



# Årsrapport

**Svenska Multipel Skleros – registret (SMSreg)**

**Svenska Neurologiregister**



**September 2010- augusti 2011**



## 1. Bakgrund och syfte; SMSreg och Svenskt Neurologiregister

### *Från MS-register till Neurologiregister*

SMSreg fick 2001 för första gången stöd av SoS och SKL och utvecklades därefter mot ett rikstäckande webbaserat kvalitetsregister för MS. Från 2009 kan man i registret arbeta med myosit, sedan 2010 med Guillain-Barrés syndrom och sedan 2011 även med myastenia gravis. I oktober 2011 kommer *PARKreg* att öppnas, ett register för Parkinsons sjukdom. SMSreg har därmed tagit ett stort steg mot att bli ett sant Neurologiregister!

Eftersom MS dominerar kvantitativt kommer denna Årsrapport, vad gäller registrerade data, att liksom tidigare ägnas nästa utslutande åt MS. Referenser till arbetet med andra sjukdomar kommer dock också att beskrivas, grafiskt och i text.

Multipel skleros (MS) är en livslång, kronisk sjukdom som drabbar centrala nervsystemet (CNS). MS är den näst vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos yngre vuxna. MS börjar för det mesta mellan 20 och 40 års ålder och typdebutåldern är 30 år. Förloppet vid MS varierar men oftast leder MS slutligen till ett betydande funktionshinder. Redan tidigt påverkas dock ofta arbetsförmåga av återkommande symtom och en typisk trötthet leder till en påtaglig minskning av livskvaliteten. Sjukdomen medför stora kostnader för samhället i form av bortfallen arbetsförmåga, vård- och behandlingskostnader. Enligt en hälsoekonomisk beräkning genomförd 2003 är samhällets totala kostnad för MS i Sverige 5 miljarder kronor årligen. Av dessa kostnader är än så länge drygt 600 miljoner kostnader för förlopps-modifierande mediciner, främst betainterferon, glatirameracetat, och natalizumab. MS-vården i Sverige har, sannolikt till följd av tidigare avsaknad av effektiv kausal terapi, traditionellt varit kraftigt eftersatt. Tillkomsten av förloppsmodifierande behandling har ändrat detta och en mycket mer aktiv MS-vård med s.k. MS-centra på regional nivå och multidisciplinära MS-team i de flesta län har byggts upp. Vården omfattar såväl kausal som symptomatisk behandling som rehabiliteringsinsatser.



### *Behov av MS-register*

Systematiska genomgångar har visat att MS-vårdens utbyggnad är ojämnt fördelad över landet. Detta avspeglas exempelvis i skillnader i användandet av bromsmediciner, tidigare betainterferon och glatirameracetat och under de senaste åren även natalizumab, mellan olika län, även om skillnaderna har tenderat att minska. Svenska MS-registret (SMSreg) ger incitament för en mer enhetlig utbyggnad av MS-vården. Förloppsmodifierande behandling vid MS är dyr, inte optimal till sin effekt och indicerad till en minoritet av alla patienter. Det nationella MS-registret bidrar till att öka stringensen för förloppsmodifierande behandling och underlättar anpassningen till de ändrade behandlingskriterier som kan förväntas i och med att nya behandlingsprinciper etableras. Natalizumab och betainterferon, och i någon mån glatirameracetat, har en rejält skyddande effekt avseende nya MS-lesioner i magnetkamera-undersökning och minskar frekvensen och allvarlighetsgraden av skov. Det är dock mindre klart vilken betydelse dessa behandlingar har vad gäller livskvalitet på kort sikt, men framför allt vad som gäller den långsiktiga effekten. Vi förväntar oss är att en aktiv och tidig behandling ska leda till ett mer godartat förlopp på sikt, men faktum är att kunskap om detta är bristfällig. Inom ramen för SMSreg drivs projektet "Virtual Placebo" (ViP) under ledning av prof. Oluf Andersen, Göteborg, där patienter under förloppsmodifierande behandling följs longitudinellt och jämförs med matchade svenska historiska kontrollpersoner. Detta projekt utvärderar den långsiktiga effekten av nuvarande och framtida behandlingar. Ett första resultat publicerades i Läkartidningen 2007 och talar för att betainterferon och glatirameracetat verkligen begränsar utvecklingen av funktionshinder på längre sikt, kanske upp till 10 år (Tedeholm et al, 2007). En uppföljande och fördjupad analys bekräftar detta och ett nytt manuskript är nu inskickat för publicering.

Sverige hör till de länder i världen som har den högsta frekvensen nyinsjuknande i MS och den högsta andelen MS-sjuka, uppskattningsvis 17.500 personer (Ahlgren, 2010). Årligen insjuknar minst 5 personer per 100 000 invånare.

MS förekommer dubbelt så ofta hos kvinnor som hos män. Tillkomsten av förloppsmodifierande behandling har ändrat MS-vården i Sverige både till innehåll



och till organisation. För närvarande behandlas ca 5000 svenskar med förloppsmodifierande behandling (betainterferon, glatirameracetet och natalizumab) mot MS, vilket torde motsvara en kostnad över 600 miljoner kronor. Förskrivare finns på de flesta neurologmottagningar men även på somliga medicinkliniker i orter där neurolog saknas.

#### *Mot ytterligare diagnoser*

Utvecklingen av SMSreg och erfarenheten av fördelarna för användarna att arbeta registerbaserat har väckt önskemål bland neurologer att arbeta på ett likartat vis även med andra sjukdomar. Fördelen med den struktur som SMSreg har är att det med måttliga medel går att utveckla register för andra sjukdomar – det viktigaste är att välja sjukdomsspecifika mått på sjukdomsaktivitet och funktionshinder och att anpassa listan över medicinska och andra behandlingar. Sedan 2009 pågår därför arbetet med andra sjukdomsgrupper inom SMSreg och nedan redogörs för nuläget. Redan kan vi förutom MS arbeta med patienter med Guillain-Barrés syndrom och myastenia gravis och under oktober börjar vi arbetet med Parkinsons sjukdom.



**Tabell 1.** Registrerade patienter 2011-10-03 i Svenska Neurologiregistret/SMSreg

Diagnos	Antal
MS	13010
Guillain-Barrés syndrom	17
Myastenia gravis	490
Totalt	13 008

Det **övergripande syftet** är:

- Att samla strukturerad information om i Sverige boende personer med neurologisk sjukdom, i första hand MS, Parkinsons sjukdom, Guillain-Barrés syndrom, och myastenia gravis
- Att bidra till att neurologisk sjukvård i Sverige har en jämn fördelning med hög kvalitet
- Att tillförsäkra att gängse behandlingsriktlinjer efterlevs



- Att kortsiktigt utvärdera effekten av avancerad symtomatisk och förloppsmodifierande behandling på funktionshinder och livskvalitet
- Att långsiktigt utvärdera effekten av förloppsmodifierande mediciner på sjukdomsförloppet
- Att skapa en bas för neurologisk forskning på en nationell nivå
- Att möjliggöra samarbete med planerade och framtida internationella projekt genom att använda internationellt accepterade definitioner

Härutöver finns en rad **sekundära syften**:

- Svenska Neurologiregister liksom det hittillsvarande SMSreg är avsett som ett stöd för det patientrelaterade arbetet men gör det också möjligt att lokalt sköta såväl kvalitetskontroll som verksamhetsuppföljning.
- En viktig uppgift är att integrera patienten i datainsamlingen. Vi menar att detta gör patienten mer delaktig i utvärderingen och därmed också i den fortsatta planeringen av sjukvården, dvs att patienten går från att vara en passiv mottagare av vård till att få en aktiv roll, i samklang med gällande sjukvårdslagstiftning.
- En begränsning när det gäller långsiktig utvärdering av sjukdomstillstånd och deras behandling är bristerna hos de skalor som används för att skatta behandlingsresultat, t ex funktionsskattningsskalor. Genom att applicera sådana skalor på stora grupper patienter för vilka en rik information finns avseende andra parametrar får vi en möjlighet att utveckla bättre instrument långsiktig utvärdering.
- För många neurologiska tillstånd är återkommande rehabilitering den av hävd mest etablerade behandlingen, även om dokumentation av dess effekter ofta är bristfällig. Registret har potential att erbjuda systematisk och prospektiv utvärdering även av sådana insatser vid kronisk neurologisk sjukdom.

I Danmark finns ett rikstäckande MS-register sedan över 50 år som omfattar mer än 90% av MS patienterna. Det är prevalensorienterat och samkörningar med andra nationella register har utgjort en bas för många epidemiologiska studier. Norska MS-registret etablerades 1996 och siktar in sig på epidemiologiska frågeställningar samt behandlings- och kvalitetskontroll och omfattar ca 4 000 patienter.



Sedan mitten av 1990-talet har ett arbete pågått mellan samtliga svenska neurologiska universitetskliniker för att bygga upp en gemensam struktur för registrering av patienter med MS. Detta arbete utmynnade i en databasstruktur, Interactive Database for Multiple Sclerosis (IDMS) som från början var avsedd som ett stöd för det patientrelaterade arbetet men som också gjorde det möjligt att lokalt sköta såväl kvalitetskontroll som verksamhetsuppföljning. SMSreg byggde därför på att deltagande centra använder lokalt använda IDMS. Sedan 6 år har allt arbete med IDMS lagts över på Internet och IDMS har på så vis smält samman med det webbaserade SMSreg.

Svenska Neurologföreningen accepterade 2001 ett övergripande ansvar för registret och överlät till registrets styrgrupp att ansvara för dess upprättande och drift. Formell huvudman var och förblev Stockholms Läns Landsting. 2003 grundades Svenska MS-Sällskapet (SMSS) på initiativ från SMSreg styrgrupp. Härefter har SMS styrgrupp utsetts av SMSS styrelse och SMSreg har kommit att fungera som en av SMSS arbetsgrupper.

## 2. Deltagande enheter:

Vi skiljer på **Centra**, enheter bestående av en eller flera kliniker under samma sjukvårdshuvudman, som registrerar gemensamt men där kliniktilhörighet kan variera, t ex i Stockholm och Göteborg, och på **deltagande Kliniker**. Fördelen med ett Centrum är att patienter kan gå mellan vårdgivare och fortfarande vara tillgängliga i SMSreg för de olika enheterna. **Tabell 2** visar deltagande centra och kliniker.



**Tabell 2.** Deltagande enheter (486 användare på 71 kliniker/enheter + Åland, 2011-10-01) (Kolumn "Antal användare" visar antal aktiva användare med behörighet på angiven nivå och alla lägre nivåer, Antal unika användare är 431)

Region	Län	Klinik eller center	Klinik inom center	Del av klinik	Antal användare	
<b>Norra</b>	<b>Jämtland</b>					
		Östersund			17	
	<b>Västernorrland</b>		Örnsköldsvik			6
			Sundsvall			15
			Sollefteå			11
	<b>Västerbotten</b>		Umeå			18
	<b>Norrbottn</b>		Piteå			2
			Sunderbyn			14
			Gällivare			10
			Kalix			8
	<b>Gävleborg</b>		Gävle			9
			Hudiksvall			
			Bollnäs			2
	<b>Dalarna</b>		Mora			
			Falun			14
	<b>Åland</b>	<b>Åland</b>				3
	<b>Västsvenska</b>	<b>Västra Götaland</b>		Uddevalla		5
				Trollhättan		6
			SÄS		12	
			Skene			
			Borås			2
			SKAS			20
				Skövde		
				Mariestad		
				Lidköping		
				Falköping		
			Göteborg			18
				Angered		1
				Östra		
				Sahlgrenska		
				Möndal		
			Läkarhuset			
			Lundby			
			Frölunda			
			Avesina Neurologi		1	
<b>Uppsala-Örebro</b>						
	<b>Södermanland</b>				2	

3.

		Södermanlands sjvotr			10
			Nyköping		
			Eskilstuna		1
	Örebro län				
		Örebro			22
		Karlskoga			1
	Västmanland				
		Västerås			9
	Värmland				
		Värmlands sjvotr			11
			Säffle		
			Kristinehamn		
			Karlstad		
	Uppsala län				
		Uppsala			23
<b>Södra</b>					
	Skåne				
		Hässleholm			1
		Ystad			4
		Trelleborg			6
		Landskrona			1
		Helsingborg Privat			
		Ängelholm			1
		Malmö			12
		Lund			10
		Kristianstad			4
		Helsingborg			10
	Halland				
		Norra Halland			6
			Kungsbacka		1
			Varberg		
		Halmstad			3
	Blekinge				
		Blekinge			9
			Sölvesborg		
			Karlskrona		1
			Karlshamn		
<b>Sydöstra</b>					
	Östergötland				
		Östergötlands sjvotr			21
			Norrköping		
			Motala		1
			Linköping Privat		
			Linköping		2
	Kronoberg				
		Ljungby			3
		Växjö			6
	Kalmar län				



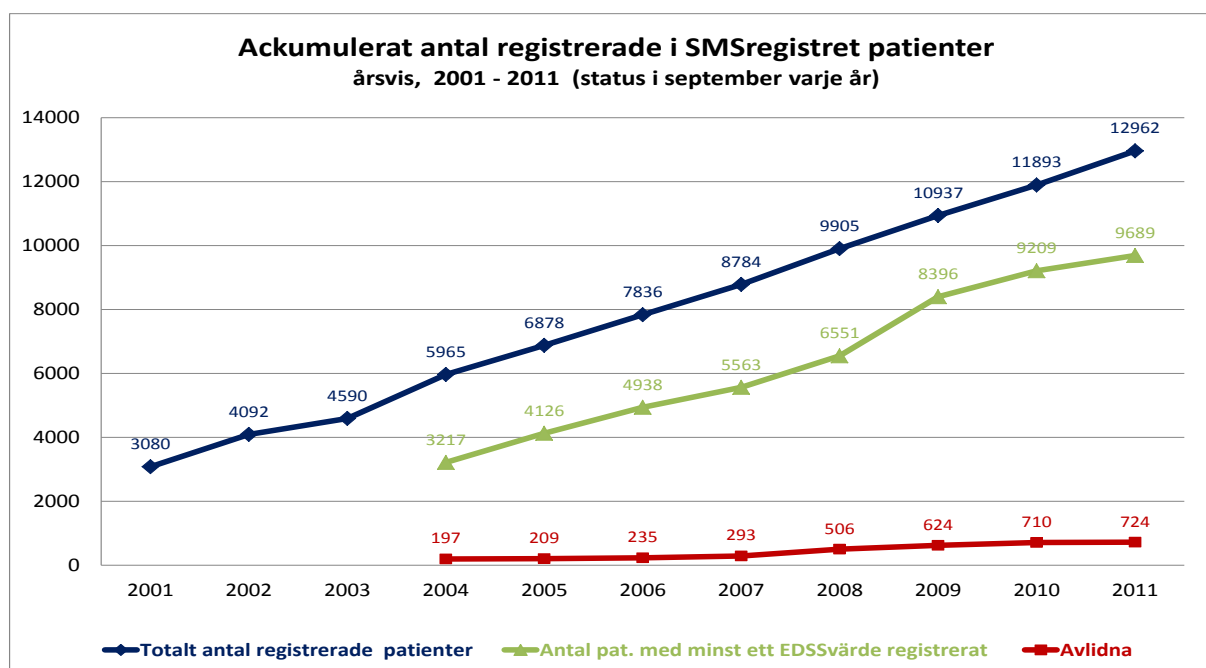
		Västervik			4
		Kalmar			5
	Jönköpings län				
		Jönköpings sjvotr			15
			Värnamo		
			Ryhov		1
			Eksjö		6
Stockholms region					
	Gotland				
		Visby			4
	Stockholms län				60
		Stockholm sjvotr			
			Karolinska Universitets- sjukhuset		4
				Solna	1
				Huddinge	1
			Stockholm Privat		
			Odenplan		
			Danderyd		
Sjukvård					9
Totalt antal användare med behörighet på angiven nivå inkl. lägre nivåer:					486
Totalt antal unika användare:					431



### 3. Täckning:

Vi är sedan länge representerade i samtliga landsting och på nästan alla sjukhus där neurologisk vård erbjuds. Ett litet antal vårdenheter i redan anslutna landsting saknas fortfarande. Emellertid finns ett antal patienter som vi kan ha svårt att nå emedan de får sin sjukvård i kontakter med medicinkliniker eller i primärvården.

