

Nationella diabetesregistret visar tydliga effekter av behandling

RISKEN FÖR HJÄRT-KÄRLSJUKDOM OCH FÖRTIDA DÖD MINSKAR, ÄVEN PATIENTEN KAN DELTA OCH FÖLJA SINA REGISTERRESULTAT

Katarina Eeg-Olofsson, med dr, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg
 ● katarina.eeg-olofsson@vregion.se

Soffia Gudbjörnsdottir, professor, registerhållare för Nationella diabetesregistret, Göteborg

Björn Eliasson, professor, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Nationella diabetesregistret (NDR) är en självklar del av diabetesvården och används aktivt på de flesta enheter som behandlar personer med diabetes runt om i Sverige. Ända sedan starten 1996 har målet varit att bidra till att skapa en bättre och mer jämlik diabetesvård. Det nationella diabetesregistret utformades för att kunna följa vårdenheternas egna resultat över tid och för att möjliggöra jämförelser av kliniska resultat mellan enheter och regioner. Sedan några år finns onlineverktyget Knappen öppet för alla, vilket gör det enkelt att följa resultaten och direkt göra jämförelser på gruppnivå mellan olika enheter. Variablerna som finns tillgängliga i Knappen har successivt utvecklats efter användarnas behov och önskemål [1].

Rapporteringen till det nationella diabetesregistret tog fart i primärvården efter 2003, och registret beräknas i dag omfatta drygt 90 procent av alla personer med diabetes i Sverige.

Forskningsrapporter med data från registret har bl a tydligt visat på betydelsen av god riskfaktorkontroll, t ex hur HbA_{1c}, blodtryck och blodfetter påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom och död [2-4]. Observationsstudier anses vanligen ha lägre styrka som vetenskaplig evidens, bl a på grund av att det kan finnas störfaktorer som man inte kunnat ta hänsyn till i analyserna. Det kan också finnas okända störfaktorer som kanske inte är jämnt fördelade mellan behandlingsgrupper som i en prospektiv randomiserad studie.

Med kunskap om störfaktorer kan man justera för dem i analyser, och studier som görs med modern metodik och i enlighet med STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)-initiativet [5] utgör viktiga komplement till randomiserade kliniska prövningar. Sverige har unika möjligheter att bedriva denna typ av studier tack vare många heltäckande register samt unika personnummer som möjliggör samkörning av olika register.

Ett av Nationella diabetesregistrets uppdrag är att utvärdera diabetesvården och att genomföra relevanta och kliniskt betydelsefulla vetenskapliga analyser. Nedan följer några exempel.

Lägre BMI minskar risken för död och hjärtinfarkt

Socialstyrelsens riktlinjer för fetmabehandling vid typ 2-diabetes [6] förordar att indikationer för kirurgisk behandling av fetma är BMI ≥ 40 eller BMI ≥ 35 om patienten har svårt att nå god blodsocker- och riskfaktorkontroll. Det har dock inte funnits studier avseende effekterna av fetmakirurgi på hjärt-kärlsjuklighet och död vid typ 2-diabetes och fetma, bara i populationer med få personer med diabetes.

I en studie genomförd i samarbete med SOReg (Scandinavian obesity surgery registry) identifierades 6 132 personer med typ 2-diabetes som opererats med gastrisk bypass för fetma under 2007-2014 och lika många matchade kontroller med typ 2-diabetes som inte opererats. Studien omfattade 95 procent av alla med diabetes och fetma som opererades under studieperioden. Kontrollgruppen matchades för kön, ålder, BMI och det år då operationen gjordes.

De personer som genomgick fetmakirurgi hade 58 procent lägre risk att dö och 50 procent minskad risk för hjärtinfarkt under studieperioden. Under uppföljningstiden dog 82 personer av dem som opererats, och i kontrollgruppen dog 288 personer [7].

En uppföljande studie som närmare analyserade riskfaktorutvecklingen i dessa grupper visade signifikant lägre genomsnittligt BMI och HbA_{1c} och högre HDL-kolesterol i gruppen som genomgått fetmakirurgi, medan effekten på LDL-kolesterol och blodtryck inte var lika påtaglig och ganska snabbt övergående. Samtidigt visade analysen att det var minskningen i BMI som mest bidrog till att risken för död minskade, sannolikt genom flertaliga mekanismer och inte enskilda riskfaktorer [8].

