36 månader	383 (1), #2	50%	15%	RR 0,56 (95% CI 0,38-0,81; p=0,002)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet och precision.	Randomiseringsförfarandet bristfälligt beskrivet. En studie, viss begränsning i underlag. Kumulativ sannolikhet efter 36 månader.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
C - Antal nya/förstorade T2 lesioner vid MR 0-12 månader	692 (1), #2, #3	4,0 3,0	1,9 1,0	Riskreduktion 48% (p<0,001) 33% (p<0,01)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	Vissa brister i studiekvalitet och överenstämmelse mellan studierna.	Randomiseringsförfarandet bristfälligt beskrivet i Jacobs 2000. Resultaten pekar åt samma håll men effektmåttets storlek varierar. Olika typer av administrationssätt och dosförfarande i studierna.
D – Tid till kliniskt definitiv MS (ett andra skov)	481 (1), #4	336 dagar	-386 dagar	HR 0,55 (95% CI 0,40-0,77; p=0,0005)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Mindre än 50% av patienterna i respektive arm hade utvecklat kliniskt definitiv MS vid tidpunkt för interimsanalys (median 2.32 år (SD 0.65). Därmed rapporteras effektmåttet endast för 25% av patienter som utvecklat kliniskt definitiv MS.
E – Andel som utvecklat kliniskt definitiv MS	481 (1), #4	42,9%	18,2%	OR 0,41 (95% CI 0,28-0,62; p<0.0001)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
F - Antal nya T2-lesioner vid MR	481 (1), #4	1.8	1.1	RR 0,42 (95% CI 0,29-0,61; p<0,0001)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-09
Ämne: CIS/förstaMS-skovet - Insättande av sjukdomsmodifierande behandling (rad 20, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Demyelinating Diseases"[Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh] OR "Myelitis, Transverse"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]
2.	FT/TIAB	neuromyelitis optica[tiab] OR adem[tiab] OR devics[tiab] OR devic´s[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[tiab] OR multiple scleros*[tiab]
3.		1 OR 2
4.	FT/TIAB	clinically isolated[tiab] OR early phase*[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical*[tiab] OR first acute[tiab] OR MS onset[tiab] OR early MS[tiab] OR possible MS[tiab]
5.	MeSH	"copolymer 1" [Supplementary Concept] OR "interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR "Fumarates"[Mesh] OR "dimethyl fumarate" [Supplementary Concept] OR "teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "fingolimod"[Supplementary Concept] OR "Sphingosine/analogs and derivatives"[Mesh] OR "sphingosine 1-phosphate" [Supplementary Concept] OR "Sphingosine/agonists"[Mesh] OR "Sphingosine/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "alemtuzumab" [Supplementary Concept] OR "natalizumab" [Supplementary Concept]
6.	FT	glatiramer acetate[ti] OR glatiramer acetate[ot] OR copaxone OR interferon ß[tiab] OR interferon beta[tiab] OR IFNß[tiab] OR IFN ß[tiab] OR IFN beta[tiab] OR fumaric[tiab] OR fumaric[ot] OR fumarate[tiab] OR fumarate[ot] OR dimethylfumarate[tiab] OR dimethylfumarate[ot] OR BG-12[tiab] OR BG 12[tiab] OR BG12[tiab] OR BG-12[ot] OR BG 12[ot] OR BG12[ot] OR BG 00012[tiab] OR BG00012[tiab] OR BG-00012[tiab] OR BG 00012[ot] OR BG00012[ot] OR BG-00012[ot] OR tecfidera[tiab] OR tecfidera[ot] OR fumaderm OR aubagio OR teriflunomide OR HMR1726[tiab] OR HMR1726[ot] OR leflunomide OR arava OR fingolimod OR gilenya OR FTY720 OR FTY-720 OR FTY 720[tiab] OR FTY 720[ot] OR S1P compound[tiab] OR S1P compound[ot] OR sphingosine-1-phosphate[tiab] OR sphingosine-1-phosphate[ot] OR alemtuzumab OR lemtrada OR mabcambath OR campath OR natalizumab[ti] OR Tysabri[tiab] OR natalizumab[ot] OR Tysabri[ot]
7.		5 OR 6
8.		3 AND 4 AND 7
9.		8 Filters activated: Systematic Reviews, English
10.		8 Filters activated: Randomized Controlled Trial, English

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-16
Ämne: CIS/förstaMS-skovet - Insättande av sjukdomsmodifierande behandling (rad 20, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
5.	FT/TI, AB, KW	"neuromyelitis optica" or adem or devics or devic´s or "optic neuritis" or "transverse myelitis" or multiple next scleros*:ti,ab,kw
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7.	FT/TI, AB, KW	"clinically isolated" or early next phase* or "first demyelinating event" or first next clinical* or "first acute" or "MS onset" or "early MS" or "possible MS":ti,ab,kw
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Sphingosine] explode all trees and with qualifier(s): [Agonists - AG, Analogs & derivatives - AA, Antagonists & inhibitors - AI]
10.	FT/TI, AB, KW	"glatiramer acetate" or copaxone or "interferon ß" or "interferon beta" or IFNß or "IFN ß" or "IFN beta" or fumaric or fumarate or dimethylfumarate or "BG-12" or "BG 12" or BG12 or "BG 00012" or "BG-00012" or BG00012 or tecfidera or fumaderm or aubagio or teriflunomide or HMR1726 or leflunomide or arava or fingolimod or gilenya or FTY720 or "FTY-720":ti,ab,kw
11.		8 OR 9 OR 10
12.		3 AND 6 AND 11

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS21 Kladribin
Tillstånd: MS, skovvis
Åtgärd: Behandling med kladribin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med kladribin till personer med skovvis MS.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsförloppet men risk för allvarliga biverkningar.
Kommentar: Läkemedlet är relativt nytt. Den finns mer klinisk erfarenheten av jämförbara alternativ.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Skovvis MS är en autoimmun kronisk sjukdom där immunförsvaret av okänd anledning angriper centrala nervsystemet (hjärna, hjärnstam och ryggmärg). Diagnosen ställs enligt internationella konsensuskriterier, McDonald-kriterierna. Något förenklat kan diagnosen ställas efter två kliniska skov, eller efter ett skov med stöd av bild- och laboratoriediagnostik, ibland kallat kliniskt isolerat syndrom (CIS). Otillräckligt behandlad leder MS till betydande funktionsförluster med arbetsoförmåga, nedsatt livskvalitet, och ökat behov av sjukvård och hjälpinsatser Kladribin har indikation högaktiv skovvis MS hos vuxna. Som högaktiv MS anses täta skov, skov under sjukdomsmotiverande behandling eller förekomst av kontrastladdande lesioner (diagnostiserade med MR) Kladribin är en nukleosidanalog till deoxiadenosin och antas ha sin effekt vid MS genom att selektivt avdöda delande och icke-delande B- och T-celler. Kladribin ges som två kurer á 1,75 mg/kg kroppsvikt per år (totalt 3,5 mg/kg kroppsvikt). Varje kur är uppdelad på två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Kurerna ges med ett års mellanrum.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid skovvis multipel skleros ger behandling med kladribin jämfört med placebo

- 5 procents riskreduktion att drabbas av bekräftad försämring (CDP) (måttlig tillförlitlighet)
- 55–63 procents relativ reduktion av årlig skovfrekvens (ARR) (måttlig tillförlitlighet)
- 86–90 procents relativ reduktion av nya kontrastladdande T1-lesion på MR hjärna (detta utfall gäller även kliniskt isolerat syndrom) (hög tillförlitlighet)

Det saknas data i de inkluderade studierna för att bedöma effekten av kladribin på hjärnatrofi och livskvalitet vid skovvis multipel skleros eller kliniskt isolerat syndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med kladribin innebär en ökad risk för lymfopeni, huvudvärk och infektioner, särskilt herpes zoster, samt maligniteter. Andelen deltagare med allvarliga biverkningar (SAE) skiljer sig dock inte nämnvärt mellan interventions- och kontrollgrupper i de inkluderade studierna (varierar mellan 6,4-10 % i kontrollgruppen och 5–11 % i interventionsgruppen). Vid långtidsuppföljning har fler fall av maligniteter observerats hos kladribinbehandlade patienter (10 fall på 3 414 patientår [0,29 fall per 100 patientår]) jämfört med patienter som fått placebo (3 fall på 2 022 patientår [0,15 fall per 100 patientår]). Kladribin är kontraindicerat vid aktiv malignitet. Ytterligare information om biverkningar och säkerhet finns på FASS och Läkemedelsverkets webbplatser.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Studierna är gjorda på uppdrag av läkemedelsbolaget som marknadsför kladribin. Två av studierna är fas 3-studier, en är en fas 2-studie. Studierna är välgjorda och utförligt rapporterade. En norsk fas 3-studie, non-inferiority design, n=264 planerade deltagare, som avser jämföra kladribin med rituximab pågår (NCT04121403, ClinicalTrials.gov).

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnaden för behandling med kladribin vid högaktiv multipel skleros understiger den för fingolimod med cirka 200 000 kronor per patient. Detta innebär att behandling med kladribin antas tillföra samma nytta för patienten som behandling med fingolimod, men till en lägre kostnad. Slutsatsen bygger på subventionsbeslut av TLV. Se bilagan för hälsoekonomiskt underlag.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt (Skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (Riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp	Interventionsgrupp					
A – Andel utan bekräftad försämring, CDP	353/485 (72,8%)	777/1013 (76,7%)	Sannolikheten att drabbas av CDP var 3,9 procentenheter lägre i interventionsgrupperna (NNT=26)	Den relativa riskreduktionen att drabbas av CDP i behandlad grupp var 5 % *(även omvänt så var den relativa ökade sannolikheten att inte drabbas av CDP i interventionsgruppen 5 %)*	n=1498 (2 RCT)[1, 3]	⊕⊕⊕[1] Måttlig tillförlitlighet	Kladribin doserna 5,25 mg/kg och 3,5 mg/kg kombinerade
B – ARR (årlig skovfrekvens)	0,32 0,32	0,12 [1] 0,14 (3,5 mg)[3] 0,15 (5,25 mg)[3]	Skillnaden i årlig skovfrekvens mellan interventionsgrupp och placebo var 0,20, 0,18 och 0,19	Den relativa minskningen i årlig skovfrekvens var 62,5% [1], 57,6 resp 54,5% [3] i interventionsgruppen	n=1498 (2 RCT) [1, 3]	⊕⊕⊕[1] Måttlig tillförlitlighet	
C – Frånvaro av Gd+ T1	-	-	-	Den relativa riskreduktionen för nya Gd+ T1-lesioner var 85,7–90% i interventionsgruppen	n=2114 (3 RCT) [1-3]	⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet	Definieras lite olika i de olika studierna, se tabellering)

[1] Avdrag precision.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A – andel utan bekräftad försämring, CDP (EDSS)	Utfall B – Årlig skovfrekvens (ARR)	Utfall C – Gd+ T1 på MR	Biverkningar	Övrigt
Givannoni et al. 2010 [1]. CLARITY. RCT. Internationell studie (32 länder). Låg risk för bias.	RRMS n=1326, 18-65 åå, ≥1 skov/12 mån, EDSS 0-5,5, 1 tidigare DMT tilläts, rekrytering april 2005 till januari 2007, 96 veckors duration	I1: Kladribin 3,5 mg/kg I2: Kladribin 5,25 mg/kg K: Placebo Randomisering 1:1:1	3 månader CDP I1: 371/433 (85,7%) I2: 387/456 (84,9%) K: 347/437 (79,4%) OR (95%KI) I1: 1,55 (1,09-2,22) p=0.02 I2: 1,46 (1,03-2,07) p=0.03	I1: 0,14 (0,12–0,17) (relativ riskreduktion 57,6%) I2: 0,15 (0,12–0,17) (relativ riskreduktion 54,5%) K: 0,33 (0,29–0,38) P<0.001	Medelantal Gd+ T1 på MR per scan I1: 0,12 (relativ riskreduktion 85,7%) I2: 0,11 (relativ riskreduktion 87,9%) K: 0,91 P<0.001	Lymfopeni, infektioner, tumörer (i huvudsak benigna), huvudvärk vanligare i interventionsgruppen SAE: I1: 8,4% I2: 9,0% K: 6,4%	
Leist et al. 2014 [2]. ORACLE MS. RCT. Internationell studie (34 länder). Låg risk för bias.	CIS n=616, 18–55 åå, 1 skov inom 75 dagar innan screening + ≥2 asymtomatiska MR-lesioner, EDSS <5,0, rekrytering oktober 2008 till oktober 2010, 96 veckors duration	I1: Kladribin 3,5 mg/kg (n=206) I2: Kladribin 5,25 mg/kg (n=204) K: Placebo (n=206) Randomisering 1:1:1	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Median (IQR) antal kumulativa Gd+ T1-lesioner I1: 0 (0–1) (relativ riskreduktion 89,3%) I2: 0 (0–0) (relativ riskreduktion 90,5%) K: 2 (0–5) P<0.001	Lymfopeni, infektioner, huvudvärk vanligare i interventionsgruppen SAE: I1: 11% I2: 5% K: 10%	
Montalban et al. 2018 [3]. ONWARD. RCT.	RRMS eller SPMS (n=172), ≥ 1 skov under 48 veckor under interferonbehandling, 18–65 åå, EDSS	I: Kladribin 3,5 mg/kg i tillägg till interferon (n=124) K: Placebo i tillägg till interferon (n=48)	3 månader CDP I: 19/124 (15,3%) K: 6/48 (12,5%)	I: 0,12 K: 0,32 Relativ risk 0,37 (0,22–0,63) (p<0.001)	Medelantal (SD) nya Gd+ T1-lesioner I: 0,25 (1,26) (relativ riskreduktion 90%) K: 1,27 (3,39)	Lymfopeni, infektioner och tumörer anligare i interventionsgruppen	Initialt användes även kladribin i dosen 5,25 mg/kg men signaler om allvarlig

Internationell studie (4 länder). Låg risk för bias.	1–5,5, rekrytering november 2006 till mars 2012, 96 veckors duration	Randomisering 2,6:1				SAE: I1: 10% K: 10%	lymfopeni (15/17 deltagare) gjorde att man pausade studien och skrev om protokollet. Endast "Amended protocol" med dosen 3,5 mg/kg redovisas här avseende effektdata. 13% (N=26) i ITT-populationen (n=198) hade SPMS.

Frågeställning och PICO

Vilken effekt har kladribin vid skovvis förlöpande MS jämfört med placebo eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Vuxna, skovvis MS
- Intervention/åtgärd: Behandling med Kladribin
- Kontrollgrupp: Placebo eller aktiv komparator
- Utfallsmått:
    - Frånvaro av bestående progression (EDSS). Motsvarar konfirmerad försämring (CDP/CW/SDP).
    - Årlig skovfrekvens (ARR)
    - Frånvaro av MRI Gd+ T1 lesioner
    - Ändrad hjärnvolym median
    - Biverkningar
    - Livskvalitet (mätt med validerat mätinstrument)
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2010 och framåt, engelska, nordiska språk

Sökdokumentation

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	183
Artiklar som lästes i fulltext	6
Artiklar som kvalitetsgranskades	2 SÖ, 4 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	3 RCT

Databas: Cochrane L **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-21
Ämne: Vilken effekt har kladribin vid skovvis förlöpande MS jämfört med placebo eller aktiv komparator?

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3711
2.	FT/TI, AB, KW	(multiple next scleros*):ti,ab,kw	10825
3.		1 OR 2	10825
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	102
5.	FT/TI, AB, KW	(Cladribine OR "2 Chlorodeoxyadenosine" OR "2 Chloro 2 deoxyadenosine" OR "2 Deoxy 2 chloroadenosine" OR Leustatin OR Mavenclad):ti,ab,kw	434
6.		4 OR 5	434
7.		3 AND 6 Year first published 2010	CDSR **1** Protocols **1** Central **174**

8.	FT/TI, AB, KW	"clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event":ti,ab,kw	248
9.		6 AND 10 Year first published 2010	CDSR 0 Central **17**

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-20
Ämne: Vilken effekt har kladribin vid skovvis förlöpande MS jämfört med placebo eller aktiv komparator?

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Multiple Sclerosis"[Majr]	55,322
2.	FT	(multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[tw]) NOT medline[sb]	10,433
3.		1 OR 2	65,693
4.	MeSH	"Cladribine"[Mesh]	1,601
5.	FT	(cladribine[tiab] OR 2-Chlorodeoxyadenosine[tiab] OR 2-Chloro-2'-deoxyadenosine[tiab] OR 2'-Deoxy-2-chloroadenosine[tiab] OR Leustatin[tiab]) OR Mavenclad[tiab]	2,139
6.		4 OR 5	2,424
7.		3 AND 6 Publication date from 2010 - Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	383
8.	MeSH/FT	7 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**25**
9.		7 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial	**13**
10.	FT	7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**9**
11.	FT	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinically isolated syndrome[tw] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tw] OR	1,702

	first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[tw] OR first demyelinating event[tw] OR first clinical event[tw]	
12.	6 AND 11 Publication date from 2010 - Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	14
13.	12 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**2**
14.	12 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial	**1**
15.	12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**2**

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
CADTH Common drugs review, 2018 [4]	Systematisk översikt. Fokus på hälsoekonomi, ej kliniska data.
Giovanni G, 2018 [5]	Extensionsstudie, primärstudien inkluderad istället.
Siddiqui MK, 2018 [6]	Systematisk översikt med nätverksmetaanalys. Endast relativa data redovisade. Även fas 2-studier inkluderade.

Referenser

1. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2010; 362(5):416-26.
2. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. The Lancet Neurology. 2014; 13(3):257-67.
3. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J, Hicking C, et al. Cladribine tablets added to IFN-β in active relapsing MS. Neurology: neuroimmunology and neuroinflammation. 2018; 5(5).

4. CADTH Common Drug Reviews. Clinical Review Report: Cladribine (Mavenclad): (EMD Serono): Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and delay the progression of disability Cladribine is generally recommended in RRMS patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, one or more therapies for RRMS. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Copyright © 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2018.
5. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2018; 24(12):1594-604.
6. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Current medical research and opinion. 2018; 34(8):1361-71.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2022	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.

Rad: MS23
Tillstånd: MS, obehandlad progressiv med inflammatorisk aktivitet
Åtgärd: Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel till personer med obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet.

Motivering till rekommendation

Tillståndets svårighetsgrad är mycket stor. Åtgärden har en stor effekt på viktiga effektmått såsom funktionsnedsättning.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det inflammatoriska inslaget vid progressiv MS är begränsat, vilket är en skillnad mot skovvis MS. Andra mer degenerativa processer verkar dominera det progressiva sjukdomsförloppet. Det kan dock även vid progressiv MS förekomma glesa skov, i synnerhet i en tidig progressiv fas, och nya MS-lesioner kan påvisas med magnetkamera. Vid progressiv MS med sådan inflammatorisk aktivitet kan sjukdomsmodifierande behandling därför ha effekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid sekundär progressiv MS ger sjukdomsmodulerande behandling med interferon beta−1a subkutant jämfört med placebo

- ingen bevisad riskreduktion avseende funktionsnedsättning generellt men subgruppsanalyser visar 48 procents relativ riskreduktion (absolut effekt 15 procentenheter) för patienter med pålagrade skov (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid sekundärprogressiv MS ger behandling med siponomod jämfört med placebo

- 26 procents relativ riskreduktion avseende funktionsnedsättning efter 24 veckor (för patienter <61 år) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid primärprogressiv MS ger behandling med okrelizumab jämfört med placebo

- 25 procents relativ riskreduktion avseende funktionsnedsättning efter 24 veckor (för patienter <55 år) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med interferoner har kända biverkningar som dock vanligen är lindriga. I den aktuella studien avbröt åtta patienter (3,8 procent) i lågdosarmen och sju patienter (3,4 procent) i högdosarmen sin behandling på grund av biverkningar, jämfört med tre (1,5 procent) i placeboarmen [1].

Kappos m.fl. redovisar att biverkningar förekom i både gruppen som behandlades med siponimod (89 procent) och för placebogruppen (82 procent) [2]. De konkluderar att säkerhetsprofilen för siponimod överenstämmer med övriga läkemedel i samma läkemedelsklass. Biverkningar som var mer vanliga i gruppen som fick siponimod jämfört med placebo var förhöjda levertransaminaser, makulaödem, hypertension, kramper, reaktivering av varicella zoster virus, samt bradykardi i samband med insättandet. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var 8 procent i interventionsgruppen och 5 procent för de med placebo.

I studien av Montalban m.fl. [3] redovisas att 95 procent av de som fick okrelizumab hade biverkningar av något slag jämfört med 90 procent i placebogruppen. Vanligast var infusionsrelaterade reaktioner (39,9 procent jämfört med 25,5 procent i placebogruppen), de flesta milda till måttliga reaktioner. Andelen med övre luftvägsinfektioner var också högre jämfört med placebogruppen (11 procent jämfört med 6 procent). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 20,4 procent hos de som behandlades med okrelizumab och 22,4 procent i placebogruppen. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var 4,1 procent och 3,3 procent, i interventions- respektive placebogruppen.

Ytterligare information om biverkningar och säkerhet finns på FASS och Läkemedelsverkets webbplatser.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade och placebokontrollerade studier, varav två omfattar patienter med sekundärprogressiv MS [1, 2] och en av studierna primärprogressiv MS [3]. SPECTRIMS-studien redovisar en multicenterstudie med 618 patienter med sekundärprogressiv MS. Deltagarna randomiserades till behandling med 22 µg eller 44 µg interferonbeta-1a, eller placebo, tre gånger i veckan under tre år. EDSS var mellan 3 och 6,5 vid studiestart [1].

Kappos m.fl. redovisar en fas 3-multicenterstudie, totalt 1651 patienter med sekundärprogressiv MS [2]. Grupperna behandlades med Siponimod (2 mg dagligen) respektive placebo. Andelen som aldrig tidigare fått sjukdomsmodifierande behandling var lika i de båda grupperna (22 respektive 21 procent) och medel EDSS var 5.4 vid baseline.

Montalban m.fl. redovisar en fas 3-multicenterstudie med totalt 732 patienter med primärprogressiv MS som har behandlats med okrelizumab (600 mg i.v) eller placebo var 24:e vecka i minst 120 veckor [3]. Majoriteten av patienterna hade inte fått sjukdomsmodifierande behandling tidigare och medel EDSS var 4,7 vid baseline.

Saknas någon information i studierna?

Exakta data saknas på antalet patienter i subgrupperna som uppfyller studiekriterierna för progression [1].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology. 2001; 56(11):1496-504.
2. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391(10127):1263-73.
3. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine. 2017; 376(3):209-20.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A Funktionsnedsättning Confirmed disability progression (CDP), mätt med EDSS	Kommentar
[1]	SPECTRIMS Study Group. PMID: 11402106	RCT 1:1:1	SPMS n=618 Ålder 18-55 år, EDSS 3,0-6,5	K: Placebo I: IFNb1a sc 44 µg I: IFNb1a sc 22 µg	36 mån 44 µg: HR 0.83 (95 % KI 0.65-1.07) p=0,146 22 µg: HR 0,88 p=0,305 Subgruppsanalyser (22 µg, 44 µg kombinerat) ≥1 skov inom 24m: OR 0.52 (95 % KI 0.29-0.93) p=0,027 n=293 Utan skov 24m: OR 1.07 (95 % KI 0.64-1.78) p=0,802 n=325	
[2]	Kappos et al., 2018 EXPAND	RCT, fas 3 2:1	1651 patienter med sekundärprogressiv MS, ålder 21-61 år, medel EDSS 5,4	K: Placebo I: Siponimod 2 mg	12 veckor K: 32% I: 26% HR 0,79 (95% KI, 0,65 till 0,95) p=0,013 24 veckor K: 20% I: 26% HR 0,74 (95% KI, 0,60 till 0,92) p=0,0058	Låg risk för bias men intressekonflikter kan inte uteslutas. Studien är sponsrad av läkemedelsföretag.
[3]	Montalban et al. 2017 ORATORIO	RCT, fas 3 2:1	732 patienter med primärprogressiv MS, ålder 18-56 år, EDSS 2,0-7,0, andel med ingen tidigare sjukdomsmodifierande behandling var 87,7-88,7%.	K: Placebo I: Okrelizumab 600 mg i.v	12veckor K: 39,3% I: 32,9% HR 0,76 (95% KI, 0,59 till 0,98) p=0,03 24 veckor K: 25,7% I: 29,6 % HR 0,75 (95% KI, 0,58 till 0,98) p=0,04	Låg risk för bias men intressekonflikter kan inte uteslutas. Studien är sponsrad av läkemedelsföretag.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått Funktionsnedsättning	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan
IFNb1a sc jämfört med placebo.	(1 studie); [1] I:, n=618, alla n=293 ≥1 skov inom 24m n=325 utan skov 24m	62% 73% 62%	-2%-enheter -15%-enheter +2%-enheter	0.97, p=0.146 0.79, p=0.027 1.03, p=0.802	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	En studie
Siponimod jämfört med placebo	1651 (1 RCT) [2]	32% (12v) 20% (24v)	6%-enheter 6%-enheter	HR 0,79 (95% KI, 0,65 till 0,95) Relativ riskreduktion 21% p=0,013 HR 0,74 (95% KI, 0,60 till 0,92) Relativ riskreduktion 26% p=0,0058	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	En studie
Okrelizumab jämfört med placebo	732 (1 RCT) [3]	39,3% (12v) 25,7% (24v)	6,4%-enheter 3,9%-enheter	HR 0,76 (95% KI, 0,59 till 0,98) Relativ risk reduktion 24% p=0,03 HR 0,75 (95% KI, 0,58 till 0,98) Relativ riskreduktion 25% p=0,04	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	En studie

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2022)

Vilken effekt har behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel vid obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet, jämfört med placebo eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Vuxna, obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet
- Intervention/åtgärd: Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel med indikation progressiv MS, interferon, ocrelizumab och siponimod
- Kontrollgrupp: Placebo eller aktiv komparator
- Utfallsmått: Frånvaro av bestående progression (EDSS). Motsvarar konfirmerad försämring (CDP/CW/SDP).
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2014 och framåt, engelska, nordiska språk

Litteratursökning

Uppdatering 2022 – sökning från 2014 till 2022-06-13

Granskade och inkluderade artiklar	**Antal**
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	199
Artiklar som lästes i fulltext	16
Artiklar som kvalitetsgranskades	2 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 RCT

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** Ursprungligen 2014-11-27, **Uppdatering med tillägg 2022-06-13**

Ämne: Obehandlad progressiv MS (tillägg: primary progressive MS, secondary progressive MS) med inflammatorisk aktivitet – Behandling med sjd modifierande läkemedel (MS 23), (tillägg: ocrelizumab, siponimod)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/drug therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Majr:NoExp]	11,672
2.	FT	(progressive multiple sclerosis[tiab] OR primary progressive MS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR secondary progressive MS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab]) NOT (relapsing remitting[tiab])	2,072
3.		1 OR 2	13,113
4.	MeSH	"Adjuvants, Immunologic/administration and dosage"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic/therapeutic use"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic"[Pharmacological Action] OR "Antibodies, Monoclonal/administration and dosage"[Majr] OR "Antibodies,	2,013,187

		Monoclonal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/administration and dosage"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunologic Factors/administration and dosage"[Majr] OR "Immunologic Factors/therapeutic use"[Majr] OR "Immunologic Factors"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents/administration and dosage"[Majr] OR "Immunosuppressive Agents/therapeutic use"[Majr] OR "interferon beta 1a"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1a-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1b"[Supplementary Concept] OR "Interferon Type I/administration and dosage"[Majr:noexp] OR "Interferon Type I/therapeutic use"[Majr:noexp] OR "Interferon-beta/administration and dosage"[Majr] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Majr] OR "MBP-8298"[Supplementary Concept] OR "Methylprednisolone/administration and dosage"[Majr] OR "Methylprednisolone/therapeutic use"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/administration and dosage"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/therapeutic use"[Majr] OR "Peptide Fragments/administration and dosage"[Majr] OR "Peptide Fragments/therapeutic use"[Majr] OR "Recombinant Proteins/administration and dosage"[Majr] OR "Recombinant Proteins/therapeutic use"[Majr] OR "ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "siponimod" [Supplementary Concept]	
5.	FT	disease modifying drug*[tiab] OR disease modifying treatment*[tiab] OR immunologic adjuvant*[tiab] OR immunoactivator*[tiab] OR immunological adjuvant*[tiab] OR immunopotentiator*[tiab] OR immunostimulant*[tiab] OR immunoadjuvant*[tiab] OR monoclonal antibod*[tiab] OR anti inflammatory agent*[tiab] OR anti-inflammatory agent*[tiab] OR antiinflammatory agent*[tiab] OR anti inflammatori*[tiab] OR antiinflammatori*[tiab] OR immune factor*[tiab] OR immunological factor*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR biological response modifier*[tiab] OR biomodulator*[tiab] OR immunosuppressant*[tiab] OR interferon beta[tiab] OR fibroblast interferon[tiab] OR beta interferon[tiab] OR fiblaferon[tiab] OR beta 1 interferon[tiab] OR interferon beta1[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR metipred[tiab] OR urbason[tiab] OR medrol[tiab] OR myelin basic protein[tiab] OR peptide fragments[tiab] OR recombinant protein*[tiab] OR biosynthetic protein*[tiab] OR ocrelizumab[tiab] OR ocrevus[tiab] OR siponimod[tiab] OR mayzent[tiab]	372,913
6.		4 OR 5	2,180,213
7.		3 AND 6	7,006

8.	7 AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish Publication date: 2014-	2,634
9.	8 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	**102**
10.	8 AND Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab]) NOT Medline[sb])	**199**

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb]) FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** Ursprungligen 2014-11-27, **Uppdatering med tillägg 2022-06-15**

Ämne: Obehandlad progressiv MS (tillägg: primary progressive MS, secondary progressive MS) med inflammatorisk aktivitet – Behandling med sjd modifierande läkemedel (rad MS 23), (tillägg: ocrelizumab, siponimod)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH] OR MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only and with qualifier(s): [drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only and with qualifier(s): [therapy - TH]	1213
2.	FT	("progressive multiple sclerosis" or "primary progressive MS" or "primary progressive multiple sclerosis" or "secondary progressive MS" or "secondary progressive multiple sclerosis"):ti,ab,kw NOT ("relapsing remitting"):ti,ab,kw	822
3.		1 OR 2	1870
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees and with qualifier(s):	33292

		[administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Immunologic Factors] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Immunologic Factors] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees OR MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees OR MeSH descriptor: [Interferon Type I] this term only and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Interferon Type I] this term only and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Myelin Basic Protein] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Myelin Basic Protein] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Peptide Fragments] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Peptide Fragments] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] OR MeSH descriptor: [Recombinant Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [administration & dosage - AD] OR MeSH descriptor: [Recombinant Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU]	
5.	FT	(“disease modifying drug*” or “disease modifying treatment*” or “immunologic adjuvant*” or immunoactivator* or “immunological adjuvant*” or immunopotentiator* or immunostimulant* or immunoadjuvant* or “monoclonal antibod*” or “anti inflammatory agent*” or “anti-inflammatory agent*” or “antiinflammatory agent*” or “anti inflammatori*” or antiinflammatori* or “immune factor*” or “immunological factor*” or immunomodulator* or “biological response modifier*” or biomodulator* or immunosuppressant* or “interferon beta” or “fibroblast interferon” or “beta interferon” or fiblaferon or “beta 1 interferon” or “interferon beta1” or methylprednisolone or metipred or urbason or medrol or “myelin basic protein” or “peptide fragments” or “recombinant protein*” or “biosynthetic protein*” or ocrelizumab or ocrevus or siponimod or mayzent):ti,ab,kw	55161

6.	4 OR 5	69543
7.	3 AND 6	768
8.	7 AND Publication date range: 2014-2022	**7 CDSR**
9.	7 AND Publication date range: 2014-2022	**290 Central**
10.		

