

Behandling av diabetes i ett hundraårigt perspektiv

Rapport från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

Februari 2013

Katarina Steen Carlsson

Christian Berne

Pierre Johansen

Gustav Lanne

Ulf-G Gerdtham

SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, info@sns.se, www.sns.se

Författare

Katarina Steen Carlsson*, fil dr, projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund; och Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

Christian Berne, professor, överläkare, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Pierre Johansen, ekon mag, bitr projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund

Gustav Lanne, pol kand, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund

Ulf-G Gerdtham, professor, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund; och Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

*Kontaktperson: ksc@ihe.se, 046-32 91 08

Referensgrupp

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie

Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten

Eva Fernvall, Apoteket AB

Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca

Thomas Broberg, Finansdepartementet

Johan Christenson, HealthCap

Anna Käll, Janssen-Cilag AB

Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen

Susanne Baltzer, Läkemedelsverket

Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme

Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet

Kerstin Falck och Johan Brun, Pfizer

Bo Claesson, Sveriges Kommuner och Landsting

Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting

Pontus Johansson, Socialdepartementet

Maarten Sengers, Socialstyrelsen

Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Jenni Nordborg och Maria Landgren, VINNOVA

Innehåll

Förord	1
Sammanfattning	2
Bakgrund	4
Frågeställning och avgränsning	5
Metod och datamaterial	6
Diabetes – inte <i>en</i> sjukdom	6
Diabetesbehandling – inte bara blodglukossänkande läkemedel	6
Blodglukossänkande behandling – nya läkemedel en viktig komponent	7
Blodtrycks- och blodfettssänkande behandling – läkemedel då och nu	8
Beräkningsmetoder	8
Modell	8
Diabetespopulationer	9
Dödlighet hos personer med diabetes	12
Kontrafaktisk utveckling	14
Värde mätt i vunna levnadsår	15
Typ 1-diabetes	15
Typ 2-diabetes	17
Värde vid en kontrafaktisk utveckling	19
Diskussion	21
Referenser	25

Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite.

Denna rapport är en del av SNS pågående forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*. Den utgör en av fem studier som har undersökt värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. Dessa terapiområden har valts ut på basis av kriterier som presenterats i en förstudie till forskningsprogrammet (Gerdtham U-G, Persson U, Steen Carlsson K. *Värdet av nya läkemedel – en förstudie*. SNS 2011). En central utgångspunkt har varit att terapiområdena ska fungera som belysande exempel genom att illustrera kompletterande egenskaper, exempelvis vad gäller patientpopulationens storlek och den aktuella behandlingens innovationshöjd i förhållande till tidigare alternativ. En gemensam ansats i rapporterna har varit att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården.

En övergripande slutsats från de fem studierna är att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärdsförluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visar också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande registerdatabaser.

Under 2013 kommer fler studier att presenteras inom ramen för forskningsprogrammet, samt en sammanfattande slutrapport. Läs gärna mer på SNS hemsida: www.sns.se

För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA. Ett särskilt tack framförs också till Peter Lindgren för kommentarer på en preliminär rapportversion. Värdefulla synpunkter har också lämnats av projektets referensgrupp. Varken kommentatorn eller referensgruppen ansvarar dock för studiens innehåll.

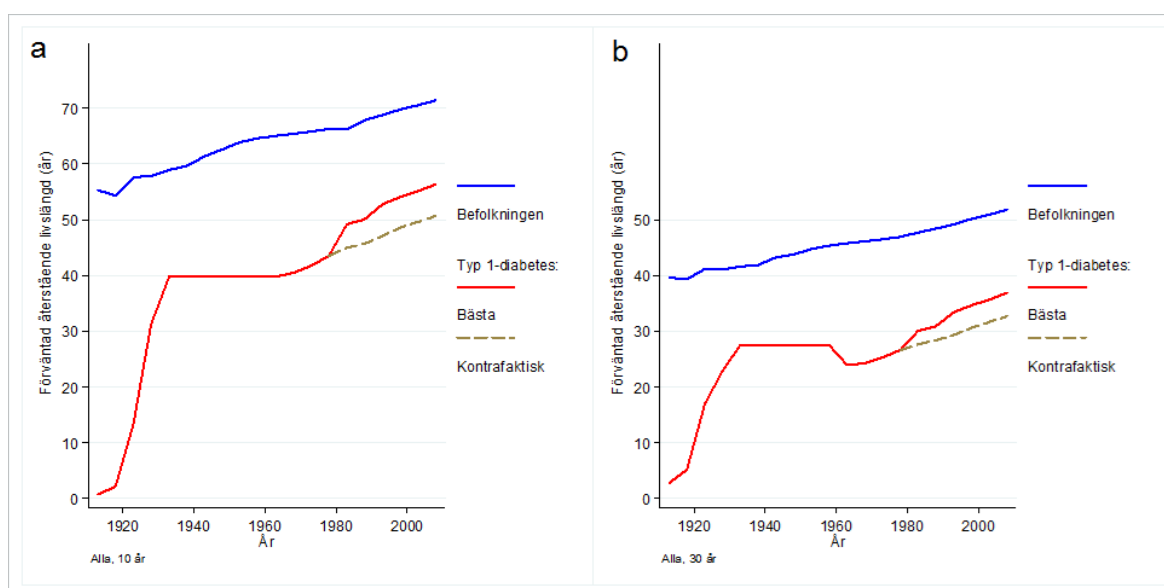
Stockholm i januari 2013
Johanna Lind
forskningsledare SNS

