



Health Registries for Research Norway

Delprosjekt

«En gjennomgang og oppdatering av opplysninger om reduksjonsdefekter i
ekstremitet registrert i Medisinsk fødselsregister»

**Et kvalitetssikringsprosjekt i samarbeid mellom Medisinsk fødselsregister og
Nasjonalt fagnettverk for dysmeli**

Dokumentplassering:	https://hrr.w.uib.no/hrr-reports/
Forfattere:	Kari Klungsøyr, Folkehelseinstituttet
Godkjent av/dato:	Marta Ebbing/31.10.2018

Innhold

0	Sammendrag	3
1	Bakgrunn og hovedmål.....	4
2	Delprosjekt A) Gjennomgang av registrerte opplysninger om reduksjonsdefekter i ekstremitet fra 1970-1998, og analyse av data fra 1970-2016 i Medisinsk fødselsregister	6
2.1	Metode.....	6
2.2	Resultater	9
2.2.1	Tidstrener og inndeling	9
2.2.2	Assosierte misdannelser.....	11
2.2.3	Maternelle faktorer assosiert med reduksjonsdefekter	13
2.2.4	Svangerskapsavbrudd, dødelighet og karakteristika hos barn med reduksjonsdefekter 14	
3	Delprosjekt B) Evaluering av Norsk pasientregister som supplerende kilde for innhenting av reduksjonsdefekt diagnoser i løpet av barnets første leveår.....	16
3.1	Metode.....	16
3.2	Resultater	17
4	Delprosjekt C) Gjennomgang av data fra Dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet	19
4.1	Metode.....	19
4.2	Resultater	19
5	Samlet oppsummering og konklusjon.....	22
6	Publisering av resultater.....	24
7	Takk til	25
8	Referanser	26

0 Sammendrag

Denne rapporten beskriver tre delprosjekter som omhandler reduksjonsdefekt i ekstremitet registrert i Medisinsk fødselsregister (MFR). I delprosjekt A beskrives arbeidet med å oppgradere opplysninger om reduksjonsdefekter i MFR og rekode gamle diagnosekoder for barn født 1970-1998 til diagnosekoder i nåværende versjon av kodeverket International Classification of Diseases (ICD), ICD-10, samt resultatene etter denne rekodingen. I delprosjekt B beskrives en pilotstudie der informasjon i MFR og Norsk pasientregister (NPR) ble sammenstilt for levendefødte barn i perioden 2008-2010, og resultatet i de to registrene ble sammenlignet for utvalgte ekstremitets misdannelser. I delprosjekt C beskrives resultatet av en sammenstilling mellom informasjon innhentet fra Dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet og informasjon i MFR for individer med reduksjonsdefekt i ekstremitet der diagnosene var satt i barnets første leveår. Alle delprosjektene er hjemlet i MFR-forskriften: § 2-4 og § 1-9.

For årene 1970-1998 var det før gjennomgang og oppgradering av data i MFR totalt sett registrert en forekomst av reduksjonsdefekt i ekstremitet på 5,2/10 000, mens dette ble redusert til 4,2/10 000 etter gjennomgangen. Fra 1999 til 2016 var den registrerte forekomsten 4,6/10 000, slik at de rekodede dataene ga en tidstrend som forventet gitt de endringene som skjedde i MFR i 1999 (innføring av melding fra nyfødtavdelinger og melding om nemdbehandlede svangerskapsavbrudd der det er risiko for/påvist sykdom hos fosteret), og som generelt har gitt en økt og forbedret rapportering av medfødte misdannelser til registeret.

Fødselsmeldingenes fritekstbeskrivelser av medfødte misdannelser i ekstremiteter var i perioden 1970-1998 ofte relativt uspesifikke, noe som gjorde det umulig å dele inn reduksjonsdefektene etter anbefalte klassifikasjoner. For at en best mulig klassifisering av reduksjonsdefekter skal kunne gjøres, må tilleggsopplysninger i form av røntgenbeskrivelser og evt. operasjonsbeskrivelser eller mer utfyllende epikriser fra barneavdelinger/ poliklinikker antagelig hentes inn for disse barna. Ettersom det dreier seg om svært sjeldne misdannelser med ca. 25-30 per år, vil dette kunne være en overkommelig rutine å innføre for MFR, gitt at andre og mindre viktige oppgaver nedprioriteres.

Gjennomgangen av data fra NPR viste at disse hadde relativt dårlig overensstemmelse med data i MFR. Det ble spesielt for hoftelddsdeformiteter funnet betydelig høyere (ca. 50 ganger høyere) forekomster i NPR enn det forventede. Dette kan skyldes at noen av diagnosene i NPR er «tentative diagnoser» eller henvisningsdiagnoser basert på at barnet henvises til utredning for en gitt tilstand, og så registreres diagnosekoden for denne tilstanden i mangel av tentative diagnoser i ICD-10. Bruk av tentative diagnoser varierer antagelig med diagnose. Hoftelddsdeformitet er sannsynligvis en tilstand med høye andeler tentative diagnoser ettersom mange barn henvises til ultralyd av hoftene ved situasjoner som seteleie, oligohydramnion eller hofteldds dysplasi i nær familie. Konklusjonen i forhold til bruk av data fra NPR er at disse neppe kan brukes som kilde til diagnoser i MFR direkte, men man kan tenke seg en rutine der data fra NPR og MFR sammenstilles rutinemessig og at diagnoser som kun finnes i NPR verifiseres ved å kontakte institusjonene for noen utvalgte tilstander.

Data fra Dysmeliteamet ved OUS-Rikshospitalet på pasienter med dysmeli viste inkonsistens i diagnosekoding for de samme personene over tid i svært mange tilfeller. Det synes derfor som om det er relativt omfattende feilkilder knyttet til de spesifikke diagnosekodene, og som ved data fra NPR synes det derfor ikke mulig å inkludere disse direkte i MFR uten validering av diagnosene først.

1 Bakgrunn og hovedmål

Medisinsk fødselsregister (MFR) ble opprettet i 1967, i kjølvannet av thalidomid katastrofen, der mer enn 10 000 barn globalt ble født med misdannelser, spesielt ekstremitetsmisdannelser, som en følge av at mødrene brukte legemiddelet thalidomid i svangerskapet (1). Innhenting og lagring av data i MFR er fra 2001 hjemlet i helseregisterloven og Medisinsk fødselsregisterforskriften (heretter MFR-forskriften) (2, 3).

Registeret er basert på lovpålagt innmelding av alle svangerskap som avsluttes fra og med uke 16 (uke 12 fra 2001). Fra 1999 inkluderer registeret også melding fra nyfødte medisinske avdelinger for alle barn som overflyttes en slik avdeling direkte etter fødsel, samt melding om svangerskapsavbrudd etter uke 12 der avbruddet skyldes risiko for sykdom/misdannelse hos fosteret (2). Via fødsels-meldingen mottar registeret informasjon om morens helse før og under svangerskapet, bruk av legemidler i svangerskapet (fra 1999), bruk av folat og multivitaminer før og under svangerskapet (fra 1999), komplikasjoner og inngrep under fødselen, og svangerskapsutfall (levestatus, målinger av den nyfødte, og neonatale diagnoser, inklusivt medfødte misdannelser). MFR-forskriften hjemler også innhenting og registrering av medfødte tilstander hos barnet der disse blir diagnostisert i løpet av barnets første leveår, men så langt er det ikke etablert rutiner for å innhente diagnoser som stilles etter at barnet er utskrevet fra barselavdeling/nyfødtavdeling, annet enn når det i meldingene bemerkes at en diagnose er usikker eller foreløpig.

Fødselsmeldingen var fra 1967 til 1998 en papirmelding basert på fritekst som beskrev eventuell sykdom hos mor, komplikasjoner i svangerskap eller under fødsel, inngrep og intervensjoner i forbindelse med fødselen, og levestatus, målinger samt sykdom og misdannelser hos barnet. Fritekst ble kodet ved MFR ved bruk av International Classification of Diseases (ICD) (4), versjon 8, og/eller interne koder opprettet ved registeret. I 1999 tok man i bruk en ny fødselsmelding basert på kryssbokser, men der det fremdeles var mulig å melde fritekst. Friteksten om diagnoser meldt fra og med 1999 ble kodet i MFR ved hjelp av ICD versjon 10. For medfødte misdannelser ble i tillegg kodeverket ICD-10 BPA (British Paediatric Association sin utvidede kodeliste for neonatale diagnoser) benyttet i henhold til retningslinjer fra European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT) (5). Den nye fødselsmeldingen inkluderte også noe ny informasjon, bl.a. om mors røykevaner (med reservasjonsrett), mors bruk av folat og multivitaminer før og under svangerskapet, bruk av legemidler i svangerskapet og fødselstermin basert på ultralydundersøkelse.

Nasjonalt kompetansesenter for dysmeli (nå Nasjonalt fagnettverk for dysmeli, tilsluttet TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser) tok i 2008 kontakt med ledelsen ved MFR og inviterte til et samarbeid om opprettelsen av et «kvalitetsregister» over dysmeli som ville kunne danne grunnlag for epidemiologisk forskning, planlegging og styring av behandlingstilbudet, samt evaluering av behandling. Etter en vurdering av hva som var mulig å få til innenfor MFR-forskriften og personalressurser, ble det enighet om et samarbeidsprosjekt som hadde følgende hovedmål:

«å oppgradere og supplere eksisterende register i MFR over personer med reduksjonsdefekt i ekstremitet, slik at vi har et komplett og korrekt register å trekke utvalg fra til ulike fremtidige forskningsprosjekter og slik at vi har tilgang til analyser som brukes i planleggingen av dysmelitilbudet.»

Arbeidet ved MFR har bestått av tre delprosjekter, der delprosjekt A) var utgangspunktet for den opprinnelige avtalen mellom Nasjonalt kompetansesenter for dysmeli og MFR.

- A) Gjennomgang av registrerte opplysninger om reduksjonsdefekter i ekstremitet fra 1970 til dags dato i MFR, med re-koding av ICD-8 diagnosekoder og interne MFR koder til ICD-10 diagnosekoder.
- B) Evaluere om Norsk pasientregister kan brukes som ekstern kilde for rutinemessig å hente inn diagnoser hos barn der diagnosene stilles i løpet av første leveår, men senere enn ved utskrivning fra barselavdeling/nyfødtavdeling.
- C) Gjennomgang av data fra Dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet på pasienter med reduksjonsdefekt diagnoser registrert i første leveår.

I det følgende beskriver vi status for disse delprosjektene.