*)Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. **)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-27
Ämne: Obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet – Behandling med sjd modifierande läkemedel (rad MS 23)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
11.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/drug therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Majr:NoExp]
12.	FT	(progressive multiple sclerosis[tiab] OR progressive multiple sclerosis[ot]) NOT (relapsing remitting[tiab] OR relapsing remitting[ot])
13.		1. OR 2.
14.	MeSH	"Adjuvants, Immunologic/administration and dosage"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic/therapeutic use"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic"[Pharmacological Action] OR "Antibodies, Monoclonal/administration and dosage"[Majr] OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/administration and dosage"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunologic Factors/administration and dosage"[Majr] OR "Immunologic Factors/therapeutic use"[Majr] OR "Immunologic Factors"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents/administration and dosage"[Majr] OR "Immunosuppressive Agents/therapeutic use"[Majr] OR "interferon beta 1a"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1a-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1b"[Supplementary Concept] OR "Interferon Type I/administration and

		dosage"[Majr:noexp] OR "Interferon Type I/therapeutic use"[Majr:noexp] OR "Interferon-beta/administration and dosage"[Majr] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Majr] OR "MBP-8298"[Supplementary Concept] OR "Methylprednisolone/administration and dosage"[Majr] OR "Methylprednisolone/therapeutic use"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/administration and dosage"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/therapeutic use"[Majr] OR "Peptide Fragments/administration and dosage"[Majr] OR "Peptide Fragments/therapeutic use"[Majr] OR "Recombinant Proteins/administration and dosage"[Majr] OR "Recombinant Proteins/therapeutic use"[Majr]
15.	FT	disease modifying drug*[tiab] OR disease modifying drug*[ot] OR disease modifying treatment*[tiab] OR disease modifying treatment*[ot])) OR (immunologic adjuvant*[tiab] OR immunoactivator*[tiab] OR immunological adjuvant*[tiab] OR immunopotentiator*[tiab] OR immunostimulant*[tiab] OR immunoadjuvant*[tiab] OR monoclonal antibod*[tiab] OR anti inflammatory agent*[tiab] OR antiinflammatory agent*[tiab] OR anti inflammatori*[tiab] OR antiinflammatori*[tiab] OR immune factor*[tiab] OR immunological factor*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR biological response modifier*[tiab] OR biomodulator*[tiab] OR immunosuppressant*[tiab] OR interferon beta[tiab] OR fibroblast interferon[tiab] OR beta interferon[tiab] OR fiblaferon[tiab] OR beta 1 interferon[tiab] OR interferon beta1[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR metipred[tiab] OR urbason[tiab] OR medrol[tiab] OR myelin basic protein[tiab] OR peptide fragments[tiab] OR recombinant protein*[tiab] OR biosynthetic protein*[tiab] OR immunologic adjuvant*[ot] OR immunological adjuvant*[ot] OR immunopotentiator*[ot] OR immunostimulant*[ot] OR immunoadjuvant*[ot] OR monoclonal antibod*[ot] OR anti inflammatory agent*[ot] OR antiinflammatory agent*[ot] OR anti inflammatori*[ot] OR immune factor*[ot] OR immunological factor*[ot] OR immunomodulator*[ot] OR biological response modifier*[ot] OR biomodulator*[ot] OR immunosuppressant*[ot] OR interferon beta[ot] OR beta interferon[ot] OR interferon beta1[ot] OR methylprednisolone[ot] OR myelin basic protein[ot] OR peptide fragments[ot] OR recombinant protein*[ot] OR biosynthetic protein*[ot]
16.		4. OR 5.
17.		3. AND 6.
18.		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
19.	SB	7. AND systematic[sb]
20.		7. AND Filters: Randomized Controlled Trial

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats, men rekommendationen består.

Rad: MS24
Tillstånd: MS, obehandlad progressiv utan inflammatorisk aktivitet
Åtgärd: Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel till personer med obehandlad progressiv MS utan inflammatorisk aktivitet.

Motivering till rekommendation

Åtgärden saknar effekt på sjukdomsförloppet och kan innebära biverkningar och risker.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

I många fall av progressiv MS sker en fortlöpande försämring utan några skov och utan några större förändringar i magnetkamerabilden. Man får då dra slutsatsen att det inte finns någon inflammatorisk aktivitet, och att försämringen i första hand orsakas av neurodegenerativa processer. De läkemedel som används riktas mot den inflammatoriska aktiviteten, och därför kan man inte förvänta sig att de ska vara effektiva i denna situation.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid progressiv MS utan inflammatorisk aktivitet har sjukdomsmodulerande behandling jämfört med placebo

- ingen säkerställd positiv effekt på risk för funktionsnedsättningen under 24 eller 36 månader (begränsat till måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen säkerställd positiv effekt på skovrisken under 12 eller 24 månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid progressiv MS reducerar azatioprin (oddskvot (OR) 0,27; 95 procent konfidensintervall: 0,11–0,67) och IFNb1b (OR 0,71; 95 procent konfidensintervall: 0,56–0,90) i någon mån risken för nya skov i 36 månader jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det är tveksamt om effekten är kliniskt relevant eftersom det inte förelåg någon påverkan på risken för ökad funktionsnedsättning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alla läkemedel var associerade med en högre avbrytandefrekvens på grund av biverkningar jämfört med placebo, dock utan säkra skillnader mellan

preparaten. Separat redovisning av allvarliga biverkningar förelåg för interferoner, glatirameracetat, mitoxantron och IVIG. Samtliga, undantaget interferoner, var associerade med en högre frekvens jämfört med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] omfattande totalt 44 studier, varav 18 inkluderade enbart progressiv MS (n = 7 726) och 3 inkluderade både progressiv och skovformad MS (n = 579).

Slutsatserna baseras på 3 598 personer för funktionsnedsättning under 24 månader, 2 896 personer för funktionsnedsättning under 36 månader, 417 personer för skovrisk under 12 månader, 1 489 personer för skovrisk under 24 månader, och 2 127 personer för skovrisk under 36 månader.

Saknas någon information i studierna?

Ett flertal studier är av äldre datum och saknar mått på inflammatorisk aktivitet, framför allt magnetkameradata, samt subgruppsanalyser.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Filippini, G, Del Giovane, C, Vacchi, L, D'Amico, R, Di Pietrantonj, C, Beecher, D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 6:CD008933.
2. Hawker, K, O'Connor, P, Freedman, MS, Calabresi, PA, Antel, J, Simon, J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Annals of neurology. 2009; 66(4):460-71.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A Funktionsnedsättning 24 mån	Effektmått B Funktionsnedsättning 36 mån	Effektmått C – Skov 12 mån	Effektmått D – Skov 24 mån	Effektmått E – Skov 36 mån	Kommentar
[1]	Filippini, 2013 CD008933	SÖ 2 RCT 1 1 2 2 1 2 1 2 2 1 1 1	 PPMS, PRMS, SPMS n=139 (för skov n=99) PPMS, PRMS, SPMS n=44 PPMS, PRMS, SPMS n=111 SPMS n=1049 SPMS n=486 (för skov n=436) SPMS n=618 SPMS n=989 (för skov n=371) PPMS n=73 SPMS n=1657 PPMS, SPMS n=549 (för skov n=515) PRMS, SPMS n=86 PPMS, SPMS n=44 PRMS, SPMS n=198	K: Placebo I1: AZA I2: CY I2:CY I3: GA, I4: IFNb1a im I5: IFNb1a sc I5: IFNb1a sc I6: IFNb1b sc I6: IFNb1b sc I7: IVIG I8: steroider I9: MTX, I10: MITOX,	OR (95 % KI) 0.8(0.22-2.94) 0.94(0.73-1.23) 0.78(0.55-1.10) 0.78(0.55-1.10) 0.62(0.22-1.69) 0.83(0.39-1.74) 1.58(0.64-3.87) 0.67(0.24-1.87) 0.61(0.27-1.34)	OR (95 % KI)0.47(0.19-1.17) 1.6(0.76-3.39) 1.10(0.68-1.80) 0.87(0.57-1.33)	OR (95 % KI)0.43(0.16-1.12)	OR (95 % KI)0.56(0.24-1.33) 0.74:0.51-1.08 0.93:0.66-1.32 1.15(0.31-4.28) 0.65(0.35-1.20)	OR (95 % KI)0.27(0.11-0.67) 1.22(0.82-1.48) 0.71(0.56-0.9)	
[2]										

Förkortningar:
AZA – azatioprin (Imurel)
CY – cyklofosfamid (Sendoxan)
GA – glatirameracetat (Copaxone)
IFNb1a im – interferon□ 1a intramuskulärt (Avonex)
IFNb1a sc – interferon□ 1a sukutant (Rebif)
IVIG - intravenösa immunoglobuliner
Steroider – kortikosteroider
MTX – metotraxat
Mitox – mitoxantron (Novantrone)
RTX – rituximab (Mabthera)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
A – Funktionsnedsättning 24 mån	(15 studier); #1 och 2 I1: CY, n=44 I2: GA n=1049 I3: IFNb1a im n=486 I4: IFNb1a sc n=618 I5: IFNb1b sc n=73 I6: IVIG, n=549 I7: steroider, n=86 I8: MTX, n=60 I9: MITOX, n=194	 73% 44% 41% 62% 35% 52% 44% 52% 20%	 -5% -2% -2% -6% -10% -5% +8% -10% -7%	 0.8 0.94 0.95 0.78 0.62 0.83 1.37 0.67 0.61	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	Flertal studier varav flera små, där i stort samtliga har haft brister i varierande utsträckning, sammantaget dock ej skäl för avdrag. I flertalet studier saknas information om inflammatoriska tecken (ffa MRI), och därmed blir det inte möjligt att bedöma om behandlingseffekten skulle skilja mellan de med och utan inflammation
B – Funktionsnedsättning 36 mån	I1: AZA, n=139 I2: IFNb1a sc, n=989 I3: IFNb1b sc, n=1657 I4: CY, n=111	67% 63% 68% 41%	-18% +3% -3% +12%	0.47 1.1 0.87 1.6	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	Förutom IFN studierna, få studiedeltagare. Brister finns, men ej skäl för nedgradering. I flertalet studier saknas information om inflammatoriska tecken (ffa MRI), och därmed blir det inte möjligt att bedöma om behandlingseffekten skulle skilja mellan de med och utan inflammation
C – Skovrisk över 12 mån	I1: AZA, n=99 I2: IVIG, n=318	32% 35%	-15% -2%	0.43 0.95	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse.	Få studier
D – Skovrisk över 24 mån	I1: IFNb1a im, n=436 I2: MTX, n=60 I3: AZA, n=284 I4: MITOX, n=194 I5: IVIG, n=515	47% 17% 52% 65% 46%	-7% +2% -4% -11% -2%	0.74 1.15 0.85 0.65 0.93	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse.	Flertal studier varav flera små, där i stort samtliga har haft brister i varierande utsträckning.

E – Skovrisk över 36 mån	I1: IFNb1b sc n=1657 I2: IFNb1a sc n=371 I3: AZA, n=99	78% 60% 74%	-7% +4% -31%	0.7 1.22 0.27	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse mellan studier.	Två större studier med IFNb1b. Brister finns, men ej skäl för nedgradering. Två relativt stora studier med två IFNb preparat, somskiljer i utfall.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-27

Ämne: Obehandlad progressiv MS med inflammatorisk aktivitet – Behandling med sjd modifierande läkemedel (rad MS 23)

Obehandlad progressiv MS utan inflammatorisk aktivitet – Behandling med sjd modifierande läkemedel (rad MS 24)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/drug therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/therapy"[Majr] OR "Multiple Sclerosis/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Majr:NoExp]
2.	FT	(progressive multiple sclerosis[tiab] OR progressive multiple sclerosis[ot]) NOT (relapsing remitting[tiab] OR relapsing remitting[ot])
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Adjuvants, Immunologic/administration and dosage"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic/therapeutic use"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic"[Pharmacological Action] OR "Antibodies, Monoclonal/administration and dosage"[Majr] OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/administration and dosage"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/therapeutic use"[Majr] OR "Anti-Inflammatory Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunologic Factors/administration and dosage"[Majr] OR "Immunologic Factors/therapeutic use"[Majr] OR "Immunologic Factors"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents"[Pharmacological Action] OR "Immunosuppressive Agents/administration and dosage"[Majr] OR "Immunosuppressive Agents/therapeutic use"[Majr] OR "interferon beta 1a"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1a-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "interferon beta-1b"[Supplementary Concept] OR "Interferon Type I/administration and dosage"[Majr:noexp] OR "Interferon Type I/therapeutic use"[Majr:noexp] OR "Interferon-beta/administration and dosage"[Majr] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Majr] OR "MBP-8298"[Supplementary Concept] OR "Methylprednisolone/administration and dosage"[Majr] OR "Methylprednisolone/therapeutic use"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/administration and dosage"[Majr] OR "Myelin Basic Protein/therapeutic use"[Majr] OR "Peptide Fragments/administration and dosage"[Majr] OR "Peptide Fragments/therapeutic use"[Majr] OR "Recombinant Proteins/administration and dosage"[Majr] OR "Recombinant Proteins/therapeutic use"[Majr]

5.	FT	disease modifying drug*[tiab] OR disease modifying drug*[ot] OR disease modifying treatment*[tiab] OR disease modifying treatment*[ot])) OR (immunologic adjuvant*[tiab] OR immunoactivator*[tiab] OR immunological adjuvant*[tiab] OR immunopotentiator*[tiab] OR immunostimulant*[tiab] OR immunoadjuvant*[tiab] OR monoclonal antibod*[tiab] OR anti inflammatory agent*[tiab] OR antiinflammatory agent*[tiab] OR anti inflammatori*[tiab] OR antiinflammatori*[tiab] OR immune factor*[tiab] OR immunological factor*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR biological response modifier*[tiab] OR biomodulator*[tiab] OR immunosuppressant*[tiab] OR interferon beta[tiab] OR fibroblast interferon[tiab] OR beta interferon[tiab] OR fiblaferon[tiab] OR beta 1 interferon[tiab] OR interferon beta1[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR metipred[tiab] OR urbason[tiab] OR medrol[tiab] OR myelin basic protein[tiab] OR peptide fragments[tiab] OR recombinant protein*[tiab] OR biosynthetic protein*[tiab] OR immunologic adjuvant*[ot] OR immunological adjuvant*[ot] OR immunopotentiator*[ot] OR immunostimulant*[ot] OR immunoadjuvant*[ot] OR monoclonal antibod*[ot] OR anti inflammatory agent*[ot] OR antiinflammatory agent*[ot] OR anti inflammatori*[ot] OR immune factor*[ot] OR immunological factor*[ot] OR immunomodulator*[ot] OR biological response modifier*[ot] OR biomodulator*[ot] OR immunosuppressant*[ot] OR interferon beta[ot] OR beta interferon[ot] OR interferon beta1[ot] OR methylprednisolone[ot] OR myelin basic protein[ot] OR peptide fragments[ot] OR recombinant protein*[ot] OR biosynthetic protein*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
9.	SB	7. AND systematic[sb]
10.		7. AND Filters: Randomized Controlled Trial

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. En studie har tagits bort eftersom den inte var relevant för frågeställningen.

Rad: MS25
Tillstånd: Radiologiskt isolerat syndrom (RIS) med inflammatorisk aktivitet
Åtgärd: Insättande av sjukdomsmodifierande behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda insättande av sjukdomsmodifierande behandling till personer med radiologiskt isolerat syndrom (RIS) med inflammatorisk aktivitet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden.
Kommentar: Det saknas internationell konsensus om behandling av RIS. Tidig behandling kan minska risken för framtida funktionsnedsättning. Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Radiologiskt isolerat syndrom (RIS) definieras som MR-fynd talande för MS, utan MS-symtom. En stor del av RIS-patienter som testas aktivt för kognitiv nedsättning uppvisar sådana [1], vilket i viss mån utmanar föreställningen om att de är ”asymtomatiska”. Den vanligaste orsaken till MR i kohorterna var huvudvärk, följt av trauma. Prevalensen av RIS bedöms ligga på 0,06–0,7 procent baserat på obduktionsstudier och MR-studier. RIS är vanligare hos friska släktingar till MS-patienter jämfört med personer utan MS i släkten [2]. En systematisk översikt (SÖ) inkluderande 394 patienter i observationsstudier är publicerad [3]. Inom 2–5 år hade drygt hälften (27–91 procent) fått nya lesioner vid förnyad MR (radiologisk progress) och cirka en tredjedel (15–50 procent) hade fått skov och därmed kliniskt konverterat till MS. Faktorer som ökade risken för konvertering till MS på grund av skov och radiologisk progress var många T2-lesioner, kontrastladdning, spinala eller infratentoriella lesioner, oligoklonala IgG-band/patologiskt IgG-index, lägre ålder, patologisk VEP och graviditet [3]. Utifrån materialet i inkluderad SÖ kan inga slutsatser dras avseende sjukdomsmodifierande behandling (åtgärd) vid RIS.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av sjukdomsmodifierande behandling vid RIS.

Man kan emellertid utifrån tillgängliga studier sluta sig till att en stor andel av personer med RIS inom 2–5 år uppfyller kriterierna för MS och att det finns ett antal faktorer (ovan) som ökar denna risk.

Det finns ingen konsensus kring behandling och uppföljning av RIS. I regel rekommenderas det internationellt att man antingen *väntar* (låter patienten höra av sig vid neurologiska symtom) eller *följer* (gör förnyade MR-undersökningar). Vid uppträdande av nya lesioner på MR påbörjas ibland sjukdomsmodifierande behandling även utan att klinisk debut skett. En individuell bedömning ska göras i varje enskilt fall av RIS, och förekomst av ”negativa” prediktorer kan öka motivationen till uppföljning och behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dessa förväntas dock inte skilja sig från biverkningar i en RRMS-kohort.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en SÖ ([3] publicerad 2013, litteratursökning till mars 2012). Inga RCT–studier ingår (december 2014). Den systematiska översikten baseras på 12 observationsstudier inkluderande 394 personer varav endast 19 hade behandlats med sjukdomsmodifierande behandling (DMT).

Saknas någon information i studierna?

Inga randomiserade studier är gjorda och inga slutsatser kring effekt av behandling kan dras.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Det är viktigt att sätta sjukdomsmodifierande behandlingars kostnad i relation till den förväntade nyttan, då dessa är kostsamma.

Referenser

1. Lebrun, C, Blanc, F, Brassat, D, Zephir, H, de Seze, J, Cfsep. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. Multiple sclerosis. 2010; 16(8):919-25.
2. Gabelic, T, Ramasamy, DP, Weinstock-Guttman, B, Hagemeier, J, Kennedy, C, Melia, R, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. AJNR American journal of neuroradiology. 2014; 35(1):106-12.
3. Granberg, T, Martola, J, Kristoffersen-Wiberg, M, Aspelin, P, Fredrikson, S. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. Multiple sclerosis. 2013; 19(3):271-80.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Kommentar
[3]	Granberg 2013, Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review	SÖ inkl 12 observationsstudier	n=374 RIS-patienter i publicerade kohorter. Ålder 16–70 år, 64–100% kvinnor, från USA, Sydamerika, Europa	Ingen randomisering, ingen placebobehandling. Endast off-label behandling med en blandning av olika DMT hos 19 patienter	Radiologisk eller klinisk progress (ny lesion eller tillkomst av symtom)	Endast 19 patienter har fått DMT i ingående studier. Ingen systematik i behandlingsval, ej randomiserad. Ej systematiskt utvärderade och rapporterade utfall.

DMT= Sjukdomsmodifierande behandling

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Radiologisk eller klinisk progress	19 ([3], Granberg 2013)	Ej rapporterad	Ej utvärderbart	Ej utvärderbart	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Endast 19 patienter har fått DMT i ingående studier. Ingen systematik i behandlingsval, ej randomiserad. Ej systematiskt utvärderade och rapporterade utfall.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-02
Ämne: RIS med inflammatorisk aktivitet – Insättande av sjukdomsmodifierande behandling (MS rad 25) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.		radiologically isolat*[tiab] OR radiologically isolat*[ot] OR RIS[tiab] OR RIS[ot]
5.		3. AND 4.
6.		5. AND Filters: Danish; English; Swedish; Norwegian

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed).Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-04
Ämne: RIS med inflammatorisk aktivitet – Insättande av sjukdomsmodifierande behandling (MS rad 25) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	FT/TI, AB, KW	"radiologically isolat*" or RIS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.		5. AND 6.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.
**)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS28a
Tillstånd: MS, utvecklade läkemedelsantikroppar vid behandling med interferon beta
Åtgärd: Byte av sjukdomsmodifierande behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda byte av sjukdomsmodifierande behandling till personer med MS som utvecklar läkemedelsantikroppar vid behandling med interferon beta.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Neutraliserande antikroppar tar bort den sjukdomsmodifierande effekten av interferon beta.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Monitorering av utvecklande av anti-läkemedelsantikroppar mot interferon beta hos behandlade MS-patienter, med åtgärden att byta behandling om det uppstår antikroppar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS har utvecklande av neutraliserande antikroppar (NAb) mot interferon beta en blockerande effekt på behandlingen jämfört med de interferon beta-behandlade patienter som inte utvecklar NAb, vilket påverkar

- årlig skovfrekvens i studier med tillräcklig duration och blindad NAb-testanalys (starkt vetenskapligt underlag)
- progression enligt förändringar på EDSS-skalan (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- nya MRI-lesioner (T1) (starkt vetenskapligt underlag)
- MRI-T2-aktivitet eller förstoring av lesioner (burden of disease, BOD) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

NAb-positiva har signifikant fler skov per år jämfört med de som är NAb-negativa, enligt fyra studier med totalt 1 186 patienter [1-4]. Skovaktiviteten vid NAb-positivitet motsvarade den vid placebo, det vill säga att den förväntade behandlingseffekten uteblir. Tre studier visade icke signifikant fler skov per år i NAb-positiva gruppen jämfört med NAb-negativa gruppen [9, 13]. Två studier visade icke signifikant färre skov i NAb-positiva gruppen jämfört med NAb-negativa gruppen [8]. Ingen studie visade signifikant färre skov i

NAb-positiva gruppen jämfört med NAb-negativa gruppen. De systematiska översikterna sammanfattar att NAb har effekt på skovfrekvens [1, 2].

Behandling med interferon beta under RCT-studierna (1–5 år) har begränsad effekt på handikapputveckling (EDSS-förändringar är mindre än 0,5 (0–10)) och därmed kan inte effekten av NAb mätas.

Vid NAb-positivitet ökade antalet nya lesioner jämfört med NAbnegativitet i åtta studier (varav fem med signifikant ökning), motsvarande en effekt som är i storleksordningen med de som fick placebo, det vill säga att den förväntade behandlingseffekten uteblir vid NAb-positivitet. Variationen mellan studierna är stor och därför går det inte att göra en sammanslagning av data. De systematiska översikterna visar att förekomst av NAb påverkar aktiva MRI-lesioner [1, 2].

I sju studier med totalt 2 360 patienter ökade MRI BOD hos NAb-positiva jämfört med NAb-negativa, och i sex studier var ökningen signifikant. Detta är en effekt som är i storleksordningen med de som fick placebo i en del av studierna, det vill säga att den förväntade behandlingseffekten uteblir. De systematiska översikterna visar att NAb påverkar aktiva MRI-T2-lesioner/BOD [1, 2].

Sammanfattningsvis ger tre av fyra angivna effektmått starkt vetenskapligt stöd för att NAb blockerar effekten av interferon beta-behandlingen. Sjukdomsutvecklingen hos NAb-positiva patienter motsvarar de som behandlades med placebo. Observera att de NAb-analyser som används i de studier som granskats har hög sensitivitet för att detektera NAb men att den titernivå som totalt blockerar ligger högre än gränsvärdet för NAb-positivitet. Molekylärbiologiska studier visar entydigt att den stimulering av interferon beta-receptorn som förväntas vid behandling med interferon beta inte finns hos de patienter som utvecklat höga titrar av NAb [14-16]. Den exakta nivå av läkemedel som behövs för att ge tillräcklig klinisk effekt för att motivera fortsatt behandling har inte kunnat fastställas, men vid en NAb-titer på > 150 TRU per ml visar biologiska in vivo-tester att det inte finns någon effekt kvar, varför behandlingsbyte är motiverat. I de studier som ingår har inte hänsyn alltid tagits till detta, vilket gör att även patienter med låg NAb-titernivå räknas som NAb-positiva fastän dessa kan ha kvarvarande klinisk effekt av behandlingen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter vid NAb-utveckling. NAb blockerar interferon betas behandlingseffekt och förhindrar därmed även interferon betas biverkningar. Det har inte visats att NAb ger oönskade effekter genom att också blockera endogent producerat interferon beta [17].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter med 10 respektive 9 randomiserade kontrollerade studier, varav 8 av dessa RCT ingick i båda översikterna.

