



# Årsrapport

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



**September 2007- augusti 2008**

---



## 1. Bakgrund och syfte

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 debutåldern är 26-28 år. Förloppet vid MS varierar men i de allra flesta fall 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 ca 500 miljoner kostnader för förloppsmodifierande mediciner, främst betainterferon, glatirameracetat, och natalizumab. MS-vården i Sverige har, sannolikt till följd av tidigare avsaknad av effektiv kausal terapi, 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.

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 ger incitament för en mer enhetlig utbyggnad av MS-vården. Förloppsmodifierande behandling vid MS är dyr, inte optimalt 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 behandlingspriciper etableras. Natalizumab och betainterferon, och i någon mån glatirameracetat, har en rejält skyddande effekt avseende nya MS-lesioner i magnetkameraundersökning 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 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 SMS-registret 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 publicerades i *Läkartidningen* 2007 och talar för att betainterferon och glatirameracetat verkligen begränsar utvecklingen av funktionshinder på längre sikt, kanske upp till 10 år (Tedenholm et al, 2007).

Sverige hör till de länder i världen som har den högsta frekvensen nyinsjuknande i MS och den högsta andelen MS-sjuka, uppskattningsvis 13.000 personer. Uppskattningsvis insjuknar minst 5 personer per 100 000 invånare och år vilket motsvarar en prevalens om åtminstone 125 MS-sjuka per 100 000 invånare (Sundström P, Nyström L, Forsgren L. *Acta Neurol Scand.* 2001 Apr;103(4):214-8). 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 4 100 svenskar med



förloppsmodifierande behandling (betainterferon, glatirameracetat och natalizumab) mot MS, vilket torde motsvara över 500 miljoner kronor. Förskrivare finns på de flesta neurologmottagningar men även på somliga medicinkliniker i orter där neurolog saknas.

Antalet behandlade MS-patienter har stadigt ökat sedan dessa behandlingar började etableras i mitten av 1990-talet. Samtidigt sker en utjämning genom högre behandlingsbenägenhet i andra delar av landet.

Svenska MS-registrets (SMSreg) syfte är:

- Att samla utvald information om samtliga i Sverige boende personer med MS
- Att bidra till att MS-vården i Sverige har en jämn fördelning med hög kvalitet
- Att tillförsäkra att gängse behandlingsindikationer/kriterier vid behandling av MS efterlevs
- Att kortsiktigt utvärdera effekten av symtomatisk och kausal, förloppsmodifierande behandling på MS-patienters kliniska tillstånd och livskvalitet
- Att långsiktigt utvärdera effekten av moderna förloppsmodifierande mediciner (f.n. betainterferon och glatirameracetat) på sjukdomsförloppet vid MS
- Att skapa en bas för epidemiologiska studier på en nationell nivå
- Att möjliggöra samarbete med planerade och framtida internationella projekt genom att använda internationellt accepterade definitioner vilket tillåter global belysning av dessa frågor vid MS.

SMSreg är avsett som ett stöd för det **patientrelaterade arbetet** men gör det också möjligt att lokalt sköta såväl **kvalitetskontroll** som **verksamhetsuppföljning**. Bristerna hos de allmänt förekommande skalorna för global värdering av tillståndet vid MS har lyfts fram på senare år. Ett europeiskt samarbete pågår för att definiera en mer heltäckande och mer rättvisande skattning av symtomen vid MS. Detta skulle göra det möjligt att på ett bättre sätt följa upp även symtomlindrande behandling och exempelvis rehabiliteringseffekter. Därmed skulle således den vård som patienter med MS får kunna kvalitetssäkras på ett effektivt sätt, vilket ökar incitamentet för övergripande register, exempelvis på nationell nivå. Ett delmål i detta arbete är en skattningsskala baserad på självrapporterade enkätuppgifter kallad MSIS-29 (multiple sclerosis impact scale-29) som är implementerad i SMSreg.

I Danmark finns ett rikstäckande MS-register sedan 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 gör det möjligt att lokalt sköta såväl kvalitetskontroll som verksamhetsuppföljning. SMSreg byggde därför på att deltagande centra använder lokalt använda IDMS. Sedan 5 år har allt arbete med IDMS lagts över på Internet och IDMS har på så vis smält samman med det web-baserade 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. Vid ett konstituerande möte 031128 grundades Svenska MS-Sällskapet (SMSS) på initiativ från SMSreg styrgrupp. Härefter har SMS styrgrupp utsetts av SMSS styrelse och SMS har kommit att fungera som en av SMSS arbetsgrupper.

## 2. Deltagande enheter:

Vi skiljer på **Centra**, enheter bestående av en eller flera kliniker, som registrerar gemensamt men där kliniktillhörighet 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 1 visar deltagande centra och kliniker.

Tabell 1.

Centrum / Regionsklinik	Total	Centra N=42 (med gemensamt register)	Kliniker N=57
<b>Blekinge</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
Karlskrona	3		1
<b>Bollnäs</b>	<b>44</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Falun</b>	<b>192</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Gävle</b>	<b>175</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Göteborg</b>	<b>1247</b>	<b>5</b>	
Lundby	1		5
Läkarhuset	2		6
Mölndal	15		7
Sahlgrenska	1078		8
Östra	145		9
(blank)	6		
<b>Halmstad</b>	<b>94</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Helsingborg</b>	<b>156</b>	<b>7</b>	<b>11</b>
<b>Helsingborg Priv</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>12</b>
<b>Hudiksvall</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
<b>Jönköping</b>	<b>300</b>	<b>10</b>	
Eksjö	101		14
Jönköping	173		15
Värnamo	24		16
(blank)	2		
<b>Kalix</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>17</b>
<b>Kalmar</b>	<b>110</b>	<b>12</b>	<b>18</b>
<b>Karlskoga</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>19</b>
<b>Karlskrona</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>20</b>
<b>Kristianstad</b>	<b>117</b>	<b>15</b>	<b>21</b>
<b>Landskrona</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>22</b>
<b>Lund</b>	<b>588</b>	<b>17</b>	<b>23</b>
<b>Malmö</b>	<b>140</b>	<b>18</b>	<b>24</b>
<b>Mora</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>25</b>
<b>Norra Halland</b>	<b>106</b>	<b>20</b>	
Varberg	106		26



<b>Norrbottn</b>	<b>42</b>	<b>21</b>	<b>27</b>
<b>SKAS</b>	<b>28</b>	<b>22</b>	
Skövde	9		28
(blank)	19		
<b>Sollefteå</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>29</b>
<b>Stockholm</b>	<b>3035</b>	<b>24</b>	
Danderyd	302		30
Huddinge	1327		31
Odenplan	13		32
Solna	1372		33
StockholmPriv	1		34
(blank)	20		
<b>Sunderbyn</b>	<b>73</b>	<b>25</b>	<b>35</b>
<b>Sundsvall</b>	<b>107</b>	<b>26</b>	<b>36</b>
<b>SÅS</b>	<b>134</b>	<b>27</b>	
Borås	122		37
Skene	5		38
(blank)	7		
<b>Södermanland</b>	<b>185</b>	<b>28</b>	
Eskilstuna	180		39
(blank)	5		
<b>Trollhättan</b>	<b>22</b>	<b>29</b>	<b>40</b>
<b>Uddevalla</b>	<b>71</b>	<b>30</b>	<b>41</b>
<b>Umeå</b>	<b>455</b>	<b>31</b>	<b>42</b>
<b>Uppsala</b>	<b>487</b>	<b>32</b>	<b>43</b>
<b>Visby</b>	<b>76</b>	<b>33</b>	<b>44</b>
<b>Värmland</b>	<b>264</b>	<b>34</b>	
Karlstad	246		45
Kristinehamn	4		46
Säffle	5		47
(blank)	9		
<b>Västervik</b>	<b>54</b>	<b>35</b>	<b>48</b>
<b>Västerås</b>	<b>66</b>	<b>36</b>	<b>49</b>
<b>Växjö</b>	<b>146</b>	<b>37</b>	<b>50</b>
<b>Ängelholm</b>	<b>1</b>	<b>38</b>	<b>51</b>
<b>Örebro</b>	<b>318</b>	<b>39</b>	<b>52</b>
<b>Örnsköldsvik</b>	<b>7</b>	<b>40</b>	<b>53</b>
<b>Östergötland</b>	<b>691</b>	<b>41</b>	
Linköping	419		54
Motala	110		55
Norrköping	160		56
(blank)	2		
<b>Östersund</b>	<b>102</b>	<b>42</b>	<b>57</b>
<b>Övriga</b>	<b>87</b>		
<b>(blank)</b>	<b>1</b>		
<b>Grand Total</b>	<b>9827</b>	<b>42</b>	<b>57</b>