Ett tidigt mål har varit att alla i Sverige nyinsjuknade med MS och alla som behandlas med immunmodulerande behandling (främst betainterferon och glatirameracetat) skulle erbjudas inklusion i registret. Vårt långsiktiga mål, att erbjuda alla MS-patienter i landet inklusion har nu blivit rimligt och är vad vi siktar på. Enligt en ny bedömning torde antalet personer med MS i Sverige uppgå till 17 500 (Ahlgren, 2010). Till dags dato har vi information om 12 238 levande patienter med MS eller misstänkt MS i registret. Därtill har vi information om 724 avslutade patienter, flertalet avlidna, andra exkluderade av annan orsak, oftast p g a utflyttning. Uppskattningsvis 40 personer har avböjt deltagande i registret. **Figur 1** visar utvecklingen av antalet registrerade patienter från 2001-2010. Som synes är ökningstakten stadig. Därtill har vi information om funktionshinder p g a MS-sjukdomen (EDSS skattning) hos en ökande andel av patienterna, idag 75 % mot 54 % år 2004, trots ökningen.



**Figur 1.** Antalet registrerade patienter i SMSreg sedan år 2001.

**Tabell 3.** Registrering av patienter samt kliniska och parakliniska indikatorer per klinik och för Riket (2011-10-01)

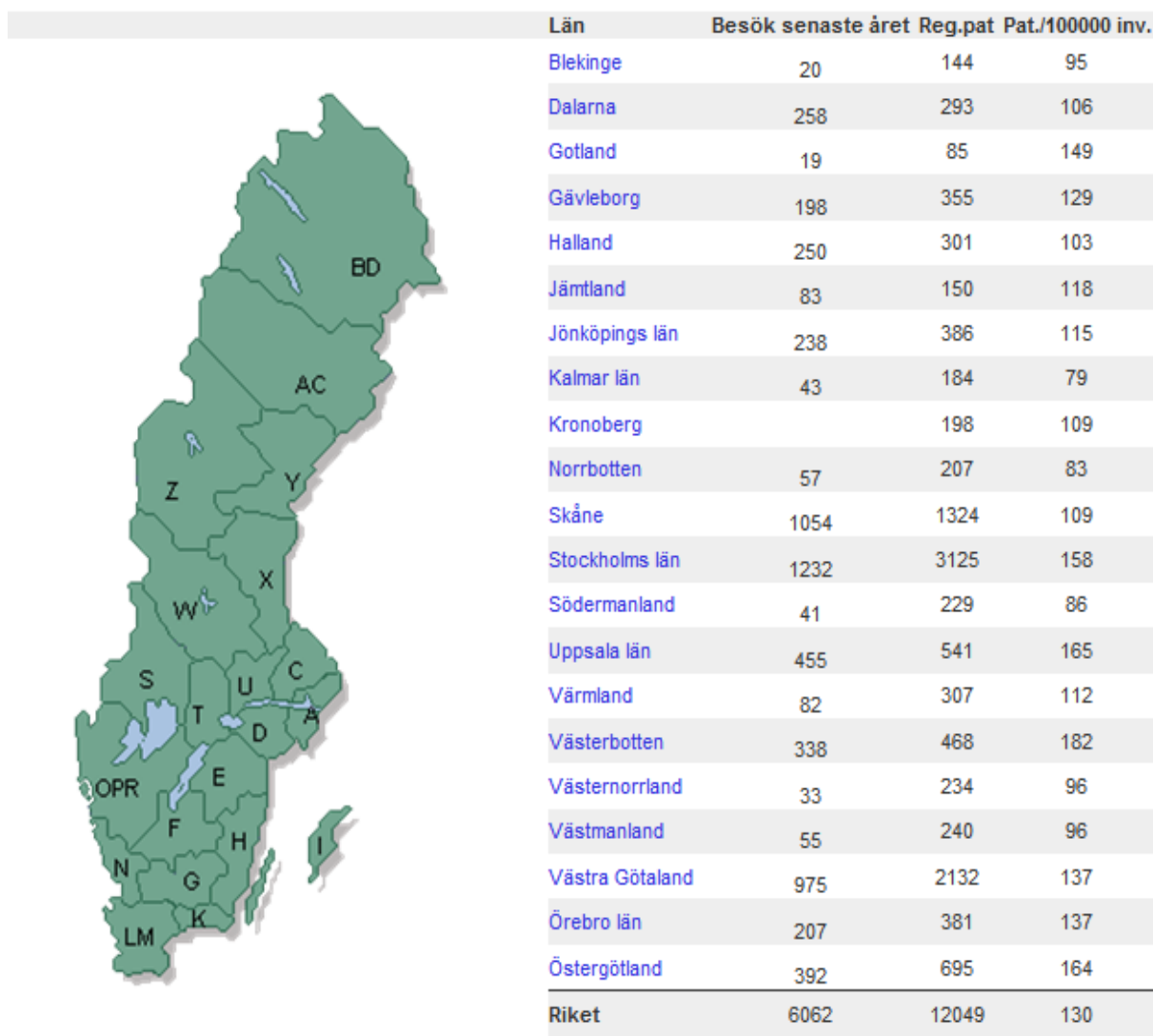
No	Klinik/ Enhet	Antal patienter	Avslutade	Avlidna	Besök	Terapi	Debut skov	Pågående skov	Skov totalt	MRI	LP/CSF	FSS	MFSC	MSIS-29	SDMT	QoL totalt
1	Huddinge	1559	190	154	8269	2340	1272	1094	2366	2078	946	881	902	1050	850	3683
2	Solna	1541	167	145	6629	1617	848	1319	2167	1154	747	1160	589	934	1194	3877
3	Sahlgrenska	1441	135	82	4924	1634	916	799	1715	214	654	12	144	470	658	1284
4	Lund	657	29	29	4223	1077	499	747	1246	243	486	67	187	186	782	1222
5	Uppsala	585	44	34	7547	646	466	2832	3298	958	572	11	14	21	160	206
6	Umeå	510	42	37	2724	681	374	453	827	753	210	8	126	327	517	978
7	Linköping	439	68	68	2362	460	311	524	835	360	257	5	21	229	322	577
8	Örebro	408	27	26	2009	370	279	282	561	186	68	181	185	57	190	613
9	Danderyd	389	26	22	3260	504	237	461	698	796	196	204	160	137	258	759
10	Trollhättan	381	3	3	205	176	83	35	118	25	8		3	136	1246	1385
11	Gävle	308	6	5	1077	360	149	274	423	415	88	25	1	141	175	342
12	Karlstad	304	5	4	467	232	92	48	140	75	39	1	1	91	155	248
13	Falun	299	6	4	1395	492	173	935	1108	627	237	7	5	158	426	596
14	Malmö	255	8	7	2015	331	66	215	281	162	64	3	6	242	168	419
15	Västerås	244	4	4	1952	205	140	55	195	78	33	5	6	36	65	112
16	Eskilstuna	226	9	7	266	143	56	74	130	101	47	5	3	53	85	146
17	Borås	219	7	6	510	267	121	45	166	45	26	1	5	43	64	113
18	Norrköping	219	18	18	412	218	112	74	186	121	113	6	16	104	108	234
19	Ryhov	217	5	3	787	318	174	147	321	66	11	1	1	85	126	213
20	Helsingborg	195	7	3	540	255	151	117	268	91	18	7	36	167	299	509
21	Växjö	195	6	5	34	162	15	16	31	3	6			3	4	7
22	Sundsvall	163	5	5	199	188	37	43	80	99	24		3	62	78	143
23	Östersund	152	2	1	761	198	105	217	322	214	100		1	59	144	204
24	Kristianstad	143	3	1	754	251	121	265	386	278	163	1	3	27	41	72
25	Karlskrona	141			41	144	5	7	12	5	6		3			3
26	Halmstad	137			616	229	66	79	145	96	32	4	5	53	634	696
27	Motala	136	13	13	666	213	79	155	234	47	46	3	10	121	54	188
28	Eksjö	134	4	4	699	164	85	172	257	46	31	4	51	64	74	193
29	Kalmar	132	7	6	90	139	11	25	36	9	2	1		47	84	132
30	Sunderbyn	123	2	1	280	183	36	143	179	100	23	150	3	198	89	440
31	Skövde	92	1		206	101	58	54	112	66	35	1	1	39	291	332
32	Värberg	90	1	1	611	113	29	23	52	18	13		1	63	80	144
33	Visby	86	1		314	101	47	150	197	92	37	10		34	42	86
34	Gällivare	78	1	1	228	60	45	36	81	66	28			13	20	33
35	Kungsbacka	75			409	80	26	28	54	62	24			36	56	92
36	Östra	64	9	9	112	29	45	9	54	1	9					0
37	Västervik	62	3	2	297	89	40	44	84	47	38			8	9	17
38	Bollnäs	55	2	1	270	50	32	37	69	109	47					0
39	Trelleborg	53			29	88	7	8	15	4	2			10	20	30
40	Värnamo	44			25	11	31	13	44	9	5			5	34	39
41	Frölunda	43			91	17	9	22	31	30	15			1	1	2
42	Sollefteå	41	1	1	203	93	25	41	66	33	16		3	65	67	135
43	Örnsköldsvik	37	1		223	63	23	25	48	52	10	34	2	28	42	106
44	Helsingborg Priv	32	1		40	51	30	36	66	2	3					0
45	Ystad	29			164	34	22	29	51	9	18	2	6	3	8	19
46	Falköping	27			60	30	12	13	25	8	4		2	5	20	27
47	Odenplan	16	3		6	2	5	2	7	2	1					0
48	Nyköping	12			41	12	1	4	5	13	3			6	6	12
49	Lidköping	11			17	14	9	4	13	6	3			2	14	16
50	Ljungby	9			7	10	7	3	10	6	4					0



51	Kalix	8			5	2			0	2							0
52	Stockholm Priv	6			29	4	2	1	3	4	1						0
53	Ängelholm	6	1		8	4	5	2	7		1		2	1			3
54	Säffle	5			12	3	2		2		1						0
55	Landskrona	4	2	1	22	9	1	4	5	3	2						0
56	Skene	4			12	3	2		2								0
57	Angered	3			7	2	1	3	4	3	1						0
58	Karlshamn	3			15	9	2		2	2	2			1	6		7
59	Kristinehamn	3			9	2	1		1								0
60	Hässleholm	1				3			1	1							0
61	Lundby	1							0								0
62	Läkarhuset	1							0								0
63	Piteå	1			6	2	1	2	3	2				3	7		10
64	Övriga	108	69	11	224	61	86	25	111	81	59	22	23	7			52
65	Totalt	12854	875	713	59191	15288	7599	12246	19845	10096	5576	2800	2507	5624	9773		20704

**Tabell 3** visar datatätheten för utvalda parametrar i SMSreg. Som tydligt framgår varierar mängden data avsevärt mellan olika delar av landet, avspeglade graden av aktivt arbete med registret..

Även om hela landet är representerat i SMSreg så varierar fortfarande täckningsgraden vad gäller andelen registrerade patienter av det totala antalet patienter i varje län, vilket tydligt framgår av **Figur 2**.



**Figur 2.** Antalet levande registrerade patienter per 100 000 invånare i Sveriges län och antalet registrerade besök för dessa patienter under den sista 12-månadersperioden. Dessa data kan jämföras med en uppskattad prevalens om 189 per 100 000 enligt ett nyligen publicerat arbete (Ahlgren 2010).

#### 4. Kvalitet och validitet

De för SMSreg valda skattningsskalorna är samtliga väletablerade och betraktas som valida. Dock finns för flera av dem begränsningar vad gäller reliabilitet:

1. EDSS, som skattar funktionshinder har ett mått av subjektivitet och det finns en "interrater variability". Dock visar mycken forskning att EDSS korrelerar väl till olika funktionella parameterar och även till socioekonomiska mått vilket



talar för en hög validitet.

2. Prognostiska faktorer är definierade för insjuknandet, det första skovet. Dessa har identifierats i andra projekt men är validerade i SMSreg.

3. Registrering av skovfrekvens är etablerat som viktigaste utfallsparameter vid fas III-prövningar vid MS. Även i övrigt kan sägas att nästan alla parametrar används just i stora läkemedelsprövningar och att de har en hög validitet och reliabilitet.

