

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

1. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
2. Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al. Autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
3. Ince H, Petzsch M, Kleine HD et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005;112:3097-106
4. Ripa RS, Jørgensen E, Wang Y et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction. Result of the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Stem Cells in Myocardial Infarction (STEMMI) Trial. *Circulation* 2006;113:1983-92
5. Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1003-10.
6. Jørgensen E, Ripa RS, Helqvist S et al. In-stent neo-intimal hyperplasia after stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor Preliminary intracoronary ultrasound results from a double-blind randomized placebo-controlled study of patients treated with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (STEMMI Trial). *Int J Cardiol* 2006; 111:174-7.
7. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP et al. Monitoring of Bone Marrow Cell Homing Into the Infarcted Human Myocardium. *Circulation* 2005;111: 2198-202.
8. Wang Y, Johnsen HE, Mortensen S et al. Changes in circulating mesenchymal stem cells, stem cell homing factor, and vascular growth factors in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2006;92:768-74.
9. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428:664-8.
10. Kastrup J, Jørgensen E, Ruck A et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:982-8.

Landspatientregisteret over for et specialespecifikt register for diabetes i barnealderen?

Læge Jannet Svensson, bioanalytiker Karin Marinelli & læge Stefanie Eising på vegne af Den danske studiegruppe for diabetes i barnealderen (DSBD)

Glostrup Hospital, Børnediabetes Registeret, og Steno Diabetes Center, Gentofte

Antallet af børnediabetestilfælde har været stigende i Danmark [1] som i resten af verden. Årsagen til stigningen er endnu ukendt, der er to fremherskende teorier acceleratorhypotesen [2] og hygiejnehypotesen [3], som er ved at blive belyst på danske materialer. Den slags studier kræver valide registre med høj sensitivitet, korrekt klassifikation og korrekte oplysninger om debutdato.

Det Danske Børne- og Unge Diabetesregister (DIA-REG B&U) blev startet i 1996 netop med henblik på at følge forekomsten af insulinkrævende diabetes (IDDM) også kaldet type 1-diabetes (T1DM). Registeret inkluderer alle individer i aldersgruppen 0-15 år, som diagnosticeres med T1DM. De enkelte børneafdelinger indberetter alle nydiagnosticerede børn og unge med diabetes til et centralt register, og engang årligt sammenlignes disse med cases indberettet til Landspatientregisteret (LPR). Dækningsgraden er på over 99% i DIA-REG B&U [4]

LPR har siden den 1. januar 1977 registreret patienter, der er udskrevet fra en somatisk hospitalsafdeling ved et dansk sygehus. Registreringen er baseret på den diagnosekode som tildeles af den udskrivende læge. Der har siden 1980 været et

skift i diagnosekoderne fra The International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Deaths (ICD) 8-koder til The International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) 10-koder. Med ICD 10 blev der indført specifikke diagnosekoder for T1DM (DE10) og type 2-diabetes (T2DM) (DE11). I ICD 8 var der også specifikke koder for T1DM og T2DM (249 og 250), men de er ikke blevet brugt entydigt. Der har ikke været specifikke diagnosekoder til klassificeringen af andre typer diabetes (herunder *maturity onset diabetes of the young* (MODY) og lign.).

I et tidligere studie undersøgte man validiteten af receptregisteret over for [5]. I det studie var cases fundet enten via receptregisteret eller med diabeteskode i LPR. Undersøgelsen dækkede alle aldersklasser med debut fra 1987 til 1993. Patienterne blev klassificeret baseret på oplysninger i sygehusets eller de praktiserende lægers patientjournaler. Man fandt en positiv prædiktiv værdi på 96% og en dækningsgrad på 91% i LPR, mens receptregisteret havde en dækningsgrad på 96%.

I forbindelse med et projekt, hvor man ønskede at finde alle diabetikere født efter 1981, fandt vi stor forskel på LPR-udtrækkene, skønt der var bedt om præcis de samme diagnosekoder.