Samkörning med Läkemedelsregistret har gett resultat

Nationella diabetesregistret har genom samkörning med Läkemedelsregistret kunnat utvärdera effekt och säkerhet vid olika läkemedelsbehandlingar vid typ 2-diabetes.

En studie med drygt 51 000 personer med typ 2-dia-

HUVUDBUDSKAP

- Nationella diabetesregistret är en självklar del av diabetesvården i Sverige för uppföljning av behandlingsresultat på lokal, regional och nationell nivå.
- Forskningsrapporter med data från registret har visat på betydelsen av god riskfaktorkontroll och kunnat ge stöd för att resultat i kliniska prövningar också gäller i klinisk vardag.
- Studier utgående från registret visar att risken för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer och förtida död minskar vid typ 1- och typ 2-diabetes i Sverige och att olika behandlingsåtgärder bidrar till detta.
- Framtiden innebär möjligheter att utveckla det nationella diabetesregistret som arbetsredskap i diabetesvården, från användningen av patientrapporterade effektmått till prospektiva kvalitets- eller behandlingsprojekt.

betes visade att de med metforminbehandling hade lägre risk för hjärt-kärlsjukdom och död än personer med insulinbehandling. Personer med metforminbehandling hade även minskad risk för död jämfört med personer med annan tablettbehandling under i genomsnitt 3,9 års uppföljning. Studien visade lägre risk för hjärt-kärlsjukdom, död eller acidosis/allvarlig infektion hos personer med metforminbehandling och nedsatt njurfunktion (eGFR [estimerad GFR] 45–60 ml/min/1,73 m²); inte heller vid eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² påvisades någon ökad risk (neutral effekt) [9]. Denna studies resultat har bidragit till att indikationen för behandling med metformin nyligen reviderades [10, 11].

I en annan studie utvärderades säkerheten av olika blodsockersänkande läkemedel när de används som tillägg till metforminbehandling bland drygt 20 000 personer med typ 2-diabetes under åren 2005–2012. Risken för hjärt-kärlsjukdom och död skiljde sig mellan de olika läkemedlen. Tillägg av glitazon eller DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4)-hämmare till metformin var kopplat till minskad risk för hjärt-kärlsjukdom och död, medan tillägg av insulin var kopplat till ökad risk jämfört med sulfonylureabehandling som tillägg till metformin [12].

Insulin har dock i välgjorda prospektiva studier visat sig vara säkert vad avser hjärt-kärlsjukdom och död [13, 14], vilket gör att resultaten i studien från Nationella diabetesregistret kan tolkas som att nyare läkemedel är säkra eller innebär lägre risk, att säkerheten med sulfonylurea kan ifrågasättas och att personer som erbjuds behandling med insulin kan vara utsatta för ökad risk (eftersom insulinbehandling kan vara det enda som kan erbjudas vissa patientgrupper).

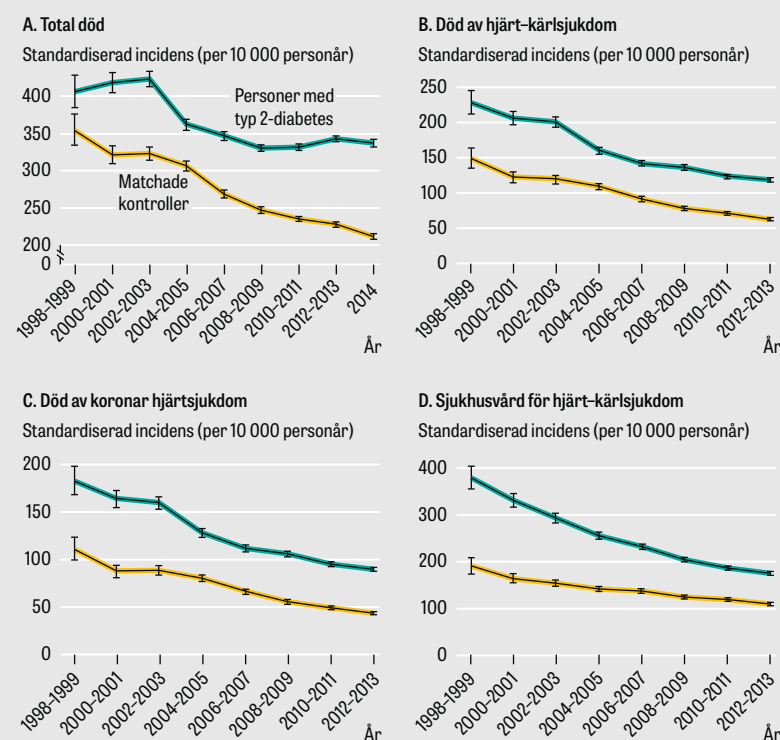
God följsamhet till lipidsänkande läkemedel minskar risk

