

# **Patienter med diabetes typ 2 och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland**

-5-års sjukvårdskonsumtion, kostnad och överlevnad med eller utan behandling med empagliflozin

Lars Bernfort, Magnus Husberg, Ann-Britt Wiréhn, Lars-Åke Levin

## **CMT Rapport 2019:3**

CMT – Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi

[www.liu.se/cmt](http://www.liu.se/cmt)

LIU CMT RA/1903  
ISSN 0283-1228  
eISSN 1653-7556

## Förord

Diabetes mellitus typ 2 (T2D) är en sjukdom vars prevalens ökat på senare år och som innebär ökad risk för följsjukdomar, inte minst hjärt-kärlsjuklighet. Patienterna med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom är en extra utsatt grupp med klart förhöjd risk för ytterligare hjärt-kärlkomplikationer och med försämrad överlevnadsprognos. Det är därför angeläget att behandla dessa patienter på ett sätt som minskar risken för hjärt-kärlhändelser och förbättrar överlevnaden.

Empagliflozin är ett glukossänkande läkemedel som bland patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom bevisats ha skyddande effekt mot hjärt-kärlsjuklighet och en gynnsam effekt på överlevnad. I denna rapport görs en kartläggning av T2D i Östergötland samt en analys av vad ett brett införande av empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland skulle få för effekt på sjukvårdskonsumtion, kostnader och överlevnad.

En bredare förskrivning av empagliflozin bedöms resultera i minskad mortalitet för studerad patientgrupp samt minskade sjukvårdskostnader, men inte i en sådan omfattning att merkostnaden av empagliflozinbehandlingen fullt kompenseras. Slutsatsen är att empagliflozin är ett såväl kliniskt effektivt som kostnadseffektivt läkemedel som på ett enkelt sätt kan förbättra situationen för en utsatt patientgrupp.

Vi vill tacka Boehringer Ingelheim AB för finansiellt stöd och Region Östergötland för finansiering och kunskap samt data. Vi riktar också ett tack till Johan Lyth för värdefullt epidemiologiskt metodstöd.

Lars-Åke Levin

Fil dr, Professor

Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT)

Linköpings universitet

2019-10-16

## Sammanfattning

Diabetes mellitus typ 2 är en kronisk sjukdom med en prevalens på cirka 4% i Sverige. T2D behandlas genom omläggning av matvanor och viktnedgång, eller om detta inte är tillräckligt med antingen blodsockerreglerande läkemedel eller insulin. Sjukdomen är förknippad med ökad risk för följsjukdomar, bland annat hjärt-kärlsjuklighet som är i fokus i denna rapport. I EMPA REG Outcome studien analyserades effekterna av att som tillägg till standardbehandling ge den glukossänkande SGLT-2-hämmaren empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom. I studien konstaterades att empagliflozin minskade risken för hjärt-kärlhändelser samt gav förbättrad överlevnad. Syftet med denna studie var tudelat. I den första delen gjordes en kartläggning och beräkning av sjukvårdskonsumtion och kostnader för patienter med T2D, med och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom, i Östergötland under en femårsperiod (2012–2016). I den andra delen beräknades hur kostnader och mortalitet relaterade till hjärt-kärlhändelser skulle påverkas av att behandla patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland med empagliflozin.

Sjukvårdskonsumtion, kostnader och mortalitet i Östergötland kartlades och beräknades med hjälp av nationella och regionala register. Resultaten från EMPA REG Outcome studien tillämpades på kohorten av patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland för att på så sätt estimerade effekterna av behandling med empagliflozin med avseende på sjukvårdskostnader och mortalitet.

Kartläggningen visade att i Östergötland fanns 1 januari 2012 18 586 patienter med T2D, varav 5 490 (30%) även hade etablerad hjärt-kärlsjukdom. Patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom (CVD-kohorten) var jämfört med övriga patienter med T2D i genomsnitt äldre, i större utsträckning män, samt hade längre diabetesduration och sämre njurfunktion. CVD-kohorten hade under uppföljningsperioden signifikant högre sjukvårdskostnader och sämre överlevnad.

Förskrivning av empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland beräknades resultera i minskade genomsnittliga sjukvårdskostnader per patient motsvarande cirka 4 100 kronor över fem år, varav cirka 2 300 kronor kunde relateras till minskade kostnader på grund av hjärtsvikt. Mot detta ska ställas ökade läkemedelskostnader. Totalt ger behandling med empagliflozin ökade kostnader på cirka 18 000 kronor per patient över fem år. Den stora vinsten av empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom utgörs av tydligt minskad mortalitet. I genomsnitt lever en patient behandlad med empagliflozin 96 dagar längre än om empagliflozin inte förskrivs, sett över en femårsperiod.

Förskrivning av empagliflozin minskar behovet av andra glukossänkande läkemedel vilket visades av en upptitrering av glukossänkande läkemedel i placebogrupperna i EMPA-REG Outcome studien. Obeaktat minskad förskrivning av övriga glukossänkare och insulin leder resultaten till att empagliflozin (jämfört med standardbehandling) beräknas generera hälsovinster till en kostnad av cirka 69 000 kronor per levnadsår, eller 85 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår, vilket Socialstyrelsen i sina riktlinjer bedömer som en låg kostnad.

Slutsatsen är att behandling med empagliflozin i den tämligen utsatta patientgruppen som har T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom är såväl medicinskt effektivt som kostnadseffektivt.

## Förkortningar/förklaringar

Förkortning	Förklaring
ACS	Akut koronart syndrom
ATC-kod	Läkemedelskod
BMI	Body Mass Index
CABG	Kranskärllsoperation
CAD	Koronar hjärtsjukdom
CVD	Kardiovaskulär sjukdom
CV-händelse	Kardiovaskulär händelse
DDD	Definierad dygnsdos
GFR	Mått på njurfunktion
HbA1c	Långtidsblodsocker
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
KPP	Kostnad per patient
LDL	Low density lipoprotein
MI	Hjärtinfarkt
mmHg	Mått på blodtryck
NDR	Nationella Diabetesregistret
NSTEMI	Icke-ST-höjningsinfarkt
PAD	Perifer kärlsjukdom
PCI	Ballongvidgning av hjärtats kranskärl
QALY	Kvalitetsjusterade levnadsår (Quality-Adjusted Life Years)
RR	Relativ risk
SD	Standardavvikelse
SGLT-2 hämmare	Natrium glukos transportör 2 hämmare
STEMI	ST-höjningsinfarkt
T2D	Diabetes mellitus typ 2
TIA	Transitorisk Ischemisk Attack
VDL	Vårddatalagret i Östergötland
VTF	Vårdtillfälle

# Innehåll

1	Introduktion .....	1
2	Metod och material .....	2
2.1	Studiedesign.....	2
2.2	Datakällor .....	3
2.2.1	Dödsorsaksregistret .....	3
2.2.2	Läkemedelsregistret.....	4
2.2.3	Nationella diabetesregistret .....	4
2.2.4	Vårddatalagret, Region Östergötland .....	4
2.3	Datakvalitet.....	5
2.4	Studiekohort och uppföljning .....	5
2.5	Analys.....	6
2.5.1	Statistisk bearbetning .....	6
3	Resultat .....	7
3.1	Del 1 – Analys av patienter med T2D i Östergötland.....	7
3.1.1	Händelser och kostnader i Östergötland 2012-2016.....	10
3.1.2	Läkemedel .....	14
3.1.3	Mortalitet.....	15
3.2	Del 2 – Tillämpning av resultat från EMPA REG Outcome studien på kohorten i Östergötland .....	17
3.2.1	Mortalitet.....	20
3.2.2	Kostnadseffektivitet.....	22
4	Diskussion och slutsatser .....	24
4.1	Slutsats.....	25
	Referenser.....	26
	Appendix 1. Definition av diagnosgrupper i resultatredovisningen .....	28

# 1 Introduktion

Diabetes mellitus typ 2 (T2D) är en kronisk sjukdom som innebär att kroppen har svårt att hålla sockerhalten i blodet tillräckligt låg. T2D kan kallas för en vällivnadssjukdom vilket innebär att utöver arvsanlag har övervikt, osund kosthållning och otillräcklig fysisk aktivitet stor betydelse för utveckling av sjukdomen. Prevalensen av T2D har ökat på senare år och idag är cirka 4% av befolkningen i Sverige drabbade [1]. Beroende på blodsockernivå behandlas patienter med T2D antingen genom omläggning av matvanor och viktning (cirka 1/3), tabletter för reglering av blodsockernivån (cirka 1/3), eller insulin (cirka 1/3) [1].

Att leva med T2D är förknippat med förhöjd risk att drabbas av diverse följsjukdomar, däribland hjärt-kärlsjuklighet med ökad risk för hjärtinfarkt, stroke, etc. [2]. Förutom de effekter som detta har på patienternas överlevnad och livskvalitet så innebär det också stora kostnader för hälso- och sjukvården och för samhället i stort [3].

I september 2015 publicerades resultaten från EMPA-REG Outcome studien [4]. I studien analyserades effekterna av att till standardbehandling addera den glukossänkande SGLT-2 hämmaren empagliflozin för patienter med T2D samt etablerad hjärt-kärlsjukdom. Resultatmått som studerades handlade om hjärt-kärlhändelser och mortalitet. Resultaten visade att empagliflozin minskade risken för såväl hjärt-kärlhändelser som mortalitet (relaterad till hjärt-kärlsjuklighet såväl som totalt) under studiens uppföljningstid (median 3,1 år). Exempelvis var mortaliteten på grund av hjärt-kärlsjukdom 3,7% i behandlingsgruppen (empagliflozin) jämfört med 5,9% i kontrollgruppen (standardbehandling), och död oavsett orsak drabbade 5,7% i behandlingsgruppen och 8,3% i kontrollgruppen.

Syftet med vår studie var att kartlägga och beräkna sjukvårdskonsumtion och kostnader för patienter med T2D, med och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom, under en femårsperiod (2012-2016) i Region Östergötland. Med grund i detta skattades sedan hur kostnader relaterade till hjärt-kärlhändelser i patientgruppen med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom skulle påverkas av behandling med empagliflozin. I analysen inkluderades även effekter på mortalitet.

Den höga prevalensen av diabetes understryker vikten av att beslutsfattare fattar informerade och rationella beslut för att på bästa sätt fördela knappa hälso- och sjukvårdsresurser. Att kvantifiera användning av hälso- och sjukvårdsresurser bland patienter med typ 2 diabetes, och estimerar hur detta skulle påverkas av en ny behandlingsregim tillför information som underlättar rationella beslut.

