

November 2020

Beskrivelse af ordinationsmønsteret af lipidsænkende behandling for udvalgte grupper i to almen praksis

Forskningstræning hold 47

Anna Maltesson

Christian Richelsen

Vejleder: Bo Christensen

INDHOLDSFORTEGNELSE

Introduktion	3
Formål	4
Metode	4
Resultater	5
Diskussion	8
Konklusion	10
Referenceliste	11
Bilag 1,2,3	

INTRODUKTION

Total kolesterol og LDL er risikofaktorer for udvikling af hjertekarsygdom (CVD=cardiovascular disease). Statiner er en klasse af lipidsænkende medicin, som er førstevalgspræparat mhp. at reducere LDL og derigennem CVD risiko. De seneste 30 år er der i størstedelen af Europa set en stor stigning i anvendelsen, der primært afspejler ændringer i kliniske vejledninger, der favoriserer brugen heraf. Der er stadigvæk debat om statiners gavnlige effekt som primær forebyggelse af CVD, og det vurderes at ca. $\frac{2}{3}$ af statinbehandlede patienter er hjerteriske (1). Cholesterol Treatment Trialist (CTT) konkluderede i en metaanalyse fra 2012, at reduktion i LDL med statin var forbundet med en reduktion i risikoen for major vascular events (ikke-fatale AMI og hjertedød, apoplexi, koronar revaskularisering) med RR 0,79 (95% CI 0,77-0,81) per 1,0 mmol/l reduktion i LDL hos en lavrisiko population (2). Undersøgelsen var datidens hidtil største med data fra 27 RCT og 174.149 deltagere og er siden blevet anvendt i yderligere datasæt (CTT metaanalyse Lancet 2015), og er også en del af baggrunden for ESCs (European Society of Cardiologists) anbefalinger fra 2017. Her konkluderes det, at 1 mmol/l LDL-reduktion er forbundet med en 10% relativ risikoreduktion for død af alle årsager og en 20% relativ risikoreduktion for død af iskæmisk hjertesygdom. I hele tal svarer det til, at en nedsættelse af LDL-kolesterol med 2 mmol/l hos 10.000 patienter (med fx. Atorvastatin 40 mg dagligt i 5 år) forhindrer alvorlige kardiovaskulære hændelser hos ca. 1000 patienter med allerede eksisterende hjerte-kar-sygdom eller hos ca 500 hjerteriske patienter med øget risiko for hjerte-kar-sygdom (3,5).

Byrne et al. har i 2019 publiceret en oversigtsartikel over statiners forebyggende effekt på CVD, hvor de inkluderer 3 systematiske reviews. I dette review indgår CTT undersøgelsen fra 2012 og 2015, der som den eneste finder signifikant effekt herpå. Derfor konkluderes det, at der er begrænset evidens for effekten af statiner og samtidig påpeges den svaghed, at studierne også er meget forskellige mht. baseline-risiko og resultater (1).

Der er bredere enighed om brugen af statin som sekundær profylakse ved etableret CVD sygdom (3), ligesom der er klare retningslinjer for, hvornår statin anbefales hos DM2 patienter (5).

Vi gennemgik initielt de mest anerkendte og citerede systematiske reviews og metaanalyser (1,2,3,4,8) indenfor området og orienterede os i DSAMs vejledningerne; Iskæmisk hjerte-kar-sygdom, spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling (6) og Type 2 diabetes -opfølgning og behandling (5).

Det er vores opfattelse, at tidernes divergerende holdninger til statiner har resulteret i en manglende konsensus og derigennem forskellig udskrivelsesadfærd blandt praktiserende læger og vi har undret os over tilgangen til dyslipidæmi i almen praksis. Derfor vil vi overordnet undersøge ordinationsmønsteret for kolesterolsænkende behandling blandt hypertonicere, DM2 og CVD patienter i to forskellige almen praksis. Ifølge DSAMs Diabetes type 2 vejledning er de mest betydende risikofaktorer i prioriteret rækkefølge tobak, lipider, BT og BS. Vi oplever, at parametre som BT og BS hurtigt kan adresseres og er "lette" at forholde sig til/intervenere overfor, mens dyslipidæmi kræver vægtning af flere risikofaktorer. Det kan derfor virke som et holdningsspørgsmål, hvorvidt patienten behandles med statiner. Vi valgte at undersøge årsager hertil ved at fokusere på gruppen af DM2 patienter, da der for denne gruppe ligger en forholdsvis entydig anbefaling vedrørende evt. statinbehandling.