Formål

Formålet med dette studie var derfor at sammenligne cases fundet i forskellige LPR-udtræk med et specifikt børnediabetesregister både mht. korrekt diagnose, debuttidspunkt og klassifikation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Materiale

Denne gennemgang er baseret på tre forskellige udtræk fra LPR og DSBD. Det ene LPR-udtræk er det årlige udtræk, som DSBD indhenter med henblik på validering af registeret. I dette udtræk (LPR_dsb) bedes der om alle diabetesrelevante aktionsdiagnoser. De nye cases, som er fundet via LPR, valideres og inkluderes efterfølgende i DIA-REG B&U.

Det andet er et udtræk, som fra marts 2003 er indhentet til et specifikt projekt; her var målet at finde alle med T1DM i Danmark, født efter 1. januar 1981 (LPR_2003) og sammenkæde dette med oplysninger i fødselsregisteret. Dette udtræk indeholdt bidiagnoser ud over aktionsdiagnoser. Det sidste udtræk er fra 1996 i forbindelse med opstart af DSBD's register (LPR_1996). Der er i alle LPR-udtræk bedt om de samme diabeteskoder ICD 8 250xx; 249xx og ICD 10 E10.x; E11.x; E12.x; E13.x, E14.x.

Metode

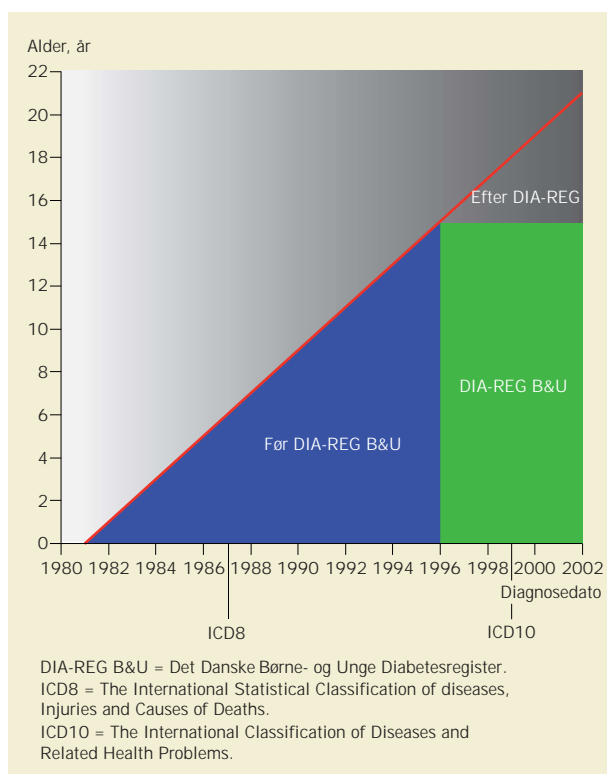
De fire filer blev flettet på cpr-nummer. Alle i DIA-REG B&U blev opfattet som havende T1DM, medmindre andet var oplyst. Alle, der blev fundet i LPR, blev valideret ved at indhente epikrise for den pågældende indlæggelse, eller ved at journalen blev gennemgået af en behandler på den afdeling, som havde indrapporteret diagnosekoden. I de tilfælde, hvor journalen ikke blev fundet, blev personen slået op i Det Grønne System. Hvis personen boede i Danmark, kun havde haft en diabetisk diagnosekode og ikke var registreret med kontakt til børneafdelinger eller medicinske afdelinger efterfølgende, blev diagnosen opfattet som en fejlkode. Hvis der fandtes flere kontakter, eller der var et uafsluttet forløb på en relevant afdeling, blev afdelingen kontaktet telefonisk for at konstatere, om personen havde diabetes og i bekræftende fald hvilken type. I de tilfælde, hvor personen fortsat var under udredning, blev individet kodet med en anden kode end T1DM. Personer fra Grønland og Færøerne er ikke inkluderet i registeret. Alle med et udenlandsk cpr-nr. er ekskluderet.

Statistik

Sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) er udregnet ud fra antagelsen om, at alle børn med diabetes er fundet via et af LPR-udtrækene eller i DSBD. Desuden er der som den totale population valgt børn på 0-15 år i 2002.

Resultater

Resultaterne er baseret på fødselsårgangene 1981-2002 og debut i 1981-2002, da disse årgange er blevet valideret i forbindelse med et projekt (Figur 1). Der blev i alt fundet 2.816 med en relevant diabeteskode i en af filerne fra LPR. Af disse var der 246, som ikke havde diabetes. Cases, der kun var registreret med ICD 8-koderne 249 og 250 var ofte en fejlkode, specielt hvis de ikke senere var registreret med en ICD 10-kode (128/185 69,2%).