En springande punkt vid registrering av MS är att diagnostiken håller en hög klass. Här finns lyckligtvis två parametrar som kan avslöja om precisionen skulle vara bristfälligt. För varje patient rapporteras således i registret i samband med diagnossättandet huruvida patienterna uppvisa typiska fynd vid analys av ryggmärgsvätska och vid magnetkamerundersökning. Det visar sig att 99 % av registrerade patienter har magnetameraförändringar stödjande MS-diagnosen. Därtill har 93 % av patienterna förändringar av proteinmönstret i ryggmärgsvätskan som är typiska vid MS. Detta är en hög andel och talar för hög säkerhet i diagnostiken. Detta kan bekräftas av en studie vi utförde under 2008 av 100 patienters diagnos i SMSreg och fann en 99 %-ig överensstämmelse med journaluppgifter.

Reliabiliteten av data i SMSreg kontrolleras på två sätt, dels genom spärrar mot felinmatning i själva programvaran, dels genom efterkontroll och analys av data.

SMS-registrets mjukvara innehåller kontrollfunktioner. Således kontrolleras vilka personer som arbetar med programmet och tidpunkt. Datafält (variabler) har definierade restriktioner på vad som kan fyllas i och för många variabler finns det definierade listor/rullgardiner med möjliga svar som anges genom att peka och klicka. Variablerna baseras på internationellt accepterade kriterier valda av SMS styrgrupp sedan 1990-talets mitt.

Varje enhet ska/kan göra en intern validering avseende läkarbedömda variabler som t.ex. MS förlopp och EDSS, genom genomgång av data som framgår tydligt på



"Patient visit" eller andra sidor i SMS-systemet. Plötsliga avvikelser liksom byte av terapi kontrolleras lokalt mot patientjournal. För att förbättra kvaliteten av SMSreg har vi skapat återkopplingsrutiner. Deltagande enheter har möjlighet att ta del av fördefinierade rapporter, s.k. dynamiska diagra, grafiska översikter av data lokalt och nationellt varvid avvikande värden kan identifieras.

Från 2012 kommer de dynamiska rapporterna (se nedan under Återkoppling) inkludera två rapporter som mäter datatäthet och validitet av ett centers data.

## 5. Inrapportering

Insamling av data liksom registrering i det internet-baserade programmet sker i samband med patienternas besök till läkare eller sjuksköterska. Intervallen beror på diagnosen och vårdsituationen. I somliga uppföljningar, t ex av nyligen introducerade läkemedel sker besöken strukturerat med jämna mellanrum. I många fall avgör sannolikt tillgången till neurologisk specialistkompetens.

Registrering av biverkningar sker i SMSreg kopplat till en central rapportfunktion med direkt kommunikation med Läkemedelsverket (samarbete med ARTIS).

Beställning av analys av behandlingsinducerade antikroppar mot interferon och natalizumab görs vid definierade tidpunkter efter behandlingsstart direkt i SMSreg. Efter analys blir utfallet tillgängligt via SMSreg och patientens hela analyshistoria blir tillgänglig för behandlande läkare.

Obligatoriska basdata är:

- a) Basdata (ålder, kön debutdatum, förloppstyp)
- b) Uppgifter om insjuknandet (fem variabler)
- c) Utfall av diagnostisk utredning (magnetkameraundersökning och likvoranalys)

I samband med besök registreras följande parametrar:

- d) Skov sedan föregående besök
- e) Magnetkameraundersökning sedan föregående besök

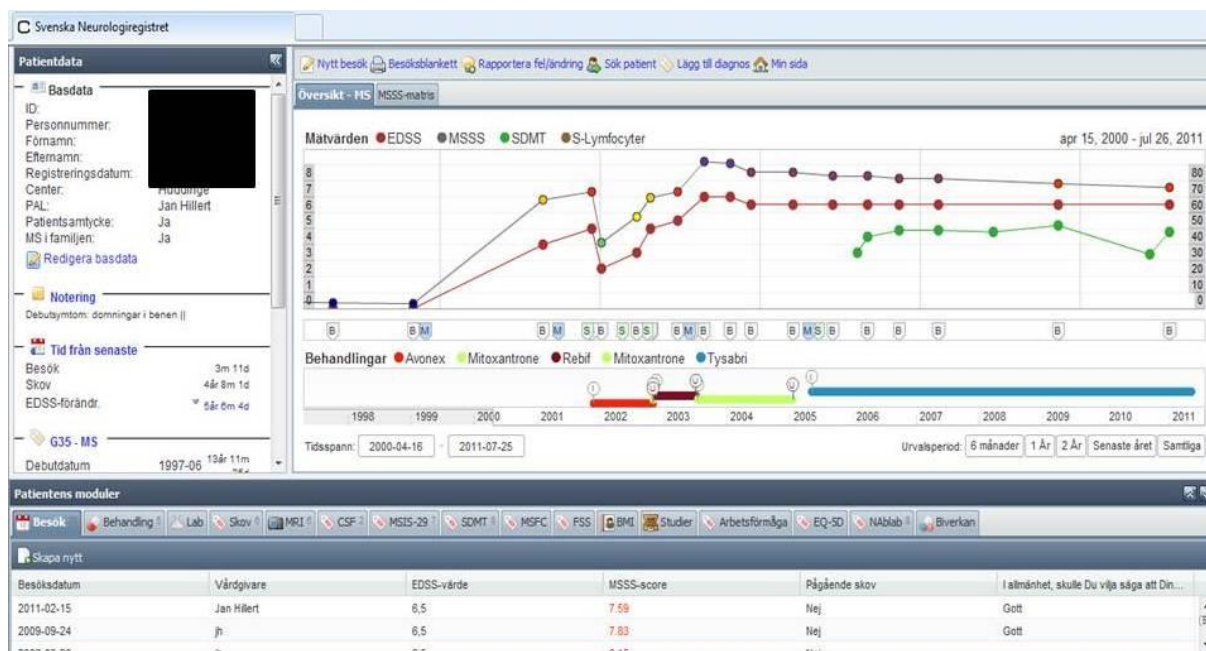
- f) Funktionshinder enligt EDSS-skalan
- g) Förändring av behandling med immunmodulerande behandling (bromsmediciner)
- h) Eventuell övergång till progressiv sjukdom

Vi konsensusmöte 2009 beslutades att lägga till följande parametrar som obligatoriska:

- i) Arbetsförmåga
- j) Livskvalitet (fråga 1 i SF-36 samt EQ5D)

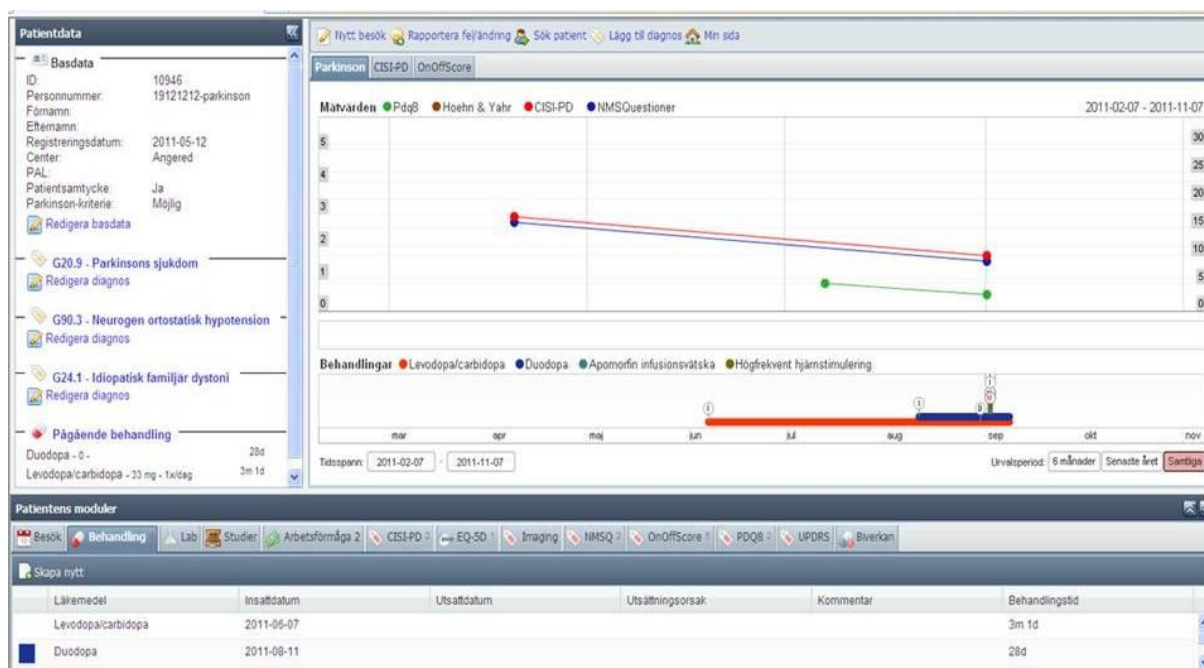
Än så länge har endast fråga 1 i SF-36 implementerats som obligatoriskt såtillvida att datainmatning är tvingande vid besöksregistrering.

Härutöver innehåller systemet ett flertal variabler som inte är obligatoriska generellt, varav somliga ingår i speciella uppföljningsrutiner, t ex av immunmodulerande behandlingar.



**Figur 3.** Så här ser SMSreg ut: Det grafiska gränssnitt som SMSreg erbjuder användaren i form av en sammanställning av uppgifter för den aktuella patienten.

Som angivits ovan sker nu en utveckling av registreringsmoduler för andra sjukdomar än MS. Redan finns fungerande och aktiva register för de ovanligare sjukdomarna myastenia gravis (490 registrerade patienter) och Guillain-Barrés syndrom (17 registrerade patienter). Den stora sjukdomsgruppen Parkinsons sjukdom, med uppskattningsvis 20 000 sjuka i Sverige ligger i startgroparna. **Figur 4** visar gränssnittet i PARKreg som kommer att tas i bruk under oktober månad 2011.



**Figur 4.** Så här ser PARKreg ut. Gränssnittet är snarlikt SMSreg men skiljer sig avseende många parametrar, funktionsskattningar och terapier

## 6. Återrapportering

- En viktig återkoppling är det grafiska gränssnitt med sammanställning av patientuppgifter som behandlande läkare får vid patientbesöket (Figur 3). Detta är troligen den för deltagarna viktigaste formen av återkoppling.
- Listor och dataexport på egna patienter: Varje deltagande enhet sammanställer vid behov sina egna registerdata, antingen i form av enkla listor, eller mer fullständigt i Excel-format efter sökningar grundat på en eller flera variabler.



- c) Dynamiska rapporter på egna patienter mot nationella data i realtid: Ett allt större antal statistiskt mer komplicerade sammanställningar är fördefinierade och kan vid behov sökas. Tabeller och figurer genereras i SAS. Vi arbetar nu för att öka antalet rapporter som indelas i följande grupper:
  - i. rapporter för administrativa behov,
  - ii. rapporter som beskriver resultatmått, främst avseende behandling (indikationer, tillgänglighet till behandling, effekt av behandling),
  - iii. rapporter som avser datatäthet och validitet,
  - iv. rapporter som beskriver tillgänglighet till vård (väntetider, tid till diagnos)
- d) Årsrapport: En årlig sammanställning av nationella data, där deltagande centras data i många fall särredovisas, har hittills varit den kanske viktigaste återföringsmetoden och utförs i samband med denna ansökan om fortsatta medel. Årsrapport och verksamhetsberättelse skickas till de 360 personer som deltar i registerarbetet.
- e) SMSreg bidrar med data till den rapport från Sveriges Kommuner och Landstings projekt "Öppna Jämförelser" som kommer publiceras 2011.

Principen i SMSreg är att deltagande centra har fullständig tillgång till den information som rör de egna patienterna. Deltagarna kan med hjälp av en sökmotor i princip fritt på egen hand söka och sammanställa alla data som gäller centrets patienter. Olika sökvillkor kan då matchas mot varandra för mer avancerade jämförelser. Kurser för hur detta sökverktyg används ges med ojämna mellanrum år och deltagande ger behörighet att exportera Excel-filer med hjälp av sökmotorn.

Sammanfattande data presenteras dessutom vid det årliga registermötet, som sedan 2003 varit gemensamt med Svenska MS-Sällskapet.

## **7. Resultat av analyser**

SMSregs analysplan innebär att data att analyseras i tre steg:



1. Intern analys som avser registrets funktion, datamängd (antal registreringar), datatäthet (fullständighet per registrerad person eller enhet), och datareliabilitet.
2. Vetenskaplig analys av MS-sjukdomens karaktäristika och förlopp i Sverige.
3. Analys av förändring av resultatindikatorer avspeglade kliniskt förbättringsarbete.