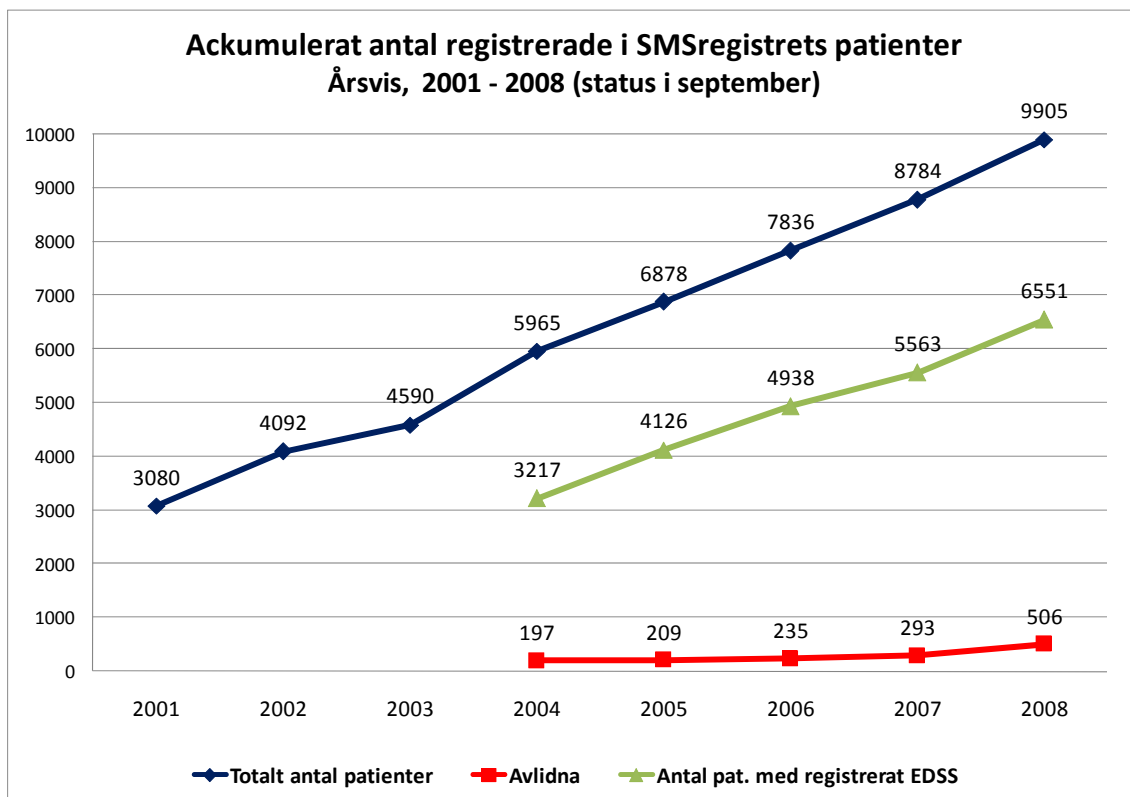


### 3. Täckning:

Vi är sedan flera år 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 delmål 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 nu vad vi siktar på. Det kommer dock att kräva ytterligare nya ansträngningar.

Till dags dato har vi information om 9 905 patienter med MS eller misstänkt MS i registret. Av dessa är 506 avlidna och 218 exkluderade av annan orsak, oftast p g a utflyttning. Nio personer har avböjt deltagande i registret. Figur 1 visar utvecklingen av antalet registrerade patienter från 2001-2008. Som synes är ökningstakten stadig trots att vi närmar oss en full täckning. Därtill har vi information om funktionshinder p g a MS-sjukdomen (EDSS skattning) hos en ökande andel av patienterna, idag 66% mot 54% 2004, trots ökningen av antalet patienter.



Figur 1. Totala antalet registrerade patienter i SMSreg sedan år 2001.



Tabell 2

No	Centrum	Antal pat.	Avlidna	Besök	Terapi	Skov	MR	LP/CSF	QOL	Användare
1	Stockholm	3071	257	13711	4310	2395	3123	1694	2202	78
2	Göteborg	1262	55	2654	1145	611	32	452	770	21
3	Östergötland	692	86	2173	684	597	270	360	183	24
4	Lund	589	18	2979	1171	709	106	466	317	10
5	Uppsala	495	17	5757	434	2438	629	463	15	12
6	Umeå	455	18	1276	455	305	59	6	144	11
7	Örebro	319	16	1214	276	170	11	8	75	10
8	Jönköping	301	3	811	340	241	42	33	63	17
9	Värmland	265	3	183	147	16	27	24	38	11
10	Falun	193		540	269	654	310	136	66	11
11	Södermanland	189	6	128	104	47	55	33	9	10
12	Gävle	176	1	347	174	84	35	23	16	6
13	Helsingborg	156	2	295	178	75	47	6	119	7
14	Växjö	146	3	11	61	3	0	1	0	7
15	Malmö	141	2	512	153	79	14	29	64	8
16	SÅS	136	3	207	179	9	7	6	2	8
17	Kristianstad	118		429	171	162	202	137	0	6
18	Kalmar	110	3	22	97	9	7	1	19	4
19	Sundsvall	107		13	13	3	13	3	4	14
20	Norra Halland	106		701	117	24	21	13	20	7
21	Östersund	103	1	347	108	97	64	72	16	18
22	Halmstad	94		248	125	30	9	13	62	6
23	Visby	76		79	54	65	47	30	17	6
24	Sunderbyn	73		111	91	111	69	18	95	14
25	Uddevalla	71		9	31	14	1	0	2	3
26	Västerås	69		516	51	17	18	11	4	11
27	Västervik	54	1	215	57	35	39	35	0	3
28	Bollnäs	44		199	43	31	72	35	0	1
29	NorrbottnN	42		34	21	6	3	2	7	11
30	Helsingborg Priv	33		41	57	36	2	3	0	3
31	SKAS	29		21	18	1	17	12	0	6
32	Sollefteå	24		85	40	27	18	11	17	13
33	Mora	22		25	29	7	10	7	0	2
34	Trollhättan	22		60	17	2	1	2	71	4
35	Hudiksvall	13	1	6	6	0	1	1	0	1
36	Kalix	7		0	0	0	0	0	0	11
37	Örnsköldsvik	7		8	7	3	7	5	0	6
38	Blekinge	4		14	5	1	2	2	3	1
39	Landskrona	3	1	7	6	6	0	1	0	3
40	Karlskrona	1		1	1	0	0	0	0	2
41	Ängelholm	1		4	3	0	0	1	1	3
42	Karlskoga	1		1	0	0	0	1	0	1
43	Övriga	108	9	227	65	25	85	61	23	0
	Riket 2008	9 928	506	36 221	11 313	9 145	5 475	4 217	4 444	411
	Riket 2007	8 784	293	28 503	8 399	7 473	4 431	3 721	2 819	287
	Riket 2006	7 836	235	23 314	6 386	5 668	3 671	3 353	1 714	241
	Riket 2005	6 878	209	18 837	5 098	4 083	2 960	2 900	1 284	189
	Riket 2004	5 965	197	15 131	4 032	3 035	2 360	2 024	874	
	Riket 2003	4 590		10 795	2 902	2 079	1 670	1 185	453	
	Riket 2002	4 092		8 026	2 029	1 295	1 165	471	257	
	Riket 2001	3 080		3 774	1 333	198	441	387	57	