FORMÅL

En overordnet beskrivelse af ordinationsmønsteret af lipidsænkende behandling for udvalgte grupper i to forskellige almen praksis (hypertension, DM2 og CVD).

Herunder undersøge hvorvidt gruppen af ikke-statin behandlede DM2 patienter burde få dette jvf. DSAMs vejledning og evt. årsager til undladelse heraf?

METODE

Vores undersøgelse er baseret på en mindre registersøgning og journalaudit fra to forskellige praksis- Praksis S (Silkeborg) og Praksis R (Randers). Praksis S er en kompagniskabspraksis beliggende i Silkeborg by med 3 læger, 2 ydernumre og ca 3800 patienter. Praksis R er organiseret som en samarbejdspraksis, men drives af enkelt læge med et ydernummer og ca. 1800 patienter beliggende i Randers by. S sammensætningen af patientpopulationen vurderes at være nogenlunde ens mht. aldersfordeling, omend der er en lille overvægt af +65 årige og kvinder i Praksis R (bilag 1).

Patientpopulation blev fundet ved søgning i journalsystemerne WinPLC og XMO via statistikmodulet.

Vi foretog en overordnet søgning på de 3 patientgrupper- hypertension, CVD samt diabetes type 2 i respektive praksis for at afdække forskellige ordinationsmønstre af statinbehandling.

Vi definerede vores 3 grupper med følgende ICPC2-koder:

Table 1: Søgning på ICPC-2 koder

Hypertension	K85 Forhøjet blodtryk K86 Ukompliceret hypertension K87 Kompliceret hypertension
CVD	K74 Iskæmisk hjertesygdom med angina pectoris K75 Akut myokardieinfarkt K76 Iskæmisk hjertesygdom uden angina pectoris, K89 Transitorisk cerebral iskæmi K90 Apopleksi K92 Aterosklerose/perifer karsygdom
DM2	T90 Diabetes type 2 T90 Diabetes type 2 med komplikationer

Efterfølgende kombinerede vi søgningen med ATC-kode for statiner. Grundet begrænsninger i de to forskellige journalsystemer brugte vi to forskellige definitioner. I Praksis S søgte vi på de specifikke ATC-koder for de forskellige statiner, C10AA01-08 og i Praksis R søgte vi på den overordnede ATC-kode C10AA.

Vi undersøgte hvorvidt gruppen af DM2 patienter uden statinbehandling burde få dette ud fra anbefalingen i DSAMs vejledning: Type 2 diabetes, opfølgning og behandling (figur 1). Vi udarbejdede et journalauditskema, som vi udfyldte ved manuelt at gennemgå patienternes journalnotater, FMK, labkort, evt. KiAP data og noterede eventuelle kommentarer vedrørende statinbehandling (bilag 2).

Figur 1: Indikation for opstart af statinbehandling ved type 2 diabetes (4)

Evidensniveau	Anbefalingens styrke	
++++	↑↑	Er der ikke klinisk hjerte-kar-sygdom, anbefales behandling til alle > 40 år ved LDL-kolesterol > 2,5 mmol/l.
++++	↑↑	Alle højrisikopatienter (moderat til svær albuminuri mikroalbuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og patienter med hjerte-kar-sygdom tilbydes kolesterolsænkende farmaka.

Vi valgte at definere "flere risikofaktorer" som tilstedeværelse af mindst 2 af de ovenfor nævnte risikofaktorer, hvorved vores estimat ikke vil overvurdere andelen af patienter, der burde behandles med statiner.

RESULTAT

Ordinationsmønster

Andelen af patienter med hypertension, DM2 og CVD der får statinbehandling fremgår af tabel 2. Her ses, at blandt hypertensionspatienter var der 65,1% der fik statinbehandling i Praksis R mod 36,9% i Praksis S. Andelen af CVD patienter i statinbehandling mellem Praksis R og Praksis S var hhv. 84,7% og 66,7%, mens det tilsvarende tal for DM2 patienter var hhv 94,6% mod 65,1%.

