

Norsk Multipel Sklerose Register & Biobank

Årsrapport 2015 med plan for forbedringstiltak for 2016

Kjell-Morten Myhr og Jan Harald Aarseth
Helse-Bergen, Haukeland universitetssykehus,

20. september 2015

Innhold

I Årsrapport

1 Sammendrag

2 Registerbeskrivelse

2.1 Bakgrunn og formål

2.1.1 Bakgrunn for registeret

2.1.2 Registerets formål

2.2 Juridisk hjemmelsgrunnlag

2.3 Faglig ledelse og databehandlingsansvar

2.3.1 Aktivitet i

fagråd/referansegruppe

3 Resultater

4 Metoder for fangst av data

5 Metodisk kvalitet

5.1 Antall registreringer

5.2 Metode for beregning av dekningsgrad

5.3 Tilslutning

5.4 Dekningsgrad

5.5 Prosedyrer for intern sikring av datakvalitet

5.6 Metode for validering av data i registeret

5.7 Vurdering av datakvalitet

6 Fagutvikling og klinisk kvalitetsforbedring

6.1 Pasientgruppe som omfattes av registeret

6.2 Registerets spesifikke kvalitetsindikatorer

6.3 Pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål (PROM og PREM)

6.4 Sosiale og demografiske ulikheter i helse

6.5 Bidrag til utvikling av nasjonale retningslinjer, nasjonale kvalitetsindikatorer o.l.

6.6 Etterlevelse av nasjonale retningslinjer

6.7 Identifisering av kliniske forbedringsområder

6.8 Tiltak for klinisk kvalitetsforbedring initiert av registeret

6.9 Evaluering av tiltak for klinisk kvalitetsforbedring (endret praksis)

6.10 Pasientsikkerhet

7 Formidling av resultater

7.1 Resultater tilbake til deltakende fagmiljø

7.2 Resultater til administrasjon og ledelse

7.3 Resultater til pasienter

7.4 Publisering av resultater på institusjonsnivå

8 Samarbeid og forskning

8.1 Samarbeid med andre helse- og kvalitetsregistre

8.2 Vitenskapelige arbeider

II Plan for forbedringstiltak

9 Forbedringstiltak

III Stadievurdering

10 Referanser til vurdering av stadium

Del I

Årsrapport

Kapittel 1

Sammendrag

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank har som hensikt å registrere alle pasienter med multipel sklerose med en todelt målsetning;

- Å kvalitetssikre helsetjenester som ytes til pasienter med multipel sklerose, med fokus på diagnostikk og behandling.
- Å etablere registerdata og biobank materiale til forskning med den hensikt å kartlegge årsaksforhold, sykdomsmekanismer og optimalisere behandlingstiltak/helsetjenestetilbudet til pasientene.

Registeret fikk etablert en funksjonell web-basert registrering i desember 2014 og er fortsatt i en oppdateringsfase for longitudinell registrering av kvalitetsparametere. I denne prosessen har registeret nå en estimert dekningsgrad på 64 %.

Analyser på nasjonalt nivå viser klar utvikling av kvalitetsforbedret diagnostikk og behandling. Resultatene viser en klar endring mot tidligere diagnosestilling og tidlig oppstart av behandling, støttet av økende bruk av anbefalte metoder for supplerende undersøkelser. Dette tolker vi som et resultat av at fagmiljøene etterlever nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling, samt effekt av forbedringstiltak initiert i registeret.

Analyser av langtidseffekter av behandlingstiltak for bedret helsetilbud til pasienter med multipel sklerose viser også positive resultater. Etter introduksjon av sykdomsmodulerende immunmedisiner kan vi nå se at færre pasienter utvikler sekundær progresjon og alvorlig funksjonssvikt.

Registeret gir fortsatt viktige bidrag til nasjonal og internasjonal forskning på årsaksfaktorer, sykdomsmekanismer, samt optimalisering av behandling og helsetjenestetilbudet til pasientene.

Kapittel 2

Registerbeskrivelse

2.1 Bakgrunn og formål

2.1.1 Bakgrunn for registeret

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sykdom som gir immunbetennelse i sentralnervesystemet, som inkluderer hjernen, synsnerver og ryggmargen. Sykdommen utløses på bakgrunn av et komplekst samspill mellom genetiske, miljø og livsstilsfaktorer. Flere risikofaktorer er identifisert, men den eksakte årsaken og immunmekanismene som utløser sykdommen er ikke kjent.

MS rammer vanligvis unge voksne mellom 20-40 år, med gjennomsnittlig debutalder på om lag 30 år. Sykdommen kan ikke kureres, men siden siste del av 1990-tallet er stadig bedre sykdomsmodulerende immunbehandling blitt tilgjengelig. I beste fall kan sykdommen kontrolleres av slik behandling, som da i prinsippet er livslang. Behandlingseffekten er best i tidlig fase av sykdommen, men kan imidlertid varierende fra pasient til pasient, og kan i noen tilfeller gi alvorlige og livstruende bivirkninger.

På bakgrunn av dette ble «Nasjonalt Multipel Sklerose Register» etablert i 2001, og ble i 2005 ble utvidet til å inkludere biobankmateriale (DNA og serum, ryggmargsvæske og vev) og endret da navnet til «Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank».

Registeret er lokalisert ved Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

2.1.2 Registerets formål

Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank har som hensikt å registrere alle pasienter med MS med oppfølgende sykdomsforløp, samt tilgjengelighet, effekt og bivirkninger av sykdomsmodulerende immunbehandling.

Registeret har gjennom dette en todelt målsetning;

- Å kvalitetssikre helsetjenester som ytes til pasienter med multippel sklerose, med fokus på diagnostikk og behandling.
- Å etablere registerdata og biobank materiale til forskning med den hensikt å kartlegge årsaksforhold, sykdomsmekanismer og optimalisere behandlingstiltak og helsetjenestetilbudet til pasientene.

2.2 Juridisk hjemmelsgrunnlag

Juridisk hjemmelsgrunnlag er basert på konsesjon gitt av Datatilsynet først i 1998, fornyet i 2004 og utvidet til å inkludere biobank materiale i 2005. Konsesjon ble fornyet i 2016. Registrering er basert på skriftlig informert samtykke.

2.3 Faglig ledelse og databehandlingsansvar

Faglig ledelse:

- Statistiker, Dr. Scient Jan Harald Aarseth
- Professor/overlege (nevrologi) Kjell-Morten Myhr

Databehandlingsansvarlig: Helse Bergen

Databehandleravtaler er inngått med alle rapporterende enheter/sykehus og Nasjonalt Folkehelseinstitutt (biobank)

2.3.1 Aktivitet i fagråd/referansegruppe

Styringsgruppen er sammensatt av minst en representant fra hver helseregion med tillegg av en representant MS-forbundet i Norge

Styringsgruppen har etablert retningslinjer for bruk av registerdata og biologisk materiale og behandler søknader om tildeling data/biologisk materiale.

Styringsgruppen har møter ved behandling av søknader om tildeling av registerdata/biologisk materiale (ordinært møte, telefonmøte eller e-post kommunikasjon)

og ved behandling av andre registersaker.

Styringsgruppen har hatt møter for registeroppdatering og behandling av innkomne søknader i 2015.

Hovedfokus for 2015 har vært å øke dekningsgraden i registeret. Det er etablert en referansegruppe med fokus på praktisk klinisk erfaring innen MS behandling og forskningsinteresse innen fagfeltet. Denne gruppen er sammensatt av aktive «multipel sklerose nevrologer» fra nevrologiske avdelinger med og uten universitetsfunksjon, samt MS senteret Hakadal (nasjonal rehabiliteringsinstitusjon for MS ved MS-Forbundet i Norge). Gruppen har som oppgave å komme med innspill og evaluere registerutvikling, inkludert definering av kvalitetsindikatorer.

For å øke dekningsgraden er det gjort kartlegging av behov og ønsker for tilrettelegging av registrering/oppdatering av registeret. Det er avholdt praktiske kurs i innføring av elektronisk registreringssystem (medisinsk registreringssystem; MRS) ved Haukeland universitetssykehus. Det er etter ønsker gjort avdelingsbesøk og telefon-/videokonferanser for kurs og veiledning. I tillegg er det tilbudt stimuleringstiltak for frikjøp og/eller monitorering for praktisk hjelp til registrering av data. Det er også satt i gang lokale og regionale forskningsprosjekt, enten direkte relatert til registreringsarbeid, eller oftest kombinert med oppdatering av register, ved 10 avdelinger.

Kapittel 3

Resultater

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank sentral database inneholder basisregistreringer med informasjon om debut og diagnose fra 5937 pasienter med MS, som er en økning med 557 siden forrige årsrapport.

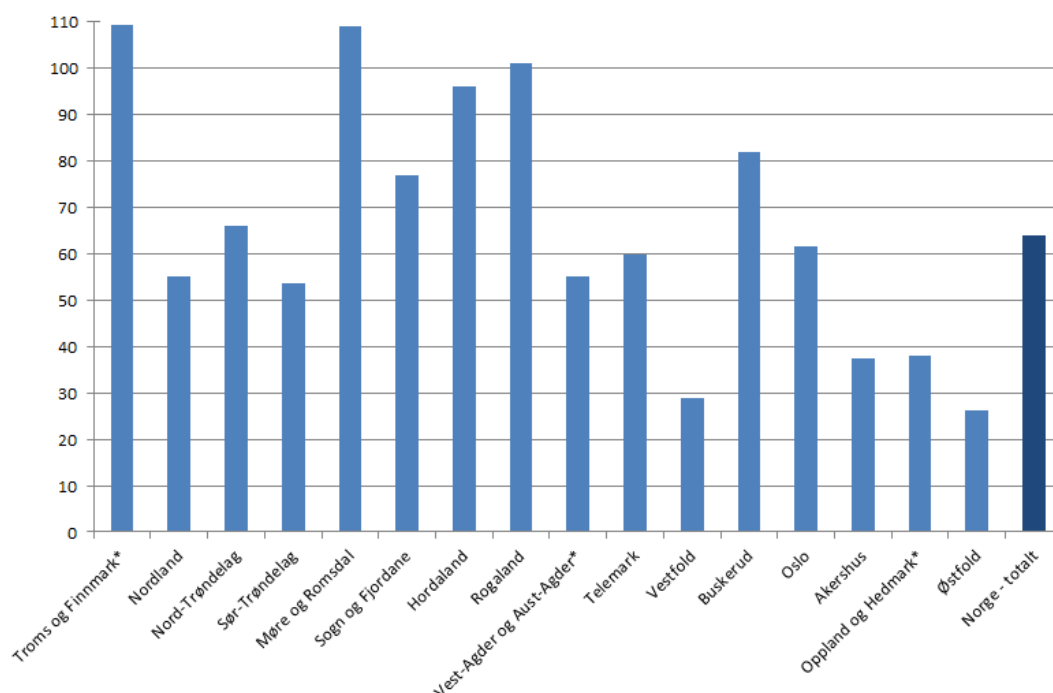
Det er ikke gjort dekningsgradsanalyse på individ nivå på rapporteringstidspunktet, grunnet forsinkelser relatert til kapasitetsutfordringer i Norsk Pasientregister (NPR).

Praktisk registrering/oppdatering skjer ved at lokal avdeling registrerer pasienter online, og innhenter skriftlig samtykke fra pasienter forløpende ved poliklinisk kontroll og/eller per brev. Innhentet signert samtykke oversendes deretter per brevpost til nasjonalt register for manuell avkryssing og dobbeltkontroll av avgitt samtykke.

Estimert dekningsgrad

Praktiske forhold knyttet til samtykket kan gi en forsinkelse fra lokal online registrering til innhentet samtykke. Dette er særlig gjeldende for siste år på grunn av stort fokus på oppdatering av registeret. Resultatet fra denne satsningen gjenspeiles ved at beregnet dekningsgrad basert på lokale registreringer og NPR tall fra 2014, viser nå en nasjonal dekningsgrad på **64 %** som må anses å være en klar bedring fra året før (48 %) (Figur 1).