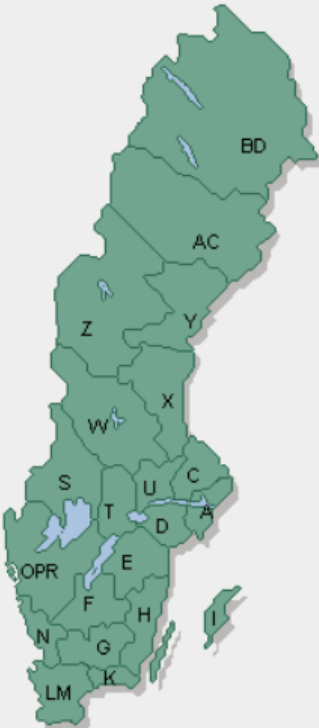


Även om hela landet är representerat i SMSreg så varierar fortfarande täckningsgraden vad gäller andelen registrerade patienter av det totala antalet patienter i varje län, vilket tydligt framgår av Figur 2 nedan.

<< Tillbaka \* ~Prev. = förväntat prevalenta fall (1,2 patienter på 1000 invånare)

Uppdaterad: 2008-09-20

Visa regionsunderlag genom att klicka på kartan



Kod	Område	Reg. pat.	~Prev.*	% tg
A	Stockholm	2762	2250	123
C	Uppland	470	350	134
D	Södermanland	180	300	60
E	Östergötland	605	500	121
F	Jönköping	298	400	75
G	Kronoberg	142	200	71
H	Kalmar	163	300	54
I	Gotland	75	70	107
K	Blekinge	2	200	1
LM	Skåne	1040	1400	74
N	Halland	198	350	57
OPR	Västra Götaland	1421	1800	79
S	Värmland	261	350	75
T	Örebro	301	350	86
U	Västmanland	88	300	29
W	Dalarna	215	350	61
X	Gävleborg	232	350	66
Y	Västernorrland	138	300	46
Z	Jämtland	102	150	68
AC	Västerbotten	438	300	146
BD	Norrbottnen	122	300	41
Alla	Riket	9253	10870	85

Figur 2. Antalet registrerade patienter per län i förhållande till antalet patienter i befolkningen, dvs täckningsgraden i %. Noteras bör att täckningsgraden är i relation till en förmodat jämn förekomst av MS i Sverige. Eftersom täckningsgraden överstiger 100% i flera län förmodar vi att vi underskattat prevalensen av MS i Sverige.

#### 4. Kvalitet och validitet

Validiteten 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 olika 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 90-talets mitt.



Varje enhet ska/kan göra en intern validering avseende läkarbedömda variabler som t.ex. MS förlopp, EDSS, duration of exacerbation genom genomgång av data som framgår tydligt på "Patient visit" eller andra sidor i SMS-systemet. Plötsliga avvikelser, t ex vad gäller en patients kliniska "score" liksom byte av terapi kontrolleras lokalt mot patientjournal. För att förbättra kvaliteten av SMS-registret har vi skapat återkopplingsrutiner. Deltagande enheter har möjlighet att ta del av fördefinierade rapporter, grafiska översikter av data lokalt och nationellt varvid avvikande värden kan identifieras.

## **5. Inrapportering**

SMS-Registret grundar sig på ett gemensamt format för lokala patientregister, kallat IDMS (Interactive Database for Multiple Sclerosis) och byggdes upp som lokala register baserade på samma mjukvara. IDMS var och är tämligen omfattande och innehåller ett antal moduler som sedan bidrar till SMS med utvalda data. Således registreras vårdhändelser, skattningsskalor och behandling fortlöpande i de sjukvårdsmässiga kontakterna. Valet av registrerade variabler kan därför skilja mellan de olika enheterna. Sedan 2004 arbetar samtliga enheter istället direkt i SMS gränssnitt nätet ([www.msreg.net](http://www.msreg.net)) som möjliggör direkt on-line-arbete varvid data samlas in kontinuerligt i samma databas.

## **6. Åtterrapporering**

Varje enhet sammanställer vid behov sina egna registerdata, fritt eller enligt predefinierade rapportformat. En årlig sammanställning av riksgemensamma data har hittills varit den kanske viktigaste återföringsmetoden och utförs i samband med denna ansökan om fortsatta medel. Årsrapport och verksamhetsberättelse skickas till de över 270 personer som deltar i registerarbetet.

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 någon gång per år och deltagande ger behörighet att exportera Excel-filer med hjälp av sökmotorn.

SMSreg innehåller dessutom ett antal möjligheter att skapa fördefinierade rapporter som kan baseras på den egna patienterna, klinikens patienter, centrets patienter eller rikets alla patienter. Hittills finns ett dussin sådana rapportmallar tillgängliga och listan kommer att utvidgas rejält under det närmaste året.

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

## **7. Resultat av analyser**

Vår gällande 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 datavaliditet (hur korrekta införda data är).
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*

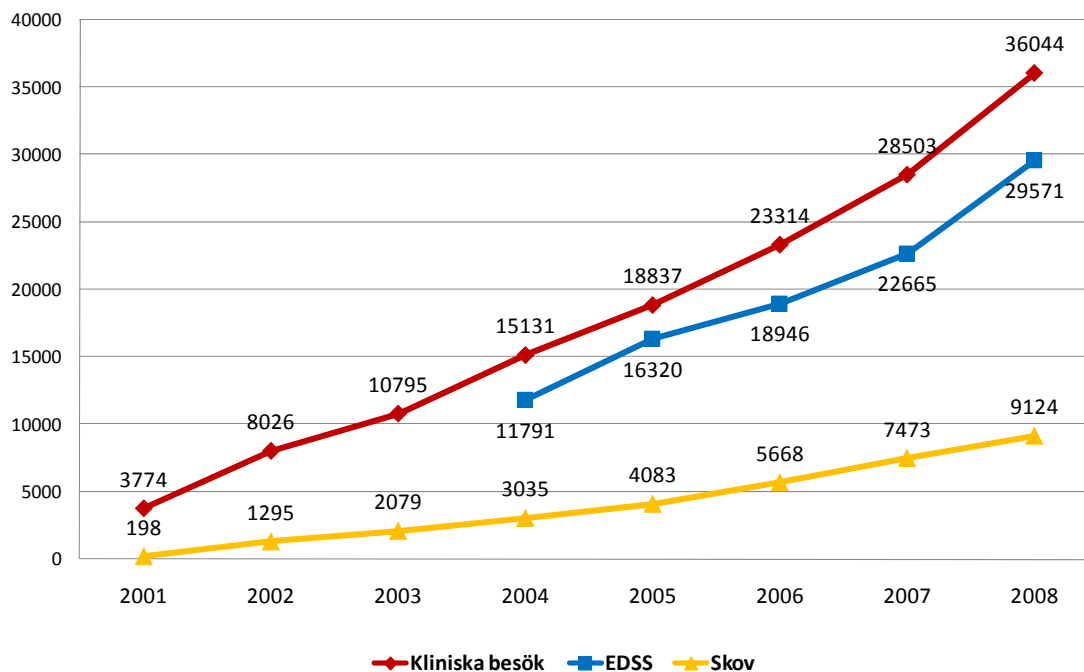
En springande punkt vid registrering av MS är att diagnostiken håller en hög klass. Här finns lyckligt vis två parametrar som kan avslöja om precisionen skulle vara bristfälligt. För varje patient rapporteras således i registret i samband med diagnossättandet huruvida patienterna uppvisa typiska fynd 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.