Sammanfattning

Denna studie analyserar och diskuterar betydelsen av nya läkemedel för personer med typ 1- och typ 2-diabetes i ett hundraårigt perspektiv. Diabetesområdet karaktäriseras av banbrytande innovationer och därtill många inkrementella förbättringar som omfattar läkemedlen i sig, men även faktorer som bidrar till en förbättrad användning. Studien belyser också att det kan ta lång tid att realisera det fulla värdet av ett nytt läkemedel. Dess värde beror då inte bara på läkemedelssubstansen i sig. Minst lika viktigt är att kunskap finns såväl i sjukvården som hos enskilda patienter om hur användningen av läkemedlet optimeras. Exemplet diabetes illustrerar också att värdet av läkemedel ökar när hjälpmedel som bistår användningen förbättras. Tack vare uppfinningar som blodglukosmätare och insulinpennor är det idag mycket enklare för personer med insulinbehandlad diabetes att välja rätt dos insulin och injicera denna på ett enkelt och säkert sätt. Med andra ord är värdet av nya läkemedel många gånger beroende av komplementära teknologier.

Studien visar hur förväntad återstående livslängd för en genomsnittlig person med diabetes har utvecklats under hundra år. Det långa tidsperspektivet spänner över tiden före insulin användes för första gången år 1922 fram till våra dagar. Under dessa hundra år har också den förväntade livslängden för en genomsnittlig person i Sverige ökat: för män med 24 år och för kvinnor med 26 år. Vi använde publicerade resultat av relativ dödlighet för personer med diabetes och livslängdstabeller från Statistiska centralbyrån för varje decennium år 1911–2010. Resultaten åskådliggörs grafisk för fyra valda åldrar. För typ 1-diabetes, där insjuknande vanligen sker tidigt i livet, presenterar vi förväntad återstående livslängd vid åldrarna 10 år, 30 år och 50 år. Insjuknande i typ 2-diabetes sker senare i livet och vanligen efter 40 års ålder. Vi redovisar förväntad återstående livslängd vid åldrarna 50 år och 70 år vid typ 2 diabetes. Hälsovinsterna illustrerades också i ett tankeexperiment där vi jämförde den observerade utvecklingen med en hypotetisk, kontrafaktisk utveckling utan nya läkemedel och hjälpmedel eller förbättrade behandlingsstrategier sedan mitten av 1970-talet.

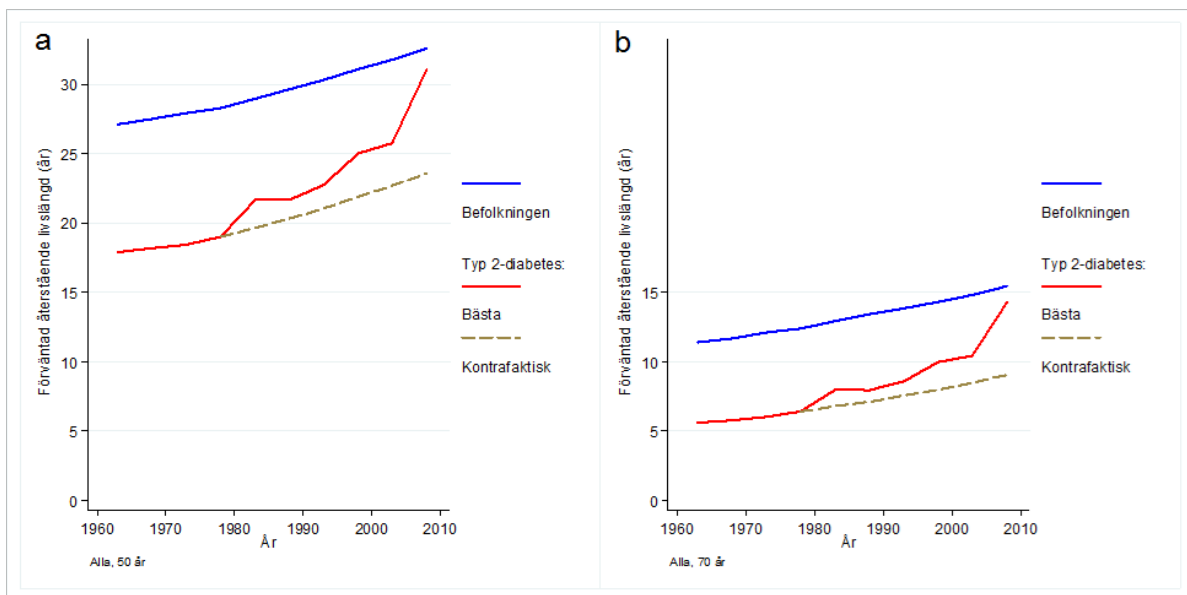
Resultaten från modellanalyserna visar att förväntad livslängd för personer med typ 1-diabetes (Figur 5) respektive typ 2-diabetes (Figur 6) jämfört med befolkningens genomsnitt i samma åldersgrupp krympte under 1900-talet. I figurerna visas återstående livslängd för befolkningen som blå linje, för personer med diabetes som röd linje och en kontrafaktisk utveckling utan förbättrad relativ dödlighet de senaste 30 åren (brun linje). Allra mest dramatiskt påverkas utfallet för personer med typ 1-diabetes i och med introduktionen av insulin.