## 2 Metod och material

### 2.1 Studiedesign

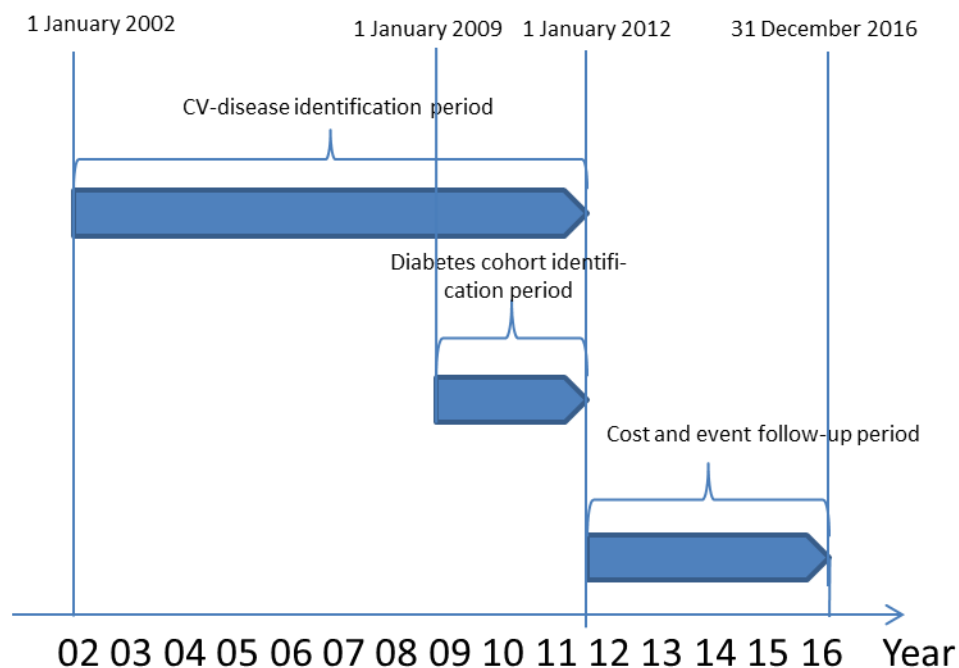
I denna retrospektiva observationsstudie användes historiska data gällande hälso- och sjukvårdskonsumtion samt mortalitet bland patienter med T2D, med och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom, som fått standardbehandling. På dessa historiska data tillämpades sedan resultaten från EMPA-REG Outcome studien för att uppskatta effekten på kostnader och mortalitet av behandling med empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Tidsperioden från och med 2012 till och med 2016 studerades longitudinellt för att kartlägga hälso- och sjukvårdskostnader för en kohort av patienter med T2D, med och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom. Kohorten identifierades som patienter boende i Östergötland 2012-01-01 som hade minst en diabetes-ICD-kod registrerad mellan 1 januari 2009 och 31 december 2011. Etablerad hjärt-kärlsjukdom definierades i enlighet med inklusionskriterierna i EMPA-REG Outcome studien som tidigare kardiovaskulära händelser, i detta fall någon registrerad händelse enligt tabell 1 under 10 år föregående 2012-01-01 (dvs 2002-2011). Akut koronart syndrom, stroke, eller TIA inom 2 månader före inklusion utgjorde exklusionskriterier i EMPA-REG Outcome studien, varför patienter med dessa händelser efter 31/10 2011 exkluderades även i denna studie. Dessutom exkluderades patienter som var under 18 år, hade BMI>45 eller mycket nedsatt njurfunktion (GFR<30).

**Tabell 1.** Definition av etablerad hjärt-kärlsjukdom i EMPA-REG Outcome-studien

Benämning	ICD-10 koder/åtgärds-koder
CAD	I20- I25
Stroke	I61, I63, I64
Amputation	NHQ09, NHQ11-14, NHQ16-17, NHQ99, NGQ09, NGQ19, NGQ99, Nfq19, Nfq99
PCI	FNG0, FNG00, FNG02, FNG05, FNG06, FNG10, FNG30, FNG96
CABG	FNA0, FNA00, FNA10, FNA20, FNA96, FNB00, FNB20, FNB96, FNC10, FNC20, FNC30, FNC40, FNC50, FNC60, FNC96, FND10, FND20, FND96, FNE00, FNE10, FNE20, FNE96, FNF00, FNF10, FNF20, FNF30, FNF96
Perifer kärlsjukdom	I70.2, I70.8, I70.9, I73.9, E11.5, E13.5, E14.5
Hjärtstopp (icke-fatalt)	I460, I469
Carotid eller femoral angioplastik	PEP10, PEP11, PEP12, PAN10, PAN20, PAN21, PAN30, PAN40, PAN99, PAH10, PAH20, PAH21, PAH25, PAH30, PAH99, PAF10, PAF20, PAF21, PAF22, PAF30, PAF40, PAF99

I figur 1 nedan ges en schematisk beskrivning av studiekohorten i Östergötland.



**Figur 1.** Identifiering och uppföljning av studiekohort

## 2.2 Datakällor

De primära datakällorna i den aktuella studien har bestått av patientdata extraherade från två nationella obligatoriska hälsovårdsregister som regleras av Socialstyrelsen (Läkemedelsregistret och Dödsorsaksregistret), Östergötlands regionala administrativa register (Vårddatalagret, VDL) och Nationella diabetesregistret (NDR). De olika datakällorna beskrivs mer detaljerat nedan.

Skälen för att använda de nationella hälsoregistren som ingår i den här studien var att dessa register innehåller en stor mängd data eftersom rapportering av information till registren är obligatorisk för alla vårdgivare. Ett pågående valideringsarbete inom hälso- och sjukvården innebär också att uppgifterna är fullständiga, omfattande och av hög kvalitet.

Personnummer är tillgängliga för alla datakällor vilket möjliggör koppling av enskilda patienter mellan de olika registren. Samkörning av register för enskilda patienter utfördes av Socialstyrelsen.

### 2.2.1 Dödsorsaksregistret

Dödsorsaksregistret [5] omfattar alla dödsfall som inträffat i Sverige. Dit räknas också de dödsfall där personen inte var folkbokförd i Sverige vid tidpunkten för dödsfallet. Kvaliteten på diagnoserna varierar beroende på variationer i undersökningar som gjorts för att definiera den underliggande dödsorsaken eller förändringarna i klassificeringssystemet eller bearbetningsmetoderna.

I denna studie användes registret enbart för att extrahera dödsdatum för patienter i den aktuella studiekohorten.



### 2.2.2 Läkemedelsregistret

Syftet med det nationella läkemedelsregistret [6] är att öka patientsäkerheten inom läkemedelsområdet. Data från registret kan kombineras med data från andra register som innehåller hälsodata, till exempel patientregistret för att koppla läkemedelsanvändning till olika diagnoser.

Det nationella läkemedelsregistret innehåller alla receptförskrivna läkemedel som hämtats ut på apotek. Registret innehåller också data om uthämtade artiklar, annat än läkemedel, förutsatt att dessa ingår i det nationella förmånssystemet. Antalet poster i registret är drygt 100 miljoner per år.

Läkemedelsregistret innehåller uppgifter om:

- Patienten (kön, ålder, registrerad bostad)
- Produkten (t.ex. ATC-kod, läkemedelsnamn, dos, storlek på förpackningen)
- Förskrivningen (t ex ordinerad mängd, datum för receptutfärdande och datumet för uthämtning)
- Kostnader (för landsting och egenavgifter)
- Karakteristika på arbetsplatsen där receptet utfärdades (t ex typ av verksamhet) och förskrivarens yrkesutbildning och specialistutbildning.

I denna studie extraherades för studiepopulationen ATC-kod, datum, samt kostnader för uttag mellan 1 januari 2012 och 31 december 2016.

### 2.2.3 Nationella diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR) [7] startades 1996 för att fungera som ett verktyg för lokal kvalitetskontroll och avstämning mot nationella behandlingsmål. I idealfallet bör rapportering ske årligen för alla patienter med diabetes som är 18 år och äldre, baserat på data från faktiska patientbesök i primärvården eller på sjukhuskliniker. NDR innehåller data om typ av diabetes (1 eller 2), demografiska faktorer, diabetesvaraktighet, behandlingsmetoder, olika riskfaktorer och diabeteskomplikationer.

Registrets täckningsgrad har uppskattats till 94% (med visst internt bortfall, NDR Årsrapport 2018). Täckningen är något bättre gällande patienter med diabetes typ 1 jämfört med typ 2. Registrering utförs frivilligt av sjuksköterskor eller läkare, och det är inte obligatoriskt för patienter med diabetes att vara en del av NDR.

Registreringstillfället närmast föregående 1 januari 2012 användes för att extrahera uppgifter gällande status 1 januari 2012 med avseende på vikt, längd, BMI, diabetesduration, debutålder, debutår HbA1c, LDL, blodtryck, GFR, albuminuri samt typ av diabetes.

### 2.2.4 Vårddatalagret, Region Östergötland

Vårddatalagret (VDL) [8] innehåller information om patienternas karakteristika, besök hos vårdgivare och sjukhusvistelser (inklusive antal slutenvårdsdagar), med registrering av primär diagnos, sekundär diagnos, och upp till 20 diagnoser för varje vårdkontakt. Hälso- och sjukvårdskonsumtion, inklusive slutenvård och öppenvårdsbesök erhöles från VDL. KPP (kostnad per patient)-databasen är kopplad till VDL och med hjälp av denna kan en kostnad kopplas till varje vårdkontakt.

För varje vårdepisod registrerad i VDL finns uppgifter om kostnader, diagnoser, åtgärder, slutenvård, öppenvård och primärvård.

VDL-registret användes för att identifiera alla diabetespatienter boende i Östergötland den 1 januari 2012. Kriteriet var att de haft minst en diabetes-ICD-kod registrerad mellan 1 januari 2009 och 31 december 2011.

För kostnadsanalysen användes kostnadsdata mellan 1 januari 2012 och 31 december 2016.

En undergrupp av T2D-kohorten med etablerad hjärt-kärlsjukdom (CVD-kohorten) identifierades med hjälp av VDL-data. CVD-kohorten definierades som patienter med tidigare kardiovaskulära händelser (se tabell 1) under de senaste 10 åren.

I VDL har kostnader för vård som utförts i offentlig regi kopplats till varje vårdepisod. Orsak till varje vårdtillfälle har klassificerats utifrån primär diagnos eller åtgärds kod (se Appendix 1). För privat vård (främst vårdcentraler) finns inga uppgifter om kostnader. Men eftersom antal och typ av besök framgår har kostnaderna för motsvarande vårdkontakter i offentlig vård i denna studie använts även för de privata vårdkontakterna.

VDL innehåller även läkemedelskostnader men dessa har istället hämtats från läkemedelsregistret. Detta eftersom läkemedelsregistret är mer fullständigt och innehåller data på mer detaljerad nivå.

### **2.3 Datakvalitet**

De nationella obligatoriska hälsoregister som ingår i den här studien hålls av Socialstyrelsen. Rapportering av information till registren är obligatorisk för alla vårdgivare. Valideringsarbete pågår kontinuerligt inom hälso- och sjukvården för att säkerställa att uppgifterna är fullständiga, omfattande och av hög kvalitet.

Nationella diabetesregistret har en hög täckningsgrad (94%) och visst internt bortfall, dvs. att inte alla parametrar finns för alla patienter i registret.

Datakvaliteten på VDL är hög eftersom den bygger på det administrativa systemet inom Region Östergötland.

### **2.4 Studiekohort och uppföljning**

Patienter med diabetes boende i Östergötland 2012 identifierades i Vårddatalagret genom att identifiera alla patienter boende i Östergötland 2012-01-01 som haft åtminstone en registrerad ICD-kod kopplad till diabetes (ICD-10 kod E10-E14) mellan 1 januari 2009 och 31 december 2011. Patienter med T2D identifierades genom att exkludera patienter med T1D registrerade i NDR eller om de i VDL haft registrerad ICD 10-kod E10 (som sedan år 2006 definieras som T1D).

Från studiekohorten exkluderades 935 patienter, dels i enlighet med exklusionskriterier i EMPA-REG Outcome studien (<18 år, BMI>45, GFR<30, ACS/stroke/TIA inom 2 månader före inklusion) och dels för att patienter flyttade från Östergötland under uppföljningstiden. Exklusionskriterierna identifierades i VDL, NDR och Läkemedelsregistret.

