



# Health Registries for Research Norway

## Delprosjekt i arbeidspakke 1

**«Mikrokefali: Forekomst i Medisinsk fødselsregister og verifisering av diagnosen hos nyfødte og spedbarn i Norsk pasientregister 2008-2014»**

**Sluttrapport 22. november 2017**

<b>Dokumentplassering:</b>	F:\_EP\EPMO\MFR\MFR_NPR\Health Registries for Research\Rapporter og <a href="https://hrr.w.uib.no/hrr-reports/">https://hrr.w.uib.no/hrr-reports/</a>
<b>Forfattere:</b>	Kari Klungøy, redigert av Marta Ebbing
<b>Godkjent av / dato:</b>	Marta Ebbing / 22.11.2017

## Innhold

1	Innledning.....	3
2	Bakgrunn .....	3
2.1	Forekomst av mikrokefali registrert i Medisinsk fødselsregister 1999-2014.....	3
2.2	Forekomst av mikrokefali registrert i Norsk pasientregister 2008-2014 .....	3
2.2.1	Datainnhenting.....	4
2.2.2	Resultater .....	4
2.3	Forekomst av mikrokefali i Norge basert på data fra Norsk pasientregister og Medisinsk fødselsregister .....	5
2.4	Tids- og ressursbruk ved Folkehelseinstituttet .....	7
3	Diskusjon .....	8
3.1	Konklusjon .....	9
4	Referanser .....	10

## 1 Innledning

Dette delprosjektet er knyttet til infrastrukturprosjektet «Health Registries for Research», finansiert av Norges forskningsråd, og Folkehelseinstituttets bidrag til dette arbeidet.

Arbeidet er utført i Avdeling for helseregistre i samarbeid med Avdeling for helsedatamottak og Avdeling for helsedataforvaltning og –analyse ved Område for helsedata og digitalisering.

## 2 Bakgrunn

Mikrokefali er en medfødt misdannelse der hodeomkretsen til den nyfødte er mindre enn hos andre barn av samme kjønn og etnisitet født ved samme svangerskapsvarighet. Definisjonen av hva som er grense for «mindre» varierer fra mer enn 2 standard avvik (SD) under gjennomsnittet ved aktuell svangerskapsuke til mer enn 3 SD under gjennomsnittet. Årsakene til tilstanden er for en stor del ukjent; i en studie fra 2014 av 680 barn med mikrokefali ble årsaken rapportert å være genetisk i 31%, knyttet til perinatal cerebral skade (inkludert teratogen påvirkning under svangerskapet) i 27%, postnatale hjerneskader i 2% og ukjent i 41% (1).

Høsten 2015 ble det varslet en dramatisk økning i forekomsten av mikrokefali blant nyfødte i Sør-Amerika, en økning som inntraff måneder etter en Zika virus epidemi i området (2). En kausal sammenheng mellom Zika virus infeksjon i første trimester og mikrokefali hos fosteret er nå fastslått (3,4). Viruset spres med mygg som ikke trives i vårt klima, og faren for en epidemi i Norge er derfor minimal, men for eksempel ved reiser til aktuelle land kan norske personer bli smittet.

### 2.1 Forekomst av mikrokefali registrert i Medisinsk fødselsregister 1999-2014

Folkehelseinstituttet vurderte på bakgrunn av den aktuelle situasjonen at det var ønskelig å analysere forekomsten av mikrokefali meldt til Medisinsk fødselsregister (MFR) de senere årene for å bestemme en «baseline» forekomst som kan følges framover.

I perioden 1999-2014 er totalforekomsten (blant levendefødte, dødfødte og fostre etter nemndbehandlete svangerskapsavbrudd<sup>1</sup>) av mikrokefali registrert i MFR 0,6 per 10 000. Blant levendefødte var forekomsten 0,3 per 10 000 (32 tilfeller av totalt 949 635). Dette tyder på en betydelig underrapportering av diagnosen til MFR, sett i lys av at gjennomsnittet i EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies network) ligger på 1,5 pr 10 000 (<http://www.eurocat-network.eu/>). Også innenfor EUROCAT er det imidlertid stor spredning på forekomsten mellom de forskjellige registrene som rapporterer til nettverket, beskrevet nærmere av Morris og medarbeidere i 2016 (5).