Figur 1. Figuren viser de fødselsårgange, som er inkluderet i studiet (under den røde streg). ICD8 og ICD10 angiver de år, hvor der blev skiftet diagnosekodning i Landspatientregisteret.

Sensitivitet, specificitet, PPV og NPV er kun regnet på de cases, som er dækket af DIA-REG B&U's register (Figur 1 og Tabel 1). Der blev fundet 1.509 cases på 0-15 år med diabetesdebut 1996-2002 via en af kilderne, heraf fandtes 1.479 i LPR. I udtræk med koden DE10 blev 96,1% (1.368 ud af 1.424) af børnene med T1DM fundet, når både bidiagnoser og aktionsdiagnoser blev inkluderet med 3,5% (50 ud af 1.418) falsk positive. Valgtes kun aktionsdiagnoserne blev 95,6% (1.362 ud af 1.424) fundet, med 1,9% (26 ud af 1.399) falsk positive. Hvis DE10 blev suppleret med DE14 (diabetes uden specifikation), blev 97,8% (1.393 ud af 1.424) fundet, mens andelen af de falsk positive øgedes, idet den var 4,6% (67 ud af 1.460).

I udtrækket fra LPR_2003 fandt man 29 med en relevant diabeteskode, som ikke fandtes i LPR_dsb. Syv havde diabetes, heraf havde seks T1DM. Disse er fundet delvis via bidiagnoserne.

I LPR_2003 manglede der fra perioden 1996-2002 94 cases under 15 år, som blev fundet i de LPR-udtræk som DSBD modtager årligt. Af disse havde 86 koden DE10, og de var fordelt med 5-18 pr. år. To havde ikke diabetes, og tre var fra Grønland. Ved en senere forespørgsel til fødselsregisteret fandtes 26 af de 94 i fødselsregisteret.

Ud af de 1.509 var der 60 (4,1%), som ikke havde diabetes. De 22 ud af de 60 blev fundet via bidiagnoserne, mens 38 havde haft diabeteskoden som en aktionsdiagnose. Af de 1.449, som havde diabetes, var der 1.424 med T1DM, ni med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) ved Landspatientregister (LPR)-udtræk med de forskellige diagnosekoder for diabetes og forskellige kombinationer heraf. Det er opgjort for børn med diabetes (alle typer) og specifikt for type 1-diabetes.

Sygdom	LPR-koder	DE10	DE10 + DE14	DE10-DE14 ^a
Diabetes	Sensitivitet	0,952	0,972	0,979
	Specificitet	1,000	1,000	1,000
	PPV	0,973	0,965	0,959
	NPV	1,000	1,000	1,000
Type 1-diabetes	Sensitivitet	0,961	0,978	0,980
	Specificitet	1,000	1,000	1,000
	PPV	0,965	0,954	0,943
	NPV	1,000	1,000	1,000

a) alle koderne DE10, DE11, DE12, DE13 og DE14

T2DM og 16 med andre typer. Af de 1.424 med T1DM var 1.368 mindst en gang kodet i LPR, 189 var kodet mindst en gang med DE14, heraf var 92 ved første indlæggelse kodet med T1DM, 22 kodet mindst en gang med DE11 og ni kodet med DE12.x eller DE13.x.

Niogtyve cases fandtes i DSBD, men ikke i nogen af LPR-udtrækkene. Heraf havde de 13 debut i 2002, resten debuterede tidligere.

Femoghalvfjerds cases blev registreret første gang i LPR med en indlæggelsesdato, som lå mere end et halvt år efter den debutdato, der er registreret i DIA-REG B&U.

Diskussion

Der er generelt en høj sensitivitet og specificitet i Landspatientregisteret for børn med diabetes i overensstemmelse med resultaterne fra [5]. Dog er der nogen misklassifikation mht. diabetestype. Andelen af cases med forkert klassifikation er afhængigt af valget af diagnosekoder og kodetyper (aktionsdiagnose/bidiagnose).

Hvilke antagelser ligger til grund for beregningerne?