En subgrupp av patienterna med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom identifierades med hjälp av data från VDL. Denna kohort definierades som patienter med en historia av kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, instabil angina, historia av CHD, stroke, perifer vaskulär sjukdom, hjärtsvikt, PCI, CABG, amputation, angioplastik) under 10 år före inklusion i denna studie.

För kostnadsanalysen hämtades kostnadsdata för patienter i studiekohorten ut för perioden 1 januari 2012 till 31 december 2016. Data från VDL, Läkemedelsregistret, Dödsorsaksregistret och NDR hämtades ut och länkades med hjälp av patienternas unika ID-nummer. Sammanlänkningen av registren gjordes av Socialstyrelsen. Alla diagnoser är kodade enligt International Classification of Diseases, ICD-10.

## 2.5 Analys

Analysen består av två delar. I den första delen beskrivs kohorten av patienter med T2D i Östergötland med avseende på mortalitet, händelser och kostnader. Jämförelser görs i denna del mellan patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom och övriga patienter med T2D.

I del två kombineras resultaten för patienter i Östergötland med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom med resultaten från EMPA-REG Outcome studien, för att analysera vad ett brett införande av empagliflozin i denna patientgrupp skulle få för konsekvenser på mortalitet och vårdkostnader.

Resultaten från EMPA-REG Outcome studien, som vi tillämpat på kohorten i Östergötland sammanfattas i tabell 2 nedan.

**Tabell 2.** Resultat från EMPA-REG Outcome studien [4] som använts för att skatta effekten av förskrivning av empagliflozin

Händelse	Placebo (%) (N=2333)	Empagliflozin (%) (N=4687)	P-värde
Död oavsett orsak	8,3	5,7	<0,001
Död, kardiovaskulära orsaker	5,9	3,7	<0,001
Hjärtinfarkt	5,4	4,8	0,23
Hospitalisering instabil angina	2,8	2,8	0,97
Koronar revaskularisering	8,0	7,0	0,11
Stroke	3,0	3,5	0,26
TIA	1,0	0,8	0,54
Hospitalisering hjärtsvikt	4,1	2,7	0,002
Dialys [9]	0,6	0,3	0,04

### 2.5.1 Statistisk bearbetning

I del ett redovisas andelar som procent och signifikanstester av skillnader mellan grupperna görs med Chi-2 test. Som centralmått används (aritmetiska) medelvärden och som spridningsmått används standardavvikelse. Skillnader mellan gruppernas medelvärden testas med hjälp av t-test.

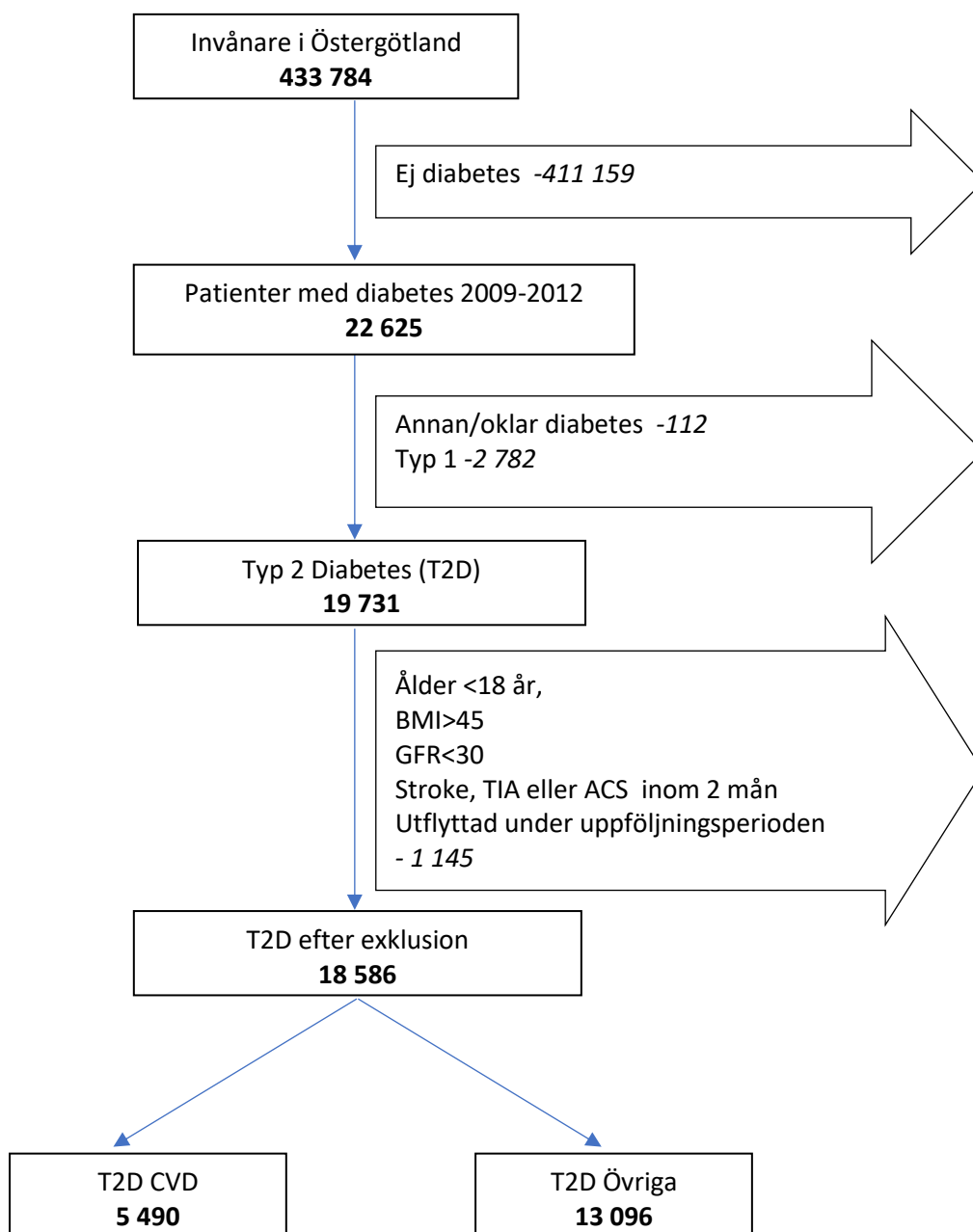
Överlevnaden i de olika grupperna visas med hjälp av Kaplan Meier kurvor. Gruppkillnaderna i överlevnad testades även med Cox-regression eftersom köns- och ålderssammansättning var olika.

I del två skattas effekten av att behandla CVD-kohorten med empagliflozin. Effekten antas vara lika stor som i EMPA-REG outcome studien uttryckt som Risk Ratio/relativ risk (RR) samt Hazard Ratio (HR). För kostnad och vårdkonsumtion används Risk Ratio för hela perioden medan förändringen av överlevnad skattas genom att applicera Hazard Ratio på Östgötapatienternas livstabeller.

### 3 Resultat

#### 3.1 Del 1 – Analys av patienter med T2D i Östergötland

I nedanstående flödesschema (figur 2) beskrivs hur studiekohorten togs fram.



**Figur 2.** Flödesschema över identifiering av studiekohorten

Tidsperioden från och med 2012 till och med 2016 studerades longitudinellt för att kartlägga hälso- och sjukvårdskostnader för en kohort av patienter med T2D, med och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom. Först identifierades de som hade åtminstone en registrerad ICD-kod kopplad till diabetes (ICD-10 kod E10-E14) mellan 1 januari 2009 och 31 december 2011, 22 625 patienter. Sedan exkluderades patienter med konstaterad typ 1 diabetes (2 782 patienter) samt de med annan/oklar diabetesdiagnos (112 patienter). Kvar blev 19 731 patienter med T2D. För denna studies syfte exkluderades, i enlighet

med exklusionskriterier i EMPA-REG Outcome studien, patienter som uppfyllde något/några av kriterierna: ålder under 18 år, BMI>45, alltför nedsatt njurfunktion (GFR<30), stroke TIA eller ACS inom 2 månader före 2012-01-01, samt de som flyttat under uppföljningsperioden. Totalt exkluderades 1 145 patienter på dessa grunder. Av de återstående 18 586 patienterna hade 5 490 (30%) även etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Vår primära studiekohort (CVD-kohorten) består således av 5 490 patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom. Studiekohortens karakteristika, samt kohorten med övriga patienter med T2D, beskrivs i tabell 3.

**Tabell 3.** Studiekohortens karakteristik vid baseline 2012-01-01, kohorten med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom (CVD) i jämförelse med övriga med T2D och T2D totalt

	N=	T2D CVD	T2D övriga	p	T2D totalt
<b>Max -N</b>	18 586	5 490	13 096		18 586
Ålder (medel, SD)	18 586	73,5	66,3	<b>,000</b>	68,4
Kön (% män)	18 586	3 191 (58%)	6 945 (53%)	<b>,000</b>	10 136 (55%)
<b>NDR, värden vid sista besök innan 2012</b>					
BMI	13 605	29,5	29,8	<b>,001</b>	29,7
Längd	16 169	169,5	170,2	<b>,000</b>	170,0
Vikt	13 870	85,1	86,7	<b>,000</b>	86,3
Diabetesduration	16 727				
≤ 5 År		1 178 (24%)	4 039 (34%)	<b>,000</b>	5 217 (31%)
5-10 år		1 226 (25%)	3 155 (27%)	<b>,000</b>	4 381 (26%)
>10 år		2 522 (51%)	4 607 (39%)	<b>,000</b>	7 129 (43%)
Debutår	16 727	2000	2002	<b>,000</b>	2002
Debutålder	16 727	62	58	<b>,000</b>	59
HbA1c	15 759	54	53	<b>,000</b>	53
Kumulativ LDL	4 168	2,3	2,6	<b>,000</b>	2,5
Systoliskt blodtryck	14 996	133	134	<b>,000</b>	134
Diastoliskt blodtryck	14 955	72	76	<b>,000</b>	75
GFR	11 615				
≥ 90		549 (16%)	2 110 (26%)	<b>,000</b>	2 659 (23%)
60<90		1 625 (47%)	4 420 (54%)	<b>,000</b>	6 045 (52%)
<60		1 263 (37%)	1 648 (20%)	<b>,000</b>	2 911 (25%)
Albuminuri	9 984				
0 (nej)		1 843 (65%)	5 569 (78%)	<b>,000</b>	7 412 (74%)
1 (normalt)		92 (3%)	191 (3%)	<b>,000</b>	283 (3%)
2 (mikroalbuminuri)		570 (20%)	1 031 (14%)	<b>,000</b>	1 601 (16%)
3 (makroalbuminuri)		316 (11%)	372 (5%)	<b>,000</b>	688 (7%)
<b>Läkemedel inom 3 månader efter 2012-01-01</b>					
Insulin (A10A)	18 586	1 905 (35%)	3 241 (25%)	<b>,000</b>	5 146 (28%)
A10BA Biguanidderivat	18 586	1 713 (31%)	5 429 (41%)	<b>,000</b>	7 142 (38%)
A10BB Sulfonylureaföreningar	18 586	554 (10%)	1 558 (12%)	<b>,000</b>	2 112 (11%)
A10BG Tiazolidindioner	18 586	12 (%)	67 (1%)	<b>,001</b>	79 (%)
A10BH Dipeptidylpeptidas-4-hämmare	18 586	68 (1%)	221 (2%)	<b>,016</b>	289 (2%)
A10BJ Glukagonlikpeptid-1-receptor(Glp-1)analoger	18 586	34 (1%)	152 (1%)	<b>,000</b>	186 (1%)
A10BK Natriumglukosamtransportör 2 (Sgt2) hämmare	18 586	-	-	-	-

I registren identifierades 18 586 patienter med T2D varav 5 490 med etablerad hjärt-kärlsjukdom. Patienterna i CVD-kohorten var oftare män och i genomsnitt sju år äldre, hade längre diabetesduration, sämre njurfunktion, oftare makro- eller mikroalbuminuri och behandlades i större utsträckning med insulin.