### 2.2 Forekomst av mikrokefali registrert i Norsk pasientregister 2008-2014

På bakgrunn av den antatte underrapporteringen av mikrokefali til MFR via fødsels- og nyfødte meldinger, hentet Folkehelseinstituttet med hjemmel i [Medisinsk fødselsregisterforskriften § 2-4](#) inn mikrokefali diagnoser fra Norsk pasientregister (NPR) for årene 2008-2014, for å vurdere om data fra NPR kan supplere MFR med denne diagnosen. Vi har tidligere erfart at data om medfødte misdannelser registrert i NPR har varierende kvalitet (upubliserte data fra et annet pågående delprosjekt i «Health Registries for Research»), og det ble derfor besluttet å få diagnosene fra NPR verifisert.

---

<sup>1</sup> Svangerskapsavbrudd etter 12 fullgatte uker.

### 2.2.1 Datainnhenting

Med utgangspunkt i data fra NPR, identifiserte vi alle nyfødte med mikrokefali-diagnose (Q02 i ICD-10) og den fødeavdelingen hvor barnet var født. Deretter ba vi tilhørende barneavdeling om å bekrefte eller avkrefte mikrokefali diagnosen som var registrert på barnet i NPR. Dette ble gjort ved at barneavdelingene fikk tilsendt en liste med aktuelle pasientnavn og fødselsnummer sammen med et følgebrev der avdelingene ble bedt om å krysse av for om mikrokefali diagnosen kunne verifiseres eller måtte avkreftes. I tillegg til avkrysningsvalg var det mulighet til å kommentere hvert tilfelle. Barneavdelingene returnerte så de utfylte listene til MFR ved Folkehelseinstituttet, og data ble bearbeidet og analysert ved overlege Kari Klungsøyr.

### 2.2.2 Resultater

Det ble i juni 2016 sendt ut forespørsel om verifisering av mikrokefalidiagnosen for totalt 62 barn født på 22 ulike fødeavdelinger i perioden 2008-2014, se tabell 1. Folkehelseinstituttet purret de avdelingene som ikke svarte innen fristen to ganger i løpet av høsten 2016, deretter én gang i januar og én gang i april 2017. I noen av disse tilfellene ble pasientjournalene kontrollert og svarene avgitt under telefonsamtale med overlege Kari Klungsøyr.

Etter siste purring april 2017 hadde vi fått inn resultater av verifiseringen for totalt 56 barn (90,3%), mens det manglet verifisering for 6 barn. Resultatene vises i tabell 1.

**Tabell 1: Verifiseringsresultater med positiv prediktiv verdi (PPV, %) for registrert mikrokefali diagnose (Q02) i Norsk pasientregister for perioden 2008-2014.**

Fødeavdeling	Totalt registrert i NPR	Totalt kontrollert mot pasient-journal	Korrekte	PPV (%)	Kommentarer
Ahus	8	8	6	75,0	Av de korrekte var det ett barn med Cornelia de Lange syndrom
Bodø	3	3	3	100,0	Av de korrekte var det ett barn med cerebrale iskemiskader
Drammen	2	2	2	100,0	
Førde	2	2	2	100,0	Ett av barn var født med hjernemisdannelse,
Gjøvik	2	2	1	50,0	
Hammerfest	2	1	1	100,0	Fant pasientjournal på ett barn, der var diagnosen korrekt
Haugesund	1	1	1	100,0	Kongenitt cytomegalovirus infeksjon
Haukeland	2	2	2	100,0	
Kirkenes	1	0	0	0	Fant ikke pasientjournal på barnet
Lillehammer	1	1	0	0	
Molde	2	2	2	100,0	
Nordfjord	1	0	0	0	Barnet hadde normalt hodemål ved fødsel, ble overflyttet til annet