Tabel 2: Fælles oversigt af data fra praksis S og praksis R

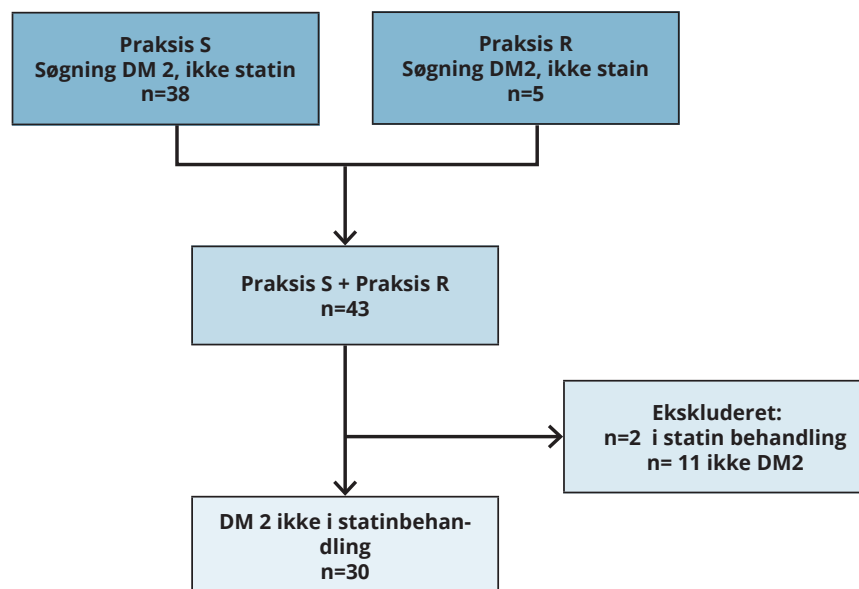
PRAKSIS S	Antal	Behandling med statin	% i statinbehandling
Hypertension	642	237	36.9%
CVD	189	126	66.7%
Diabets type 2	109	71	65.1%

PRAKSIS R	Antal	Behandling med statin	% i statinbehandling
Hypertension	295	192	65.1%
CVD	59	50	84.7%
Diabets type 2	93	88	94.6%

Data over ikke-statin behandlede diabetes type 2 patienter

Ud fra ovenstående søgning fandt vi i alt 43 patienter (praksis S n=38, praksis R n=5) med DM2 som ikke fik statinbehandling. Efterfølgende, ved nærmere gennemgang af data, ekskluderede vi 13 patienter, som ikke opfyldte vores kriterier (n =11 var fejlkodet med DM2 og n=2 var i behandling med statiner)(Figur 2).

Figur 2: Samlet oversigt over patienter som ikke fik statin behandling



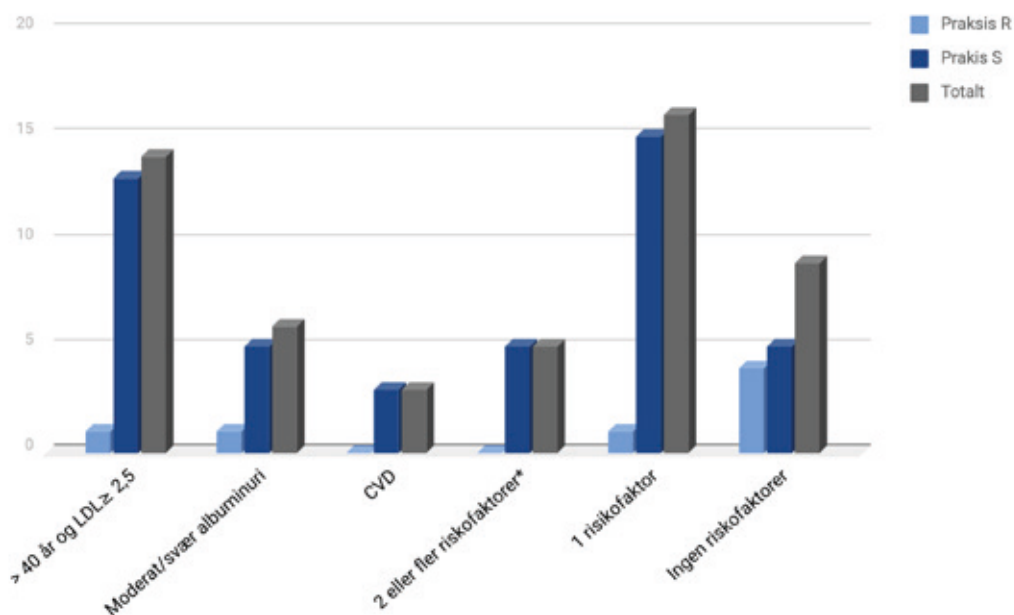
Tabel 2 er således udelukkende baseret på fremsøgning i statistikmodulet, men korrigerer vi for "fejlbehæftede" diagnoser for DM2 patienter er det reelle tal over statin behandlede DM2 patienter i praksis S nærmere 75% (73/97) og således findes "kun" ¼ der ikke behandles med statiner.