«Health Registries for Research» (HRR) har som mål å bedre tilgang til data av god kvalitet fra norske helseregistre. Prosjektet eies av Universitetet i Bergen og er et samarbeid som involverer blant annet Folkehelseinstituttet som dataansvarlig for flere sentrale helseregistre. Vi håper denne rapporten kommer forskerne til gode ved at den publiseres på HRR sine nettsider.

2 Delprosjekt A) Gjennomgang av registrerte opplysninger om reduksjonsdefekter i ekstremitet fra 1970-1998, og analyse av data fra 1970-2016 i Medisinsk fødselsregister

2.1 Metode

Delprosjekt A) innebar en gjennomgang av alle fødselsmeldinger på individer med reduksjonsdefekt i ekstremitet fra 1970 til 1998. Prosjektet ble hjemlet i MFR-forskriften § 2-4 (2), og overlege som utførte kvalitetssikrings- og analysearbeidet var ansatt ved avdeling for Medisinsk fødselsregister, senere avdeling for helseregisterforskning og -utvikling i Folkehelseinstituttet, som er dataansvarlig for MFR. Datamaterialet er behandlet i sikkersone ved registeret, hvor bare autorisert personell har tilgang.

I løpet av årene 1967-1988 brukte MFR som beskrevet i Bakgrunn og hovedmål, ICD-8 til koding av medfødte misdannelser inklusivt reduksjonsdefekter i ekstremitet, mens man fra 1988 til 1998 benyttet et eget, internt kodeverk for reduksjonsdefektene. Dette interne kodeverket skilte mellom transverselle og longitudinelle reduksjonsdefekter, men ikke mellom defekter i over- og underekstremitet.

ICD-8 hadde følgende koder for reduksjonsdefekter:

7552 (reduksjonsdefekter i overekstremitet)

7553 (reduksjonsdefekter i underekstremitet)

7554 (reduksjonsdefekter i uspesifisert ekstremitet), uten videre detaljer.

De interne kodene, brukt fra 1988 til 1998, var som følger:

7552 (transvers reduksjonsdefekt)

7553 (preaksial reduksjonsdefekt)

7554 (postaksial reduksjonsdefekt)

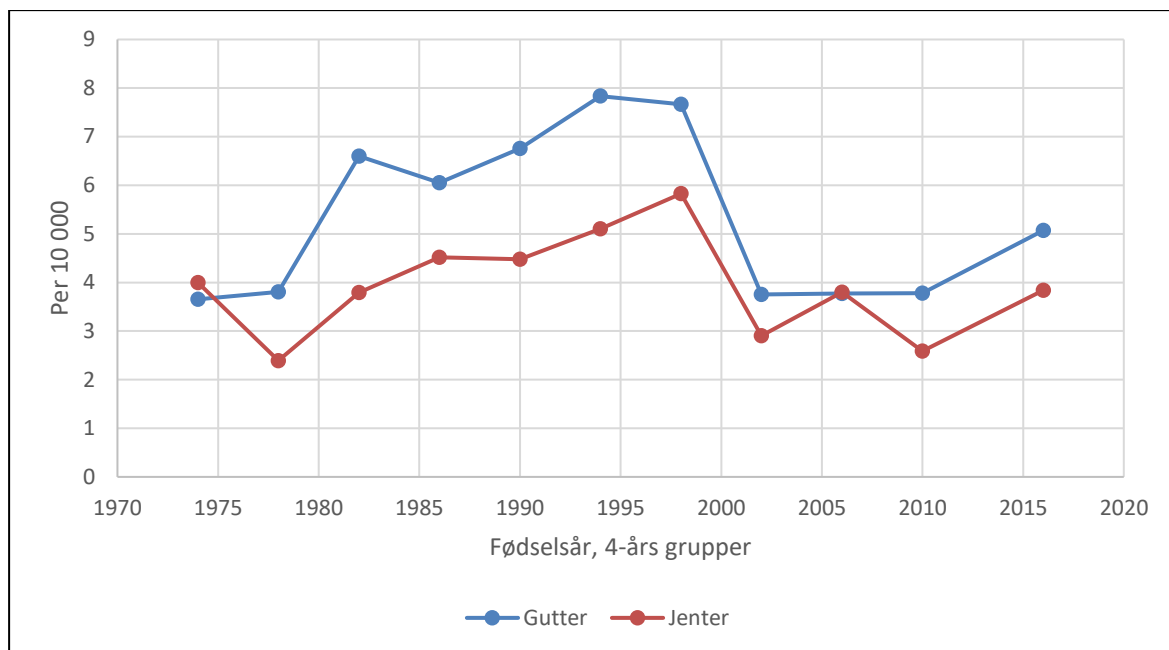
7555 (interkalær reduksjonsdefekt)

7557 (annen reduksjonsdefekt)

7559 (uspesifisert reduksjonsdefekt).

Disse kodene skilte ikke mellom over- og underekstremitet.

Forekomster av reduksjonsdefekter basert på opprinnelig registrerte data i MFR fra 1970 til 2016 vises i figur 2.1. Her ser vi en økende forekomst av reduksjonsdefekter over tid fram til 1999, spesielt for gutter, og et tydelig fall i forekomst etter dette.



Figur 2.1: Forekomst av reduksjonsdefekter (per 10 000) for gutter og jenter over tid, basert på opprinnelig sykdomskoding (ICD-8 (1967-1987), interne koder (1988-1998) og ICD-10 (1999-2016)) i Medisinsk fødselsregister.

Fallet i forekomst fra 1999 skjedde samtidig med at MFR tok i bruk den nye kryssboks-baserte fødselsmeldingen, registeret fikk meldinger fra landets nyfødtavdelinger og man gikk over til å bruke ICD-10 for koding av helseopplysninger (inkludert medfødte misdannelser). I tillegg ble Register over nemdbehandlede svangerskapsavbrudd (avbrudd etter 12. svangerskapsuke) etablert, der informasjon om avbrudd på grunnlag av risiko for sykdom/misdannelser hos fosteret ble overført til MFR. Generelt har disse nye rutinene ført til en bedret registrering av medfødte misdannelser, og derfor oftest en økt forekomst etter 1999, spesielt for misdannelser der diagnosen ikke er åpenbar ved fødselen. Trenden vi fant for reduksjonsdefekter i ekstremitet, spesielt for guttene, var derfor uventet, og styrket antagelsen om at det var nødvendig å gjennomgå og kvalitetssikre registreringer fra før 1999.

Gjennomgangen av fødselsmeldinger fra 1970 til 1998 innebar et betydelig arbeid ettersom fødselsmeldingene var arkivert i papirform på et lager og måtte letes frem manuelt. Deretter ble all fritekst på meldingene, inklusivt tilhørende sykdomskoding skrevet inn i en Excel fil, som siden ble gjennomgått av overlege og rekodet fra gammel sykdomskoding (ICD-8 og interne koder) til ICD-10. Fritekster der det var tvil om korrekt diagnosekode ble diskutert med ortoped.

Under arbeidet med rekoding hadde vi et mål om å bruke den grupperingen av reduksjonsdefekter som anbefales brukt blant annet av EUROCAT, der MFR er medlem (6). Denne inndelingen vises i tabell 2.1.

Videre brukte vi EUROCAT sine definisjoner til å gruppere medfødte misdannelser i subgrupper av alvorlige misdannelser (6). Disse er i hovedsak gruppert på organ.

Tabell 2.1: Gruppering og klassifisering av medfødte reduksjonsdefekter i ekstremitetene etter anbefalinger av Stoll og medarbeidere i EUROCAT(6)		
Gruppe	Subgruppe	ICD-10 koder
Terminalt transverse defekter: Mangel av distale ekstremitetsstrukturer, med proksimale strukturer mer el. mindre normale		
	Ameli – totalt manglende ekstremitet	Q710, Q720, Q730
	Hemimeli – totalt manglende underarm og hånd/legg og fot	Q712, Q722
	Acheiri – manglende hånd	Q713
	Apodi – manglende fot	Q723
	Adactyli – manglende finger/fingre	Q713, Q723
	Ectrodactyli – delvis mangel av finger/fingre, tå/tær	Q713, Q723
Proksimal-interkalær defekt: Mangel av eller alvorlig hypoplasi av proksimal-interkalær del av ekstremitet med distale strukturer (eks. fingre) tilstede, enten normale eller misdannede.		
	Manglende humerus og/eller radius og ulna (med hånd normal eller nær normal)	Q711
	Manglende femur og/eller tibia og fibula (med fot normal eller nær normal).	Q721, Q724
Longitudinale defekter: Mangel av eller alvorlig hypoplasi av laterale deler av ekstremiteten:		
	Preaksiale (radial/tibial) – mangel eller svær hypoplasi av preaksiale strukturer (tommel, første metakarp, radius/stortå, første metatars, tibia).	Q714, Q725
	Postaksiale (ulnar-fibular) – mangel eller svær hypoplasi av postaksiale strukturer (lillefinger, femte metakarp, ulna/lilletå, femte metatars, fibula).	Q715, Q726
Delt hånd /fot: Mangel av sentrale fingre/tær med eller uten mangel av sentrale metakarper/metatarser, oftest assosiert med syndaktyli av andre fingre/tær.		
	Typisk delt hånd/fot: konusaktig kløft som smalner proksimalt og deler hånden i to deler, som kan møtes som en krabbeklo. I sin mildeste form mangler bare tredje (midtre) finger/tå med den korresponderende metakarp/metatars nesten normal.	Q716, Q727
	Monodaktyli kjennetegnes av mangel på sentrale og radiale/tibiale fingre/tær, slik at bare en finger/tå er tilstede (vanligvis lillefinger/lilletå).	Q716, Q727
Multiple typer reduksjonsdefekter: Barn med flere enn en av de ovenfor nevnte typene.		