Figur 5. Kontrafaktisk utveckling om relativ överdödlighet bland personer med typ 1-diabetes skulle kvarstått på förhållandena för 30 år sedan: (a) 10 år och (b) 30 år gamla personer med typ 1-diabetes jämfört med befolkningens genomsnitt. Från rapporten, s. 20.

En genomsnittlig 30-åring i befolkningen kan idag förvänta sig att uppleva sin 82-årsdag. Modellanalysens resultat beräknade att en genomsnittlig 30-åring med typ 1-diabetes förväntas uppleva sin 67-årsdag. Om inga förbättringar skett i relativ överlevnad för personer med typ 1-diabetes de senaste 30 åren, hade den återstående livslängden förväntats vara 4 år kortare idag, eller till 63 års ålder (Figur 5).

Motsvarande jämförelse kan göras för typ-2 diabetes. En genomsnittlig 70-åring i befolkningen förväntas bli 85 år. Utan de senaste decenniernas förbättringar i överlevnad skulle en genomsnittlig 70-åring med typ 2-diabetes endast bli 79 år, enligt modellens prognos. Med bästa möjliga förbättring i relativ överlevnad skulle personer med typ 2-diabetes ligga nära befolkningsgenomsnittet och 70-åringen skulle kunna bli 84 år (Figur 6).



Figur 6. Kontrafaktisk utveckling om relativ överdödlighet bland personer med typ 2-diabetes skulle kvarstått på förhållandena för 30 år sedan: (a) 50 år och (b) 70 år gamla personer med typ 2-diabetes jämfört med befolkningsgenomsnittet. Från rapporten, s. 21.

Studien visar stora vinster i överlevnad i det hundraåriga perspektivet för personer med diabetes. En fråga som inställer sig mot bakgrund av våra resultat är om ännu större vinster hade kunnat realiseras med en snabbare implementering av nya läkemedel och andra teknologier med betydelse för en framgångsrik diabetesvård? Metformin och sulfonureider i behandlingen av typ 2-diabetes introducerades redan i slutet av 1950-talet. Emellertid bedömdes kunskapsläget länge osäkert och det dröjde 20 år till stora studier startade och ytterligare 20 år till resultaten för dessa presenterades. En viktig fråga är då om analyser av observationsdata från registerdatabaser kan bistå dagens beslutsstrukturer för ett snabbare och effektivare upptag av nya teknologier liksom en tidig utrangering av det som inte visar sig effektivt?

SNS forskningsprogram handlar om hur läkemedel ska värderas. Genom att beskriva utvecklingen i ett hundraårigt perspektiv i den här studien ville vi belysa att värdet av implementering av nya behandlingsteknologier i ett historiskt perspektiv ibland kan låta vänta på sig. För personer med diabetes finns enligt våra resultat ett betydande värde i att denna utveckling har fortgått.