Slutenvårdshändelser (2002-2011) som definierade patienter med hög kardiovaskulär risk fördelade sig enligt tabell 4.

**Tabell 4.** *Fördelning av kardiovaskulära händelser i T2D CVD-kohorten och T2D totalt, procentuell andel*

	T2D CVD	T2D övriga	T2D totalt
Antal patienter	5 490	13 096	18 586
Någon kardiovaskulär händelse	100,0	-	29,5
CAD	77,4	-	22,9
varav MI	26,1	-	7,7
Stroke	24,8	-	7,3
Amputation	1,8	-	0,5
PCI	19,5	-	5,8
CABG	9,3	-	2,7
PAD	14,5	-	4,3
Hjärtstopp	0,9	-	0,3
Karotid eller femoral angioplastik	1,3	-	0,4

Den vanligaste kardiovaskulära händelse som föranledde inklusion i CVD-kohorten var hjärtinfarkt, följt av stroke.

### 3.1.1 Händelser och kostnader i Östergötland 2012-2016

I tabell 5 redovisas andel av patienterna som erhållit slutenvård någon gång under uppföljningstiden samt det genomsnittliga antalet vårdtillfällen under 5 år. I CVD-kohorten hade 47% av patienterna vårdats i slutenvård för hjärt-kärlsjukdom jämfört med knappt 21% av de utan etablerad hjärt-kärlsjukdom. Det var även fler i CVD-kohorten som vårdats för mikrovaskulär sjukdom, diabetes, njursjukdom, amputationer och övriga orsaker. Totalt erhöll 67,7% av CVD-kohortens patienter slutenvård i jämförelse med 44% av övriga patienter med T2D. Det genomsnittliga antalet vårdtillfällen under 5-årsperioden var dubbelt så många, 2,5 i CVD-kohorten jämfört med knappt 1,2 vårdtillfällen bland övriga patienter med T2D. Av dessa orsakades 1,08 respektive 0,37 av hjärt-kärlsjukdom.

**Tabell 5. Andel med slutenvård och genomsnittligt antal vårdtillfällen (VTF)**

	Slutenvård, % av pat			Slutenvård, antal VTF		
	CVD	övriga	p	CVD	övriga	p
<b>Kardiovaskulär sjukdom</b>	46,8%	20,8%	<b>,000</b>	1,078	0,369	<b>,000</b>
Hjärtinfarkt	1,9%	0,8%	<b>,000</b>	0,023	0,009	<b>,000</b>
<i>STEMI</i>	0,2%	0,1%	<b>,030</b>	0,002	0,001	<b>,028</b>
<i>NSTEMI</i>	1,7%	0,7%	<b>,000</b>	0,021	0,008	<b>,000</b>
<i>Övrigt</i>	0,0%	0,0%	,317	0,000	0,000	,317
Instabil angina	1,0%	0,2%	<b>,000</b>	0,011	0,002	<b>,000</b>
Angina pectoris	4,9%	0,6%	<b>,000</b>	0,057	0,006	<b>,000</b>
Allvarliga ischemiska arytmier	0,6%	0,2%	<b>,000</b>	0,007	0,002	<b>,000</b>
Koronar revaskularisering	8,3%	1,2%	<b>,000</b>	0,117	0,015	<b>,000</b>
Stroke	2,3%	1,3%	<b>,000</b>	0,026	0,014	<b>,000</b>
<i>Embolisk stroke</i>	1,9%	1,1%	<b>,000</b>	0,022	0,012	<b>,000</b>
<i>Hemorragisk stroke</i>	0,4%	0,2%	<b>,048</b>	0,005	0,002	<b>,061</b>
TIA	0,4%	0,2%	<b>,023</b>	0,004	0,002	<b>,019</b>
Perifer arteriell sjukdom (PAD)	3,5%	0,8%	<b>,000</b>	0,047	0,011	<b>,000</b>
Hjärtsvikt	7,2%	2,1%	<b>,000</b>	0,095	0,030	<b>,000</b>
Förmaksflimmer	8,4%	3,3%	<b>,000</b>	0,112	0,042	<b>,000</b>
Annan kardiovaskulär sjukdom	34,1%	16,3%	<b>,000</b>	0,579	0,236	<b>,000</b>
<b>Mikrovaskulär sjukdom</b>	2,8%	1,0%	<b>,000</b>	0,034	0,013	<b>,000</b>
Ögon	1,1%	0,5%	<b>,001</b>	0,012	0,007	<b>,002</b>
<i>Retinopati</i>	0,3%	0,1%	<b>,007</b>	0,003	0,001	<b>,007</b>
<i>Glaukom</i>	0,1%	0,2%	,598	0,001	0,002	,623
<i>Komplikationer</i>	0,7%	0,3%	<b>,004</b>	0,008	0,004	<b>,008</b>
Njurar	0,4%	0,2%	<b>,004</b>	0,006	0,002	<b>,007</b>
<i>Diabetisk nefropati</i>	0,1%	0,0%	,164	0,001	0,000	,150
<i>Diabetes med nefropati</i>	0,4%	0,1%	<b>,006</b>	0,004	0,002	<b>,013</b>
Neuropati	0,2%	0,1%	,108	0,002	0,001	,310
<i>Diabetisk mononeuropati</i>	0,0%	0,0%	-	0,000	0,000	-
<i>Diabetisk polyneuropati</i>	0,0%	0,0%	,370	0,000	0,000	,370
<i>Autonom neuropati</i>	0,0%	0,0%	-	0,000	0,000	-
<i>Diabetes med neuropati</i>	0,1%	0,1%	,208	0,001	0,001	,402
Fötter	1,3%	0,3%	<b>,000</b>	0,014	0,004	<b>,000</b>
<i>Diabetisk artropati</i>	0,0%	0,0%	,157	0,000	0,000	,157
<i>Perifer angiopati</i>	0,0%	0,0%	-	0,000	0,000	-
<i>Cirkulatorisk störning</i>	1,2%	0,3%	<b>,000</b>	0,014	0,004	<b>,000</b>
<b>Diabetes</b>	23,6%	15,4%	<b>,000</b>	0,330	0,202	<b>,000</b>
Diabetes med flera komplikationer	0,7%	0,1%	<b>,000</b>	0,009	0,002	<b>,000</b>
Diabetes med ospecificerade komplikationer	0,5%	0,5%	,518	0,006	0,005	,343
Svår hypoglykemi	0,2%	0,1%	,357	0,002	0,001	,410
Diabetes, annat	22,7%	14,9%	<b>,000</b>	0,313	0,194	<b>,000</b>
<b>Njursjukdom</b>	3,8%	1,4%	<b>,000</b>	0,051	0,021	<b>,000</b>
Kronisk njursjukdom	2,6%	0,9%	<b>,000</b>	0,034	0,013	<b>,000</b>
Ospecificerad njursjukdom	0,8%	0,3%	<b>,000</b>	0,009	0,003	<b>,000</b>
Akut njursjukdom	0,5%	0,4%	,167	0,006	0,004	,161
Dialys	0,2%	0,1%	<b>,018</b>	0,002	0,001	,095
<b>Amputation av nedre extremiteter</b>	1,5%	0,4%	<b>,000</b>	0,019	0,004	<b>,000</b>
<b>Övriga</b>	46,5%	30,2%	<b>,000</b>	1,025	0,571	<b>,000</b>
<b>Totalt</b>	<b>67,7%</b>	<b>44,0%</b>	<b>,000</b>	<b>2,535</b>	<b>1,180</b>	<b>,000</b>



Tabell 6 visar totala vårdkostnaderna under hela uppföljningsperioden.

**Tabell 6.** Kostnader per patient under 5-årsperioden, kronor

	T2D CVD medel (sd)	T2D övriga medel (sd)	p
<b>Kardiovaskulär sjukdom</b>	76 508 (142 782)	29 449 (84 543)	,000
Hjärtinfarkt	971 (8 430)	375 (5 187)	,000
Instabil angina	459 (5 238)	76 (1 830)	,000
Angina pectoris	2 975 (18 727)	372 (4 472)	,000
Allvarliga ischemiska arytmier	545 (7 434)	196 (7 418)	,004
Koronar revaskularisering	6 043 (32 166)	760 (8 896)	,000
Stroke	2 457 (18 956)	1 560 (17 810)	,003
Tia	125 (2 919)	40 (967)	,035
Perifer arteriell sjukdom	5 721 (39 566)	1 331 (15 706)	,000
Hjärtsvikt	6 859 (28 980)	1 999 (16 123)	,000
Förmaksflimmer	7 362 (31 857)	3 035 (19 294)	,000
Annan kardiovaskulär sjukdom	42 991 (101 669)	19 703 (63 472)	,000
<b>Mikrovaskulär sjukdom</b>	5 114 (49 382)	2 274 (17 498)	,000
Ögon	1 847 (12 305)	1 529 (11 751)	,103
Njurar	1 348 (32 889)	302 (9 966)	,021
Neuropati	175 (3 606)	111 (3 415)	,263
Fötter	1 744 (34 063)	332 (6 074)	,002
<b>Diabetes</b>	21 227 (59 951)	16 200 (171 276)	,003
Diabetes med flera komplikationer	978 (15 365)	166 (4 003)	,000
Diabetes med ospecificerade komplikationer	1 321 (8 442)	882 (9 371)	,002
Svår hypoglykemi	101 (2 480)	51 (1 914)	,180
Diabetes, annat	18 827 (56 355)	15 101 (170 871)	,114
<b>Njursjukdom</b>	8 144 (91 693)	2 997 (49 480)	,000
Kronisk njursjukdom	4 702 (49 116)	1 675 (28 871)	,000
Ospecificerad njursjukdom	573 (7 369)	303 (9 236)	,035
Akut njursjukdom	350 (5 188)	328 (6 682)	,832
Dialys	2 519 (43 556)	692 (20 090)	,003
<b>Amputation av nedre extremiteter</b>	1 745 (18 501)	454 (10 622)	,000
<b>Övriga</b>	63 137 (128 672)	39 983 (153 481)	,000
<b>Totalt vård</b>	175 875 (282 044)	91 356 (270 597)	,000
<b>Läkemedel</b>	46 968 (71 099)	41 320 (78 530)	,000
<b>Totalt</b>	222 416 (304 637)	132 456 (290 003)	,000

Totala kostnader per patient, inklusive all vård och läkemedel, summerade till 222 416 kronor i CVD-kohorten och 132 456 kronor för övriga.

Av kostnaden kan 76 508 kronor respektive 29 449 kronor härledas till kardiovaskulär sjukdom. För CVD-kohorten utgjorde läkemedlen 21% av de totala kostnaderna. För övriga T2D-patienter var läkemedlens andel av de totala kostnaderna högre (31%).

Hur den genomsnittliga kostnaden för en patient i CVD-kohorten fördelades på olika vårdtyper (sluten-, öppen-, primärvård) visas i tabell 7.