Slutsatserna baseras på 3 851 personer för årlig skovfrekvens, 2 523 personer för EDSS, 2 349 för nya aktiva MRI-lesioner och 2 360 personer för MRI BOD.

Behandlade patienter testades för närvaro av NAb över tid. Resultaten som sammanställs här är valda från den grupp som behandlades längst.

Saknas någon information i studierna?

Ja. En svaghet med de systematiska översikterna är att nivåerna av NAb inte är angivna, vilket gör att NAb-positiva med låga nivåer som inte har biologisk relevans, och därmed inte klinisk relevans, finns med i gruppen NAb-positiva. När ingående studier granskas stämmer inte alltid tolkningen som förmedlas i de systematiska översikterna. Uppdelningar av studiepopulationer i subgrupper beroende på uppföljningstid och olika kliniska utfall, medför att den faktiska storleken på gruppen som undersökts kan vara svår att fastställa.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bertolotto, A, Capobianco, M, Amato, MP, Capello, E, Capra, R, Centonze, D, et al. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NAbs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. Neurol Sci. 2014; 35(2):307-16.
2. Sorensen, PS, Deisenhammer, F, Duda, P, Hohlfeld, R, Myhr, KM, Palace, J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2005; 12(11):817-27.
3. Li, DK, Zhao, GJ, Paty, DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. Neurology. 2001; 56(11):1505-13.
4. Panitch, H, Goodin, DS, Francis, G, Chang, P, Coyle, PK, O'Connor, P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology. 2002; 59(10):1496-506.
5. Polman, C, Kappos, L, White, R, Dahlke, F, Beckmann, K, Pozzilli, C, et al. Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon beta-1b. Neurology. 2003; 60(1):37-43.

6. Francis, DA. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. Neurology. 2001; 56(12):1628-36.
7. Kappos, L, Clanet, M, Sandberg-Wollheim, M, Radue, EW, Hartung, HP, Hohlfeld, R, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. Neurology. 2005; 65(1):40-7.
8. Hartung, HP, Freedman, MS, Polman, CH, Edan, G, Kappos, L, Miller, DH, et al. Interferon beta-1b-neutralizing antibodies 5 years after clinically isolated syndrome. Neurology. 2011; 77(9):835-43.
9. Panitch, H, Goodin, D, Francis, G, Chang, P, Coyle, P, O'Connor, P, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. Journal of the neurological sciences. 2005; 239(1):67-74.
10. Namaka, M, Pollitt-Smith, M, Gupta, A, Klowak, M, Vasconcelos, M, Turcotte, D, et al. The clinical importance of neutralizing antibodies in relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2006; 22(2):223-39.
11. Vartanian, T, Solberg Sorensen, P, Rice, G. Impact of neutralizing antibodies on the clinical efficacy of interferon beta in multiple sclerosis. Journal of neurology. 2004; 251 Suppl 2:Ii25-30.
12. Durelli, L, Barbero, P, Cucci, A, Ferrero, B, Ricci, A, Contessa, G, et al. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with 375 micrograms interferon-beta-1b. Expert opinion on biological therapy; 2009. p. 387-97.
13. Petkau, AJ, White, RA, Ebers, GC, Reder, AT, Sibley, WA, Lublin, FD, et al. Longitudinal analyses of the effects of neutralizing antibodies on interferon beta-1b in relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2004; 10(2):126-38.
14. Sominanda, A, Hillert, J, Fogdell-Hahn, A. In vivo bioactivity of interferon-beta in multiple sclerosis patients with neutralising antibodies is titre-dependent. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2008; 79(1):57-62.
15. Hesse, D, Sellebjerg, F, Sorensen, PS. Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. Neurology. 2009; 73(5):372-7.
16. Pachner, AR, Warth, JD, Pace, A, Goelz, S, investigators, I. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study. Neurology. 2009; 73(18):1493-500.
17. Sominanda, A, Lundkvist, M, Fogdell-Hahn, A, Hemmer, B, Hartung, HP, Hillert, J, et al. Inhibition of endogenous interferon beta by neutralizing antibodies against recombinant interferon beta. Archives of neurology. 2010; 67(9):1095-101.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Behandling i kontroll- och in-terventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI bur-den of dis-ease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
[1]	Bertolotto, 2014 [1]	SÖ inkl. 10 RCT och 10 obser-vations studier -2011	Ej publicerat och samman-räknat	IFNbeta NAb pos j.f. med IFNbeta NAb neg.	**Annual Relaps rate (ARR):** **RCT** 1 av 1 RCT studier med **1 års** uppföljning var icke signifikant. 2 av 2 RCT med **2 års** uppföljning gav icke signifikant skillnad med högre RR i NAb pos gruppen. 2 av 4 RCT med **3 års** uppföljning gav signifikant skillnad med högre RR i NAb pos (p<0,05, p<0,01) 2 av 2 RCT med **4 års** uppföljning gav signifikant högre RR i NAb pos grupp (p<0,01, p<0,001) 1 av 1 RCT med **5 års** uppföljning gav icke signifikant resultat	**EDSS** 1 av 1 RCT med **2 års** uppföljning gav icke signifikant skillnad med mer progress i NAb pos gruppen. 4 av 4 RCT med **3 års** uppföljning gav icke signifikant skillnad. 2 av 2 RCT med **4 års** uppföljning gav signifikant försämring i NAb pos grupp (p<0,05) 1 av 1 RCT med 5 års uppföljning gav icke signifikant resultat	**MRI aktivitet** 1 av 1 RCT studier med **1 års** uppföljning gav signifikant mer aktivitet i NAb pos grupp (p<0,001). 1 av 1 RCT med **2 års** uppföljning gav signifikant skillnad med mer MRI aktivitet i NAb pos gruppen. 2 av 2 RCT med **3 års** uppföljning gav icke signifikant skillnad. 2 av 2 RCT med **4 års** uppföljning gav signifikant högre MRI aktivitet i NAb pos grupp	**MRI burden of disease (BOD)** 1 av 4 RCT med **3 års** uppföljning gav signifikant skillnad med högre MRI BOD i NAb pos (p<0,01). 2 av 2 RCT med **4 års** uppföljning gav signifikant högre MRI BOD i NAb pos grupp (p<0,05, p<0,001). 1 av 1 RCT med **5 års** uppföljning gav signifikant högre MRI BOD i NAb pos grupp (p<0,001)		Mer än två års uppföljning behövs för att en klinisk effekt skall kunna noteras vid behandling med interferon beta. Framgår inte hur denna SÖ gjorde urvalet. Se studierna var och en för sig nedan för att kunna specificera antal patienter, vilken typ av IFNbeta preparat som studien avser och effekt mått.

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Behandling i kontroll- och in-terventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI bur-den of dis-ease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
							(p<0,05, p<0,001). 1 av 1 RCT med **5 års** uppföljning gav signifi-kant högre MRI aktivitet i NAb pos grupp (p<0,001)			
					Observationsstu-dier: 8 av 8 studier med uppföljning på **2-5 år** gav signifikant högre RR i NAb pos grupp	**Observations-studier:** 3 av 7 studier med uppföljning på **2-5 år** gav signifikant för-sämring i NAb pos grupp, 4 av 7 gav ick signifi-kant skillnad.	**Observat-ionsstudier:** 2 av 2 stu-dier med uppföljning på **2,5 och 4 år** gav signi-fikant mer MRI aktivitet i NAb pos grupp.	**Observat-ionsstudier:** 1 av 2 stu-dier med uppföljning på **2,5 år** gav signifi-kant mer MRI BOD i NAb pos grupp (p<0,01), den andra var icke sig-nifikant.		Dessa ob-servations-studier har jag inte gått in i de-talj i och de är därför inte med i tabellen över effekt mått.

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI burden of disease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
[2]	The IFNB study group, 1996	RCT, 3 års uppföljning	NAb pos: n = 43 (35 %) NAb neg: n = 81	Betaferon 8 IMU, 250 mg, n= 124 Även dosen 1.6 IMU undersöktes, men rapporteras ej här eftersom den inte används kliniskt.	NAb pos: ARR 1,16 (n=43) NAb neg: ARR 0,5 (n=81) Placebo ARR: 1,02 (n=1,02)	ej signifikant p=0,083 EDSS förändring NAb neg: +0,2 NAb pos: -0,05 Placebo: +0.4 (n=83)	Antal nya lesioner: NAb pos: 1,03 (n=34) NAb Neg: 0,4 (n=54) Placebo: 0,98	Antal förstorade lesioner NAb pos: 0,59 (n=34) NAb neg: 0,26 (n=54) p=0,01		Ingår i #[2] Sorensen 2005
[3]	Li et al, 2001 [3]	RCT, 3 års uppföljning	Rebif 44 NAb pos: (14,7 %) Rebif 22 NAb pos: (21,6 %) N=900, men endast en del av dessa testades för NAB	Rebif 44 µg och 22 µg, placebo	Ej undersökt	Ej undersökt	Median aktiva lesioner: endast NAb neg patienter hade förbättring j.f. med placebo, ej NAb pos. Rebif 44 NAb pos: 0,50 (n=50) Rebif 44 NAb neg: 0,0 (n=149) Placbo: 0,67 (n=200) p<0,001 Rebif 22 NAb pos: 0,45 (n=56) Rebif 22 NAb neg: 0,17 (n=149) Placbo: 0,67 (n=200) p<0,001	Median ökning av total area av lesioner: endast NAb neg patienter hade förbättring j.f. med placebo, ej NAb pos. Rebif 44 NAb pos: 10,3 (n=42) Rebif 44 NAb neg: -3,2 (n=133) Placbo: 10 (n=172) p<0,001 Rebif 22 NAb pos: 4,9 (n=53) Rebif 22 NAb neg: -2,2 (n=127)		**SPMS** p-värden anger jämförelse enbart med placebo, ej mellan NAb pos och NAb neg grupp

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI burden of disease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
								Placbo: 10 (n=172) p<0,001		
[2]	SPECTRIMS, 2001	RCT, 3 års uppföljning	Rebif 44 NAb pos: 30 av 204 (14,7 %) Rebif 22 NAb pos: 43 av 209 (21,6 %) Placebo n=205 N=506 som fullföljde	Rebif 44 µg och 22 µg, placebo	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg Rebif 44: NAb pos 0,60 NAb neg 0,47* Rebif 22: NAb pos 0,45* NAb neg 0,52* Placebo 0,71 * signifikant mot placebo	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg eller placebo. Median tid till progression i dagar: Rebif 44 NAb pos 730 d Nab neg 576 d Rebif 22: NAb pos 818 d NAb neg 729 d Placebo: 638 d	Ej undersökt	Ej undersökt		**SPMS, men har skov** Ingår i #[2] Sorensen 2005
[4]	EVIDENCE, 2002 [4]	RCT, 24 veckors behandling och 48 veckor uppföljning	Rebif **n=339** NAb pos: (25 %) Avonex n=338 NAb pos: (2%) ger färre än 10 N= 677	Avonex 30 µg och Rebif 44 µg	**Effektmått A** **Relaps rate:** ej signifikant, identiskt mellan NAb pos och NAb neg anges men ej effektvärde.	Ej undersökt	**Effektmått C** **MRI** Rebif 44 vid 48 veckor: NAbneg 0,6 lesioner Nab pos 1,6 lesioner, P=0,0004	Ej undersökt		RRMS Ingår i #16 Sorensen 2005 Avonex NAb pos blir färre än 10 och därför inkluderas inte Avonex resultaten här.
[5]	Polman et al., Europena Study on	RCT, 3 års uppföljning,	N= 718 Betaferon NAb pos: 28 %	Betaferon	**RR** För NAb titer >20:	**EDSS** ej signifikant		**MRI BOD** För NAb titer		**SPMS som har skov** Data från samma

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI burden of disease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
	IFBb 1b **SPMS,** 2003 [5]	Betaferon			45% ökning av skov (95% CI 10 to 91%), p = 0,009 Andra analyser ej signifikant	otillräckligt med data angivet		>20 (-10.2, 95% CI -15.3 to -5.2) För högre NAb titrar ej signifikant **Från tabell: % förädring av T2 lesioner från base line:** NAb pos (n= 87): 4.90 ± 2.66 NAb neg (n= 206): -4.36 ±1.79 P=0,004 Placebo (n= 274): 16.01±1.97		RCT Ingår i #16 Sorensen 2005 Text och tabell stämmer ej överens
[6]	PRISMS, Francis et al. 2001 [6]	RCT, 4 års uppföljning	N=560 (resultat för NAb anges enbart i en subgrupp) Rebif 22 NAb pos: 24 % Rebif 44 NAb pos: 14 %	Rebif 22 och Rebif 44	**RR** 0,50 för Rebif44 NAb-negativa 0,81 för NAb-positiva (p = 0,002) Resultat för Rebif 22 anges ej här.	Ej undersökt	**Nya T2 aktiva lesioner:** 0,3 för Rebif44 NAb negativa 1,4 för NAb-positiva (p = 0,001)	**BOD för Rebif44** BOD minskade med 8,5% hos NAb-negativa patients (n = 83) BOD ökade med 17,6% hos NAb-positiva (n = 26; p = 0,001)		Lång tid, stora grupper även för NAb positiva Ingår i #16 Sorensen 2005
[7]	Kappos et al., 2005 [7]	RCT, 4 års uppföljning	Avonex 30 mg NAb pos: (2%) N=400	Avonex 30 mg och 60 mg: dessa data	**ARR** 39% högre för NAb pos jf med	**EDSS** 0 till 48 månader, NAb pos	**Antal Gd+ lesioner**	**T2 lesioner** ej signifikant		Lång tid, NAb positiva (n=10)

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI burden of disease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
			Avonex 60 mg NAb pos: (5%) N=395	poolades i NAb studien	NAb neg (95% CI = 0.8 to 91%) mellan 12 till 48 månader	0,89 poäng NAb neg 0,29 poäng (p = 0,01) Från 12 till 48 var motsvarande 0,72 och 0,27 respektive	n = 351 NAb pos, n =11 NAb neg medelförändring vid 36 månader signifikant ökat hos NAb pos (p= 0,03)			Ingår i #16 Sorensen 2005
[8]	BENEFIT, Hartung et al., 2011 [8]	RCT, 5 års uppföljning	N=277 NAb pos: 31,8%	Betaferon	ej signifikant	ej signifikant	**Nya aktiva lesioner** NAb pos jf med Nab neg 12.2 vs 8.6, p = 0.001	**T2 lesion volume**: +82 vs -289 mm^3, p < 0.001 för NAb pos jf med NAb neg	**Risk för CIS att få McDonald MS för NAb pos jf med NAb neg:** 2.84 (1,94–4,14), p<0,001	
[9]	Panitch, EVIDENCE, 2005 [9]	RCT 64 veckor i medel	Rebif 44 n=339, 21% NAb pos Avonex n= 338, 3% Nab pos	Rebif 44	**ARR** ej signifikant NAb neg: 0,55, NAb pos Rebif: 0,61 NAb pos Avonex: 0,65	Ej undersökt	**Andel patienter utan aktiv MRI:** Rebif 44: 62% för NAb neg jf med 47% för NAb pos (p = 0,015)	Ej undersökt	ej signifikant proportion patienter utan skov Nab neg: 57% Nab pos Rebif: 54% NAb pos Avonex: 48%	Tidigare studie 2002 från samma RCT Ingår i #16 Sorensen 2005
[10]	Namaka 2006 [10]	S.Ö. 2005	11 studier	Interferon beta, alla preparat	**RR** OR 1,5 (p<0,03)	**EDSS** 1 poäng mer för NAb pos	**MRI** Fyra gånger mer hos NAb pos, 1,4 jf med 0,3 (p=0,009)		**Tid till första relaps:** Förkortat för NAb pos med 244 dagar	Konkluderar att NAb reducerar klinisk effekt och

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Behandling i kontroll- och in-terventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI bur-den of dis-ease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
										accelererar progress-ion. Anger inte antal pati-enter som p-värdet baseras på. Tar inte med denna.
[2]	Sorensen 2005 [2]	Meta 2005	9 RCT varav 5 med tillräcklig duration och blindad NAb test. 3851 patienter sammanlagt i de 9	Interferon beta, alla preparat	**RR** Signifikant sämre för NAb pos i 5 studier, ej signifi-kant i 4 studier. Av de 5 med hög evidens ger var 4 signifikant sämre för NAb pos, 1 icke signifikant sämre	**Progression** Sämre för NAb pos i 5 av 6 stu-dier, men bara 1 signifikant.	**MRI aktivitet** 5 av 5 stu-dier visar sämre för NAb pos, varav 1 sig-nifikant	**MRI BUD** 4 av 4 visar sämre för NAb, varav en signifi-kant		Anger an-tal patien-ter, men subgrupper finns i de in-dividuella studierna
[11]	PRIMS Vartanian, Sorensen, rice 2004 [11]	Fas III studier S.Ö., Samma studier som ovan	N = 372 IFNB study group (1993) N=560 PRISMS (1998) N=301 MSCRG (1996)	IFNβ-1b	**ARR** 1,08 hos NAb pos jf med 0, 56 hos NAb neg, p<0,05			**Antal T2 lesioner** 0,59 hos NAb pos jf 0,26 hos NAb neg (p=0,01)		
[12]	Durelli 2009 OPTIMS trial [12]	RCT, 48 må-nader	N=142	Betaferon	**Klinisk aktivitet** Relativ Risk 0.78; 95% CI: 0.50 – 1.19; p = 0.24).		**MRI aktivitet** högre NAb+ patients (RR = 7.14; 95% CI: 4.17 – 12.50; p = 0.0001)			

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Behandling i kontroll- och in-terventionsgrupp	Effektmått A – Annual Relaps rate (ARR):	Effektmått B – EDSS	Effektmått C – MRI aktivitet	Effektmått D – MRI bur-den of dis-ease (BOD)	Effektmått E – diverse	Kommentar
[13]	Petkau 2004 [13]	Uppföljning av RCT	Placebo n= 123 NAb neg n=145 NAb pos n= 104	Betaferon Antas vara samma som i # 10 ovan: 160 mg 250 mg	**Skov frekvens:** Låg dos: 29% högre hos NAb pos än NAb neg [95% CI:(0%, 67%)] hög dos 18% högre hos NAb pos än NAb neg[95% CI: (0%, 40%)]					

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skov frekvens/Relaps rate	N = 3851 (9) #[2] S.Ö. 1-5 års uppföljningstid		8 av 9 ger högre relaps rate i NAb pos grupp (5 signifikant).		Starkt vetenskapligt underlag ++++.	-	Ingen sammanslagning av data beskrivs
	N = 2738 (6) #[2] S.Ö. 3-5 års uppföljningstid		6 av 6 ger högre relaps rate i NAb pos grupp (5 signifikant).		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Ingen sammanslagning av data beskrivs
	N = 124 #[2] 3 års uppföljningstid	NAb pos : ARR 1,16 NAb neg: ARR 0,5	0,66 fler skov per år för NAb pos j.f. med NAb neg	P < 0,05 (från studien)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Studien ingår i den # 17 S.Ö. Lågt antal, spännvidd okänd
	N=204 #[2], SPECTRIMS 3 års uppföljningstid	Rebif 44: NAb pos 0,60 NAb neg 0,47* Placebo 0,71	0,60 – 0,47 = 0,13 fler skov per år för NAb pos j.f. med NAb neg	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg. Signifikant läkemedels effekt endast i NAb	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/- riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		* signifikant mot placebo		neg grupp j-f- med placebo.			
	N=209 #[2] 3 års uppföljningstid	**Rebif 22:** NAb pos 0,45* NAb neg 0,52* Placebo 0,71 * signifikant mot placebo	0,45 – 0,52 = - 0,07 fler skov per år för NAb pos jf med NAb neg	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg. Både NAb pos och NAb neg grupp är signifikant mot placebo.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N= 100 #[5] 3 års uppföljningstid	**Betaferon**	För NAb titer >20: 45% ökning av skov (95% CI 10 to 91%) i NAb pos grupp j.f. med NAb neg grupp Andra cut points för NAb pos gav ingen signifikant skillnad.	p = 0,009	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studikvalitet	SPMS med skov Subgruppsuppdelningar, lågt antal
	N=167 #[6] 4 års uppföljningstid	**Rebif44** skov frekvens 0,50 för NAb-negativa 0,81 för NAb-positiva	0,81 – 0,50 = 0,31 fler skov hos NAb pos j.f. med NAb neg	p = 0,002	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N= 795 #[7] 4 års uppföljningstid	**Avonex** **ARR** 39% högre för NAb pos jf med NAb neg (95% CI = 0.8 to 91%) mellan 12 till 48 månader	39%	95% CI = 0.8 to 91%	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
	N = 189 NAb neg N= 88 Nab pos (alla) N= 29 NAb persistent #[8]	**Betaferon** **ARR** NAb neg:0.23 (0.20–0.26)	NAb pos: 0,17-0,23 = -0,06 NAb pos persistent: 0,19-0,23 = -0,04	Ej signifikant	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++		Låg skov frekvens i båda grupperna i j.f.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	5 års uppföljningstid	NAb pos: 0.17 (0.14–0.22) NAb pos persistent: 0.19 (0.13–0.28)					med andra studier
	Rebif 44 n=339, 21% NAb pos Avonex n= 338, 3% NAb pos #[9]	NAb neg: 0,55, NAb pos Rebif: 0,61 NAb pos Avonex: 0,65	Rebif: 0,61-0,55 = 0,06 Avonex: 0,65-0,55 = 0,10	Ej signifikant	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Kort uppföljningstid
	Betaferon NAb neg n=145 NAb pos n= 104 5 års uppföljningstid #[13]	Betaferon 160 mg och 250 mg	Låg dos: 29% högre hos NAb pos än NAb neg [95% CI:(0%, 67%)] Hög dos: 18% högre hos NAb pos än NAb neg[95% CI: (0%, 40%)]	Ej signifikant	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Stor spännvidd som indikerar heterogena grupper
B – EDSS	N = 2523 (6) #[2] S.Ö. 1-5 års uppföljningstid		5 av 6 studier ger sämre utfall för NAb pos (varav 1 signifikant)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Ingen sammanslagning av data beskrivs Bristande evidens för om IFNbeta påverkar progression och därmed om NAb har betydelse för progression.
	N = 2365 (5) #[2] S.Ö. 3-5 års uppföljningstid		4 av 5 studier ger sämre utfall för NAb pos (varav 1 signifikant)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Bristande evidens för om IFNbeta påverkar progression och därmed om NAb har betydelse för progression.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	N= 124, #[2] 3 år uppföljningstid	NAb neg: +0,2 NAb pos: -0,05 Placebo: +0.4	NAb neg hade 0,25 EDSS poäng mer än NAb pos	ej signifikant p=0,083 (från studien)	Otillräckligt vetenskapligt underlag + Liten skillnad i mätvärde, spännvidd okänd.	Brister i precision	En skillnad på mindre än 0,5 i EDSS anses inte som en förändring
	N=204 [2], SPECTRIMS 3 år uppföljningstid	Median tid till progression (ökning med 1 EDSS poäng) i dagar: Rebif 44 NAb pos 730 dagar Nab neg 576 dagar Placebo: 638 dagar	730 – 567 = 163 dagar längre för NAb pos än NAb neg	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg eller placebo.	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i precision	Liten skillnad i mätvärde, spännvidd okänd och ingen påvisad läkemedelseffekt. .
	N=209 #[2], SPECTRIMS 3 år uppföljningstid	Rebif 22: NAb pos 818 dagar NAb neg 729 dagar Placebo: 638 dagar	818 – 729 = 89 dagar längre för NAb pos än NAb neg	Ej signifikant mellan NAb pos och NAb neg eller placebo.	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i precision	Liten skillnad i mätvärde, spännvidd okänd och ingen påvisad läkemedelseffekt.
	N= 795 #[7] 4 års uppföljningstid	0 till 48 månader, NAb pos 0,89 poäng NAb neg 0,29 poäng	0,89 – 0,29 = 0,6	p = 0,01	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	N= 795 #[7] 4 års uppföljningstid	Från 12 till 48 var motsvarande 0,72 och 0,27 respektive	0,72 – 0,27 = 0,45	P= ?	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N = 189 NAb neg N= 88 Nab pos (alla) #[8] 5 års uppföljningstid	Betaferon	0.97 (0.50–1.89), 0.93	n.s.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Inte tillräcklig power pgs låg klinisk aktivitet i båda grupperna (enligt författarna)
C – MRI aktivitet	N = 2349 (5) #[2] S.Ö., klass I + II + III studier		5 av 5 studier ger högre MRI aktivitet hos NAb pos (varav 3 signifikant)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Ingen sammanslagning av data beskrivs
	N = 1424 (3) #[2] S.Ö. De studier som klassades som I = tillräcklig duration och blindad analys av NAb		3 av 3 studier ger högre MRI aktivitet hos NAb pos (varav 3 signifikant)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Ingen sammanslagning av data beskrivs
	N=88 # [2] 3 år uppföljningstid	NAb pos: 1,03 (n=34) NAb Neg: 0,4 (n=54) Placebo: 0,98	1,03 - 0,4 = 0,63 fler lesioner i NAb pos j.f. med NAb neg		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision	Lågt antal, spännvidd okänd
	N=399 #[3] 3 års uppföljning	Rebif 44 NAb pos: median 0,50 (n=50) Rebif 44 NAb neg: median 0,0 (n=149)	Rebif 44 0,5 – 0 = median 0,5 fler lesioner i NAb pos j.f. med NAb neg		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		Placebo: median 0,67 (n=200) p<0,001					
	N=399 #[3] 3 års uppföljning	Rebif 22 NAb pos: median 0,45 (n=56) Rebif 22 NAb neg: median 0,17 (n=149) Placebo: median 0,67 (n=200) p<0,001	Rebif 22 0,45 – 0.17 = median 0,28 fler lesioner i NAb pos j.f. med NAb neg		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N = 339 #[4] 49 veckors uppföljning	Rebif 44 NAb neg 0,6 lesioner Nab pos 1,6 lesioner,	1,6 – 0,6 = 1,0 fler lesioner hos NAb pos j.f. med NAb neg	P=0,0004	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N=167 #[6] 4 års uppföljningstid	**Nya T2 aktiva lesioner:** Rebif44: NAb negativa: 0,3 NAb-positiva: 1,4	1,4 – 0,3 = 1,3 fler för NAb pos j.f. med NAb neg	p = 0,001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	n = 351 #[7] 3 års uppföljningstid	**Antal Gd+ lesioner** NAb pos, n =11 NAb neg, n = 283	medelförändring i antalNAb pos ca 4,5 fler än NAb neg	p= 0,03 Wilcoxon test	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	spännvidd okänd
	N = 189 NAb neg N= 88 Nab pos (alla) #[8] 5 års uppföljningstid	**Nya aktiva lesioner Betaferon** NAb pos jf med Nab neg 12.2 vs 8.6,	12,2 – 8,6 = 3,6	p = 0,001 med viss dos effekt	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	Rebif 44 n=339, 21% NAb pos Avonex n= 338, 3% NAb pos #[9]	**Andel patienter utan aktiv MRI:** Rebif 44: 62% för NAb neg jf med 47% för NAb pos	62% - 47% = 15%	p = 0,015	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
	N= 142 48 veckors #[12] uppföljningstid	**MRI aktivitet** högre NAb+ patients	RR = 7,14 95% CI: 4,17 – 12,50	(p = 0,0001)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Kort uppföljningstid
D – MRI BOD	N = 1952 (4) #[2] S.Ö. 3-5 års uppföljningstid		4 av 4 visar mer MRI BOD i NAb pos (varav 1 signifikant)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Ingen sammanslagning av data beskrivs, vilket skulle behövas för att se summering av effekt
	N = 88 #[2] 3 år uppföljningstid	Antal förstorade lesioner NAb pos: 0,59 (n=34) NAb neg: 0.26 (n=54)	0,59-0,26=0,33 fler förstorade lesioner i NAb pos jf med NAb neg	0,33/0,26= 1,3 p=0,01	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och precision	Lågt antal, lite skillnad i mätvärde, spännvidd okänd