Bakgrund

Vad är värdet av ett nytt läkemedel? Frågeställningen kan rymma flera tolkningar. I SNS förstudie från år 2011 presenterades studier av värdet av ny medicinsk teknologi och de metoder som tillämpats för att mäta värdet [1]. Rapporten pekar på att det finns väsentligen två ansatser för att analysera värdet av ny medicinsk teknologi eller nya läkemedel. En ansats är att utgå från aggregerade data, exempelvis uppgifter om livslängd på nationell nivå, och sedan sträva efter att identifiera hur stor andel av vunna levnadsår som kan tillskrivas ny medicinsk teknologi. Detta kallas för att man tillämpar en topdown-ansats. Genom att utgå från observerade utfall som ökad livslängd lägger metoden ett övre tak på hur stora vinster som ny teknologi kan ge. Däremot finns en utmaning i att avgöra hur stor andel av den observerade ökade livslängden som kan tillskrivas nya medicinska behandlingar och vad som är resultatet av i övrigt förbättrade levnadsförhållanden. Den andra ansatsen utgår istället från en enskild intervention, såsom introduktionen av ett nytt läkemedel, och beräknar hälsoeffekter av dessa nerifrån, en bottomup-ansats. Studier med en bottomup-ansats förutsätter detaljerad kunskap om interventionen, dess hälsoeffekter och kostnader.

Vad är värdet av nya läkemedel som implementerats behandlingen av personer med typ 1- och typ 2-diabetes de senaste hundra åren? Utvecklingen av nya behandlingsteknologier inom diabetesområdet karaktäriseras av många inkrementella innovationer som omfattar både läkemedlet i sig, behandlingsstrategins innehåll, medicinska hjälpmedel och patientutbildning. De inkrementella innovationerna inom diabetesområdet kan tjäna som exempel för att belysa att det fulla värdet av ett nytt läkemedel kan ta lång tid att realisera. De är också ett exempel på betydelsen av fortsatt successiv utveckling efter en banbrytande innovation och att den utvecklingen omfattar mer än läkemedlet i sig.

Ett viktigt mål i behandlingen av diabetes är att förhindra akuta diabetesrelaterade händelser. Ett minst lika viktigt mål för diabetesbehandling är att förebygga och reducera risken för diabeteskomplikationer som kan uppträda efter 10 år eller mer. För den här rapporten har vi använt en topdown-ansats för att skatta värdet av ny behandlingsteknologi och nya läkemedel i ett hundraårigt perspektiv för personer med typ 1- och typ 2-diabetes. Vår utgångspunkt var att nya behandlingsteknologier inklusive läkemedel har spelat en avgörande roll för personer med diabetes. Studien spänner över medicinsk-teknologisk utveckling under hundra år som på ett dramatiskt sätt förändrat förutsättningarna för personer med diabetes.

I en artikel i Läkartidningen år 2004 presenterade professor emeritus Jan Östman en genomgång av diabetesbehandlingen i ett hundraårsperspektiv [2]. Östman beskriver i artikeln de teknologiframsteg som gjorts från en tid före första världskriget, då man egentligen saknade verkningsfulla metoder i diabetesbehandlingen, fram till dagens teknologier; där man också provat transplantationer med syfte att patienten ska kunna återskapa förmågan att själv producera insulin. Vidare beskriver Östman utvecklingen av insulin, sulfonureider och andra typer av läkemedel som utgjort centrala komponenter i denna utveckling.

Internationella studier har bland annat visat att skillnaden i överlevnad hos personer med diabetes och personer i samma ålder minskade under 1900-talet och att denna utveckling inleddes tidigt. Den välkända amerikanska prospektiva populationsstudien Framingham Heart Study startade år 1948. Resultat från den långsiktiga uppföljningen som publicerades år 2009 visade en minskande dödlighet för kohorten som helhet och att den relativa minskningen var större för personer med diabetes än för övriga. Forskarna jämförde förändringen i dödlighet åren 1976–2001 och åren 1950–1975 för personer med diabetes respektive övriga [3]. Liknande resultat presenterades också från en dansk studie som fann en minskad dödlighet för personer som diagnosticerades med typ 1-diabetes åren 1946–1972 jämfört med personer som diagnosticerades åren 1933–1945. Resultatet kvarstod också efter att forskarna kontrollerat för nuvarande ålder, ålder vid diagnos och tid sedan diagnos [4].

Det finns ett mer begränsat underlag för att beskriva utsikterna för personer med diabetes i Sverige längre tillbaka i tiden. Inom ramen för Statens offentliga utredningar redovisade 1943 års sockersjuka-utredning i sitt betänkande angående sockersjukvården i riket dödsorsaksstatistik och statistik över sjukhusvård för personer med diabetes [5]. Utredningen konstaterade dock att det

saknades tillräckligt underlag för att säkert fastställa antalet personer med diabetes i riket. En skattning av antalet diabetessjuka personer byggde på en sammanställning av sjukvårdsutnyttjande under åren 1931–1943 där diabetes angivits bland diagnoserna. Det skulle då finnas mellan 35 000 och 40 000 personer med diabetes. En annan skattning utgick från antalet personer som under krigsårens ransonering ansökte om extra tilldelning av livsmedel i Stockholm och kom fram till att prevalensen skulle vara mellan 22 500 och 31 000 personer. Utredningens slutsats var att det fanns ett stort behov att ha en samlad registrering av personer med diabetes för att kunna planera sockersjukvården som diabetesvård benämndes vid den tiden.