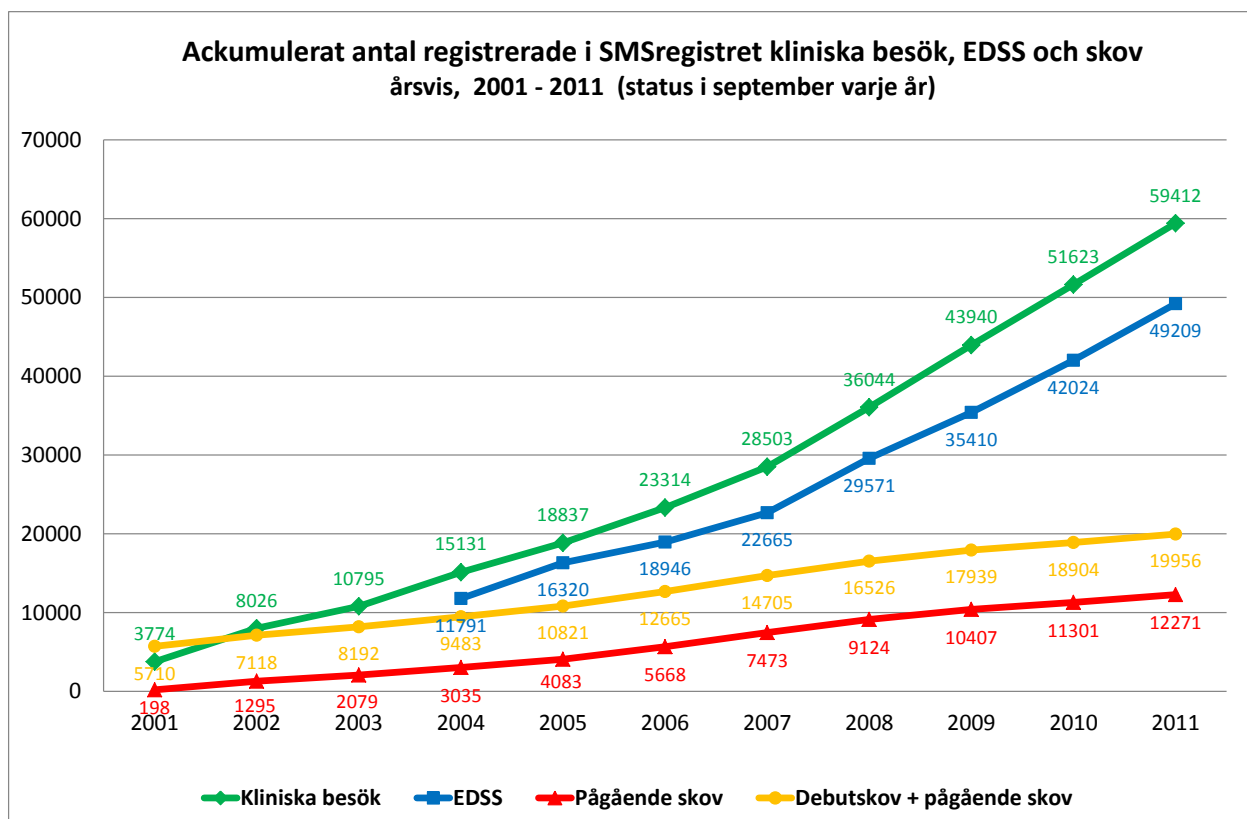
## 7.1 Intern analys

### *7.1.1 Indikationsdata*

En springande punkt vid registrering av MS är att diagnostiken håller en hög klass. Här finns lyckligt vis två parametrar som kan avslöja om precisionen skulle vara bristfälligt. För varje patient rapporteras således i SMSreg i samband med diagnossättandet huruvida patienterna uppvisa typiska fynd vid analys av ryggmärgsvätska och vid magnetkameraundersökning. Vi har visat att 99 % av registrerade patienter har magnetkameraförändringar stödjande MS-diagnosen. Därtill har 93 % av patienterna förändringar av proteinmönstret i ryggmärgsvätskan som är typiska vid MS. Detta motsvarar publicerade data och talar för att precisionen i MS-diagnostiken i SMSreg är densamma som i vetenskapliga rapporter vilket vidare bekräftas av en studie vi utförde under 2008 av 100 patienters diagnos i SMSreg och där vi fann en 99 %-ig överensstämmelse med journaluppgifter (Bahmanyar 2009).

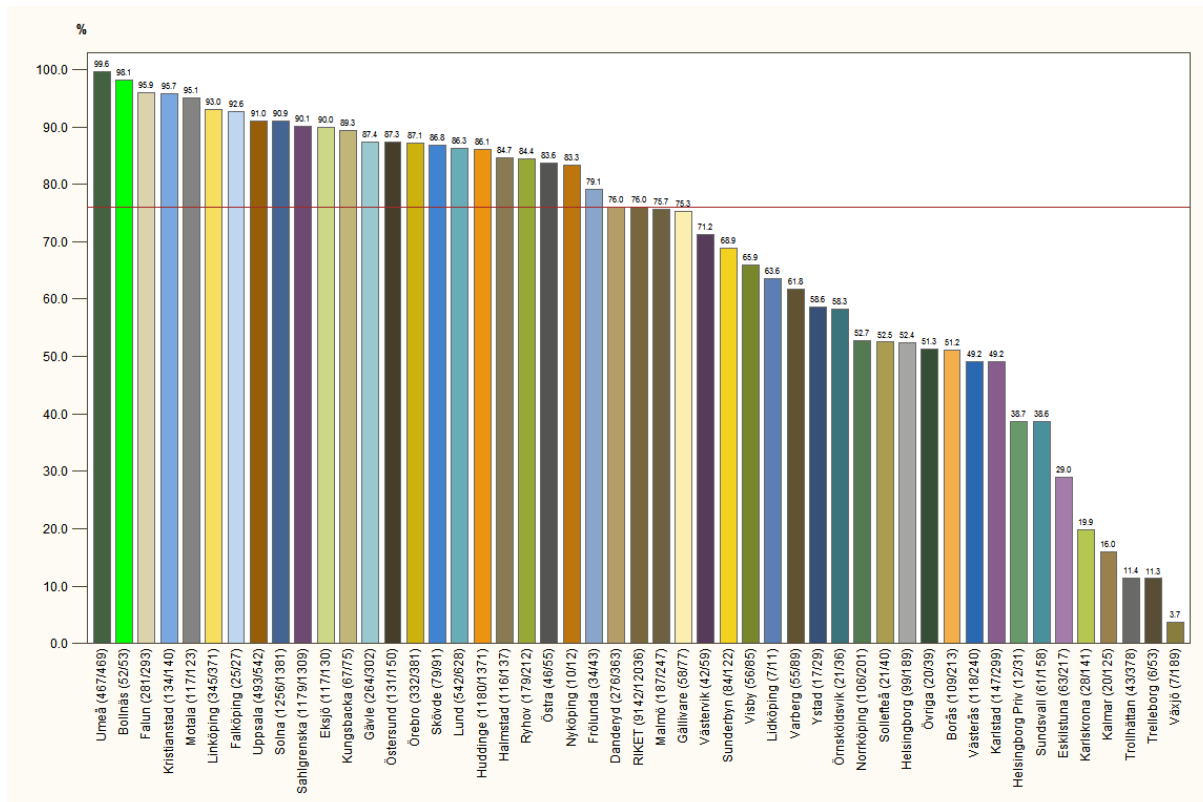
### *7.1.1 Processdata*

**7.1.1.1 Datatäthet:** Som visas av Figur 1 ovan ökar antalet patienter snabbt i registret. Minst lika viktigt är det då att adekvat mängd information om varje patient också registreras. Som framgår av Figur 4 gäller detta även andra parametrar som antalet besök, sjukdomsskov och funktionsskattningar med EDSS-skalan.



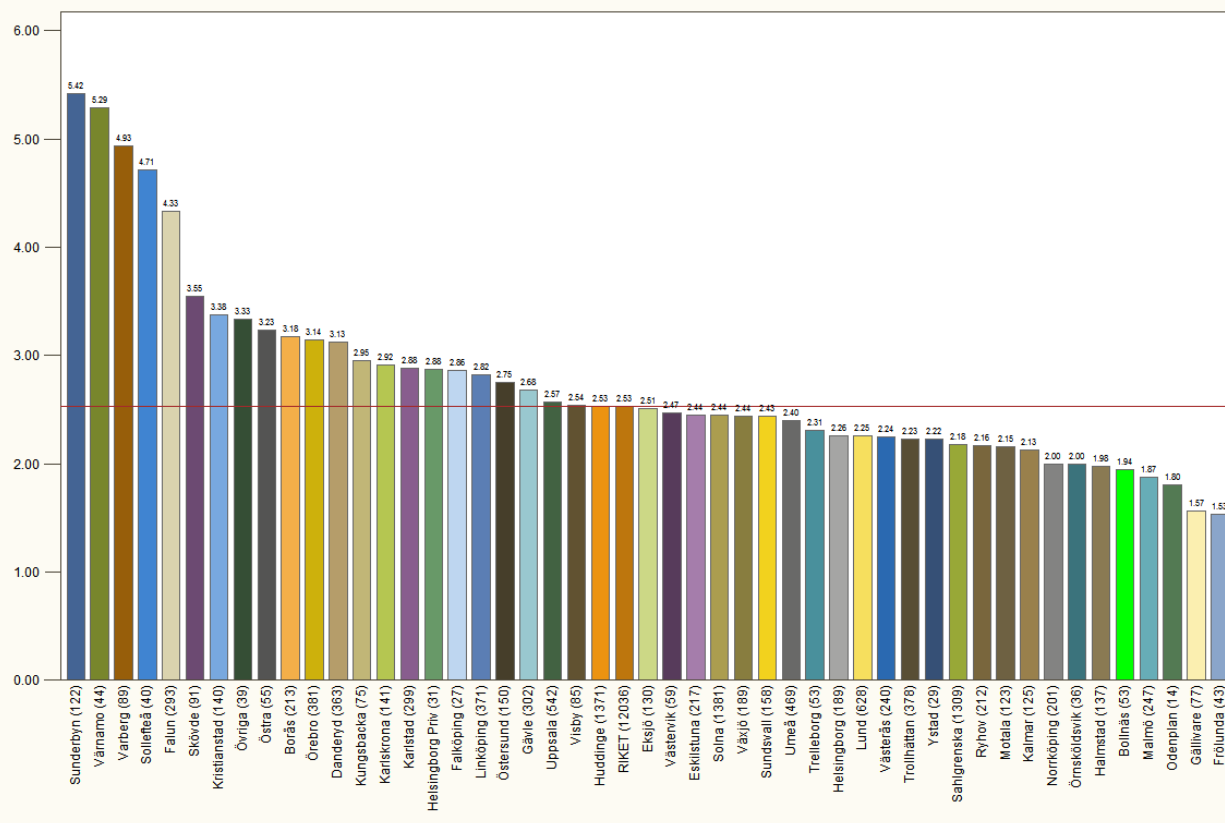
**Figur 5.** Ökningen av kliniska besök, funktionsskattning enligt EDSS-skalan och MS-skov är stadig. Med "pågående skov" avses här skov efter debutskovet. Även om mycket rapporteras talar detta ändå för att registreringen kan förbättras.

Som framgår av **Figur 5** nedan varierar andelen patienter som EDSS-skattats mellan klinikerna med ett medelvärde på **76 %**. Andelen patienter för vilka EDSS har registrerats har ökat gradvis och nu nått en hög nivå. Detta innebär att möjligheterna att studera utfall av olika slag har blivit allt bättre, vilket är värdefullt för såväl uppföljning som ren forskning.



**Figur 6.** Andelen (%) patienter på klinisk nivå för vilka uppgifter om funktion enligt EDSS-skalan registrerats. Som synes växlar datatätheten men den genomsnittliga frekvensen patienter för vilka EDSS registrerats vid minst ett tillfälle har under året gått upp med 1 % trots ökat antal patienter.

**7.1.1.2 Könsfördelning:** MS är vanligare hos kvinnor än hos män, med en kvot på ca 2,5. I vårt material fann vi dock till vår förvåning en oväntat stor spridning av denna kvot mellan de deltagande enheterna (se **Figur 6**). Detta kan inte förklaras med en verklig skillnad i populationen utan avspeglar en ojämn tillgång till sjukvårdresurser. När vi nu gör samma analys för nionde i rad visar sig en trend mot mindre skillnader, men fortfarande kvarstår en påtaglig skevhet. Förklaringen till detta är sannolikt komplex men talar för brister i tillgång till MS-vård, delvis i ett könsperspektiv, där fler kvinnor än män kommer i åtnjutande av specialiserad MS-vård på en del håll medan det motsatta kan gälla andra orter.



**Figur 7.** Kvoten för antalet registrerade kvinnor/män per deltagande klinik. Värden i fördelningens ytterlägen kan misstänkas ha strukturella orsaker. Exempelvis är mindre sannlikt att skillnaderna mellan södra (Halmstad) och norra (Varberg, Kungsbacka) delarna av Halland beror på en sann skillnad i könskvot.

### 7.1.2 Resultatdata

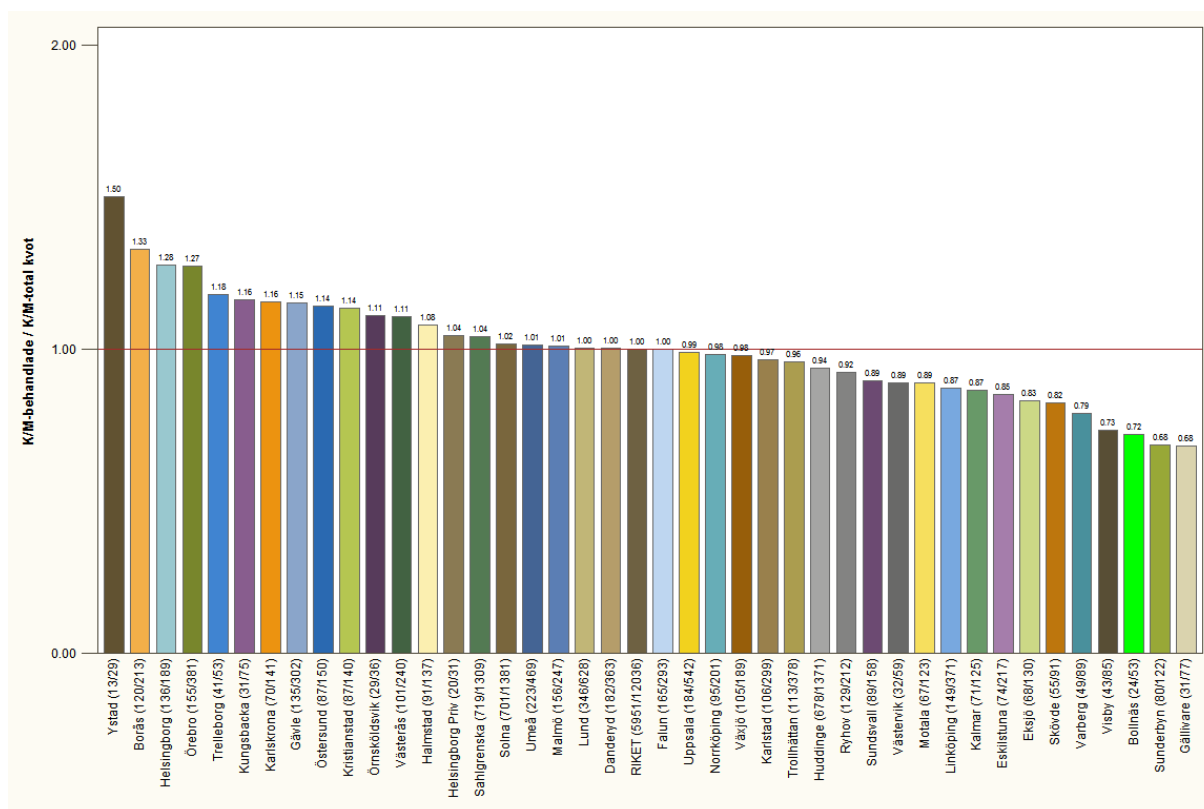
Ett grundläggande syfte med SMSreg är att verka för en korrekt och jämställd tillgång till sjukvård över hela landet oavsett exempelvis kön. En mätbar variabel är härvid tillgången till förloppsmodifierande medicin ("bromsmediciner").