I alt fandt vi 30 patienter der ikke fik statin behandling. Data på disse: Patienterne var i alderen 26-89 år, med en gennemsnitsalder på 61,7 år og var fordelt på 13 mænd og 17 kvinder.

Den senest målte LDL-var mellem 1,4 – 4,7 mmol/L (gennemsnit 2,6 mmol/L), 46 % (n=14) havde en LDL \geq 2,5 og en enkelt patient manglede data over LDL værdi. Halvdelen af patienterne havde hypertension, 20 % havde proteinuri og 10 % CVD. Hos 70% var disposition til hjertekarsygdom ikke noteret (praksis S 76% Praksis R 40%) og for enkelte patienter var der ikke ajourført ift. tobak og BMI.

Jvf. anbefalingen i DSAMs DM2 vejledning (5) fandt vi, at 63 % (n=19) burde være i statinbehandling, heraf opfyldte 6 patienter to eller flere indikationer for opstart af behandling. Blandt de 19 patienter der burde være i statinbehandling var indikationen; 74% med alder > 40 år og LDL \geq 2,5 mmol/l, 16% med CVD, 32% med moderat til svær proteinuri samt 26% med \geq 2 risikofaktorer (figur 3).

Figur 3: Patienter fordelt for praksis og indikation



Årsager til manglende statinbehandling

Blandt de 30 DM2 patienter uden statinbehandling var der gjort bemærkninger vedrørende kolesterolniveau hos halvdelen (n=15) enten som en selvstændig bemærkning eller i en skabelon/frase.

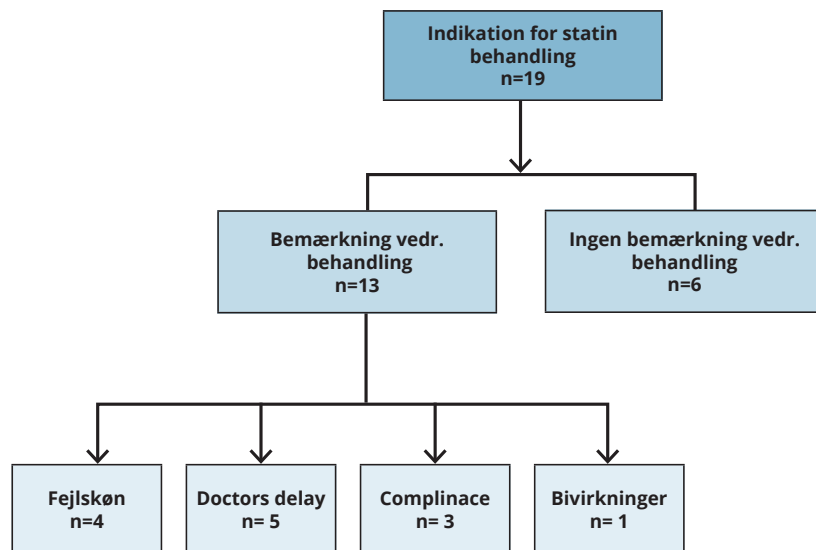
Blandt de 19 patienter, hvor der var indikation for statinbehandling, var der bemærkninger hos de 13 (figur 4).

Ved 4 af de 13 patienter var der bemærkninger som "lipider acceptable" og "fine kolesteroltal, ikke indikation for statiner", hvilket vi definerer som fejlskøn.

Ved 5 patienter var der bemærkninger som "lipider rimelige, men vil formentlig komme medicin ind over indenfor år", "elendig kolesterol" og "forhøjet kolesterol, følges op om 3 mdr." Fælles for disse var, at bemærkningerne havde man gjort sig længerevarende, hvilket vi definerer som doctors delay eller manglende handling på ellers observeret relevant behandling.