I statistiske analyser brukte vi tabellanalyser og binær regresjon med log link for å estimere ujusterte og justerte relative risikoer (RR) med 95% konfidensintervaller (KI). Som mulige effektforvekslere vurderte vi følgende kategoriske variabler (noe avhengig av den spesifikke analysen, som vist i fotnoter til tabellene): fødselsår (4-års grupper), mors alder (< 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40+ år), mors diabetes før svangerskapet (ja/nei), barnets kjønn, og for data fra 1999: mors røykevaner under svangerskapet (ikke-røyker, dagligrøyker), og bruk av folat og/eller multivitaminer perikonsepsjonelt (ja/nei). For røykevaner var det manglende data for 19% av svangerskapene, og for folat/multivitaminbruk for 12% av svangerskapene. Den manglende informasjonen var imidlertid ikke tilfeldig fordelt, og blant de nemdbehandlede svangerskapsavbruddene var det 91% som manglet opplysninger om mors røykevaner og 45% som manglet opplysninger om mors bruk av folat/multivitaminer. I tillegg manglet svangerskapsavbruddene informasjon om mors sykdommer. For å vurdere sammenheng mellom reduksjonsdefekter i ekstremitet og mors diabetes, epilepsi,

røykevaner og bruk av folat/multivitaminer ekskluderte vi derfor de nemdbehandlede svangerskapsavbruddene. Deretter brukte vi multipl imputering med 20 imputeringer for å håndtere manglende informasjon om mors røykevaner og bruk av folat/multivitaminer. I tillegg til variablene som inngikk i modellene, brukte vi fødselsvekt, svangerskapsvarighet, preeklampsi, perinatal død, bruk av assistert befruktning og mors sivilstand til imputering. Alle disse variablene var statistisk signifikant assosiert med mors røykevaner og bruk av folat/multivitaminer.

Lineære trender i de multivariate modellene ble evaluert for tidstrender. Tosidige tester med signifikansnivå på $P < 0,05$ ble brukt i alle analyser. SPSS versjon 25 (IBM Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) og STATA intercooled versjon 14 (StataCorp LP 2015. Stata Statistical Software: Release 14) ble anvendt for analysene.

2.2 Resultater

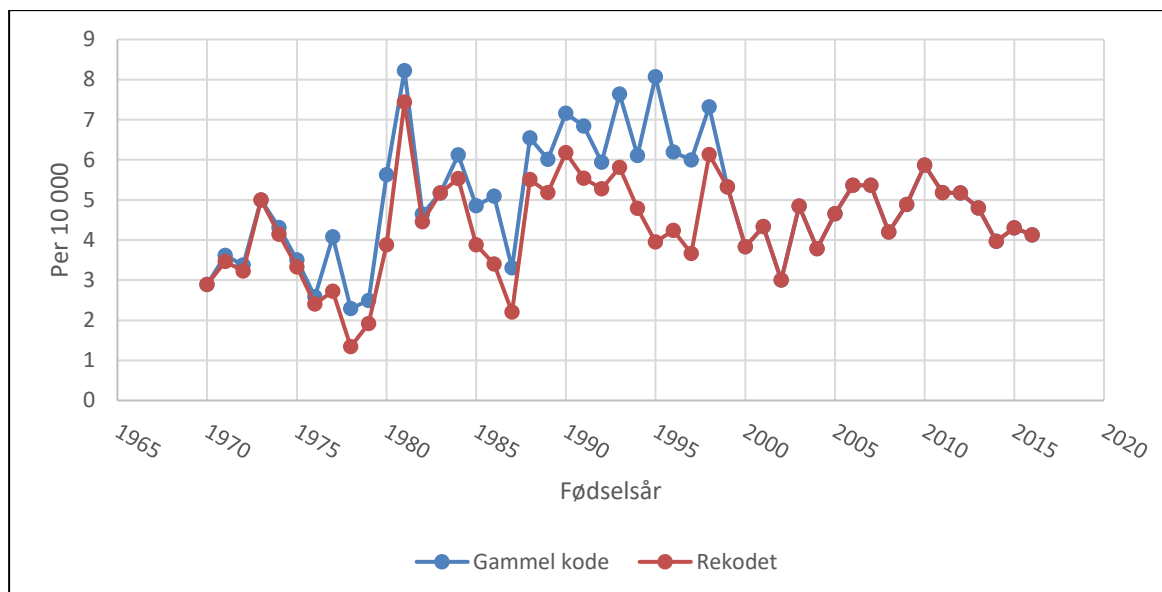
2.2.1 Tidstrender og inndeling

Beskrivelsene om barnets misdannelser og neonatale diagnoser på fødselsmeldingene fra 1970 til 1998 var svært varierende i omfang og kunne være lite spesifikke. Beskrivelser som «Mangler en finger» kan, avhengig av hvilken finger det dreier seg om, kodes med enten Q713 (Mangel på hånd og fingre) eller Q716 (Klo-hånd) dersom det var tredje finger som manglet. «Misdannet høyre hånd» kan være en reduksjons-defekt, men trenger ikke være det. På grunn av slike uspesifikke fritekster spesielt for hånd/fingre, var det umulig å bruke klassifikasjonen vist i tabell 2.2.1.

Ved rekoding fra gammelt kodeverk til ICD-10 kodeverket oppdaget vi flere tilfeller som var blitt kodet med reduksjonsdefekt koder, men der beskrivelsene var svært uspesifikke og ikke ga sikkert grunnlag for å anta at det dreide seg om en reduksjonsdefekt. Disse tilfellene ble rekodet med andre diagnosekoder, for eksempel: «Deformert høyre hånd» ble kodet med Q681 (medfødt deformitet i hånd) i stedet for ICD-8 koden 7552 (reduksjonsdefekter overekstremiteter). Dette ble gjort etter rådføring med ortoped.

Før rekoding var totalt 1369 tilfeller registrert med reduksjonsdefekter i MFR i perioden 1970 til 2016. Etter rekoding av den første perioden (1970-1998) var det totalt 1206 tilfeller. I løpet av samme periode var det 2 745 119 fødte registrert i MFR. Forekomsten av reduksjonsdefekter i MFR fra 1970 til 2016 var dermed 5,0/10 000 før rekoding og 4,4/10 000 etter rekoding. For perioden 1970-1998 var det før rekoding registrert 869 tilfeller med reduksjonsdeformiteter (5,2/10 000), mens det var registrert 706 tilfeller etter rekoding (4,2/10 000). Fra 1999 til 2016 var det registrert 500 tilfeller (4,6/10 000), noe som gjør at man med rekodede data får en tidstrend som er mer i overensstemmelse med den forventede økningen fra 1999. I siste periode (1999-2016) var 129 av 500 tilfeller svangerskapsavbrudd (25,8%), og 140 av 352 levendefødte barn med reduksjonsdefekter (39,8%) var blitt overflyttet til nyfødtavdeling etter fødsel.

Figur 2.2.1 A viser tidstrender i forekomst av reduksjonsdefekter registrert i MFR fra 1970 til 2016, med gammel og revidert koding. Vi ser at etter rekoding er økningen fram til 1999 med det etterfølgende tydelige fallet ikke lenger så tydelig. Hele tidsperioden sett under ett viste en svak, men signifikant økning i forekomst av reduksjonsdefekter (test for trend, $P < 0,05$, Wald test), forklart av en økning i første tiår pga. en tydelig økt forekomst i 1981 (7,4/10 000). For perioden 1982-2016 var det ingen signifikant tidstrend i forekomsten av reduksjonsdefekter totalt.

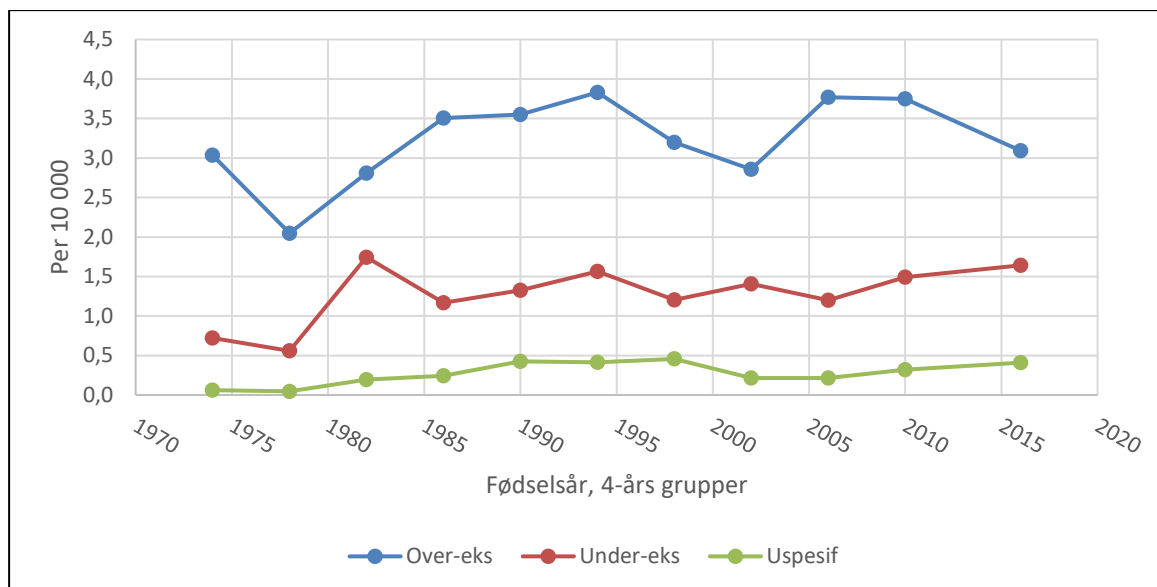


Figur 2.2.1 A: Tidstrender i forekomst av reduksjonsdefekter (per 10 000) registrert i MFR, 1970-2016, med gammel og revidert koding.

Blant alle de 1206 tilfellene registrert med reduksjonsdefekter, hadde 783 (64,9%) defekter kun i overekstremitet, 249 (20,6%) kun i underekstremitet, 102 (8,5%) i både over- og underekstremitet og de 72 resterende (6,0%) i uspesifisert ekstremitet. Figur 2.2.1 B viser tidstrender i forekomst av reduksjonsdefekter gruppert på ekstremitet, etter rekoding for perioden 1970 til 2016. Tilfeller som har defekter i begge ekstremiteter er her inkludert i begge grupper. Som forventet var det over hele tidsperioden en mer enn doblet forekomst av reduksjonsdefekter i overekstremitet sammenlignet med underekstremitet, med en totalforekomst på 3,2/10 000 for defekt i overekstremitet og 1,3/10 000 i underekstremitet. Defekt i uspesifisert ekstremitet var registrert hos 0,3/10 000.

ICD-10 inneholder ikke koder som spesifiserer om reduksjonsdefekten er ensidig eller tosidig. Fritekst på fødselsmeldingene før 1999 spesifiserte imidlertid dette for 93% av tilfellene, og for disse var det registrert unilateral reduksjonsdefekt i 82%. For de aller fleste, 86% av tilfellene, var det videre bare registrert en reduksjonsdefektkode.