#### 7.1.2.1 Behandlingsfrekvens avseende förloppsmodifierande behandling.

Mellan deltagande enheter varierar andelen registrerade patienter som har förloppsmodifierande behandling påfallande, från 36 % ner till 12 % av förmodat antal patienter i populationen, med ett genomsnitt på 26 %. Denna nivå är lägre än den förväntade och talar för en systematisk underrapportering till registret. En avspeglning

av varierande behandlingstraditioner kan säkert också bidra till de skillnader som syns liksom en avspeglning av ett eftersatt behandlingsbehov.. Detta diskuteras närmre under punkt **8.2**.

**7.1.2.2 Behandling av män och kvinnor:** MS är en sjukdom med en markant kvinnlig övervikt. En viktig fråga är huruvida kön påverkar chansen för en person med MS att få tillgång till bromsmedicinering. Som framgår av **Figur 7**. nedan så finns på riksnivå inga tecken till snedfördelning mellan könen vad gäller behandlingsbenägenhet, med en kvot mellan kvinnor och män på 1,0. Ett antal enskilda enheter visar dock tydliga avvikelser även om detta oftast avser centra med få registrerade patienter.



**Figur 8.** Kvoten mellan behandlingsfrekvens för bromsmedicinering för kvinnor och män där kvoten 1.00 avser samma behandlingsfrekvens, och värden mindre än 1 avser lägre behandlingsfrekvens för kvinnor.



**7.1.2.3 Behandling av rätt patienter:** En tredje viktig resultatindikator är huruvida rätt patienter får behandling utifrån funktionshinder.

MS leder efter många år oftast till funktionshinder, men detta är en långsam process och våra verktyg att mäta progressen är bristfälliga. Detta gäller inte minst EDSS-skalan. Sålunda krävs känsligare verktyg för att kunna påvisa en behandlingseffekt i form av förbättrad patienthälsa. Vi har dock i MSIS-29 nu ett verktyg som förefaller mer känsligt och därmed mer användbart för uppföljning av en behandlingseffekt. Sedan tre år kan vi nu visa på en förbättring av våra patienter efter insättandet av en bromsmedicin, närmare bestämt Tysabri®, vilket redovisas nedan under rubriken Kliniskt förbättringsarbete.

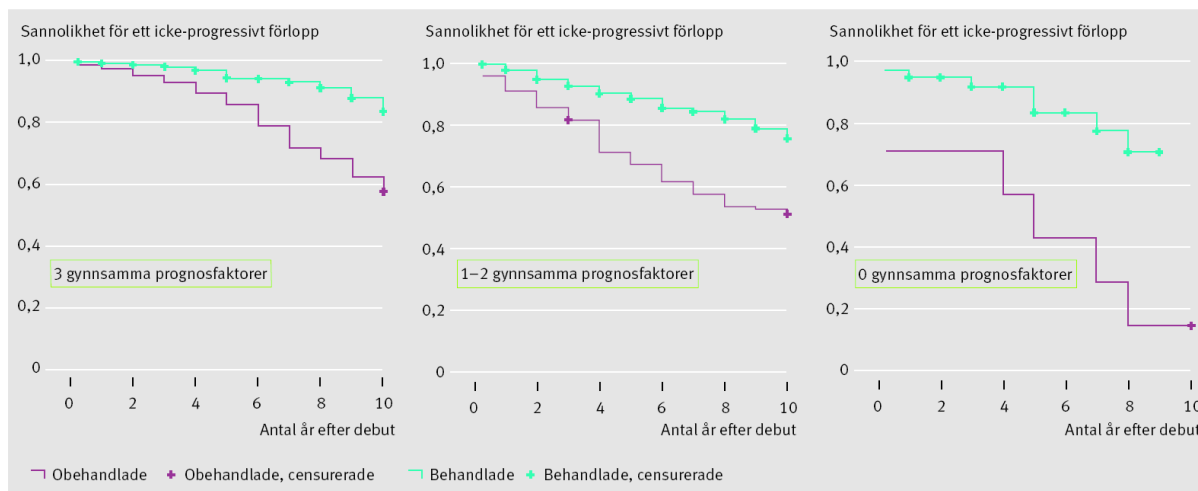
## 7.2 Vetenskaplig analys

När täckningen och datatätheten i SMSreg ökat blir också möjligheten till vetenskapliga analyser allt bättre. De flesta av dessa analyser ligger utanför det centrala registerarbetet, men några drivs mer direkt även om resurser utanför registret också tas i anspråk. Här nämns tre av de viktigaste pågående studierna.

### *7.2.1 "Virtual Placebo-studien: Har bromsmediciner långsiktig effekt?"*

MS är en i allmänhet en sjukdom där ökat funktionshinder tillkommer långsamt. Detta har varit och förblir en stor svårighet när det gäller att bevisa den långsiktiga nyttan av bromsmediciner. I kliniska studier har man istället ägnat sig åt mer kortsiktiga mått på effekt som exempelvis skovfrekvens och nya lesioner på magnetkamera. I ett kvalitetsregister finns således stora svårigheter att ens på gruppnivå belägga nyttan av olika behandlingsstrategier eller vårdprogram (se också nedan avseende MSIS-uppföljning vid Tysabri®-behandling). Vi har dock inom ramen för SMSregs verksamhet ett vetenskapligt projekt med professor Oluf Andersen i Göteborg som projektledare som går under beteckningen "Virtual placebo" där i SMSreg ingående behandlade patienter jämförs vad gäller utveckling av funktionshinder med matchade kontrollpersoner ur en kohort långsiktigt följda obehandlade patienter från Göteborg. Tidiga resultat har publicerats i Läkartidningen (Tedenholm et al, 2007, se

publikationslistan) och vi arbetar nu med ett manuskript med de slutgiltiga resultaten för publikation i en internationell tidskrift. Ett delresultat framgår av figur 8 nedan.



**Figur 9.** S.k. överlevnadsanalys som visar andelen patienter med skovvist förlöpande MS som övergår i ett progressivt förlopp, dels patienter ur SMS-registret (blågrön linje), dels en grupp matchade obehandlade patienter (blålila linje).

Således förefaller dagens behandlade patienter näst intill halvera sin risk för att gå över i en progressiv fas av kontinuerlig försämring. Detta ger hopp om att nya och ännu mer effektiva behandlingar skall åstadkomma liknande resultat i än högre grad.

#### *i. Prevalensen av MS i Sverige har underskattats*

Epidemiologiska undersökningar avsedda att bedöma förekomsten av MS i en befolkning har ofta visat sig ge för låga antal och senare studier brukar visa på en tydlig ökning, troligast beroende på en underskattning. Som nämnts ovan har tidigare ambitiösa epidemiologiska uppskattningar pekat på en prevalens om ca 120/100 000. Det har därför förvånat när antalet patienter i ett par län kommit att överskrida denna nivå. **Tabell 4** nedan visar prevalensen 2009 i de län som hade bäst täckningsgrad. Vi har skäl att tro att prevalensen även i dessa län ännu inte är perfekt eftersom tidigare studier talar för att ca 10% av MS-patienterna inte kommer i kontakt med neurologiska enheter, oftast på grund av hög ålder och avancerade funktionshinder. Prevalensen i flera län skulle därmed snarare ligga på 140 än 120 per 100 000.



En helt färsk bedömning av prevalensen i Sverige har visat 189/100 000 2008-12-31 (Ahlgren 2010). Täckningsgraden skulle vid det datumet ha varit betydligt lägre än vi trott och i nuläget uppgående till 70%.

**Tabell 4.** Antal registrerade MS-patienter år 2009 i län där täckningen av SMSreg är god.

COUNTY	FEMALES		MALES		BOTH GENDERS	
	Prevalence*	95% CI	Prevalence*	95% CI	Prevalence*	95% CI
Stockholm	177.84	169.49 - 186.19	67.18	61.97 - 72.38	123.66	118.70 - 128.63
Uppland	160.53	141.01 - 180.06	73.45	60.06 - 86.84	117.86	105.94 - 129.78
Östergötland	176.62	158.47 - 194.77	80.09	67.86 - 92.31	128.41	117.47 - 139.36
Gotland	170.16	122.66 - 217.66	63.32	33.89 - 92.74	117.58	89.45 - 145.71
Västerbotten	188.33	164.32 - 212.34	98.19	80.93 - 115.46	142.98	128.22 - 157.73
Gothenburg region	176.99	164.71 - 189.26	57.61	50.51 - 64.72	118.02	110.89 - 125.16

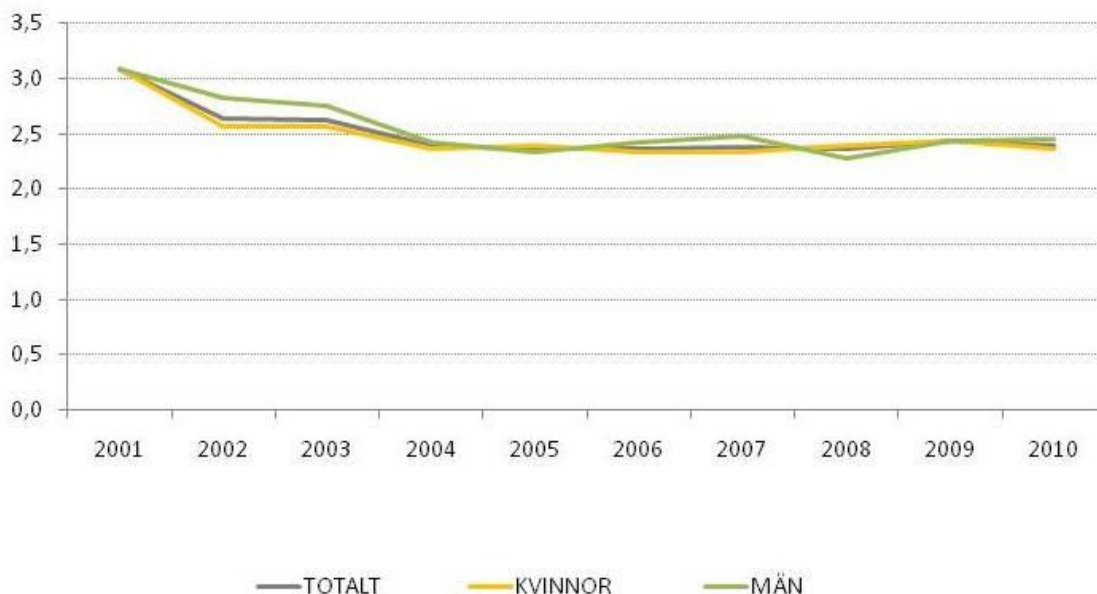
\*Age adjusted rate (Swedish population)

## 8. Kliniskt förbättringsarbete

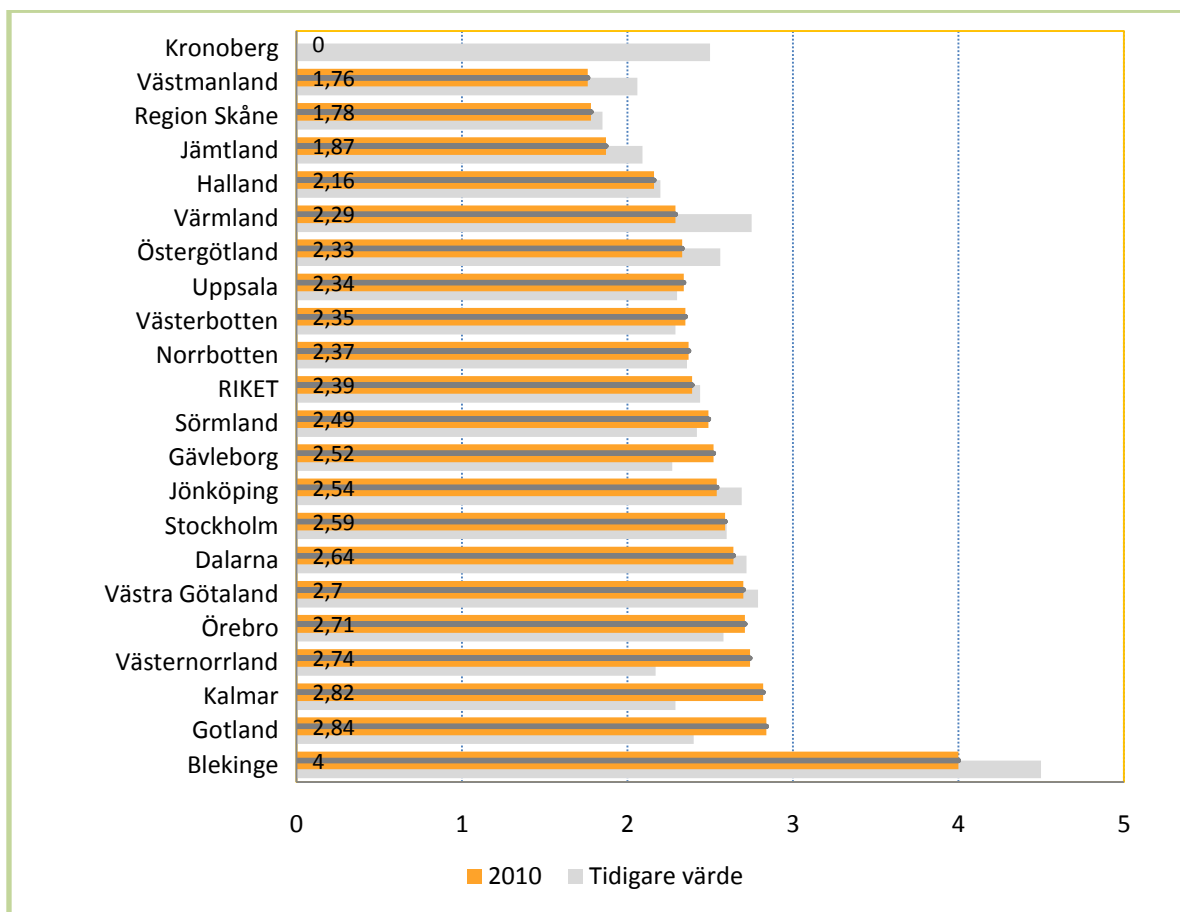
**8.1 Får rätt patienter tillgång till bromsmediciner vid MS:** En av de första målsättningarna har varit att tillgodose att patienter som behandlas med de nya och kostsamma förloppsmodifierande behandlingarna är de som bäst kan tänkas ha nytta av denna behandling. Sålunda bör behandlade patienter vara yngre och finnas på den lägre delen av funktionsskattningsskalorna. Vi observerade under registrets första år att så inte var fallet, vilket återfördes till registeranvändarna vid flera möten

och fick en viss uppmärksamhet nationellt och även i Läkartidningen (se publikationslistan). Under 2002 kunde dock en utveckling i rätt riktning observeras såtillvida att andelen behandlade med höga EDSS-värden (hög handikappsgrad avspeglade sen sjukdom och ofta ringa behandlingsvinst) minskade och den motsatta gruppen ökade. Under åren har vi funnit att denna positiva utveckling fortsatt, detta samtidigt som antalet behandlade patienter i landet gradvis har ökat, se Figur 10. Vi antar att registreringen av behandlade patienter i SMS-registret har bidragit till denna utveckling.