Figur 1. Forenklet beregning av dekningsgrad basert på NPR tall fra 2014



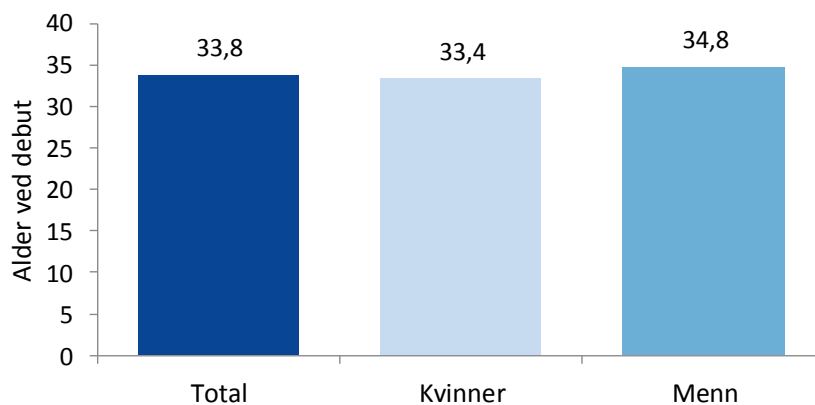
Det rapporteres fra **alle (100 %)** aktuelle helseforetak med nevrologiske avdelinger og/eller poliklinikker. Dekningsgraden varierer imidlertid fra 26 % til over 100 %. Dekningsgrad over 100 % indikerer utfordringer med rutiner ved helseforetakene for koding og innrapportering til NPR, samt at beregninger for 2015 er basert på NPR tall fra 2014. På bakgrunn av dette er det satt i gang validering av NPR registrerte diagnoser mot pasientpopulasjoner ved enkeltsykehus/avdelinger i flere fylker.

Forenklet dekningsgradsanalyse basert på NPR tall fra 2014, har nå ni fylker dekningsgrad \geq 60 %, hvorav seks \geq 70 % og fem \geq 80 % (Figur 1). Dekningsgradsanalyser på individnivå er planlagt for 2016.

Demografi

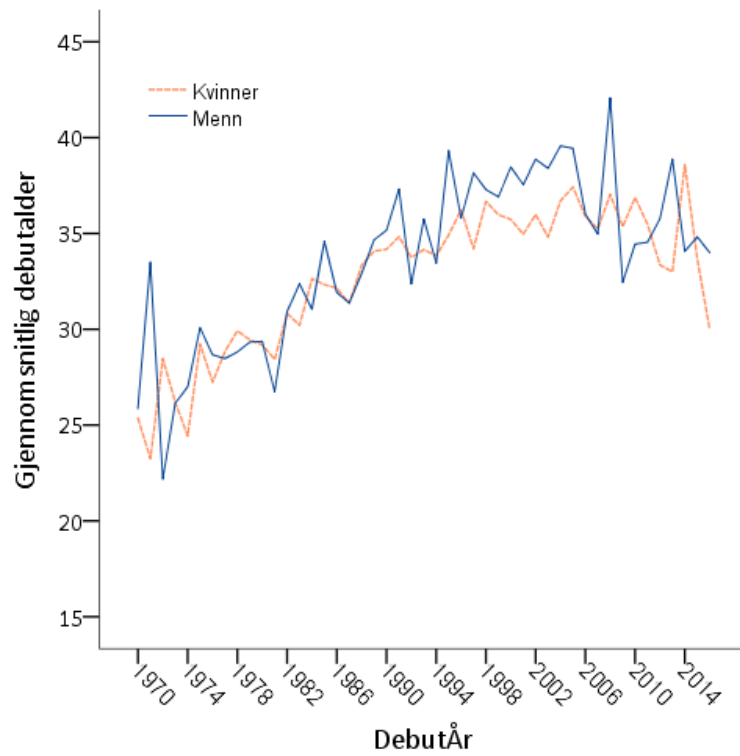
Detaljerte analyser av register-populasjonen er basert på sentralt register og viser alder ved debut, kjønnsfordeling og initialt sykdomsforløp (Figur 2-5). Sykdomsdebut ved om lag 30-års alder, dobbelt så høy forekomst blant kvinner og sykdomsforløp ved debut fordelt med 83 % attakkpreget MS og 12 % primære progressiv MS er typiske karakteristika vist i norske og internasjonale populasjonsbaserte prevalensstudier av sykdommen. Analysene viser også at andelen med primær progressiv MS er høyere hos menn sammen liknet med kvinner (Figur 6)

Figur 2. Gjennomsnittlig alder (år) ved sykdomsdebut hos pasienter registrert i Norsk MS-

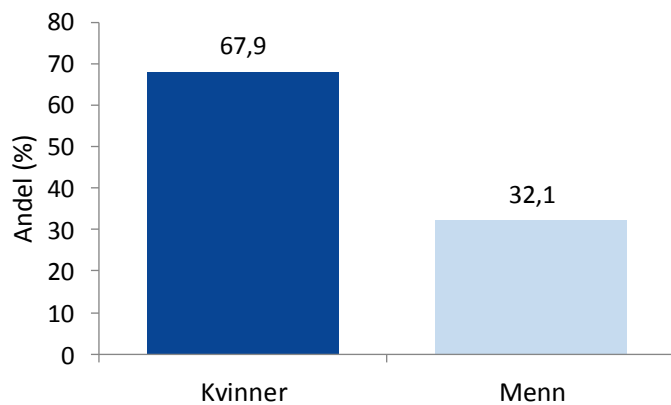


Tidstrendanalyser viser noe økende debutalder av sykdommen (Figur 3). Det er usikkert hva som er årsaken til dette, men kan være relatert til endring av diagnosekriterier med økt vektlegging på magnetisk resonanstomografi (MR), som i noen tilfeller kan avdekke diagnose hos pasienter med ellers noe diffuse og uklare symptomer. I slike tilfeller avdekkes diagnosen oftere i noe høyere alder, og retrospektiv bestemmelse av symptomdebut kan være utfordrende.

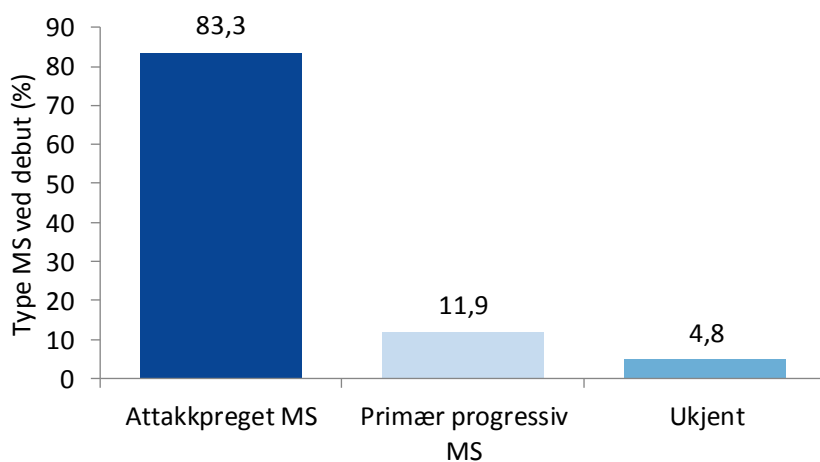
Figur 3. Gjennomsnittlig alder (år) ved sykdomsdebut i perioden 1970-2015 hos pasienter registrert i Norsk MS-Register og Biobank.



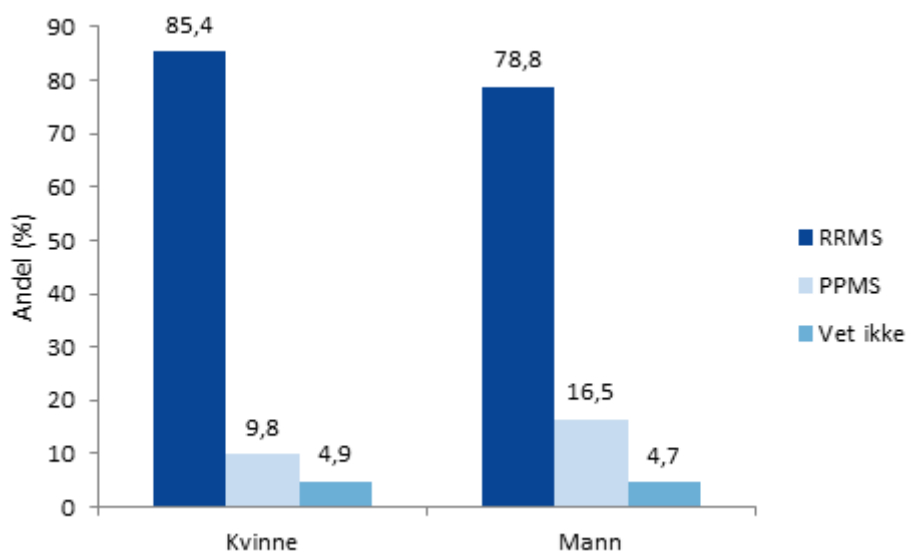
Figur 4. Kjønnfordeling hos pasienter registrert i Norsk MS-Register og Biobank



Figur 5. Sykdomsforløp ved debut hos pasienter registrert i Norsk MS-Register og Biobank.

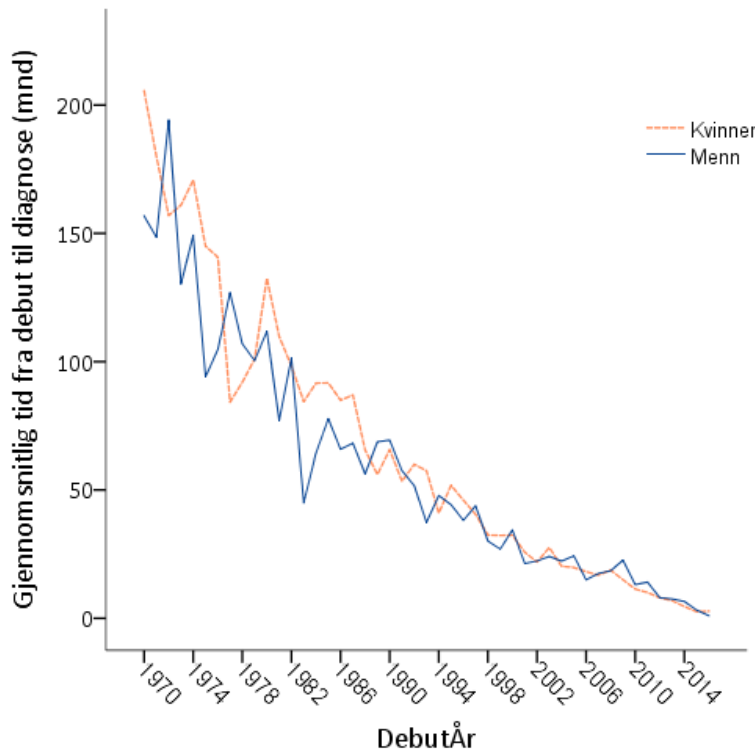


Figur 6. Sykdomsforløp ved debut fordelt på kjønn hos pasienter registrert i Norsk MS-Register og Biobank.



Tidstrendanalyser viser også en gradvis reduksjon av tidsintervallet mellom debut av sykdom til endelig diagnosesetting (Figur 7).

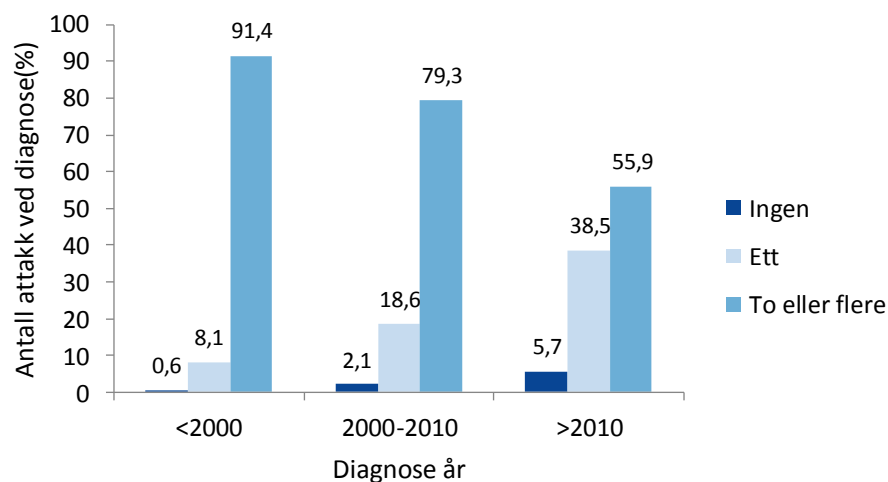
Figur 7. Gjennomsnittlig tidsintervall fra sykdomsdebut til diagnose i perioden 1970-2015 hos pasienter registrert i Norsk MS-Register og Biobank.