**Tabell 7. Medelpatientens vårdkostnader under 5-årsperioden fördelade på olika sjukdomar och vårdtyper, kronor**

<b>Slutenvård</b>	<b>T2D CVD medel (sd)</b>	<b>T2D övriga medel (sd)</b>	<b>p</b>
<b>Slutenvård</b>			
Kardiovaskulär sjukdom	60 434 (133 074)	21 737 (77 557)	<b>,000</b>
Mikrovaskulär sjukdom	2 653 (37 058)	777 (12 165)	<b>,000</b>
Diabetes	15 771 (57 193)	11 649 (170 955)	<b>,014</b>
Njursjukdom	2 419 (16 599)	1 222 (16 438)	<b>,000</b>
Amputation av nedre extremiteter	1 710 (18 380)	440 (10 550)	<b>,000</b>
Övriga	55 483 (125 956)	34 220 (151 130)	<b>,000</b>
Totalt Slutenvård	138 469 (235 983)	70 046 (255 618)	<b>,000</b>
<b>Öppenvård</b>			
Kardiovaskulär sjukdom	8 565 (21 513)	3 431 (12 190)	<b>,000</b>
Mikrovaskulär sjukdom	2 378 (30 017)	1 444 (10 304)	<b>,024</b>
Diabetes	2 007 (12 769)	1 358 (6 448)	<b>,000</b>
Njursjukdom	5 558 (85 443)	1 701 (39 956)	<b>,001</b>
Amputation av nedre extremiteter	32 (746)	13 (464)	<b>,075</b>
Övriga	3 288 (8 231)	2 178 (8 025)	<b>,000</b>
Totalt Öppenvård	21 828 (110 533)	10 125 (50 083)	<b>,000</b>
<b>Primärvård</b>			
Kardiovaskulär sjukdom	7 509 (13 827)	4 280 (8 157)	<b>,000</b>
Mikrovaskulär sjukdom	83 (809)	52 (399)	<b>,007</b>
Diabetes	3 449 (6 502)	3 193 (4 146)	<b>,007</b>
Njursjukdom	167 (936)	75 (766)	<b>,000</b>
Amputation av nedre extremiteter	3 (115)	0 (25)	<b>,125</b>
Övriga	4 367 (5 197)	3 585 (4 825)	<b>,000</b>
Totalt Primärvård	15 578 (18 633)	11 185 (12 556)	<b>,000</b>
Total vård	175 875 (282 044)	91 356 (270 597)	<b>,000</b>

Som kan utläsas i tabell 7 dominerade slutenvårdskostnaderna, för CVD-kohorten utgjorde de 79% (138 469/175 875) av de totala vårdkostnaderna (exklusive läkemedel) följt av 12% (21 828/175 875) öppenvårdskostnader och 9% (15 578/175 875) kostnader i primärvård. Motsvarande andelar för övriga patienter med T2D var 77% (70 046/91 356) slutenvårdskostnader, 11% (10 125/91 356) öppenvårdskostnader respektive 12% (11 185/91 356) primärvårdskostnader. Kostnaderna för slutenvård och öppenvård var dubbelt så höga för CVD-kohorten i jämförelse med övriga patienter med T2D. Medelkostnaden för slutenvård under de fem åren var i CVD-kohorten 138 469 kronor och för övriga 70 046 kronor. Slutenvårdskostnader som inte kunnat härledas till diabetes och diabeteskomplikationer utgjorde en betydande andel, 40% i CVD-kohorten och 49% bland övriga. Dessa övriga slutenvårdskostnader hade många olika orsaker varav ingen enskild utmärkte sig.

### 3.1.2 Läkemedel

Förbrukning (DDD) av och kostnad för läkemedel relaterade till diabetes och kardiovaskulär sjukdom redovisas i tabellerna 8 och 9.

**Tabell 8.** Läkemedel relaterade till diabetes och kardiovaskulär sjukdom, förbrukning (DDD) per patient under 5-årsperioden

	T2D CVD medel (sd)	T2D övriga medel (sd)	p
Insulin (A10A)	1 022 (1 693)	893 (1 679)	<b>0,000</b>
Handelsvaror (Y92)	-	-	-
<b>Diabetes, ej Insulin</b>			
A10BA Biguanidderivat	467 (689)	738 (800)	<b>0,000</b>
A10BB Sulfonylureaföreningar	114 (360)	160 (417)	<b>0,000</b>
A10BD Perorala diabetesmedel, kombinationer	14 (114)	31 (191)	<b>0,000</b>
A10BF Alfa-glukosidashämmare	2 (43)	3 (59)	0,191
A10BG Tiazolidindioner	3 (68)	6 (102)	<b>0,018</b>
A10BH Dipeptidylpeptidas-4-hämmare	44 (210)	59 (246)	<b>0,000</b>
A10BJ Glukagonlikpeptid-1-receptor(Glp-1)analoger	19 (165)	36 (223)	<b>0,000</b>
A10BK Natriumglukosamtransportör 2(Sglt2)hämmare	5 (51)	11 (82)	<b>0,000</b>
A10BX Övriga blodglukossänkande medel, exkl insuliner	6 (104)	6 (110)	0,964
<b>Hjärt – C gruppen</b>			
C01 Medel vid hjärtsjukdomar	530 (1 091)	57 (309)	<b>0,000</b>
C02 Antihypertensiva medel	23 (208)	24 (232)	0,694
C03 Diuretika	1 011 (2 056)	614 (1 186)	<b>0,000</b>
C05 Kärlskyddande medel	-	-	
C07 Beta-receptorblockerande medel	683 (703)	420 (667)	<b>0,000</b>
C08 Kalciumantagonister	756 (1 135)	752 (1 182)	0,837
C09 Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet	1 687 (1 679)	1 589 (1 571)	<b>0,000</b>
C10 Medel som påverkar serumlipidnivåerna	1 645 (1 723)	1 298 (1 362)	<b>0,000</b>

**Tabell 9. Läkemedel relaterade till diabetes och kardiovaskulär sjukdom, kostnader per patient under 5-årsperioden, kronor**

	<b>T2D CVD medel (sd)</b>	<b>T2D övriga medel (sd)</b>	<b>p</b>
Insulin (A10A)	9 341 (15 806)	8 029 (15 294)	<b>0,000</b>
Handelsvaror (Y92)	2 459 (4 131)	2 383 (4 400)	0,274
<b>Diabetes, ej Insulin</b>			
A10BA Biguanidderivat	747 (1 083)	1 150 (1 253)	<b>0,000</b>
A10BB Sulfonylureaföreningar	170 (491)	241 (571)	<b>0,000</b>
A10BD Perorala diabetesmedel, kombinationer	199 (1 619)	437 (2 728)	<b>0,000</b>
A10BF Alfa-glukosidashämmare	15 (358)	21 (440)	0,344
A10BG Tiazolidindioner	14 (269)	29 (431)	<b>0,005</b>
A10BH Dipeptidylpeptidas-4-hämmare	678 (3 104)	863 (3 543)	<b>0,000</b>
A10BJ Glukagonlikpeptid-1-receptor(Glp-1)analoger	639 (5 513)	1 188 (7 435)	<b>0,000</b>
A10BK Natriumglukosamtransportör 2(Sglt2)hämmare	84 (835)	189 (1 370)	<b>0,000</b>
A10BX Övriga blodglukossänkande medel, exkl insuliner	22 (297)	21 (327)	0,850
<b>Hjärt – C gruppen</b>			
C01 Medel vid hjärtsjukdomar	970 (1 931)	159 (1 234)	<b>0,000</b>
C02 Antihypertensiva medel	121 (3 401)	187 (11 988)	0,690
C03 Diuretika	904 (2 121)	611 (2 232)	<b>0,000</b>
C05 Kärtskyddande medel	28 (245)	29 (296)	0,745
C07 Beta-receptorblockerande medel	1 317 (1 400)	652 (1 052)	<b>0,000</b>
C08 Kalciumantagonister	572 (1 317)	442 (940)	<b>0,000</b>
C09 Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet	1 176 (1 547)	998 (1 293)	<b>0,000</b>
C10 Medel som påverkar serumlipidnivåerna	2 140 (5 101)	1 258 (2 903)	<b>0,000</b>
<b>Övriga</b>	24 945 (64 204)	22 213 (72 118)	<b>0,015</b>
<b>Totalt</b>	46 541 (70 915)	41 100 (78 377)	<b>0,000</b>

CVD-kohorten hade högre läkemedelskostnader än övriga T2D-patienter. Kostnaderna skiljde sig främst åt gällande insuliner, beta-receptorblockerare, lipidsänkare och övriga läkemedel. Över 5 år kostar CVD-kohortens läkemedel i genomsnitt 5 441 kronor mer per patient.

### 3.1.3 Mortalitet

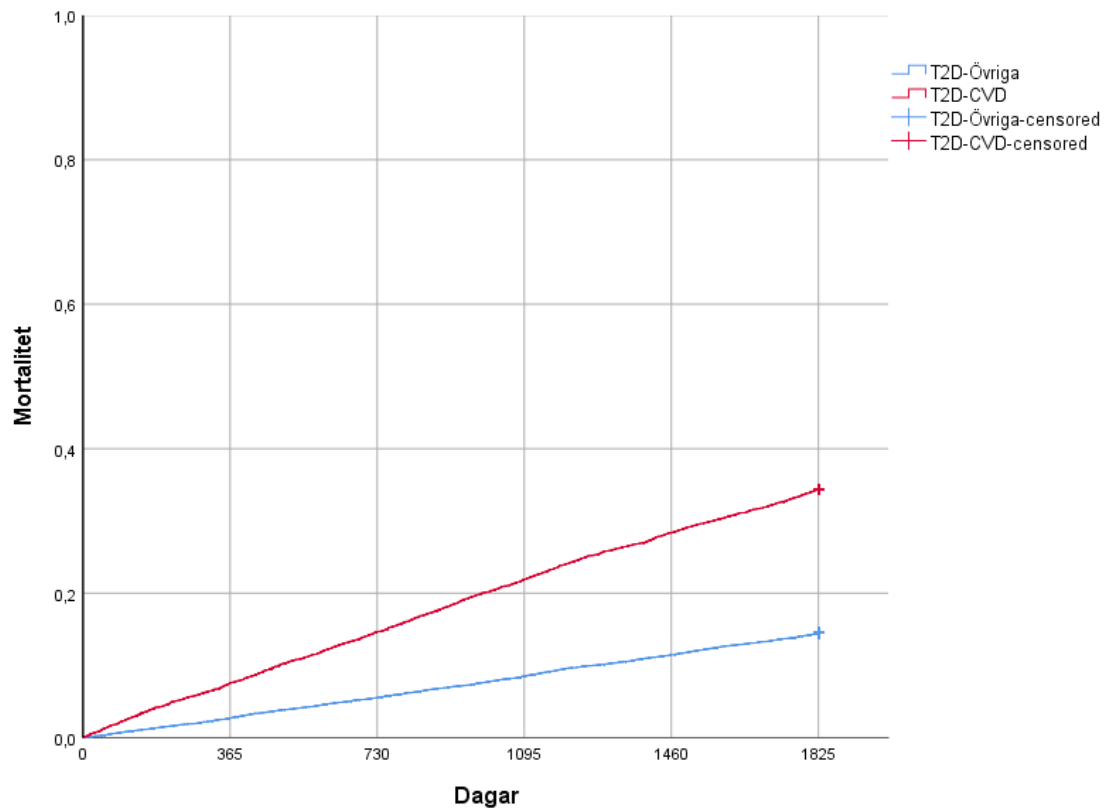
Mortaliteten under den femåriga uppföljningsperioden i hela T2D-kohorten samt uppdelat på CVD-kohort och övriga redovisas i tabell 10.