I denne sammenligning af registre er det antaget, at alle børn

med diabetes er fundet i et af registre. Tidligere studier har vist, at det kun er ganske få børn, som ikke behandles på en hospitalsafdeling, hvorfor dette er en rimelig antagelse [6].

Der er ligeledes antaget, at alle børn, som er i DIA-REG B&U's register har T1DM såfremt ikke andet er noteret. Der er en patient, som ikke får insulinbehandling, og en som har DIDMOAD-syndrom (et syndrom med blandt andet diabetes, døvhed og mental retardering), og tre, som udredes for lignende syndromer; disse børn har formentlig ikke en klassisk T1DM. Disse fem er klassificeret som andet end T1DM i beregningerne. Der er ingen fast rutine mht. at udrede børn for MODY, og det skønnes at 1-5% af vores T1DM-patienter i virkeligheden har MODY.

Hvilken kode er bedst at bruge?

Som det fremgår af **Tabel 2** er PPV for T1DM (sandsynligheden for, at man har T1DM, hvis man findes i udtrækket) højest, når den specifikke diagnose for T1DM (DE10) vælges. Prisen er et fald i sensitivitet. Man finder flest cases ved at inkludere flest diagnosekoder og kodetyper, men det betyder til gengæld flere falsk positive og dermed et større behov for validering af cases. Hvis man udelukkende er interesseret i T1DM, bør både DE10 og DE14 inkluderes, da der findes 25 (1,8%) ekstra cases på bekostning af 17 flere falsk positive.

Betydning af sensitivitet og specificitet

Antallet af falsk positive og falsk negative betyder mest, hvis der er selektion, så der er sammenhæng mellem årsagen til fejlkoden og den risikofaktor, man vil undersøge. Et eksempel på fejlkodning fundet i forbindelse med valideringen var pyelonefritis DN10, hvor en simpel fejltastning gav diabeteskoden DE10. Hyperglykæmi og ketonuri hos børn i forbindelse med infektioner er desuden fejlførtolket som diabetes og har givet anledning til LPR-diagnosen DE10. Det er sandsynligt, at børn med flere infektioner ikke følger det normale vaccinationsprogram og derfor er »uvaccinerede« i længere tid end børn uden infektioner. I studier om vaccinationers betydning

Tabel 2. Antallet af cases fundet via Landspatientregister (LPR)-udtræk med de forskellige diagnosekoder for diabetes og forskellige kombinationer heraf i perioden 1996-2002. Der er inkluderet både aktionsdiagnoser og bidiagnoser. Det er opgjort for børn med diabetes (alle typer) og specifikt for type 1-diabetes.

Sygdom	LPR-koder	DE10			DE10 + DE14			DE10-DE14 ^a		
		+	-	i alt	+	-	i alt	+	-	i alt
Diabetes	Ja	1.379	70	1.449	1.409	40	1.449	1.419	30	1.449
	Nej	39	1.007.690		51	1.007.678		60	1.007.669	
I alt		1.418	1.007.760		1.460	1.007.718		1.479	1.007.699	
Type 1-diabetes	Ja	1.368	56	1.424	1.393	31	1.424	1.395	29	1.424
	Nej	50	1.007.704		67	1.007.687		84	1.007.670	
I alt		1.418	1.007.760		1.460	1.007.718		1.479	1.007.699	
Alle			1.009.178			1.009.178			1.009.178	

a) Alle koderne DE10, DE11, DE12, DE13 og DE14

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

for udvikling af diabetes [7] kunne det betyde flere uvaccinerede blandt de falsk positive cases.

De falsk negative er i kohortestudier blandt de raske og kan fejlagtigt blive inkluderet i kontrolgrupper. Hvis der er en sammenhæng mellem en eksposition og sygdom, vil det betyde flere eksponerede blandt de raske og derved en mindskelse af associationen mellem eksposition og sygdom. For en sjælden sygdom som T1DM er problemet lille, da de falsk raske (29-56) er få i forhold til de sandt raske (> 1 mio.). Dette ses også ved at den negative prædiktive værdi er tæt på en.

Er det vigtigt, at debutdatoer er præcise?