Fødeavdeling	Totalt registrert i NPR	Totalt kontrollert mot pasient-journal	Korrekte	PPV (%)	Kommentarer
					sykehus, sannsynlig Ålesund, men det lyktes ikke å spore opp pasientjournalen etter overflyttingen
OUS Rikshosp.	6	5	4	80,0	Fant pasientjournal på fem barn, på fire av disse var diagnosen korrekt
OUS Ullevål	4	2	1	50,0	Fant pasientjournal på to barn, på ett av disse var diagnosen korrekt
St. Olavs	1	1	1	100,0	Påvist genetisk syndrom
Stavanger	7	7	2	28,6	To av barna hadde små hodemål like etter fødsel, men vurdert normale ved senere kontroller
Stord	1	1	1	100,0	
Telemark	4	4	2	50,0	
Vestfold	1	1	0	0	
Volda	3	3	1	33,3	
Voss	1	1	0	0	
Østfold	1	1	1	100,0	
Ålesund	6	6	6	100,0	To av barna fikk påvist kjente syndromer, ett barn hadde cerebrale iskemiskader påvist i nyfødtpperioden
<b>Totalt</b>	<b>62</b>	<b>56</b>	<b>39</b>	<b>69,6</b>	

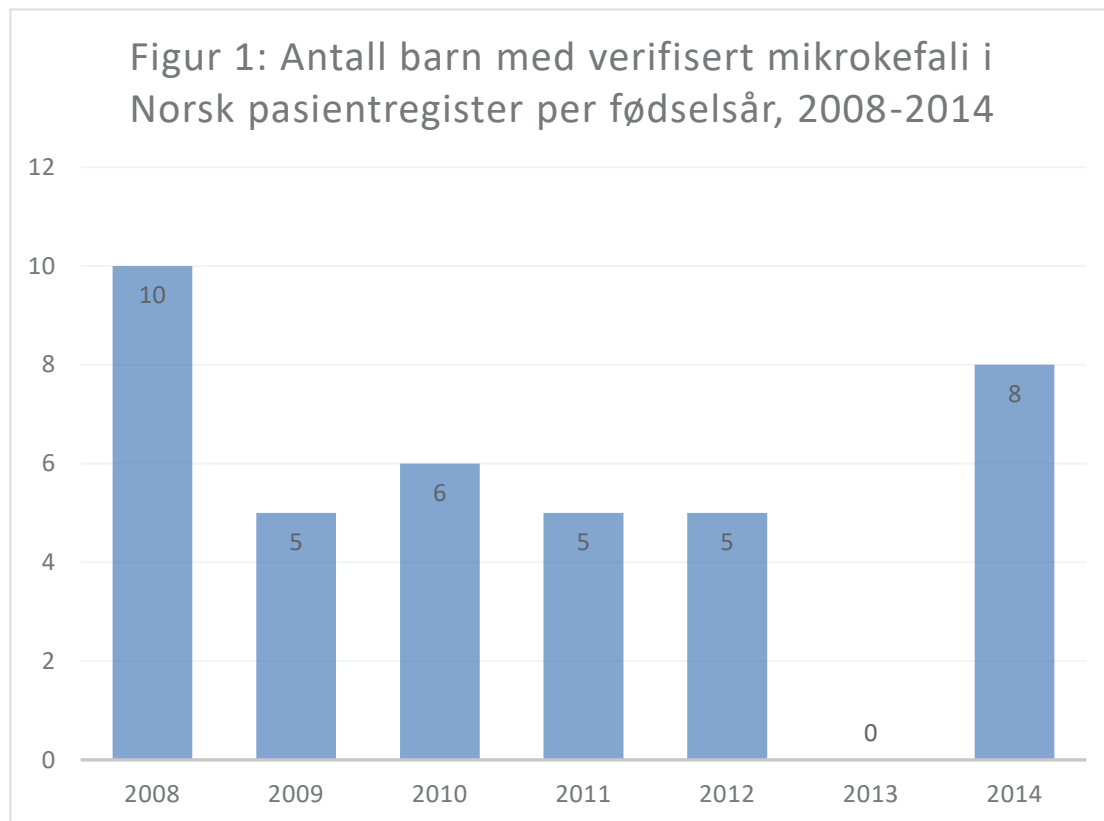
### 2.3 Forekomst av mikrokefali i Norge basert på data fra Norsk pasientregister og Medisinsk fødselsregister