Den hyppigst registrerte defekten var mangel/hypoplasi av hånd og fingre (Q713); totalt ble dette registrert hos 392 (32,5%) av de 1206 tilfellene. Tilsvarende var den hyppigste defekten i underekstremitet mangel/hypoplasi av fot og tær (Q723), registrert hos 135 individer (11,2%). «Mangel på både underarm og hånd» (Q712) og «Longitudinal reduksjonsdefekt i radius» (Q714) var også relativt hyppig registrerte defekter, hos henholdsvis 10,5% og 11,8%.

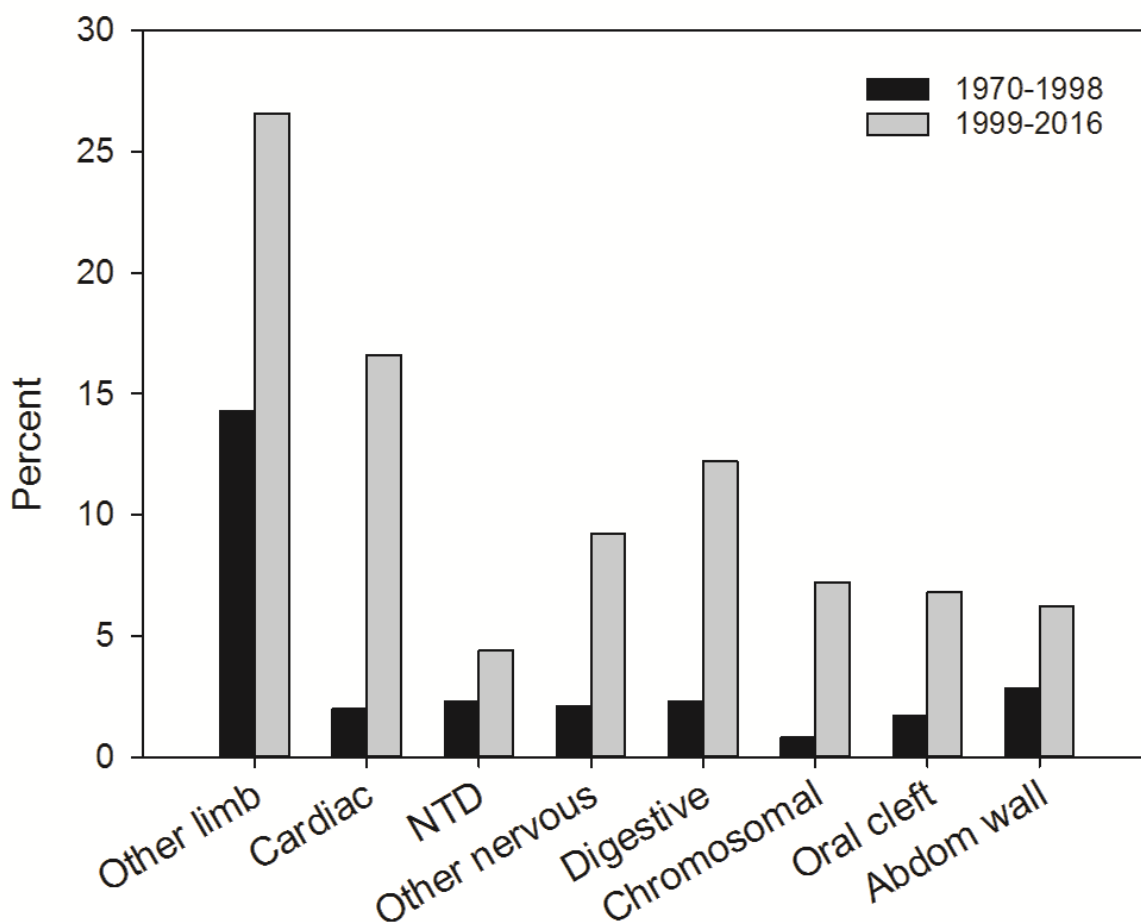


Figur 2.2.1 B: Tidstrender i forekomst av reduksjonsdefekter (per 10 000) registrert i MFR, 1970-2016, gruppert på ekstremitet, basert på revidert koding av opplysninger i MFR for 1970-1998.

2.2.2 Assosierte misdannelser

For de fleste individene med reduksjonsdefekter var det ikke registrert andre misdannelser hvis vi så på hele tidsperioden under ett. Her var det imidlertid en tydelig forskjell mellom årene før og etter 1999: Fram til 1999 var det registrert assosierte misdannelser hos 26,3%, mens denne andelen økte til 53,2% fra 1999. Økningen fra 1999 har antagelig sammenheng med de tidligere nevnte endrede melderutinene som ble innført i 1999, og som har gitt en generelt bedret rapportering av misdannelser.

Figur 2.2.2 viser fordelingen av assosierte misdannelser for årene 1970-1998 og 1999-2016. I begge perioder var andre ekstremitetsmisdannelser den hyppigst assosierte misdannelsesgruppen: 14,3% i 1970-1998 og 26,6% i 1999-2016. Syndaktyli (sammenvokste fingre) var den vanligste av disse; i begge perioder ca 40% av andre ekstremitets-misdannelser. Deretter fulgte pes equinovarus (klumpfot) med rundt 25% i begge perioder. Hjertefeil var nest hyppigste assosierte misdannelse i den siste tidsperioden (16,6% av 500 tilfeller), mens dette var sjelden i første periode (2,0%). I siste periode (1999-2016) fulgte misdannelser i nervesystemet etter hjertefeil i hyppighet, med totalt 13,6% (NTD og andre misdannelser i nervesystemet til sammen), og deretter misdannelser i fordøyelsessystemet (12,2%). Kromosomfeil var registrert hos totalt 36 av de 500 tilfellene med reduksjonsdefekter (7,2%), og av disse var 24 registrert med trisomi 18. I perioden 1970-1998 var alle assosierte misdannelser utenom andre ekstremitetsmisdannelser sjeldne.



Ordforklaringer: Other limb: Andre misdannelser i ekstremitetene; Cardiac: Hjertefeil; NTD: Nevralrørsdefekter; Other nervous: Andre misdannelser (enn NTD) i nervesystemet; Digestive: Misdannelser i fordøyelsessystemet; Chromosomal: kromosomfeil; Oral clefts: Leppespalter; Abdom wall: Bukvegsdefekter

Figur 2.2.2: Prosentandel assosierte misdannelser blant individer registrert med reduksjonsdefekt i MFR, 1970-1998 og 1999-2016. Individer med misdannelser i flere grupper er vist i alle aktuelle grupper. Basert på reviderte koder 1970-1998.

Av de 204 tilfellene med reduksjonsdefekter som var registrert med assosierte misdannelser i siste periode, hadde ca en tredel (N=69) kjente assosiasjoner eller syndromer (VATER assosiasjon, sirenomeli, amniotiske bånd, limb-body-wall kompleks, genetiske syndromer eller kromosomfeil). De gjenværende 135 tilfellene representerer da ikke-syndromiske multiple misdannelser. Blant disse var hjertefeil fortsatt hyppigst (12,3% av 431 tilfeller etter at syndromiske tilfeller var ekskludert), deretter fulgte misdannelser i nervesystemet og i fordøyelsessystemet (begge 9,3%), og leppe-ganespalte som tredje største gruppe (4,4% av 431). Blant de 40 tilfellene med misdannelser i nervesystemet, var 14 registrert med nevrالرrørsdefekter

2.2.3 Maternelle faktorer assosiert med reduksjonsdefekter

Tabell 2.2.3 viser andel reduksjonsdefekter (per 10 000) over utvalgte maternelle faktorer, sammen med totalpopulasjonen. Svangerskapsavbrudd er ekskludert fra analyser om mors diabetes og epilepsi, røyking og folat/multivitaminer (se avsnittet som beskriver statistiske analyser, side 8-9).

Det fremgår av tabellen at det var signifikant lavere andel reduksjonsdefekter blant flergangsfødende sammenlignet med førstegangsfødende, og høyere andel blant både unge (< 20 og 20-24 år) og eldre kvinner (>= 40 år) sammenlignet med kvinner i aldersgruppen 25-29 år. Blant svangerskap som ikke ble avbrutt var forekomsten av reduksjonsdefekter over tre ganger så høy blant kvinner med diabetes før svangerskapet enn blant kvinner uten. Derimot fant vi ingen sammenheng mellom epilepsi hos mor og reduksjonsdefekter hos barna. Vi fant heller ingen sikker sammenheng mellom mors daglig røyking og risiko for å få barn med reduksjonsdefekter. For barn født etter 1999, var imidlertid mors bruk av folat og/eller multivitaminer perikonseptjonelt assosiert med en 20-30% redusert risiko for reduksjonsdefekter.

Tabell 2.2.3 viser også resultater etter at kromosomfeil og visse genetiske syndromer er ekskludert (for hele studieperioden totalt 6004 tilfeller hvorav 55 med reduksjonsdefekt). I disse tilfellene vil årsakene til reduksjonsdefektene oftest være relatert til kromosom-/genfeilen. Som forventet resulterte dette i en noe svakere sammenheng mellom mors alder og reduksjonsdefekter slik at høy alder ikke lenger var relatert til økt risiko. For de andre faktorene var det minimale endringer.

<i>Tabell 2.2.3. Maternelle faktorer blant tilfeller med reduksjonsdefekter (RD) og i total-populasjonen, samt forekomst av RD i strata av hver faktor, med korresponderende relative risikoer (RR) og 95% konfidensintervaller (KI). Opplysninger om svangerskapsavbrudd er tatt ut i alle analyser bortsett fra mors alder og paritet. Basert på reviderte RD koder i Medisinsk fødselsregister, 1970-1998.</i>					
Faktor	Totalt antall	Reduksjonsdefekt N (per 10 000)	Observert RR (95% KI)	Justert RR* (95% KI)	Ikke-syndromisk Justert RR ** (95% KI)
Paritet					
0	1 147 173	612 (5,3)	Referanse	Referanse	Referanse
≥ 1	1 597 939	594 (3,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)
Mors alder (år)					
< 20	131 431	65 (4,9)	1,2 (0,9-1,6)	1,3 (1,01-1,71)	1,2 (0,9-1,6)
20-24	630 424	309 (4,9)	1,2 (1,02-1,38)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,4)
25-29	940 827	389 (4,1)	Referanse	Referanse	Referanse
30-34	705 209	285 (4,0)	1,0 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)
35-39	284 459	121 (4,3)	1,0 (0,8-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	0,9 (0,7-1,1)
40+	52 759	37 (7,0)	1,7 (1,2-2,4)	1,6 (1,2-2,3)	1,4 (0,9-2,0)
Mors pregestasjonelle diabetes §					
Ja	11 698	15 (12,8)	3,3 (2,0-5,5)	3,4 (2,0-5,7)	3,5 (2,1-5,8)
Nei	2 729 202	1 062 (3,9)	Referanse	Referanse	Referanse
Mors epilepsi					
Ja	16 393	8 (4,9)	1,2 (0,6-2,5)	1,2 (0,6-2,5)	1,3 (0,6-2,5)
Nei	2 724 507	1,069 (3,9)	Referanse	Referanse	Referanse
Mors daglig røyking §					
Ja	134 351	56 (4,2)	1,3 (0,9-1,7)	1,3 (0,9-1,7)	1,2 (0,8-1,6)
				1,3 (0,9-1,7) β	1,2 (0,9-1,6) β
Nei	740 154	246 (3,3)	Referanse	Referanse	Referanse

Tabell 2.2.3. Maternelle faktorer blant tilfeller med reduksjonsdefekter (RD) og i total-populasjonen, samt forekomst av RD i strata av hver faktor, med korresponderende relative risikoer (RR) og 95% konfidensintervaller (KI). Opplysninger om svangerskapsavbrudd er tatt ut i alle analyser bortsett fra mors alder og paritet. Basert på reviderte RD koder i Medisinsk fødselsregister, 1970-1998.