För svenska förhållanden startades incidensregister i slutet på 1970-talet och början på 1980-talet för personer som insjuknar upp till 34 års ålder [6-8]. Nationella diabetesregistret som är ett kvalitetsregister startade år 1996. Den äldsta tidsperiod i Sverige som vi funnit blivit studerat utifrån relativ dödlighet för personer med diabetes med rikstäckande data i Sverige omfattar 1960-talet och framåt utifrån Socialstyrelsens slutenvårdsregister [9].

Frågeställning och avgränsning

Denna studie analyserar förändringar i ett centralt utfallsmått från individens perspektiv, överlevnad med en topdown-ansats. För personer med typ 1- och typ 2-diabetes har en effektivare behandling med nya läkemedel, administrationssätt och kunskap om effektiva behandlingsregimer varit avgörande för den ökade livslängden. Blodglukossänkande läkemedel har en central roll i behandlingen av personer med diabetes. En lika viktig roll har en effektiv behandling för att förebygga hjärt-kärlsjukdomar som hjärtinfarkt och stroke. Åtgärder som förebygger hjärt-kärlsjukdom omfattar bland annat blodtrycks- och blodfettssänkande läkemedelsbehandling. Det låg utanför denna studies ramar att analysera andra viktiga utfall av nya läkemedel såsom livskvalitet och produktivitet.

Vi presenterar resultaten i termer av vunna levnadsår för en genomsnittlig person med typ 1- respektive typ 2-diabetes vid olika åldrar. Inom ramen för denna studie gjorde vi inte något monetär värdering av hälsovinsten för personer med diabetes. Det ena skälet är att vunna levnadsår utgör endast en del av värdet av nya läkemedel och att underlag för att beräkna parallella vinster i livskvalitet inte finns tillgängligt för studiens långa tidsperspektiv. Det andra skälet är att det råder stor osäkerhet kring hur många personer som haft diabetes vid olika tidpunkter. Det är egentligen först med Nationella diabetesregistrets tillkomst som beräkningar av nationell prevalens möjliggörs. Tidiga studier byggde på uppgifter om personer med diabetes som av olika anledningar vårdats på sjukhus [5, 9]. Sjukhusbaserade prevalensskattningar underskattar antalet personer med typ 2-diabetes då inledande förebyggande behandling sker i primärvården och komplikationer med behov av sjukhusvård uppkommer först i sjukdomens senare stadier. Sjukligheten torde också vara högre än om samtliga personer med diabetes hade kunnat inkluderas.

Vi valde topdown-ansatsen och använde befolkningen i allmänhet som referens för att tillskriva ny behandlingsteknologi inklusive läkemedel en del av den positiva utvecklingen i totalöverlevnad för personer med diabetes. Utgångspunkten var att i en kontrafaktisk situation, utan utveckling av nya behandlingsteknologier för personer med typ-1 och typ 2-diabetes, hade en viss förbättring i livslängd ändå kunnat iaktas tack vare i övrigt förbättrade levnadsförhållanden.

Genom att analysera trender från studier och från nationella data strävade vi efter att belysa det sammantagna utfallet i förhållande till den realiserade användningen av de behandlingsteknologier som introducerats och implementerats i diabetesvården under hundra år. Analysen berörde inte specifika läkemedel eller andra enskilda innovationer var för sig.

Utgångspunkten för analysen var att utvecklingen av nya läkemedel och andra innovationer har varit komplementära i så måtto att en effektiv diabetesbehandling förutsätter alla komponenter: läkemedel, hjälpmedel och kunskaper om tillämpning. Vi har inte inom ramen för denna studie skiljt på effekter

av exempelvis enklare och smidigare insulininjektioner från nya typer av insulin¹ eller från kunskap om effektiva doser och dosintervall. Den realiserade användningen av läkemedel speglar inte heller nödvändigtvis en i alla avseende optimal användning av tillgängliga läkemedel vid varje tidpunkt. Vi återkommer i diskussionen till de metodologiska aspekterna kring att bygga analysen kring realiserade värden av nya läkemedel och andra medicinska teknologier.

