

Metodbilaga

Studien är baserad på samkörda data från nationella register som har länkats via pseudonymiserat personnummer [1]. Populationen bestod av alla med giltigt personnummer eller samordningsnummer 50 år och äldre, folkbokförda i Sverige per 2019-12-31, som var vid liv vid indexdatumet 2020-03-06.

Hälsodataregister

Patientregistret

Patientregistret startade 1964 och innehåller information om alla rapporterade fall av slutenvård och sedan 2001 även läkarbesök inom den specialiserade öppenvården [2]. Den dagliga delen av registret fick full täckning från 1987. Den innehåller huvud- och flera bidiagnoser. Sedan 1997 klassificeras diagnoser enligt den svenska versionen av International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Tenth Revision (ICD-10). Registrats giltighet är hög med ett positivt prediktivt värde på 85–95% för de flesta diagnoser. Uppgifter från primärvården samt data från specialiserad öppenvård från yrkesgrupper andra än läkare, finns inte i patientregistret. Diagnos baserad på ICD-10-koderna U07.1 och U07.2 användes för att identifiera patienter med covid-19. Samsjuklighet, sjukhusdagar och antal besök i specialistvård hämtades från Patientregistret (Tabell 1). Samsjukligheten undersöktes för det senaste året för cancer och de senaste fem åren för övriga diagnoser.

Tabell 1: Definition av kovariater enligt International Classification of Diseases 10th version (ICD-10) koder och ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) koder.

Diagnos	Definition
Kardiovaskulära sjukdomar	I20-I25, I48, I50, I61, I63, I65, I649, I691, I693, I694, I698, I70
Lungsjukdomar	J40-J44, J47, J60-J67, J684, J701, J703, J961, E840
Diabetes	E10-E14, ATC: A10
Hypertension	I10-I15, kombination av minst 2 läkemedel med följande ATC kod: I. Alpha adrenergic blockers (C02A, C02B, C02C), II. Non-loop diuretics (C02DA, C02L, C03A, C03B, C03D, C03E, C03X, C07C, C07D, C08G, C09BA, C09DA, C09XA52), III. Vasodilators (C02DB, C02DD, C02DG, C04, C05), IV. Beta blocking agents (C07), V. Calcium channel blockers (C07F, C08, C09BB, C09DB), VI. Renin-angiotensin system inhibitors (C09).
Astma	J45, J46
Njursvikt	N18, N19

Leversjukdom	K70, K71, K721, K729, K73-K77
Cancer	C00-C97. Z85
Demens	F00-F02, F039, F107A, G30
Fetma	E66
Neurologiska sjukdomar	G10-G14, G20-G26, G30-G32, G35-G37, G70-G73, G80-G83
Immunbristsjukdomar	D80

Läkemedelsregistret

Läkemedelsregistret startade i juli 2005 och innehåller alla förskrivna och från apotek uthämtade läkemedel, klassificerade enligt Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) [3]. Det har nästan fullständig täckning (saknad <1%). Från registret inhämtades information om expeditionsdatum, expedierat läkemedel, mängd expedierat läkemedel och förpackningens förskrivna dos. De studerade läkemedelsgrupperna var: ACE-hämmare (ACEI), angiotensin II-receptorblockerare (ARB), beta-receptorblockerare och kalciumantagonister, samt diuretika av typerna tiazider, loopdiuretika och aldosteronantagonister (se tabell 2). Uppgifter om läkemedelsanvändning har också använts för att bättre fånga patienter med diabetes och hypertension, se tabell 1 om samsjuklighet. Exponeringen för läkemedel inom varje ATC-grupp mättes vid indexdatumet, 6 mars 2020, baserat på utskrivningsdatum, mängd uttaget läkemedel samt läkemedlets definierade dygnsdos (DDD) [4].

Tabell 2: Definition av läkemedelsexponeringar.

Läkemedel/läkemedelsgrupp	ATC-kod
ACE-hämmare (ACEI)	C09A, C09B
Angiotensin II-receptorblockerare (ARB)	C09C, C09D
Thiaziddiuretika	C03A, C03EA
Loopdiuretika	C03C
Aldosteronantagonister	C03DA
Beta-receptorblockerare	C07
Kalciumantagonister	C08

I analyserna har följande exklusionskriterier använts och justeringar, utöver de som nämns i faktabladet, gjorts.