### *7.1.1 Processdata*

**7.1.1.1 Datatäthet:** Som visats 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 3 även andra parametrar som antalet besök, sjukdomsskov och EDSS-skattningar.



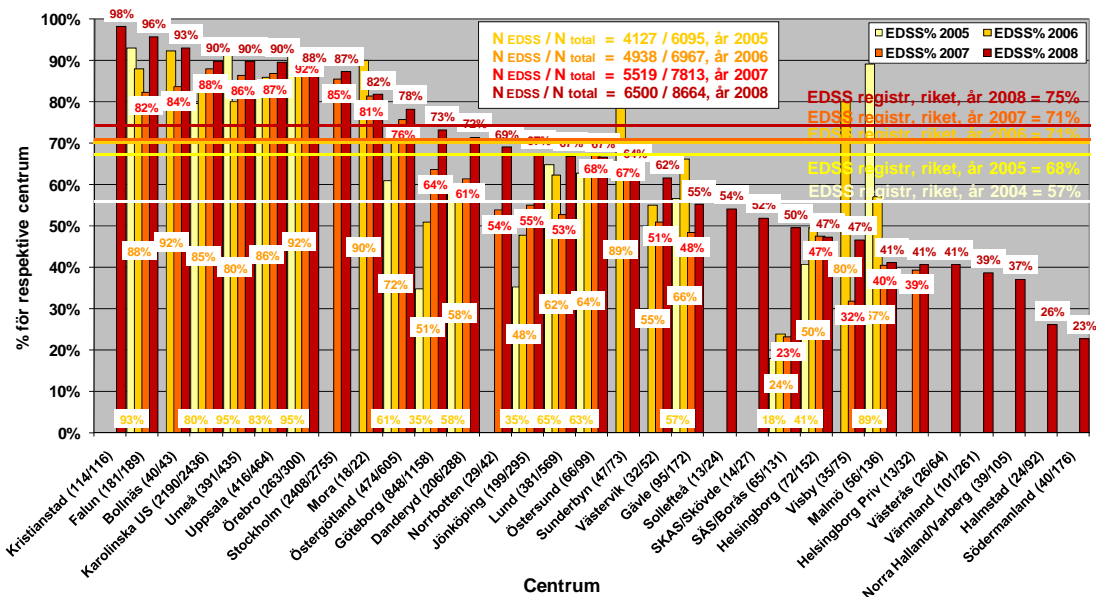
### Akkumulerat antal registrerade kliniska besök, EDSS och skov Årvis, 2001 - 2008 (status i september)



Figur 3. Ökningen av kliniska besök, funktionskattning enligt EDSS-skalan och MS-skov.

Som framgår av Figur 4 nedan varierar andelen patienter som EDSS-skattats mellan klinikerna från 23 till 98% med ett medelvärde på 75%. 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.

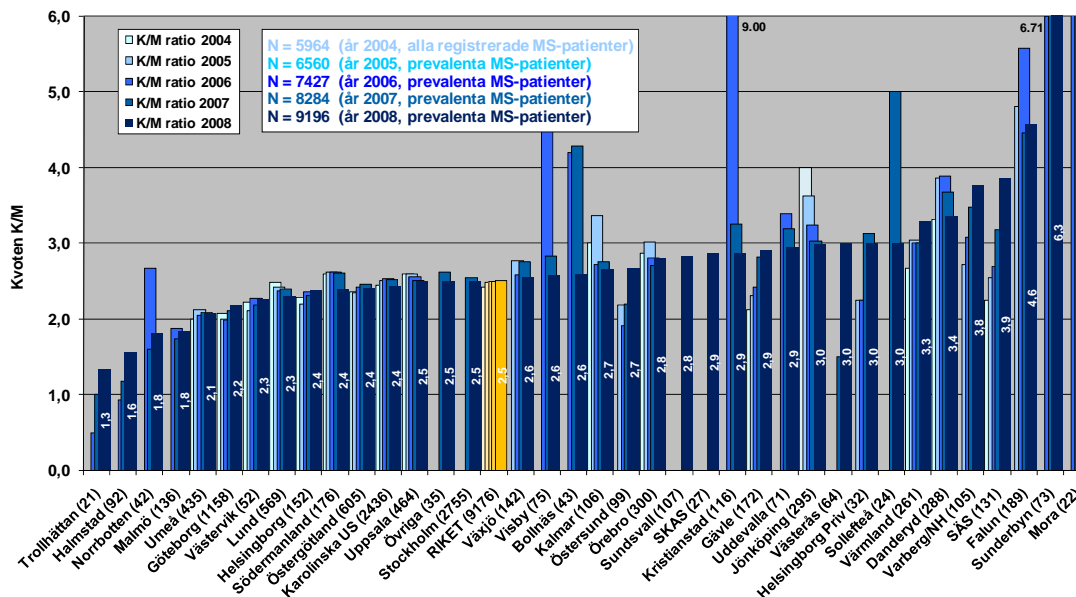
### Registrering av EDSS (%) September 2008



Figur 4. Frekvensen patienter i de olika enheterna för vilka uppgifter om funktion enligt EDSS-skalan registrerats. Som synes växlar datatätheten i oerhört men den genomsnittliga frekvensen patienter för vilka EDSS registrerats vid minst ett tillfälle är nu 75%.

**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 spridning av denna kvot mellan de deltagande enheterna (se Figur 5). Detta kan troligen inte förklaras med en verklig skillnad i populationen utan avspeglar troligare en ojämn tillgång till sjukvårdresurser. När vi gjorde samma analys för femte året i rad visar det sig mycket riktigt att ett par enheter fått mer förväntade värden medan andra visar en ökad 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

**Kvoten av antalet kvinnor/män bland prevalenta MS-patienter efter center**  
September 2008



Figur 5. Kvoten för antalet registrerade kvinnor/män i deltagande centra. Värderna i fördelningens ytterlägen kan misstänkas ha strukturella orsaker.