Metod och datamaterial

Diabetes – inte *en* sjukdom

Diabetes är inte *en* sjukdom med samma egenskaper för alla drabbade personer. Det internationella diagnosklassificeringssystemet listar flera typer av diabetes. Typ 1-diabetes karaktäriseras av att kroppens egen produktion av hormonet insulin blivit skadad och efterhand, i regel inom ett år, upphör att fungera. Personer med typ 1-diabetes behandlas med subkutan injektion av insulin. Tidigare kallades typ 1-diabetes för barndiabetes eftersom personer vanligen insjuknar i unga år. Typ 2-diabetes orsakas istället av en nedsatt förmåga hos kroppens celler att ta upp det insulin som kroppen producerar, så kallad insulinresistens. I sin förlängning kan sjukdomen medföra behov av insulin tillskott, men de första behandlingsstegen omfattar livsstilsbehandling (diet, fysisk aktivitet) och läkemedel som minskar insulinresistensen i cellerna. Typ 2-diabetes kallades tidigare åldersdiabetes eftersom sjukdomen ofta diagnosticerades senare i livet och hos äldre personer.²

Denna studie analyserar alltså värdet av nya läkemedel för personer med typ 1- och typ 2-diabetes. Tidigt fanns en insikt om att diabetes kan uppkomma till följd av att kroppen inte kan producera insulin men också på grund av cellernas bristande förmåga att ta upp insulin. Det var emellertid inte förrän i slutet av 1970-talet som beteckningarna typ 1- och typ 2-diabetes började användas. För de senaste decennierna under studieperioden finns studier som rapporterat dödlighet för typ 1- och typ 2-diabetes. De äldsta studierna analyserade diabetes som en sjukdom. Senare användes en uppdelning mellan insulinbehandlad och icke-insulinbehandlad diabetes. Den uppdelningen speglade inte orsakerna bakom symtomen eftersom insulin används vid både typ 1- och typ 2-diabetes. I den här studien utgick vi från den information som rapporterades i studierna samt gjorde kompletterande antaganden om fördelning för att täcka det hundraåriga perspektivet (se vidare beskrivning under Dödlighet hos personer med diabetes, s. 12).

Diabetesbehandling – inte bara blodglukossänkande läkemedel

Tidiga och revolutionerande läkemedelsinnovationer inom diabetesbehandlingen var framställning av insulin år 1922 samt substanserna sulfonureider och guanider som påverkar cellernas insulinresistens. Sulfonureider och guaniden metformin började användas i slutet av 1950-talet, även om upptäckterna gjordes tidigare. Insulin är centralt i behandlingen av typ 1-diabetes och används idag också av omkring en tredjedel av alla personer med typ 2-diabetes enligt Nationella diabetesregistret [10]. Sulfonureider och metformin används i behandlingen av typ 2-diabetes.

För personer med typ 1-diabetes har behandling med insulin haft en avgörande betydelse för förväntad återstående livslängd. Personer med diabetes, både typ 1- och typ 2-diabetes, har också varit särskilt betjänta av utvecklingen av förebyggande behandling av hjärt-kärlsjukdomar inklusive blodfetts- och blodtryckssänkande behandling. Åtgärder för att minska risken för makrovaskulära sjukdomar som hjärtinfarkt och stroke samt mikrovaskulär njursjukdom har spelat en central roll för utvecklingen av återstående förväntad livslängd för personer med diabetes i sig och i förhållande till befolkningen i stort. I den följande presentationen av nya läkemedel för behandling av personer med diabetes beskriver vi i ett hundraårigt perspektiv både blodglukossänkande läkemedel samt blodtrycks- och

¹ Under senare decennier har insulin med olika snabbhet i upptaget introducerats: snabbverkande, medellångverkande och långverkande insulin. Skillnader i upptaget har setts som viktigt för att kunna bättre möta dygnets olika behov.

² Utöver typ 1- och typ 2-diabetes finns graviditetsdiabetes, näringsbristrelaterad diabetes, annan specificerad samt ospecificerad diabetes. Dessa ingår inte i analysen.

blodfettssänkande läkemedel som ska minska risken för makro- och mikrovaskulära sjukdom hos personer med typ 1- och typ 2-diabetes.

Blodglukossänkande behandling – nya läkemedel en viktig komponent

I år är det 90 år sedan insulin för första gången framgångsrikt prövades i behandling av en ung pojke som drabbats av typ 1-diabetes. Det vore dock fel att säga att det insulin som användes då är detsamma som personer med diabetes idag använder. Sedan introduktionen av insulin har flera inkrementella innovationer inneburit förbättringar av både insulinet i sig och nya metoder att tillverka det [2]. Parallellt har förbättringar av administrationsmetoder gjort det lättare för personer med diabetes att hålla en god blodglukoskontroll och skapat förutsättningar för en bättre följsamhet till ordinerad behandling. Exempel på nya administrationsmetoder är insulinpennor och pumpar med kontinuerlig insulininfusion under huden.

Egenvård har en central roll för kroniska sjukdomar som förutsätter daglig behandling. Diabetes utgör inget undantag. På senare år har sjukvården därför kommit att betona den roll som patientutbildning i egenvård har i en framgångsrik diabetesvård. Patientutbildning i egenvård gavs således hög prioritet i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård 2010.