4 af de ikke-statin behandlede patienter havde tidligere forsøgt statin behandling. En enkelt var stoppet grundet bivirkninger som hovedpine og muskelsmerter, hvor man forinden havde forsøgt to forskellige præparater. Ved en enkelt var bemærket "seponering efter vægttab", mens der for de to øvrige ikke var nogen bemærkninger vedrørende seponeringsårsag, selvom statiner hos alle fortsat var indiceret, hvilket vi definerer som manglende compliance.

Figur 4: Årsag til manglende statinbehandling, hvor det var indiceret



DISKUSSION

Ordinationsmønstre

Vi fandt en forskel i andelen af statinbehandlede for alle 3 grupper mellem de 2 praksis, hvor en større andel i Praksis R behandles. Dette genfindes i ordiprax hvor begge praksis ligger indenfor 25-75% percentilen over statinudskrivelse i almen praksis i Region Midtjylland, men hvor Praksis R ligger højere end praksis S (bilag 3). Forskellen kan ikke forklares ved heterogenitet mellem de 2 praksis, selvom der er en påfaldende forskel i prævalensen af DM2 patienter på hhv. 3% og 5,1% i Praksis S og Praksis R, hvor det er en mulighed, at der er flere "tungere" DM2 patienter i Praksis R. En mere sandsynlig forklaring på forskellen i ordinationsmønstret for de 2 praksis er nærmere organiseringen og udskrivelsesadfærden. Praksis R er en solopraksis hvor pågældende læge interesserer sig for- og har deltaget i kurser vedrørende statinbehandling, anvender skabeloner til årskontroller og tilstræber at have definerede behandlingsmål, således at sygeplejerske også kan varetage årskontroller selvstændigt.

Dette er i tråd med tidligere forskning der har påvist, at udskrivelsesadfærden blandt læger sandsynligvis er den mest betydende faktor, der forklarer variationen i statinudskrivelse for CVD forebyggelse i almen praksis (8).

Ikke-statin behandlede diabetes type 2 patienter og risikofaktorer

I vurderingen af hvorvidt DM2 patienter burde behandles med statiner har vi taget udgangspunkt i anbefalingen fra DSAMs vejledning (5). Her træffes afgørelsen om evt. statinbehandling til DM2 patienter på baggrund af alder og LDL-kolesterol, kendt hjertekarsygdom og hvorvidt patient vurderes at være i højrisikogruppen, hvilket kræver tilgængelig information om albuminuri og risikofaktorer som hypertension, rygning og familiær disposition. Parakliniske data var oftest til stede og let tilgængelige enten i labdata eller under forløbsplaner. Flere risikofaktorer af anamnestisk karakter var mindre tilgængelige, fx informationer om stressniveau, evt. angst/depression, motionsvaner og kost. Selvom vi kun fokuserede på de i DSAMs DM2 vejledning nævnte risikofaktorer var de ikke nødvendigvis tilgængelige. Således var der kun for 24% i Praksis S og 60% i Praksis R notater vedrørende familiær disposition til CVD. Årsagen hertil kan være, at man kun vælger at notere positive fund og altså har forholdt sig til denne risikofaktor, selvom det ikke er noteret. I risikovurderings øjemed må det antages at være god praksis at journalføre dispositioner.