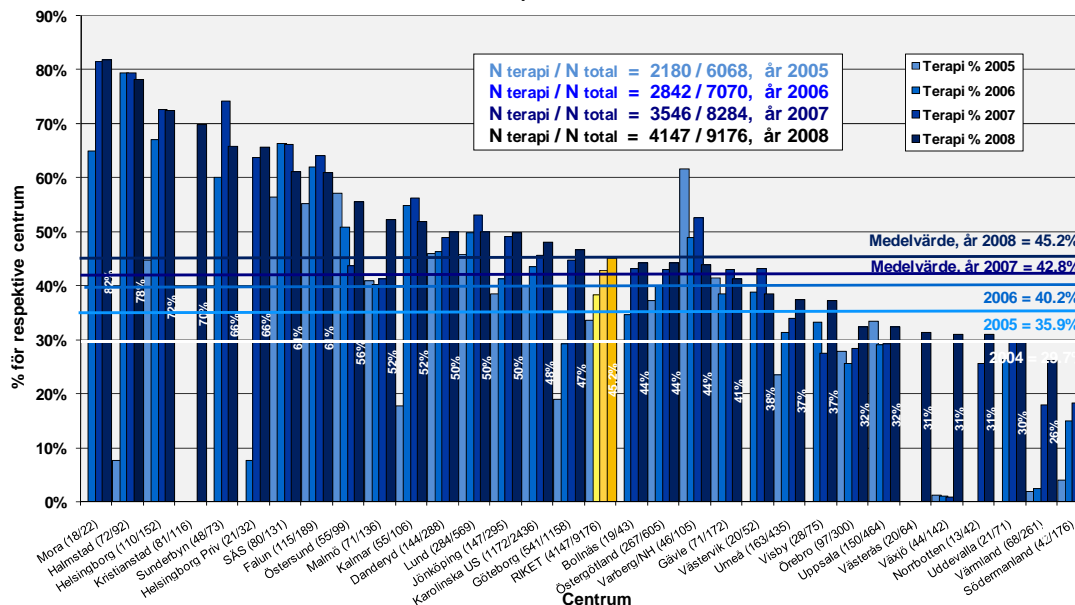
### 7.1.2 Resultatdata

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 Behandling över landet.** Mellan deltagande enheter varierar andelen registrerade patienter som har förloppsmodifierande behandling påfallande, från 81 % ner till 18 % med ett genomsnitt på 45,2 %, vilket framgår av Figur 6. De höga siffrorna härrör delvis från grupper som än så länge endast har ett litet antal av sina patienter registrerade och som prioriterar att inkludera de som behandlas, vilket är i enlighet med våra intentioner. En avspeglning av varierande behandlingstraditioner kan säkert också bidra till de skillnader som syns liksom en avspeglning av ett eftersatt behandlingsbehov i vissa fall.

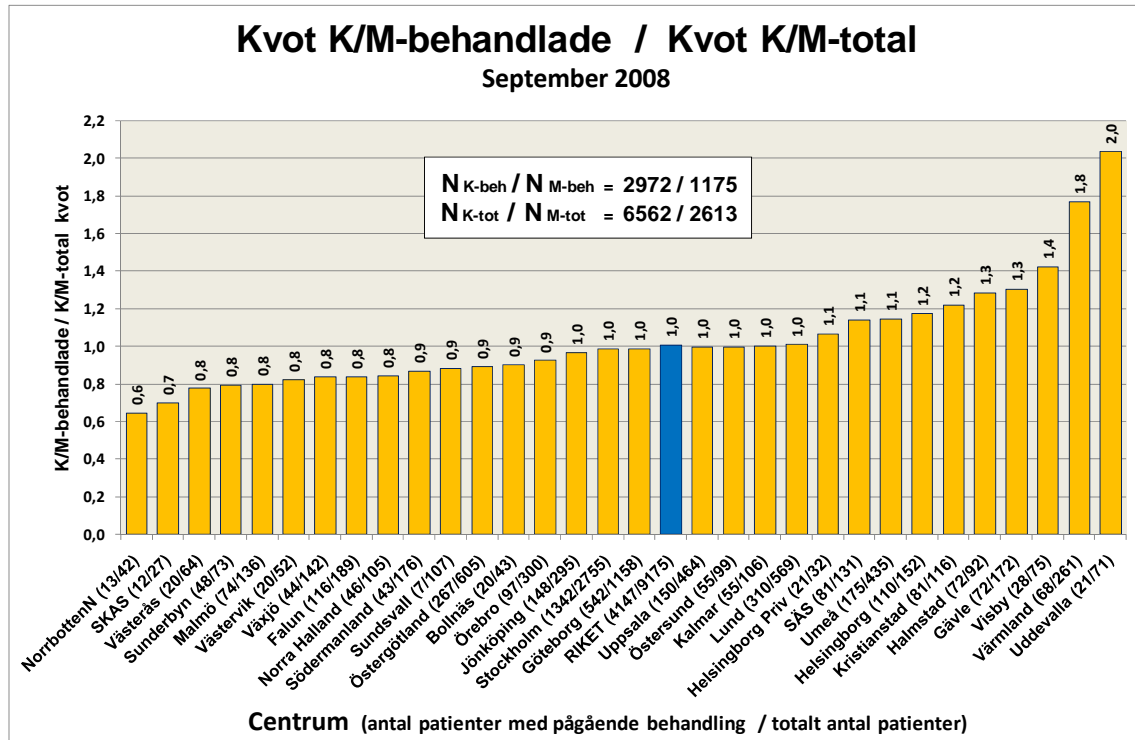
## Pågående immunomodulerande terapi (%)

September 2008



Figur 6. Andelen registrerade patienter som för närvarande erhåller förloppsmodifierande behandling (s.k. bromsmediciner) mot MS. En ökning av riksgenomsnittet har skett gradvis.

**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 7. Kvoten mellan behandlingsfrekvens för bromsmediciner 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. Detta redovisas nedan under **Kliniskt förbättringsarbete**.

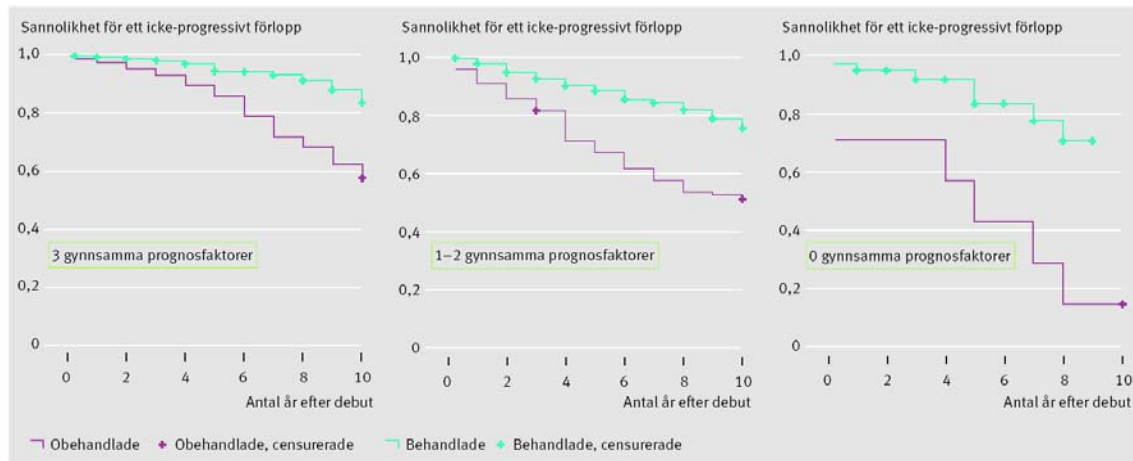
MS leder efter många år oftast till funktionshinder, men detta är en långsam process och våra verktyg att mäta progressen är bristfälliga. Detta gäller inte minst EDSS-skalan. Sålunda krävs känsligare verktyg för att kunna påvisa en behandlingseffekt i form av förbättrad patienthälsa. Vi har dock i MSIS29 nu ett verktyg som förefaller mer känsligt och därmed mer användbart för uppföljning av en behandlingseffekt. För förtä gången kan vi nu visa på en förbättring av våra patienter efter insättandet av bromsmedicin, 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 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 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 med nästa analys för publikation i en internationell tidskrift. Ett delresultat framgår av figur 7 nedan.



Figur 8. 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.

### 7.2.2. Har prevalensen av MS i Sverige 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 2 nedan visar prevalensen i de län som har bäst täckningsgrad. Vi har skäl att tro att prevalensen i exempelvis Stockholm 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.

Tabell 2.