Daglig egenvård av diabetes beror på vilken typ av diabetes personen har och den ordinerade behandlingen. För personer som använder insulin krävs regelbunden mätning av blodglukos för att välja rätt dos av insulin. På 1970-talet kom två viktiga innovationer. För det första utarbetades en metod för att mäta genomsnittligt blodglukos för sex till åtta veckor, så kallat HbA1c. Denna upptäckt har blivit ett viktigt kliniskt redskap för att avgöra hur diabetesbehandlingen ska utformas. Exempelvis om HbA1c ligger högt eller har ökat jämfört med föregående mätning kan det vara en indikation på behov av intensifierad behandling. För det andra utvecklades utrustning och förbrukningsmaterial för att personer med diabetes skulle kunna mäta blodglukos på egen hand i vardagen. Särskilt viktigt var detta för personer med insulinbehandlad diabetes eftersom det möjliggjorde en bättre anpassning av insulindosen vid varje tillfälle.

Forskningen och utvecklingen av läkemedlen sulfonureider och guanider som används i behandlingen av typ 2-diabetes fortsatte även sedan de blivit tillgängliga för patienter [2]. Tidiga studier skapade en viss osäkerhet kring effekt och säkerhet. Bland annat publicerades på 1970-talet en studie som pekade på förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom bland studiens diabetespatienter. Den studiens design kritiserades emellertid på flera punkter. I slutet av 1970-talet inleddes i Storbritannien en randomiserad studie som kom att få ett avgörande genomslag, den så kallade UKPDS-studien. Resultaten vid 10 års uppföljning publicerades i slutet 1990-talet. Man fann att sänkt blodglukos minskade risken för mikrovaskulära komplikationer såsom njursjukdom och ögonsjukdom [11]. Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 rekommenderade metformin som första linjens läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes och sulfonureider eller insulin då tillräcklig glukoskontroll inte uppnås med metformin. Nyligen publicerade metaanalyser av randomiserade studier av blodglukossänkande behandling visade på en stor osäkerhet i huruvida dödligheten påverkas [12, 13]. Slutsatsen från metaanalysen var att det behövs nya studier för att klargöra sambanden.³

Andra perorala läkemedel som introducerats de senaste decennierna i behandlingen av typ 2-diabetes är glitazoner (1990-tal), meglitinider (1998) och mer nyligen introducerade inkretinläkemedel (DPP4-hämmarna sitagliptin och vildagliptin år 2007) samt GLP-1 analogerna exenatid (2006) och liraglutid (2010). Det är vanligt att personer med typ 2-diabetes efterhand behöver en ökad dos av läkemedlet, använder kombinationer av läkemedel och byter till andra läkemedel för att uppnå tillräcklig glukoskontroll.

Det är inte bara produktutveckling som nya läkemedel och förbrukningsartiklar som bidragit till utvecklingen inom diabetesområdet. Kunskapsspridning, utarbetande av vårdprogram och strategier

³ En förklaring till osäkerheten i metaanalysens resultat var dock att underlaget byggde på ett fåtal randomiserade studier där endast ett fåtal deltagare utvecklat kardiovaskulär sjukdom eller avlidit.

för att organisera diabetesvården har också spelat en viktig roll. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation gav ut rekommendationer för läkemedelsanvändningen vid diabetes åren 1970, 1974 och 1982. Socialstyrelsens Vårdprogramnämnd tog år 1977 initiativ till ett "Underlag för vårdprogram vid diabetes" vilket kan ses som ett första steg för nationella riktlinjer. Vid denna tid startades också specifika diabetessjuksköterskeutbildningar och vårdteam introducerades som följd av Socialstyrelsens underlag för vårdprogram. År 1982 reviderades vårdprogrammet med fokus på ett bättre omhändertagande av typ 2-diabetes i primärvården. Samtidigt kom det första nationella vårdprogrammet för barn- och ungdomsdiabetes.

År 1989 kom den europeiska St. Vincentdeklarationen som satte tydliga mål för diabetesvården och inspirerade många inom landstingen att arbeta med vårdprogram för att bättre organisera diabetesvården inklusive det fokus på egenvård som redan Socialstyrelsens vårdprogram hade lanserat. St. Vincentdeklarationen och flera paneuropeiska riktlinjearbeten medverkade till att Socialstyrelsens första nationella riktlinjer kom att gälla just diabetesvården. De blev klara år 1996.