Socialstyrelsens riktlinjer förordar primärpreventiv statinbehandling till alla med typ 2-diabetes redan vid måttligt förhöjd hjärt-kärlrisk [6]. År 2016 förskrevs i primärvården lipidsänkande läkemedel till 62 procent av alla med typ 2-diabetes, med en spridning på 55–72 procent mellan olika landsting [1]. Det är inte lika väl känt hur följsamheten till lipidsänkande behandling ser ut och om följsamheten påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom, varför dessa samband studerats bland personer med typ 2-diabetes [15, 16].

Den inledande studien inkluderade nya användare av lipidsänkande läkemedel som påbörjat sin behandling 2007–2010 och följts i upp till 3 år [15]. Följsamhet mättes genom andelen av observationstiden då patienten hade läkemedel tillgängligt (läkemedelsinnehavskvot [medication possession ratio]) och genom att identifiera perioder då patienten var utan läkemedel i ≥45 dagar (maximala luckor). I studien hade 23 procent haft en hjärt-kärlhändelse innan de påbörjade den lipidsänkande behandlingen. Medeltalet för läkemedelsinnehavskvoten var 71 procent för hela studiepopulationen, 76 procent för patienter med tidigare hjärt-kärlsjukdom och 69 procent för patienter utan tidigare hjärt-kärlsjukdom.

När socioekonomi, annan sjuklighet och kliniska variabler beaktades hade gruppen med tidigare hjärt-kärlsjukdom fortfarande högre följsamhet till sin lipidsänkande behandling [15]. Hos personer med pri-

FIGUR 1. Hjärt-kärlsjukdom och död vid typ 2-diabetes



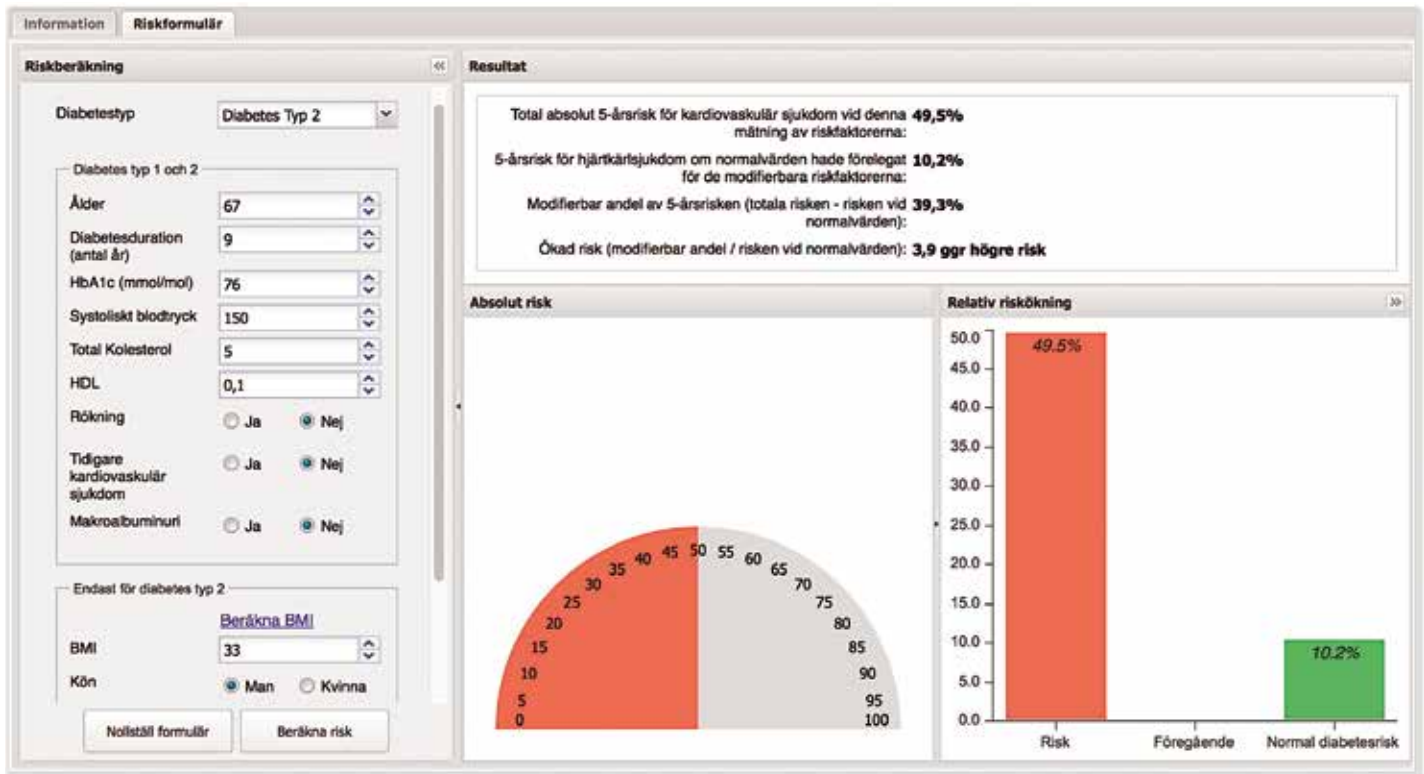
▶ Hjärt-kärlsjukdom och död hos personer med typ 2-diabetes och matchade kontroller [17]. Kontrollerna var matchade för ålder, kön och landsting. Incidens per 10 000 personår med 95 procents konfidensintervall. Publiceras med tillstånd från New England Journal of Medicine.