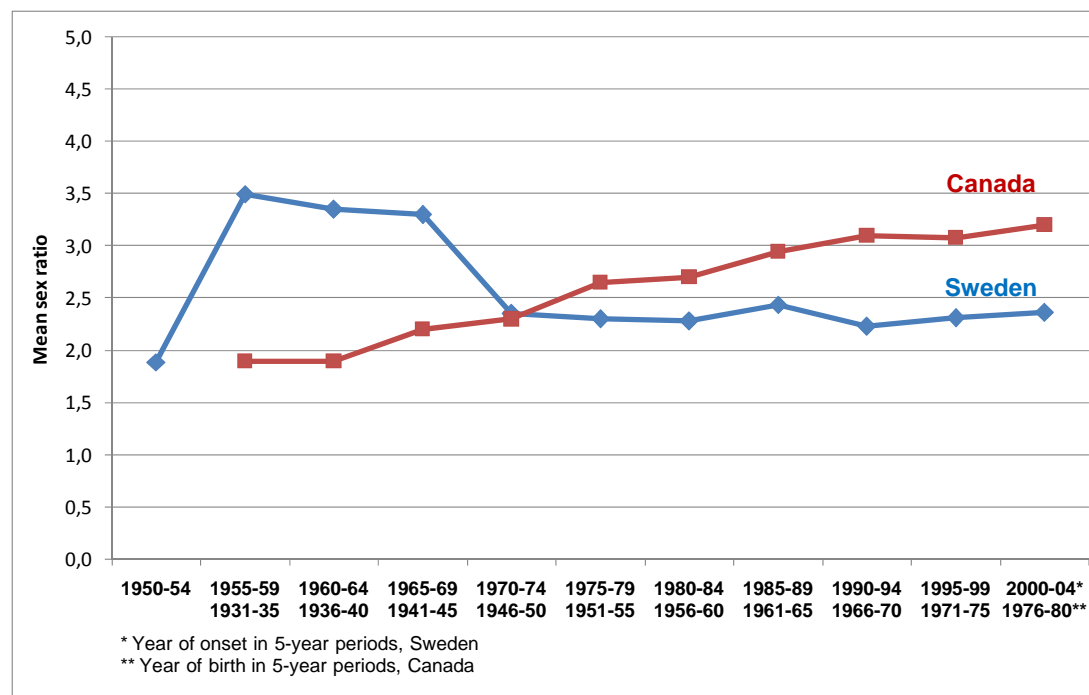
COUNTY	FEMALES		MALES		BOTH GENDERS	
	Prevalence*	95% CI	Prevalence*	95% CI	Prevalence*	95% CI
Stockholm	177.84	169.49 - 186.19	67.18	61.97 - 72.38	123.66	118.70 - 128.63
Uppland	160.53	141.01 - 180.06	73.45	60.06 - 86.84	117.86	105.94 - 129.78
Östergötland	176.62	158.47 - 194.77	80.09	67.86 - 92.31	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)

### 7.2.3. Har andelen kvinnor bland MS-patienterna ökat under senare decennier?

Från det Kanadensiska MS-registret rapporterades för ett år sedan att kvoten kvinnor/män bland prevalenta fall gradvis ökat och att de yngsta åldersgrupperna visar en kvot på över 3. Denna observation har nyligen bekräftats från det Danska MS-registret. En sådan ökning av MS bland kvinnor är ett indirekt bevis på en ökad förekomst av MS i befolkningen, vilket i sig är ett starkt belägg för förekomsten av omgivningsfaktorer som påverkar risken för MS.

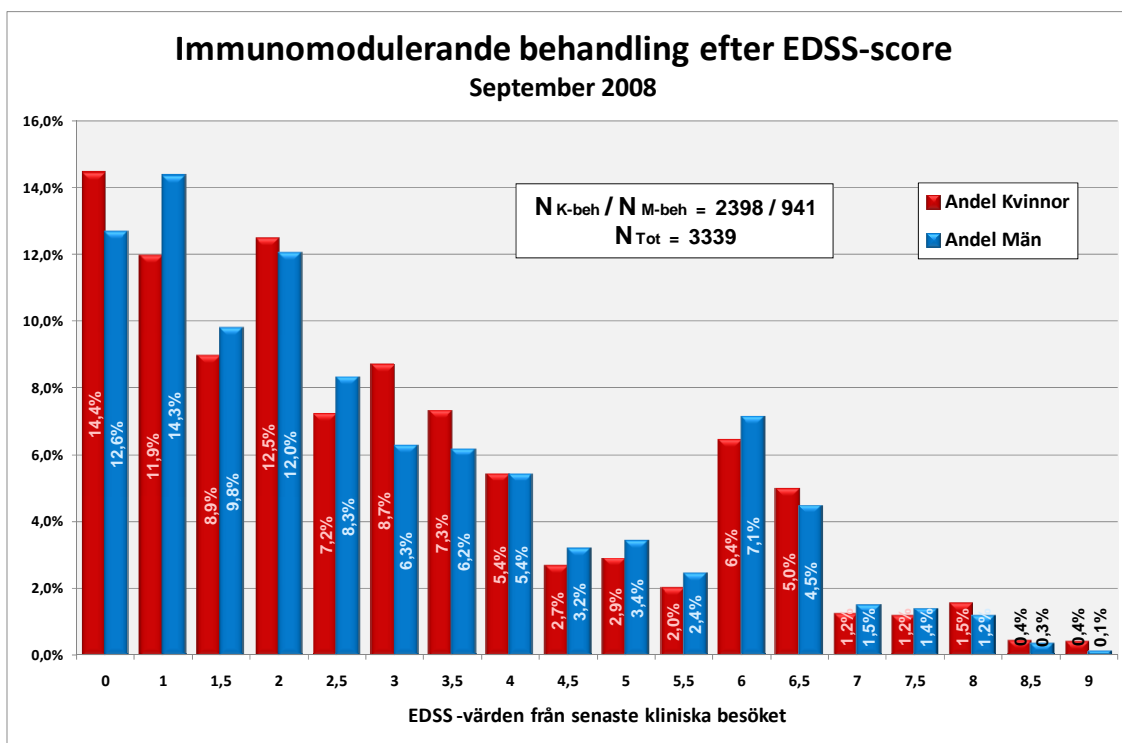
I SMSreg kan vi nu för första gången visa att en sådan utveckling inte ägt rum i Sverige, utan att kvoten är oförändrad, vilket illustreras i Figur 9.



Figur 9. Kvoten kvinnor/män hos svenskar med MS är oförändrad i kontrast till vad som tidigare rapporterats från Kanada.

## 8. Kliniskt förbättringsarbete

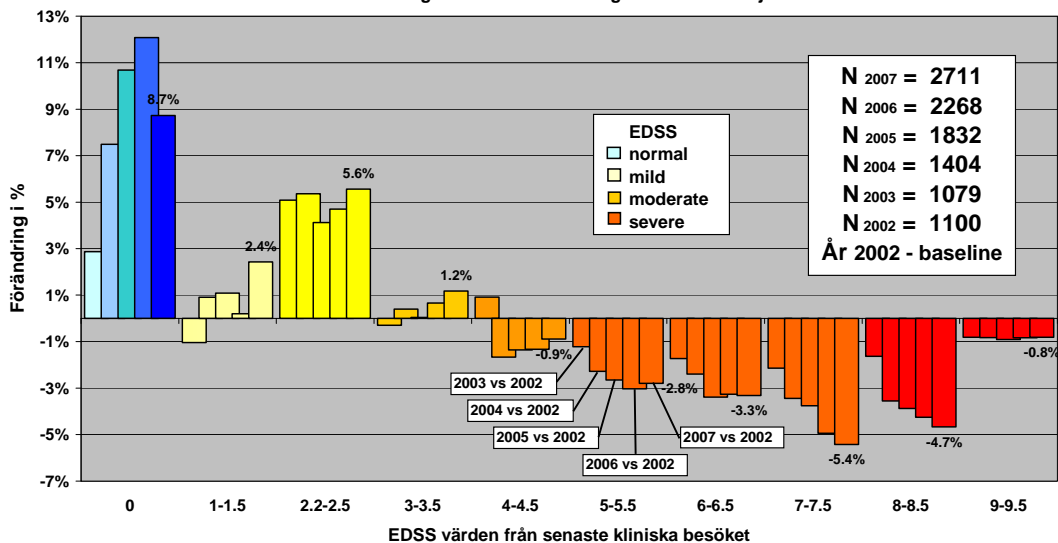
**8.1 Får rätt patienter tillgång till bromsmediciner vid MS:** En av de första målsättningarna har varit att tillgodose att patienter som behandlas med de nya och kostsamma förloppsmodifierande behandlingarna är de som bäst kan tänkas ha nytta av denna behandling. Sålunda bör behandlade patienter vara 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 handikapsgrad avspeglade sen sjukdom och troligen liten behandlingsvinst) minskade och den motsatta gruppen ökade. Under åren har vi funnit att denna positiva utveckling fortsatt ytterligare, detta samtidigt som antalet behandlade patienter i landet gradvis har ökat (se Figurerna 9 och 10). Vi antar att registreringen av behandlade patienter i SMS-registret har bidragit till denna utveckling.