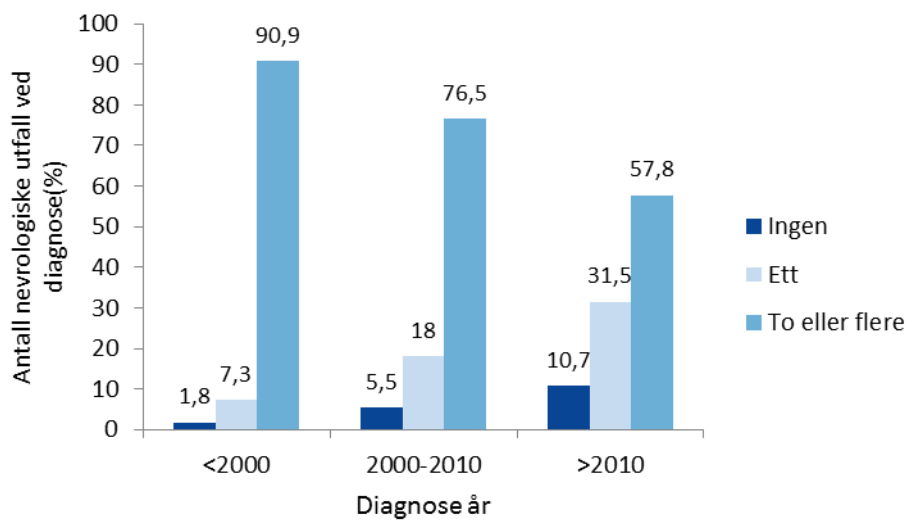
Klinisk sykdomspresentasjon ved diagnose

MS-diagnosen baseres på påvisning av sykdomsaktivitet med spredning både i tid (flere angrep ved angrepspreget MS og progresjon over ett år ved progressiv sykdom) og sted (lokalisasjon i sentralnervesystemet). Ved innføring av nye diagnosekriterier tidlig på 2000-tallet («McDonald kriterier»), som ble revidert i 2005 og 2010, brukes MR-undersøkelser aktivt for å påvise en slik spredning av sykdomsaktivitet, uavhengig av klinisk erkjennbar sykdomsaktivitet. Dette gjenspeiles i registerpopulasjonen som viser at synkende antall pasienter har ≥ 2 angrep på tidspunktet for diagnose (Figur 8). Dette gjenspeiles også ved at synkende antall pasienter får påvist ≥ 2 utfall ved klinisk nevrologisk legeundersøkelse (Figur 9), og ikke minst kortere intervall mellom symptomdebut og diagnose (Figur 7).

Figur 8. Antall angrep på diagnosetidspunktet hos pasienter med angrepspreget MS i Norsk MS-Register og Biobank



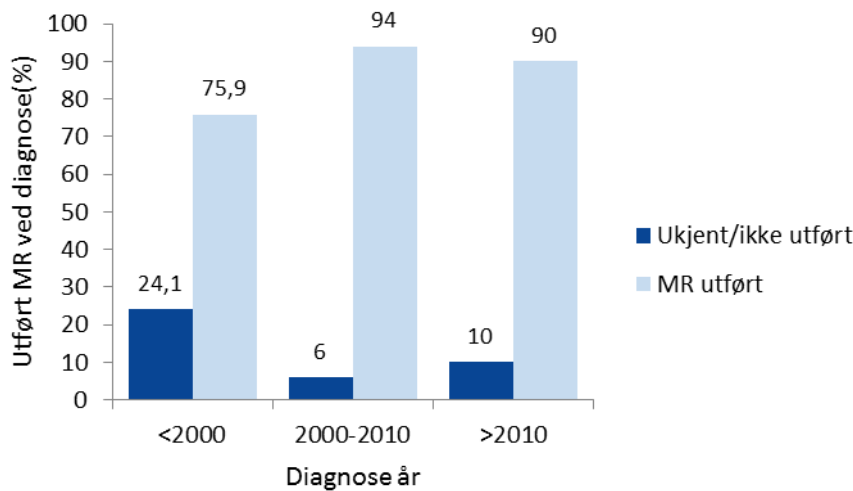
Figur 9. Antall kliniske utfall påvist ved nevrologisk legeundersøkelse på diagnosetidspunktet hos pasienter med angrepspreget MS i Norsk MS-Register og Biobank



Supplerende undersøkelser ved diagnose

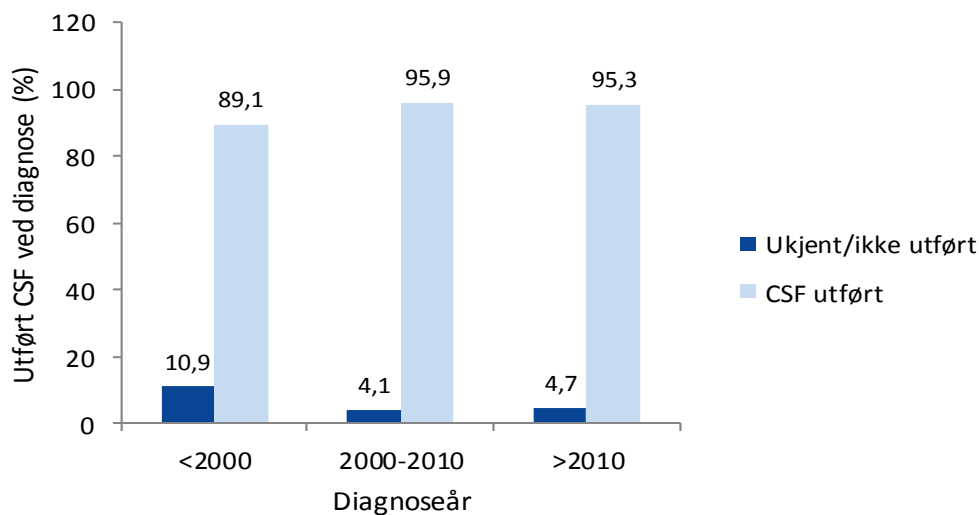
Registrering av supplerende undersøkelser ved diagnostisk utredning viser at det i økende grad foreligger magnetisk resonanstomograf (MR) undersøkelse på diagnosetidspunktet. Kun 6-10 % av dem med diagnose etter 2000 er uten angivelse av MR undersøkelse (Figur 10). Det er likevel å anta at disse har fått gjennomført slik undersøkelse kort tid etter den diagnostiske utredningen.

Figur 10. Andel pasienter i Norsk MS-Register og Biobank hvor det er registrert magnetisk resonanstomografi-undersøkelse ved diagnosetidspunkt



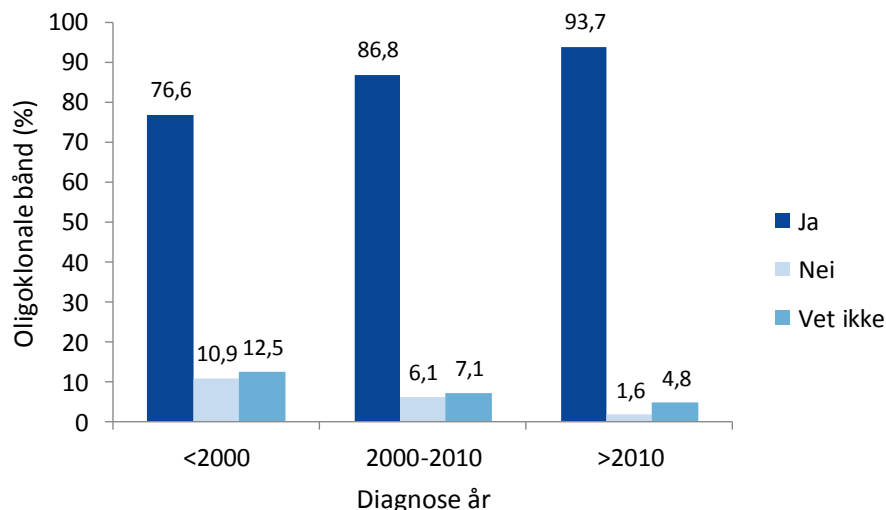
Likeledes har flertallet av pasienter diagnostisert etter 2000 fått gjennomført ryggmargsvæskeanalyse. Kun 4-5 % er uten angivelse av slik undersøkelse på diagnosetidspunktet (Figur 11).

Figur 11. Andel pasienter i Norsk MS-Register og Biobank hvor det er registrert ryggmargsvæskeundersøkelse ved diagnosetidspunkt

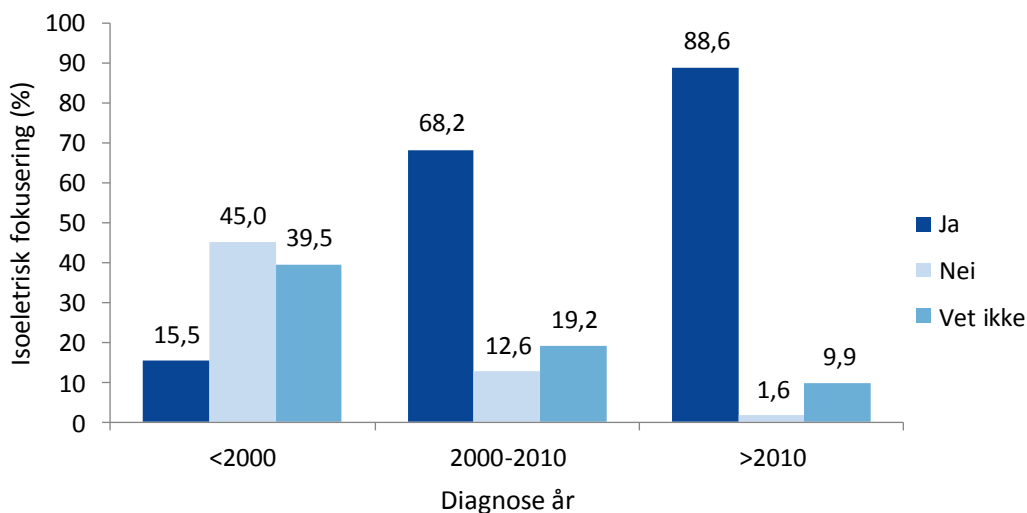


Analyse av immunoglobulin (antistoffer) i ryggmargsvæsken for påvisning av immunbetennelse i sentralnervesystemet ved såkalte oligoklonale bånd, er en sentral analyse ved diagnostikk av MS. Oppimot 90-95 % av pasienter med attakkpreget MS etter gjentatte angrep er forventet å ha oligoklonale bånd i ryggmargsvæsken. I Norsk MS Register og Biobank har 94 % i siste tidsperiode fått påvist oligoklonale bånd i ryggmargsvæsken på diagnosetidspunktet (Figur 12). Antallet har steget fra om lag 77 % før 2000, parallelt med økt tilgjengelighet av anbefalt metode for denne analysen med isoelektrisk fokusering. Av figur 13 fremkommer det at metode for isoelektrisk fokusering i økende grad er tilgjengelig. Dette, sammen med økt frekvens av påvisning av oligoklonale bånd indikerer klar økt kvalitet i diagnostikk av sykdommen, og etterfølgelse av nasjonale faglige retningslinjer.

Figur 12. Andel pasienter i Norsk MS-Register og Biobank hvor det er påvist oligoklonale bånd i ryggmargsvæskeundersøkelsen på diagnosetidspunktet



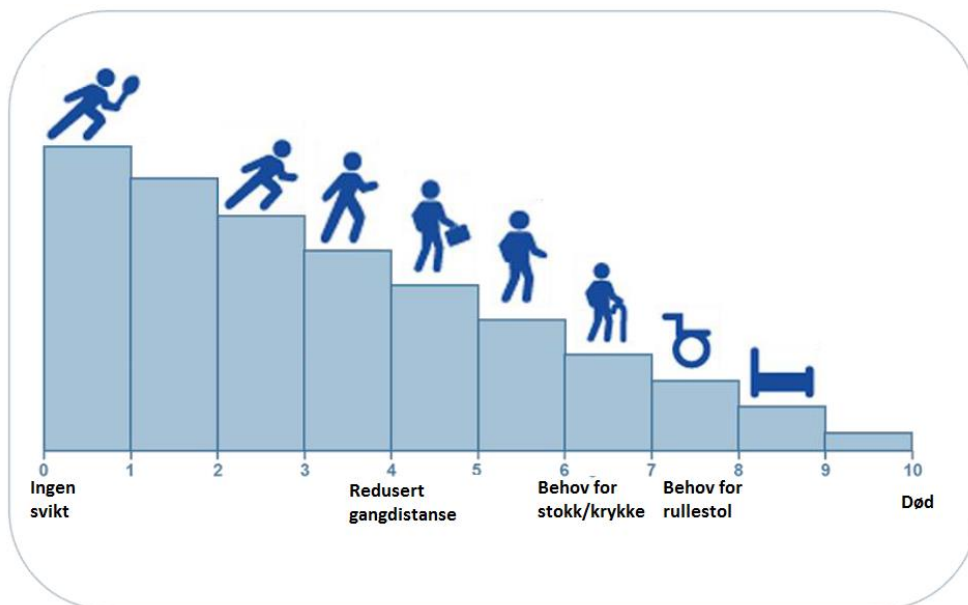
Figur 13. Andel pasienter i Norsk MS-Register og Biobank hvor metode for isoelektrisk fokusering er benyttet ved ryggmargsvæskeundersøkelse