märpreventiv lipidsänkande behandling ökade risken för hjärt-kärlsjukdom med 30 procent hos gruppen med lätt sänkt följsamhet (läkemedelsinnehavskvot 60–80 procent) till mer än dubblad i gruppen med låg följsamhet (läkemedelsinnehavskvot 0–20 procent) jämfört med gruppen med fullgod följsamhet till den lipidsänkande behandlingen (läkemedelsinnehavskvot 80–100 procent) [16].

Långsiktiga trender för hjärt-kärlsjukdom och död

En studie från 2017 visar långsiktiga trender när det gäller risk för hjärt-kärlsjukdom och död för personer med typ 1- och typ 2-diabetes. Studien omfattade personer registrerade i Nationella diabetesregistret mellan åren 1998 och 2014. Totalt ingick drygt en halv miljon personer med diabetes och matchande kontroller ur befolkningsregistret i studien. En signifikant minskning av hjärt-kärlsjukdom och död över tid noterades vid både typ 1- och typ 2-diabetes. Risken för hjärt-kärlsjukdom under uppföljningstiden på 15 år minskade med 40 procent mer för personer med typ 1-diabetes och 20 procent mer för personer med typ 2-diabetes än för normalbefolkningen under 15 års uppföljning [17].

Sannolikt förklaras fynden av många olika faktorer, bl a bättre riskfaktorkontroll, högre förskrivning av statiner och blodtryckssänkande läkemedel, utveckling av kliniska beslutsstöd och framsteg inom diabetes-, hjärt- och strokesjukvård. Samtidigt kvarstår det faktum att personer med diabetes har en kvarstående



Figur 2. Riskmotorn i Nationella diabetesregistret har tagits fram för att beräkna 5-årsrisk för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes och vilken effekt påverkbara riskfaktorer har. Riskmotorn hittas på NDR.nu.

tydlig överrisk för hjärt-kärlsjukdom och död jämfört med befolkningen i stort (Figur 1).