Vi redovisar nu länsvisa skillnader i EDSS-grad för behandlade patienter. Detta visar ett tydligt spann på upp till ett steg på EDSS-skalan även mellan centra där merparten av MS-patienterna är identifierad. Dessa intressanta resultat bör motivera de län som avviker från genomsnittet att se över förskrivningsmönster. Det är möjligt att EDSS-skalans tillämpning, vilken är känd för att kunna påverkas "inter-rater variability" kan bidra till viss del.



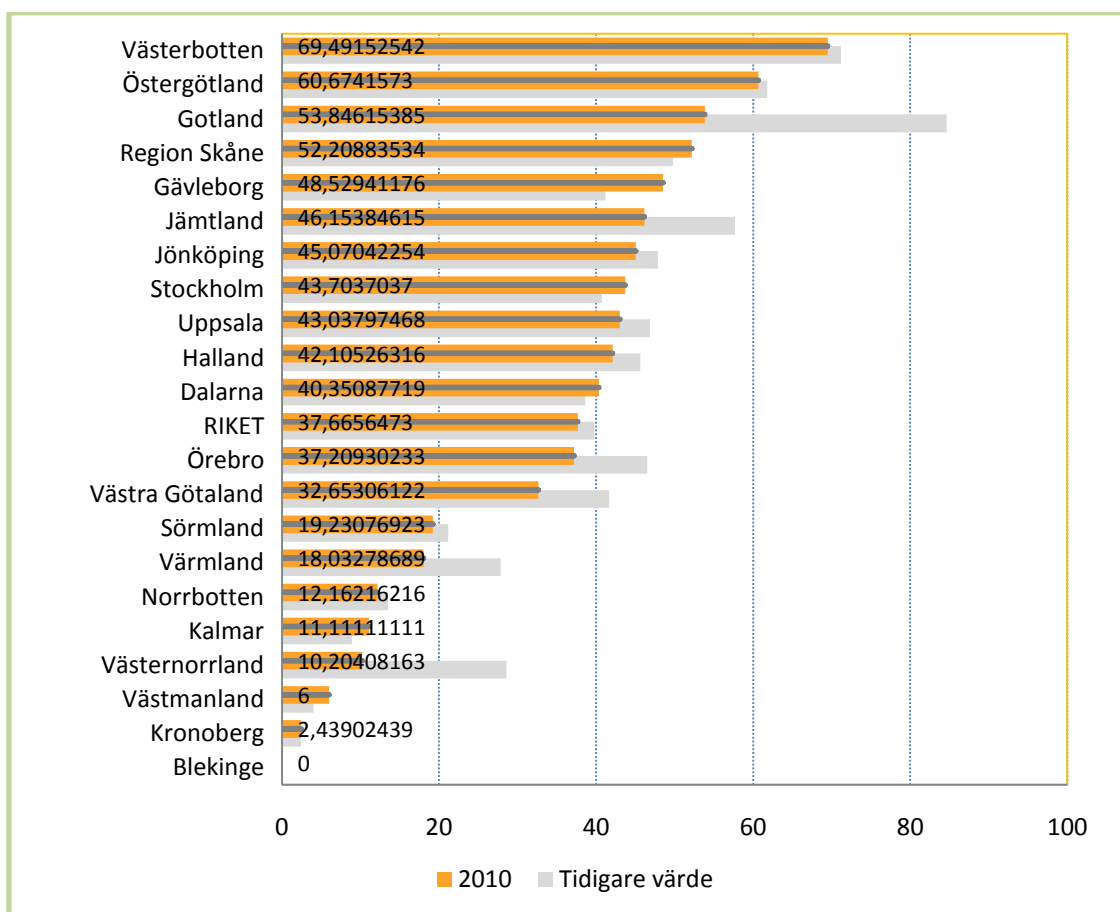
**Figur 10.** Fördelningen av EDSS-värden hos patienter på bromsmediciner visar att den genomsnittliga patienten nu har en låg nivå av funktionshinder, såväl bland kvinnor som bland män, vilket är i samklang med den gängse uppfattningen att effekten av bromsmediciner är bäst i början av förloppet.



**Figur 11.** Länsvis redovisning av genomsnittligt funktionshinder enligt EDSS-skalan hos patienter som erhåller bromsmedicinering vid MS, vilket visar en betydande spridning, från EDSS=2 (ett lindrigt symtom/statusfynd) till nästan 3 (ett måttligt symtom/statusfynd).

**8.2. Får tillräckligt många tillgång till bromsmediciner vid MS?** Effekten av den första generationens läkemedel mot MS, interferon beta och glatirameracetat är belagd i ett stort antal studier även om den må vara sämre än önskvärt. Från Svenska MS Sällskapet anses att evidensbas finns för att rekommendera sådan behandling till flertalet patienter med skovvist förlöpande MS samt för tidiga stadier av sekundärprogressiv MS. En försiktig bedömning är att 40 % av antalet prevalenta MS-patienter borde erhålla behandling med bromsmedicin med utgångspunkt från gällande riktlinjer. Som nämnts ovan är det främst patienter i ett tidigt sjukdomsskede, då sjukdomsförloppet karaktäriseras av skov (RRMS =

relapsing/remitting MS), som har nytta av de bromsmediciner som hittills är registrerade. Med antagandet att 20-25 % av alla MS-patienter har ett långsiktigt gynnsamt förlopp borde behandlingsfrekvensen i vid RRMS ligga på 75-80 %, förutsatt att de godartade fallen kan identifieras. **Figur 12** visar frekvensen rapporterad behandling av patienter med RRMS och mindre än 15 års sjukdomsduration. Som framgår av figuren skiljer sig behandlingsfrekvensen i denna undergrupp avsevärt.



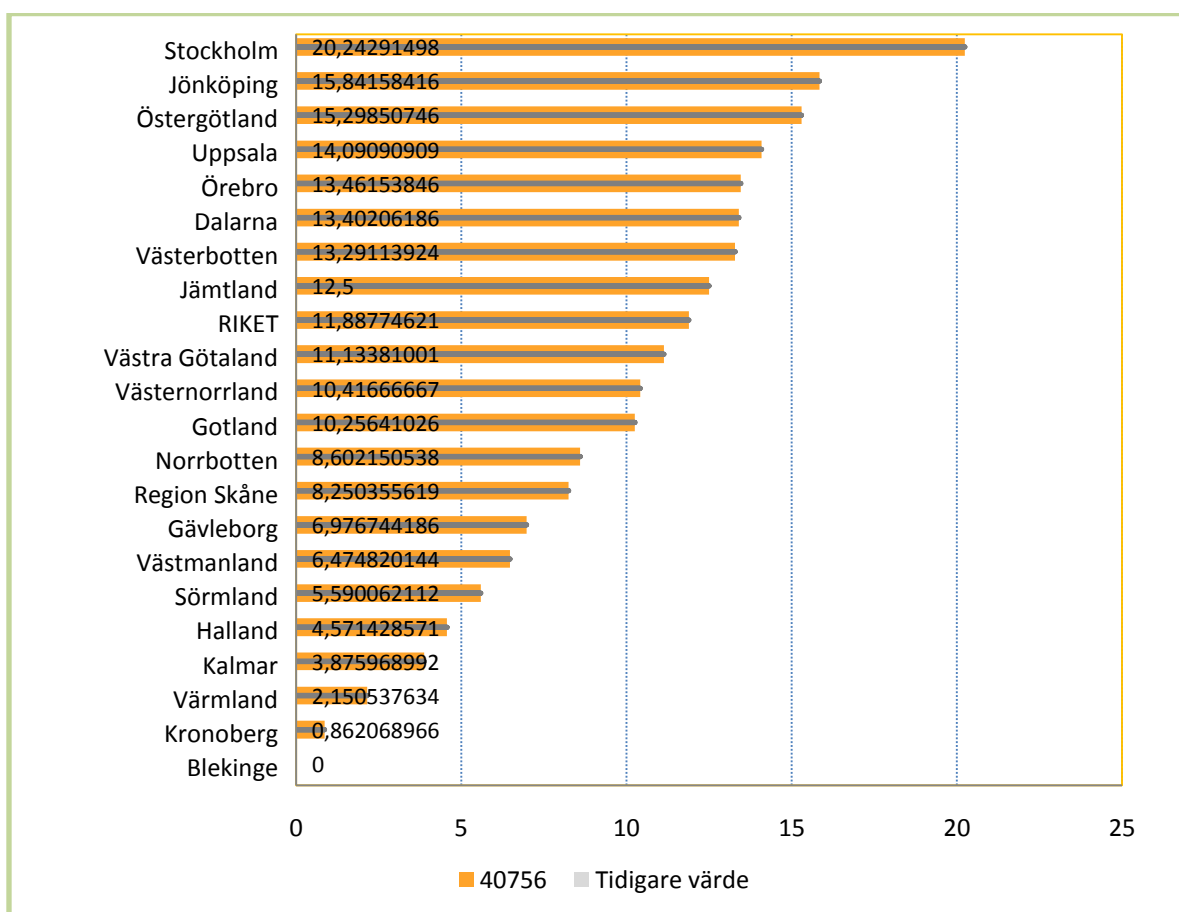
**Figur 12:** Andelen patienter som erhåller evidensbaserad behandling. Analysen avspeglar RRMS med mindre än 15 års sjukdomsduration. Figuren visar tydligt på skillnader i behandlingsfrekvens mellan olika län

### 8.3 Behandlas rätt antal patienter med sekundärprogressiv MS?

Efter 10 eller 20 års sjukdom övergår skovviset förloppande MS (RRMS) oftast till ett stadium av gradvis smygande försämring, sekundärprogressiv MS (SPMS). Vid



SPMS har de bromsmediciner som används vid RRMS inte längre någon effekt. Endast under ett övergångsskede om några år, då både skov och gradvis försämring ses parallellt, kan man förvänta sig nytta bromsmedicinering. SMSS rekommenderar att man bör eftersträva en behandlingsfrekvens vid SPMS om högst 25 %. **Figur 13** nedan visar en stor skillnad i behandlingsfrekvens, från några få % till över 20 %. Det är diskutabelt huruvida såväl låg som hög frekvens är förenligt med vård i enlighet med gällande rekommendationer.



**Figur 13.** Behandlingsfrekvens av bromsmedicinering vid sekundärprogressiv MS (SPMS). Enligt gällande riktlinjer bör högst 25 % av patienterna med SPMS behandlas.

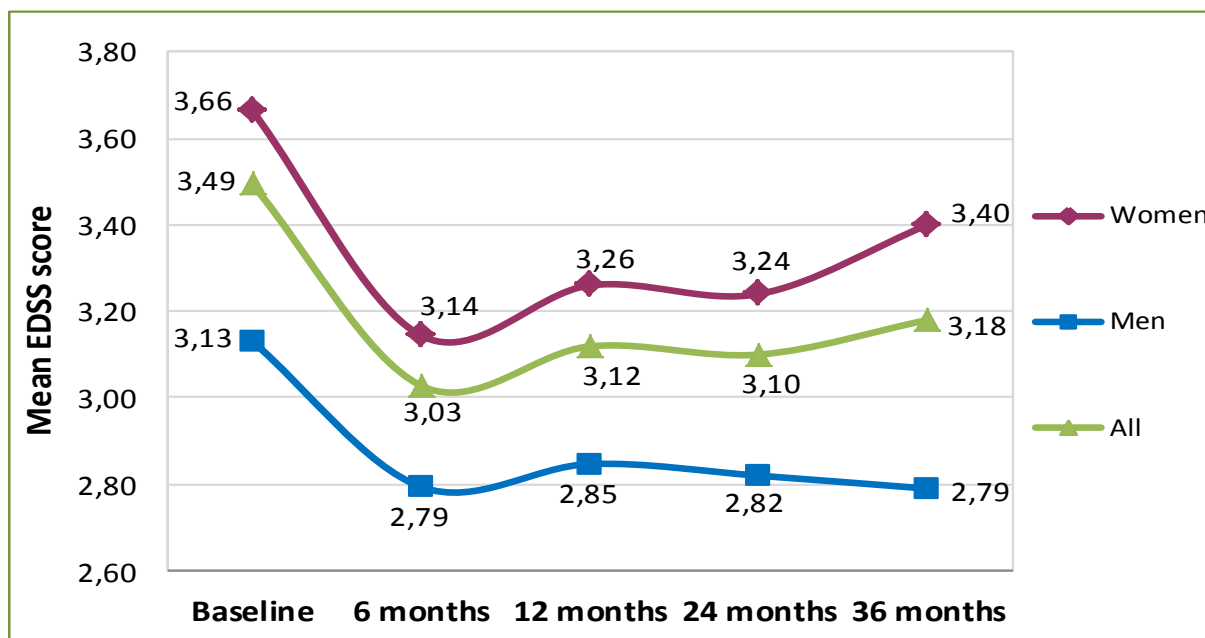
### 8.3 Implementering och uppföljning av Tysabri®-behandling i Sverige.