Funksjonsskår

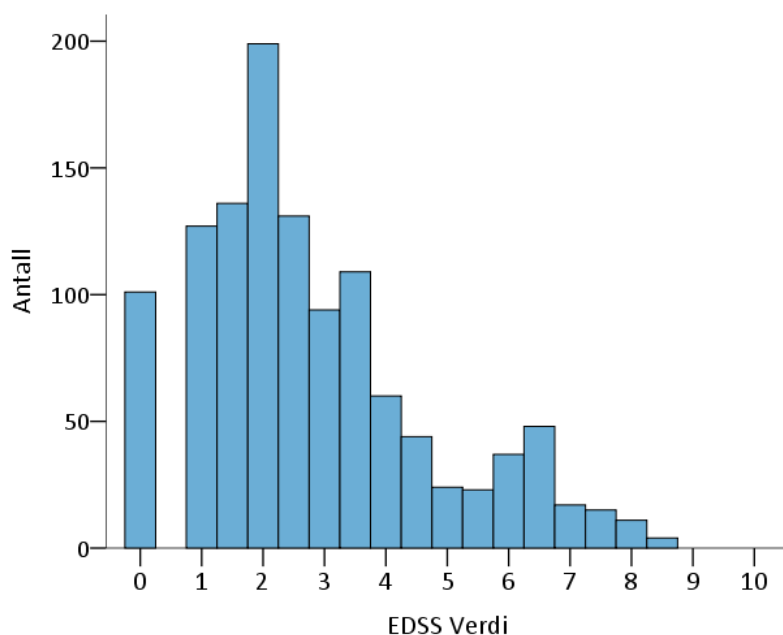
Overordnet funksjonsskår ved multipel sklerose beregnes ved hjelp av Expanded Disability Status Scale (EDSS) som skåres ved hjelp av standard klinisk nevrologisk legeundersøkelse. Skalaen går fra 0 hvor pasienten har ingen symptomer og det er ingen svikttegn (utfall) ved nevrologisk legeundersøkelse. Ved EDSS 4,0 er det redusert gangdistanse, men en kan likevel gå mist 500 meter før behov for hvile. Ved EDSS 6,0 kan en gå 100 meter med en stokk eller krykke, før en trenger hvile, og ved EDSS 7,0 er en avhengig av rullestol. Ved EDSS 10 er en død av MS-sykdommen (Figur 14).

Figur 14. Expanded Disability Status Scale (EDSS)



EDSS-gjennomsnittsskår for pasienter i Norsk MS Register og biobank er 2,8 med median verdi på 2,5 og en spredning fra 0 til 8,5 (Figur 15). Analysen indikerer derfor en viss seleksjon mot pasienter med noe bedre funksjon, samt at kun om lag 20 % av pasienter er inkludert med oppdatert funksjonsskår. Dette er nok et resultat av at funksjonsskår er «ferskvare» og at fokus på registeroppdatering har vært basisregistrering av debut og diagnose samt informasjon om oppdatert behandlingsstatus.

Figur 15. Fordeling av oppdatert funksjonsskår mål ved Expanded Disability Status Scale (EDSS) hos pasienter i Norsk MS-Register og Biobank



Behandlingsstatus

I løpet av rapporteringstiden er det gjort 4118 behandlingsoppdateringer. Registeret har som målsetning at behandlingsstatus skal oppdateres årlig med aktuell sykdomsmodulerende immunbehandling, og om en ikke mottar slik behandling skal også oppgis og begrunnes.

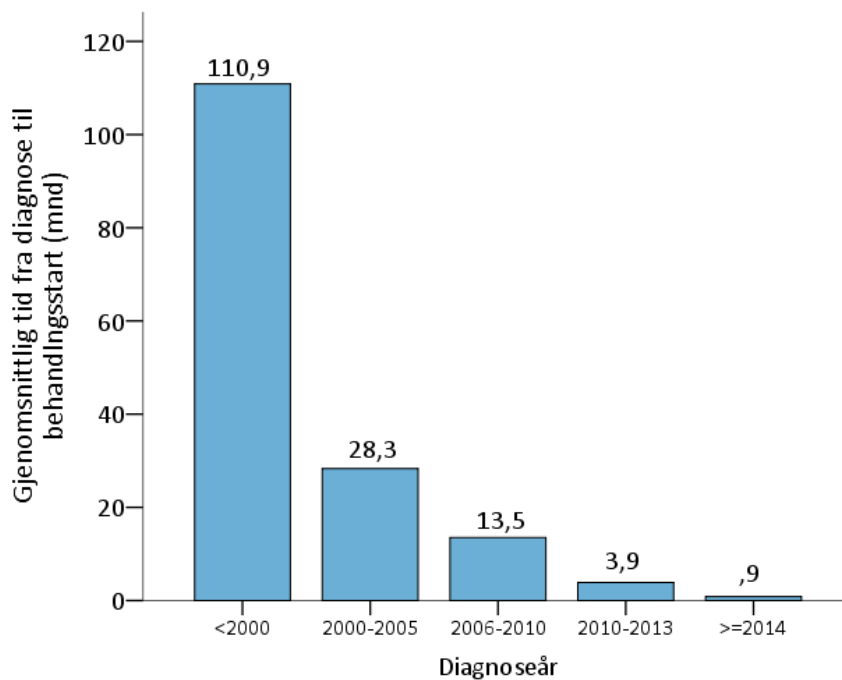
Ved utgangen av 2015 inneholdt registeret oppdatert behandlingsstatus for totalt om lag 40 % av pasientene. Av disse fikk om lag 80 % sykdomsmodulerende immunbehandling, hvorav halvparten selvadministrert injeksjonsbehandling og den andre halvparten var omtrent likelig fordelt mellom tablett behandling og intravenøs infusjonsbehandling. Informasjon om behandling, fra NPR for perioden 2012-2014, indikerer at om lag 43 % av den totale MS-populasjonen mottok aktiv sykdomsmodulerende immunbehandling i 2015.

Populasjonsbaserte tverrsnittstudier fra flere fylker i Norge indikerer at 50-60 % av en total MS-populasjon har et pågående attakkpreget sykdomsforløp, og er derfor kandidater for behandling sykdomsmodulerende immunbehandling. Resterende andel pasienter (40-50 %) har primær eller sekundær progressiv MS, hvor slik behandling ikke har vist effekt. Resultatene fra registeret indikerer derfor at behandlingsoppdatering i registeret er selektert mot pasienter som mottar aktiv sykdomsmodulerende immunbehandling.

Behandlingstillene viser en oppløftende trend mot at pasientene starter behandling tidligere i sykdomsforløpet (Figur 16). I den første fasen hvor behandling ble tilgjengelig (fra

siste del av 1990-tallet) ble denne kun gitt til pasienter med gjentatte angrep, mens en i dag anbefales oppstart av behandling så tidlig som mulig etter at sikker diagnose er avklart. Analyse av tidsintervall fra diagnose til oppstart viser nå at gjennomsnittstiden for oppstart for de siste årene var under en måned, gradvis synkende fra over 2 år til i overkant av ett år gjennom 2000-tallet, og om lag 4 måneder fra 2010-2013 (Figur 16).

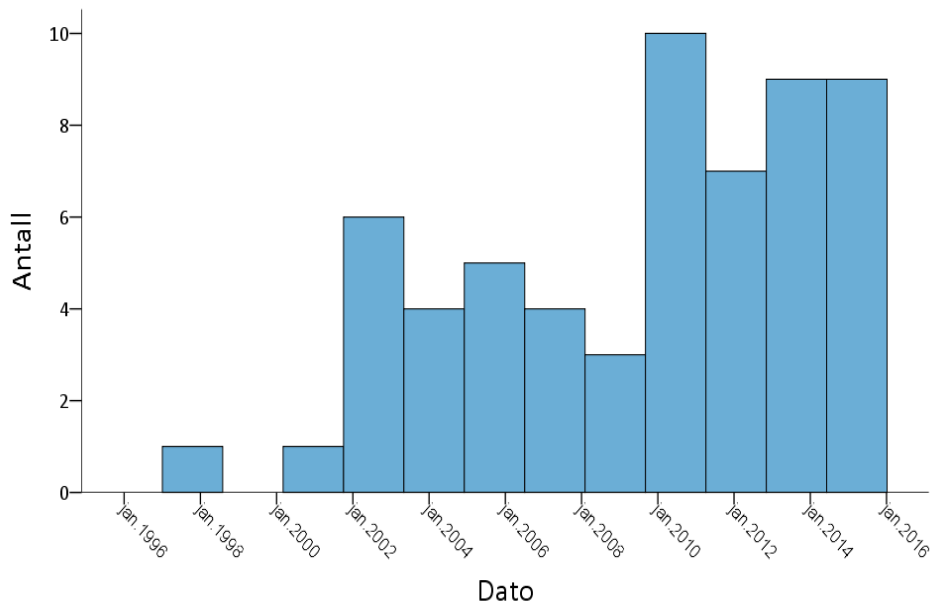
Figur 16. Gjennomsnittlig tidsintervall (måneder) fra diagnose til oppstart av sykdomsmodulerende immunbehandling hos pasienter i Norsk MS-Register og Biobank



I gruppen av dem som er registrert uten behandling er graviditet oppgitt som årsak hos 59 kvinner i perioden 1998-2015. Tallene er små, men det er trend mot flere etter 2010 (Figur 17). Dette gjenspeiler sannsynligvis at stadig flere og yngre pasienter behandles med mer effektiv behandling (som holder dem så friske at graviditet kan gjennomføres), samt økende kunnskap om at graviditet og barnefødsler ikke påvirker sykdomsutviklingen.

Graviditetsønske hos kvinner med MS som mottar effektiv sykdomsmodulerende immunbehandling er en økende utfordring. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til at en på generelt grunnlag kan anbefale bruk av sykdomsmodulerende immunbehandling under graviditet. Det er imidlertid noen indikasjoner på at enkelte av legemidlene kan brukes under graviditet etter en nøye avveining av risiko for sykdomsforverring hos mor og risiko for skade av det ufødte barnet. Andre medikamenter har derimot vist teratogene effekter i dyrestudier og det er derfor klare anbefalinger om å avslutte behandling ved planlegging av graviditet.

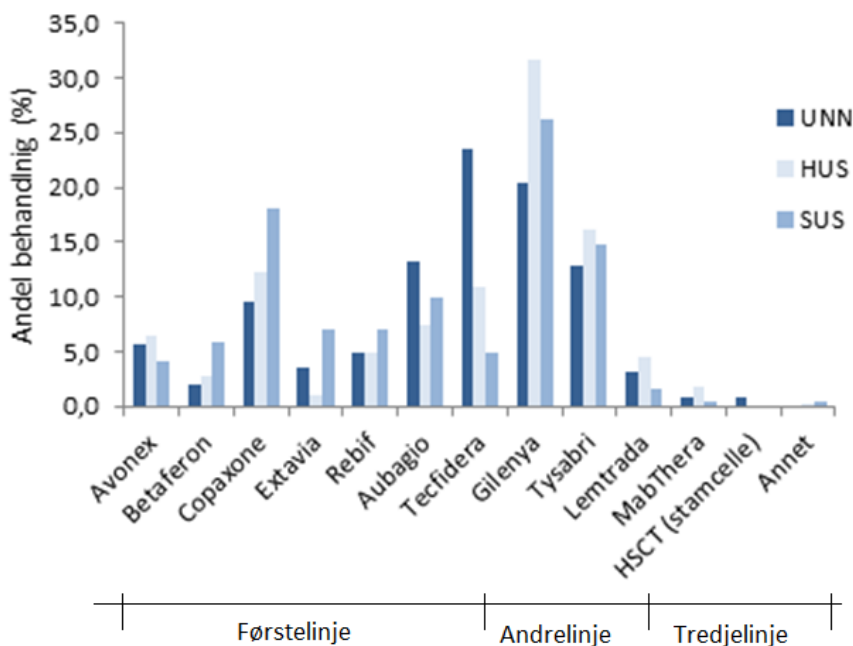
Figur 17. Antall kvinner hvor graviditet er registrert som årsak til ingen pågående sykdomsmodulerende immunbehandling i Norsk MS-Register og Biobank



Valg av sykdomsmodulerende immunbehandling

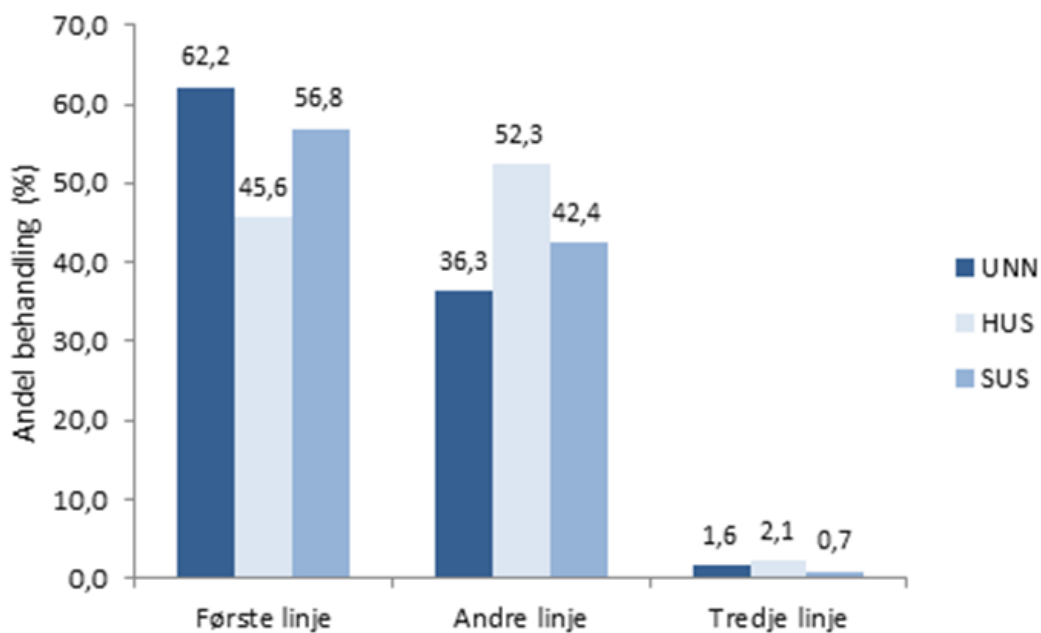
Analyse av behandlingsvalg er gjort ved tre helseforetak med dekningsgrad over 70 % og samtidig > 50 % dekning av behandlingsoppdatering (Universitetssykehuset Nord-Norge; UNN, Haukeland universitetssykehus; HUS og Stavanger universitetssykehus; SUS).