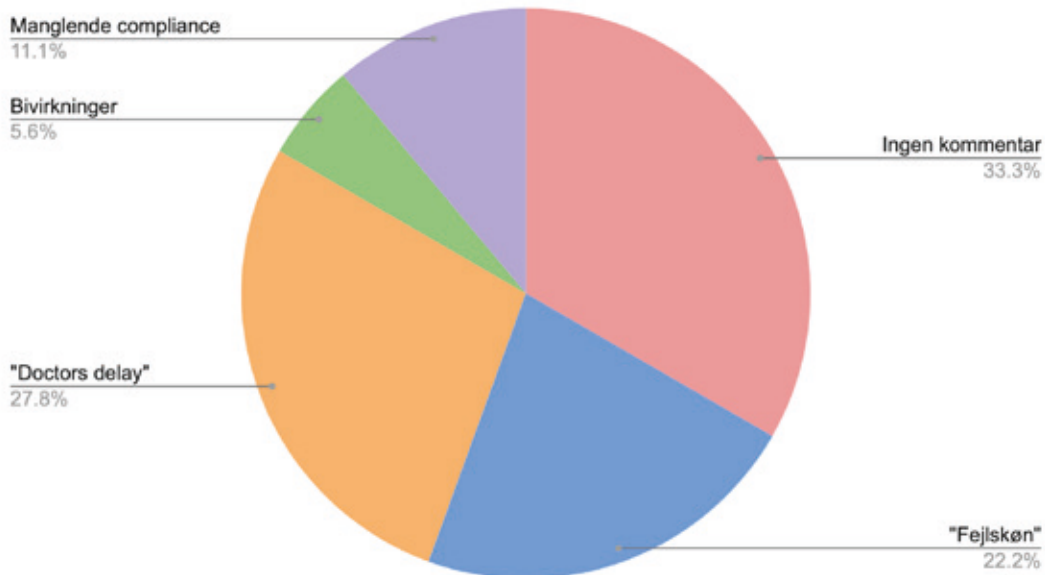
Den enkelte risikofaktors betydning for udvikling af CVD er, omend undersøgt, ikke entydig. Derfor er det op til den enkelte læge at lave en samlet risikovurdering på baggrund af de enkelte risikofaktorer. Denne vurdering vil ikke nødvendigvis være ens mellem læger, selvom man forsøger at standardisere det i en vejledning. Her er formuleringen "flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition" ikke entydig. Her ville en markant risikofaktor som fx. 2 pakker cigaretter daglig eller massiv CVD sygdom i familien for nogle læger være nok til at opstarte statinbehandling, mens andre kan argumentere for, at der ikke er tale om "flere risikofaktorer" og undlade behandling. I vores undersøgelse definerede vi "flere risikofaktorer", som tilstedeværelsen af mindst 2 risikofaktorer og konkluderede, at 67% af de ikke-statin behandlede DM2 patienter jvf. anbefalingen burde behandles med statin.

Havde en risikofaktor i stedet været tilstrækkelig indikation ville andelen være 93%. Ligeledes vil evt. anført familiær disposition til CVD øge andelen yderligere. Det tyder på, at den individuelle vægtning af risikofaktorerne betydning er en bidragende og naturlig forklaring på den varierende udskrivning af statiner praksis og læge imellem.

Årsager til manglende statinbehandling

Selvom statinbehandling grundlæggende er livslang kan der være flere valide årsager til undladelse heraf, fx. terminalt syge/begrænset restlevetid/cancerpatienter, polyfarmaci og interaktioner, samt uacceptable bivirkninger. Velvidende, at vores datasæt er begrænset, har vi forsøgt at belyse årsagerne til den manglende statinbehandling hos gruppen af DM2 patienter. Årsagerne kategoriseres i "fejlskøn" (når behandling egentlig var indiceret), "doctors delay" (når behandlingsindikation var erkendt, men ikke effektueret), "bivirkninger" og "manglende compliance". Årsagerne "fejlskøn" og "doctors delay", der primært vurderes at være lægerelaterede, udgjorde lidt overraskende størstedelen af årsagerne (figur 5). Her må erindres, at et "fejlskøn" dækker over alt fra den normalvægtige 45 årige med LDL på 2,7 til den svært overvægtige 55 årige med et LDL på 3,8. Her er førstnævnte patient ikke nær så iøjnefaldende ved en årskontrol som sidstnævnte og behandlingsopstart igen afhængig af den enkelte læges viden og holdning. Ligeledes kan en grad af "doctors delay" være en reel og brugbar strategi mhp. at motivere patient inden evt. (yderligere) farmakologisk intervention. Her er risikoen, som vi også fandt i vores data, at man "ser an" ganske længe og tager blodprøver med uændrede værdier ved flere årskontroller, som der alligevel ikke handles på.

Figur 5: Fordeling af årsager til manglende statinbehandling.



Diskussion af metoden

En svaghed ved vores metode er, at søgning gennem statistikmodulet er afhængig af korrekt diagnoseregistrering og korrekt registrering i medicinkortet. Vi fandt at 11 af 38 patienter fremsøgt under DM2 rent faktisk havde DM1 eller slet ikke diabetes diagnosen. Fejlbehæftede diagnoser bør derfor slettes bagudrettet, når klinikeren bliver bekendt hermed. For de ikke-statinbehandlede DM2 patienter korrigerede vi for denne fejlkilde ved at sikre overensstemmelse med KiAPs forløbsplaner. Dette kræver dog, at patienten er registreret med kronisk diagnosekode i journalsystemet, hvilket vi erfarede, at ikke alle var. At anvende statistikmodulet eller KiAPs hver for sig vil således ikke nødvendigvis finde de nøjagtig samme patienter.