Mors bruk av folat §					
Ja	661 066	195 (2,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,0)
				0,7 (0,5-0,9) β	0,7 (0,6-0,9) β
Nei	287 249	122 (4,2)	Referanse	Referanse	Referanse

* For paritet og alder: Justert for periode (fødselsår i 4-års grupper), for de øvrige faktorene også justert for mors alder kategorisert som vist i tabellen. For røyking og folat ble begge disse også inkludert.
 ** Justerte analyser (som over) etter eksklusjon av tilfeller med kromosomfeil/visse genetiske syndromer.
 § Diabetes 1, 2 og uspesifisert før svangerskapet.
 \$ Data fra 1999. «Folat» inkluderer også multivitamin.
 β Resultat av imputerte analyser.

2.2.4 Svangerskapsavbrudd, dødelighet og karakteristika hos barn med reduksjonsdefekter

Totalt 129 av 500 svangerskap med reduksjonsdefekter (25,8%) ble avbrutt i siste periode, 1999-2016. Blant avbruddene var assosierte misdannelser vanlig, selv om 12 (9,3%) av tilfellene bare var registrert med en isolert reduksjonsdefekt. Imidlertid var det registrert mer enn én assosiert misdannelse hos flertallet av avbruddene (77,5%), og i 31 tilfeller (24,0%) var det registrert misdannelser i tre eller flere organgrupper i tillegg til ekstremiteter. Også blant avbruddene var andre ekstremitetsmisdannelser vanlig (40,3% av avbruddene), deretter fulgte urinveismisdannelser inklusivt nyrer (36,4%), hjertefeil (34,1%) og misdannelser i nervesystemet (33,3%). Kromosomfeil var registrert i 28 svangerskapsavbrudd (21,7%).

Vi ekskluderte de 129 svangerskapsavbruddene fra 1999-2016, og analyserte dødelighet blant de gjenværende 1077 tilfellene med reduksjonsdefekter for perioden 1970-2016. Totalt var 83,7% fortsatt i live i 2016, mens 7,9% var dødfødte, 4,2% døde i første levemåned og 5,5% døde i løpet av hele første leveår. Også blant de tilfellene som døde var assosierte misdannelser hyppig. Blant 85 dødfødte med reduksjonsdefekt, hadde 59 (69,4%) assosierte misdannelser i andre organgrupper enn ekstremiteter; 45 av 66 (68%) i 1970-1998 og 14 av 19 (74%) i 1999-2016. Tilsvarende var det registrert assosierte misdannelser utenom ekstremiteter hos 39 av 42 (93%) levendefødte med reduksjonsdefekter som døde i første levemåned; hvorav 32 av 35 (91,4%) i 1970-1998 og 7 av 7 (100%) i 1999-2016. Blant de dødfødte med reduksjonsdefekter var det misdannelser i nervesystemet som var hyppigst (23,5%). Dette var også hyppigst blant de neonatalt døde (35,7%) hvor også hjertefeil (23,8%) var hyppig.

Tabell 2.2.4 viser dødelighet (dødfødsel, neonatal død (død første levemåned) og spedbarnsdød (død hele første leveår)) blant individer med og uten reduksjonsdefekter etter at svangerskapsavbrudd (fra 1999) er ekskludert. I øverste tabelldel (A) vises tall for hele perioden (1970-2016), mens nedre tabelldel (B) viser tall for siste periode (1999-2016) der assosierte misdannelser i andre organer enn ekstremitetene er ekskludert for individer med reduksjonsdefekter. Siste periode ble valgt her fordi assosierte misdannelser var såpass mye bedre registrert i denne perioden.

For hele perioden (1970-2016) var det en klart økt dødelighet blant individer med reduksjonsdefekter: 7,4 gang økt risiko for dødfødsel, 10 ganger økt risiko for å dø i første levemåned og nesten ni ganger økt risiko for å dø første leveår. Imidlertid, når vi så på siste periode (1999-2016)

etter å ha ekskludert tilfeller med assosierte misdannelser i andre organer enn ekstremitetene, var det ingen signifikant økt dødelighet blant dem med reduksjonsdefekter. Det var imidlertid svært få dødsfall blant disse individene (ingen neonatale og kun ett i hele første leveår) med tilhørende svært brede konfidensintervaller, og resultatene her er derfor usikre. Spesielt for dødfødsel der punkttestimatet indikerte en dobbelt risiko, kan vi ha hatt for lav styrke til å påvise en mulig reell økt risiko. Justering for periode, mors alder, mors diabetes, barnets kjønn og, i siste periode, også mors røykevaner og bruk av folat/multivitamin, endret lite på resultatene.

Tabell 2.2.4 viser også sammenheng mellom reduksjonsdefekter og lav fødselsvekt (< 2500 gram), for tidlig fødsel (før 37 fullgåtte uker) og guttekjønn. Det var økt andel lav fødselsvekt og for tidlig fødsel blant barn med reduksjonsdefekter, også blant dem som ikke hadde assosierte misdannelser og var født i siste periode. Gutteandelen var som forventet noe større blant barn med reduksjonsdefekter.

<i>Tabell 2.2.4. A) Dødelighet, lav fødselsvekt, for tidlig fødsel og guttekjønn blant barn med og uten reduksjonsdefekter, 1970-2016. B) Tilsvarende utfall blant barn med og uten reduksjonsdefekter uten assosierte misdannelser, 1999-2016. Svangerskapsavbrudd 1999-2016 ekskludert (A og B).</i>				
A Utfall	Reduksjonsdefekter (1970-2016)		Observert RR (95% KI)	Justert RR* (95% KI)
	Nei (referanse)	Ja		
Dødelighet				
Dødfødsel (N, per 1000)	26 187 (9,6)	85 (78,9)	8,3 (6,7-10,1)	7,4 (6,0-9,3)
Neonatal død (N, per 1000)β	10 909 (4,0)	42 (42,3)	10,5 (7,8-14,2)	10,1 (7,6-13,6)
Spedbarnsdød (N, per 1000)§	16 537 (6,1)	55 (55,4)	9,1 (7,0-11,8)	8,6 (6,7-11,1)
Fødselsvekt				
< 2500 gram (N, %)	142 262 (5,2)	224 (20,8)	4,0 (3,6-4,5)	3,9 (3,4-4,3)
Svangerskapsvarighet				
< 37 uker (N, %)	176 396 (6,4)	201 (18,7)	2,9 (2,6-3,3)	2,7 (2,4-3,1)
Kjønn§				
Gutt (N, %)	1 407 721 (51,4)	609 (57,1)	1,11 (1,05-1,17)	
B Utfall	Reduksjonsdefekter uten ass. misdannelser (1999-2016)		Observert RR (95% KI)	Justert RR** (95% KI)
	Nei	Ja		
Dødelighet				
Dødfødsel (N, pr 1000)	8 000 (7,4)	5 (17,8)	2,4 (1,0-5,7)	2,0 (0,8-5,4)
Neonatal død (N, pr 1000)β	2 262 (2,1)	0	NA	NA
Spedbarnsdød (N, pr 1000)§	3 193 (3,0)	1 (3,6)	1,2 (0,2-8,6)	1,1 (0,2-8,0)
Fødselsvekt				
< 2500 gram (N, %)	57 344 (5,3)	36 (12,8)	2,4 (1,8-3,3)	2,3 (1,7-3,1)
Svangerskapsvarighet				
< 37 uker (N, %)	76 385 (7,1)	39 (13,9)	2,0 (1,5-2,6)	1,8 (1,4-2,5)
Kjønn				
Gutt (N, %)	552 764 (51,4)	158 (56,4)	1,10 (0,99-1,22)	
* Justert for tidsperiode (4-års kategorier), kjønn, mors alder (som kategorisert i tabell 2.2.3), og mors diabetes før svangerskapet (ja/nei).				
β Dødsfall første levemåned blant levendefødte.				
§ Dødsfall i hele første leveår blant levendefødte.				
** Justert for faktorene nevnt under* og i tillegg mors røyking i svangerskapet (ja/nei), og mors bruk av folat/multivitaminer før/under svangerskapet (ja/nei).				

3 Delprosjekt B) Evaluering av Norsk pasientregister som supplerende kilde for innhenting av reduksjonsdefekt diagnoser i løpet av barnets første leveår

Delprosjekt B) er basert på en sammenstilling av opplysninger om barn registrert i MFR og i Norsk pasientregister (NPR) som ble gjennomført i 2011 som et selvstendig kvalitetssikringsprosjekt, og var ikke opprinnelig del av avtalen mellom Nasjonal kompetansesenter for dysmeli og MFR. Kvalitetssikringsprosjektet ble hjemlet i MFR-forskriften § 2-4 (2) (og Norsk pasientregisterforskriften § 2-4). Overlege som utførte kvalitetssikrings- og analysearbeidet var ansatt ved avdeling for Medisinsk fødselsregister, senere avdeling for helseregisterforskning og –utvikling, i Folkehelseinstituttet, som er dataansvarlig for MFR. Datamaterialet er behandlet i sikkersone ved registeret, hvor bare autorisert personell har tilgang.

Et utvalg av resultatene som omhandler medfødte misdannelser i ekstremitetene inkluderes likevel i denne rapporten fordi vi vurderte reduksjonsdefekter spesielt.