Figur 18. Fordeling av registrert behandling av pasienter ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Haukeland universitetssykehus (HUS) og Stavanger universitetssykehus (SUS) i Norsk MS-Register og Biobank



Resultatene viser noe variasjon av valg av legemidler som nok representerer reelle forskjeller men kan også påvirkes av komplettethet av data. Ved klassifisering av behandlingen fra første til tredjelinjebehandling, fremkommer det at Haukeland universitetssykehus har noe høyere andel av andrelinjebehandling, sammenliknet med Stavanger universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge (Figur 19).

Figur 19. Fordeling av registrert første- til tredjelinjebehandling av pasienter ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Haukeland universitetssykehus (HUS) og Stavanger universitetssykehus (SUS) i Norsk MS-Register og Biobank



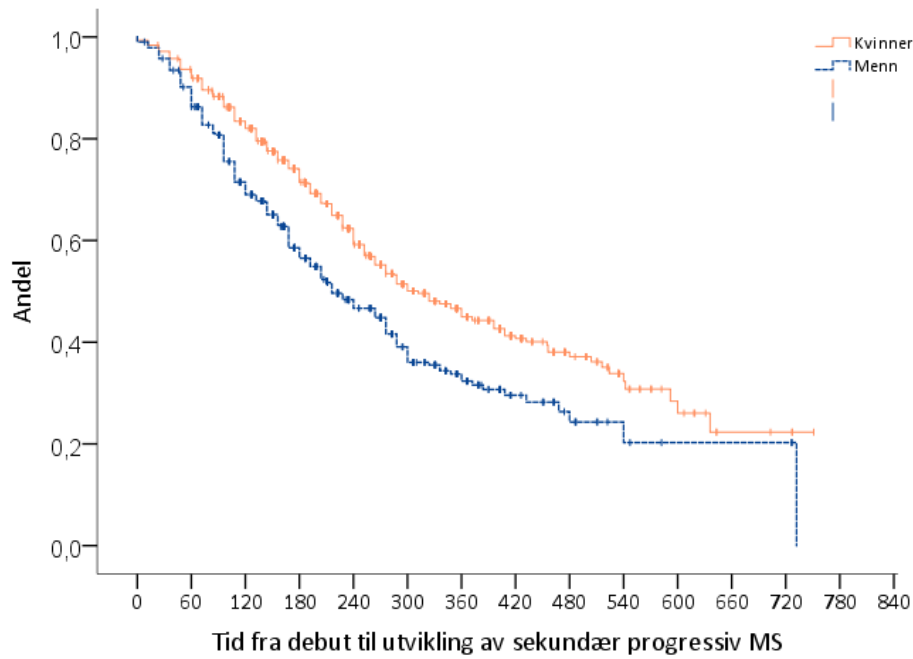
Sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)

Pasienter som debuterer med attackpreget MS kan utvikle sekundær progresjon, hvor attackene etter hvert forsvinner og det tilkommer gradvis forverring av funksjonsnivået. Longitudinelle forløpsstudier har vist at om lag halvparten av ubehandlede pasienter vil utvikle SPMS om lag 20 år etter debut av sykdommen.

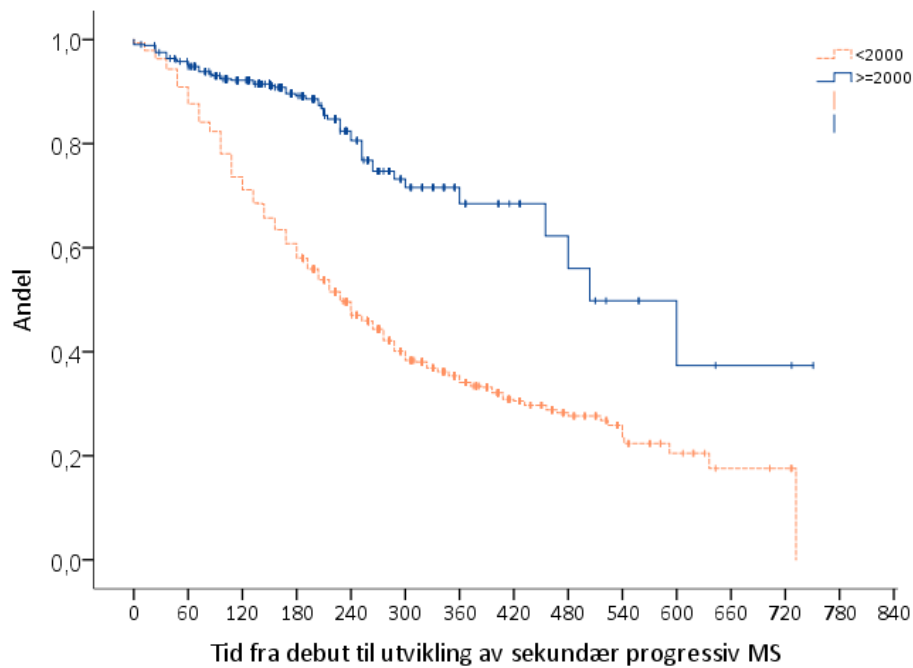
Det er angitt tidspunkt for utvikling av sekundær progressiv MS hos 744 pasienter. Likeledes er 842 pasienter registrert med datert «nei» for det samme endepunktet.

Overlevelsesanalyser av denne gruppen viser at median tid til SPMS var 276 måneder (23 år). Prognosen var bedre for kvinner enn menn (Figur 20) og for dem med diagnose etter 2000, sammenliknet med dem med diagnose før dette tidspunktet (Figur 21). Det siste er svært oppløftende og må tolkes som at prognosen for denne gruppen allerede viser bedring etter innføring av sykdomsmodulerende immunmedisiner fra midten av 1990-tallet.

Figur 20. Tid fra sykdomsdebut (måned) av attakkpreget MS til utvikling av sekundær progressiv MS, fordelt etter kjønn



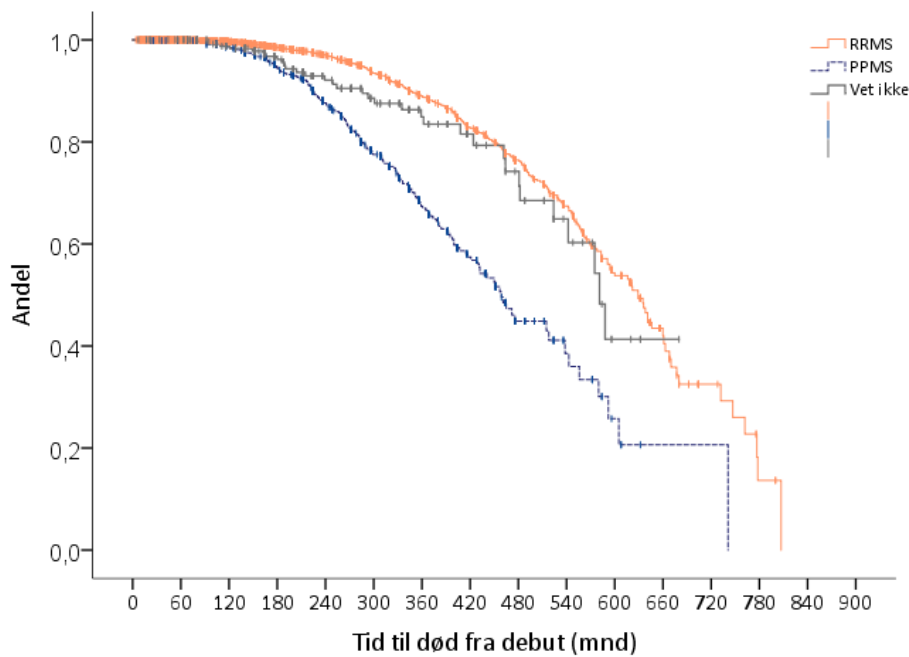
Figur 21. Tid fra sykdomsdebut av attakkpreget MS til utvikling av sekundær progressiv MS, fordelt etter tidsperiode for diagnose av sykdommen



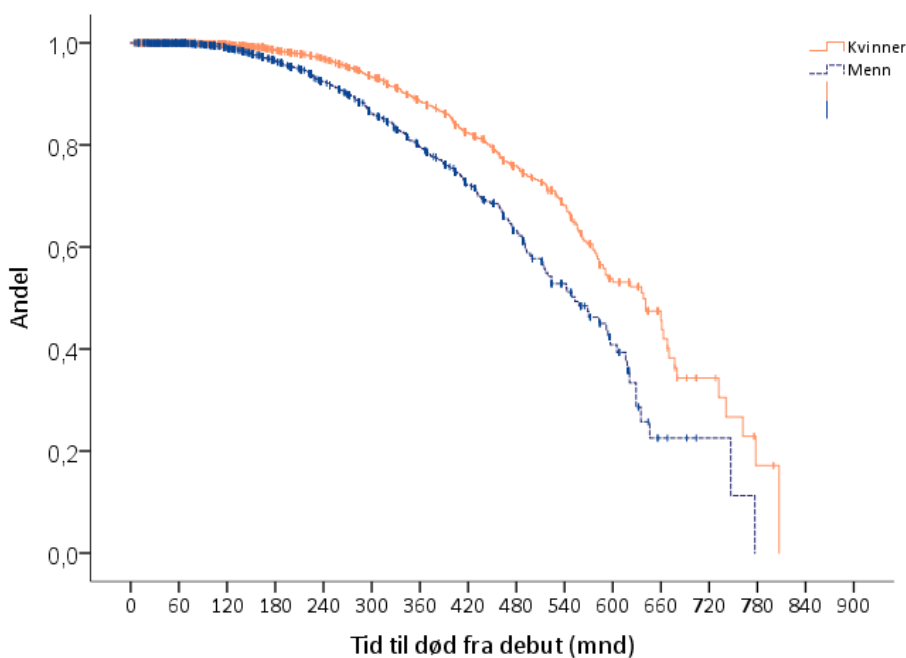
Overlevelse

Totalt var det ved analysetidspunktet registrert 696 døde i Norsk MS-register og biobank. Overlevelsesanalyse viser at median overlevelse for pasientene var 597 måneder (49,8 år) etter debut av sykdommen. Det var signifikant forskjell i overlevelse ved sammenlikning av sykdomsforløp (atakkpreget MS > primær progressiv MS; Figur 22) og kjønn (kvinner > menn; Figur 23).

Figur 22. Levealder fra sykdomsdebut til død ved atakkpreget eller primær progressiv sykdom hos pasienter i Norsk MS-Register og Biobank



Figur 23. Levealder fra sykdomsdebut til død fordelt etter kjønn hos pasienter i Norsk MS-Register og Biobank



Kjønneffekten på levealder gjenspeiler sannsynligvis forventet levealder i denne generelle befolkningen, hvor kvinner lever lengre enn menn. Flere studier av dødelighet hos MS pasienter viser i stedet at menn med MS har lavere dødelighet (mortalitetsrate) dersom en kontrollerer for kjønn og fødselsår.

Kapittel 4

Metoder for fangst av data

Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank har etablert registernetverk som inkluderer minst en registerkontakt ved alle sykehus /helseforetak med nevrologisk avdeling og/eller nevrologisk poliklinikk.

Registrering gjøres ved alle aktuelle helseforetak i Norge, basert på skriftlig informert samtykke fra pasienten. Praktisk registrering gjøres av behandlende nevrolog og/eller MS-kontaktsykepleier.