I NPR var det som nevnt registrert totalt 62 barn med mikrokefali født 2008-2014, noe som gir en forekomst på 1,3 per 10 000 levendefødte. Hvis vi bare legger de 39 verifiserte mikrokefali tilfellene til grunn, blir forekomsten 0,9 per 10 000. Dersom alle de seks tilfellene som var registrert i NPR, men som ikke kunne kontrolleres mot pasientjournal var korrekte, ville den sanne forekomsten i NPR ha vært 1,04 per 10 000.

I MFR var det registrert 28 tilfeller med mikrokefali totalt (blant levendefødte, dødfødte og fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd) for årene 2008-2014, herunder 13 tilfeller med mikrokefali blant levendefødte. Dette gir en forekomst på henholdsvis 0,6 og 0,3 per 10 000. Totalt ni av de 28 mikrokefali tilfellene som var registrert i MFR i 2008-2014 var blant barna det ble innhentet verifisering av gjennom NPR. Alle disse ni var sanne mikrokefali tilfeller. Blant de resterende 19 tilfellene i MFR var det fire levendefødte og ett dødfødt barn, og 14 fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd. Det var mottatt obduksjonsrapporter for den dødfødte og for 12 av de 14 fostrene etter svangerskapsavbrudd. Mikrokefali diagnosen stammet fra obduksjons-rapporten for den

dødfødte og for 10 av de 14 fostrene, og fra abortmeldingen for de resterende fire fostrene. De fire tilfellene av mikrokefali registrert blant levendefødte i MFR har vi så langt ikke kontrollert opp mot pasientjournaldata, og vi kan derfor ikke beregne PPV for mikrokefali registrering i MFR.

Antall sanne mikrokefali tilfeller i NPR per fødselsår varierte fra 0 (i 2013) til 10 (i 2008), se figur 1.