**Tabell 10. 5-års mortalitet, CVD-kohorten och övriga**

	<b>Total n</b>	<b>5-års mortalitet n (%)</b>	<b>Levnadsdagar (95% konfidensintervall)</b>
T2D CVD	5 490	1 887 (34%)	1 498 (1 483-1 512)
T2D övriga	13 096	1 899 (15%)	1 696 (1 690-1 703)
Totalt	18 586	3 786 (20%)	1 638 (1 631-1 644)

Etablerad hjärt-kärlsjukdom hos patienter med T2D innebar alltså en tydligt förhöjd risk att dö inom fem år jämfört med de utan etablerad hjärt-kärlsjukdom (34% vs. 15% eller 140% högre risk). Samtidigt förlorade CVD-kohorten i genomsnitt 198 levnadsdagar jämfört med övriga T2D-kohorten (-12%).

Kumulativ mortalitet för CVD-kohorten respektive övriga med T2D visas i figur 3.



**Figur 3.** Kumulativ mortalitet för CVD-kohorten respektive övriga med T2D

Det kvarstår en signifikant skillnad i överlevnad mellan grupperna även om man kontrollerar för ålder och kön (Cox-regression).

### 3.2 Del 2 – Tillämpning av resultat från EMPA REG Outcome studien på kohorten i Östergötland

Även om vår östgötska CVD-kohort använt inklusionskriterier som efterliknar EMPA-REG Outcome studien finns det skäl att tro att CVD-kohorten skiljer sig från studiepopulationen i EMPA-REG Outcome studien i flera avseenden. I tabell 11 görs en jämförelse mellan populationerna med avseende på bakgrundsvariabler.

**Tabell 11.** Jämförelse av patientkaraktistika vid baseline i CVD-kohorten i Östergötland respektive populationen i EMPA-REG Outcome studien (medel, %)

	Östergötland (CVD)	EMPA-REG
Ålder	73	63
Kön (% män)	58%	72%
BMI	30	31
Vikt	85	86
CV riskfaktorer (historia av)		
CAD	77%	76%
MI	26%	47%
Revaskularisering	24%	25%
Stroke	25%	23%
PAD	15%	21%
Duration diabetes		
≤ 5 År	24%	18%
5-10 år	25%	25%
>10 år	51%	57%
HbA1c	54	64
LDL	2,3	2,2
Systoliskt blodtryck	133	135
Diastoliskt blodtryck	72	77
GFR		
≥ 90	16%	22%
60<90	47%	52%
<60	37%	26%
Albuminuri		
Normalt värde	68%	59%
Mikroalbuminuri	20%	29%
Makroalbuminuri	11%	11%
Läkemedel inom 3 månader efter 2012-01-01		
Insulin (A10A)	35%	48%
A10BA Biguanidderivat (Metformin)	31%	74%
A10BB Sulfonylureaföreningar	10%	43%
A10BG Tiazolidindioner	0%	4%
A10BH Dipeptidylpeptidas-4-hämmare	1%	11%
A10BJ Glukagonlikpeptid-1-receptor(Glp-1)analoger	1%	3%
A10BK Natriumglukosamtransportör 2(SglT2)hämmare	-	-

En framträdande skillnad är att CVD-kohorten i Östergötland var betydligt äldre än EMPA-REG Outcomes studiepopulation, och den östgötska kohorten hade en större andel kvinnor. Fler i EMPA-REG Outcome populationen hade en tidigare MI och något fler hade tidigare PAD. Fler i den östgötska CVD-kohorten hade kort diabetesduration medan populationen i EMPA-REG Outcome studien hade fler patienter med lång duration. Njurfunktion skilde sig på så sätt att bland östgötarna fanns fler med nedsatt njurfunktion (GFR<60) medan fler i EMPA-REG Outcome studien hade mikroalbuminuri. Slutligen behandlades färre östgötar med insulin. Utöver skillnaden vid baseline finns även en skillnad i uppföljningstid, 5 år för CVD-kohorten i Östergötland och 3,1 år som var medianuppföljningstiden i EMPA-REG Outcome populationen.

Huvudresultaten från EMPA-REG Outcome studien sammanfattades i tabell 2. Omformulerat till riskminskningar kan resultaten sammanfattas enligt tabell 12.

**Tabell 12.** Riskminskningar av empagliflozinbehandling jämfört med placebo, enligt EMPA-REG Outcome studien

	Placebo (%)	Empagliflozin (%)	RR	HR
Hjärtinfarkt	5,4	4,8	0,89	0,87
Instabil angina	2,8	2,8	1,00	0,99
Koronar revaskularisering	8	7	0,88	0,86
Stroke	3	3,5	1,17	1,18
TIA	3,5	2,9	0,83	0,85
Hjärtsvikt	4,1	2,7	0,66	0,65
Dialys	0,6	0,3	0,46	0,45
Dödsrisk				0,68

De största hälsoeffekterna av behandling med empagliflozin som visades i EMPA-REG Outcome studien är minskad mortalitet, samt i viss mån minskade hospitaliseringar för hjärtsvikt, färre revaskulariseringar, och ett halverat behov av dialys. Empagliflozingruppen hade en icke-signifikant förhöjd risk för stroke jämfört med placebogrupper.

I tabell 13 visas andelar som haft slutenvårdskrävande händelser (definierade enligt EMPA-REG Outcome studien) i CVD-kohorten i Östergötland.

**Tabell 13.** Andel av CVD-kohorten i Östergötland som haft slutenvårdskrävande händelse under uppföljningsperioden (2012-2016) samt genomsnittligt antal vårdtillfällen, total andel samt andel icke-fatala händelser

	Slutenvård någon gång, %			Vårdtillfällen (händelser)		
	CVD	övr	p	CVD	övr	p
<b>Händelser</b>						
Hjärtinfarkt	1,9%	0,8%	<b>0,000</b>	0,023	0,009	<b>0,000</b>
Instabil angina	1,0%	0,2%	<b>0,000</b>	0,011	0,002	<b>0,000</b>
Koronar revaskularisering	8,3%	1,2%	<b>0,000</b>	0,117	0,015	<b>0,000</b>
Stroke	2,3%	1,3%	<b>0,000</b>	0,026	0,014	<b>0,000</b>
TIA	0,4%	0,2%	<b>0,023</b>	0,004	0,002	<b>0,019</b>
Hjärtsvikt	7,2%	2,1%	<b>0,000</b>	0,095	0,030	<b>0,000</b>
Dialys (inkl öppenvård)*	0,7%	0,3%	<b>0,000</b>	0,835	0,219	<b>0,003</b>
<b>Varav icke-fatala (inom 30 dagar) händelser</b>						
Hjärtinfarkt	1,8%	0,7%	<b>0,000</b>	0,022	0,008	<b>0,000</b>
Instabil angina	1,0%	0,2%	<b>0,000</b>	0,011	0,002	<b>0,000</b>
Koronar revaskularisering	8,1%	1,2%	<b>0,000</b>	0,113	0,015	<b>0,000</b>
Stroke	2,2%	1,1%	<b>0,000</b>	0,026	0,013	<b>0,000</b>
TIA	0,4%	0,2%	<b>0,023</b>	0,004	0,002	<b>0,019</b>
Hjärtsvikt	6,6%	2,0%	<b>0,000</b>	0,088	0,028	<b>0,000</b>

\*I dialys ingår samtliga vårdkontakter, även öppenvård

För att skatta värdet av att behandla patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom med empagliflozin applicerades EMPA-REG Outcome studiens resultat på vår östgötska CVD-kohort gällande effekter på både kostnader och överlevnad. För att beräkna nettokostnaden för empagliflozinbehandling togs hänsyn till minskat behov av annan glukossänkande behandling och sjukvård.

I EMPA-REG Outcome studien konstaterades att insättning av glukossänkande läkemedel (exklusive SGLT-2 hämmare) efter studiestart gjordes på 31,5% av patienterna i placebogruppen och på 19,5% av patienterna i empagliflozingruppen. I studien av Norhammar et al. [10] jämfördes SGLT-2 hämmaren dapagliflozin med andra glukossänkande läkemedel (ej SGLT-2 hämmare) för behandling av patienter med T2D och etablerad kardiovaskulär sjukdom eller multipla riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. Jämförelsen avsåg kostnader, i första hand för sjukhusvård som minskade till följd av behandling med dapagliflozin. Förskrivning av dapagliflozin medförde även att behovet av andra glukossänkande läkemedel (DPP-4, GLP-1, insulin, övrigt) minskade så att cirka 50% av kostnaden för dapagliflozin kompenenserades. Minskning i behovet av andra läkemedel utgjordes främst av insulin (-12%), DPP-4 (-41%) och GLP-1 (-41%). Om vi antar att behovet av glukossänkande läkemedel minskar i samma omfattning vid behandling med empagliflozin så skulle det innebära minskade kostnader i vår CVD-kohort på 1 791 kronor (insulin: 1 121kr, DPP-4: 278 kr, GLP-1: 262 kr, övrigt: 130 kr).

I studien av Norhammar hade alla patienter glukossänkande behandling vid studiestart, eftersom patienter inkluderades på basis av att de förskrivits glukossänkande läkemedel. I den östgötska CVD-kohorten hade betydligt lägre andel av patienterna denna typ av läkemedel vid baseline (62% hade någon glukossänkande behandling, 35% fick insulin). Detta förklarar de stora skillnaderna mellan studierna vad gäller kostnadsbesparingar till följd av minskad annan glukossänkande läkemedelsbehandling.



Sjukvårdskostnaderna för en genomsnittlig patient ur CVD-kohorten i Östergötland med standardbehandling och omräknade med hänsyn tagen till behandlingseffekt av empagliflozin, presenteras i tabell 14.