- ACEI: Exkluderat alla med ARB, justerat för thiaziddiuretika, loopdiuretika, aldosteronantagonister, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister.
- ARB: Exkluderat alla med ACEI, justerat för thiaziddiuretika, loopdiuretika, aldosteronantagonister, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister.
- Thiaziddiuretika: Exkluderat alla med loopdiuretika eller aldosteronantagonister, justerat för ACEI, ARB, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister.

- Loopdiuretika: Exkluderat alla med thiaziddiuretika eller aldosteronantagonister, justerat för ACEI, ARB, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister.
- Aldosteronantagonister: Exkluderat alla med thiaziddiuretika eller loopdiuretika, justerat för ACEI, ARB, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister.
- Beta-receptorblockerare: Justerat för ACEI, ARB, thiaziddiuretika, loopdiuretika, aldosteronantagonister och kalciumantagonister.
- Kalciumantagonister: Justerat för ACEI, ARB, thiaziddiuretika, loopdiuretika, aldosteronantagonister och beta-receptorblockerare.

Dödsorsaksregistret

Information om dödsdatum och underliggande dödsorsak inhämtades från dödsorsaksregistret [5]. Den underliggande dödsorsaken som studerad var covid-19 baserad på ICD-10 koderna U07.1 and U07.2.

Andra register

Från *registret för insatser i kommunal hälso- och sjukvård* inhämtades information om boende i särskilt boende, hemtjänst och antal hemtjänsttimmar. Från *Svenska Intensivvårdsregistret* inhämtades information om inläggning på intensivvård på grund av covid-19 [6]. Från *LISA-registret* (Longitudinal Database on Health Insurance and Labour Market Studies) som tillhandahålls på Statistiska Centralbyrån (SCB) inhämtades information om utbildning, och inkomst [7]. Från *registret över totalbefolkningen* (RTB) inhämtades uppgifter om födelse-land.

Sensitivitetsanalys

En betydande andel av de personer som drabbats av covid-19 har i samband med denna diagnos vårdats på sjukhus, och under denna tid kan deras behandling ha förändrats med avseende på hjärt-kärlläkemedel. Detta kan störa möjligheten att mäta effekten av läkemedelsbehandlingen före pandemin (6 mars 2020) och risken för död i covid-19. I ett försök att kontrollera för en sådan inverkan, gjordes en sensitivitetsanalys där personer som varit slutenvårdade efter 6 mars med en covid-19 diagnos exkluderades från kohorten. Resultaten av denna analys går inte emot resultaten för huvudanalysen, se tabell 3.

Tabell 3. Användning av läkemedel mot hypertoni eller hjärtsvikt före starten av coronapandemin och risken (justerad hazardkvot - HK, med 95 procentiga konfidensintervall) för att dö i covid-19. Sensitivitetsanalys där patienter som vårdats i slutenvård med covid-19-diagnos exkluderats.

Läkemedel	Antal patienter		Antal avlidna i covid-19		HK (95 % KI)
	oexponerad	exponerad	oexponerad	exponerad	
ACEI	448 931	2 782 913	399	2 020	0,88 (0,78–0,98)
ARB	652 222	2 782 913	354	2 020	0,76 (0,68–0,86)
Thiaziddiuretika	155 269	3 542 130	71	1 887	0,99 (0,77–1,25)
Loopdiuretika	147 407	3 542 130	726	1 887	1,18 (1,08–1,30)
Aldesteron- antagonister	27 075	3 542 130	19	1 887	0,80 (0,49–1,23)
Beta-blockerare	427 565	3 466 665	670	2 106	1,11 (1,01–1,22)
Kalciumantagonister	618 746	3 275 484	491	2 285	0,90 (0,82–1,00)

Referenser

1. Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU, Ekbom A. The Swedish personal identity number: possibilities and pitfalls in healthcare and medical research. *European journal of epidemiology*. 2009;24(11):659-67.
2. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, Feychting M, Kim JL, Reuterwall C, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC public health*. 2011;11:450.
3. Wettermark B, Hammar N, Foröd CM, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(7):726-35.
4. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ON. DDD: definition and general considerations. [Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations/. .
5. Socialstyrelsen. Dödsorsaksregistret [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/dodsorsaksregistret/>.
6. SIR. National Quality Registry for Intensive Care. 2019 [Available from: <https://www.icuregswe.org/>.
7. Ludvigsson JF, Svedberg P, Olen O, Bruze G, Neovius M. The longitudinal integrated database for health insurance and labour market studies (LISA) and its use in medical research. *European journal of epidemiology*. 2019;34(4):423-37.