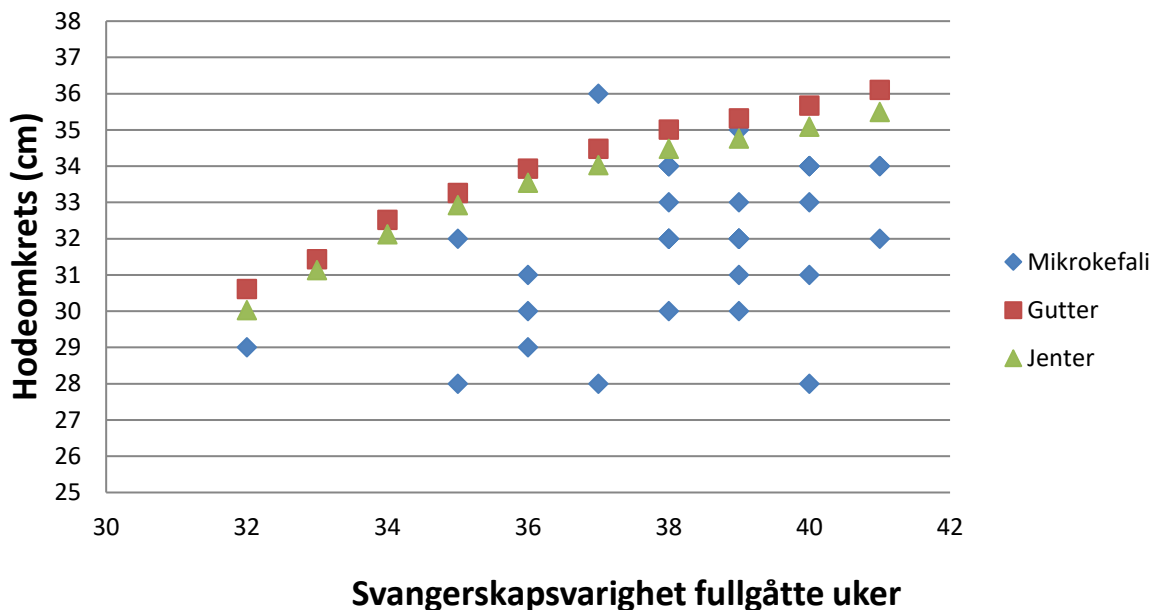


Totalt 30 av de sanne mikrokefali tilfellene hadde ikke mikrokefali diagnose i MFR. Ett av disse 30 nyfødte hadde hodeomkrets 36 cm og vekt 3710 gram ved fødsel, svangerskapsvarighet på 37 uker og var forløst vaginalt. Dette barnet må altså ha utviklet mikrokefali etter fødselen. Et annet av disse 30 hadde hodeomkrets 35 cm, vekt 2838 gram ved fødsel, svangerskapsvarighet 39 uker og var forløst vaginalt med vakuum. Heller ikke dette barnet tilfredsstiller mikrokefali diagnosen ved fødsel.

Det hyppigste hodeomkrets målet ved fødsel for de sanne mikrokefali tilfellene var 32 cm: 10 barn hadde 32 cm hodeomkrets, hvorav ni var født til termin og ett før termin (ett i uke 35, tre i uke 38, fem i uke 39, og ett i uke 41). Det nest hyppigste målet var 34 cm: 9 barn, som alle var født til termin (fra 38 til 41 uker). Det minste hodemålet blant de sanne mikrokefali tilfellene var 28 cm: tre tilfeller hadde 28 cm hodeomkrets, og to av disse var født til termin (uke 37 og uke 40).

Spredningen av hodeomkrets målene ved fødsel er vist i figur 2. Her kan hvert punkt representere mer enn ett tilfelle. Gjennomsnittlig hodeomkrets for gutter og jenter fra totalpopulasjonen er også inntegnet.

Figur 2: Spredning av hodemål ved fødsel per svangerskapsuke for sanne mikrokefali tilfeller, samt gjennomsnitt for gutter og jenter fra totalpopulasjonen.



#### 2.4 Tids- og ressursbruk ved Folkehelseinstituttet

Som databehandlingsansvarlig for Medisinsk fødselsregister, har Folkehelseinstituttet plikt til å sørge for at data i registeret er «korrekte, relevante og nødvendige for de formål de innsamles for», se [Medisinsk fødselsregisterforskriften § 2-4](#). Videre heter det at det som ledd i kvalitetskontrollen kan «gjøres rutinemessige samkjøringer mot Det sentrale folkeregister, Dødsårsaksregisteret, Norsk pasientregister og MSIS.» Tilsvarende bestemmelser for Norsk pasientregister og Helsedirektoratet finnes i [Norsk pasientregisterforskriften § 2-4](#).

All kvalitetskontroll av data i lovbestemte helseregistre innebærer ressursbruk, både for innmelder (helsetjenesten) og for de databehandlingsansvarlige (her: Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet). Kvalitetskontrollen bør gjøres så effektiv som mulig, av de viktigste opplysningene, og helst slik at innmelder (helsetjenesten) slipper å melde samme type opplysning til flere mottakere. Det påhviler derfor databehandlingsansvarlige å finne et godt og kostnadseffektivt system for kvalitetskontrollen.

Nedenfor følger en oversikt over ressurs- og tidsbruk ved Folkehelseinstituttet for kvalitetskontrollen av data i NPR, vurdering av data i MFR og utarbeidingen av denne rapporten. Hvor mye tid og ressurser som er gått med i helsetjenesten har vi ikke oversikt over.