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	N=399 #[3] 3 års uppföljning	Rebif 44 NAb pos: 10,3 (n=42) Rebif 44 NAb neg: -3,2 (n=133) Placbo: 10 (n=172)	10,3 – (-3,3) = 13,6	Motsvarande värde i NAb pos grupp som i placebo p<0,001 mellan NAb neg och placebo ej signifikant mellan Nab pos och placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Spännvidd okänd
	N=399 #[3] 3 års uppföljning	Rebif 22 NAb pos: 4,9 (n=53) Rebif 22 NAb neg: -2,2 (n=127) Placbo: 10 (n=172)	4,9 – (-2,2) = 7,1	p<0,001 mellan NAb neg och placebo ej signifikant mellan Nab pos och placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Spännvidd okänd
	N = 293 #[5] 3 års uppföljning	**% förändring av T2 lesioner från base line:** NAb pos (n= 87): 4.90 ± 2.66 NAb neg (n= 206): - 4.36 ±1.79 Placebo (n= 274): 16.01±1.97	4,90 – (- 4, 36) = 9,26 % skillnad mellan NAb pos och NAb neg där NAb neg hade minskat och NAb pos ökat j.f. med base line. Placebo hade ökat mer j.f. med base line.	P=0,004 mellan NAb pos och NAb neg	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Oklar överensstämmelse mellan text och tabell i publikationen
	N=109 #[6] 4 års uppföljningstid	**Rebif44** BOD minskade med 8,5% hos NAb-negativa patients (n = 83) BOD ökade med 17,6% hos NAb-positiva	17,6% - (- 8,5%) = 26,1%	p = 0,001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Spännvidd okänd, liten grupp kompenseras av lång uppföljning.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		(n = 26;)					
	N= 795 #[7] 4 års uppföljningstid	**Avonex** **T2 medelvärde** <u>24 månader:</u> NAb pos 4,1 n = 10 NAb neg 2,3 n = 306 <u>36 månader:</u> NAb pos 4.9 n = 10 Nab neg 2,9 n = 283	<u>24 månader:</u> 4,1 – 2,3 = 1,8 <u>36 månader:</u> 4,9 – 2,9 = 2,0	p = n.s. p = n.s.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Spännvidd stor i grupp med litet antal
	N = 189 NAb neg N= 88 Nab pos (alla) #[8] 5 års uppföljningstid	**T2 lesion volym**: +82 vs -289 mm^3, för NAb pos j.f. med NAb neg	82 – (-289) = 371 mm^3	p < 0.001	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Medelvärde utan spännvidd
E – CIS till Mc MS	N = 189 NAb neg N= 88 Nab pos (alla) #[8] 5 års uppföljningstid	**Risk för CIS att få McDonald MS för NAb pos jf med NAb neg:**	2.84 (1,94–4,14)	p<0,001	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-13
Ämne: Utvecklande av läkemedelsantikroppar – Byte av behandling (rad 28, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [Immunology - IM]]
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies] this term only and with qualifier(s): [Immunology - IM]
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Neutralizing] explode all trees and with qualifier(s): [Immunology - IM]
7.	FT/TI, AB, KW	"anti-drug" next antibod* or antidrug next antibod* or neutralizing next antibod* or binding next antibod* or immunogen* or Bab or Nab or MxA or ADA:ti,ab,kw
8.		4 OR 5 OR 6 OR 7
9.		3 AND 8
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] this term only and with qualifier(s): [Immunology - IM]
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees and with qualifier(s): [Immunology - IM]
12.	FT/TI, AB, KW	natalizumab:ti,ab,kw
13.		(5 OR 6 OR 7) AND 12
14.		3 AND (10 OR 11 OR 13)
15.	FT/TI, AB, KW	peginterferon or daclizumab or "anti-lingo-1" or ocrelizumab or plegridy or ofatumumab or rituximab:ti,ab,kw
16.		7 AND 15

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts.
Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS28b
Tillstånd: MS, utvecklade läkemedelsantikroppar vid behandling med natalizumab
Åtgärd: Byte av sjukdomsmodifierande behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda byte av sjukdomsmodifierande behandling till personer med MS som utvecklar läkemedelsantikroppar vid behandling med natalizumab.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Neutraliserande antikroppar ger en mycket stor försämring av den sjukdomsmodifierande effekten av natalizumab.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Monitorering av utvecklande av anti-läkemedelsantikroppar mot natalizumabbehandlade MS-patienter med åtgärden att byta behandling om det uppstår antikroppar. Vid behandling med natalizumab kan en oönskad immunologisk reaktion mot läkemedlet uppstå som resulterar i att antikroppar mot läkemedlet (ADA) bildas. Vid natalizumabbehandling sker detta hos 6–58 procent av patienterna, men endast 3–10 procent av natalizumabbehandlade MS-patienter får bestående (persistenta) ofta höga titrar av antikroppar och endast dessa har bevisad klinisk effekt. Sammanställningen här avser patienter med persistenta ADA i jämförelse med ADA-negativa patienter med samma behandling och i vissa fall i jämförelse med placebo.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid natalizumabbehandling av MS ger ADA mot natalizumab jämfört med ADA-negativa behandlade MS-patienter

- en ökad skovfrekvens med en klinisk effekt motsvarande en signifikant fördubbling av antal skov (starkt vetenskapligt underlag)
- en oddskvot på 10,9 för att få skov (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för kvarvarade progression (starkt vetenskapligt underlag)
- ett signifikant resultat om patienterna har monoterapi med natalizumab, men inte när gruppen behandlats med både natalizumab och interferon beta undersöktes

- ökad sjukdomsaktivitet enligt fyra olika MRI-parametrar (starkt vetenskapligt underlag)
- en utebliven läkemedelseffekt om persistenta ADA bildas.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antikroppar mot natalizumab på MSFC Z-skalor och infusionsreaktioner.

Sammanlagt finns det vetenskapligt stöd för att läkemedelseffekten uteblir om persistenta ADA mot natalizumab bildas. Detta sker dock endast hos 3–10 procent av patienterna. Hur varaktig effekten är har inte undersökts, men indikationer finns på att patienter som varit positiva och sedan slutat sin behandling kan bli negativa igen. Immunologiskt finns det en risk för att minnes B-celler har utvecklats och dessa kan i så fall återstimuleras om samma läkemedel ges igen. Vilken effekt detta får är inte undersökt systematiskt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter, förutom de risker och konsekvenser som uppkommer i och med byte av behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier, varav 2 är systematiska översikter över randomiserade kontrollerade kliniska prövningar och 1 är en prospektiv observationsstudie. Slutsatserna baseras på 1 083 personer för samtliga effektmått som rapporteras ha starkt vetenskapligt stöd.

Två stora RCT ingår, AFFIRM och SENTINEL. I den första jämförs MS-patienter som behandlats med enbart natalizumab och i den andra jämförs patienter som behandlats med både natalizumab och interferon beta. I AFFIRM-studien var 37 patienter ADA-positiva och 568 ADA-negativa. I SENTINEL-studien var 32 patienter ADA-positiva och 515 patienter ADA-negativa. Båda studierna hade en uppföljningsperiod på två år. Att signifikant värde uppnås trots det låga antalet ADA-positiva patienter som ingår kan bero på att läkemedlet har en stor effekt på sjukdomsrelaterade variabler och därför ger blockering av effekten utfall. Effekten är i storleksordningen så att den ADA-positiva gruppen inte skiljer sig signifikant från placebogruppen. Att inte samma alla signifikanta resultat i AFFIRM studien ses i SENTINEL studien kan bero på att placebogruppen i SENTINEL studien är behandlad med interferon beta och att det därför inte har lika stor effekt som en jämfört med en placebo grupp som här obehandlad.

Saknas någon information i studierna?

Data på effektmått och signifikansnivå saknas för några av de effektmått som rapporteras. Vidare saknas data för att i detalj kunna svar på randomiseringsprocess och korrektion för obalanser i baslinjevariabler. Dock anges studierna vara dubbelblindade kliniska prövningar som får antas ha utförts på korrekt sätt och vara monitorerade för detta.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Calabresi, PA, Giovannoni, G, Confavreux, C, Galetta, SL, Havrdova, E, Hutchinson, M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology. 2007; 69(14):1391-403.
2. Goodman, AD, Rossman, H, Bar-Or, A, Miller, A, Miller, DH, Schmierer, K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 2009; 72(9):806-12.
3. Wingerchuk, DM, Carter, JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc. 2014; 89(2):225-40.
4. Oliver-Martos, B, Orpez-Zafra, T, Urbaneja, P, Maldonado-Sanchez, R, Leyva, L, Fernandez, O. Early development of anti-natalizumab antibodies in MS patients. Journal of neurology. 2013; 260(9):2343-7.
5. Sangalli, F, Moiola, L, Bucello, S, Annovazzi, P, Rizzo, A, Radaelli, M, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. Neurol Sci. 2011; 31 Suppl 3:299-302.
6. Vennegoor, A, Rispens, T, Strijbis, EM, Seewann, A, Uitdehaag, BM, Balk, LJ, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2013; 19(5):593-600.
7. Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
8. Rudick, RA, Stuart, WH, Calabresi, PA, Confavreux, C, Galetta, SL, Radue, EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):911-23.
9. O'Connor, P, Goodman, A, Kappos, L, Lublin, F, Polman, C, Rudick, RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. Neurology. 2014; 83(1):78-86.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov frekvens	Effektmått B – Progression	Effektmått C – F MRI	Effektmått G – multiple sclerosis functional composite (MSFC) Z scores	Effektmått H – Infusions reaktion	Kommentar
[1]	Calabresi 2007 [1]	RCTs: AFFIRM och SENTINEL	AFFIRM ADA transienta: 20 (3%) ADA persistenta: 37 (6%) ADA negativa: 568 SENTINEL ADA transienta: 32 (5%) ADA persistenta: 38 (6%) ADA negataiva 515 2 års uppföljning	AFFIRM I: Natalizumab, ADA persistent positiva K: Natalizumab, ADA negativa SENTINEL I: Natalizumab och IFNbeta, ADA persistent positiva K: Natalizumab och IFN beta, ADA negativa	AFFIRM I: 0,48 K: 0,22 p = 0,009 SENTINEL I: 0,65 K: 0,31 P<0,001	AFFIRM Kvarvarade progression I: 34% K: 17% Placebo: 29% I vs K: P< 0,05 I vs placebo var icke signifikant SENTINEL I: 20% K: 24% Icke signifikant	AFFIRM Gd+ lesioner I: 0,6 K: 0,1 p < 0,001 Nya eller förstorade T2 lesioner I: 6,4 K:1,6 p < 0,001 Förändring i T2 volym från start I: 569,0 mm3 K: - 641,5 mm3 Nya T1 lesioner I: 2,5 K: 1,0 p < 0,001 SENTINEL Gd+ lesioner p < 0,001 inget effektmått ges Nya eller förstorade T2 lesioner	AFFIRM I: - 0,18 K: 0,06 p < 0,001 SENTINEL I: -0,08 K: 0.06 Icke signifikant		Det var ingen skillnad mellan transient förekommande ADA och den ADA negativa gruppen. Därför redovisas enbart resultat från de persistent ADA positiva patienterna här.

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov frekvens	Effektmått B – Progression	Effektmått C – F MRI	Effektmått G – multiple sclerosis functional composite (MSFC) Z scores	Effektmått H – Infusions reaktion	Kommentar
							p < 0,001 inget effektmått ges Förändring i T2 volym från start I: 143,1 mm^3 K: -74,4 mm^3 Nya T1 lesioner Icke signifikant inget effektmått ges			
[2]	Goodman 2009 [2]	RCT	N=54							Inga effektmått ges.
[3]	Wingerchuk 2014 [3]	S.Ö.								Anger ADA ref 64: Calabresi 2007
[4]	Oliver-Martos 2013 [4]	Obervationsstudie								Persistent ADA positiva patienter avslutade behandlingen och därför går dessa inte att jämföra med ADA negativa gruppen
[5]	Sangalli 2011									Ofullständig beskrivning

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Skov frekvens	Effektmått B – Progression	Effektmått C – F MRI	Effektmått G – multiple sclerosis functional composite (MSFC) Z scores	Effektmått H – Infusions reaktion	Kommentar
	[5]									
[6]	Vennegoor 2013 [6]	Prospektiv observationsstudie	N=73 Ett års uppföljning N=7 för persistent ADA positiva	natalizumab	Odds för att få skov för ADA positiva jf med ADA negativa: OR 10,9, 95 % CI 1,9–63,6, *p* = 0,008		Gd+ lesioner OR 10,5, 95% CI 1,6–70,3, p=0,02 För Höga nivåer ADA jämfört med ADA negativa			Lågt antal patienter
[7]	Polman 2006 [7]	Samma som AFFIRM								
[8]	Rudick 2006 [8]	Samma som SENTINEL								
[9]	O´Connor 2014 [9]	S.Ö. 4 RCT AFFIRM SENTINEL GLANCE STARS	N=1094 5 års uppföljning N=31 för ADA positiva (3%)	Natalizumab enbart och i kombination med IFNbeta för några					Infusions reaktion 42 % ADA pos Jf 4 % ADA neg	
	Oliver 2011	Prospektiv observationsstudie	N= 64 18 månader N=6 för ADA	natalizumab						ADA pos avslutade behandling

förkortningar:
ADA = anti-läkemedelsantikroppar (från engelska: anti-drug antibodies)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Skovfrekvens	N=1083 #[1]	K: 0,22 natalizumab	0,22-0,48= -0,26 0,31-0,65= -0,34	p = 0,009 P<0,001	Starkt vetenskapligt underlag	-	Måtten är medelvärden på skov frekvens i

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		K: 0,31 natalizumab och IFNbeta			++++		respektive grupp varför den absoluta effekten endast anger skillnad i medelvärden. Relativ effekt går inte att beräkna utan tillgång till rådata (skov frekvens per patient) och kontrollgrupperna har olika behandling.
	N=73 #[6]			Odds för att få skov för ADA positiva jf med ADA negativa: OR 10,9 95 % CI 1,9–63,6 *p* = 0,008	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Lågt antal patienter. Stor effekt OR>5
B – Kvarvarade Progression	N=1083 #[1]	AFFIRM K: 17% SENTINEL K: 24%	AFFIRM 17% - 34% = -17% Placebo: 29% SENTINEL 24% - 20% = -4%	I vs K: P< 0,05 I vs placebo var icke signifikant Icke signifikant	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
C – MRI Gd+ lesioner	N=1083 + 73 #[1, 6]	AFFIRM K: 0,1 SENTINEL inget effektmått ges #6	0,1 - 0,6 = -0,5 inget effektmått ges	p < 0,001 p < 0,001 OR 10,5, 95% CI 1,6–70,3, p=0,02	Starkt vetenskapligt underlag ++++ Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	-	Lågt antal patienter. Stor effekt OR>5

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
D – MRI Nya eller förstorade T2 lesioner	N=1083 #[1]	AFFIRM K:1,6 SENTINEL inget effektmått ges	1,6 - 6,4 = -4,8 inget effektmått ges	p < 0,001 p < 0,001	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
E – MRI Förändring i T2 volym från start	N=1083 #[1]	AFFIRM K: - 641,5 mm^3 SENTINEL K: -74,4 mm^3	- 641,5 - 569,0 = 1210,5 mm^3 -74,4 mm^3 - 143,1 mm^3 = - 217,5 mm^3	p < 0,001 p = 0.029	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
F – MRI Nya T1 lesioner	N=1083 #[1]	AFFIRM K: 1,0 SENTINEL inget effektmått ges	1,0 - 2,5 = -1,5 Nya T1 lesioner inget effektmått ges	p < 0,001 Icke signifikant	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
E- multiple sclerosis functional composite (MSFC) Z scores	N=1083 #[1]	AFFIRM K: 0,06 SENTINEL K: 0.06	0,06 - 0,18 = -0,12 0,06 - 0,08 = -0,02	p < 0,001 Icke signifikant	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
H - Infusions reaktion	N=1094 #[9]	4 % ADA neg	42 % ADA pos Ger 38 procentenheters skillnad		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i precision	Inget signifikans värde ges

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-16
Ämne: Utvecklande av läkemedelsantikroppar – Byte av behandling (rad 28, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Interferon-beta/immunology"[Mesh] OR "Antibodies/immunology"[Mesh:NoExp] OR "Antibodies, Neutralizing/immunology"[Mesh]
5.	FT	anti-drug antibod*[tiab] OR anti-drug antibod*[ot] OR antidrug-antibod*[tiab] OR antidrug-antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[ot] OR binding antibody*[tiab] OR binding antibod*[ot] OR immunogen*[tiab] OR immunogen*[ot] OR Bab[tiab] OR Nab[tiab] OR MxA[tiab] OR ADA[tiab] OR Bab[ot] OR Nab[ot] OR MxA[ot] OR ADA[ot]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7 Filters: Systematic Reviews, English
9.		7 Filters: Randomized Controlled Trial, English
10.	MeSH	"Antibodies, Monoclonal/immunology"[Mesh:NoExp] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized/immunology"[Mesh]
11.	MeSH, FT	((("Antibodies/immunology"[Mesh:NoExp] OR "Antibodies, Neutralizing/immunology"[Mesh]) AND natalizumab))
12.	FT	(((anti-drug antibod*[tiab] OR anti-drug antibod*[ot] OR antidrug-antibod*[tiab] OR antidrug-antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[ot] OR binding antibody*[tiab] OR binding antibod*[ot] OR immunogen*[tiab] OR immunogen*[ot] OR Bab[tiab] OR Nab[tiab] OR MxA[tiab] OR ADA[tiab] OR Bab[ot] OR Nab[ot] OR MxA[ot] OR ADA[ot]) AND natalizumab))
13.		3 AND (10 OR 11 OR 12)
14.		13 Filters: Systematic Reviews, English
15.		13 Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; English
16.	FT	(peginterferon OR daclizumab OR anti-lingo-1 OR ocrelizumab OR plegridy OR ofatumumab OR rituximab)
17.	FT	(anti-drug antibod*[tiab] OR anti-drug antibod*[ot] OR antidrug-antibod*[tiab] OR antidrug-antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[tiab] OR neutralizing antibod*[ot] OR binding antibody*[tiab] OR binding antibod*[ot] OR immunogen*[tiab] OR

	immunogen*[ot] OR Bab[tiab] OR Nab[tiab] OR MxA[tiab] OR ADA[tiab] OR Bab[ot] OR Nab[ot] OR MxA[ot] OR ADA[ot] OR haca[tiab] OR haca[ot])
18.	16 AND 17
19.	18 Filters: Systematic Reviews, English
20.	18 Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Söknummer 14

Rad 28 natalizumab systematiska PubMed och Cochrane [1-6]

1. Berger, J. Paradoxically aggressive multiple sclerosis in the face of natalizumab therapy. Multiple sclerosis (Houndmills , Basingstoke , England), 2008. 14, 708-10.
2. Wiendl, H., et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. Journal of Neurology, 2008. 255, 1449-1463 DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0061-1.
3. Buttmann, M. and P. Rieckmann, Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies. Expert Rev Neurother, 2008. 8(3): p. 433-55.
4. Smith, B., et al., Drug Class Reviews, in Drug Class Review: Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Update 1 Report. 2010, Oregon Health & Science University
   Portland, Oregon 97239. All rights reserved.: Portland (OR).
5. t Hart, B.A., R.Q. Hintzen, and J.D. Laman, Preclinical assessment of therapeutic antibodies against human CD40 and human interleukin-12/23p40 in a nonhuman primate model of multiple sclerosis. Neurodegener Dis, 2008. 5(1): p. 38-52.
6. Wingerchuk, D.M. and J.L. Carter, Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc, 2014. 89(2): p. 225-40.

Söknummer 15

Rad 28 natalizumab rct PubMed [1-22]

1. Bar-Or, A., et al., Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? Ann Neurol, 2010. 67(4): p. 452-61.
2. **Calabresi, P.A., et al., The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology, 2007. 69(14): p. 1391-403.**
3. Cree, B.A., et al., Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. Arch Neurol, 2011. 68(4): p. 464-8. Kommentar från AF: inget m ADA enligt abstract.
   Artikeln ej tillgänglig KI.
4. Cross, A.H., et al., Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol, 2006. 180(1-2): p. 63-70.
5. Fernandez-Megia, M.J., et al., Assessment of the effectiveness and safety of natalizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Farm Hosp, 2011. 35(2): p. 75-9.
6. Goodman, A.D., et al., GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 2009. 72(9): p. 806-12. Kommentar från AF: patienter med ADA avslutar behandling så effekten mellan ADA+ och ADA – kan antas inte jämförs. Inga data om detta i abstract. Artikeln ej tillgänglig KI. 6 månaders uppföljning för kort
7. Harrer, A., et al., Lymphocyte subsets show different response patterns to in vivo bound natalizumab--a flow cytometric study on patients with multiple sclerosis. PLoS One, 2012. 7(2): p. e31784.
8. Havrdova, E., et al., Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol, 2009. 8(3): p. 254-60. Kommentar från AF: inget om ADA
9. Hutchinson, M., et al., The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol, 2009. 256(3): p. 405-15. Kommentar från AF: inget om ADA
10. Kasper, L.H., et al., A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis. Curr Med Res Opin, 2006. 22(9): p. 1671-8.
11. Khan, O.A., et al., Interferon beta-1b serum levels in multiple sclerosis patients following subcutaneous administration. Neurology, 1996. 46(6): p. 1639-43.
12. Kornek, B., et al., Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2013. 70(4): p. 469-75.

13. Morris, J.C., et al., Preclinical and phase I clinical trial of blockade of IL-15 using Mikbeta1 monoclonal antibody in T cell large granular lymphocyte leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(2): p. 401-6.
14. Ng, S., et al., Prolonged interval between sentinel pseudotumoral demyelination and development of primary CNS lymphoma. J Clin Neurosci, 2007. 14(11): p. 1126-9.
15. Oliver-Martos, B., et al., Early development of anti-natalizumab antibodies in MS patients. J Neurol, 2013. 260(9): p. 2343-7. Kommentar från AF: otillräckligt med data.
16. Phillips, J.T., et al., Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. Neurology, 2006. 67(9): p. 1717-8.
17. Rudick, R.A., et al., Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354(9): p. 911-23.
18. Sangalli, F., et al., Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. Neurol Sci, 2011. 31 Suppl 3: p. 299-302. Kommentar från AF: otillräckligt med data.
19. van Oosten, B.W., et al., Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. Neurology, 1997. 49(2): p. 351-7.
20. Van Schependom, J., et al., The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2014. 21(9): p. 1219-25, e71-2.
21. Vollmer, T.L., et al., An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. Mult Scler, 2004. 10(5): p. 511-20. Kommentar från AF: otillräckligt med data
22. Voloshyna, N., et al., Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. Eur J Neurol, 2014.

Handsökning av referenser lades till så inte alla kända studier kom upp i denna sökning.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS39
Tillstånd: MS, nedsatt gångförmåga
Åtgärd: Behandling med fampridin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med fampridin till personer med MS och nedsatt gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har en måttlig effekt på gånghastigheten och en mycket hög kostnad per QALY.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ett vanligt symtom hos personer med MS är nedsatt gångförmåga. Fampridin (4-aminopyridin/4-AP) är en kaliumkanalblockerare som förbättrar impulsöverledning i demyeliniserade nervfibrer. En långverkande ”sustained-release”-beredning (SR–beredning) av fampridin med varunamnet Fampyra (generika fampridin) är godkänd av EMA med indikationen förbättring av gångförmåga hos personer med MS med nedsatt gångförmåga (EDSS 4–7). Fampridin-SR tas som depottablett 10 mg två gånger dagligen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid nedsatt gångförmåga hos patienter med MS får en större andel av de patienter som behandlas med fampridin-SR jämfört med placebo

- en förbättring av gånghastigheten motsvarande en relativ effekt (riskkvot RR) på 4,34 och en absolut effekt på 28,4 procentenheter (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Gånghastigheten värderades med begreppet ”responder-rate” för andelen patienter som vid upprepade tillfällen (åtminstone tre av fyra mätningar under studien) visade en förbättring av gånghastighet. Gånghastighet utvärderades med T25FW (timed 25-foot walk), det vill säga hur snabbt man kan gå 25 foot (7,62 meter). De ”responders” som hade fått fampridin-SR förbättrade i genomsnitt sin gånghastighet med 24,7–25,2 procent, medan de som hade fått placebo förbättrade sin gångförmåga med 4,7–7,7 procent.

Vid nedsatt gångförmåga hos patienter med MS ger fampridin-SR, låg dos, jämfört med placebo

- en genomsnittlig förbättring med 3,08 enheter enligt 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (begränsat vetenskapligt underlag).

Fampridin-SR i medelhög eller hög dos visar dock inga säkerställda skillnader jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. I tidigare studier av doser högre än de som används i dag fick fyra patienter epileptiska anfall. Patienter med känd krampsjukdom eller epilepsi exkluderades därför från de senare studierna. Biverkningar i övrigt vid behandling i terapeutiska doser inkluderar sömnsvårigheter, yrsel, asteni och illamående. Biverkningarna var oftast milda till måttliga och ledde sällan till avbrytande av behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt innefattande tre randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 738 personer för effektmåttet responder-rate på gångförmåga och på 435 personer för effektmåttet MSWS-12. Uppgifter om långtidseffekter saknas. Långtidsstudier pågår men var inte publicerade vid tiden för aktuell litteratursökning.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Tidigare studier av ursprungssubstansen 4-aminopyridin (kortverkande) har utförts i både intravenös och peroral form med olika dosering och olika studieupplägg. Studierna var små och effektmåtten mycket varierande. Studierna talade i riktning för en positiv effekt av 4-aminopyridin på bland annat gångförmåga, men eftersom studierna är små och uppläggen varierande går det inte att slå samman resultaten från de olika studierna, vilket påpekas i en Cochrane-review från 2004.

Hälsoekonomisk bedömning

TLV bedömer Fampyras kostnad per QALY som mycket hög (1,2 miljoner kronor per QALY) men att det finns en stor osäkerhet kring skattningarna och att åtgärden i vissa scenarier kan vara dominant. TLV har nyligen beslutat att avslå ansökan om subvention för läkemedlet Fampyra (fampiridin slow release). TLV har dock beslutat att Aminopyridin APL ska ingå i läkemedelsförmånen vilket också är en farmakologisk behandling som kan användas vid nedsatt gångförmåga för MS-patienter.

Referenser

1. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Responder-rate (%)	Förändring i MSWS-12*	Kommentar
[1]	NICE, 2014	SÖ inkl. 3 RCT (sökdatum: 140203)	738 patienter med MS i åldern 18-70 år, med påverkad gångförmåga i form av T25FW: 8-60 sekunder	K: placebo (n=247) I: fampridin-SR (n=491)	K: 22/247 (8,9 %) I: 183/491 (37,3 %)	K: 46+118= 164 I1(lågdos): 51+119= 170 I2(medelhög dos): 49 I3(högdos): 52 Genomsnittlig förbättring (medelvärde) K: -3,56; 0,73 I1 (lågdos 10mgx2) : -5,33 (#2) -2,62 (#3) I2 (medelhög dos 15mgx2) : -7,32 (#2) I3 (högdos 20mgx2): - 5,76 (#2) Lägre värde indikerar förbättring.	Responder = patient som vid upprepade tillfällen visade en förbättring av gånghastighet

* Självskattningsskala där varje fråga ger 1-5 poäng (från inga besvär till extremt mycket besvär)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Responder-rate (%)	738 (3), #1	22/247 (8,9 %)	(37,3-8,9)= 28,4 procentenheter	RR 4,34 (2,85-6,62) (95 % CI)	Måttligt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och risk för publikationsbias	Responder-rate var inte primärt effektmått i Goodman el al 2008 utan post-hoc analys efter att ursprungsutfallet inte var signifikant. Det var ett nykomponerat mått som inte tidigare validerats. Samtliga tre ingående studier är av samma huvudförfattare, varav tre medförfattare är

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
							anställda vid och har aktier i sponsorn.
B – Förändring i 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)	435 (2), #1	K: -3,56 (SD:16,15) resp. 0,73 (SD:10,8)	Skillnader i medelvärde (95 % KI) (mean difference) I1 (lågdos 10mgx2) : -3,08 (-5,59 till -0,58) I2 (medelhög dos 15mgx2) : -3,76 (-9,96 till 2,44) I3 (högdos 20mgx2) : -2,2 (-8,11 till 3,71) Lägre värde indikerar förbättring	Ej redovisad	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, precision och risk för publikationsbias.	Även vid detta effektmått används responder-rate (som grund för jämförelse). Vida konfidensintervall. Båda två ingående studierna är av samma huvudförfattare, varav tre medförfattare är anställda vid och har aktier i sponsorn.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-01
Ämne: Gångförmåga – Farmakologisk behandling (MS rad 39)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"4-Aminopyridine"[Mesh]
5.	FT	dalfampridine[tiab] OR 3,4-diaminopyridine[tiab] OR Fampridine*[tiab] OR 4 Aminopyridine[tiab] OR Fampridine*[ot] OR 4 Aminopyridine[ot] OR 3,4-diaminopyridine[ot] OR dalfampridine[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: English; Swedish; Danish; Norwegian :
9.	SB	8. AND systematic[sb]
10.		8. AND Filters: Randomized Controlled Trial
11.		8. NOT (9. OR 10.)