3.1 Metode

Formålet med pilotprosjektet var å sammenstille data fra de to registrene for en gjensidig kvalitetssikring, med hjemmel i begge registrenes forskrifter. Mer spesifikt var det et mål å vurdere kvalitet og kompletthet i de to registrene for fødsler, komplikasjoner ved fødsel og medfødte misdannelser diagnostisert i løpet av første leveår for levende fødte barn. I første omgang skulle analysene gi en vurdering av samsvar mellom de to registrene, og dersom avvik ble påvist skulle årsakene til avvikene undersøkes. Sammenstillingen hadde også som mål å vurdere grunnlaget for å etablere rutiner for regelmessig utveksling av data mellom registrene for kvalitetssikringsformål.

NPR ble vedtatt som et personidentifiserbart register 16.02.2007. Personidentifiserbare data har vært tilgjengelig fra 01.01.2008 og pilotprosjektet koblet data fra og med 2008 til og med 2010. I det følgende beskrives resultatene når det gjelder medfødte misdannelser med vekt på ekstremitetsmisdannelser, inkludert reduksjonsdefekter. Det ble bare brukt data på levendefødte barn.

MFR mottar melding om medfødte misdannelser fra fødeavdelingen og for barn som overflyttes nyfødtavdeling, også derfra. En del misdannelser vil først diagnostiseres på et senere tidspunkt, og de blir ikke rutinemessig meldt til MFR til tross for at registeret har anledning til å motta, registrere og lagre disse diagnosene. En målsetting med denne analysen var derfor å identifisere medfødte misdannelser som diagnostiseres i sykehus eller poliklinikk i løpet av barnets første leveår, men etter fødsels-/nyfødt oppholdet.

NPR får ICD-10 koder meldt direkte fra spesialisthelsetjenesten, både fra døgn- og dagopphold og fra polikliniske opphold.

Også til denne aktuelle analysen grupperte vi misdannelseskoder i MFR og NPR etter EUROCAT sine definisjoner for subgrupper av «alvorlige misdannelser». Vi brukte også ICD-10 sine organgrupper på 3-karakternivå, 83 grupper, og på 4-karakternivå for å gå nærmere inn på enkeltdiagnoser. Av diagnoser innenfor ekstremitetsdefekter valgte vi å se på hoftedeftsdeformiteter (Q65), reduksjonsdefekter i over- og under-ekstremiteter (Q71 og Q72) og fotdeformitet (Q66) inklusiv pes equinovarus (klumpfot) (Q660).

Et problem i NPR når det gjelder tilstander registrert hos nyfødte i den aktuelle perioden, er de såkalte hjelpenumrene. Dette er numre som opprettes som et foreløpig identitetsnummer når barnet innlegges i sykehus før det endelige fødselsnummeret er tildelt. Dette er problematisk fordi numrene er usystematiske, ikke unike, og det ikke registreres noen koblings-nøkkel mellom hjelpenumrene og de senere endelig tildelte fødselsnumrene. For å kunne sammenstille data om barna i NPR med data om barna i MFR, hvor barna er registrert med endelige fødselsnumre, måtte vi derfor bruke kombinasjoner av andre variabler som koblingsnøkler.

3.2 Resultater

Totalt 186 411 levendefødte barn var registrert i ett eller begge registre i løpet av de tre årene, hvor 10 694 (5,7%) levendefødte barn ikke hadde data registrert i NPR. Data om 39,1% av barna lot seg sammenstille ved bruk av fødselsnummer, mens data om 42% lot seg sammenstille ved en kombinasjon av fødeinstitusjon, kjønn, fødselsdato, fødselstidspunkt (klokkeslett) og bokommune. For de resterende ble det brukt ulike kombinasjoner av fødselsdato, fødselstidspunkt, fødselsvekt, kjønn, institusjon, helseforetak, og bokommune. Til slutt gjenstod det data fra 1105 (0,6%) opphold i NPR som ikke lot seg sammenstille med data i MFR.

Tabell 3.2 viser antall og andel (per 10 000) levendefødte barn som var meldt til MFR og NPR med utvalgte diagnoser blant misdannelser i ekstremitetene, samt samsvaret mellom registrene. Tabellen viser også forekomst i Finland/Sverige og i EUROCAT samlet for årene 2006-2010 til sammenligning.

Tabell 3.2. Forekomst av utvalgte ekstremitetsmisdannelser blant levendefødte barn med basis i data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) og fra Norsk pasientregister (NPR) samt samsvaret mellom de to registrene. Forekomst i Finland/Sverige og i EUROCAT av de samme misdannelsene for årene 2006-2010 er også vist for sammenligning (inkluderer svangerskapsavbrudd og dødfødte).

Misdannelser	Reg. både i MFR og NPR	Reg. totalt i MFR (per 10 000)	Reg. totalt i NPR (per 10 000)	% NPR registrert i MFR	% MFR registrert i NPR	Forekomst Finland og Sverige (per 10 000) 2006-2010	Forekomst EUROCAT (per 10 000) 2006-2010
Hoftelddsdeformiteter	491	679 (36,4)	5345 (286,8)	20,1	71,6	-	5,7
Reduksjonsdefekt overekstremitet	26	39 (2,1)	52 (2,8)	50,0	66,7	4,5	3,6
Reduksjonsdefekt underekstremitet	5	11 (1,0)	19 (0,6)	26,3	45,5	2,1	1,9
Fotdeformiteter samlet	625	966 (51,8)	1111 (59,6)	56,3	64,7	-	-
Pes equinovarus	194	237 (12,7)	336 (18,0)	57,7	81,9	11,9	9,1

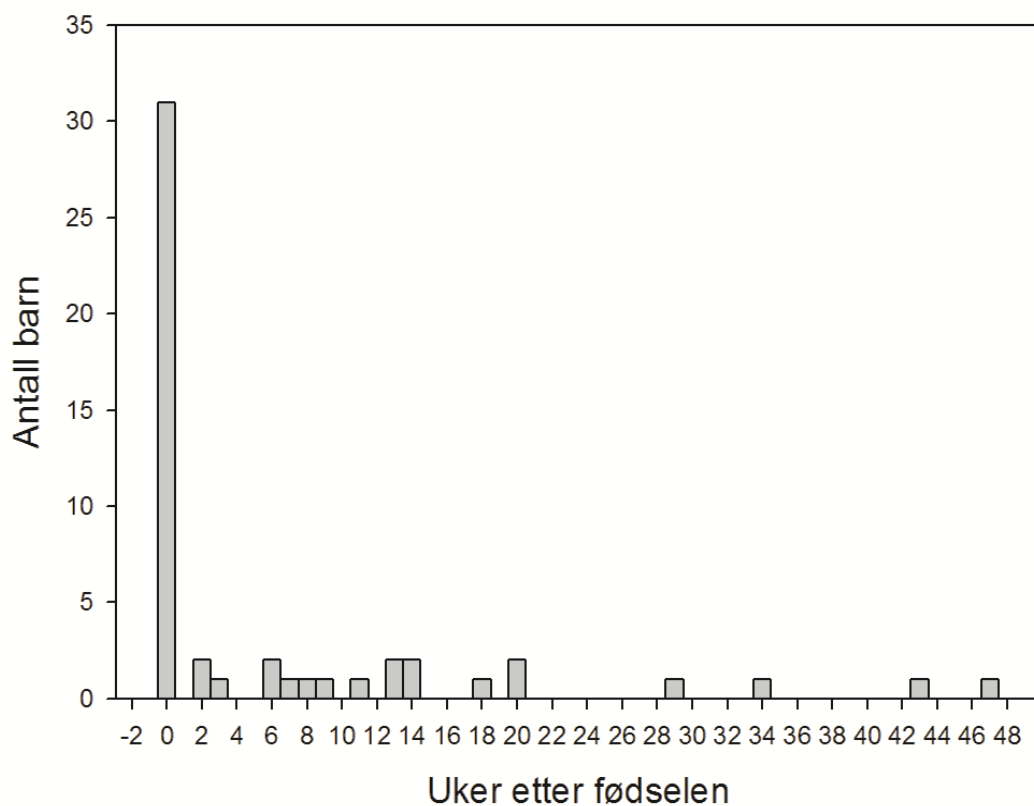
Det fremgår av tabell 3.2 at det var dårlig samsvar mellom data i MFR og NPR for de valgte ekstremitetsmisdannelsene. Andelen av de NPR registrerte misdannelsene som kunne gjenfinnes i MFR var lavere enn motsatt. Spesielt var det dårlig samsvar for hofteleddsdeformiteter, der kun 20% av misdannelsene registrert i NPR kunne gjenfinnes i MFR. Imidlertid var forekomsten av hofteleddsdeformiteter registrert i NPR hele 287/10 000, som er 50 ganger høyere enn det som var

registrert i EUROCAT generelt for årene 2006-2010. Forekomsten av hoftelddsdeformiteter var også høyere i MFR enn i EUROCAT generelt: 36,4/10 000 sammenlignet med 5,7/10 000 i EUROCAT totalt.

For reduksjonsdefekter var det bedre overensstemmelse mellom registrene når det gjaldt defekter i overekstremiteter enn underekstremiteter. I motsetning til for hofteldds-deformitetene var det lavere forekomster av reduksjonsdefekter i både MFR og NPR sammenlignet med EUROCAT generelt og med Finland/Sverige (både defekter i overekstremiteter og underekstremiteter). Tallene fra EUROCAT og Finland/Sverige var imidlertid totaltall, og inkluderte dødfødte og svangerskapsavbrudd, mens norske tall i denne analysen bare inkluderte levendefødte.

Best samsvar mellom MFR og NPR var det for pes equinovarus, der nærmere 60% av dem som var registrert i NPR også var registrert i MFR, mens 82% av de MFR-registrerte også var registrert i NPR. For pes equinovarus var forekomsten registrert i MFR på linje med det som var registrert i Finland/Sverige og noe høyere enn forekomsten i EUROCAT totalt, mens det var høyere forekomst i NPR.

Ett mål med å evaluere NPR som kilde for misdannelsediagnoser var å vurdere om man får fanget opp diagnoser stilt i løpet av første leveår, men etter at barnet er skrevet ut fra barsel og nyfødtafdeling (og dermed etter den rutinemessige registreringen i MFR). Vi så da på reduksjonsdefekter i overekstremitetene: totalt 52 levendefødte barn med diagnosen Q71 i NPR, se figur 3.2. For 31 av disse (59,6%) var diagnosen satt like etter fødselen, og 21 hadde Q71 også registrert i MFR. Av de resterende 21 barna, var diagnosen satt i spesialisthelsetjenesten fra 2 til 47 uker etter fødselen.