**Tabell 2: Tids- og ressursbruk ved Folkehelseinstituttet for verifisering av mikrokefali diagnosen i Norsk pasientregister, vurdering av data i Medisinsk fødselsregister og rapportutforming**

Ressurs	Oppgave	Tidsforbruk (timer)
Overlege	Søknad om data fra Norsk pasientregister	5
Helsedataforvaltning og -analyse	Mottak og tilrettelegging av data fra NPR, identifisering av barna i MFR	20
Overlege og Helsedatamottak	Utforming og utsending av brev til barneavdelinger for verifisering av mikrokefali diagnosen	4
Helsedatamottak og overlege	Mottak av verifiseringsresultat fra barneavdelinger og purrerunder	6
Overlege	Analyse av data, rapportutkast og gjennomgang av rapportrevisjoner	50
Avdelingsdirektør	Revisjon av rapportutkast og formattering til HRR-format	25
Avdelingsdirektør	Oversending av 0.99 versjonen av rapporten til Helsedirektoratet ved Norsk pasientregister for kommentar, og oversending av 1.0 versjonen av rapporten til prosjektleder for Helseregistre for forskning (HRR)	8

### 3 Diskusjon

I denne studien verifiserte vi mikrokefali diagnoser blant barn registrert i NPR i perioden 2008-2014 med tanke på å bruke NPR som tilleggskilde for årlig overvåkning av mikrokefali forekomst blant nyfødte og spedbarn i MFR. Vi fant at 39 av totalt 56 registrerte og vurderte tilfeller var sanne, noe som gir en positiv prediktiv verdi av registreringen i NPR på litt under 70%.

Forekomsten av mikrokefali blant levende fødte i Norge for årene 2008-2014 ville vært 1,3 per 10 000 hvis man skulle basert seg på registrerte mikrokefali tilfeller i NPR (n=62), mens den sanne forekomsten for disse årene ville vært rundt 1,0 per 10 000 (fra 0,9 til 1,04), gitt at det ikke er tilfeller som ikke rapporteres til NPR (falske negative). Tallene fra NPR inkluderer imidlertid ikke dødfødte eller fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd. Ved å bruke data registrert i MFR, ville totalforekomsten (blant levendefødte, dødfødte og fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd) vært 0,6 per 10 000 (2008-2014). Dette er betydelig lavere enn forventet som følge av underreportering av tilstanden blant levendefødte; kun ni av de 39 verifiserte mikrokefali tilfellene i NPR ble gjenfunnet i MFR. Det var som nevnt 15 tilfeller av mikrokefali registrert blant dødfødte og fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd i MFR i det aktuelle tidsrommet. Hvis vi legger disse 15 til de 39 verifiserte tilfellene fra NPR, blir totalforekomsten (blant levendefødte, dødfødte og fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd) 1,2 per 10 000.

Mikrokefali er en vanskelig diagnose å sette av flere grunner. Dersom man skal basere seg strengt på måling av hodeomkretsen etter fødsel, er ett problem hvilken grense man skal bruke. EUROCAT definerer mikrokefali som hodeomkrets mer enn 3 SD under gjennomsnittet for svangerskapsalder, kjønn og etnisk gruppe, mens andre bruker 2 SD som en grense. Et annet problem er tidspunktet for måling av hodeomkretsen. I henhold til Verdens helseorganisasjon sine anbefalinger bør målingen gjøres i løpet av de første 24 timene etter fødsel (6), men antagelig ikke umiddelbart etter fødselen ved vaginal



forløsning, siden hodet da fortsatt kan være preget av selve fødselen. Forløsningsmetoden vil også kunne ha betydning, med mindre påvirkning av hodeomkretsen for barn som er forløst ved keisersnitt.

Hodeomkretsen ved fødsel må ses i forhold til en standard som tar hensyn til kjønn, svangerskapsvarighet og etnisitet. I Norge har vi ikke publiserte standarder for hodeomkrets ved fødsel. Inntil slike foreligger er man henvist til å bruke for eksempel Verdens helseorganisasjon sine standarder (7).