Versionshistorik

Publiceringsår	**Ändring avser**
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS40
Tillstånd: MS, icke-fokal spasticitet, lätt till måttlig
Åtgärd: Behandling med oralt baklofen

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med oralt baklofen till personer med MS och lätt till måttlig icke-fokal spasticitet.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Nyttan med behandlingen (minskad spasticitet, minskad smärta) överväger risken.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Spasticitet är en sensorimotorisk rubbning orsakad av en CNS-skada där orsaken anses vara att förlusten av inhibitoriska nervimpulser ger upphov till ökad excitabilitet i gamma- och alfaneuron. Den sensorimotoriska rubbningen karaktäriseras av en hastighetsberoende ökning i tonisk sträckreflex med förstärkta senreflexer, orsakade av hyperexcitabilitet av sträckreflexer. Tillståndet medför en ökad muskeltonus och ibland smärtsamma kramper som kan vara funktionshindrande och plågsamma. Tonusökningen kan ge en kvarvarande stödjande förmåga i benen, så att patienten ”går på sin spasticitet”. Peroral behandling av spasticitet med baklofen bör ske genom långsam upptrappning och begränsas av reversibla biverkningar, men den kan också reducera muskelstyrkan. Baklofen i tablettform har dosberoende bivekningar i form av sedation, illamående och oönskad muskelsvaghet. Behandlingen ska vid utsättning långsamt trappas ut. Abrupt avslutande av behandling kan ge epileptiska anfall, konfusion och hallucinos.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS med lätt till måttlig icke-fokal spasticitet är patientnyttan av behandling med oralt baklofen större än riskerna med åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär biverkningar och oönskade effekter, men nyttan anses vara större än riskerna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende behandling av spasticitet hos MS-patienter [1-4].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS med lätt till måttlig icke-fokal spasticitet är patientnyttan av behandling med oralt baklofen större än riskerna med åtgärden.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.
2. Orsnes, GB, Sorensen, PS, Larsen, TK, Ravnborg, M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. Acta Neurol Scand. 2000; 101(4):244-8.
3. Brar, SP, Smith, MB, Nelson, LM, Franklin, GM, Cobble, ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1991; 72(3):186-9.
4. Sawa, GM, Paty, DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1979; 6(3):351-4.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-16
Ämne: Spasticitet - Per oral farmakologisk behandling (rad 40, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Muscle Spasticity/drug therapy" [MeSH]
2.	FT/TIAB	spastic*[tiab]
3.		1 OR 2

4.		"Multiple Sclerosis"[Mesh]
5.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR disseminated scleros*[ot]
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Baclofen"[Mesh] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR "pregabalin" [Supplementary Concept] OR "tizanidine" [Supplementary Concept] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Clonazepam"[Mesh] OR "Dantrolene"[Mesh]
8.	FT/TIAB	baclofen[tiab] OR gabapentin[tiab] OR pregabalin[tiab] OR tizanidine[tiab] OR diazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR dantrolene[tiab]
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6 AND 9
11.		10 Filters: Systematic Reviews, English
12.		10 Filters: Randomized Controlled Trial, English

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-21
Ämne: Spasticitet - Per oral farmakologisk behandling (rad 40, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
2.	FT/TI, AB, KW	spastic*:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
5.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros* or disseminated next scleros*:ti,ab,kw
6.		4 OR 5
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Baclofen] explode all trees
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Clonazepam] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Dantrolene] explode all trees
11.	FT/TI, AB, KW	baclofen or gabapentin or pregabalin or tizanidine or diazepam or clonazepam or dantrolene:ti,ab,kw
12.		7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11

13.	3 AND 6 AND 12	

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	**Ändring avser**
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS41
Tillstånd: MS, fokal spasticitet, svår
Åtgärd: Behandling med botulinumtoxin

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med botulinumtoxin till personer med MS och svår fokal spasticitet.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten på spasticiteten är stor.

Kommentar: Åtgärden bör kopplas till ADL-förmåga och följas upp av personer med relevant kompetens.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Spasticitet är ett vanligt symtom vid MS och orsakar ofta ett stort lidande för patienten, som i varierande grad besväras av ökat muskeltonus i kombination med muskulär svaghet, nedsatt finmotorik, spasmer och smärta. Utbredningen av spasticitet kan vara allt från lokal med tonusökning i enskilda muskelgrupper till generellt ökat muskeltonus i såväl bål- som extremitetsmuskulatur. Spasticitet i benen medför ofta påtagliga gångsvårigheter och många av dessa patienter behöver gånghjälpmedel eller är beroende av rullstol. Spasticitet i arm- och handmuskulatur medför nedsatt hand- och armfunktion som i sin tur medför svårigheter med ADL och finmotorik. Utöver fysioterapi används i första hand peroral medicinering med spasmolytika, men det är ofta otillräckligt. I de fall som enskilda muskelgrupper är särskilt drabbade kan injektion av botulinumtoxin vara ett alternativ eller användas som tillägg till den perorala behandlingen. Det finns många studier som visar effekt av injektion med botulinumtoxin i spastisk muskulatur efter stroke, men det vetenskapliga underlaget är mycket begränsat när det gäller MS-spasticitet. De något större MS-studier som har gjorts baseras på behandling av adduktorsspasticitet i höftmuskulatur. Effektmåtten och utvärderingsinstrumentet är inte precisa, vilket gör att resultaten ofta blir svårvärderade. Ett observandum är att effekten tycks variera mellan olika preparat och att optimala doser eller maxdoser inte är klarlagda.

Fysioterapi som tilläggsbehandling vid botulinumtoxinbehandling är en allmänt förespråkad terapi. Den är tänkt att förlänga och förbättra effekten av botulinumtoxin genom att dels förbättra upptaget av medicin, dels behandla kroppsliga funktioner. Åtgärder kan vara stretchning, olika slags rörelseträning, elektrisk stimulering eller långvarig töjning. De flesta studier är gjorda på strokepatienter [1] men en högkvalitativ studie på MS finns [2]. Den un-

dersökte effekten av fysioterapi efter botulinumtoxininjektion. Man utförde passiv eller aktiv träning samt stretchning med avsikt att bibehålla muskellängd. Man fann en signifikant ($P < 0,01$) minskad spasticitet enligt skalan Modifierad Ashworth och VAS i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen som enbart fick botulinumtoxin. Studien brister i att den inte har någon placebobehandling samt ett lågt deltagarantal.

Gemensamt för studierna är att botulinumtoxin minskar spasticitet och möjliggör nya funktionella mål i träningen som inte tidigare var möjliga med ökad muskeltonus.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS-orsakad adduktorspasticitet i höftmuskulatur som inte svarat tillfredsställande på adekvat dos av peroral spasmolytisk behandling, ger intramuskulär injektion med botulinumtoxin A jämfört med placebo

- reducerad muskeltonus med absolut effekt på 21 procentenheter, mätt efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
- ökat avstånd mellan knäna vid passiv abduktion, mätt efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
- en patientupplevd positiv respons med relativ effekt motsvarande riskkvot (RR) på 1,41 vid en dos på 500 U, RR 1.09 vid en dos på 100 U och RR 1,08 vid en dos på 1 500 U, mätt efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid uttalad MS-spasticitet i höftadduktorer har injektion med botulinumtoxin A visat begränsad effekt på muskeltonus jämfört med placebo. Optimala doser, typ av preparat, effekt i olika muskelgrupper, effekt på muskelfunktion, smärta och livskvalitet samt biverkningsprofil behöver studeras närmare.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Det finns en rapport om generell muskelsvaghet som en ovanlig, men potentiellt allvarlig biverkan. I en studie angavs att detta rapporterades i 14 procent av fallen och det var en viss koppling till högre dos botulinumtoxin.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier [3, 4] (inkluderade i NICE guidelines [5]) som baseras på undersökning av spasticitet vid MS, och i dessa har adduktorspasticitet i höftmuskulatur behandlats med olika doser botulinumtoxin A. I granskningen ingår även en metaanalys [6] (innefattar 21 RCT) av effekten av injektion med botulinumtoxin vid spasticitet oavsett grundorsak. De flesta studier är utförda på spasticitet post-stroke.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas information om långtidsuppföljning, effekt av lokaliserad spasticitet i olika muskelgrupper, uppföljning av muskulär funktion, biverkningar och utvärdering av optimala doser. Ett observandum är att studier enbart har utförts på patienter med grav funktionsnedsättning (EDSS ≥ 7).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Kinnear, BZ, Lannin, NA, Cusick, A, Harvey, LA, Rawicki, B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. Phys Ther. 2014; 94(11):1569-81.
2. Giovannelli, M, Borriello, G, Castri, P, Prosperini, L, Pozzilli, C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. Clin Rehabil. 2007; 21(4):331-7.
3. Hyman, N, Barnes, M, Bhakta, B, Cozens, A, Bakheit, M, Kreczy-Kleedorfer, B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2000; 68(6):707-12.
4. Gusev, YIB, Marta , Simonow Alexander , Skoromets Alexander , Czlonkowska Anna, Shmidt Tatyana, Bojakowski Jacek, Fryze Waldemar, Vollmer-Haase Juliane, Haas Judith, Nowicki Jacek, Hagenah Johann, Kölmel Hans W. , Neumann Christian & Timirbaeva Sofia L Efficacy and Safety of Botulinum Type A Toxin in Adductor Spasticity Due to Multiple Sclerosis. Journal of Musculoskeletal Pain. 2008; 16 (Issue 3):175-88.
5. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.
6. Baker, JA, Pereira, G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. Clin Rehabil. 2013; 27(12):1084-96.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Förbättring enligt Ashworth alt modified Ashworth score	Forest plot med overalll effect	Positive respons Effekt (95% CI)	Absolut Effekt antal förbättrade per 1000 behandlade (95% CI)	Max avstånd i cm mellan knäna vid abduktion	Kommentar
[5]	National clinical guideline centre 2014	SÖ. 2 RCT. Dubbelblind, placebokontrollerad Studierna som ingår är: #[3] n=74 #[4] n=106	Vuxna med adduktor spasticitet pga MS	K: Placebo, Plc n=67 I: Botolinum toxin A (Dysport) 500U (n=21) 1000U (n=21) 1500U (n=17) 1000-1500U (n=55)	Hyman Vecka 4 K: 7/16 I: 31/59 Gusev Vecka 4,8 n.s		500U: RR 1.41 (0.74-2.71) 1000U: RR 1.09 (0,53-2.22) 1500U: RR 1.08 (0.51-2.28)	500U: 180 fler per 1000 (från 114 färre till 749 fler) 1000U: 39 fler per 1000 (från 206 färre till 534 fler) 1500U: 35 fler per 1000 (från 214 färre till 560 fler)		Biverkan med generell muskelsvaghet i ej injicerade muskler Hyman K: 6% I:14% (500U:10% 1000U: 0% 1500U:35%) Gusev K: 3/51 I:12/55 RR 3.71 (1.11,12.39)
[6]	Baker J.A. och Pereira G, 2013	SÖ och meta-analys av 21 RCT (varav 15 gällande spasticitet i övre extremiteter och 6 i nedre extremiteter)	Vuxna med spasticitet (oavsett genes) i övre eller nedre extremiteter n=1274 (övre extremiteter) n= 567 (nedre extremiteter) Flertalet studier är utförda på spasticitet efter stroke. Antal	Övre extremiteter K: Placebo, Plc (n=551) I: Engångsdos Botolinum toxin A (n=723) doser: framgår inte Nedre extremiteter K: Placebo, Plc (n=95) I: Botolinum toxin A (n=155) doser: framgår inte		Spasticitet övre extremiteter: WMD=0.88 (CI 0.63,1.14) Z=6.86 (p<0.00001) till interventionens fördel Quality of evidence enl GRADE: low Spasticitet nedre extremiteter: pga att olika				

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Förbättring enligt Ashworth alt modified Ashworth score	Forest plot med overalll effect	Positive respons Effekt (95% CI)	Absolut Effekt antal förbättrade per 1000 behandlade (95% CI)	Max avstånd i cm mellan knäna vid abduktion	Kommentar
			patienter med MS = 180 och de har alla adduktorspasticitet i höftmuskulatur	Uppföljning 4-12 veckor		skalor har använts beräknades SMD=0.48 (CI 0.20, 0.76) Z= 3.41 (p=0.0007) till interventionens fördel Quality of evdence enl GRADE: low-moderate				
[3]	Hyman N 2000	RCT (ingår i #[5, 6] lyfter fram denna studie separat eftersom alla deltagare har MS.	Vuxna(>=18 års ålder) med adduktorspasticitet pga MS n=74 Alla med EDSS >=7.0	K: Placebo, Plc n=16 I: Botulinumtoxin A 500U n=21, 1000U n=20 eller 1500U n=17 Uppföljning efter 2,4,8 och 12 veckor	Antal med lägre score vecka 4 från max score vid baseline avseende <u>muskeltonus:</u> K:1/14 I:14/50 (500U: 4/17 1000U: 5/18 1500U: 5/15) <u>muskelspasmfrekvens:</u> K:4/7 I: 16/30 (500U: 6/9 1000U: 6/13 1500U: 4/8) Minskning i median Modi-				vecka 0 resp vecka 4 cm (SD) K: vecka 0: 28.2 (12.8) vecka 4: 32.1 (12.3) I: <u>500U</u> vecka 0: 29.8 (12.1) vecka 4: 36.7 (12.8) n.s <u>1000U</u> vecka 0: 24.9 (11.9) vecka 4: 31.9 (9.2) n.s.	Antal dagar till behov av ny injektion: K: 56 I: 500U: 99 (p=0.042) 1000U: 111 (p=0.017) 1500U: 119 (p=0.015)

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Förbättring enligt Ashworth alt modified Ashworth score	Forest plot med overalll effect	Positive respons Effekt (95% CI)	Absolut Effekt antal förbättrade per 1000 behandlade (95% CI)	Max avstånd i cm mellan knäna vid abduktion	Kommentar
					fied Ashworth Score K: -4.0 (pga minskad spasmfrekvens) I: 500 U: -4.5 1000U: -4.0 1500U: -6.0				1500U vecka 0: 28.5 (10.3) vecka 4: 39.2(10.4) p=0.02	
[4]	Gusev Y 2008	RCT dubbelblind, placebokontrollerad (ingår också i #[6])			vecka 4 och 8 n.s Improved Key functional outcome Vecka 4 K:15/51 I:16/51 p=0.745 ns även vecka 8 och 12 Smärta Vecka 8, 12 p=0.008				vecka 0,4,8 och 12 signifikant skillnad mellan K och I	OBS Biverkan med generell muskelsvaghet i ej injicerade muskler: K: 3/51 I:12/55 RR 3.71 (1.11,12.39)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
Andel med förbättring enligt Ashworth (muskeltonus)	74 (1)#[5],[4]	K:1/14 (7%)	21%	3	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision,	Resultaten gäller de individer som hade max Ashworth score för muskeltonus vid baseline och vecka 4. Det medför att beräkningen baseras på 14 kontroller och 50 i interventionsgruppen. oprecisa inklusionskriterier, begränsad information om bortfall, bara studier på adductorspasticitet i höftmuskulatur. Viss oklarhet om hur många som hade definitiv MS diagnos, probable MS angivet trots EDSS >7. Behandling av andra muskelgrupper är inte studerade. Korta uppföljningstider.
Andel med förbättring enligt Ashworth (spasmfrekvens)	74 (1) #[5],[4]	K: 4/7 (57)% (I:16/30=53%)			Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision,	Resultaten gäller de individer som hade max Ashworth score för spasmfrekvens vid baseline och vecka 4. Det medför att beräkningen baseras på 7 kontroller och 30 i interventionsgruppen. Det ser därför i % ut som resultaten är bättre i kontrollgruppen. En studie, oprecisa inklusionskriterier, begränsad information om bortfall, bara studier på adductorspasticitet i höftmuskulatur. Viss oklarhet om hur många som hade definitiv MS diagnos, probable MS angivet trots EDSS >7. Bara en muskelgrupp är studerad. Korta uppföljningstider, engångsbehandling, olika doser av botulinumtoxin A.
Ökat avstånd i cm mellan knäna vid abduktion	180(2)#[4],[6]	K: 3.9 cm (#3)	4,3	1,1 p=0.02 ns i #4	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Få studier, oprecisa inklusionskriterier, begränsad information om bortfall, bara studier på adductorspasticitet i höftmuskulatur. Olika doser av botulinustoxin har använts liksom olika effektmått och skalor vilket gör det svårt

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
							att få en klar helhetsbild. Korta tider, olika långa uppföljningar.
"Patient positive response"	74(1)#[5],[4]	K:7/16	Effekt antal förbättrade per 1000 behandlade (95% CI) 500U: 180 fler per 1000 (från 114 färre till 749 fler) 1000U: 39 fler per 1000 (från 206 färre till 534 fler) 1500U: 35 fler per 1000 (från 214 färre till 560 fler)	500 U RR 1,41 (0.74, 2.71) 1000U RR 1.09 (0.53, 2.22) 1500U RR 1.08 (0.51, 2.28)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Effektmåttet beskrivs i #3 som "overall opinion – patient positive response" med gradering excellent, good eller fair, dvs luddigt och trubbigt effektmått och det är därför jag har valt att ta med de andra tre effektmåtten också även om det blev små grupper avseende muskeltonus och spasm.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-20
Ämne: Spasticitet – Behandling med botulinumtoxin (MS rad 41)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Muscle Spasticity" [MeSH]
5.	FT	spastic*[tiab] OR spastic*[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Botulinum Toxins"[Mesh]
8.	FT	botulin*[tiab] OR botulin*[ot]
9.		7. OR 8.
10.		6. AND 9.
11.		3. AND 10.
12.		11. AND Filters: Danish; English; French; Norwegian; Swedish
13.	SB	12. AND systematic[sb]
14.		12ö. AND Filters: Randomized Controlled Trial
15.	SB	12. NOT medline[sb]

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Spasticitet – Behandling med botulinumtoxin (MS rad 41)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"spastic":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees
10.	FT/TI, AB, KW	botulin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11.		9. OR 10.
12.		5. AND 8. AND 11.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS42
Tillstånd: MS, para- eller tetraspasticitet, svår
Åtgärd: Behandling med intratekal baklofenpump

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med intratekal baklofenpump till personer med MS och svår para- eller tetraspasticitet.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Nyttan med behandlingen överväger risken.

Kommentar: Behandlingen kräver uppföljning av specialiserat team. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Svår para- och tetraspasticitet är ibland en konsekvens av långvarig progressiv MS. Lesionerna är ofta spinalt lokaliserade. Peroral behandling ger inte tillräcklig effekt eller förorsakar oacceptabla biverkningar. Spasticiteten kan vara funktionshindrande med sämre förmåga till förflyttningar och ge negativ påverkan på sömn (smärtsamma spasmer) och sexualitet samt medföra ökat behov av vård (all ADL, hygien), förhindra adekvat rehabilitering och ge ökad risk för kontrakturer och dekubitus. Detta kan leda till nedsatt autonomi och nedsatt livskvalitet.

Behandling med intratekalt baklofen är en andra linjens behandling av utbredd spasticitet (oftast para- eller tetraspasticitet), om spasticiteten är behandlingsrefraktär mot perorala spasmolytika, alternativt om den per orala behandlingen ger oacceptabla biverkningar. Implantation av pumpsystem med intratekal kateter genomförs på neurokirurgisk klinik efter föregående utvärdering med positiv effekt på intratekalt lumbalt injicerad testdos av baklofen. Uppföljning av patienter behövs i form av regelbunden utvärdering av tillståndet samt kontroll av pumpens inställning och påfyllning av baklofen. De vanligaste komplikationerna är knickbildning, ändrat kateterläge och kateterbrott, men infektioner och överdosering har förekommit. Felfunktion i pumpen är mycket ovanligt. Akut stopp av baklofeninfusion innebär risk för abstinens med kraftig tonusstegring, konfusion, hallucinos och epileptiska anfall. Behandlingen kräver specifik kompetens och mottagningsverksamhet där möjlighet finns till nödstopp av pump och bedömning av neurokirurg.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS med svår para- eller tetraspasticitet är patientnyttan av kontinuerlig intratekal baklofenbehandling större än riskerna med behandlingen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär kända biverkningar och oönskade effekter, men nyttan anses vara större än riskerna med åtgärden.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende behandling av svår para- eller tetraspasticitet hos MS-patienter [1-7].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS med svår para- eller tetraspasticitet är patientnyttan av kontinuerlig intratekal baklofenbehandling större än riskerna med behandlingen.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.
2. Hugenholtz, H, Nelson, RF, Dehoux, E, Bickerton, R. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity--a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients. Can J Neurol Sci. 1992; 19(2):188-95.
3. Loubser, PG, Narayan, RK, Sandin, KJ, Donovan, WH, Russell, KD. Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury. Paraplegia. 1991; 29(1):48-64.
4. Meythaler, JM, DeVivo, MJ, Hadley, M. Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 1996; 77(5):461-6.

5. Meythaler, JM, Guin-Renfroe, S, Brunner, RC, Hadley, MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. Stroke. 2001; 32(9):2099-109.
6. Middel, B, Kuipers-Upmeijer, H, Bouma, J, Staal, M, Oenema, D, Postma, T, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1997; 63(2):204-9.
7. Ordia, JI, Fischer, E, Adamski, E, Spatz, EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. J Neurosurg. 1996; 85(3):452-7.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-16
Ämne: Spasticitet - Intratekal baklofenbehandling (rad 42, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Muscle Spasticity"[MeSH]	6824
2.	FT/TIAB	spastic*[tiab]	19420
3.		1 OR 2	21370
4.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Spinal Cord Injuries"[MeSH]	82697
5.	FT/TIAB, OT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR spinal cord injur*[tiab] OR spinal cord injur*[ot] OR spinal cord disease*[tiab] OR spinal cord disease*[ot]	79457
6.		4 OR 5	105023
7.	MeSH, FT/TIAB, OT	"Injections, Spinal"[Mesh] OR intrathecal[tiab] OR intrathecal[ot]	23684
8.	MeSH, FT	"Baclofen"[MeSH] OR baclofen	6778
9.		7 OR 8	1143
10.		3 AND 6 AND 9	210
11.		10 AND Filters: Systematic reviews, English	**8**
12.		10 AND Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial	**31**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-21
Ämne: Spasticitet - Intratekal baklofenbehandling (rad 42, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	CDSR: 4 DARE: 22 Central: 208 HTA: 6
2.	FT/TI, AB, KW	spastic*:ti,ab,kw	CDSR: 25 DARE: 40 Central: 1539 HTA: 27
3.		1 OR 2	CDSR: 25 DARE: 40 Central: 1539 HTA: 27
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	CDSR: 46 DARE: 103 Central: 1564 HTA: 86
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Spinal Cord Injuries] explode all trees	CDSR: 14 DARE: 94 Central: 742 HTA: 24
6.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros* or disseminated next scleros* OR "spinal cord" next injur* or "spinal cord" next disease*:ti,ab,kw	CDSR: 93 DARE: 188 Central: 4835 HTA: 103
7.		4 OR 5 OR 6	CDSR: 97 DARE: 205 Central: 4911 HTA: 109
8.	MeSH	"Injections, Spinal"[Mesh]	CDSR: 3 DARE: 86 Central: 1182 HTA: 30
9.	FT/TI, AB, KW	intrathecal:ti,ab,kw	CDSR: 10 DARE: 30 Central: 2267 HTA: 19
10.		8 OR 9	CDSR: 12 DARE: 89 Central: 2770 HTA: 40
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Baclofen] explode all trees	CDSR: 6 DARE: 5 Central: 162 HTA: 9
12.	FT/TI, AB, KW	baclofen:ti,ab,kw	CDSR: 14 DARE: 5 Central: 309 HTA: 9
13.		10 OR 11	CDSR: 14 DARE: 5 Central: 309 HTA: 9
14.		3 AND 7 AND 10 AND 13	CDSR: **1** DARE: 0

Central: **17**
HTA: **3**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	**Ändring avser**
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS43
Tillstånd: MS, spasticitet
Åtgärd: Behandling med munspray cannabinoider

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med munspray cannabinoider till personer med MS och spasticitet.

Motivering till rekommendation
Åtgärden har liten effekt på gånghastighet och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för spasticitet. Risk för biverkningar och hög kostnad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Spasticitet vid MS omfattar symtom i form av muskelstelhet och spasmer orsakade av skador på övre motorneuronet. Spasticitet har en signifikant påverkan på mobilitet, grad av självständighet och livskvalitet hos patienter med MS. Behandling av spasticitet med perorala preparat är en viktig del av behandlingar i det symtomatiska behandlingspanoramat. Behandling med cannabisextrakt i form av munspray är en relativt ny behandling av spasticitet vid MS. Läkemedlet innehåller tetrahydrocannabinol (THC) och cannabidiol (CBD), och behandling med munspray titreras upp med ökat antal puffar till upplevd effekt. Biverkningar av cannabisextrakt i form av munspray omfattar bland annat yrsel, trötthet, nedstämdhet, förvirring, upprymdhet, förlust av verklighetsförankring, minnesproblem och koncentrationsproblem.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid spasticitet vid MS har munspray med cannabinoider jämfört med placebo

- en positiv effekt på 10 meters gångtid motsvarande en absolut effekt på 2,78 procentenheter (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av munspray med cannabinoider på minst 30 procents förbättring i ”Numerical rating scale of spasticity” (NRS) och på spasticitet enligt Ashworth vid MS.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Bland biverkningarna nämns trötthet, yrsel, nedstämdhet, förvirring, upprymdhet, förlust av verklighetsförankring, minnesproblem och koncentrationsproblem.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju studier, varav en är en systematisk översikt [1] och sex är randomiserade kontrollerade studier [2-7]. Slutsatserna baseras på 519 personer för minst 30 procents förbättring i NRS och 140 personer för 10 meters gångtid. Interventionsgruppen fick behandling med cannabisextrakt i form av munspray och kontrollgruppen motsvarande spray innehållande placebo. I en del studier rör det sig om monoterapi, och i en del rör det sig om aktiv behandling som add-on. Generellt var rapporteringen om vilka andra preparat patienter stod på begränsad i studierna. I en studie förelåg betydande skillnad mellan grupperna i huruvida de använt cannabis i rekreationssyfte före studien. De övriga rapporterade inte alls detta.

Saknas någon information i studierna?

Ja. För behandling av MS-spasticitet med cannabisextrakt i munspray saknas generellt data på livskvalitet och data på funktionsgrad med objektivt validerade instrument. En betydande confounding faktor är att studierna inte innehåller några uppgifter om användande av andra cannabisinnehållande preparat och inte mäter serumkoncentration av THC och CDC.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.
2. Aragona, M, Onesti, E, Tomassini, V, Conte, A, Gupta, S, Gilio, F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. Clin Neuropharmacol. 2009; 32(1):41-7.
3. Collin, C, Davies, P, Mutiboko, IK, Ratcliffe, S, Sativex Spasticity in, MSSG. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2007; 14(3):290-6.
4. Collin, C, Ehler, E, Waberzinek, G, Alsindi, Z, Davies, P, Powell, K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res. 2010; 32(5):451-9.
5. Notcutt, W, Langford, R, Davies, P, Ratcliffe, S, Potts, R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). Multiple sclerosis. 2012; 18(2):219-28.