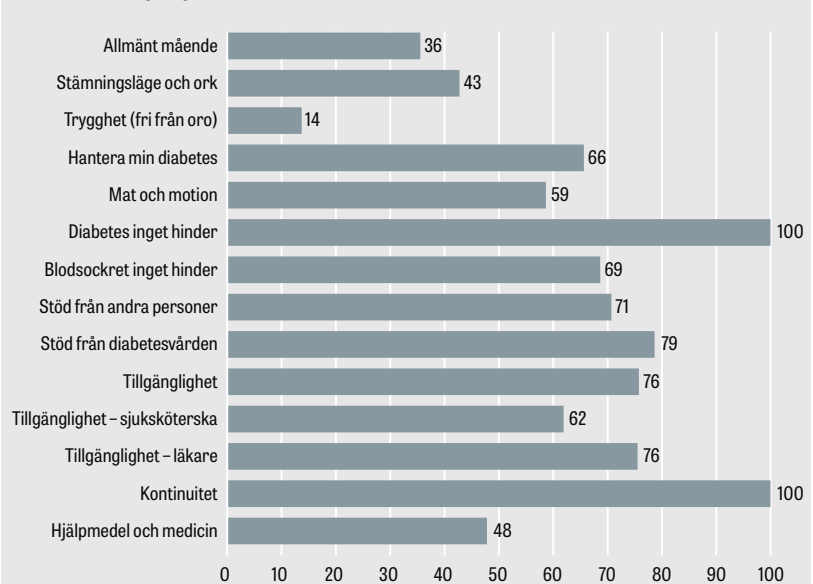
Tillsammans med data från registret Swedeheart utvärderades effekterna av kranskärlsåtgärder vid framför allt typ 1-diabetes jämfört med normalbefolkningen. Resultaten visade en mer än dubblad risk för förtida död vid typ 1-diabetes men bara liten ökning i risk vid typ 2-diabetes jämfört med normalbefolkningen [18]. I en annan rapport konstaterades att perkutan kranskärlsintervention (PCI) medförde tydligt sämre behandlingsresultat än kranskärlsoperation avseende risk för död, ny hjärtinfarkt eller upprepad PCI [19].

Med hjälp av Nationella diabetesregistret har en riskmodell tagits fram för att beräkna 5-årsrisk för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes och effekten av påverkbara riskfaktorer. Riskmodellen finns tillgänglig på www.ndr.nu och kan användas vid patientbesöket, men också som del i kvalitetsarbetet för att identifiera den egna mottagningens högriskpatienter [20] (Figur 2). Ett pågående forskningsarbete avser att utveckla modeller för att beräkna 10-årsrisken för hjärt-kärlsjukdom och förväntad överlevnad utan hjärt-kärlsjukdom. Syftet är att stödja klinikernas arbete med att ge individualiserad riskfaktorbehandling till personer med typ 2-diabetes.

Enkät för patientrapporterade utfallsmått

Nästa steg för att förbättra diabetesvården handlar om att ta reda på hur personen med diabetes mår och upplever sin diabetes och hur personen upplever stödet från diabetesvården genom att utvärdera PROM (patientrapporterade utfallsmått [outcome

FIGUR 3. Exempel på enkät



► Exempel på hur ett enkätsvar kan se ut med 8 PROM-dimensioner och 5 PREM-dimensioner. Poäng mellan 0 och 100 (100 poäng är bästa möjliga mående eller upplevelse av vården). Den här patientens enkät är inte överförd till Nationella diabetesregistret. (PROM = patientrelaterade utfallsmått; PREM = patientrapporterade erfarenhetsmått.)

»Arbetet med att ta fram enkäten har utgått från djupintervjuer med personer med diabetes ...«

measures]) och PREM (patientrapporterade erfarenhetsmått [experience measures]). Nationella diabetesregistret har från grunden tagit fram en enkät för att kunna få svar på dessa frågor. Arbetet med att ta fram enkäten har utgått från djupintervjuer med personer med diabetes efter svar på den ur patientperspektiv kritiska frågan: »Vad är viktigt för dig?» [21].

Processen att utveckla enkäten till dagens innehåll med 33 frågor har sedan skett stegvis [22], och den är nu validerad i två pilotutskick och mäter upplevd hälsorelaterad livskvalitet och stöd från vården i 14 dimensioner. Enkäten är utformad och validerad för vuxna med såväl typ 1- som typ 2-diabetes.

Resultaten från PROM och PREM kommer förhoppningsvis att kunna användas i det enskilda mötet med patienten och för att följa upp och utvärdera vården över tid (Figur 3). Diabetesregistret har skapat funktioner så att också personer med diabetes som är registrerade i registret kan logga in via sitt mobila bankid och följa sina egna registerresultat i »Min diabetesprofil«. Målet på sikt är att studera sambanden mellan patientrapporterade mått, medicinska variabler och risken för hjärt-kärlsjukdom och död.

Utvärdering av vården med kvalitetsregister

Landsting och regioner har som huvudmän målet att framtidens kvalitetsregister ska användas mer till att förbättra och komma närmare den dagliga vården. Arbetet med registren måste förenklas och tekniklösningarna effektiviseras. Det finns också en uttalad ambition att involvera patienterna mer aktivt i mätning och uppföljning.