Figur 3.2: Tilnærmet diagnosetidspunkt (uker etter fødsel) for barn med reduksjonsdefekter i overekstremitet registrert i Norsk pasientregister (2008-2010).

4 Delprosjekt C) Gjennomgang av data fra Dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

4.1 Metode

Delprosjekt C) var hjemlet i MFR-forskriften § 1-9, om at opplysninger om barnet i dets første leveår for tilstander som var tilstede ved fødselen kan behandles i MFR, det vil si både opplysninger om diagnoser og om behandling. (2) Data ble innhentet fra Dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet, i to adskilte Excel filer, en for årene 1967-1998 og en for årene 1999-2010. Data i filene var ikke kvalitetssikret og det var nødvendig å kontrollere alle data for feil i blant annet fødselsnumre før analyse og kobling til data fra MFR. Overlege som utførte kvalitetssikrings-, analyse- og koblingsarbeidet var ansatt ved avdeling for Medisinsk fødselsregister, senere avdeling for helseregisterforskning og –utvikling i Folkehelseinstituttet, som er dataansvarlig for MFR. Datamaterialet er behandlet i sikkersone ved registeret, hvor bare autorisert personell har tilgang.

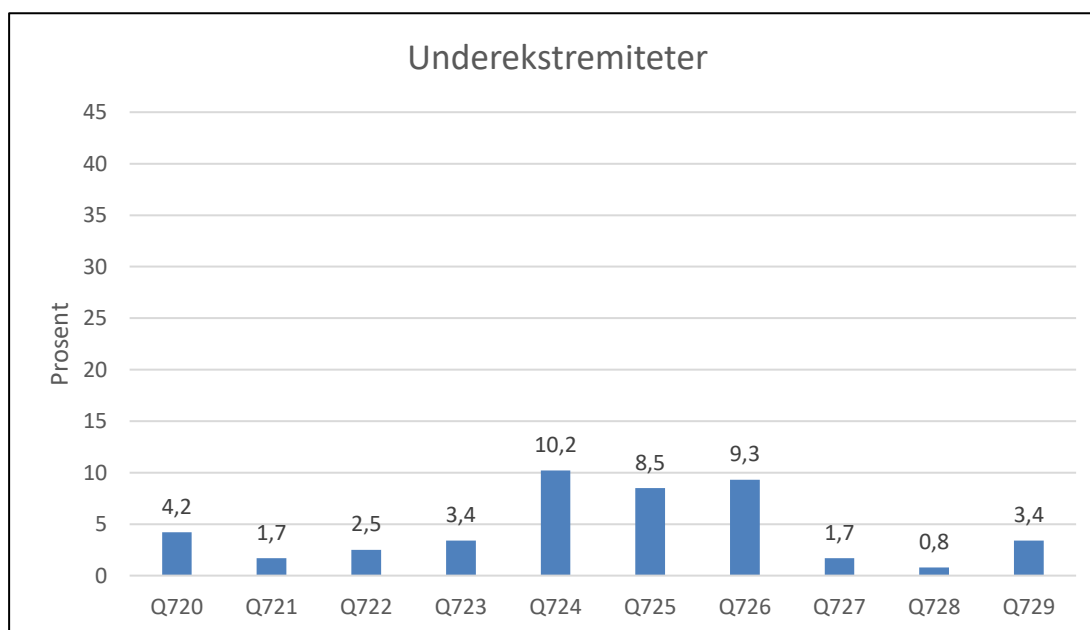
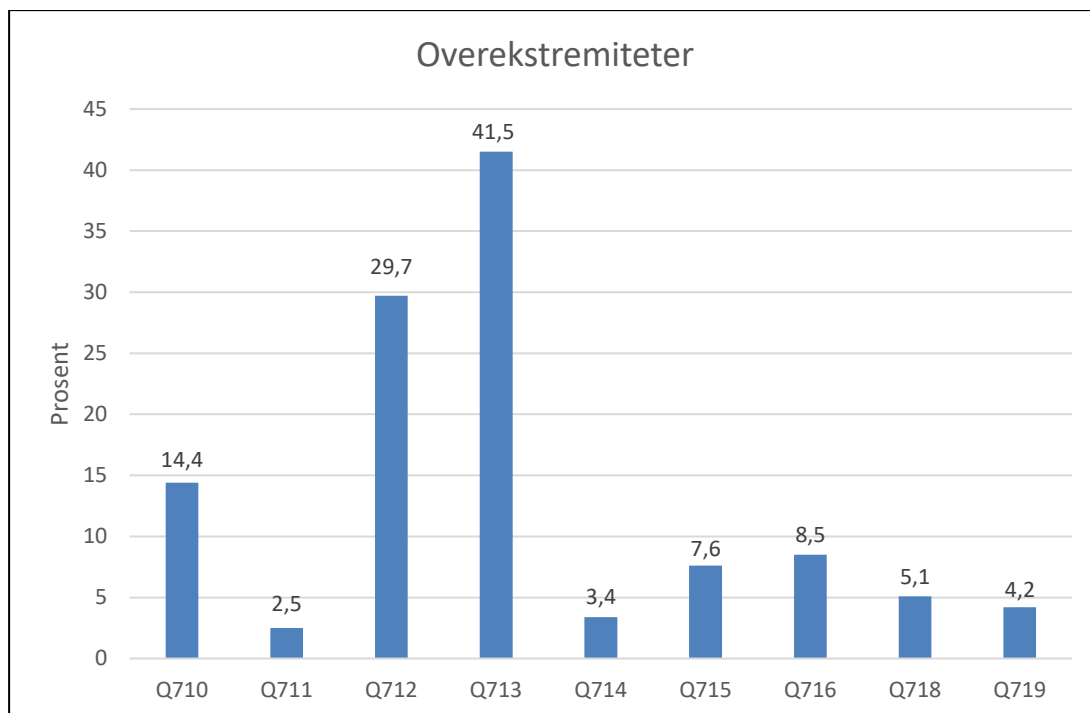
4.2 Resultater

For årene 1967-1999 ble det mottatt data for 70 pasienter med totalt 191 oppføringer. Det var både ICD-8 og ICD-10 koder, og en stor del av kodene var uspesifikke ekstremitetsmisdannelser eller uspesifikke reduksjonsdefekter. For årene fra 1999-2010 ble det mottatt data for 118 pasienter med totalt 314 oppføringer. For denne perioden var det kun brukt ICD-10 diagnoser. Også her var det en del uspesifikke koder. Pasientene kom fra hele landet.

For reduksjonsdefektene registrert fra 1999 var defekter i overekstremiteter vanligst, med totalt 96 pasienter (81,4%). Av defekter i overekstremitetene var den vanligste diagnosekoden Q713 (Medfødt mangel på hånd og fingre), med totalt 49 tilfeller (41,5%). Deretter fulgte Q712 (Medfødt mangel på både underarm og hånd) med 35 tilfeller (29,7%) og Q710 (Medfødt fullstendig mangel på overekstremitet(er)) med totalt 17 tilfeller (14,4%), se figur 4.2.

For registreringer fra 1999, hadde totalt 27 pasienter (22,9%) reduksjonsdefekter i underekstremitetene, og av disse var den vanligste diagnosekoden Q724 (Longitudinell reduksjonsdefekt i lårben – femur) med 12 tilfeller (10,2%). Deretter fulgte Q726 (Longitudinell reduksjonsdefekt i leggben – fibula) med 11 tilfeller (9,3%). Den prosentvise fordelingen over de andre kodene er vist i figur 4.2. Fem pasienter hadde defekter i både overekstremitet og underekstremitet (4,2%).

For registreringene fra 1999 hadde totalt syv pasienter uspesifikke reduksjonsdefekt koder (reduksjonsdefekt i uspesifisert ekstremitet), men disse hadde i tillegg andre spesifikke reduksjonsdefekt koder, slik at ingen av de 118 pasientene hadde utelukkende uspesifikke koder. Av pasienter med defekter i overekstremiteter, hadde seks også uspesifikke reduksjonsdefekt koder (reduksjonsdefekt i uspesifisert ekstremitet), mens det blant pasienter med defekter i underekstremiteter også var registrert uspesifikke reduksjonsdefekt koder for tre pasienter. To pasienter hadde defekter i både over- og underekstremiteter og i tillegg koder for reduksjonsdefekt i uspesifisert ekstremitet.



Figur 4.2. Prosentvis fordeling, blant alle pasienter, over diagnosekoder for reduksjonsdefekter i overekstremitetene (øverst) og underekstremitetene (nederst). Pasienter med flere koder er representert flere steder, slik at totalsummen overskrider 100%. Data fra dysmeliteamet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, for 118 pasienter fra hele landet, født 1999-2010.

Diagnosekodene som var satt på pasienter som hadde flere oppføringer, kunne i flere tilfeller virke ulogiske. For eksempel var det ved noen oppføringer registrert spesifikke diagnosekoder, og ved senere oppføringer uspesifikke koder. Andre ganger kunne den første oppføringen inkludere lettere diagnoser, mens senere besøk kunne inkludere mer alvorlige: For eksempel var hoveddiagnosen i ett tilfelle Q725 (Longitudinell reduksjonsdefekt i skinneben – tibia) ved første oppføring i 1999, mens det året etter var registrert Q720 (Medfødt fullstendig mangel på underekstremitet(er)) som

hoveddiagnose. I et annet tilfelle varierte hoveddiagnosene mye over oppføringene: Eksempel: Første oppføring: Q72 (Reduksjonsdefekt i underekstremitet), to år senere Q726 (Longitudinell reduksjonsdefekt i leggben – fibula), året etter Q730 (Medfødt mangel på uspesifisert ekstremitet) og Q712 (Medfødt mangel på både underarm og hånd), to år senere Q726 og Q721 (Medfødt mangel på lår og legg med fot tilstede), året deretter Q712, så Q725 (Longitudinell reduksjonsdefekt i skinneben – tibia), året etter Q738 (Andre reduksjonsdefekter i uspesifisert ekstremitet), ett år senere Q726, før den siste registrerte diagnosekoden Q728 (Andre spesifiserte reduksjonsdefekter i underekstremitet). Noen tilfeller hadde mange uspesifikke koder, for eksempel ett tilfelle der hoveddiagnosen ved første oppføring var Q731 (Fokomeli av uspesifisert ekstremitet), året etter var hoveddiagnosen Q730 (Ameli/Medfødt mangel på uspesifisert ekstremitet), og året deretter var det først angitt Q738 (Andre reduksjonsdefekter i uspesifisert ekstremitet) og så Q722 (Medfødt mangel på både legg og fot) ved siste oppføring.