6. Novotna, A, Mares, J, Ratcliffe, S, Novakova, I, Vachova, M, Zapletalova, O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2011; 18(9):1122-31.
7. Wade, DT, Makela, P, Robson, P, House, H, Bateman, C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple sclerosis. 2004; 10(4):434-41.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Responders (minst 30% förbättring i NRS)	Effektmått B – 10 m gångtid	Kommentar
[1]	National clinical guideline centre 2014	SÖ inkl. 6 RCT	1311 MS-patienter.	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	K: 85/233 I: 133/286	Ej rapporterat	
[2]	Aragona 2009	RCT-Cross-over	17 MS patienter, EDSS 6,1. Signifikant spasticitet I >=2 muskelgrupper	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	Ej rapporterat	Ej rapporterat	MSFC, MSIS-29, SCL90 Inga signifikanta skillnader
[3]	Collin 2007	RCT-parallell	189 MS patienter. Randomiserade 2:1. 184 ITTI. NRS spasticitet 5,49/5,39. >85% hade annan samtidig behandling	K: Placebo munspray n=65 I: Sativex munspray n=124	K: 14/64 (22%) I: 48/120 (40%)	Ej rapporterat	ITTanalys på 184 patienter
[4]	Collin 2010	RCT-parallell	337 MS patienter. NRS spasticitet 6,77/6,48	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	K: 24% I: 36% per protokoll	Ej rapporterat	ITT anayls icke signifikant.
[5]	Notcutt 2012	RCT-parallell. Add-on	36 MS patienter.	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Patienter som svarat på intervention. -"enriched design".
[6]	Novotna 2011	RCT-parallell, Add-on	572 MS patienter.	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Patienter som svarat på intervention. - "enriched design".
[7]	Wade 2004	RCT-parallell	160 MS patienter. Ashworth 5/4,6	K: Placebo munspray I: Sativex munspray	Ej rapporterat	K: - 0,74 I: -2,78	Studiens primära endpiont icke signifikant. En förplanerad subgruppsanalys där 37/160 patienter angav spasticitet som svåraste symptom var signifikant.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Responders (minst 30% förbättring i NRS)	519 (2) #3,#4	85/233 = 36.5%	133/286 = 46,6%	1,4 (0,95-2,05)	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	Ofullständig rapportering av resultat, Ingen effektanalys före cross-over. Parametrisk statistik på ordinala data. Överlappande konfidesintervall. Effekt på andra spasticitetsmått icke signifikant Signifikans försvagas på bas av statistisk metod
B –10 m gångtid	140 (1) #7	-0,74	-2.78	-2,35 (SE 1,41)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och bristande och hög sannolikhet för publikationsbias.	Sannolikt add-on studie. Samtidiga behandlingar ej rapporterade 60% fler som använt cannabis för rekreation i placebogrupp

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-16
Ämne: Spasticitet - Munspray cannabinoider (rad 43, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Muscle Spasticity"[MeSH]	6824
2.	FT/TIAB	spastic*[tiab]	19420
3.		1 OR 2	21370
4.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	44952
5.	FT/TIAB, OT	(multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR disseminated scleros*[ot])	52572
6.		4 OR 5	59637
7.	MeSH	"Cannabis/therapeutic use"[Mesh] OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination" [Supplementary Concept]	1212
8.	FT/TIAB, All fields	sativex OR nabiximol*	133
9.		7 OR 8	1280
10.		3 AND 6 And 9	71
11.		10 Filters: Systematic reviews	**4**
12.		10 Filters: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial	**10**

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-21
Ämne: Spasticitet - Munspray cannabinoider (rad 43, NR MS)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	CDSR: 4 DARE: 22 Central: 208 HTA: 6
2.	FT/TI, AB, KW	spastic*:ti,ab,kw	CDSR: 25 DARE: 40 Central: 1539 HTA: 27
3.		1 OR 2	CDSR: 25 DARE: 40 Central: 1539 HTA: 27
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	CDSR: 46 DARE: 103 Central: 1564 HTA: 86
5.	FT/TI, AB, KW	multiple next scleros* or disseminated next scleros*:ti,ab,kw	CDSR: 72 DARE: 103 Central: 3644 HTA: 85

6.		4 OR 5	CDSR: 72 DARE: 103 Central: 3647 HTA: 86
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	CDSR: 3 DARE: 4 Central: 243 HTA: 8
8.	FT/TI, AB, KW	tetrahydrocannabinol or cannabidiol or sativex or nabiximol*:ti,ab,kw	CDSR: 7 DARE: 0 Central: 520 HTA: 4
9.		7 OR 8	CDSR: 9 DARE: 4 Central: 663 HTA: 12
10.		3 AND 6 AND 9	CDSR: 0 DARE: **1** Central: **31** HTA: **1**

Versionshistorik

Publiceringsår	**Ändring avser**
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS44a
Tillstånd: MS, blåsdysfunktion
Åtgärd: Behandling med perifera antikolinergika

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med perifera antikolinergika till personer med MS och blåsdysfunktion.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Effekten är stor på antalet miktioner och antalet läckage. Generiska preparat medför låga kostnader.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blåsdysfunktion vid MS är ett nyckelsymtom med obehag och smärta (urgency, dysuri), risk för urinretention och urinvägsinfektion, begränsning av rörlighet (närhet till toalett) och påverkan på livskvalitet. Risken för påverkan av övre urinvägar, inklusive njurfunktion, är låg jämfört med andra tillstånd såsom spinalskador.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid överaktiv blåsa hos vuxna ger antikolinergika jämfört med placebo

- genomsnittlig reduktion av antal miktioner med 0,68 per dygn (begränsat vetenskapligt underlag)
- reduktion av antal läckage med 0,51 per dygn (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättrad upplevelse enligt Urinary symptom scale, Resurin, motsvarande en riskkvot (RR) på 1,39 (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av antikolinerga läkemedel vid urinträngningar och effekten på förbättrad livskvalitet vid MS.

Studierna kan anses vara relevanta även för personer med MS då överaktiv blåsa är ett av de vanligaste problemen, även om det inte är självklart att mekanismen är densamma vid MS som vid överaktiv blåsa hos andra patienter.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Enligt översikten innebar behandling med antikolinergika tre gånger större risk för muntorrhet jämfört med placebo (RR 3,00; 95procent konfidensintervall 2,70–3,34) men ingen statistisk skillnad i withdrawal (RR 1,11; 95 procent konfidensintervall 0,91–1,36).

Vilka studier ingår i granskningen?

Slutsatserna avseende antikolinergika baseras på 5 977 personer [1] för förändring av antal miktioner, 4 582 för förändring i antal läckage, 2 474 för förbättring av QoL och 2 742 personer avseende upplevd förbättring av symtom. Inga av dessa patienter har dock MS.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier om effekt av åtgärden specifikt för personer med blåsdysfunktion vid MS.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Nabi, G, Cody, JD, Ellis, G, Herbison, P, Hay-Smith, J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (4):CD003781.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – antal miktioner	Effektmått B – antal läckage	Effektmått C – Blåskapacitet	Effektmått D – QoL (varierande mått)	Effektmått E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring	Kommentar
[1]	Nabi et al 2006	SÖ	11 956 vuxna patienter med överaktiv blåsa.	I: Antikolinergika K: Placebo	Minskning av antal miktioner på 24h (skillnader i medelvärde, 95% KI) -0,68 (-0,84, -0,52) N=4038 beh, 1939 placebo	Minskning antal läckage på 24h (skillnader i medelvärde, 95% KI): -0,51 (-0,66 -0,37) N=3020 beh, 1562 placebo.		QoL (flera olika delmått av KHQ) – de flesta med förbättring. General health dock ej bättre, Symptomrelaterade mått bättre -1,46p (-1,98, -0,95) 1282 beh vs 831 placebo. IIQ7Global assessment of disease state förbättrades med -10.5 p (-17,2, -3,8) 244 beh vs 117 placebo	Upplevd förbättring (1570 I/1172 K) RR 1,39(1,28, 1,51)	NB ej signifikant högre avbrott pga AE i beh än placebo, men även många yngre med i studierna.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Antal miktioner per dygn	5 977 (12), #9		-0,68 miktioner/24h (95 % KI -0,84 till -0,52)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias.	Endast ett fåtal av totala antalet studier har kunnat inluderas i SÖ - selektionsrisk. Ej MS patienter
B – antal läckage	4 582 (12), #9		-0,51 läckage/24h (95% KI -0,66-0,37)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias.	Endast ett fåtal av totala antalet studier har kunnat inluderas i SÖ – selektionsrisk. Ej MS patienter..
C – Blåskapacitet							
D – Effektmått D – QoL (varierande mått)	2 474 (6), #9		NA		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	
E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring	2742 (8), #9			Upplevd förbättring RR 1,39(95 % KI 1,28, 1,51)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet	Endast ett fåtal av totala antalet studier har kunnat inluderas i SÖ - selektionsrisk. Ej MS patienter.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-05
Ämne: Blåsdysfunktion – Per oral farmakologisk behandling (MS rad 44)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]	37438
	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]	52763
		1. OR 2.	34532
	MeSH	"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Urologic Diseases"[Mesh] OR "Urological Manifestations"[Mesh]	615219
	FT	bladder dysfunction[tiab] OR bladder function[tiab] OR bladder symptom*[tiab] OR bladder disturbanc*[tiab] OR bladder problem*[tiab] OR urinary dysfunction[tiab] OR urinary function[tiab] OR urinary symptom*[tiab] OR urinary disturbanc*[tiab] OR urinary incontinen*[tiab] OR urinary retention[tiab] OR urinary tract dysfunction[tiab] OR vesical dysfunction[tiab] OR vesical function[tiab] OR vesical symptom*[tiab] OR vesical disturbanc*[tiab] OR urinary tract disorder*[tiab] OR urinary tract infection*[tiab] OR urinary tract symptom*[tiab] OR cystitis[tiab] OR urinary problem*[tiab] OR bladder dysfunction[ot] OR bladder function[ot] OR bladder symptom*[ot] OR bladder disturbanc*[ot] OR bladder problem*[ot] OR urinary dysfunction[ot] OR urinary function[ot] OR urinary symptom*[ot] OR urinary disturbanc*[ot] OR urinary incontinen*[ot] OR urinary retention[ot] OR urinary tract dysfunction[ot] OR vesical dysfunction[ot] OR vesical function[ot] OR vesical symptom*[ot] OR vesical disturbanc*[ot] OR urinary tract disorder*[ot] OR urinary tract infection*[ot] OR urinary tract symptom*[ot] OR cystitis[ot] OR urinary problem*[ot]	73679
		4. OR 5.	637492
	MeSH	"Drug Therapy"[Mesh] OR "drug therapy" [Subheading]	2306118
	FT	drug therap*[tiab] OR drug intervention*[tiab] OR drug treatment*[tiab] OR medication[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR pharmacological intervention*[tiab] OR pharmacological treatment*[tiab] OR pharmacological therap*[tiab] OR anticholinergic*[tiab] OR drug therap*[ot] OR drug intervention*[ot] OR drug treatment*[ot] OR medication[ot] OR pharmacotherap*[ot] OR pharmacological intervention*[ot] OR pharmacological treatment*[ot] OR pharmacological therap*[ot] OR anticholinergic*[ot]	258103
		7. OR 8.	2435658
		3. AND 6. AND 9.	204
		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	174
	SB	11. AND systematic[sb]	13

	11. AND Filters: Randomized Controlled Trial	21
	10. NOT (12. OR 13.)	140

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS44b
Tillstånd: MS, blåsdysfunktion
Åtgärd: Behandling med desmopressin

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med desmopressin till personer med MS och blåsdysfunktion.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Effekten är större på antalet miktioner än antikolinergika men kostnaden är högre.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blåsdysfunktion vid MS är ett nyckelsymtom med obehag och smärta (urgency, dysuri), risk för urinretention och urinvägsinfektion, begränsning av rörlighet (närhet till toalett) och påverkan på livskvalitet. Risk för påverkan av övre urinvägar, inklusive njurfunktion, är låg jämfört med andra tillstånd såsom spinalskador.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid nokturi hos vuxna ger desmopressin jämfört med placebo

- reduktion av frekvensen miktioner inom 6 timmar (vilket innebär att preparatet är användbart för nokturi), med en absolut effekt på 0,5–0,7 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Biverkan i form av hyponatremi förefaller inte vara ett problem vid doser på 10–20 ug, men risken kan uppkomma vid högre doser. Preparatet ska bara användas en gång/dygn. Det kan även användas för blåskontroll dagtid vid särskilda tillfällen. Effekten är kliniskt relevant och bekräftas i 74 procent av fallen vid uppföljning efter 2–3 år.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningar av desmopressin är huvudvärk, illamående, buksmärtor, svullna anklar och vätskeretention (0–8 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav en är en systematisk översikt (SÖ) [1] över fem placebokontrollerade studier, och två är randomiserade kontrollerade studier [2, 3] (som ingår i SÖ). Slutsatserna baseras på 98 personer för miktionsfrekvens inom 6 timmar (nokturi) och biverkan i form av hyponatremi.

Interventionsgrupperna fick desmopressin och kontrollgrupperna placebo.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bosma, R, Wynia, K, Havlikova, E, De Keyser, J, Middel, B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2005; 112(1):1-5.
2. Fredrikson, S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1996; 94(1):31-4.
3. Hoverd, PA, Fowler, CJ. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998; 65(5):778-80.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C Mikrotener 6 tim	Effektmått D – Miktioner (f natt)	Effektmått E – Biverkningar	Kommentar
[1]	Bosma 2005 (inkl #2,#3 samt Eckford, Kinn, Valquette)	SÖ Metaanalys	98(5)	Desmopressin	Vol (ml)	Vol (ml/24 h)		Miktioner (f natt)		
[3]	Hoverd	RCT	22 MSpat	Desmopressin nasal spray K placebo	Vol (ml)	Vol (ml/24 h)	Miktioner			1 pt hyponatermi
[2]	Fredrikson	RCT Crossover	26 Mspat	Desmopressin 20ug k placebo	Vol (ml	Vol (ml/24 h)	Miktioner			

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/- riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Volume	98(5)#1	502	502-341=161	161/502=0.32	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	3 studier 6 tim/natt Grand total Effect size 0.83 large 2 studier 24 tim Grand Total 0.20 effect size small
B – Volume 24 tim		342	342-246=96	96/342=0.28	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister I studiekvalitet och precision	
		440	440-325=115	115/440=0.26			
		1511	1511-1372=139	139/1511=0.09			
		1272	1272-1218=56	56/1272=0.04			
C – Miktioner (f) 6 tim		3.1	3.1-2.4=0.7	0.7/3.1=0.23	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister I studiekvalitet och precision	3 studier 6 tim/natt Grand total 0.6 effect size moderate. 2 studier 24 tim Grand total 0.77 effect size moderate
		3.1	3.1-2.6=0.5	0.5/3.1=0.16			
		3.1	3.1-2.4=0.7	0.7/3.1=0.23			
D – Miktioner (f natt)		1.74	1.74-1.27=0.5	0.5/1.74=0.29	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister I studiekvalitet och precision	ÖS med 5 RCT (små) Långtidseff obs tom 13 mån
		2.07	2.07-1.09=1	1/ 2.07=0.48			
E – Biverkningar hyponatremi		141	141-139.5=0.5	0.5/141=0.004	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	ÖS med 5 RCT (små) Höga doser kan ge hyponatremi

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-05
Ämne: Blåsdysfunktion – Per oral farmakologisk behandling (MS rad 44)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]	37438
	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]	52763
		1. OR 2.	34532
	MeSH	"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Urologic Diseases"[Mesh] OR "Urological Manifestations"[Mesh]	615219
	FT	bladder dysfunction[tiab] OR bladder function[tiab] OR bladder symptom*[tiab] OR bladder disturbanc*[tiab] OR bladder problem*[tiab] OR urinary dysfunction[tiab] OR urinary function[tiab] OR urinary symptom*[tiab] OR urinary disturbanc*[tiab] OR urinary incontinen*[tiab] OR urinary retention[tiab] OR urinary tract dysfunction[tiab] OR vesical dysfunction[tiab] OR vesical function[tiab] OR vesical symptom*[tiab] OR vesical disturbanc*[tiab] OR urinary tract disorder*[tiab] OR urinary tract infection*[tiab] OR urinary tract symptom*[tiab] OR cystitis[tiab] OR urinary problem*[tiab] OR bladder dysfunction[ot] OR bladder function[ot] OR bladder symptom*[ot] OR bladder disturbanc*[ot] OR bladder problem*[ot] OR urinary dysfunction[ot] OR urinary function[ot] OR urinary symptom*[ot] OR urinary disturbanc*[ot] OR urinary incontinen*[ot] OR urinary retention[ot] OR urinary tract dysfunction[ot] OR vesical dysfunction[ot] OR vesical function[ot] OR vesical symptom*[ot] OR vesical disturbanc*[ot] OR urinary tract disorder*[ot] OR urinary tract infection*[ot] OR urinary tract symptom*[ot] OR cystitis[ot] OR urinary problem*[ot]	73679
		4. OR 5.	637492
	MeSH	"Drug Therapy"[Mesh] OR "drug therapy" [Subheading]	2306118
	FT	drug therap*[tiab] OR drug intervention*[tiab] OR drug treatment*[tiab] OR medication[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR pharmacological intervention*[tiab] OR pharmacological treatment*[tiab] OR pharmacological therap*[tiab] OR anticholinergic*[tiab] OR drug therap*[ot] OR drug intervention*[ot] OR drug treatment*[ot] OR medication[ot] OR pharmacotherap*[ot] OR pharmacological intervention*[ot] OR pharmacological treatment*[ot] OR pharmacological therap*[ot] OR anticholinergic*[ot]	258103
		7. OR 8.	2435658
		3. AND 6. AND 9.	204
		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	174
	SB	11. AND systematic[sb]	13

	11. AND Filters: Randomized Controlled Trial	21
	10. NOT (12. OR 13.)	140

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS45

Tillstånd: MS, blåsdysfunktion, svårt överaktiv blåsa och ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med botulinumtoxininjektion

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med botulinumtoxininjektion till personer med MS, svår överaktiv blåsdysfunktion och ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad, och effekten är stor och förbättrar livskvaliteten. Kostnaden per QALY är måttlig till hög, jämfört med ingen behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Neurogen blåsrubbning med överaktiv blåsa är vanligt vid MS och orsakar i många fall ett betydande lidande för patienten med försämrad livskvalitet. I olika grad besväras patienten av nedsatt blåskapacitet med frekventa, häftiga och plötsliga urinträngningar med eller utan ofrivillig urinavgång.

I första hand används peroral medicinering med antikolinergika för att relaxera detrusormuskeln, men i många fall har det otillräcklig effekt trots optimal dosering. Genom injektion av botulinumtoxin i blåsväggen kan aktiviteten i detrusormuskeln hämmas, vilket ökar blåskapaciteten och ofta ger god symtomlindring. Ökad residualvolym med risk för urinvägsinfektioner och behov av intermittent kateterisering har rapporterats hos upp till 50 procent av patienterna efter behandlingen. Det är inte helt klarlagt vad som är optimal dos och ett optimalt antal injektionsställen, men i de flesta studier har 200 U botulinumtoxin A, fördelat på 30 injektionsställen, använts. Behandlingseffekten har visats hålla i 24–36 veckor. Risken för att utveckla neutraliserande antikroppar vid upprepad behandling är mycket låg (< 1 procent).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För individer som har överaktiv blåsa på grund av MS och som inte har fått tillräcklig effekt av optimal dos av peroral antikolinerg behandling ger injektioner med botulinumtoxin A i blåsväggen (oftast 200–300 U och 30 injektionsställen) jämfört med placebo

- reduktion avseende frekvens av urininkontinensepisoder per vecka motsvarande relativ riskreduktion på 71 procent (mätt efter 6–12 veckor) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- förbättrad maximal blåskapacitet i ml (142 ml), mätt 6–12 veckor efter injektion med 200 U botulinumtoxin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- förbättrad maximal blåskapacitet i ml (158 ml), mätt 6–12 veckor efter injektion med 300 U botulinumtoxin (absolut effekt) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- förbättrad livskvalitet enligt Incontinence Quality of Life Questionnaire ($p < 0,001$) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Ökad frekvens av urinvägsinfektioner och ökad mängd residualurin har rapporterats.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter och en prospektiv, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter RCT-studie (totalt inkluderande 21 RCT-studier).

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas studier som inkluderar långtidsuppföljning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har bedömt den hälsoekonomiska effekten som en måttlig till hög kostnad per vunnet QALY jämfört med placebo. Se hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Duthie, JB, Vincent, M, Herbison, GP, Wilson, DI, Wilson, D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (12):CD005493.
2. Sanford, M. OnabotulinumtoxinA (Botox((R))): a review of its use in the treatment of urinary incontinence in patients with multiple sclerosis or subcervical spinal cord injury. Drugs. 2014; 74(14):1659-72.
3. Rovner, E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. Neurourol Urodyn. 2014; 33 Suppl 3:S32-7.
4. Ginsberg, D, Cruz, F, Herschorn, S, Gousse, A, Keppenne, V, Aliotta, P, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. Adv Ther. 2013; 30(9):819-33.
5. Herschorn, S, Gajewski, J, Ethans, K, Corcos, J, Carlson, K, Bailly, G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. J Urol. 2011; 185(6):2229-35.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Andel förbättrade enl patient reported outcome livskvalitet	Andel förbätt-rade enl urodyna-miska varib-ler	Andel förbätt-rade enl uri-ninkontinens episoder	Biverkning-ar	Kommentar
[1]	The Coch-rane Colla-borat-ion 2011	översikt (19 RCT, med i medeltal 37 pati-enter per studie = totalt >700 patienter)	Vuxna med över-aktiv blåsa, majori-teten anges bero på neurogen blåsrubbning pga MS eller rygg-märgsskada. Antal med MS, köns- och åldersfördelning framgår inte.	K: Placebo I: Botulinumtoxin inj 100-750 U (de flesta 200U el 300U av botulinumtoxin A) Uppföljning efter 4-6 och 12-26 veckor	Komparabla meto-der har inte använts och jämförelse av poolade resultat har därför inte kunnat göras. Signifikant skillnad till interventionens fördel har rapporte-rats i 7 studier med p-värden mellan 0.0002-0.05		Forest plot med overall effect Vecka 4-6: Z=5.40 (p<0.00001) Vecka 12: Z=3.10 (p=0.002) till interv-ent-ionens fördel		Meta-analys visar ökning av residua-lurin vecka 4-6 med 70 ml (CI 30-109 ml) I interventionsgrup-pen. Z=3.48 (p=0.0005)
[2]	Sanford M 2014	Review (2 fas III-studier: NCT00461 292 och NCT00311 376	MS eller rygg-märgsskada n=691 MS (n=381) Vuxna >18 års ålder med >=14 urininkonti-nensepisoder per vecka Otillfredsställande effekt av optime-rad dos av peroral antikolinergisk behandling	K: Placebo (n=241) I: Botulinumtoxin inj 200U (n=227) alt 300 U (n=223)	Incontinence quality of life Questionnaire (I-QOL) Upplevd förbättring i interventionsgrup-perna med p-värden mellan 0.05 och 0.001 vs pla-cebo	Förbättrade urodyna-miska mät-värden med p-värden mellan 0.05 och 0.001 vs placebo avseende max imum cystometric capacity (MCC)	>50% reduktion av antal urinin-kontinensepi-soder/vecka hos 70-77% i interventions-grupperna	Signifikant fler urin-vägsinfekt-ioner i interv-ent-ionsgrup-perna med MS vs placebo p<0.001	Ingen skillnad mellan doserna
[3, 4]	Rovner E et al 2013	Pooled results from two pivotal phase III	Overactive blad-der in MS (n=381) or spinal cord injury (n=310)	C: Placebo, Plc (n=241) I: Botulinumtoxin	Incontinence quality of life Questionnaire (I-QOL)	Ökad cysto-metric ca-pacity (MCC) och reducerad	Minskad frevens av urininkonti-nensepisoder	Ökad fre-kvens urin-vägsinfekt-ion i MS-interv-ent-	Ingen skillnad mellan 200U och 300 U

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Andel förbättrade enl patient reported outcome livskvalitet	Andel förbättrade enl urodynamiska variabler	Andel förbättrade enl urininkontinens episoder	Biverkningar	Kommentar
	Ginsberg D et al 2013	studies n=691 (ingår I Sanfords översikt)	Vuxna >18 års ålder med >=14 urininkontinensepisoder per vecka Otillfredsställande effekt av optimerad dos av peroral antikolinergisk behandling	inj 200U (n=227) or 300 U (n=223) Utvärdering efter vecka 2,6,12 och sedan var 6:e vecka upp till 52 veckor Utvärdering efter vecka 2,6,12 och sedan var 6:e vecka upp till 52 veckor	Förbättrad livskvalitet I I-grupperna p<0.001	detrusor pressure at first involuntary detrusor contraction (IDC) i interventionsgrupperna p<0.001 för båda variablerna	/vecka i interventionsgrupperna vs placebo (p< 0.05 för MS och p<0.001 för de med ryggmärgsskada) p<0.001 för subgruppen med MS ochmer än 50% resp 100% reduktion	ionsgruppen vs placebo p<0.001 Ökad residual urinvolym RIK initierat i 31% (200U) resp 47% (300U) i MS-interventionsgrupperne vs 4,5% i placebogruppen	
[5]	Herschorn S et al 2011	Prospektiv, RCT, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter studie	Overactive bladder in MS (n=19) or spinal cord injury (n=38) Med minst 1 urininkontinensepisod per dag	C: Placebo, Plc (n=29) I: botulinumtoxin inj 300 U (n=28) Evaluation efter 6, 24 och 36 veckor	Incontinence quality of life Questionnaire (I-QOL) Significant förbättring, men inga p-värden anges		Signifikant minskat antal urininkontinens episoder /dag i interventionsgruppen p<0.0001 jmf med baseline vecka 6 p<0.001 vecka 24	UVI	God effekt upp till 9 månader

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgrupp-pen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Förbättring avseende frekvens av urinkontinensepisoder	381 (2)#4, #1 (ÖS)	-14	-10 p<0.05	71%	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, viss risk för publikationsbias och viss bristande precision.	De flesta studier baseras på en blandning av patienter med blåsrubbning pga MS eller traumatisk ryggmärgsskada Jag har lyft ut MS-gruppen ur de två fas III-studierna, de är redovisade separat i #4. Resultaten verkar dock samstämmiga oavsett bakomliggande orsak till blåsrubbningen. Olika doser av botulinumtoxin, olika injektionstekniker (antal injektionsställen, intramuskulärt vs suburotelialt), rapportering av biverkningar är ej systematisk. Flera publikationer baseras på samma fas-III studier. Optimal dos och administrationssätt är inte tillräckligt utprövad liksom behandlingsfrekvens och antal injektionsställen. Långtidseffekter och biverkningar behöver undersökas mer.
Förbättrad blåskapacitet mätt som max cystometric capacity (MCC) i ml	381(1) #4	-7	142 ml (200U) 158 ml (300U) p<0.001		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, viss risk för publikationsbias och viss bristande precision.	Se ovan
Andel patienter som rapporterar förbättrad livskvalitet	381(1)#4		P<0.001		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, viss bristande överensstämmelse, viss risk för publikationsbias och viss bristande precision.	Se ovan. Olika metoder har använts i de olika studierna i tabell 1, se kommentar i raden för #1. Dock verkar de flesta studier visa förbättrad QoL efter interventionen.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-20
Ämne: Blåsdysfunktion – Botulinumtoxininjektion (MS rad 45)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	44185
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]	52937
3.		1. OR 2.	59309
4.	MeSH	"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Urologic Diseases"[Mesh] OR "Urological Manifestations"[Mesh]	616105
5.	FT	bladder dysfunction[tiab] OR bladder function[tiab] OR bladder symptom*[tiab] OR bladder disturbanc*[tiab] OR bladder problem*[tiab] OR urinary dysfunction[tiab] OR urinary function[tiab] OR urinary symptom*[tiab] OR urinary disturbanc*[tiab] OR urinary incontinen*[tiab] OR urinary retention[tiab] OR urinary tract dysfunction[tiab] OR vesical dysfuntion[tiab] OR vesical function[tiab] OR vesical symptom*[tiab] OR vesical disturbanc*[tiab] OR urinary tract disorder*[tiab] OR urinary tract infection*[tiab] OR urinary tract symptom*[tiab] OR cystitis[tiab] OR urinary problem*[tiab] OR hyperactive bladder[tiab] OR overactive bladder[tiab] OR urgency bladder[tiab] OR bladder dysfunction[ot] OR bladder function[ot] OR bladder symptom*[ot] OR bladder disturbanc*[ot] OR bladder problem*[ot] OR urinary dysfunction[ot] OR urinary function[ot] OR urinary symptom*[ot] OR urinary disturbanc*[ot] OR urinary incontinen*[ot] OR urinary retention[ot] OR urinary tract dysfunction[ot] OR vesical dysfuntion[ot] OR vesical function[ot] OR vesical symptom*[ot] OR vesical disturbanc*[ot] OR urinary tract disorder*[ot] OR urinary tract infection*[ot] OR urinary tract symptom*[ot] OR cystitis[ot] OR urinary problem*[ot] OR hyperactive bladder[ot] OR overactive bladder[ot] OR urgency bladder[ot]	73860
6.		4. OR 5.	638467
7.		"Botulinum Toxins"[Mesh]	12205
8.		botulin*[tiab] OR botulin*[ot]	15032
9.		7. OR 8.	17104
10.		6. AND 9.	1035
11.		10. AND Filters: Danish, English, French, Norwegian, Swedish	934
12.		11. AND Filters: Meta-Analysis	**10 (Ej MS)**
13.		3. AND 11.	66
14.	SB	13. AND systematic[sb]	**9 (MS)**
15.		13. AND Filters: Randomized Controlled Trial	**5 (MS)**

16.	SB	13. NOT medline[sb]	**9 (MS)**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Blåsdysfunktion – Botulinumtoxininjektion (MS rad 45)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only	1378
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	426
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4021
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	4021
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	2084
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Urologic Diseases] explode all trees	18039
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Urological Manifestations] explode all trees	3859
9.	FT/TI, AB, KW	"bladder dysfunction" or "bladder function" or "bladder symptom*" or "bladder disturbanc*" or "bladder problem*" or "urinary dysfunction" or "urinary function" or "urinary symptom*" or "urinary disturbanc*" or "urinary incontinen*" or "urinary retention" or "urinary tract dysfunction" or "vesical dysfuntion" or "vesical function" or "vesical symptom*" or "vesical disturbanc*" or "urinary tract disorder*" or "urinary tract infection*" or "urinary tract symptom*" or cystitis or "urinary problem*" or "hyperactive bladder" or "overactive bladder" or "urgency bladder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9943
10.		6. OR 7. OR 8. OR 9.	23516
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	923
12.	FT/TI, AB, KW	botulin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1745
13.		10. AND 12.	181 **(ej MS): CDSR/3 DARE/12 HTA/4**
14.		5. AND 13.	19 **(MS): CDSR/1** DARE/0 **HTA/1 Central/16**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS46
Tillstånd: MS, svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter
Åtgärd: Ren intermittent kateterisering (RIK)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda ren intermittent kateterisering (RIK) till personer med MS, svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan (effekt på livskvalitet och reducerad risk för svåra komplikationer) är större än riskerna.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Störningar av blåsfunktionen är mycket vanligt vid MS och förekommer såväl i sjukdomens tidigare som senare faser. Blåsdysfunktion kan innebära att patienten återkommande kissar på sig eller läcker urin, alternativt att patienten inte kan tömma sin urinblåsa vid behov. Vid lindrigare besvär kan perorala läkemedel ofta ge adekvat lindring. Men vid mer uttalade besvär från urinblåsan krävs ofta mer avancerade behandlingar för att undvika komplikationer, exempelvis upprepade infektioner som kan leda till nedsatt njurfunktion.