Registrering inkluderer nyregistrering med basis-informasjon (informasjon om debut og diagnose) og oppfølgende kontroller av alle pasienter uavhengig av pågående behandling.

Registrering var i praksis basert på papirskjema frem til desember 2014, da en fungerende elektronisk online registrering via medisinsk registreringssystem (MRS) på Norsk Helsenett ble tilgjengelig. Forut for dette gjennomgikk registeret en flere års utfordrende periode med utvikling av egnet registreringssystem tilpasset livslang oppfølging av pasienter med kronisk sykdom.

Gjeldene MRS-registerløsning er fortsatt under videreutvikling for optimalisering av eksisterende løsning, retting av feil og utvidelse for inklusjon av PROM og PREM løsninger.

Registeret anser løsningen som et unikt redskap for kvalitetssikring av behandling, som kan danne grunnlag for utvikling av skreddersydd behandling tilpasset den enkelte pasient.

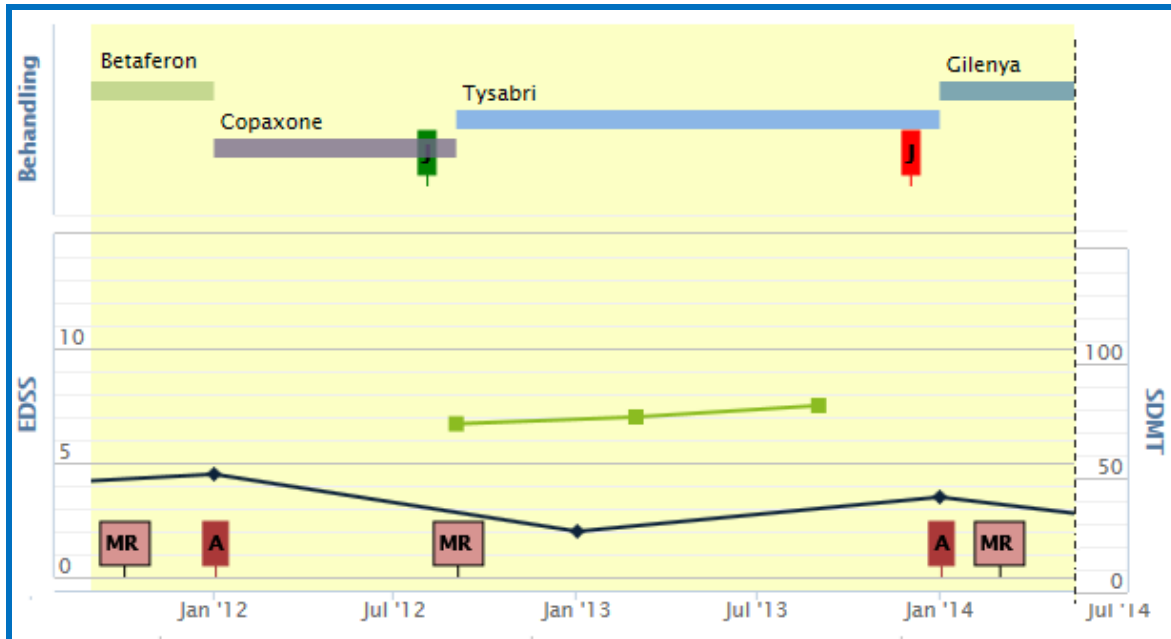
Registrering inkluderer informasjon om:

- Samtykkestatus
- Demografi
- Basisinformasjon om sykdomsdebut og resultater fra diagnostisk utredning
- Behandling og bivirkninger av denne
- Behandlingseffekt evaluert med klinisk og magnetisk resonanstomografi sykdomsaktivitet
- Komorbiditet og annen kronisk behandling utover spesifikk MS-sykdomsmodulerende immunbehandling
- MS-symptomsjekkliste
- Modifiserbare risikofaktorer for sykdom og sykdomsutvikling
- Sivil- og yrkesstatus

- PROM- og PREM informasjon (elektronisk løsning under etablering for pilotering)

For registrerte pasienter blir åpningsskjermbildet en grafisk fremstilling av pasientforløp med oversikt over mottatt behandling, funksjonsskår/ behandlingseffekt med muligheter for tilleggs-visning av rutineoppfølging med MR, virus- og medisin-antistoffer og bivirkninger (Figur 24).

Figur 24. Grafisk fremstilling av behandling, evaluering av effekt og oppfølgende undersøkelse relatert til behandling.



Betaferon, Copaxone, Tysabri, Gilenya = eksempler på MS-sykdomsmodulerende medisiner; EDSS=Expanded Disability Status Scale (funksjonsskala; svart kurve); SDMT=Symbol Digit Memory Test (kognitiv funksjonsskala; grønnkurve); J = JC-virus screening (grønn = negativ; rød = positiv); MR = magnetisk resonanstomografi undersøkelse; A = MS-attakk (forverringsepisode).

MRS-løsningen legger til rette for bruk i praktisk klinisk hverdag for prospektiv oppfølging og registrering i registeret. Det finnes en *rapportfunksjon* i registeret slik at registrerte data kan oppsummeres og kopieres til elektronisk pasientjournal. På dennes måte unngås dobbeltregistrering.

Utfordringen i den første fasen av elektronisk registrering er retrospektiv oppdatering av data frem til dagens status. Det er gjort elektronisk import av data fra «gammel» database basert på papirregistrering. Dette dreier seg i stor grad av basisinformasjon knyttet til debut og diagnose av sykdommen. Registeret har videre som minimumsmålsetning å få oppdatert basisinformasjonen (debut og diagnose) samt summarisk registrering av sykdomsmodulerende MS-immunbehandling frem til dato for oppdatering. Dette har i stor grad vært fokus for inneværende registreringsperiode, og gjenspeiler forbedring av beregnet

dekningsgrad og oppdatering av behandlingsstatus.

Registeret innser at denne oppdateringen er fortsatt resurskrevende og har en løpende dialog med registerkontaktene med diskusjon av hensiktsmessige løsninger.

Kapittel 5

Metodisk kvalitet

5.1 Antall registreringer

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank har innregistrert i sentral registerenhet 5937 pasienter hvorav 769 er døde. I «dugnadsprosessen» for oppdatering og bedring av dekningsgrad inneholder nå lokale databaser 8184 unike pasienter, hvorav 1071 er registrert som døde. Det pågår løpende innhenting av samtykker ved planlagte polikliniske kontroller og dels per brev.

I tillegg til basis-registreringer for debut og diagnose gjøres det fortløpende registreringer ved oppfølgende kontroller. For siste år er det innrapportert/gjort 4118 oppdateringer av behandlingsstatus

Biobanken inneholder blodprøver fra totalt 3461 personer, hvorav serum og DNA fra 2220 pasienter og DNA fra 680 foreldre (340 foreldre-par) og serum fra 561 søsken med maksimal 5 års aldersforskjell fra indeks-pasient (søsken). Biobanken inneholder i tillegg ca. 250 ryggmargsvæsker og autopsivev fra ca. 80 personer. Status for biobanken er uendret da registeret ikke har økonomisk muligheter til å prioritere innsamling og preparere prøver for lagring. Opprinnelig innsamling av biobankprøver ble finansiert av prosjektmidler via NevroNor/Norges Forskningsråd.

5.2 Metode for beregning av dekningsgrad

Norsk MS Register og Biobank har søkt om gjennomføring av dekningsgradsanalyse på individ nivå, via senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE)/ Norsk pasientregister (NPR). Analyse er planlagt men er ikke gjennomført på rapporteringstidspunkt grunnet av kapasitetsutfordringer i NPR.

5.3 Tilslutning

Registeret samler data fra HF i alle regioner og alle aktuelle sykehus/avdelinger sender data til registeret.

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank har foreløpig ikke eksakt oversikt over alle privatpraktiserende nevrolog-spesialister som behandler og følger opp pasienter med MS. Inklusjon av denne gruppen i dekningsanalysene vil nok gi noe lavere dekningsgrad på «institusjons- og spesialistpraksisnivå».

5.4 Dekningsgrad

Registeret har som nevnt over ikke fått gjennomført planlagt dekningsgradsanalyse grunnet av kapasitetsutfordringer i NPR.

Grunnet stort fokus på økt dekningsgrad og ønske om å vurdere effekt av forbedringstiltak på dette området er det gjort en forenklet analyse basert på NPR-tellinger for 2014 (ujustert for dødsfall) og antall unike registrert pasienter i lokale registerdatabaser.

På grunn av at noen helseforetak har ansvar for pasienter fra flere fylker er Aust- og Vest-Agder, Oppland og Hedmark, samt Troms og Finnmark slått sammen i dekningsgradsanalysen. I tillegg er Helse Fonnas pasientgrunnlag fordelt med om lag 30 % boende i Hordaland og 70 % i Rogaland.

Den forenklete dekningsgraden viser da en variasjon fra 26 % i Østfold til over 100 % i Troms og Finnmark, Møre og Romsdal og Rogaland. (Figur 1, side 10). Dekningsgrad over 100 % illustrerer utfordringer med rutiner ved helseforetakene for koding og innrapportering til NPR, samt at beregningene på NPR tall fra 2014. På bakgrunn av dette er det satt i gang validering av NPR registrert diagnoser mot pasientpopulasjoner ved enkeltsykehus/avdelinger i flere fylker.

Beregningene viser også at ni fylker dekningsgrad $\geq 60\%$, hvorav seks $\geq 70\%$ og fem $\geq 80\%$ (Figur 1, side 10).

5.5 Prosedyrer for intern sikring av datakvalitet

I perioden for papirskjema registrering frem til desember 2014, ble disse fylt ut av behandlende nevrolog (eventuelt i samarbeid med MS-sykepleier) og sendt per brevpost til Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank for kontroll og manuell punching inn i en Access-database. Ved manglende informasjon eller mistanke om feilregistrering ble registrerende enhet/nevrolog kontaktet for kontroll og evt. oppretting.

I web-basert MRS løsning for elektronisk registrering er det for de fleste variabler lagt inn intern-kontroll (minimum og maksimum verdier) samt også krav til fullstendig utfylling av nøkkelvariabler. Det utvikles et system for elektronisk tilbakemelding ved feil og/eller manglende utfylling.

Der er arrangert flere kombinerte seminar og praktiske kurs for opplæring i bruk av MRS-løsning for MS-registeret. Kurset inkluderer en sesjon med praktiske øvelse i et «PC-laboratorium» for registrering i MRS-løsning. Representanter fra bort i mot alle rapporterende sykehus har deltatt. I tillegg har personale fra registeret holdt praktiske kurs på flere sykehus, samt etter ønske gjennomført telefon-/videokonferanser for kurs og veiledning. Det er også satt i gang lokale og regionale forskningsprosjekt, enten direkte

relatert til registreringsarbeid, eller oftest kombinert med oppdatering av register.

Det er opprettet en egen nettside med informasjon og veiledning (<http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/ms/Sider/norsk-ms-register-og-biobank.aspx>), samt kontaktinformasjon med telefonnummer og e-postadresse (msdata@helse-bergen.no) ved behov for hjelp vedrørende registerspørsmål.

Det er også utarbeidet en detaljert brukerveiledning for elektronisk registrering i MRS

- **Hva:** http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/ms/Documents/MS%20Register/brokerveiledning_hva_skal_registreres_februar_2015.pdf
- **Hvordan:** http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/ms/Documents/MS%20Register/brokerveiledning_hvordan_februar_2015.pdf

5.6 Metode for validering av data i registeret

Eksterne kilder som er benyttet for indirekte (gruppenivå) sammenlikning med MS-registerdata er NPR, Reseptregisteret og eventuelt dødsårsaksregisteret. Disse kildene kan si noe om antall pasienter med MS i befolkningen og andel pasienter som mottar sykdomsmodulerende MS-behandling. Disse kildene kan også kombineres for å si noe om hyppighet av bytte av behandling på gruppenivå. Dødsårsaksregisteret vil brukes for å kontrollere kompletthet i mortalitetsregistrering.

Andre kilder er norske og internasjonale populasjonsbaserte prevalensstudier, registre og mortalitets/overlevelseseanalyser. Ved hjelp av disse kan en på gruppenivå sammenlikne kliniske og demografiske variabler som eksempelvis debutalder, intervall mellom debut og diagnose, kjønnsfordeling og fordeling av initialt sykdomsforløp. En kan også sammenlikne datamateriale i forhold til «milestones» for sykdomsprogresjon, samt forventet levealder.

5.7 Vurdering av datakvalitet

Intern validering av variabler planlegges ved analyser av registerdatabase

Indirekte sammenlikning av Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank pasientpopulasjon med publiserte norske og internasjonale prevalenspopulasjoner, inkludert MS-registre viser at registeret har en typisk sammensetning i forhold til variabler som debutalder, intervall mellom debut og diagnose, kjønnsfordeling og fordeling av initialt sykdomsforløp.