Figur 10. Fördelningen av funktionshinder (enligt EDSS) hos patienter på bromsmediciner visar att ett antal patienter med högre värden erhåller behandling trots att effekten är bäst visad vid låga EDSS-nivåer.

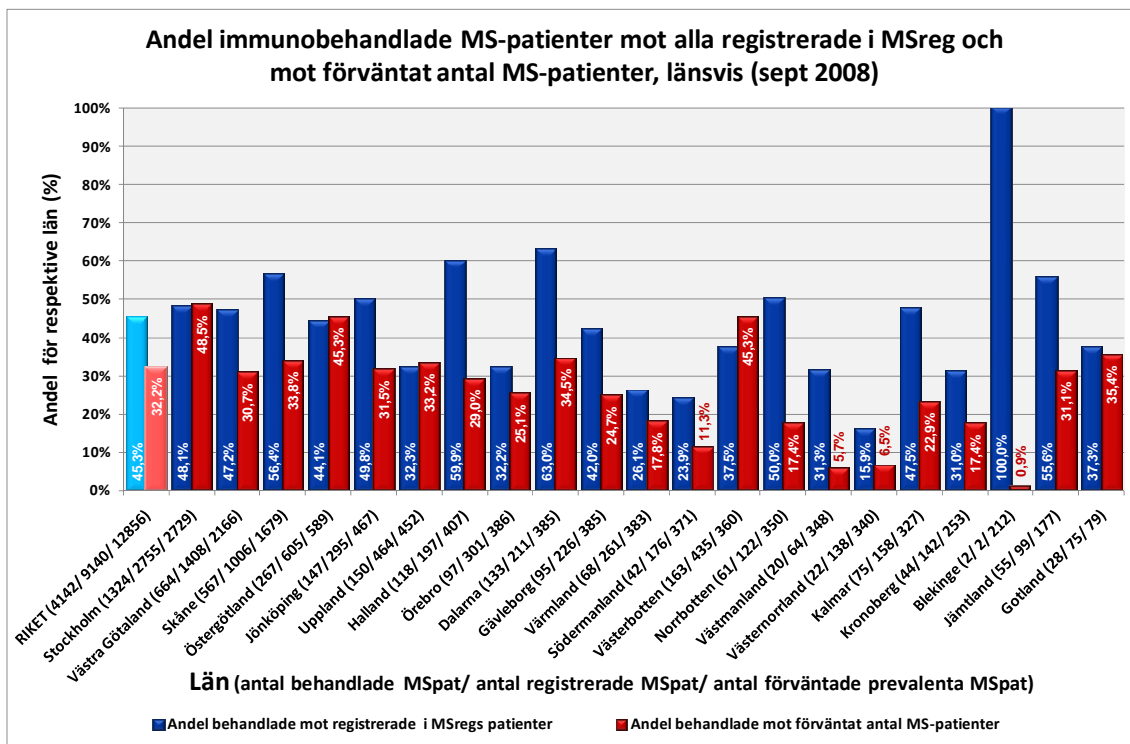
## Immunomodulerande behandling efter EDSS-score förändring mellan 2007-2003 och 2002

Vidare utveckling till mindre behandling vid avancerad sjukdom



Figur 11. Förändring av behandlingsfrekvens med förloppsmodifierande läkemedel för patienter med olika funktionsnivåer skattat med EDSS-skalan (höga värden = omfattande funktionshinder). En gradvis fortsatt önskad utveckling med ökad tyngdpunkt på tidig behandling kan ses sedan flera år.

**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 önskat. Från Svenska MS Sällskapet anses att evidensbas finns för att rekommendera sådan behandling till flertalet patienter med skovvist förloppande MS samt för tidiga stadier av sekundärprogressiv MS. Vi bedömer att 40 % av antalet prevalenta MS-patienter borde erhålla behandling med bromsmedicin med utgångspunkt från gällande riktlinjer. Figuren 12 nedan visar för varje centrum dels vilken andel av de registrerade patienterna som erhåller behandling (blå staplar), dels vilken andel av patienterna i befolkningen som erhåller behandling i de olika länen (röd stapel). Analysen visar en stor spridning mellan länen. Om vi utgår från att de röda staplarna borde visa 40% förekommer en för hög förskrivning av bromsmedicinering i tre län medan de övriga ligger under eller långt under normen. Självklart kan det finnas felkällor i denna analys. En förskrivning över den antagna normen förekommer kan bero på att man underskattat antalet patienter eller att utomlänspatienter behandlas i länet. En alltför låg förskrivning kan bero på underrapportering p g a bristfälligt användande av SMSreg. Det är samtidigt viktigt att minnas att uppskattningsvis 5-10% av förskrivna medicin inte tas av patienterna p g a bristande compliance. Den brist som förefaller finnas i flera län kan därför vara ännu större. Detta är det första året denna analys görs och vi kan förvänta oss skärpningar i metodiken, men ändå talar detta sitt tydliga språk för stora skillnader i förskrivningsmönster och för behovet av en ökning av förskrivningen av evidensbaserad bromsmedicinering vid MS i Sverige.



Figur 12: Andelen patienter som erhåller evidensbaserad behandling med utgångspunkt från upp en optimal situation där 40 % nås av sådan behandling. Osäkerhet finns om den absoluta nivån eftersom denna bygger på flera antaganden, men data visar på stora skillnader mellan olika län..

### 8.3 Implementering och uppföljning av Tysabribehandling i Sverige.

Sedan den nya bromsmedicinen Tysabri (natalizumab) blev tillgänglig augusti 2006 har vi i ett nationellt projekt **IMSE** (Immunomodulation and MS Epidemiology), som bygger på SMSreg, systematiskt registrerat information om behandlade patienter för att monitorera biverkningar och utvärdera effekten på lång sikt. Figur 13 nedan visar inklusionen av nya patienter på Tysabri under året. Användningen av Tysabri har dels ställt ekonomiska krav på sjukvårdsenheterna, dels tvingat fram en ny service för infusionsbehandling då Tysabri ges som månatligt dropp.