Ved hjelp av fødselsnumrene sammenstilte vi data fra Dysmeliteamet med data fra MFR for dem som var født fra 1999 til 2010, og fikk treff for 112 av de 118 pasientene (94,9%). I MFR var det registrert reduksjonsdefekter hos 239 levendefødte barn fra 1999 til 2010, og av disse var 77 (32,2%) også registrert i datafilen fra Dysmeliteamet. Disse 77 utgjorde 68,8% av de 112 pasientene fra Dysmeliteamet. Det var altså 35 pasienter fra Dysmeliteamet hvor det ikke var registrert en reduksjonsdefekt kode i MFR. For alle disse pasientene var dato for første konsultasjon ved Dysmeliteamet flere måneder etter fødselsdato, selv om det ikke nødvendigvis betyr at diagnosen ikke var stilt tidligere.

5 Samlet oppsummering og konklusjon

Før gjennomgangen av data i MFR for årene 1970-1998 var det en tydelig økning i forekomsten av reduksjonsdefekter over tid, fra 2,9/10 000 i 1970 til 7,3/10 000 i 1998, og deretter et fall til 5/10 000 i 1999. For årene 1970-1998 var det før rekoding totalt sett registrert en forekomst på 5,2/10 000, mens dette ble redusert til 4,2/10 000 etter rekoding. Fra 1999 til 2016 var den registrerte forekomsten 4,6/10 000, slik at de rekodede dataene ga en tidstrend mer som forventet gitt endringene som skjedde i MFR i 1999 (innføring av melding fra nyfødtavdelinger og melding om nemdbehandlede svangerskapsavbrudd med risiko for sykdom hos fosteret).

Gjennomgangen av fritekstene for årene 1970-1998 viste at mange var relativt uspesifikke, noe som gjorde at det var umulig å dele inn reduksjonsdefektene etter den grupperingen som er mest brukt, og anbefalt bl.a. i EUROCAT av Stoll og medarbeidere (6). For at en best mulig klassifisering av reduksjonsdefekter skal kunne gjøres, må tilleggsopplysninger i form av røntgenbeskrivelser og evt. operasjonsbeskrivelser eller mer utfyllende epikriser fra barneavdelinger/poliklinikker antagelig hentes inn for disse barna. Ettersom det dreier seg om svært sjeldne misdannelser med ca. 25-30 per år, vil dette kunne være en overkommelig rutine å innføre for MFR, gitt at andre og mindre viktige oppgaver nedprioriteres.

De rekodede dataene ga nok informasjon til å klassifisere reduksjonsdefektene i henhold til ICD-10. Fordelingen av reduksjonsdefekter i over- og underekstremitet og kjønnsfordeling var som forventet ut fra litteraturen, med en høyere forekomst av reduksjonsdefekter i over- enn underekstremitet, og en høyere forekomst blant gutter enn jenter (6-9). Assosierte misdannelser ble funnet hos ca. 26% før 1999 og hos 53% av tilfellene etter 1998, og de fleste assosierte misdannelser var andre ekstremitetsmisdannelser, spesielt syndaktylier. Omtrent en tredel av tilfellene fra 1999 hadde kjente assosiasjoner og syndromer, og av de resterende var hjertefeil den hyppigst assosierte organspesifikke misdannelsen, noe som samsvarer med en studie fra Nederland (10). Misdannelser i fordøyelsesorganene var også relativt hyppige, noe som også ble funnet i studien fra Nederland. For årene før 1999 var resultatene for assosierte misdannelser ikke tilfredsstillende, spesielt når det gjelder hjertefeil, som generelt sett har vært betydelig underrapportert i MFR før 1999 (<http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>).

Blant kvinner som ikke avbrøt svangerskapet, var diabetes før svangerskapet assosiert med en mer enn tre ganger økt risiko for å få barn med reduksjonsdefekter sammenlignet med kvinner uten diabetes, mens mors epilepsi ikke viste noen sikker risikoøkning. Mors bruk av folat- og/eller multivitaminer perikonsepsjonelt var assosiert med en lavere forekomst av reduksjonsdefekter, mens dagligrøyking ikke viste noen signifikant sammenheng.

Omtrent 26% av reduksjonsdefekt tilfellene registrert etter 1998 var svangerskapsavbrudd, hvor 91% av fostrene hadde andre misdannelser i tillegg til reduksjonsdefekter. Blant misdannelser utenom ekstremitetene var misdannelser i urinveiene (spesielt nyrene) hyppigste assosierte misdannelse, mens hjertefeil og misdannelser i nervesystemet også forekom hyppig. Kromosomfeil var påvist hos 22%. For hele tidsperioden under ett og med alle reduksjonsdefekt-tilfeller blant alle fødte barn, hadde affiserte barn høyere dødelighet enn barn uten reduksjonsdefekter, både når det gjaldt dødfødsel, neonatal- og spedbarnsdød. Når vi ekskluderte barn med reduksjonsdefekter som også hadde andre organmisdannelser utenom ekstremitet og så på årene 1999-2016, var det ikke lenger økt dødelighet, selv om disse resultatene må anses usikre pga. få dødsfall. Usikkerheten gjelder spesielt dødfødsel, hvor punkttestimatet indikerte en mulig doblet risiko.

Gjennomgangen av data fra NPR viste at disse hadde relativt dårlig overensstemmelse med data i MFR. Det ble spesielt for hoftelddsdeformiteter funnet betydelig høyere forekomster i NPR enn det som er beskrevet i litteraturen. Det er sannsynlig at en god del av de diagnosene som finnes i NPR er «tentative diagnoser» eller henvisningsdiagnoser basert på at barnet henvises til utredning for en gitt tilstand, og så registreres diagnosekoden for denne tilstanden i mangel av tentative diagnoser i ICD-10. Andel tentative diagnoser varierer antagelig med diagnose. Hofteleddsdeformitet er sannsynligvis en tilstand med høye andeler tentative diagnoser ettersom mange barn henvises til ultralyd av hoftene ved situasjoner som seteleie, oligohydramnion eller hofteleddsdysplasi i nær familie. Konklusjonen i forhold til bruk av data fra NPR er at disse neppe kan brukes som kilde til diagnoser i MFR direkte, men man kan tenke seg en rutine der data fra NPR og MFR sammenstilles rutinemessig og at diagnoser som kun finnes i NPR verifiseres ved å kontakte institusjonene for noen utvalgte tilstander.

Data fra Dysmeliteamet ved OUS-Rikshospitalet på pasienter med dysmeli viste inkonsistens i diagnosekoding for de samme personene over tid i svært mange tilfeller.

Det synes derfor som om det er relativt omfattende feilkilder knyttet til de spesifikke diagnosekodene, selv om det sannsynligvis er mindre problemer knyttet til fordelingen av defekter i over- og underekstremitet. Som ved data fra NPR synes det derfor ikke mulig å inkludere de spesifikke diagnosekodene direkte i MFR uten validering av diagnosene først.

6 Publisering av resultater

Resultatene fra arbeidet beskrevet i Delprosjekt A ble publisert i juli 2019 i PLoS One:

Klungsøyr K, Nordtveit TI, Kaastad TS, Solberg S, Sletten IN, Vik AK. Epidemiology of limb reduction defects as registered in the Medical Birth Registry of Norway, 1970-2016: Population based study. PLoS One 2019; 14:e0219930. doi: 10.1371/journal.pone.0219930

Denne rapporten var ferdigstilt oktober 2018, men publiseres først nå etter at den vitenskapelige artikkelen ble publisert. Analysearbeid som er gjort i artikkelen under review-prosessen er ikke inkluderte i rapporten, og rapporten og artikkelen kan derfor avvike på enkelte punkter.

7 Takk til

Takk til Rannveig Aardal og Torill Holmar ved avdeling for helsedatamottak ved Folkehelseinstituttet for hjelp til å finne fram gamle fødselsmeldinger fra papirarkiv, og Ingvei Seliussen ved avdeling for rådgivning e-helse ved Folkehelseinstituttet for å importere oppgraderte koder på barn med reduksjonsdefekter til MFR sitt datavarehus.

Linn Beate Skard og Tone Irene Nordtveit har vært ansatt perioder av prosjektet, og har skrevet inn alle fritekster fra gamle fødselsmeldinger til digitalt format (Excel). Nordtveit (cand.med. og ph.d.) utførte også noen preliminære analyser i 2010-2011 og deltok i rekodingen.

Ortopedene Sigrun Solberg og Trine Sand Kaastad har vært rådgivere i prosjektet.

Anne Karin Vik, koordinator ved Nasjonalt fagnettverk for dysmeli har vært initiativtaker til prosjektet og bidratt med finansiering.

Arbeidet ble støttet finansielt ved en tildeling fra Sophies Minde Ortopedi AS (31708 REF SOM) til Anne Karin Vik ved det tidligere Nasjonalt kompetansesenter for dysmeli, Oslo universitetssykehus.

8 Referanser

1. Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(6):435-9.
2. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Medisinsk fødselsregister, 2001. <https://lovdatano/dokument/SF/forskrift/2001-12-21-1483>.
3. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger, 2001/2014. <https://lovdatano/dokument/NL/lov/2014-06-20-43>.
4. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. . <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
5. European Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/>.
6. Stoll C, Mastroiacovo P, de Wals P, Weatherall J, Garne E. Guide For the Description and Classification of Congenital Limb Defects, 2004. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-3pdf>.
7. Bedard T LR, Sibbald B, Kiefer GN, Metcalfe A. Congenital limb deficiencies in Alberta—a review of 33 years (1980–2012) from the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS). *Am J Med Genet Part A.* 2015;167A:2599–609.
8. Aro T HO, Saxén L. Incidence and secular trends of congenital limb defects in Finland. *Int J Epidemiol.* 1982;11(3):239-44.
9. Bod M CA, Lenz W. Incidence at birth of different types of limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1977. *Hum Genet.* 1983;65(1):27-33.
10. Calzolari E MD, Garani GP, Cocchi G, Magnani C, Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173,109 consecutive births. *J Med Genet.* 1990;27(6):353-7.
11. Vasluiian E vdSC, van Essen AJ, Bergman JE, Dijkstra PU, Reinders-Messelink HA, de Walle HE. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: A 30-year populationbased study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:323–36.