Sedan den nya bromsmedicinen Tysabri® (natalizumab) blev tillgänglig augusti 2006 har vi i det nationella projektet **IMSE** (Immunomodulation and MS Epidemiology), som bygger på SMS, systematiskt registrerat information om behandlade patienter

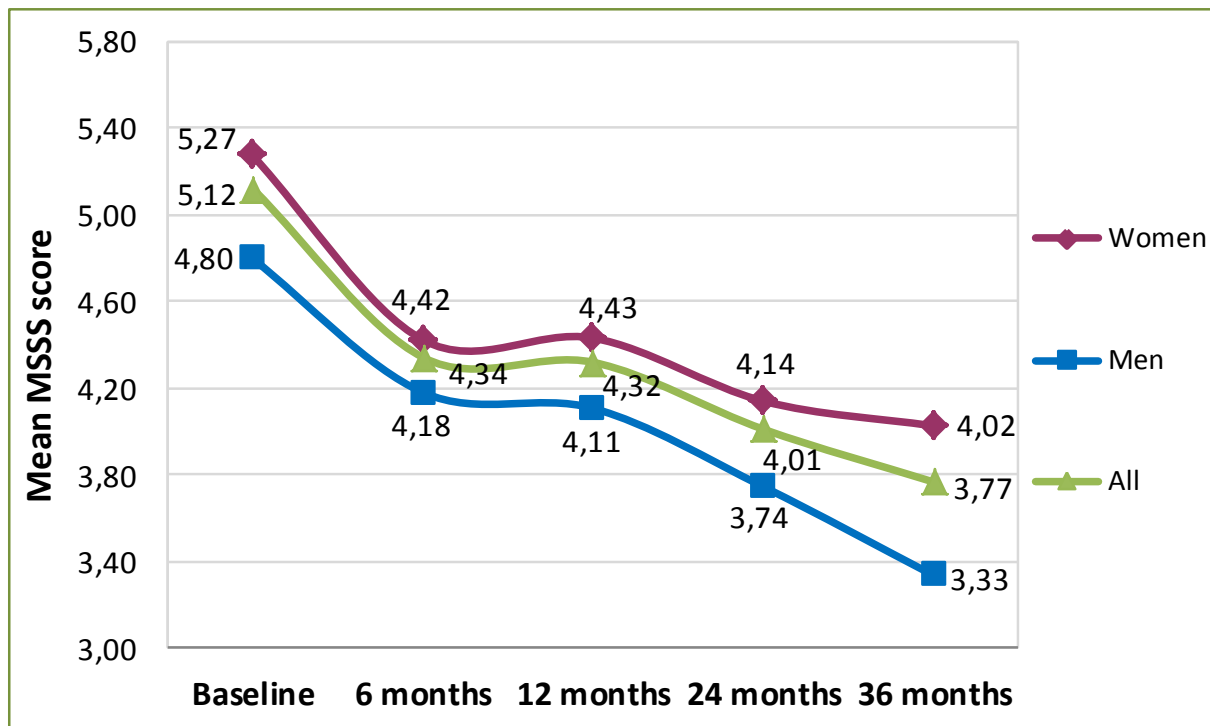
för att monitorera biverkningar och utvärdera effekten på lång sikt. Efter fem år kan vi nu konstatera att Tysabri® förskrivits till 1 586 patienter över hela landet.

Tysabri® är en medicin som har en tydligare effekt på skovfrekvensen än tidigare bromsmediciner. Eftersom tvingande registrering av skov infördes i registret först i september 2009 har SMSreg ännu inte möjlighet att säkert värdera effekten av Tysabri i form av sänkt skovfrekvens.

Vad gäller funktionsgrad enligt EDSS-skalan finns dock tillräckliga data för att utvärdera effekten av Tysabri®. **Figur 14** visar också att en genomsnittlig förbättring observerades under det första året i den grupp patienter som följts i upp till 36 månader. Anmärkningsvärt nog noteras därefter en svag ökning av EDSS-graden. Som framgår av **Figur 15** sker dock även efter det första behandlingsåret en förbättring i jämförelse med det förväntade förloppet. Detta kan dock till viss del förklaras av att det i referenspopulationen för MSSS fanns patienter med progressiv MS som inte omfattas av behandlingsindikationen för natalizumab (Tysabri®)

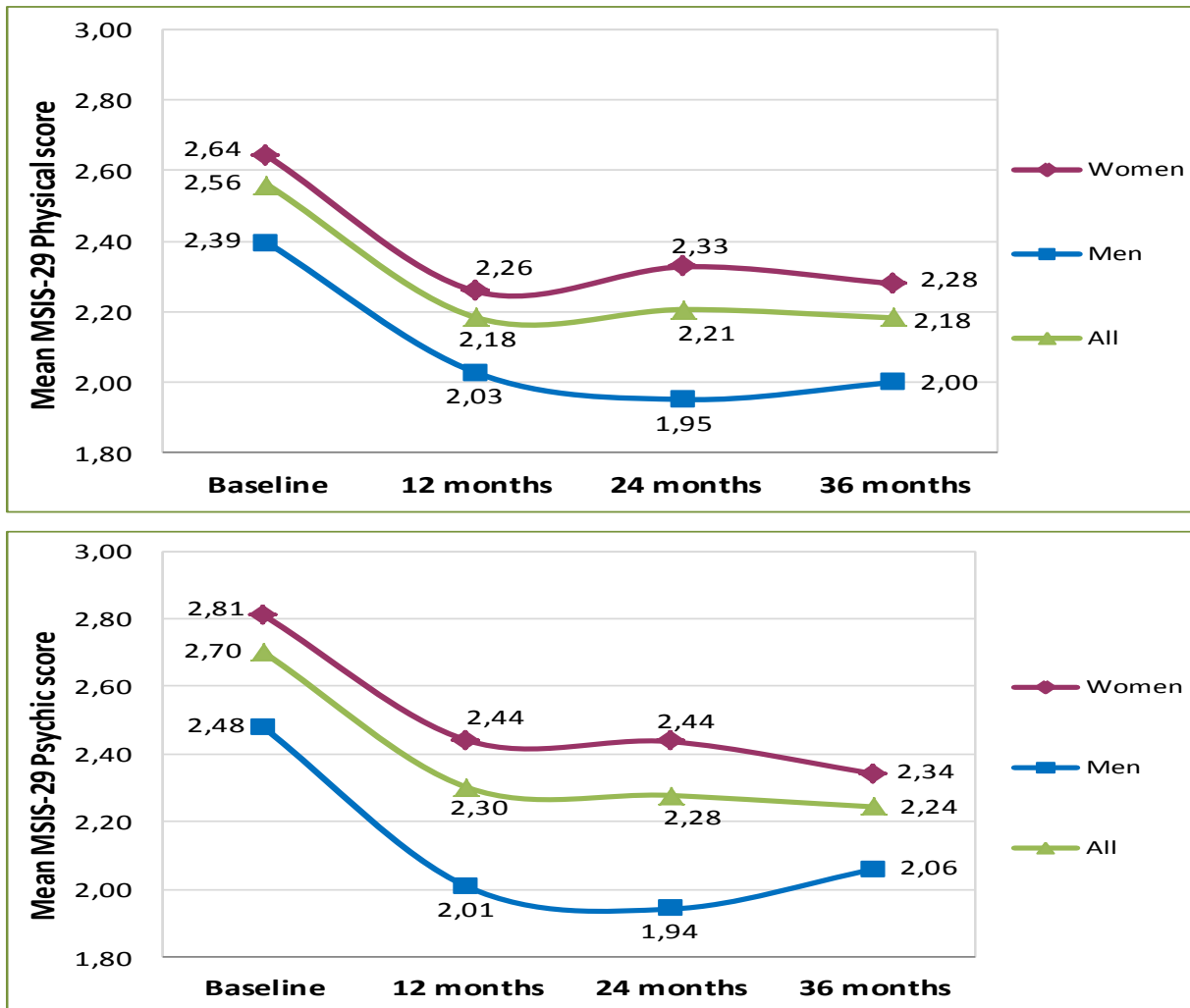


**Figur 14:** Funktionshinder enligt EDSS-skalan hos patienter behandlade med natalizumab (Tysabri®) visar en återhämtning under första behandlingsåret varefter en avflackning eller svag ökning noteras.

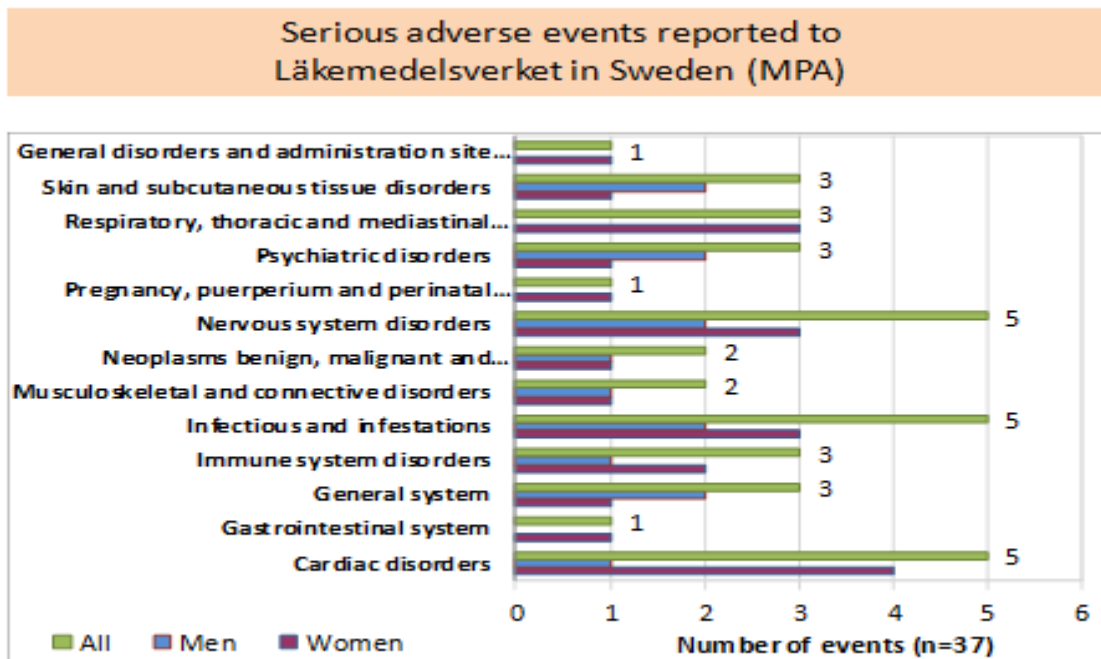


**Figur 15.** Funktionshinder vid MS enligt MSSS-skalan som erbjuder ett tidsnormerat värde för EDSS i relation till EDSS-utvecklingen efter olika tidpunkter i ett stort internationellt statistiskt material. Den fortsatta minskningen av MSSS avspeglar således att patienter på natalizumab (Tysabri®) erfar en fortsatt förbättring relativt det förväntade förloppet, vilket kan ses som en övertygande behandlingseffekt.

I SMSreg ingår en skattningsskala, MSIS-29 som grundas på en enkät om 29 frågor som berör både fysiska och psykiska aspekter av MS. Detta är en skala, som om den kom till allmän användning i den rutinmässiga vården skulle kunna fungera som en möjlig indikator på vårdens resultat. Som framgår av **Figur 16** framgår tydligt hur den självskattade livskvaliteten förbättras under behandlingen med Tysabri®. Det skall dock påpekas att risken för placeboeffekt är stor när det gäller en självskattad skala av detta slag.



**Figur 16.** Enkätbaserad skattningsskala MSIS-29 hos patienter behandlade med natalizumab, uppdelat is frågor rörande de fysiska (övre) och psykologiska (nedre) domänerna, visande på en förbättring och sedan stabilisering under behandling.



**Figur 17** visar de allvarliga biverkningar som rapporterats via SMSregs under uppföljningsprogrammet för Tysabri. Biverkningar rapporteras nu direkt on-line till Läkemedelsverket i samarbete med ARTIS.

Vi drar slutsatsen att såväl den prospektiva uppföljningen av Tysabri® som en tidigare (se Årsrapport 2009) retrospektiv analysen av mitoxantrone-behandling visar på SMSregs värde vad gäller just uppföljning av bromsmedicinering vid MS.

## 9. Måluppfyllelse

Vi har sedan flera år en god spridning i landet med alla viktigare enheter anslutna och alltmer data vilket möjliggör nya resultat. En stor utmaning är att öka datatätheten i registret ytterligare. Ett antal förändringar avseende obligatoriska uppgifter i samband med registrering av besöksdata kommer att avsevärt öka datatätheten för flera av de centrala parametrar som kommer att kunna utgöra resultatmätt, framförallt skov, magnetkameraundersökningar och konvertering till progressivt förlopp. Parallellt har vi redan börjat generera resultatdata vilket är glädjande. De regionala skillnaderna avseende frekvensen patienter som får förlopps-modifierande behandling minskar men kvarstår till viss del och märks tydligast vid relativt nyintroducerade behandlingar. Huruvida SMSreg har bidragit till



att minska skillnader kan vi inte veta men det skulle stämma med den ökade uniformiteten i MS-sjukvården som vi eftersträvar och hoppas blir en effekt av registret. IMSE har visat att vi på nationell nivå kan implementera en ny behandling och samtidigt monitorera denna process vilket ökar sannolikheten för stringent användande av ny terapi. Vi har iakttagit en betydande spridning av Tysabri®-behandlingen över landet men att stora centra dominerar, vilket kan vara naturligt. Sedan september 2011 har vi tillgång till en ny registrerad behandling, denna gång i tablettform, Fingolimod (Gilenya<sup>R</sup>) som vi kommer att följa upp på samma noggranna vis som vi gjort med natalizumab.

Utvecklingen följs noggrant. En fortsatt konsekvent drift och spridning av registret förväntas bli av stor betydelse, då vi redan om ett eller två år står inför en ny generation förloppsmodifierande mediciner vid MS, vilket kräver en ökad diagnostisk stringens och ytterligare mer konsekvent uppföljning för att kvalitetssäkra och utvärdera.

## 10. Publikationer

### 2011

Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Hillert J, Kockum I, Olsson T\*, Alfredsson L\*. Smoking and two HLA genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. Brain 2011, 134, 653-664 \* equal contribution.

Piehl F, Holmen C, Hillert J, Olsson T. Swedish natalizumab (Tysabri) surveillance study. Neurol Sci. 2011 Jan;31 Suppl 3:289-93

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011 Aug 10;476(7359):214-9

Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, Sundström P, Dahle C, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Norgren N, Rosengren L, Svenningsson A, Lycke J. Axonal



damage in multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab treatment. *Annals of Neurology*, 2011, 69, 83-89.