I vores resultatdel har vi ikke dobbelttjekket korrektheden af diagnoserne for hypertensions og CVD patienter, samt den statinbehandlede DM2 gruppe, hvilket gør vores datasæt usikkert.

Vores begrænsede datasæt er også en svaghed. Specielt når vi vurderer årsagerne til manglende statinbehandling er det på baggrund af relativ få patienter. Det kunne være spændende at undersøge om de samme fire kategorier vi identificerede vil genfindes i en større undersøgelse omfattende flere praksis.

KONKLUSION

Vi fandt, at der var en betydelig forskel i andelen af statinbehandlede for CVD, hypertension og DM2 patienter mellem to praksis. Der var en gruppe af DM2 patienterne der kunne have gavn af statinbehandling. Årsagerne til de ikke fik det var primært lægerelaterede i form af "fejlskøn" og "doctors delay", mens de patientrelaterede årsager "compliance" og "bivirkninger" kun udgjorde en mindre del. Selvom vores datasæt er sparsomt og vi kun har fokuseret på DM2 gruppen kunne det mere overordnet tyde på, at statinbehandling primært er afhængigt af den enkelte læges fokus på- og holdning til området, herunder den individuelle vægtning af risikofaktorer, hvilket tidligere forskning også tyder på (8).

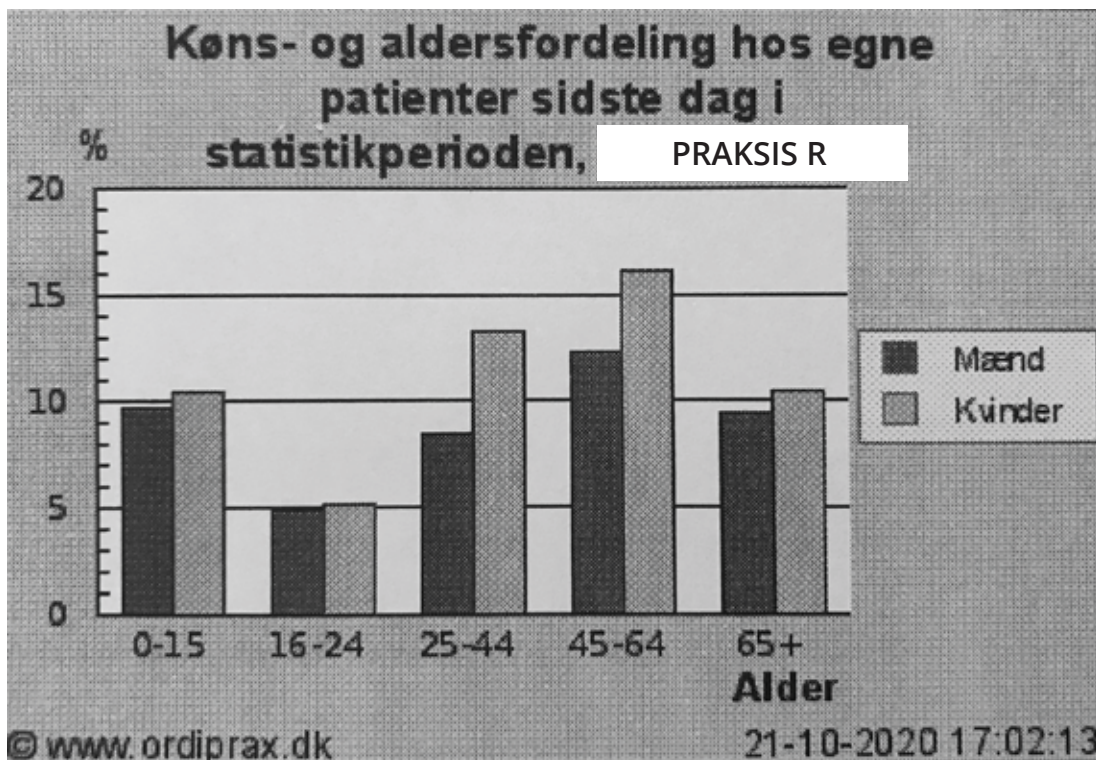
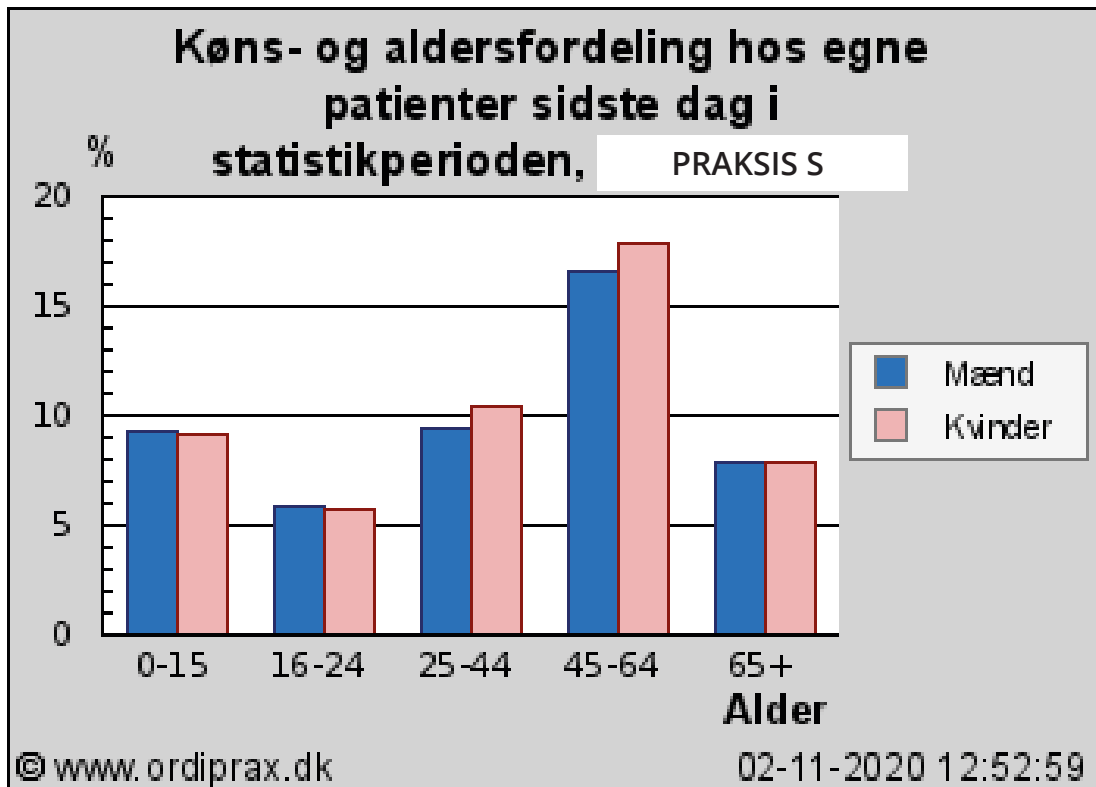
Klinisk implikation