Analyse av kompletthet for sentrale variabler er ikke gjort for alle variabler da registeret fortsatt er i en oppdateringsfase etter innføring av web-basert elektronisk løsning desember

2014. Variabler for basisinformasjon knyttet til diagnose og sykdomsklassifisering er god (95-100 %). Behandlingsoppdatering er betydelig svakere og er totalt i underkant av 50 %, men dette er beregnet for hele populasjonen, inkludert også pasienter uten aktiv behandling. Kompletthet av data for pasienter under aktiv behandling er derfor betydelig bedre. Andel med oppdatert funksjonsskår er lav og ligger på kun i overkant av 20 %.

Kapittel 6

Fagutvikling og klinisk kvalitetsforbedring

6.1 Pasientgruppe som omfattes av registeret

Registeret inkluderer:

- Alle pasienter med multippel sklerose ICD-10 diagnosekode G35.

6.2 Registerets spesifikke kvalitetsindikatorer

Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank har definert følgende spesifikke kvalitetsmål knyttet til diagnostikk og behandling av MS. Listen er under revisjon i referansegruppen.

Struktur og prosessmål

- Tid fra sykdomsdebut til diagnose
- Andel MS-pasienter som gjennomgår magnetisk resonanstomografi (MR) og ryggmargsvæskeanalyse i den diagnostiske utredningen.
- Tid fra diagnose til beslutning om behandling
- Andel MS-pasienter som mottar sykdomsmodifiserende immunbehandling, fordelt på forskjellige medikamenter.
- Andel MS-pasienter som ikke mottar sykdomsmodifiserende immunbehandling, og årsak til dette.
- Andel MS-pasienter som mottar sykdomsmodifiserende immunbehandling etter Nasjonale faglige retningslinjer for behandling.
- Andel MS-pasienter som gjennomgår oppfølgende MR kontroller etter nasjonale faglige retningslinjer.
- Andel MS-pasienter som mottar sykdomsmodifiserende immunbehandling som opplever alvorlige bivirkninger til behandlingen.
- Andel MS-pasienter med registrering av pasientrapporterte resultatmål.

Resultatmål

- Andel MS-pasienter som opplever klinisk sykdomsaktivitet i form av angrep og/eller endring av funksjonsnivå (Expanded Disability Status Scale; EDSS)
- Andel MS-pasienter som får påvist ny MR-sykdomsaktivitet.

- Andel MS-pasienter som konverterer fra attackpreget MS (relapsing-remitting; RRMS) til sekundær progressiv MS (SPMS)
- Andel MS-pasienter som opplever bivirkninger og/eller komplikasjoner av sykdomsmodulerende immunbehandling.
- Resultater fra pasientrapporterte resultatmål (MSIS-29, EQ5D – eller RAND-12)
- Resultater fra rapportert pasienttilfredshet (Pasienttilfredshet-spørreskjema)
- Antall MS-pasienter som dør per år (mortalitet)

6.3 Pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål (PROM og PREM)

Norsk MS Register og Biobank har fått tildelt prosjektmidler for utvikling av web-basert PROM og PREM rapportering. Prosjektet drives av Fagsenteret for Kvalitetsregistre i Helse Vest /Helse Bergen, Fagsenter for pasientrapporterte data, Helse Bergen, IKT Helse Bergen i samarbeid med HEMIT for implementering i MRS-løsning.

Løsningen er under utvikling og pilotering forventes i løpet av 2017.

PROM data vil bli innhentet ved hjelp av spørreskjemaene:

- Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29)
- EuroQol 5D (EQ-5D) som muligens byttes med RAND-12

6.4 Sosiale og demografiske ulikheter i helse

Det er ikke gjort analyser av sosiale ulikheter

Det er gjort analyser av demografiske variabler knyttet til kjønn, samt tidligere analyser av geografiske forskjeller på tilgjengelighet av behandling.

6.5 Bidrag til utvikling av nasjonale retningslinjer, nasjonale kvalitetsindikatorer o.l.

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank er lokalisert til Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose, og har gjennom dette ledet arbeidet med etablering av Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av MS (<http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ms/Sider/Nasjonale-faglege-retningslinjer.aspx>). Disse er nå under revisjon og forventes oppdatert ultimo 2016 – etter fullstendig metodevurdering av MS-terapifeltet.

I tillegg tilbys (nasjonal funksjon) analyser for bestemmelse av nøytraliserende antistoffer mot sykdomsmodulerende MS-medisiner; interferon-beta og natalizumab

<http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ms/Sider/analyse-for-nab.aspx>).

I dette arbeidet defineres også kvalitetsmål for behandling – både prosessindikatorer som andel pasienter i behandling, men også resultatindikatorer som evaluerer effekt av behandling. I tillegg bidrar registeret til kvalitetssikring av bruken av anti-medisin-antistoffer (av nøytraliserende antistoffer) for optimalisering av behandlingen.

6.6 Etterlevelse av nasjonale retningslinjer

Flere variabler er knyttet til nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av MS. Flere av disse er analysert i aktuelle årsrapport og retningslinjer i forhold til diagnostikk og tidlig oppstart av sykdomsmodulerende immunbehandling etterfølges (se Figur 7-13 og 16). Utvikling av sekundær progressiv MS er også inkludert og analysert (Figur 20-21)

6.7 Identifisering av kliniske forbedringsområder

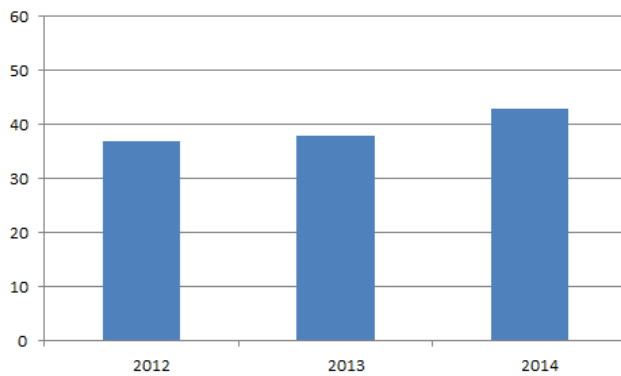
6.7.1. Som beskrevet i årsrapport for 2014 har register fokusert på tidlig oppstart av sykdomsmodulerende immunbehandling. Et lokalt register prosjekt var omtalt i 2014, og registeret har fokusert på dette videre i 2015.

Sykdomsmodulerende immunbehandling har vist best effekt i tidlig fase av sykdommen, og derfor har registeret fokusert på tidlig behandling, men dette krever også tidlig diagnose.

Dette ser vi nå effekt av og analyser viser klar trend mot tidlig diagnosestilling og tidlig oppstart av behandling (Figur 7 og 16).

6.7.2. Registeret har også over flere år hatt fokus på tilgjengelighet av sykdomsmodulerende immunbehandling. Andelen av pasienter som har nytte av slik behandling estimeres til 50-60 % (dem med fortsatt aktiv attakkpreget MS). Tidligere år har andelen på nasjonalt nivå gradvis steget fra 37 % (2012) til 43 % (2014) (Figur 25). Spredningen har imidlertid vært stor fra 33 – 51 % for 2014. Registeret har satt fokus på dette – og vil følge opp med nye NPR tellinger for 2015 (ikke med i årets rapport, grunnet kapasitetsutfordringer i NPR).

Figur 25. Andel pasienter som mottar sykdomsmodulerende MS-behandling (behandlingsfrekvens) i perioden 2012 – 2014



6.8 Tiltak for klinisk kvalitetsforbedring initiert av registeret

Tidlig diagnosestilling og tidlig oppstart av behandling, se punkt 6.7 over og Figur 7 og 16

6.9 Evaluering av tiltak for klinisk kvalitetsforbedring (endret praksis)

Tidlig diagnosestilling og tidlig oppstart av behandling, se punkt 6.7. og 6.8 over og Figur 7 og 16

6.10 Pasientsikkerhet

Norsk MS-register og Biobank registrerer bivirkninger og komplikasjoner av sykdomsmodulerende behandling som får konsekvenser for behandlingen, som eksempelvis oppstart av behandlingstiltak for demping av bivirkninger, dosereduksjon, behandlingspause, bytte og/eller seponering av behandling.

Det er ikke rapportert om livstruende hendelser/bivirkninger frem til rapporteringstidspunkt. Ellers er datagrunnlaget for bivirkninger foreløpig ufullstendige og ingen analyser rapporteres for 2015.

Kapittel 7

Formidling av resultater

7.1 Resultater tilbake til deltakende fagmiljø

Tilbake-rapportering til deltakende avdelinger og kontaktpersoner er nå mulig å gjøre fortløpende gjennom web-basert MRS-webløsning. I registeret har den enkelte rapporterende avdeling tilgang på egne data og det ligger en enkel statistikk-pakke for rapportering av sentrale parametere.

I tillegg presenteres data gjennom årsrapport, ved årsmøtet i Norsk Nevrologisk forening, og på egne registerseminar og fagmøter.

Med økende datamengde med muligheter for longitudinelle analyser av en større pasientpopulasjon kan det bli aktuelt med nyhetsbrev opptil 2 ganger per år.

7.2 Resultater til administrasjon og ledelse

Tilbake-rapportering gjøres gjennom årsrapport og via kontaktpersoner til egen avdeling med administrasjon og ledelse.

7.3 Resultater til pasienter

Statusrapport for Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank kommuniseres regelmessig til MS-forbundet. Foreløpig har det ikke vært en fast rapport – men dette vil vurderes for fremtiden – i samråd med MS-forbundet.

Brukerrepresentanter og MS Forbundet deltar på registerseminar og fagmøter.

Ved etablering av PROM/PREM-løsning planlegges en web-basert løsning hvor pasienten får lesetilgang til utvalgte registerdata.

7.4 Publisering av resultater på institusjonsnivå

Offentliggjøring av resultater på institusjonsnivå gjøres foreløpig og utvalgte tall for behandling ved dekningsgrad > 70 %.

I tillegg gjøres NPR tellinger for tilgjengelighet av behandling tilgjengelig på institusjonsnivå (fyke).

Ved økende dekningsgrad og bedre kompletthet av data vil tilsvarende gjøres for utvalgte kvalitetsindikatorer.

Det gis også en årlig statusrapport (muntlig presentasjon) på årsmøte i Norsk Nevrologisk Forening og ved egne registerseminar.

Kapittel 8

Samarbeid og forskning

8.1 Samarbeid med andre helse- og kvalitetsregistre

8.1 Samarbeid med andre helse- og kvalitetsregistre

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank har hatt et løpende samarbeid i utviklingen av Norsk Medisinsk Kvalitetsregister for Biologiske Legemidler (NOKBIL – foreløpig utsatt). Utover dette har registeret flere gjennomførte og planlagte prosjekter med koblinger til andre registre som Norsk Pasientregister, Medisinsk Fødselsregister, Dødsårsaksregisteret, register i Vernepliktsverket (sesjonsdata) og Arbeidsgiver- og arbeidstakerregisteret.

Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank er aktiv deltaker i EUREMS – som er et initiativ for utvikling av en EU-finansiert plattform for MS-registre i Europa, for stimulering til etablering av MS-registre i alle europeiske land og for harmonisering av data-innsamling med mulighet for kobling i samarbeidsprosjekter.

Norsk Multipel Sklerose Register er aktiv samarbeidspartner eller har avgitt data og biologisk materiale i en rekke nasjonale og internasjonale forskningsprosjekter, særlig for studier av genetiske og miljømessige risikofaktorer.

Norsk Multipel Sklerose Register inngår samarbeidprosjekt med MS registre i Finland, Sverige, Danmark, Belgia, Nederland, Frankrike, Tsjekkia og Italia for analyse av bivirkninger av MS-behandling og risiko for fosterskade ved eksponering før graviditeter.

8.2 Vitenskapelige arbeider

Data og biologisk materiale har inngått eller inngår i >15 PhD-prosjekt, og en rekke vitenskapelige publikasjoner basert på data og/eller biologisk materiale fra Norsk MS-register og Biobank er publisert.

Epidemiologiske studier fra 2014 til 2016:

Bjørnevik K, Riise T, Bostrom I, Casetta L, Cortese M, Granieri E, Holmøy T, Kampman MT, Landt blom AM, Magalhaes S, Pugliatti M, Wolfson C, Myhr KM. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2016 Sep 23. pii: 1352458516671028. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27663872.

Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Bhan A, Farbu E, Grytten N, Hogenesch I, Midgard R, Smith Simonsen C, Telstad W, Ascherio A, Myhr KM. Pre-clinical disease activity in multiple sclerosis- a prospective study on cognitive performance prior to first symptom. *Ann Neurol*. 2016 Aug 23. doi: 10.1002/ana.24769. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27554176.