Vid svårigheter att tömma blåsan kan blåstömning med hjälp av engångskateter, så kallad ren intermittent kateterisering, reducera denna komplikationsrisk och öka livskvaliteten. Vid svåra besvär av täta trängningar, med eller utan urinläckage, kan lokal behandling med injektioner av botulinumtoxin i väggen på urinblåsan leda till en avsevärt förbättrad kontroll av trängningsbesvären och ge en ökad livskvalitet. Behandling med botulinumtoxin i blåsväggen innebär vanligen att man dessutom behöver tömma blåsan manuellt med ren intermittent kateterisering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS med svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter är patientnyttan av ren intermittent kateterisering större än riskerna med åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär kända biverkningar och oönskade effekter, men nyttan anses vara större än riskerna med åtgärden.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende RIK vid behandling av MS-patienter med svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS med svår blåsdysfunktion med tömningssvårigheter är patientnyttan av ren intermittent kateterisering större än riskerna med åtgärden.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-05
Ämne: Blåsdysfunktion – RIK (MS rad 46)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "Urologic Diseases"[Mesh] OR "Urological Manifestations"[Mesh]
5.	FT	bladder dysfunction[tiab] OR bladder function[tiab] OR bladder symptom*[tiab] OR bladder disturbanc*[tiab] OR bladder problem*[tiab] OR

		urinary dysfunction[tiab] OR urinary function[tiab] OR urinary symptom*[tiab] OR urinary disturbanc*[tiab] OR urinary incontinen*[tiab] OR urinary retention[tiab] OR urinary tract dysfunction[tiab] OR vesical dysfuntion[tiab] OR vesical function[tiab] OR vesical symptom*[tiab] OR vesical disturbanc*[tiab] OR urinary tract disorder*[tiab] OR urinary tract infection*[tiab] OR urinary tract symptom*[tiab] OR cystitis[tiab] OR urinary problem*[tiab] OR bladder dysfunction[ot] OR bladder function[ot] OR bladder symptom*[ot] OR bladder disturbanc*[ot] OR bladder problem*[ot] OR urinary dysfunction[ot] OR urinary function[ot] OR urinary symptom*[ot] OR urinary disturbanc*[ot] OR urinary incontinen*[ot] OR urinary retention[ot] OR urinary tract dysfunction[ot] OR vesical dysfuntion[ot] OR vesical function[ot] OR vesical symptom*[ot] OR vesical disturbanc*[ot] OR urinary tract disorder*[ot] OR urinary tract infection*[ot] OR urinary tract symptom*[ot] OR cystitis[ot] OR urinary problem*[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Urinary Catheterization"[Mesh]
8.	FT	intermittent catheterization[tiab] OR intermittent catheterisation[tiab] OR intermittent clean self-catheterization[tiab] OR intermittent clean self-catheterisation[tiab] OR intermittent urethral catheterization*[tiab] OR intermittent urethral catheterisation*[tiab] OR intermittent urinary cathterization[tiab] OR intermittent urinary cathterisation[tiab] OR self catheterization[tiab] OR self catheterisation[tiab] OR intermittent catheterization[ot] OR intermittent catheterisation[ot] OR intermittent clean self-catheterization[ot] OR intermittent clean self-catheterisation[ot] OR intermittent urethral catheterization*[ot] OR intermittent urethral catheterisation*[ot] OR intermittent urinary cathterization[ot] OR intermittent urinary cathterisation[ot] OR self catheterization[ot] OR self catheterisation[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.		10. NOT (12. OR 13.)

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-06
Ämne: Blåsdysfunktion – RIK (MS rad 46)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only	1378
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	426
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4021
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	4021
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	2084
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Urologic Diseases] explode all trees	18039
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Urological Manifestations] explode all trees	3859
9.	FT/TI, AB, KW	"bladder dysfunction" or "bladder function" or "bladder symptom*" or "bladder disturbanc*" or "bladder problem*" or "urinary dysfunction" or "urinary function" or "urinary symptom*" or "urinary disturbanc*" or "urinary incontinen*" or "urinary retention" or "urinary tract dysfunction" or "vesical dysfuntion" or "vesical function" or "vesical symptom*" or "vesical disturbanc*" or "urinary tract disorder*" or "urinary tract infection*" or "urinary tract symptom*" or cystitis or "urinary problem*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9329
10.		6. OR 7. OR 8. OR 9.	23024
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Urinary Catheterization] explode all trees	627
12.	FT/TI, AB, KW	"intermittent catheterization" or "intermittent catheterisation" or "intermittent clean self-catheterization" or "intermittent clean self-catheterisation" or "intermittent urethral catheterization*" or "intermittent urethral catheterisation*" or "intermittent urinary cathterization" or "intermittent urinary cathterisation" or "self catheterization" or "self catheterisation":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	222
13.		11. OR 12.	753
14.		5. AND 10. AND 13.	13: **CDSR/1** DARE/0 HTA/0 **Central/12**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	**Ändring avser**
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS49a
Tillstånd: MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet
Åtgärd: Behandling med amantadin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med amantadin till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten på MS-relaterad trötthet är liten och behandlingen medför risk för biverkningar.
Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-relaterad trötthet (fatigue) beskrivs ofta som en överväldigande och oförklarlig trötthet eller ökad uttröttbarhet. MS-relaterad trötthet beräknas förekomma hos cirka 50–80 procent av MS-patienter och beskrivs ofta som ett av de funktionshinder som bidrar mest till nedsatt livskvalitet. Patofysiologin vid fatigue är till stor del okänd, men förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner, skador i grå substans med åtföljande dysreglering vid aktivering av neuron, neuroendokrin och autonom dysfunktion tros vara av betydelse. Eftersom det är svårt att objektivisera fatigue baseras diagnostiken på patientens egen upplevelse och beskrivning av sina symtom. Ett flertal validerade frågeformulär har under åren utarbetats och kan användas för att diagnostisera och följa graden av fatigue över tid. Det är dålig korrelation mellan de olika testerna vilket tolkas bero på att de är utformade för att mäta olika symtom, och de har dessutom olika skalor.

Det finns i nuläget inte någon bra farmakologisk behandling av fatigue, men i klinisk rutin används modafinil, amantadin och eventuellt amfetamin i låg dos. Det vetenskapliga underlaget för detta är dock otillräckligt eller begränsat. Ett par mindre studier har indikerat att acetylsalicylsyra (ASA) kan ha viss effekt på MS-relaterad trötthet, men en nyligen genomförd RCT med dygnsdos 1 300 mg avbröts efter interimresultat som inte visade någon signifikant skillnad gentemot placebo [1]. Observationsstudier har även rapporterat effekt på fatigue med natalizumab, men i en RCT var fatigue högre i natalizumabbehandlade gruppen jämfört med placebogruppen [2].

Amfetamin i kliniskt bruk för behandling av MS-relaterad trötthet saknar vetenskapligt stöd. En fas II-studie visar ingen signifikant skillnad i Fatigue Severety Scale (FSS) jämfört med placebo vid behandling med 70 mg lisdexamfetamin dagligen och utvärdering efter 4 veckor, men studien var utförd

på en subgrupp av MS-patienter med kognitiv påverkan och utvärdering av fatigue med FSS var sekundärt utfallsmått [3].

Ett problem när det gäller att utvärdera effekten i läkemedelsstudier inom detta område är att de olika effektmåtten och skalorna medför att det ofta inte går att utföra adekvata metaanalyser. Ett observandum är att det finns studier som visar att ökad fysisk aktivitet och utbildningsinsatser om fatigue har likvärdig eller bättre effekt än farmakologisk behandling vid MS [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS-relaterad fatigue ger behandling med amantadin jämfört med placebo

- ingen eller begränsad effekt på MS-relaterad fatigue (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant skillnad mätt efter 4–6 veckor, enligt FSS. Dock visar en crossover-studie signifikant lägre FSS-resultat jämfört med baseline vid behandling med såväl amantadin som ASA ($p < 0,001$), men ingen skillnad mellan de två behandlingarna (begränsat vetenskapligt underlag)
- viss förbättring enligt patientens egen skattning av ”overall improvement” motsvarande en absolut effekt på 0,22 (0,2–0,24) och en relativ effekt på 2,86 (1,41–5,8) (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring enligt Modified Fatigue Impact scale (MFIS)med absolut effekt på 17,30 (19,97–14,63) (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättring enligt SF-36 med absolut effekt på 5,80 (4,27–7,33) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga allvarliga biverkningar har rapporterats, men upp till 5 procent har avbrutit behandlingsstudier med aktiv substans jämfört med cirka 3 procent i placebogrupper.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju randomiserade studier ([5-11] med totalt 354 deltagare) som evidensgranskades av NICE 2014. Slutsatsen är att det finns ”low-moderate quality” (låg till måttlig) evidens för att amantadin 100 mg två gånger dagligen har låg eller ingen effekt vid behandling av MS-relaterad fatigue och att det inte är någon signifikant skillnad mellan amantadin och ASA.

Saknas någon information i studierna?

Studierna är små och använder olika effektmått, vilket medför att meta-analys inte är möjlig. Utförlig beskrivning av biverkningar saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Wingerchuk Dean, KM, Shuster Elizabeth, Carter Jonathan, Hentz Joe, Thaera Greg, Cortez Melissa and Rodriguez Moses. Aspirin is Unlikely to Have A Clinically Meaningful Effect on Multiple Sclerosis-Related Fatigue: Data From a Randomized Controlled Trial (P7.245). Neurology. 2014; vol. 82(no. 10):Supplement P7.245.
2. Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
3. Morrow, SA, Smerbeck, A, Patrick, K, Cookfair, D, Weinstock-Guttman, B, Benedict, RH. Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study. Journal of neurology. 2013; 260(2):489-97.
4. Asano, M, Finlayson, ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. Multiple sclerosis international. 2014; 2014:798285.
5. W, H. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. The Canadian MS Research Group. Can J Neurol Sci. 1987; 14(3):273-8.
6. Cohen, RA, Fisher, M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. Archives of neurology. 1989; 46(6):676-80.
7. Geisler, MW, Sliwinski, M, Coyle, PK, Masur, DM, Doscher, C, Krupp, LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. Archives of neurology. 1996; 53(2):185-8.
8. Krupp, LB, Coyle, PK, Doscher, C, Miller, A, Cross, AH, Jandorf, L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. Neurology. 1995; 45(11):1956-61.
9. Ledinek, AH, Sajko, MC, Rot, U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis--result of a pilot randomized, blind study. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115 Suppl 1:S86-9.
10. Murray, TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1985; 12(3):251-4.
11. Shaygannejad, V, Janghorbani, M, Ashtari, F, Zakeri, H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. Neurol Res. 2012; 34(9):854-8.
12. NICE. National clinical guideline center Multiple sclerosis. 2014.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått Fatigue VAS	Effektmått Fatigue severity Scale (FSS) (lower better)	Effektmått Modified Fatigue Impact scale MFIS (lower better)	MS-fatigue scale MS-FS	Effektmått Overall fatigue improvement	Effektmått SF-36 (lower better)	Patient rapporterade biverkningar (ej specificerade) follow up 3-6 veckor	Kommentar
[5-11]	National clinical guideline centre 2014 [12] (pga olika effektmått var metaanalys inte möjlig utan studierna är analyserade separat)	Analys av 6 plc kontrollerade studier cross-over: #1 Hader 1987 #2 Cohen 1989 #6 Murray 1985 #7 Shaygannejad 2012 parallell RCT: #3 Geisler 1996 #4 Krupp 1995 #5 Ledinek 2013	#1 MS enl Schumacher med sjd duration >6 mån. minimum 3 mån kronisk, persisterande moderat-svår daglig fatigue n=86 #2 Def el probable MS med sjd duration >6 mån. Daglig fatigue >3mån n=22 #3 MS enl Poser, svår fatigue (FSS>=4), ålder 18-50 n=32 #4	#1 K: plc Föregånget av 2 veckor single-blind plc I #1: 100 mg x2, beh tid 3 veckor Föregånget av 2 veckor single-blind plc #2 K: plc I: 100 mg x2 beh tid 4 veckor wash-out: 2 veckor #3 K: plc I: 100 mg x2 beh tid 6 veckor #4 K: plc I: 100mg x2 beh tid 6 veckor #5 K: plc I: 200 mg x1	#1: Men decrease p= 0.01 (vecka 1 och "overall time points") till Amantadins fördel (trend vecka 2 och 3 med p=0.09 resp 0.11)	#3 Medel (SD) I: 5.2 (0.8) K: 5.4 (1.2) Absolut effekt: 0.2 (0.91 lägre till 0.51 högre) till Amantadins fördel #4 FSS p=0.327 #7 Mean diff: Amantadin (1.54) ASA 0.8 (1.22) Absolut effekt 0.3 högre (0.24 lägre till 0.84 högre) p<0.001 jmf med baseline för båda interventionerna	#5 I: 31.2 (3.75) K: 48.5 (3.7) Absolut effekt efter 1 månad: 17.30 (19.97-14.63) till Amantadins fördel p=0.001	#4 p=0.04 till Amantadins fördel	#2 (overall fatigue) Score (SD): K: 2.96(0.03) I: 3.18 (0.04) Absolut effekt: 0.22 (0.2-0.24) till Amantadins fördel #6 (overall improvement) I: 20/32 (62.5%) K: 21.9% Relativ effekt: 2.86 (1.41-5.8) Absolut effekt: 407 fler per 1000 (från 90 till 1000 fler)	#5 I: 34.4 (2.14) K: 40.2 (2.14) Absolut effekt: 5.80 (4.27-7.33) till Amantadins fördel	#1, 2, 6 I: 92/169 (54.4%) K: 18.8% RR 1.28 (1.03-1.59) Absolut 53 fler per 1000 (6-111)	

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått Fatigue VAS	Effektmått Fatigue severity Scale (FSS) (lower better)	Effektmått Modified Fatigue Impact scale MFIS (lower better)	MS-fatigue scale MS-FS	Effektmått Overall fatigue improvement	Effektmått SF-36 (lower better)	Patient rapporterade biverkningar (ej specificerade) follow up 3-6 veckor	Kommentar
			MS med svår fatigue (FSS>4) n=66 #5 MS med fatigue n=30 #6 MS med fatigue >3 mån ("mer trött än normalt") n=64 #7 MS enl Mc Donald n=52	Beh tid en månad #6 K:plc I: 100 mg x2 beh tid 6 veckor wash-out: 1 vecka #7 Amantadine 100 mg x2 resp ASA 500 mg Beh tid 4 veckor wash-out: 2 veckor								

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
FSS	150(3) #3,4,7		#3 Absolut effekt: 0.2 (0.91 lägre till 0.51 högre) till Amantadins fördel #4 p=0.327 #7 Lägre FSS jmf med baseline för både ASA och Amantadin med p<0.001		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	MD 0.2 lägre med brett 95% CI (0.91 lägre till 0.51 högre) resp p=0.327
Overall improve ment	86(2)#2,6	#2 (overall fatigue) K (score): 2.96(0.03) #6 (overall improvement) K: 21.9%(andel med förbättring)	#2 Absolut effekt: 0.22 (0.2-0.24) till Amantadins fördel #6 Absolut effekt: 407 fler per 1000 (från 90 till 1000 fler) till Amantadins fördel	#6 Relativ effekt: 2.86 (1.41-5.8)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	Bara två studier, lågt antal deltagare
MFIS	30(1)#5	K: 48.5 (3.7)	Absolut effekt: 17.30 (19.97-14.63) till Amantadins fördel		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet.	Enligt bedömning NICE.
SF-36	30(1)#5	I: 34.4 (2.14) K: 40.2 (2.14)	Absolut effekt: 5.80 (4.27-7.33) till Amantadins fördel		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet.	Enligt bedömning NICE.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-20
Ämne: MS fatigue – Farmakologisk behandling (MS rad 49)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]
5.		fatigue*[tiab] OR lassitud*[tiab] OR fatigue*[ot] OR lassitud*[ot]
6.		4, OR 5.
7.	MeSH	"modafinil" [Supplementary Concept] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Amantadine"[Mesh] OR "Amphetamine"[Mesh] OR "Aspirin"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "natalizumab" [Supplementary Concept] OR "coenzyme Q10" [Supplementary Concept] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Vitamin D"[Mesh]
8.	FT	modafinil[tiab] OR modiodal[tiab] OR methylphenidate[tiab] OR equasym[tiab] OR concerta[tiab] OR ritalin*[tiab] OR amantadin*[tiab] OR amphetamine[tiab] OR aspirin[tiab] OR magnecyl[tiab] OR serotonin uptake inhibitor*[tiab] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR citalopram[tiab] OR clomipramine[tiab] OR anafranil[tiab] OR klomipramin[tiab] OR ariclaim[tiab] OR cymbalta[tiab] OR yentreve[tiab] OR fluoxetin*[tiab] OR fontex[tiab] OR fevarin[tiab] OR olanzapin*[tiab] OR zalasta[tiab] OR zypadhera[tiab] OR zyprexa[tiab] OR paroxetin[tiab] OR paroxiflex[tiab] OR seroxat[tiab] OR sertralin*[tiab] OR oralin[tiab] OR sertrone[tiab] OR zoloft[tiab] OR venlafaxin*[tiab] OR efexor[tiab] OR vortioxetin*[tiab] OR brintellix[tiab] OR SSRI*[tiab] OR natalizumab[tiab] OR tysabri[tiab] OR CoQ 10[tiab] OR CoQ10[tiab] OR coenzyme Q10[tiab] OR escitalopram[tiab] OR cipralex[tiab] OR premalex[tiab] OR memantine-merz[tiab] OR low dose naltrexone[tiab] OR vitamin B12[tiab] OR cyanocobalamin[tiab] OR behepan[tiab] OR betolvex[tiab] OR betolvidon[tiab] OR beviplex[tiab] OR cernevit[tiab] OR dulcivit[tiab] OR neurobion[tiab] OR soluvit[tiab] OR triobe[tiab] OR modafinil[ot] OR modiodal[ot] OR methylphenidate[ot] OR equasym[ot] OR concerta[ot] OR ritalin*[ot] OR amantadin*[ot] OR amphetamine[ot] OR aspirin[ot] OR magnecyl[ot] OR serotonin uptake inhibitor*[ot] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[ot] OR serotonin

		reuptake inhibitor*[ot] OR citalopram[ot] OR clomipramine[ot] OR anafranil[ot] OR klomipramin[ot] OR ariclaim[ot] OR cymbalta[ot] OR yentreve[ot] OR fluoxetin*[ot] OR fontex[ot] OR fevarin[ot] OR olanzapin*[ot] OR zalasta[ot] OR zypadhera[ot] OR zyprexa[ot] OR paroxetin[ot] OR paroxiflex[ot] OR seroxat[ot] OR sertralin*[ot] OR oralin[ot] OR sertrone[ot] OR zoloft[ot] OR venlafaxin*[ot] OR efexor[ot] OR vortioxetin*[ot] OR brintellix[ot] OR SSRI*[ot] OR natalizumab[ot] OR tysabri[ot] OR CoQ 10[ot] OR CoQ10[ot] OR coenzyme Q10[ot] OR escitalopram[ot] OR cipralex[ot] OR premalex[ot] OR memantine-merz[ot] OR low dose naltrexone[ot] OR vitamin B12[ot] OR cyanocobalamin[ot] OR behepan[ot] OR betolvex[ot] OR betolvidon[ot] OR beviplex[ot] OR cernevit[ot] OR dulcivit[ot] OR neurobion[ot] OR soluvit[ot] OR triobe[ot] OR vitamin D*[tiab] OR vitamin D*[ot] OR cholecalciferol[tiab] OR cholecalciferol[ot] OR ergocalciferol[tiab] OR ergocalciferol[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D[ot] OR 25-hydroxyvitamin D[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D3[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D3[ot] OR 25-hydroxyvitamin D3[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D3[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D2[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D2[ot] OR 25-hydroxyvitamin D2[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D2[ot] OR calcitriol[tiab] OR calcitriol[ot] OR hydroxycholecalciferol*[tiab] OR hydroxycholecalciferol*[ot] OR calcifediol[tiab] OR calcifediol[ot] OR dihydroxycholecalciferol*[tiab] OR dihydroxycholecalciferol*[ot] OR 25-hydroxycholecalciferol[tiab] OR 25-hydroxycholecalciferol[ot] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[tiab] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[ot] OR dihydroxyvitamin*[tiab] OR dihydroxyvitamin*[ot] OR dihydrotachysterol[tiab] OR dihydrotachysterol[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish; English; French; Norwegian; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.	SB	11. NOT medline[sb]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2015-02-25
Ämne: MS fatigue – Farmakologisk behandling (MS rad 49)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only	1378
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	426
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4021
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	4021
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees	1765
7.	FT/TI, AB, KW	fatigue* or lassitud*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10870
8.		6. OR 7.	10870
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees	1069
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Amantadine] explode all trees	591
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Amphetamine] explode all trees	688
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	4511
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees	2398
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees	800
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees	721
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Vitamin B 12] explode all trees	589
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	2381
18.	FT/TI, AB, KW	modafinil or modiodal or methylphenidate or equasym or concerta or ritalin* or amantadin* or amphetamine or aspirin or magnecyl or "serotonin uptake inhibitor*" or "selective serotonin reuptake inhibitor*" or "serotonin reuptake inhibitor*" or citalopram or clomipramine or anafranil or klomipramin or ariclaim or cymbalta or yentreve or fluoxetin* or fontex or fevarin or olanzapin* or zalasta or zypadhera or zyprexa or paroxetin or paroxiflex or seroxat or sertralin* or oralin or sertrone or zoloft or venlafaxin* or efexor or vortioxetin* or brintellix or SSRI* or natalizumab or tysabri or CoQ 10 or CoQ10 or "coenzyme Q10" or escitalopram or cipralex or premalex or "memantine-merz" or "low dose naltrexone" or "vitamin B12" or cyanocobalamin or behepan or betolvex or betolvidon or beviplex or cernevit or dulcivit or neurobion or soluvit or triobe or "vitamin D*" or cholecalciferol or ergocalciferol or "25-hydroxy-vitamin D" or "25-hydroxyvitamin D" or "25-hydroxy-vitamin D3" or "25-hydroxyvitamin D3" or "25-hydroxy-vitamin D2" or "25-hydroxyvitamin D2" or calcitriol or hydroxycholecalciferol* or calcifediol or dihydroxycholecalciferol* or "25-hydroxycholecalciferol" or "24,25-Dihydroxyvitamin D	37169

	3" or dihydroxyvitamin* or dihydrotachysterol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
19.	9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18.	38253
20.	5. AND 8. AND 19.	**63: CDSR/7 DARE/1 HTA/2 Central/53**

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Tillståndets svårighetsgrad har ändrats från måttlig till ett spann måttlig till stor. Rekommendationen består.

Rad: MS49b
Tillstånd: MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet
Åtgärd: Behandling med modafinil

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med modafinil till personer med MS-relaterad trötthet, påverkad aktivitet och delaktighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Effekten på MS-relaterad trötthet är liten och behandlingen medför risk för biverkningar.
Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS-relaterad trötthet (fatigue) beskrivs ofta som en överväldigande och oförklarlig trötthet eller ökad uttröttbarhet. MS-relaterad trötthet beräknas förekomma hos cirka 50–80 procent av MS-patienter och beskrivs ofta som ett av de funktionshinder som bidrar mest till nedsatt livskvalitet. Patofysiologin vid MS-relaterad trötthet är till stor del okänd, men förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner, skador i grå substans med åtföljande dysreglering vid aktivering av neuron, neuroendokrin och autonom dysfunktion tros vara av betydelse. Eftersom det är svårt att objektivisera MS-relaterad trötthet baseras diagnostiken på patientens egen upplevelse och beskrivning av sina symtom. Ett flertal validerade frågeformulär har under åren utarbetats och kan användas för att diagnostisera och följa av graden av fatigue över tid. Det är dålig korrelation mellan de olika testerna vilket tolkas bero på att de är utformade för att mäta olika symtom och använder olika skalor.

Det finns i nuläget inte någon bra farmakologisk behandling av fatigue, men i klinisk rutin används modafinil, amantadin och eventuellt amfetamin i låg dos. Det vetenskapliga underlaget för detta är dock otillräckligt eller begränsat. Ett par mindre studier har indikerat att även acetylsalicylsyra (ASA) kan ha viss effekt på fatigue, men en nyligen genomförd RCT med dygnsdos 1 300 mg avbröts efter interimresultat som inte visade någon signifikant skillnad gentemot placebo [1]. Observationsstudier har även rapporterat att behandling med natalizumab har effekt på fatigue, men i en RCT var fatigue högre i natalizumabbehandlade gruppen jämfört med placebogruppen [2].