Huvudmännen har ansvaret för att kvalitetsregistren används integrerat i vården för verksamhetsuppföljning och förbättringsarbete. Statens roll i kvalitetsregistarsystemet förtydligas genom dess uppdrag att övergripande följa upp och utvärdera hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet, bidra till för-

utsättningar för en effektiv infrastruktur samt stödja forskning och samarbete inom sektorn livsvetenskaper. Nationella kvalitetsregister får därigenom ett tydligt ansvar för att identifiera och definiera data och variabler som ska samlas in, analysera data för användning i vårdens verksamhetsuppföljning och förbättringsarbete samt för forskning.

Nationella diabetesregistret har stor betydelse för diabetesvården på flera sätt: i det dagliga kvalitetsarbetet på enheten och för uppföljning och jämförelser nationellt, regionalt och lokalt. Vetenskapliga studier utgående från registret visar att risken för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer och förtida död minskar vid typ 1- och typ 2-diabetes i Sverige och att olika behandlingsåtgärder bidrar till detta. Framtiden innebär möjligheter att utveckla Nationella diabetesregistret som arbetsredskap för det dagliga kontinuerliga arbetet i diabetesvården. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Katarina Eeg-Olofsson har hållit föredrag om diabetes och diabetesbehandling vid utbildningar och symposier och erhållit föreläsararvode från Sanofi, Novo Nordisk och Abbott. Hon har också deltagit som prövare i klinisk studie som genomförs med stöd från Novo Nordisk. Björn Eliasson har hållit föredrag om diabetes och diabetesbehandling vid utbildningar och symposier i regi av flertalet läkemedelsföretag verksamma inom diabetesområdet och arvoderats för detta. Han har också deltagit som prövare i kliniska studier som genomförts av Eli, Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk och GlaxoSmithKline. Björn Eliasson har även under de fem senaste åren deltagit i rådgivande expertgrupper för Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Amgen och MSD. Soffia Gudbjörnsdottir har hållit föredrag om Nationella diabetesregistret vid många utbildningar och symposier i regi av flertalet läkemedelsföretag verksamma inom diabetesområdet. Hon har också tillsammans med andra forskare för Nationella diabetesregistrets räkning mottagit oreserverat forskningsstöd från Lilly, Sanofi, MSD, Pfizer, Bristol-Myers Squibb och AstraZeneca.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:EZMP*

REFERENSER

- Nationella diabetesregistret. Knappen – ta fram skräddarsydd statistik på egen hand. <https://www.ndr.nu/#/knappen>
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32.
- Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4070.
- Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Zethelius B, et al; National Diabetes Register (NDR). LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(11):1420-8.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
- Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. Artikelnr 2017-5-31.
- Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):847-54.
- Liakopoulos V, Franzén S, Svensson AM, et al. Changes in risk factors and their contribution to reduction of mortality risk following gastric bypass surgery among obese individuals with type 2 diabetes: a nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000386.
- Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4).
- European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function [pressmeddelande]. 14 okt 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002620.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1
- Läkemedelsverket. Metformin kan nu användas för att behandla diabetes typ 2 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [pressmeddelande]. 18 okt 2016. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/Metformin-kan-nu-anvandas-for-att-behandla-diabetes-typ-2-hos-patienter-med-mattligt-nedsatt-njurfunktion/>
- Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):990-8.
- The ORIGIN Trial investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32.
- Karlsson SA, Hero C, Eliasson B, et al. Refill adherence and persistence to lipid-lowering medicines in patients with type 2 diabetes: A nation-wide register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1220-32.
- Karlsson SA, Franzén S, Hero C, et al. Lower risk of cardiovascular disease with higher refill adherence to lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes [abstract 168]. 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Lisbon, 11–15 sep 2017.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
- Holzmann MJ, Rathmann B, Eliasson B, et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1644-52.
- Nyström T, Sartipy U, Franzén S, et al. PCI versus CABG in patients with type 1 diabetes and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1441-51.
- Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al; National Diabetes Register (NDR). A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):276-84.
- Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB, et al. What is important for you? A qualitative interview study of living with diabetes and experiences of diabetes care to establish a basis for tailored Patient-Reported Outcome Measure for the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010249.
- Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB, et al. A disease-specific questionnaire for measuring patient-reported outcomes and experiences in the Swedish National Diabetes Register: development and evaluation of content validity, face validity, and test-retest reliability. *Patient Educ Couns*. 2017;101(1):129-46.