Optimering mhp. at finde den gruppe af DM2 patienter der kunne have gavn af statinbehandling behøver ikke at være særlig omfattende, når først udfordringerne er identificerede. Udfordringerne "fejlskøn" og "doctors delay" er korrigerbare og kunne forsøges inkorporeret i en frase/skabelon, hvor kriterierne for opstart af statinbehandling indgik, samt LDL målsætning og plan om gentagelse af blodprøve (fx. efter 3-6 mdr), såfremt man undlod at opstarte. Man kunne lave et dataudtræk før og efter interventionen med henblik på at vurdere effekten.

Referenceliste

1. Byrne P, Cullinan J, Smith A, Smith SM *Statins for primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. BMJ Open. 2019 Apr 23;9(4):e023085. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023085. PMID:31015265*
2. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012 Aug 11*
3. CTT 2016
4. ESC Clinical Practice Guidelines 2017
5. *Type 2-diabetesopfølgning og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. DSAM. 2018*
6. *Iskæmisk hjerte-kar-sygdom, Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. DSAM. 2018*
7. *www.ordiprax.dk (12.10.2020)*
8. *Simmons R.K. et al. Variation in prescribing of lipid-lowering medication in primary care is associated with incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in people with screen-detected diabetes: findings from the ADDITION-Denmark. Diabet Med. 2014. PMID:25185778*

BILAG 1



BILAG 2 - Audit Skema

Patient	Alder	Køn	LDL	CVC	Albuminuri	Hypertension	Risikofaktorer Dispositioner	Tobak	Bemærkninger
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									

BILAG 3