Bjørnevik K, Riise T, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, Kampman MT, Løken-Amsrud KI, Midgard R, Myhr KM, Torkildsen Ø, Vatne A, Grytten N. Level of education and multiple sclerosis risk over a 50-year period: Registry-based sibling study. *Mult Scler*. 2016 May 5. pii: 1352458516646863. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27207453.

Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29-36. doi: 10.1111/ane.12428. Review. PubMed PMID: 26046556; PubMed Central PMCID: PMC4657466.

Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, Myhr KM, Wolfson C, Pugliatti M. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2015 May 26. pii: 1352458515579444. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26014605.

Magalhaes S, Pugliatti M, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman MT, Landtblom AM, Lauer K, Myhr KM, Parpinel M, Pekmezovic T, Riise T, Wolfson D, Zhu B, Wolfson C. The EnvIMS Study: Design and Methodology of an International Case-Control Study of Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):173-81. doi: 10.1159/000381779. Epub 2015 May 7. PubMed PMID: 25967369.

Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, Pugliatti M, Wolfson C, Myhr KM. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2015 May 6. pii: 1352458515578770. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25948625.

Ragnedda G, Leoni S, Parpinel M, Casetta I, Riise T, Myhr KM, Wolfson C, Pugliatti M. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. *J Neurol*. 2015 Mar 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25794863.

Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T, Kampman MT, Løken-Amsrud K, Midgard R, Myhr KM, Riise T, Grytten N. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Feb;1(2):141-4. doi: 10.1002/acn3.37. Epub 2014 Feb 4. PubMed PMID: 25356394; PubMed Central PMCID: PMC4212485.

Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman MT, Landtblom AM, Lauer K, Lossius A, Magalhaes S, Pekmezovic T, Bjørnevik K, Wolfson C, Pugliatti M, Myhr KM. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(4):388-95. doi: 10.1177/1352458514546785. Epub 2014 Sep 2. PubMed PMID: 25182290.

Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, Kyte L, Aarseth J, Myhr KM, Bø L. Employment among patients with multiple sclerosis—a population study. *PLoS One*. 2014 Jul 23;9(7):e103317. doi: 10.1371/journal.pone.0103317. eCollection 2014. PubMed PMID: 25054972; PubMed Central PMCID: PMC4108421.

Grytten N, Aarseth JH, Lunde HM, Myhr KM. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb 24. pii: jnnp-2014-309906. doi: 10.1136/jnnp-2014-309906. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25714916.

Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF, Celius EG. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler*. 2014 Nov;20(13):1780-2. doi: 10.1177/1352458514525871. Epub 2014 Mar 6. PubMed PMID: 24603884.

Bjørnevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman MT, Landtblom AM, Lauer K, Lossius A, Magalhaes S, Myhr KM, Pekmezovic T, Wesnes K, Wolfson C, Pugliatti M. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2014 Jan 10;20(8):1042-1049. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24414538.

Lossius A, Riise T, Pugliatti M, Bjørnevik K, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Kampman MT, Landtblom AM, Lauer K, Magalhaes S, Myhr KM, Pekmezovic T, Wesnes K, Wolfson C, Holmøy T. Season of infectious mononucleosis

and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study. *Mult Scler.* 2014 May;20(6):669-74. doi: 10.1177/1352458513505693. Epub 2013 Sep 26. PubMed PMID:24072723.

Genetiske studier fra 2014 til 2016:

Keshari PK, Harbo HF, Myhr KM, Aarseth JH, Bos SD, Berge T. Allelic imbalance of multiple sclerosis susceptibility genes IKZF3 and IQGAP1 in human peripheral blood. *BMC Genet.* 2016 Apr 14;17:59. doi: 10.1186/s12863-016-0367-4. PubMed PMID: 27080863; PubMed Central PMCID: PMC4832550.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC); International IBD Genetics Consortium IIBDGC. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2015;47:1107-1113. doi: 10.1038/ng.3395. Epub 2015 Sep 7. PubMed PMID:

Goris A, Pauwels I, Gustavsen MW, van Son B, Hilven K, Bos SD, Celius EG, Berg-Hansen P, Aarseth J, Myhr KM, ... Harbo HF. Genetic variants are major determinants of CSF antibody levels in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Mar;138(Pt 3):632-43. doi: 10.1093/brain/awu405. Epub 2015 Jan 22. PubMed PMID: 25616667.

Sundal C, Baker M, Karrenbauer V, Gustavsen M, Bedri S, Glaser A, Myhr KM, Haugarvoll K, Zetterberg H, Harbo H, Kockum I, Hillert J, Wszolek Z, Rademakers R, Andersen O. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids with phenotype of primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Feb;22(2):328-33. doi: 10.1111/ene.12572. Epub 2014 Oct 13. PubMed PMID: 25311247; PubMed Central PMCID: PMC4289423.

Westerlind H, Imrell K, Ramanujam R, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, Oturai AB, Hamsten A, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I, Koski T, Hillert J. Identity-by-descent mapping in a Scandinavian multiple sclerosis cohort. *Eur J Hum Genet.* 2015 May;23(5):688-92. doi: 10.1038/ejhg.2014.155. Epub 2014 Aug 27. PubMed PMID: 25159868.

Gustavsen MW, Viken MK, Celius EG, Berge T, Mero IL, Berg-Hansen P, Aarseth JH, Myhr KM, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Oturai AB, Hillert J, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I, Lie BA, Harbo HF. Oligoclonal band phenotypes in MS differ in their HLA class II association, while specific KIR ligands at HLA class I show association to MS in general. *J Neuroimmunol.* 2014 Sep 15;274(1-2):174-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.024. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 25037176.

Omtale/ Norsk MS-register og biobank i vitenskapelige tidsskrifter fra 2014 til 2016:

Myhr KM, Grytten N, Torkildsen Ø, Wergeland S, Bø L, Aarseth JH. The Norwegian Multiple Sclerosis Registry and Biobank. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2015;132(199):24-8. doi: 10.1111/ane.12427. PubMed PMID: 26046555.

Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, Confavreux C, Ellenberger D, Eskic D, Ford D, Friede T, Fuge J, Glaser A, Hillert J, Holloway E, Ioannidou E, Kappos L, Kasilingam E, Koch-Henriksen N, Kuhle J, Lepore V, Middleton R, Myhr KM, Orolagos A, Otero S, Pitschnau-Michel D, Rienhoff O, Sastre-Garriga J, Schyns-Liharska T, Sutovic D, Thalheim C, Trojano M, Vlasov YV, Yaldizli O; EUREMS Consortium. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler.* 2014 Oct;20(11):1523-32. doi: 10.1177/1352458514528760. Epub 2014 Apr 28. PubMed PMID: 24777278.

Del II

Plan for forbedringstiltak

Kapittel 9

Forbedringstiltak

Gjennomførte tiltak inneværende rapporteringsår.

Registeret har hatt økning av dekningsgrad som hovedformål i forbedringstiltakene for inneværende rapporteringsår. Dette arbeidet har hatt forskjellige innfallsvinkler som omtales under.

Datafangst - forbedring av metoder for fangst av data

MRS som funksjonelt elektronisk registreringsverktøy er under kontinuerlig videreutvikling for bedre funksjonalitet og justeres etter tilbakemeldinger fra brukerne. Det er avholdt kurs i bruk av MRS, og gjennomført avdelingsbesøk og telefonkonferanser for motivering og veiledning til bruk av elektronisk registreringsverktøy

Metodisk kvalitet

MRS som funksjonelt elektronisk registreringsverktøy videreutvikles for bedre kvalitetskontroll av data, samt bedre å legge til rette for validering av registerdata ved hjelp av eksterne kilder.

Nye registrerende enheter/avdelinger

Registeret har arbeidet for å rekruttere satellittenheter/poliklinikker knyttet til nevrologiske avdelinger for rapportering, særlig i Nordland, Nord-Trøndelag, og senest Finnmark.

Fagutvikling og kvalitetsforbedring av tjenesten

Registeret har fulgt opp prosjekt for tidlig diagnostikk og behandling, omtalt tidligere i aktuelle rapport (pkt. 6.7 – 6.8).

Nye kvalitetsmål

Registeret har arbeidet med gjennomgang av kvalitetsmål for prioritering og definering av mål-krav og vurderer inklusjon av nye variabler knyttet til graviditet og bruk av legemidler.

Nye pasientrapporterte resultater som skal inn i registeret

Registeret har fått tildelt midler for utvikling av elektronisk løsning for web-basert registrering av pasientrapporterte resultater. Pilotering er planlagt – men prosessen har dessverre gått sakte. Registeret er avhengig av IKT Helse Bergen /Helse Vest og HEMIT. Registeret har også arbeidet for etablering av web-basert lesetilgang for utvalgte deler av registeret. Prosessen har gått sakte av samme grunn som nevnt over.

Bidrag til etablering av nasjonale retningslinjer eller nasjonale kvalitetsindikatorer

Registeret deltar aktivt i revisjon av nasjonale faglige retninger for diagnostikk og behandling av MS. Arbeidet utføres i regi av Helsedirektoratet med noe langsom fremdrift. Ferdigstilling av disse er estimert til desember 2016.

Formidling av resultater

Rapportfunksjon elektronisk registreringsverktøy er forbedret slik at rapporterende enheter lettere kan generere egne rapporter. Registeret har arbeidet for etablering av lesetilgang for pasienter, men prosessen har imidlertid blitt forsinket i prosessen for utvikling av tekniske løsninger.

Samarbeid og forskning

Registeret har videreutviklet samarbeid med forskningsinstitutter i Finland og Frankrike for analyser av bivirkningsfrekvens av sykdomsmodulerende MS-medisiner og registrering av risiko for fosterskade ved bruk av MS-legemidler. Samarbeid med det danske MS-registeret er under planlegging. Registeret har i løpet av året vært involvert og pådriver for flere nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere – og søker å utvikle dette videre.

Planlagte tiltak for kommende rapporteringsår.

Av analyser fremkommer det klart at **komplettethet** er ikke tilfredsstillende for av en del sentrale variabler. Ett hovedfokus for kommende rapporteringsår vil derfor være bedring av dette, særlig for behandlingsstatus, funksjonsskår og sykdomsaktivitet med angrep og MR.

I tillegg vil registeret fortsatt ha fokus på økning av **dekningsgraden**.

Bergen 24. september 2016

Kjell-Morten Myhr

Professor/Overlege

Tlf.: 55976031

E-mail: kjmy@haukeland.no

Jan H Aarseth (sign)

Dr. Scient /Statistikser

Tlf.: 55976031

E-mail: jan.harald.aarseth@helse-bergen.no

Del III

Stadievurdering

Kapittel 10

Referanser til vurdering av stadium

Tabell 10.1: Vurderingspunkter for stadium - Norsk Multippel Sklerose Register og Biobank

Nr	Beskrivelse	Kapittel	Ja	Nei	Ikke aktuell
Stadium 2					
1	Er i drift og samler data fra HF i alle helseregioner	<u>3</u> , <u>5.3</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Presenterer resultater på nasjonalt nivå	<u>3</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Har en konkret plan for gjennomføring av dekningsgradsanalyser	<u>5.2</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Har en konkret plan for gjennomføring av analyser og løpende rapportering av resultater på sykehusnivå tilbake til deltakende enheter	<u>7.1</u> , <u>7.2</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Har en oppdatert plan for videre utvikling av registeret	Del <u>II</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stadium 3					
6	Kan redegjøre for registerets datakvalitet	<u>5.5</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Har beregnet dekningsgrad mot uavhengig datakilde	<u>5.2</u> , <u>5.3</u> , <u>5.4</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Har dekningsgrad over 60 %	<u>5.4</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Registrerende enheter kan få utlevert egne aggregerte og nasjonale resultater	<u>7.1</u> , <u>7.2</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Presenterer deltakende enheters etterlevelse av de viktigste nasjonale retningslinjer der disse finnes	<u>6.6</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11	Har identifisert kliniske forbedringsområder basert på analyser fra registeret	<u>6.7</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Brukes til klinisk kvalitetsforbedringsarbeid	<u>6.8, 6.9</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Resultater anvendes vitenskapelig	<u>8.2</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Presenterer resultater for PROM/PREM	<u>6.3</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Har en oppdatert plan for videre utvikling av registeret	Del <u>II</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stadium 4

16	Kan dokumentere registerets datakvalitet gjennom valideringsanalyser	<u>5.6, 5.7</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Presenterer oppdatert dekningsgradsanalyse hvert 2. år	<u>5.2, 5.3, 5.4</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Har dekningsgrad over 80 %	<u>5.4</u>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Registrerende enheter har løpende (on-line) tilgang til oppdaterte egne og nasjonale resultater	<u>7.1</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Resultater fra registeret er tilpasset og tilgjengelig for pasienter	<u>7.3</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kunne dokumentere at registeret har ført til kvalitetsforbedring/endret klinisk praksis	<u>6.9</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