Debutdatoen er vigtig i case-kontrol-studier og kohortestudier, idet kun ekspositionen før sygdom bør inkluderes. Desuden er det debutdatoen, som afgør debutalderen. Datoen for første registrering med en diabetisk kode i LPR er i 75 tilfælde mere end et halvt år senere end den i DIA-REG B&U's registre. Forskellen bliver større ved valg af kun DE10-koderne, idet 92 med T1DM havde DE14 som kode ved første indlæggelse. Det betyder, at disse 75 personer regnes for raske i mindst et halvt år, hvor de reelt er syge. I *Hviid et al's* studie inkluderes børn født siden 1991 med diabetesdebut før 2001, i netop den periode er der fundet en stigning i børn med debut før femårsalderen [4]. Debutdatoen i DIA-REG B&U's register kan tillige være behæftet med fejl, men her er debutdatoen defineret som den dag, første insulindosis gives; der er aktivt taget stilling til debutdatoen af en læge.

Der mangler 94 cases i LPR_2003. Årsagen ser ud til at være sammenkædningen af Fødselsregisteret og LPR. En efterfølgende kontakt til Fødselsregisteret gav yderligere 26 cases, heraf var 11 født i 2000 og otte i 2001 og burde således have været med. Danske registre opdateres jævnlige, hvorfor man bør overveje at indhente opdatering. Generelt må det anbefales ud fra erfaringer fra dette studie at rekvirere udtrækkene separat fra hvert register uden sammenkædning.

Konklusion

LPR har en høj validitet og kan bruges til studier af diabetes i barnealderen, men DIA-REG B&U er et valideret register med en større sensitivitet, en mere valid debutdato og en mere valid klassifikation af diabetes. Registeret inkluderer alle børn på 0-15 år med nydiagnosticeret diabetes siden 1996, derudover indeholder det alle de cases, som er valideret i forbindelse med ovenstående projekt, hvorfor studier, der dækker disse fødselskohorter og denne periode, bør bruge DIA-REG B&U.

Af dette studie kan der uddrages følgende hovedpointer:

- DIA-REG B&U er det mest valide mht. sensitivitet, klassifikation og debutdato for børn og unge med diabetes.
- Der er større validitet i ICD 10-koderne end i ICD 8-koderne.
- Udtræk fra flere registre bør bestilles uden en a priori-sammenkædning.

- Der bør vælges diagnosekoder ud fra projektets art og dermed betydningen af hhv. specificitet og sensitivitet.

Korrespondance: *Jannet Svensson*, Vestre Paradisvej 126, DK-2840 Holte.
E-mail: jasv@dadlnet.dk

Antaget: 20. juni 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Svensson J, Carstensen B, Mølbak A et al. Increased risk of childhood Type 1 Diabetes in children born after 1985. *Diabet Care* 2002;25:2197-201.
2. Wilkin TJ. Diabetes mellitus: Type 1 or type 2? *J Pediatr* 2002;141:449-50.
3. Kolb H, Elliott RB. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Letter. Diabetolog* 1994;37:729.
4. Svensson J, Carstensen B, Mølbak A et al. Increased risk of childhood Type 1 Diabetes in children born after 1985. *Diabet Care* 2002;25:2197-201.
5. Nielsen GL, Sørensen HT, Pedersen AB et al. Analyses of data quality in registries concerning diabetes mellitus - a comparison between a population based hospital discharge and an insulin prescription registry. *J Med Syst* 1996;20:1-10.
6. Christau B, Kromann H, Christy M et al. Incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus (0-29 years of onset) in Denmark. *Acta Med Scand Suppl* 1976;624:54-60.
7. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J et al. Childhood vaccination and Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-404.

Lægemiddelstyrelsen

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 18. december 2006 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(A-10-BD-04) Avaglim tabletter,
GlaxoSmithKline Pharma A/S
(J-01-FA-10) Azithromycin »Teva« tabletter*,
Teva Pharma B.V.
(C-01-BC-04) Flecainid »Stada« tabletter*,
PharmaCoDane ApS
(R-03-AC-03) Terbasmin Turbuhaler inhalationspulver*,
Abacus Medicine ApS
(A-10-BB-09) Unidiamicron tabletter*,
Abacus Medicine ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme

Denne bestemmelse trådte i kraft den 18. december 2006.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.