

## **Powerful outcome measures in MS**

In de zoektocht naar nieuwe medicamenteuze therapieën voor Multiple Sclerose (MS) is het gebruik van sensitieve en statistisch sterke uitkomstmaten voor de optimale detectie van behandelingseffecten en de vraag naar meer pathologisch specifieke uitkomstmaten van steeds groter belang. In dit proefschrift bestuderen wij de statistische power van zowel conventionele als niet conventionele MRI uitkomstmaten en onderzoeken we de haalbaarheid van het toepassen van deze maten als primaire uitkomst in klinische trials in MS.

Met behulp van meerdere datasets hebben we het gebruik van de statistische negatief binomiale verdeling voor het modeleren van het aantal contrast aankleurende laesies gevalideerd, en toonden we de substantiële toename in power aan voor het detecteren van een behandelings-effect in bestaande trial data. Uit twee opvolgende studies bleken zowel het volume van aankleurende laesies als het aantal T2 subtractie laesies een potentieel sensitievere uitkomstmaat voor de detectie van anti-inflammatoire behandelingseffecten, met een significant minder benodigd aantal patiënten voor het aantonen van een effect, vergeleken met het aantal aankleurende laesies. Voor neuroprotectieve uitkomstmaten analyseerden we het aantal benodigde patiënten voor placebo gecontroleerde trials met behulp van parametrische power analyses. We toonden aan dat zowel het aantal persisterende “black holes”, specifiek voor focale neurale schade, als cerebrale atrofie over een kort tijdsinterval, een maat voor globale neuronale schade, toepasbare uitkomstmaten zijn in toekomstige trials in combinatie met sterk effectieve medicamenten. Magnetisation Transfer Imaging (MTI) tenslotte, een maat pathologisch specifiek voor de hoeveelheid aanwezige myeline, bleek zeer toepasbaar als primaire uitkomst, met een laag tot gemiddeld aantal benodigde patiënten. Onze resultaten dragen in de toekomst bij aan de efficiënte uitvoering van klinische trials in MS.