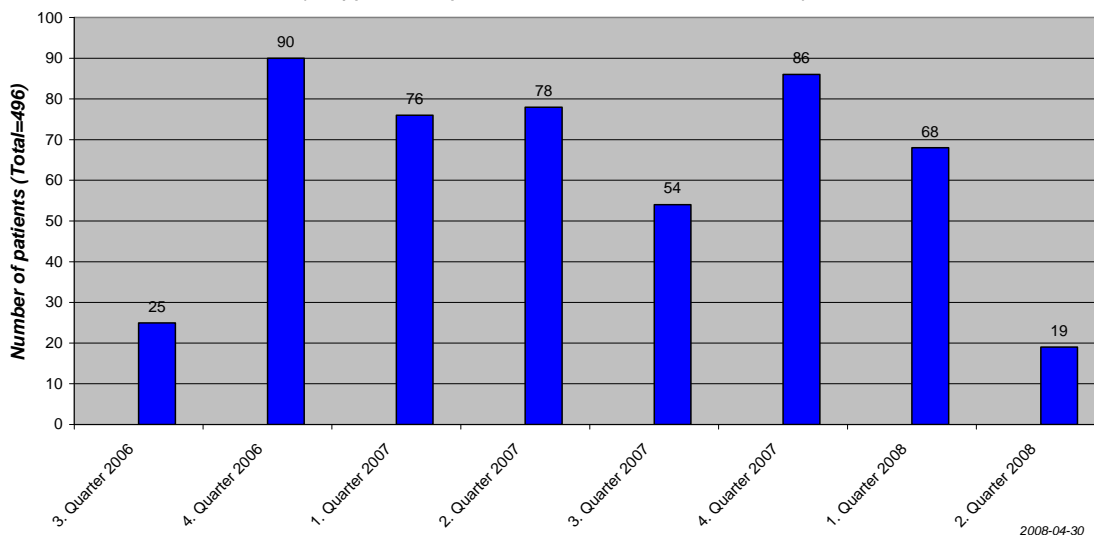


## IMSE - PROJECT / TYSABRI

### Month and year for inclusion of patients in Sweden

Aug 2006 - Apr 2008

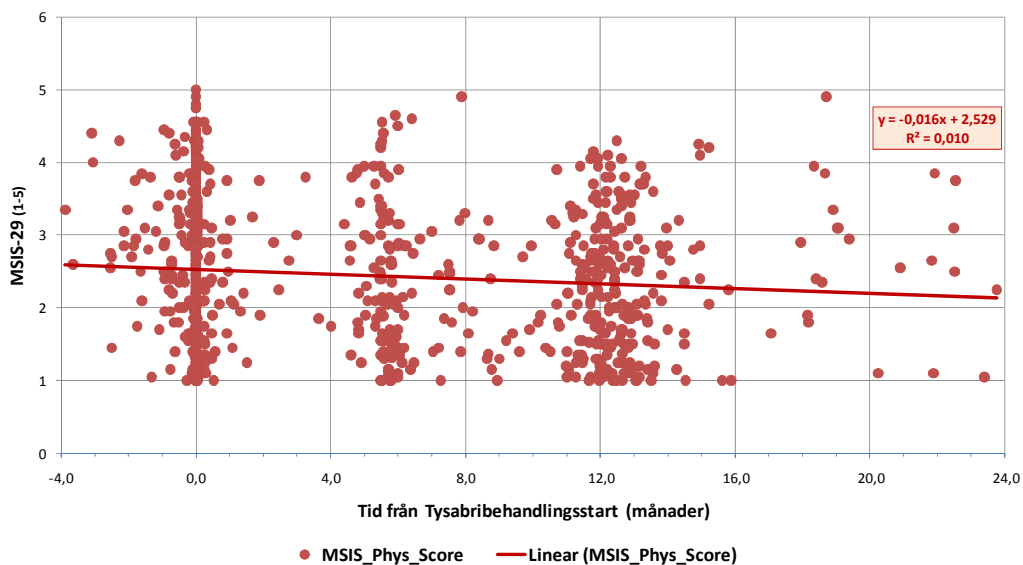
(Study patients and patients with treatment withdrawn are excluded)



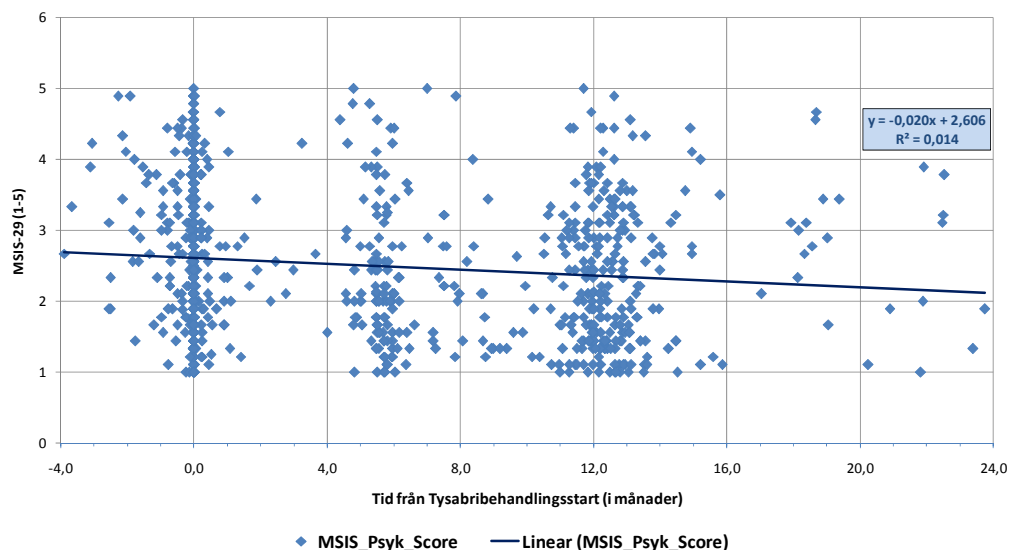
Figur 13. Antalet patienter startade på Tysabri under det första året enligt registrering i det s.k. IMSE-projektet.

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. Denna skala används systematiskt inom ramen för Tysabri-uppföljningen. I ett led att utvärdera skalans användbarhet redovisade vi ifjol en studie av utvecklingen av upprepade analyser av denna skala. MSIS-29 har frågor som dels berör fysiska, dels psykiska komponenter och resultaten sammanställs i ett värde för fysiskt och ett för psykiskt välbefinnande. Resultaten visade då att ungefär lika många försämrades som förbättrades. Glädjande nog kan vi nu, med hjälp av ökande datamängd visa på en tydligt förbättring av rapporterat hälsotillstånd, vilket framgår av Figur 14.

### Förändring av physical-score av MSIS-29 för Tysabripatienter N=966 MSIS-29 tester på 525 MSpatienter



### Förändring av psychological-score av MSIS-29 för Tysabripatienter N=966 MSIS-29 tester på 525 MSpatienter



Figur 14. Förändring av globala måtten hos 525 patienter för fysiskt och psykiskt välbefinnande inom MSIS-29 som avspeglar såväl funktion som livskvalitet, under den tid som patienter behandlats med Tysabri.



Resultaten är uppmuntrande men kräver mer detaljerad analys innan vi kan fastställa att de är användbara i ett större perspektiv. Exempelvis finns inga data som beskriver hur MSIS-29 utvecklas under naturalförloppet vid MS.

## 9. Måluppfyllelse

Vi har nu en god spridning i landet med alla viktigare enheter anslutna och allt mer data vilket möjliggör nya resultat. Den stora utmaningen är och förblir att öka datatätheten i registret ytterligare. Vi ser nu att vi börjar kunna generera resultatdata ur SMSreg vilket är glädjande. De regionala skillnaderna avseende frekvensen patienter som får förloppsmodifierande behandling minskar men kvarstår till viss del. Huruvida SMSreg har bidragit till detta 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 Tysabribehandlingen över landet men att stora centra dominerar, vilket kan vara naturligt. Utvecklingen kommer att följas noggrant. En fortsatt konsekvent drift och spridning av registret förväntas bli av stor betydelse, då vi om ett par 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

### 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. *Multiple Sclerosis* Aug 28. [Epub ahead of print].

Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the Cost-Effectiveness of a New Treatment for MS 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

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, Deinson 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.*

#### 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 under behandlingen!" av Jan Hillert (deb) 2003 nr 13 sid 1164-8.

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-Sällskapetets hemsida.

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.