Amfetamin i kliniskt bruk för behandling av MS-relaterad trötthet saknar vetenskapligt stöd. En fas II-studie visar ingen signifikant skillnad i Fatigue Severity Scale (FSS) jämfört med placebo vid behandling med 70 mg lisdexamfetamin dagligen och utvärdering efter 4 veckor, men studien var utförd på MS-patienter med kognitiv påverkan och utvärdering av fatigue med FSS

var sekundärt utfallsmått [3]. Ett problem när det gäller att utvärdera effekten i läkemedelsstudier inom detta område är att de olika effektmåtten och skalorna medför att det ofta inte går att utföra adekvata metaanalyser. Ett observandum är att det finns studier som visar att ökad fysisk aktivitet och utbildningsinsatser om MS-relaterad trötthet har likvärdig eller bättre effekt än farmakologisk behandling vid MS [4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS-relaterad trötthet ger behandling med modafinil jämfört med placebo

- låg eller ingen effekt (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant skillnad enligt FSS mätt efter 5–8 veckor; det finns oprecisa resultat av medelskillnaden i två studier med sammanlagt 129 deltagare (absolut effekt 0,03–0,73, respektive 6,38–21,22 lägre) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant skillnad enligt Modified Fatigue Impact scale (MFIS) mätt efter 5–8 veckor; det finns oprecisa resultat av medelskillnaden i två studier med sammanlagt 215 deltagare (absolut effekt 7,85 lägre till 2,75 högre respektive 2,39 lägre till 8,39 högre) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ökad riskkvot (RR) på 2,85–3,13 för att avbryta studien på grund av biverkningar (begränsat vetenskapligt underlag)
- förbättrad reaktionsförmåga mätt 2 timmar efter en singeldos modafinil 200 mg, $p < 0,05$ (samma förbättring ses dock oavsett MS-relaterad trötthet eller inte) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja, men utförlig beskrivning av biverkningar saknas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade placebokontrollerade studier [5-7] med totalt 237 deltagare.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Studierna är små och använder olika effektmått, vilket medför att metaanalys oftast inte är möjlig. Utförlig beskrivning av biverkningar saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Wingerchuk Dean, KM, Shuster Elizabeth, Carter Jonathan, Hentz Joe, Thaera Greg, Cortez Melissa and Rodriguez Moses. Aspirin is Unlikely to Have A Clinically Meaningful Effect on Multiple Sclerosis-Related Fatigue: Data From a Randomized Controlled Trial (P7.245). Neurology. 2014; vol. 82(no. 10):Supplement P7.245.
2. Polman, CH, O'Connor, PW, Havrdova, E, Hutchinson, M, Kappos, L, Miller, DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
3. Morrow, SA, Smerbeck, A, Patrick, K, Cookfair, D, Weinstock-Guttman, B, Benedict, RH. Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study. Journal of neurology. 2013; 260(2):489-97.
4. Asano, M, Finlayson, ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. Multiple sclerosis international. 2014; 2014:798285.
5. Moller, F, Poettgen, J, Broemel, F, Neuhaus, A, Daumer, M, Heesen, C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2011; 17(8):1002-9.
6. Lange, R, Volkmer, M, Heesen, C, Liepert, J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. Journal of neurology. 2009; 256(4):645-50.
7. Stankoff, B, Waubant, E, Confavreux, C, Edan, G, Debouverie, M, Rumbach, L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2005; 64(7):1139-43.
8. Sheng, P, Hou, L, Wang, X, Wang, X, Huang, C, Yu, M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2013; 8(12):e81802.
9. Niepel, G, Bibani, RH, Vilisaar, J, Langley, RW, Bradshaw, CM, Szabadi, E, et al. Association of a deficit of arousal with fatigue in multiple sclerosis: effect of modafinil. Neuropharmacology. 2013; 64:380-8.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått Fatigue severity Scale (FSS) (lower better)	Effektmått Modified Fatigue Impact scale MFIS (lower better)	Biverkningar	Reaktionsförmåga	Kommentar
[5-8]	Sheng 2013 [8]= meta-analys av flera studier som beh fatigue med modafinil i olika sjukdomsgrupper K: n=273 I: n=262 (MS n=112, Parkinson n=60 fatigue efter traumatisk hjärnskada n=57 post-polio n=33)	Meta-analys av de 3 placebo kontrollerade RCT vid MS Ingående studier: #[5] Möller 2011 #[6] Lange 2009 #[7] Stankoff 2005	MS totalt antal deltagare = 237 #1 MS enl Mc Donald FSS≥4 EDSS <7.0 n=110 sjd duration 6.9 år <u>base-line</u> FSS I: 6.01± 0.75 K: 5.8± 0.75 MFIS I: 54.75 ±13.32 K: 51.20 ±11.80 Drop–out 9% #2 MS enl Mc Donald FSS sum≥36, EDSS<7.0 n=19 sjd duration 8.1 år <u>base-line:</u> FSS I: 6.3 ±0.7 Plc: 5.8±0.9 Drop-out 10% #3 MS enl Poser n=105 sjd duration >0.5 år <u>base-line:</u>	#1,2 K: plc (n=65) I: modafinil 200 mg per dygn (n=64) Beh duration 8 veckor #3 K: plc (n=57) I: modafinil 400 mg per dygn (n=48) Beh duration 5 veckor	Overall effect (#1,2) Z=0.98 p=0.33	Overall effect (#1,3) Z=0.07 p=0.94	Meta-analys av samtliga patienter i Cheng 2013 Sömnsvårigheter p=0.002 Illamående p=0.02 (ns skillnad för huvudvärk, yrsel, oro, och diarré. MS ej rapporterat separat. MS-pat som avbröt studien pga biv (direkt orsak ej angiven) #1 RR 2.85 (0.60-13.59) #3 RR 3.16 (0.67-15.01)		

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått Fatigue severity Scale (FSS) (lower better)	Effektmått Modified Fatigue Impact scale MFIS (lower better)	Biverkningar	Reaktionsförmåga	Kommentar
			MFIS I: 63.3 ±10 K: 63.1 ±9.3 Drop-out 14%						
[9]	Niepel 2013	Double-blind balanced cross-over	MS enl Mc Donald n=26 (21 RRMS, 3 SPMS, 2, PPMS) Beck Depression Inventory <19 (=no depression) MS pat med fatigue: FSS>4.1 n=17 (varav 16 hade FSS>5) MS pat utan fatigue: FSS<2.9 n=9 friska kontroller n=9	Singeldos av Modafinil eller placebo för att studera effect på reaktionsförmåga, autonom påverkan, sleepiness före och efter 2 tim Två veckors washout innan cross-over				Signifikant lägre reaktionsförmåga i MS-fatigue-gruppen före intervention jmf med övriga grupper. Signifikantökad reaktionsförmåga i alla tre grupper efter modafinil-intag p<0.05.	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgrup-pen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgrade-ring av evidensstyrkan	Kommentar
FSS	129(2)# 1, 2	+0.2 resp -0.38	Mean diff #1 -0.38 (-0.73, -0.03) Mean diff #2 -13.80 (-21.22, -6.38)	Overall effect Z=0.98 p=0.33	Begränsat vet-enskapligt un-derlag ++	Brister i studiekvalitet, överensstämmelse och precision.	Oklar rekryteringsprocess. Effekt i #[6] med endast 19 deltagare varav 9 fick modafinil. Brett 95 % CI (-19,67, 6.55)
MFIS	215(2)# 1,3		Mean diff #1 -2.55 (-7.85, 2.75) Mean diff #3 3.00 (-2.39, 8.39)	Overall effect Z=0.07 p=0.94	Begränsat vet-enskapligt un-derlag ++	Brister i studiekvalitet, överensstämmelse och precision.	Oklar rekryteringsprocess. Brett 95 % CI (-5.24, 5.64).
Biverkningar som lett till avbrytande	215 (2)#1,3		#1 RR 2.85 (0.60-13.59) #3 RR 3.16 (0.67-15.01)		Begränsat vet-enskapligt un-derlag ++	Brister i studiekvalitet och precision.	Oklar rekryteringsprocess. Inga allvar-liga biv, mest rastlöshet, gastro-intes-tinala biv. (mest illamående, diarré)
Reaktionsför-måga	26(1)#4	p<0.05 jmf med baseline oav-sett MS-fatigue eller inte			Otillräckligt vet-enskapligt un-derlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse	Bara en studie, men tog med den för att den på ett objektivt sätt mäter re-aktionsförmåga. MS-gruppen med fa-tigue skiljer sig signifikant från MS utan fatigue och friska kontroller at base-line. Alla grupper förbättrar sin reakt-ionsförmåga lika mycket efter en sing-eldos modafinil. Oklar rekryteringsprocess Dessa tester görs inte i klinisk rutinverksamhet, men är av intresse för att belysa effekt av modafinil

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-20
Ämne: MS fatigue – Farmakologisk behandling (MS rad 49)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]
5.		fatigue*[tiab] OR lassitud*[tiab] OR fatigue*[ot] OR lassitud*[ot]
6.		4, OR 5.
7.	MeSH	"modafinil" [Supplementary Concept] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Amantadine"[Mesh] OR "Amphetamine"[Mesh] OR "Aspirin"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "natalizumab" [Supplementary Concept] OR "coenzyme Q10" [Supplementary Concept] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Vitamin D"[Mesh]
8.	FT	modafinil[tiab] OR modiodal[tiab] OR methylphenidate[tiab] OR equasym[tiab] OR concerta[tiab] OR ritalin*[tiab] OR amantadin*[tiab] OR amphetamine[tiab] OR aspirin[tiab] OR magnecyl[tiab] OR serotonin uptake inhibitor*[tiab] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR citalopram[tiab] OR clomipramine[tiab] OR anafranil[tiab] OR klomipramin[tiab] OR ariclaim[tiab] OR cymbalta[tiab] OR yentreve[tiab] OR fluoxetin*[tiab] OR fontex[tiab] OR fevarin[tiab] OR olanzapin*[tiab] OR zalasta[tiab] OR zypadhera[tiab] OR zyprexa[tiab] OR paroxetin[tiab] OR paroxiflex[tiab] OR seroxat[tiab] OR sertralin*[tiab] OR oralin[tiab] OR sertrone[tiab] OR zoloft[tiab] OR venlafaxin*[tiab] OR efexor[tiab] OR vortioxetin*[tiab] OR brintellix[tiab] OR SSRI*[tiab] OR natalizumab[tiab] OR tysabri[tiab] OR CoQ 10[tiab] OR CoQ10[tiab] OR coenzyme Q10[tiab] OR escitalopram[tiab] OR cipralex[tiab] OR premalex[tiab] OR memantine-merz[tiab] OR low dose naltrexone[tiab] OR vitamin B12[tiab] OR cyanocobalamin[tiab] OR behepan[tiab] OR betolvex[tiab] OR betolvidon[tiab] OR beviplex[tiab] OR cernevit[tiab] OR dulcivit[tiab] OR neurobion[tiab] OR soluvit[tiab] OR triobe[tiab] OR modafinil[ot] OR modiodal[ot] OR methylphenidate[ot] OR equasym[ot] OR concerta[ot] OR ritalin*[ot] OR amantadin*[ot] OR amphetamine[ot] OR aspirin[ot] OR magnecyl[ot] OR serotonin uptake inhibitor*[ot] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[ot] OR serotonin

		reuptake inhibitor*[ot] OR citalopram[ot] OR clomipramine[ot] OR anafranil[ot] OR klomipramin[ot] OR ariclaim[ot] OR cymbalta[ot] OR yentreve[ot] OR fluoxetin*[ot] OR fontex[ot] OR fevarin[ot] OR olanzapin*[ot] OR zalasta[ot] OR zypadhera[ot] OR zyprexa[ot] OR paroxetin[ot] OR paroxiflex[ot] OR seroxat[ot] OR sertralin*[ot] OR oralin[ot] OR sertrone[ot] OR zoloft[ot] OR venlafaxin*[ot] OR efexor[ot] OR vortioxetin*[ot] OR brintellix[ot] OR SSRI*[ot] OR natalizumab[ot] OR tysabri[ot] OR CoQ 10[ot] OR CoQ10[ot] OR coenzyme Q10[ot] OR escitalopram[ot] OR cipralex[ot] OR premalex[ot] OR memantine-merz[ot] OR low dose naltrexone[ot] OR vitamin B12[ot] OR cyanocobalamin[ot] OR behepan[ot] OR betolvex[ot] OR betolvidon[ot] OR beviplex[ot] OR cernevit[ot] OR dulcivit[ot] OR neurobion[ot] OR soluvit[ot] OR triobe[ot] OR vitamin D*[tiab] OR vitamin D*[ot] OR cholecalciferol[tiab] OR cholecalciferol[ot] OR ergocalciferol[tiab] OR ergocalciferol[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D[ot] OR 25-hydroxyvitamin D[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D3[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D3[ot] OR 25-hydroxyvitamin D3[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D3[ot] OR 25-hydroxy-vitamin D2[tiab] OR 25-hydroxy-vitamin D2[ot] OR 25-hydroxyvitamin D2[tiab] OR 25-hydroxyvitamin D2[ot] OR calcitriol[tiab] OR calcitriol[ot] OR hydroxycholecalciferol*[tiab] OR hydroxycholecalciferol*[ot] OR calcifediol[tiab] OR calcifediol[ot] OR dihydroxycholecalciferol*[tiab] OR dihydroxycholecalciferol*[ot] OR 25-hydroxycholecalciferol[tiab] OR 25-hydroxycholecalciferol[ot] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[tiab] OR 24,25-Dihydroxyvitamin D 3[ot] OR dihydroxyvitamin*[tiab] OR dihydroxyvitamin*[ot] OR dihydrotachysterol[tiab] OR dihydrotachysterol[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish; English; French; Norwegian; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.	SB	11. NOT medline[sb]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2015-02-25
Ämne: MS fatigue – Farmakologisk behandling (MS rad 49)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	fatigue* or lassitud*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Amantadine] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Amphetamine] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Vitamin B 12] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees
18.	FT/TI, AB, KW	modafinil or modiodal or methylphenidate or equasym or concerta or ritalin* or amantadin* or amphetamine or aspirin or magnecyl or "serotonin uptake inhibitor*" or "selective serotonin reuptake inhibitor*" or "serotonin reuptake inhibitor*" or citalopram or clomipramine or anafranil or klomipramin or ariclaim or cymbalta or yentreve or fluoxetin* or fontex or fevarin or olanzapin* or zalasta or zypadhera or zyprexa or paroxetin or paroxiflex or seroxat or sertralin* or oralin or sertrone or zoloft or venlafaxin* or efexor or vortioxetin* or brintellix or SSRI* or natalizumab or tysabri or CoQ 10 or CoQ10 or "coenzyme Q10" or escitalopram or cipralex or premalex or "memantine-merz" or "low dose naltrexone" or "vitamin B12" or cyanocobalamin or behepan or betolvex or betolvidon or beviplex or cernevit or dulcivit or neurobion or soluvit or triobe or "vitamin D*" or cholecalciferol or ergocalciferol or "25-hydroxy-vitamin D" or "25-hydroxyvitamin D" or "25-hydroxy-vitamin D3" or "25-hydroxyvitamin D3" or "25-hydroxy-vitamin D2" or "25-hydroxyvitamin D2" or calcitriol or hydroxycholecalciferol* or calcifediol or dihydroxycholecalciferol* or "25-hydroxycholecalciferol" or "24,25-Dihydroxyvitamin D 3" or dihydroxyvitamin* or dihydrotachysterol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

19.	9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18.
20.	5. AND 8. AND 19.

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Tillståndets svårighetsgrad har ändrats från måttlig till ett spann måttlig till stor. Rekommendationen består.

Rad: MS36

Tillstånd: MS, kliniskt isolerat syndrom (CIS) och radiologiskt isolerat syndrom (RIS)

Åtgärd: Återkommande undersökningar av läkare med betydande erfarenhet av MS, minst årliga intervall

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande undersökningar av läkare med betydande erfarenhet av MS, minst årliga intervall till personer med MS, kliniskt isolerat syndrom (CIS) och radiologiskt isolerat syndrom (RIS).

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Årliga undersökningar utgör grunden för att vården ska kunna erbjuda den bästa behandlingen för patienten.
Kommentar: Det kan finnas individuella fall där personer som bedöms ha mycket låg risk att utveckla MS inte behöver följas årligen. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid MS har sjukdomsmodifierande behandling stora förutsättningar att påverka sjukdomsutvecklingen. Detta gäller även vid de tillstånd som innebär stor risk för MS, men där man inte kunnat sätta diagnosen, det vill säga vid kliniskt isolerat syndrom (CIS) och radiologiskt isolerat syndrom (RIS). Vid senare faser av sjukdomen har majoriteten av patienterna redan symtom som försämrar livskvaliteten men symtomlindrande åtgärder kan erbjudas.

För att kunna bestämma när sjukdomsmodifierande behandling ska sättas in eller ändras är det nödvändigt att kontinuerligt övervaka sjukdomsaktiviteten. En kontinuerlig uppföljning av sjukdomen är också nödvändig för att kunna erbjuda bästa möjliga symtomlindrande behandlingar. Att återkommande undersökas av läkare med betydande erfarenhet av MS är därför en förutsättning för att få rätt använd sjukdomsmodifierande och symtomlindrande behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS, CIS och RIS ger återkommande undersökningar minst en gång per år av läkare med betydande erfarenhet av MS patienten en ökad möjlighet till

tidig och säker diagnos (CIS och RIS) och optimal behandling för att reducera framtida funktionsnedsättning.

Undersökningens innehåll

Undersökningen bör innehålla anamnes avseende

- skov
- nytillkomna neurologiska symtom
- gradvis ökande neurologiska symtom
- aktuell immunmodulerande medicinering
- aktuell symtomatisk medicinering
- strukturerad genomgång avseende MS-symtom liknande MS-kollen
- bedömning av rehabiliteringsbehov.

Undersökningen bör också omfatta:

- neurologisk undersökning med EDSS–skattning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende årliga kontrollundersökningar. En internationell konsensusgrupp sponsrad av US National Multiple Sclerosis Society och The European Committee for Treatment and Research in MS berör uppföljningsfrekvensen i en publikation [1]. Gruppen rekommenderar följande:

”There was consensus among the group that clinical assessments for activity and progression should be dictated by individual disease evolution, but should occur at least annually. Annual brain MRI scanning for activity in relapsing forms of MS was believed to be useful.”

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid MS, CIS och RIS ger återkommande undersökningar minst en gång per år av läkare med betydande erfarenhet av MS patienten en ökad möjlighet till tidig och säker diagnos (CIS och RIS) och optimal behandling för att minska framtida funktionsnedsättning.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. 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.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2016-03-03
Ämne: RIS/CIS/MS – Årlig klinisk undersökning av neurolog (MS rad 36)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
Population		
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	FT	radiologically isolated syndrome
5.		RIS[tiab] OR RIS[ot]
6.		3. AND 5.
7.		4. OR 6.
8.	FT	first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR clinically isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[ot] OR first demyelinating event[ot] OR clinically isolated syndrome[ot] OR clinical isolated syndrome[ot] OR first clinical event[ot]
9.		3. OR 7. OR 8.
Årlig undersökning		

10.	MeSH	"Appointments and Schedules"[Mesh] OR "Office Visits"[Mesh]
11.	FT	(monitoring interval*[tiab] OR interval*[tiab] OR once a year[tiab] OR yearly[tiab] OR re-visits[tiab] OR reappointment*[tiab] OR annual*[tiab] OR regular*[tiab] OR periodical*[tiab] OR continu*[tiab] OR ongoing[tiab] OR monitoring interval*[ot] OR interval*[ot] OR once a year[ot] OR yearly[ot] OR re-visits[ot] OR reappointment*[ot] OR annual*[ot] OR regular*[ot] OR periodical*[ot] OR continu*[ot] OR ongoing[ot]) AND (follow up[tiab] OR assessment*[tiab] OR examination*[tiab] OR visit*[tiab] OR appointment*[tiab] OR follow up[ot] OR assessment*[ot] OR examination*[ot] OR visit*[ot] OR appointment*[ot])
12.		10. OR 11.
13.		9. AND 12.
14.		13. AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.
15.		14. AND systematic[sb]
16.		14. AND Filters: Randomized Controlled Trial
17.		14. AND Filters: Controlled Clinical Trial

Neurolog/allmänläkare

18.	FT	neurological assessment[tiab] OR neurological examination*[tiab] OR neurologist*[tiab] OR MS specialist*[tiab] OR multiple sclerosis specialist*[tiab] OR neurological assessment[ot] OR neurological examination*[ot] OR neurologist*[ot] OR MS specialist*[ot] OR multiple sclerosis specialist*[ot]
19.		9. AND 18.
20.	MeSH	"General Practitioners"[Mesh]
21.	FT	general practitioner*[tiab] OR non-expert[tiab] OR non specialist*[tiab] OR general practitioner*[ot] OR non-expert[OT] OR non specialist*[ot]
22.		20. OR 21.
23.		9. AND 22.
24.		19. OR 23.
25.		24. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
26.	SB	25. AND systematic[sb]
27.		25. AND Filters: Randomized Controlled Trial,
28.		25. AND Filters: Controlled Clinical Trial

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2016-03-03
Ämne: RIS/CIS/MS – Årlig klinisk undersökning av neurolog (MS rad 36)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
Population		
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, KW, AB	multiple scleros*:ti or "relapsing remitting multiple sclerosis" or RRMS or "secondary progressive multiple sclerosis" or SPMS or "primary progressive multiple sclerosis" or PPMS or PRMS or "progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	All text	radiologically isolated syndrome (Word variations have been searched)
7.	All text	"RIS" (Word variations have been searched)
8.		5. AND 7.
9.		5. AND 6.
10.	FT/TI, KW, AB	"first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first clinical event":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11.		5. OR 9. OR 10.
Årlig undersökning		
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Appointments and Schedules] explode all trees
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Office Visits] explode all trees
14.	FT/TI, KW, AB	"monitoring interval*" or interval* or "once a year" or yearly or "re-visits" or reappointment* or annual* or regular* or periodical* or continu* or ongoing:ti,ab,kw and "follow up" or assessment* or examination* or visit* or appointment*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15.		12. OR 13. OR 14.
16.		11. AND 15.
Neurolog/allmänläkare		
17.	FT/TI, KW, AB	"neurological assessment" OR "neurological examination*" OR neurologist* OR "MS specialist*" OR "multiple sclerosis specialist*"
18.		11. AND 17.
19.	MeSH	MeSH descriptor: [General Practitioners] explode all

		trees
20.	FT/TI, KW, AB	"general practitioner*" OR "non-expert" OR "non specialist*"
21.		19. OR 20.
22.		11. AND 21.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: MS38
Tillstånd: MS, kliniskt isolerat syndrom (CIS) och radiologiskt isolerat syndrom (RIS)
Åtgärd: Återkommande magnetresonanstomografi, minst årliga intervall

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande magnetresonanstomografi, minst årliga intervall till personer med MS, kliniskt isolerat syndrom (CIS) och radiologiskt isolerat syndrom (RIS).

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Årliga MR-undersökningar är en förutsättning för att kunna följa sjukdomens utveckling och vid behov justera behandlingen.

Kommentar: En kontinuitet i utvärderingen av magnetkameraundersökningarna förbättrar möjligheten att identifiera förändringar över tid. Intervallet mellan magnetkameraundersökningarna kan minskas vid ny sjukdomsaktivitet och vid insättning eller byte av behandling, och det kan ökas om bilden är oförändrad i 3–5 års tid. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Magnetkameraundersökningar är standardmetod vid MS-diagnostik och en mycket viktig del i behandlingsuppföljningen. Avbildningen är mycket känslig för diskreta vävnadsförändringar i hjärna och ryggmärg. Detta gör att man kan påvisa de små ärrbildningar i nervskidorna som uppstår vid MS. Dessa kallas MS-lesioner eller plack.

Med ledning av signalmönster, lokalisation och utbredning kan en magnetkameraundersökning i mycket hög utsträckning ge stöd för MS-diagnos och visa om lesionerna är färska eller gamla. Genom tillförsel av kontrastmedel kan man även avgöra om lesionerna är inflammatoriskt aktiva.

Vid behandlingsuppföljning är det viktigt att undersökningarna utförs på ett standardiserat sätt, för att säkert kunna upptäcka förändringar i antalet lesioner eller i graden av inflammation. Det ställer högra krav på kompetensen hos såväl röntgenpersonal som radiolog. Utvecklingen av tekniken vid magnetkameraundersökningar går snabbt, och möjlighet till ännu mer exakta bedömningar och kortare undersökningstider är att vänta.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid inflammatoriskt aktiv MS, CIS och RIS ger återkommande MR-undersökningar, med minst årliga intervall, patienten en ökad möjlighet till optimal behandling för att reducera framtida funktionsnedsättning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag för evidensgraderade slutsatser avseende återkommande MR-undersökningar. En internationell konsensusgrupp sponsrad av US National Multiple Sclerosis Society och The European Committee for Treatment and Research in MS berör uppföljningsfrekvensen i en publikation [1]. Gruppen rekommenderar följande:

”There was consensus among the group that clinical assessments for activity and progression should be dictated by individual disease evolution, but should occur at least annually. Annual brain MRI scanning for activity in relapsing forms of MS was believed to be useful.”

Ett mer detaljerat nationellt konsensus arbete om MRI och MS publicerades 2016 [2].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av MS har tagit ställning till följande påstående:

Vid inflammatoriskt aktiv MS, CIS och RIS ger återkommande MR-undersökningar, med minst årliga intervall, patienten en ökad möjlighet till optimal behandling för att reducera framtida funktionsnedsättning.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. 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.
2. Vagberg, M, Axelsson, M, Birgander, R, Burman, J, Cananau, C, Forslin, Y, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance imaging in diagnosing and monitoring the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the Swedish Multiple Sclerosis Association and the Swedish Neuroradiological Society. Acta Neurol Scand. 2016.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2016-03-03
Ämne: RIS/CIS/MS – Årliga MR-kontroller (MS rad 38)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	FT	radiologically isolated syndrome
5.		RIS[tiab] OR RIS[ot]
6.		3. AND 5.
7.		4. OR 6.
8.	FT	first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR clinically isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR first clinical event[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[ot] OR first demyelinating event[ot] OR clinically isolated syndrome[ot] OR clinical isolated syndrome[ot] OR first clinical event[ot]
9.		3. OR 7. OR 8.
10.	MeSH	"Magnetic Resonance Imaging"[Majr]
11.	FT	((monitoring interval*[tiab] OR interval*[tiab] OR once a year[tiab] OR yearly[tiab] OR re-visits[tiab] OR reappointment*[tiab] OR annual*[tiab] OR regular*[tiab] OR periodical*[tiab] OR continu*[tiab] OR ongoing[tiab] OR monitoring interval*[ot] OR interval*[ot] OR once a year[ot] OR yearly[ot] OR re-

		visits[ot] OR reappointment*[ot] OR annual*[ot] OR regular*[ot] OR periodical*[ot] OR continu*[ot] OR ongoing[ot])))) AND (magnetic resonance imag*[tiab] OR magnetic resonance imag*[ot] OR MRI[tiab] OR MRI[ot] OR ((MR[tiab] OR MR[ot]) AND (image*[tiab] OR image*[ot]))))
12.		10. OR 11.
13.	FT	9. AND 12.
14.		13. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
15.	SB	14. AND systematic[sb]

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2016-03-03
Ämne: RIS/CIS/MS – Årliga MR-kontroller (MS rad 38)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, KW, AB	multiple scleros*:ti or "relapsing remitting multiple sclerosis" or RRMS or "secondary progressive multiple sclerosis" or SPMS or "primary progressive multiple sclerosis" or PPMS or PRMS or "progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	All text	radiologically isolated syndrome (Word variations have been searched)
7.	All text	"RIS" (Word variations have been searched)
8.		5. AND 7.
9.		5. AND 6.
10.	FT/TI, KW, AB	"first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first clinical event":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11.		5. OR 9. OR 10.
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees

13.	FT/TI, KW, AB	"monitoring interval*" or interval* or "once a year" or yearly or "re-visits" or reappointment* or annual* or regular* or periodical* or continu* or ongoing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14.	FT/TI, KW, AB	"magnetic resonance imag*" or MRI:ti,ab,kw or MR and image*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15.		13. AND 14.
16.		12. OR 15.
17.		11. AND 16.

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.