**Tabell 14.** Genomsnittliga sjukvårdskostnader och kostnadsförändringar under 5 år med och utan tillägg av empagliflozin för patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom

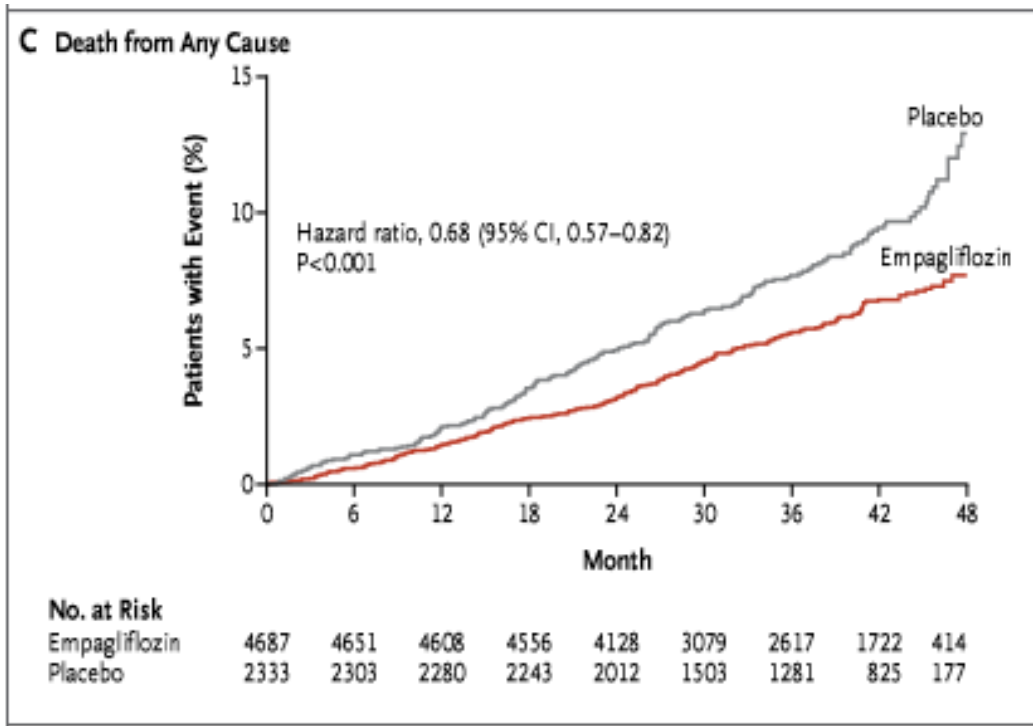
	Standard-behandling	RR	Med effekt enligt EMPA-REG Outcome	diff
<b>CV vård</b>				
Hjärtinfarkt	971	0,89	863	-108
Instabil angina	459	1,00	459	0
Koronar revaskularisering	6 043	0,88	5 318	-725
Stroke	2 457	1,17	2 866	409
TIA	125	0,83	103	-21
Hjärtsvikt	6 859	0,66	4 517	-2 342
Dialys	2 519	0,46	1 164	-1 355
Övrig sjukvård	156 443	1	156 443	0
<i>Totalt vård</i>	<i>175 875</i>		<i>171 733</i>	<i>-4 142</i>
Kostnad empagliflozin <sup>[1]</sup>	0	-	23 910	23 910
Övriga läkemedel	46 541	-	44 750	-1 791
<i>Netto läkemedel</i>	<i>46 541</i>	-	<i>68 660</i>	<i>22 119</i>
<b>Totalt</b>	<b>222 416</b>		<b>240 393</b>	<b>17 977</b>

När det gäller sjukvårdskostnader direkt relaterade till specificerade kardiovaskulära händelser samt dialys så kan vi se att dessa minskar med 4 142 kronor under 5-årsperioden. Dessutom minskar förskrivning av empagliflozin behovet av insulin och andra glukossänkande läkemedel (SGLT-2, DPP-4, och GLP-1 hämmare). Kostnader för övrig glukossänkande behandling under femårsperioden reduceras med 1 791 kronor vid förskrivning av empagliflozin. Kostnadsreduceringar uppgår således totalt till 5 933 kronor. Detta ska ställas mot kostnaden för läkemedlet empagliflozin, som över fem år uppgår till 23 910 kronor (cirka 15 kronor per dag) vilket ger en nettokostnad på 17 977 kronor.

### 3.2.1 Mortalitet

Totalmortaliteten i EMPA-REG Outcome studien visas i figur 4.

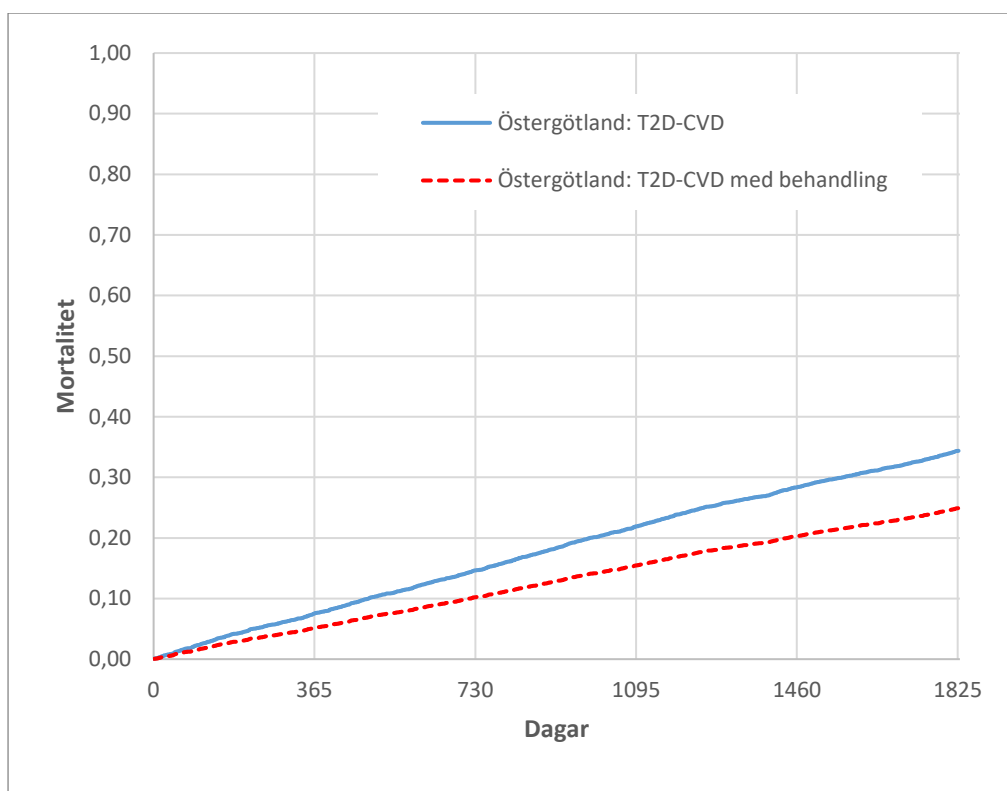
<sup>[1]</sup> Här antas 15 kr/dag. 1 tablett om dagen, storförpackning, snitt mellan 10 och 25 mg. Dagskostnaden multipliceras med antal dagar som en patient behandlad med empagliflozin i genomsnitt förväntas leva.



**Figur 4.** Kumulativ mortalitet, empagliflozin och placebo, från EMPA-REG Outcome studien

Hazard ratio för död oavsett orsak var 0,68 med empagliflozin jämfört med placebo.

Mortalitetskurvor för patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom, med och utan mortalitetsminskning enligt EMPA-REG Outcome studien, visas i figur 5.



**Figur 5.** 5 års kumulativ mortalitet i Östergötland enligt verkligt utfall i CVD-kohorten samt med antagande om minskad mortalitet i enlighet med effektskattningen av empagliflozin i EMPA-REG Outcome studien (HR=0,68)

Överlevnad för patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland under 5 år, faktiskt och justerat enligt resultat från EMPA-REG Outcome studien, visas i tabell 15.

**Tabell 15.** Överlevnad med och utan empagliflozin

	Max dagar under perioden	Levnadsdagar	Förlorade dagar
CVD-kohorten i Östergötland	1 826	1 498	328
CVD-kohorten justerat enligt EMPA-REG	1 826	1 594	232
Förändring med empagliflozinbehandling		96	-96

I genomsnitt lever en patient i CVD-kohorten 1 498 dagar. Dvs. patienten förlorar 328 dagar jämfört med om hen hade levt hela 5 årsperioden. Att behandla en patient ur CVD-kohorten med empagliflozin innebär enligt EMPA-REG Outcome studiens resultat att hen skulle förlora 232 dagar, dvs leva 96 dagar längre än utan behandling med empagliflozin. Omräknat i år innebär det att genomsnittspatienten som behandlas med empagliflozin vinner 0,26 år.

### 3.2.2 Kostnadseffektivitet

Vår analys visar att den förväntade effekten av att behandla en patient med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom med empagliflozin under 5 år är att hen lever 96 dagar längre till en ökad kostnad av

17 977 kronor. Omräknat till kostnadseffektivitet och med ett 5-årsperspektiv är kostnaden 69 100 kronor per vunnet levnadsår ( $17\,977\text{kr}/0,26$  år).

Om vi tar hänsyn till att en patient med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom har en nedsättning i livskvalitet beroende på hjärt-kärl-händelser, ålder och sin diabetes som antas motsvara 0,19 i minskad QALY-vikt [11] innebär det att vinsten uttryckt i kvalitetsjusterade levnadsår blir något lägre, vilket ger 85 400 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ( $17\,977/(0,26*(1-0,19))$ ).

### **3.2.3 Effekten av en bred implementerad behandling med empagliflozin av patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland**

För Östergötland skulle fem års behandling med empagliflozin till alla patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom (5 490 patienter) innebära ökade kostnader på cirka 99 miljoner kronor (cirka 20 miljoner kronor per år), samtidigt som man skulle vinna 1 427 levnadsår totalt under en femårsperiod för hela gruppen (cirka 285 levnadsår per år av behandling).

Extrapolerat till hela Sverige under antagandet att den östgötska diabetesgruppen liknar den svenska, skulle varje år av behandling med empagliflozin resultera i cirka 5 800 vunna levnadsår till en kostnad av cirka 440 miljoner kronor.

## 4 Diskussion och slutsatser

Denna studie består av två delar. I den första delen genomfördes en retrospektiv observationsstudie av samtliga patienter med T2D i Östergötland, uppdelade efter om de hade etablerad hjärt-kärlsjukdom eller inte. Patienterna följdes med hjälp av register med avseende på sjukvårdskonsumtion och kostnader samt mortalitet under åren 2012-2016, för att undersöka sjukdomens konsekvenser och hur samtidig förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom påverkade dessa konsekvenser. Den andra delen bestod i att tillämpa resultaten från EMPA-REG Outcome studien för att skatta potentiella effekter (i sjukvårdskonsumtion, kostnader och mortalitet) av att förskriva läkemedlet empagliflozin till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland.

Den första delen av studien visade att det i Östergötland 1 januari 2012 fanns 18 586 patienter med T2D, varav 5 490 (30%) hade etablerad hjärtkärlsjukdom (CVD-kohorten). Patienterna i CVD-kohorten var i genomsnitt äldre, i större utsträckning män, samt hade längre diabetisduration och sämre njurfunktion jämfört med övriga patienter med T2D.

När det gäller sjukvårdskonsumtion och kostnader så hade CVD-kohorten jämfört med övriga patienter med T2D i genomsnitt signifikant fler slutenvårdsbesök och signifikant högre kostnader för slutenvård, öppen- och primärvård. De hade större kostnader för läkemedel och behandlades i större utsträckning med insulin. Dessutom var mortaliteten signifikant högre i CVD-kohorten, med en skillnad på cirka 200 levnadsdagar över de fem åren.

I den andra delen av studien tillämpades de riskminskningar för diverse kardiovaskulära händelser samt den minskade mortalitet som man fann i EMPA-REG Outcome studien [4]. Riskminskningar enligt EMPA-REG Outcome studien skulle, tillämpat på sjukvårdskonsumtion för patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland 2012-2016, innebära minskade vårdkostnader. Genomsnittlig vårdkostnad per patient skulle minska med cirka 4 100 kronor varav ungefär 2 300 kronor kan härledas till minskade kostnader för hjärtsvikt. De minskade vårdkostnaderna ska ställas mot kostnaderna för behandling med empagliflozin (cirka 15 kronor per patient och dag) vilket med beaktande av kostnadsbesparingar till följd av minskad övrig läkemedelsanvändning innebär ökade kostnader på cirka 18 000 kronor per patient över fem år. De totalt sett ökade kostnaderna ska i sin tur ställas mot den ökade överlevnad som empagliflozin ger, i genomsnitt 96 dagar per behandlad patient. Resultaten skulle innebära en kostnad per vunnet levnadsår på cirka 69 000 kronor eller drygt 85 000 kronor per QALY.