Björkhem I, Lövgren-Sandblom A, Piehl F, Khademi M, Pettersson H, Leoni V, Olsson T, Diczfaluzy U. High levels of 15-oxygenated steroids in circulation of patients with multiple sclerosis. Facts or fiction. *J Lipid Res*. 2011;52:170-4.

Khademi M, Kockum I, Andersson ML, Iacobaeus E, Brundin L, Sellebjerg F, Hillert J, Piehl F, Olsson T. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler*. 2011,17, 335-343.

Börnsen L, Khademi M, Olsson T, Sørensen PS, Sellebjerg F. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011, 17, 32-42.

Holmen C, Piehl F, Hillert J, Fogdell-Hahn A, Lundqvist M, Karlberg E, Nilsson P, Dahle C, Feltelius N, Svenningsson A, Lycke J, Olsson T. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* jan2011 (ahead of print).

Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson S, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L#. Sun light is associated with decreased MS risk: no interaction with HLA-DRB1\*15, submitted.

Sundqvist E, Sundström P, Linden M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, Alfredsson L#, Kockum I#, Olsson T #, EBV, infectious mononucleosis and Multiple Sclerosis: association with disease and interaction with HLA. *Genes and Immunity*, 2011 Jul 21. doi: 10.1038/gene.2011.42. [Epub ahead of print]# equal contribution.

Lindén M, Nohra R, Sundqvist E, Khademi M, Hillert J, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I. No evidence of IL21 association with multiple sclerosis in a Swedish



population. *Tissue Antigens*. 2011 Jul 8. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01734.x.  
[Epub ahead of print]

Søndergaard HB, Sellebjerg F, Hillert J, Olsson T, Kockum I, Lindén M, Mero IL, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, Christensen JR, Börnsen L, Sørensen PS, Oturai AB. Alterations in KLRB1 gene expression and a Scandinavian multiple sclerosis association study of the KLRB1 SNP rs4763655. *Eur J Hum Genet*. 2011 May 25.  
[Epub ahead of print]

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704

Iacobaeus E, Amoudruz P, Ström M, Khademi M, Brundin L, Hillert J, Kockum I, Malmström V, Olsson T, Tham E, Piehl F. The expression of VEGF-A is down regulated in peripheral blood mononuclear cells of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011 May 6;6(5):e19138.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. The genetic association of variants in CD6, TNFRSF1A and IRF8 to multiple sclerosis: a multicenter case-control study *PLoS One*. 2011 Apr 28;6(4):e18813.

Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T#, Alfredsson L#. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Jul;17(7):788-93.#equal contribution.

Hedström, AK, Åkerstedt T, Olsson T#, Alfredsson L# Shift work at young age is associated with increased risk for Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, in press, #equal contribution.

Roshanifefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T, Montgomery SM. *Eur J Neurol*. 2011 Apr;18(4):667-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03147.x.



Appendicectomy and multiple sclerosis risk.

Virpi Leppä et al. The Genetic Association of Variants in CD6, TNFRSF1A and IRF8 to Multiple Sclerosis: a Multicenter Case-Control Study The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (PLoS One. 2011 Apr 28;6(4):e18813)

Ahlgren C, Odén A, Lycke J. A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden  
Submitterad till Mult Scler J 2011-08-24

Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. Mult Scler. 2011 Aug;17(8):901-8. Epub 2011 Apr 1.

## **2010**

Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J.  
Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis.  
*Fertil Steril* 2010 Aug 27 Epub ahead of print

Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J.  
Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes.  
*Eur J Contracept Reprod health Care* 2009; 14(5):365-70.

Rangsjö, Johansson, Ahlin, Landtblom, Österberg.  
Att använda SMSreg för riktad lokal analys av användningen av bromsmediciner (Lasarettet i Motala). Utsökning av par med hög EDSS och 0 skov under 2 år som underlag för seponering av dyrbara immunomodulerande bromsmediciner.  
*Accepterat abstract Kvalitetsregisterdagarna i Örebro 12-14 Okt 2010.*

Burman J, Raininko R, Fagius J.



Bilateral and recurrent opticneuritis in multiple sclerosis.

*Acta Neurol Scand, published on-line June 2010*

Lundkvist M, Greiner E, Hillert J, Fogdell-Hahn A.

Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid are less likely to develop neutralizing antibodies against interferon beta.

*Accepted in Multiple Sclerosis 2010*

Karlberg E, Lundkvist M, Jungedal R, Hillert J, Fogdell-Hahn A.

Formation of anti-natalizumab antibodies in natalizumab-treated multiple sclerosis patients.

*Abstract, SSI Tallinn, Estonia, 2010, ECTRIMS Gothenburg 2010*

Jungedal R, Lundkvist M, Karlberg E, Hillert J, Fogdell-Hahn A.

Neutralizing Antibodies against IFN $\beta$  – An Update from 2009.

*Abstract, SSI Tallinn, Estonia, 2010, ECTRIMS Gothenburg 2010*

Lundkvist M, Hillert J, Fogdell-Hahn A.

Development of Neutralizing Antibodies against Interferon Beta does not Increase the Risk of Developing Antibodies against Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis.

*Abstract, SSI Tallinn, Estonia, 2010, ECTRIMS Gothenburg 2010*

Holmén C, Piehl F, Hillert J, Olsson T.

The “Immunomodulation and Multiple Sclerosis Epidemiology” (IMSE) study; A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study focused on long-term safety and efficacy of natalizumab (Tysabri).

*Abstract, ECTRIMS Gothenburg 2010*

Kai-Larsen K, Nordin N, Hedström A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L.

EIMS; an epidemiologic investigation of risk factors for multiple sclerosis.

*Abstract, ECTRIMS Gothenburg 2010*



Lycke K, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J.

From patient registry to Biobank - high participation in a nationwide survey of genes and environment in multiple sclerosis (GEMS study).

*Abstract, ECTRIMS Gothenburg 2010*

Salzer J, Svenningsson A, Sundström P

Season of Birth and Multiple Sclerosis in Sweden.

*Acta Neurol Scand. 2010 Jul;122(1):70-3.*

Salzer J, Svenningsson A, Sundström P.

Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis.

*Mult Scler. 2010 Mar;16(3):287-92.*

Martola J, Bergström J, Fredrikson S, Stawiarz L, Hillert J, Zhang Y, Flodmark O, Lilja A, Ekblom A, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M

A longitudinal observational study of brain atrophy rate reflecting four decades of multiple sclerosis: a comparison of serial 1 D, 2 D and volumetric measurements from MRI-images.

*Neuroradiology. 2010 Feb;52(2):109-17*

Carolina Havervall, Södertörns högskola/Institutionen för livsvetenskaper,

CXCL13: A Prognostic Marker in Multiple Sclerosis,

*Kandidatuppsats i biovetenskap på Karolinska Institutet 2010, handledare Fredrik Piehl*

## **2009**

Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009 Sep 1;73(9):696-701.



Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergstrom J, Flodmark O, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M. One-Dimensional-Ratio Measures of Atrophy Progression in Multiple Sclerosis as Evaluated by Longitudinal Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiol.* 2009 Jul 28:1-9.

Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009 Mar 31;72(13):1170-7.

Holmén C, Piehl F, Hillert J, Olsson T. The “Immunomodulation and Multiple Sclerosis Epidemiology” (IMSE) study; A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study focused on long-term safety and efficacy of natalizumab (Tysabri). *Abstract, ECTRIMS in Düsseldorf 2009*

Eva J. Greiner, Jan Hillert and the Swedish MS Registry. Effects of mitoxantrone treatment on different multiple sclerosis courses as documented in the Swedish multiple sclerosis registry. *Abstract, ECTRIMS in Düsseldorf 2009*

Lundkvist M, Fogdell-Hahn A, Hillert J. Multiple sclerosis patients lacking antibodies in cerebrospinal fluid are less likely to develop neutralizing antibodies against interferon-beta.” publiceras i ett supplement till tidskriften *Abstract ECTRIMS 2009*, publiceras i ett supplement till tidskriften *Multiple Sclerosis september 2009*

## **2008**

Thangarajh M, Gomez-Rial J, Hedström AK, Hillert J, Alvarez-Cermeño JC, Masterman T, Villar LM . Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Nov;14(9):1208-13.

Flensner G, Ek AC, Landtblom AM, Söderhamn O. Fatigue in relation to perceived health: people with multiple sclerosis compared with people in the general population. *Scand J Caring Sci.* 2008 Sep;22(3):391-400.



Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the Cost-Effectiveness of a New Treatment for MS (natalizumab) compared to Current Standard Practice in Sweden (An indirect comparison of a clinical trial with natalizumab with data from the Swedish MS Registry) *Multiple Sclerosis*, 2008 Jun;14(5):679-9

Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M. Rate of ventricular enlargement in multiple sclerosis: a nine-year multiple resonance imaging follow-up study. *Acta Radiologica*, 2008 Jun;49(5):570-9

Karin Eliaeson, IVL, Marcus Liljeberg, IVL, Anders Björk, IVL, Ingrid Kockum, KI, Alasdair Skelton, SU, Eva-Jirner Lindström, SGU. Relationships of geochemistry and multiple sclerosis *IVL Svenska Miljöinstitutets rapport, B1824 December 2008*

Rikard Carlsson, apoteksstuderande, examensarbete: Evaluation of the first year of natalizumab treatment of MS: a retrospective study at the MS Center, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg. *Master Thesis in Pharmacy 2008, handledare Jan Lycke*

Kristina Yilmaz, apoteksstuderande, examensarbete: Multiple sclerosis treatment with mitoxantrone: A retrospective study of patient selection, efficacy, and safety at the Department of Neurology, Sahlgrenska University Hospital. *Master Thesis in Pharmacy 2008, handledare Jan Lycke*

Jenny Silversparre, apoteksstuderande, examensarbete: Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: a retrospective study of the risk to develop neutralizing antibodies.  
*Master Thesis in Pharmacy 2008, handledare Jan Lycke*

**2007**



Tedeholm H, Skoog B, Hillert J, Runmarker B, Stawiarz L, Andersen O.

Att optimera historiska kontroller. Utvärdering av långtidseffekter av MS-behandling med "virtual placebo". En studie av MS naturalförlopp. *Läkartidningen*. 2007 May 30-Jun 3;104(22):1684-8

Smestad C, Brynedal B, Jonasdottir G, Lorentzen AR, Masterman T, Akesson E, Spurkland A, Lie BA, Palmgren J, Celius EG, Hillert J, Harbo HF. The impact of HLA-A and -DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients.

*Eur J Neurol*. 2007 Aug;14(8):835-40.

Lundmark F, Salter H, Hillert J. An association study of two functional promotor polymorphisms in the myeloperoxidase (MPO) gene in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Jul;13(6):697-700

Nilsagård Y, Fedeli C, Gunnarsson L-G, Denison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with Multiple Sclerosis.

Reproducibility, correlations, and smallest percentage to detect genuine change.

*Physiotherapy Research International* 2007;12(2): 105-114.

Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, Kristoffersen-Wiberg M. Progression of non-age related callosal brain atrophy in multiple sclerosis.

A nine years longitudinal MRI study representing four decades of disease development, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr; 78(4):375-80.

Nilsagård Y, Gunnarsson L-G, Deinsion E. Self-perceived limitations of gait in

persons with Multiple Sclerosis. *Advances in Physiotherapy* 2007; 9(3):136-143.

## **2006**

Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: Clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology*



(2006) 67:1062-4.

Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas*. 2006 May 20;54(2):149-53.

Nilsagård Y, Denison E, Gunnarsson L-G. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis - a randomized trial. *Disability and Rehabilitation* 2006;1(4):225-233.

## **2005**

Flensner G., Ek A-C., Söderhamn O. Reliability and validity of the Swedish version of the Fatigue Impact scale (FIS). *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 2005, 12: 170-180.

Flensner G. Fatigue in individuals with Multiple Sclerosis. Lived experiences and perceived impact in daily life. *Linköping University, Medical Dissertation No 917, Department of Medicine and Care, Division of Nursing Science, Faculty of Health Sciences, Linköping University, 2005.*

En beskrivning av SMS-registret finns i den nya upplagan av "Multipel skleros - Metodpärm" som tryckts i en första upplaga på ett par hundra exemplar och som nu 2005 finns tillgänglig på Svenska MS-Sällskapets hemsida.

## **2004**

Landtblom AM, Flensner G, Callander M, Stawiarz L. The Swedish MS registry points out an important clinical problem: physical and psychological fatigue is a main symptom in multiple sclerosis. *Läkartidningen*. 2004 Oct 28; 101(44):3456-7.

Inger Boström, sjuksköterska, Kristinehamn, "Är Värmland ett högriskområde för multipel skleros?". *Magisterarbete som lagts fram 20 Sept. 2004, Nordiska Vårdhögskolan, Göteborg.Handledare AM Landtblom, Max Petzold.*



Khademi M, Illes Z, Gielen AW, Marta M, Takazawa N, Baecher-Allan C, Brundin L, Hannerz J, Martin C, Harris RA, Hafler DA, Kuchroo VK, Olsson T, Piehl F, Wallstrom E.

T Cell Ig- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) and TIM-1 molecules are differentially expressed on human Th1 and Th2 cells and in cerebrospinal fluid-derived mononuclear cells in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2004 Jun 1;172(11):7169-76.

Guggenmos J, Schubart AS, Ogg S, Andersson M, Olsson T, Mather IH, Linington C. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2004 Jan 1;172(1):661-8.

### **2003**

Data ur SMS-registret diskuterades i två debattartiklar i läkartidningen våren 2003 av Jan Fagius respektive Jan Hillert. "Sjukdomsmodifierande behandling mot MS - framsteg med komplikationer" (jämte) Replik: "Problemet är underbehandlingen!" av Jan Hillert (deb) 2003 nr 13 sid 1164-8.

Maria Turesson, med. kand., uppsats "Evidens-baserad Interferon-behandling i teori och praktik". Redovisades den 2/6 2003 (SMS-registret var delvis använt för att undersöka hur neurolog mottagning i Lund följer Läkemedelsverkets rekommendationer för interferon-behandling).

Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients.

*Scand J Immunol.* 2003 May;57(5):493-7.

Danilov AI, Andersson M, Bavand N, Wiklund NP, Olsson T, Brundin L. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis.

*J Neuroimmunol.* 2003 Mar; 136(1-2):112-8.