På bakgrunn av den økte forekomsten av mikrokefali etter Zika virus epidemien i Sør-Amerika, gjennomgikk EUROCAT ved Morris og medarbeidere i 2016 forekomst av mikrokefali i Europa og rutiner for diagnostisering og melding av mikrokefali til EUROCAT fra registre som er med i nettverket (5). Ett av målene med studien var videre å vurdere hvor stor endringen i forekomst må være for at de årlige overvåkningsanalysene i EUROCAT skal kunne avdekke endringen. Konklusjonen var at mindre enn halvparten (44%) av EUROCAT registrene bruker EUROCAT sin definisjon (3 SD) for melding av mikrokefali tilfeller. Nitten prosent bruker 2 SD som grense for mikrokefali og 31% (inkludert Norge) bruker diagnosen som er satt av barneleger som har undersøkt barnet etter fødsel eller i løpet av første leveår. Forekomsten av mikrokefali i EUROCAT for årene 2003-2012 (ekskludert tilfeller assosiert med kromosomfeil og genetiske syndromer) varierte mellom registrene fra 0,4 per 10 000 (Portugal, sør) til 4,3 per 10 000 (Wales). Norge hadde 0,5 per 10 000 og nest laveste forekomst (basert på meldinger til MFR). For at EUROCAT skal kunne oppdage en statistisk signifikant endring i forekomst av mikrokefali i Europa, må endringen være minst 35%, mens for enkeltregistre må endringen være i gjennomsnitt minst 300%.

Mikrokefali diagnosen er ikke en diagnose som utelukkende settes ved fødsel. I denne studien hadde to av de 39 sanne tilfellene en hodeomkrets på henholdsvis 35 cm og 36 cm ved fødsel til termin. Hodeomkretsen skal derfor måles ved helsestasjonsundersøkelser hele det første leveåret. Dersom man finner redusert vekst i omkretsen skal barnet henvises til videre undersøkelse ved barneavdeling, og hvis det konstateres mikrokefali, skal diagnosen registreres i NPR. Selv om vi ikke kan si noe om mulig falske negative mikrokefali diagnoser i denne studien, vil vi – til tross for en del falske positive diagnoser – mene at NPR er en viktig supplerende kilde til MFR for overvåkning av forekomst av mikrokefali i Norge. Siden antall tilfeller registrert i NPR per år er mindre enn 10, vil Folkehelseinstituttet dessuten kunne hente inn verifisering av disse diagnosene årlig, eventuelt løpende.

### 3.1 Konklusjon

Positiv prediktiv verdi av diagnosen mikrokefali blant nyfødte registrert i NPR i perioden 2008-2014 var på 69,6%. Antall sanne mikrokefali tilfeller registrert per år varierte fra 0 til 10. Forekomst av mikrokefali blant levendefødte i Norge disse årene basert på sanne tilfeller meldt til NPR er fra 0,9 til 1,04 per 10 000, gitt at det ikke er noen tilfeller som ikke registreres. Denne forekomsten inkluderer imidlertid ikke tilfeller av mikrokefali blant dødfødte eller fostre etter nemdbehandlede svangerskapsavbrudd, som kun registreres i MFR. NPR anbefales som en supplerende kilde for registrering av mikrokefali diagnosen i MFR.

## 4 Referanser

- 1) von der Hagen, Pivarcsi M, Liebe J et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two center study and review of the litterature. Dev Med Child Neurol 2014; 56:732-41.
- 2) Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Brazillian Medical Genetics Society – Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:59-62.
- 3) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. N Engl J Med 2016; 374:1981-7.
- 4) Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika virus infection in pregnancy. N Engl J Med 2016; 375:481-4.
- 5) Morris JK, Rankin J, Garne E, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. BMJ 2016; 354: i4721
- 6) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/en/>
- 7) [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)