Resultaten innebär att sjukvårdshuvudmän inte skulle spara resurser genom att empagliflozin förskrivas, däremot bör empagliflozin anses vara kostnadseffektivt eftersom kostnaden per vunnet levnadsår eller kvalitetsjusterat levnadsår ligger under det som Socialstyrelsen klassificerar som låg kostnad per QALY [12] samt väl under estimaten för sjukvårdens marginalproduktivitet.

För Östergötland innebär fem års behandling med empagliflozin (5 490 patienter), ökade kostnader på knappt 100 miljoner kronor (cirka 20 miljoner kronor per år), samtidigt som man skulle vinna 1 455 levnadsår (cirka 290 per år av behandling). Extrapolerat till hela Sverige skulle varje år av behandling med empagliflozin resultera i cirka 5 800 vunna levnadsår till en kostnad av cirka 440 miljoner kronor.

Resultaten är av stor betydelse då de visar på att denna tämligen utsatta grupp kan behandlas på ett enkelt sätt som är såväl medicinskt effektivt som kostnadseffektivt.

Studiens främsta styrka är att den baseras på patientdata från register av hög kvalitet vilket innebär att resultaten för den första delen av studien är mycket stabila. Vi vet med stor säkerhet vad som

hände med alla patienter med T2D (med eller utan etablerad hjärt-kärlsjukdom) i Östergötland under åren 2012-2016, vad gäller vårdkonsumtion, läkemedelskonsumtion, kostnader, samt mortalitet.

I den andra delen av studien, där resultaten från EMPA-REG Outcome studien appliceras på det faktiska utfallet för CVD-kohorten i Östergötland, förs en del osäkerhet in i analysen. Detta främst på grund av att populationen i EMPA-REG Outcome studien och CVD-kohorten i Östergötland skiljer sig åt i vissa avseenden. Till exempel var den östgötska CVD-kohorten betydligt äldre än patienterna i EMPA-REG Outcome studien (genomsnitt 73 respektive 63 år) och innehöll större andel kvinnor (42% resp. 28%). Trots att CVD-kohorten i Östergötland var betydligt äldre så innehöll den en lägre andel patienter med lång (>10 år) diabetesduration (51% vs. 57%) och man hade i genomsnitt lägre HbA1c-värden (54 vs. 64) jämfört med EMPA-REG-populationen. Dock hade östgötarna sämre njurfunktion, vilket är rimligt med tanke på ålderskillnaden.

Det finns således vissa skillnader mellan patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom i Östergötland och studiepopulationen i EMPA-REG Outcome studien, vilket innebär en viss osäkerhet beträffande våra resultat. Studiens del 2 bör därför ses som explorativ och dess resultat som välgrundade indikationer.

Tidigare forskning har visat att glukossänkande läkemedel till patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom har en gynnsam effekt med minskad risk för kardiovaskulära händelser [4, 13-23]. De gynnsamma effekterna är särskilt påtagliga för SGLT2-hämmare [24]. Kostnader förknippade med denna problematik har studerats i mindre omfattning. En amerikansk studie [25] jämförde två olika glukossänkande läkemedel, en SGLT2-hämmare (dapagliflozin) och en annan (sitagliptin). Man kom fram till att dapagliflozin gav högre läkemedelskostnader men att detta togs ut av lägre hälso- och sjukvårdskostnader. I en svensk registerbaserad studie [10] jämfördes dapagliflozin med "andra glukossänkande läkemedel" (andra SGLT-2 hämmare exkluderade). Man kom även här fram till att dapagliflozin minskar kostnader för sjukhusvård relaterad till kardiovaskulär sjukdom, samtidigt som det ger högre läkemedelskostnader för patienter med T2D och etablerad kardiovaskulär sjukdom eller multipla riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

#### **4.1 Slutsats**

Denna studie, baserad på kohorten av patienter med T2D i Östergötland, bekräftade att etablerad hjärt-kärlsjukdom är vanligt förekommande i patientgruppen (30%). Studien visade också att etablerad hjärt-kärlsjukdom medför högre vårdkostnader och högre mortalitet än bland övriga patienter med T2D. Våra beräkningar visade att behandling med empagliflozin av patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom innebär lägre vårdkostnader och lägre mortalitet. Kostnader för empagliflozin innebär ökade totalkostnader men sammantaget är slutsatsen att empagliflozin är en kostnads-effektiv behandling av patienter med T2D och etablerad hjärt-kärlsjukdom.

## Referenser

- 1.Svenska diabetesförbundet. <https://www.diabetes.se>: 2019.
- 2.Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors, Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
- 3.Nathanson D, Sabale U, Eriksson JW, Nystrom T, Norhammar A, Olsson U, et al. Healthcare Cost Development in a Type 2 Diabetes Patient Population on Glucose-Lowering Drug Treatment: A Nationwide Observational Study 2006-2014. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(4):393-402.
- 4.Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- 5.Socialstyrelsen, Dödsorsaksregistret. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/dodsorsaksregistret/>: 2019.
- 6.Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/lakemedelsregistret/>: 2019.
- 7.Nationella diabetesregistret, Årsrapport. <https://www.ndr.nu/#/>: 2019.
- 8.Region Östergötland, Vårdatalagret. 2019.
- 9.Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
- 10.Norhammar A, Bodegard J, Nystrom T, Thuresson M, Rikner K, Nathanson D, et al. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Aug 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31379124>.
- 11.Levin LA, Wallentin L, Bernfort L, Andersson D, Storey RF, Bergstrom G, et al. Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes-results from the PLATO trial. *Value Health*. 2013;16(4):574-80.
- 12.Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning, Bilaga 4, Metod, . Stockholm; 2010.
- 13.Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
- 14.Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- 15.Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes Reply. *New Engl J Med*. 2017;377(21):2099.
- 16.Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Reply. *New Engl J Med*. 2019;380(19):1881-2.
- 17.Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
- 18.Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endo*. 2017;5(9):709-17.
- 19.Norhammar A, Bodegard J, Nystrom T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1136-45.
- 20.Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):344-51.

- 21.Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36.
- 22.Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure New Insights From DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2019;139(22):2537-41.
- 23.Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenson O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2019;139(22):2516-27.
- 24.Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-39.
- 25.Parker ED, Wittbrodt ET, McPheeters JT, Frias JP. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients with type 2 diabetes initiating dapagliflozin versus sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):227-33.



## Appendix 1. Definition av diagnosgrupper i resultatredovisningen

### Klassificering av vårdkontakter under uppföljningsperioden (2012-2016)

Vårdkontakterna under uppföljningsperioden har delats in i grupper beroende på diagnos och/eller åtgärds kod. Den första diagnosen (av 40) och samtliga åtgärds koder har använts för att tilldela en vårdkontakt en diagnos-tillhörighet enligt tabellen nedan.

En vårdkontakt kan ha både åtgärds kod och diagnos kod. För att undvika dubbelräkning så har de eftersökta åtgärds koderna fått företräde framför diagnos kod. Om en patient exempelvis har amputerats eller kranskärlsopererats enligt åtgärds kod så anses det vara huvudorsaken till vårdtillfället, oavsett vilka diagnoser som angivits för inläggningen. Följande beslutsordning har följts:

1. Om det finns KVÅ koder för amputation så anses det vara huvudorsak till vårdkontakten och diagnos koderna ignoreras.
  - a. Om det skett Coronary\_revascularisation eller Severe\_ischaemic\_arrhythmias enligt KVÅ så ignoreras diagnos koderna.
    - i. Om Coronary\_revascularisation enligt KVÅ så ignoreras Severe\_ischaemic\_arrhythmias
2. Om vårdkontakten diagnos- eller åtgärds kod saknas i nedanstående tabell klassas vårdkontakten som "övrigt".

Vårdkontakterna innehåller även summeringsnivåer. För att de skall stämma med summan av undergrupperna har vissa "övriga"-variabler skapats.

Cardiovascular disease = samtliga I-diagnoser + underliggande som inte ingår i kapitel I (dvs TIA samt Coronary revascularisation och Severe ischaemic arrhythmias som identifierats via åtgärds kod).

Övriga restgrupper är Myocardial other, Diabetes Other samt Övriga diagnoser som innehåller alla vårdkontakter som inte specificerats enligt tabellen.

**Tabell A1. Gruppering av vårdkontakter under uppföljningsperioden (2012-2016)**

	ICD-10 code	KVÅ-code
<b>Cardiovascular disease</b>	I00–99 (+Coronary_revascularisation, Severe_ischaemic_arrhythmias and TIA - i79.2)	
Myocardial infarction	I21–22	
STEMI	I21.0–3, I22.0–1	
NSTEMI	I21.4, I21.9, I22.9	
Myocardial other	all I21–22 not above	
Unstable angina	I20.0	
Angina pectoris	I20.9, I25.1	
Severe ischaemic arrhythmias	I46, I49	FPE
Coronary revascularisation	Z95	FNA–FNG
Stroke	I60–64	
stroke Embolic	I63–64	
stroke Haemorrhagic	I60–62	
Stroke and TIA	I60–64 , G45	
Stroke TIA	G45	
Peripheral artery disease	I70–79 (I79.2, in Microvascular foot instead)	
Heart failure	I50	
Atrial fibrillation	I48	
Cardiovascular other	Nonspec I00–99	
<b>Microvascular disease</b>		
Eye		
Retinopathy	H36.0	
Cataract (Diabetic)	H28.0 (frequency=0)	
Glaucoma	H40.9	
complications	E10.3, E11.3, E12.3, E13.3, E14.3	
Kidney		
Diabetic nephropathy	N08.3	
Diabetes with nephropathy	E10.2, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2	
Neuropathy		
Diabetic mononeuropathy	G59.0	
Diabetic polyneuropathy	G63.2	
Autonomic neuropathy	G99.0	
Diabetes with neuropathy	E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4	
Foot		
Diabetic arthropathy	M14.2, M14.6	
Peripheral angiopathy	I79.2	
Circulatory disturbance	E10.5, E11.5, E12.5, E13.5, E14.5	
<b>Diabetes</b>	E10-E14, E16.0–16.2, -microvascular	
Diabetes with several complications	E10.7, E11.7, E12.7, E13.7, E14.7	
Diabetes with unspecified complications	E10.8, E11.8, E12.8, E13.8, E14.8	
Severe hypoglycaemia	E10.0, E11.0, E12.0, E13.0, E14.0, E16.0–16.2	
Diabetes Other	E10-E14 not spec	
<b>Kidney disease</b>		
Chronic kidney disease	N18	
Unspecified kidney disease	N19	
Acute kidney disease	N17	
Dialysis	Y82.4, Y84.1, Z49, Z99.2	
<b>Lower limb amputation</b>		NGQ19, NGQ99, NHQ1y, NHQ11, NHQ12, NHQ13, NHQ14, NHQ16, NHQ17, NHQ99

### **Rapporter från Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT)**

CMT är en tvärvetenskaplig forskningsenhet som ingår i Institutionen för medicin och hälsa (IMH) vid Linköpings universitet. CMT bedriver kunskaps- och metodutveckling samt genomför utvärdering av medicinsk teknologi och hälso- och sjukvård.

### **Besök och kontakta oss gärna**

Web: [www.liu.se/cmt](http://www.liu.se/cmt)

Twitter: @cmt\_liu

Adress: CMT, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet, 585 83, Linköping

Besöksadress: Byggnad 511-001, ingång 76, plan 13, Campus US, Linköping