

Metodbilaga

Studien är baserad på samkörda data från nationella hälsodataregister 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 bidragande diagnoser. Sedan 1997 klassificeras diagnoser enligt den svenska versionen av International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Tenth Revision (ICD 10). Registrets 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 NPR. Diagnos baserad på U07.1 och U07.2 användes för att identifiera patienter med covid-19, samsjuklighet, sjukhusdagar och antal besök i specialvård hämtades från Patientregistret (Tabell 1). Samsjukligheten undersöktes 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 (ICD10) koder och ATC (Anatomic 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 blockers (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 uthämtade förskrivna läkemedel från apotek, klassificerade enligt Anatomic Therapeutic Chemical Classification System (ATC) [3]. Den har nästan fullständig täckning (saknad <1%). Från registret inhämtades information om uthämningsdatum, utdelade läkemedel och förpackningens förskrivna dos. De studerade läkemedelsgrupperna var: Direkt Orala Antikoagulantia - DOAK (direkt trombinhämmare B01AE, direkt faktor Xa-hämmare B01AF), vitamin K-antagonister (B01AA), acetylsalicylsyra-ASA (B01AC06) och andra trombocyttaggregationshämmare (B01AC exkl B01AC06), se Tabell 2. Annan uthämtad medicinering, samt uthämtad medicinering relaterad till samsjuklighet som används som kovariater listas i kompletterande tabell 1. Tillgången till läkemedel mättes vid indexdatumet, 6 mars 2020, genom att relatera utskrivningsdatumet till den förskrivna dosen (förpackningarnas DDD) [4].

Tabell 2: Definitioner av läkemedelsexponeringar.

Läkemedel/läkemedelsgrupp	ATC-kod
DOAK (direkt trombinhämmande medel, direktverkande faktor Xa-hämmare)	B01AE, B01AF
Vitamin K-antagonister (warfarin)	B01AA
Acetylsalicylsyra (lågdos)-ASA	B01AC06
Övriga trombocyttaggregationshämmande medel	B01AC exkl. B01AC06

Dödsorsaksregistret

Dödsdatum och underliggande dödsorsak inhämtades från dödsorsaksregistret [5]. Den underliggande dödsorsaken som studerad var covid-19 baserad på ICD10 koderna U07.1 and U07.2.

Andra register

Från registret över insatser till äldre och personer med funktionsnedsättning inhämtades information om särskilt boende, hemtjänst och antal hemtjänsttimmar. Från Svenska Intensivvårdsregistret inhämtades information om inläggning på intensivvård på grund av covid-19 [6]. Från LISA (Longitudinal Database on Health Insurance and Labour Market Studies) registret som tillhandahålls på Statistiks Centralbyrå (SCB) inhämtades information om utbildning, och inkomst [7]. Från registret över totalbefolkningen (RTB) inhämtades information om födelse-land.

Sensitivitetsanalys

Tidigt i pandemin infördes antitrombotisk behandling i profylaktiskt syfte för patienter inlagda med covid-19 diagnos. Detta kan leda till att vi inte hittar några effekter av antitrombotisk behandling före pandemin (6 mars 2020) och risk för död i covid-19. I ett försök att undvika detta gjordes en sensitivitetsanalys där personer som varit inlagda efter 6 mars med en covid-19 diagnos togs bort från kohorten. Resultaten visade fortfarande på ingen effekt av antitrombotisk behandling före pandemin och risk för död i covid-19.

Tabell 3. Användning av antikoagulantia före starten av Corona pandemin och risken (justerad hazardkvot - HK, med 95 procentiga konfidens intervall) för att dö i covid-19. Exkludering av inlagda patienter under pandemin med covid-19 diagnos -sensitivitetsanalys.

Läkemedel	oexponerad	exponerad	avliden	avliden i covid-19	HK (95 % KI)
DOAK	3 204 423	168 208	1491	371	0.96 (0,85-1,08)
Warfarin	3 204 423	41 522	1 491	34	0.74 (0,52-1,03)
ASA	3 204 423	362 656	1 491	640	1.02 (0,93-1,13)
Trombocythämmare	3 204 423	57 263	1 491	144	1.02 (0,85-1,21)

Referenser

1. Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU, Ekblom 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, Ekblom 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, Fored 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_considera/. .
5. Socialstyrelsen. Dödorsaksregistret [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.