Blodtrycks- och blodfettssänkande behandling – läkemedel då och nu

Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i Sverige och andra industrialiserade länder. Personer med diabetes drabbas av hjärt-kärlsjukdom i större utsträckning än befolkningen i övrigt [3, 4]. På 1950-talet i USA relaterades tre av fyra dödsfall för personer med diabetes till hjärt-kärlsjukdom [14]. Detta gällde oavsett ålder vid insjuknande och för personer som haft diabetes i minst 10 år. Personer som hade varit sjuka i mindre än 10 år och insjuknade före 20 års ålder hade diabeteskoma som vanligaste dödsorsak och de som insjuknade i 20–39 års ålder hade även infektioner och cancer som dödsorsak. En svensk studie baserad på data över personer som erhållit slutenvård och haft diagnosen diabetes någon gång under åren 1965–1983 fann att 62% av dödfallen för personer med diabetes noterades cirkulationssjukdom som dödsorsak [9]. Män och kvinnor med diabetes hade i den studien genomgående förhöjda dödsrisker oavsett dödsorsak. Den standardiserade mortalitetskvoten (SMR, standardized mortality ratio) för cirkulationssjukdomar var för män med diabetes 3,01 och för kvinnor med diabetes 3,24 jämfört med befolkningen.

Sett till befolkningen som helhet har dödligheten i hjärt-kärlsjukdom minskat stadigt de senaste decennierna. En epidemiologisk modellstudie tillskrev 55% av den halverade dödligheten i hjärtsjukdom för personer 25–84 år mellan år 1986 och år 2002 till förändrade riskfaktorer i befolkningen [15]. Samma studie beräknade att 36% berodde på behandlingar.⁴ Den studien listar diabetes som en riskfaktor men rapporterar inte resultat uppdelat på personer med och utan diabetes.

Effektiv behandling av personer med diabetes omfattar därför också blodtrycks- och blodfettssänkande behandling med bland annat läkemedel för att minska risken för makrovaskulära sjukdomar som till exempel hjärtinfarkt och stroke.

Beräkningsmetoder

Modell

I ett första steg utvecklade vi en beräkningsmodell i Excel för att åskådliggöra utvecklingen i dödlighet för personer med diabetes i förhållande till nationella data för dödlighet för personer i samma ålder vid samma tidpunkt.⁵ Målet med detta steg var att illustrera hur stort gapet mellan en genomsnittlig person med diabetes och befolkningen var för fyra fördefinierade åldrar: 10 år, 30 år, 50 år och 70 år.

⁴ Björck och medförfattare identifierade minskade blodfetter (total kolesterol) som den enskilt viktigaste faktorn bakom den minskade dödligheten i hjärtsjukdom för personer 25–84 år gamla. Det framgår inte om författarna kunde särskilja vilken roll som nya läkemedel mot höga blodfetter spelat för minskad populationsrisk och vad som orsakats av exempelvis dietförändringar, fysisk aktivitet och i övrigt förbättrade levnadsförhållanden.

⁵ Vi har inte inom ramen för denna studie underlag för att kunna justera för att personer med diabetes utgör en delmängd av befolkningen som helhet. Eftersom prevalensen för typ 1-diabetes är <0,5% har gruppen begränsat genomslag på den totala dödligheten. Prevalensen för typ 2-diabetes är idag omkring 4%, men har historiskt varit lägre. Våra beräkningar anger därför en något lägre överlevnad för befolkningen än den faktiska överlevnaden bland personer i respektive åldersgrupp utan diabetes. Denna underskattning medför att gapet i förväntad överlevnad mellan personer med diabetes och befolkningen också underskattas något.

För grundanalysen sammanställde vi åldersrelaterade dödsrisker för Sveriges befolkning för åren 1911–2010 från Statistiska centralbyråns livslängdstabeller i Statistisk årsbok.

Modellen kompletterades med information om publicerade åldersspecifika relativa dödsrisker eller standardiserade mortalitetskvoter (SMR, standardized mortality ratio) för att beräkna förväntad återstående livslängd för en genomsnittlig person med diabetes i varje ålder. Den förväntade återstående livslängden för en person med diabetes i en given ålder antogs då vara:

$$L_{Diabetes;j} = \sum_{n=j+1}^{84} 1 - (D_{Befolkning;j} \times RR_{Diabetes;j})$$

Där L var förväntad återstående livslängd, j ålder av intresse, D dödsrisk, $RR_{Diabetes;j}$ relativ risk (eller SMR beroende på källa) för personer med diabetes i ålder j och n var åldrar efter ålder j . Exempelvis beräknade vi den förväntade återstående livslängden för en 10-åring med diabetes genom att summera den förväntade sannolikheten att inte dö som 11-åring, att inte dö som 12-åring och så vidare upp till modellens maximalt 84 återstående möjliga levnadsår.⁶ I praktiken var det dock så få som förväntades leva så länge och de sista termerna i summeringen bidrog med lite eller ingen ytterligare förväntad livslängd. Utvecklingen i gapet i förväntad återstående livslängd de senaste hundra åren mellan personer med diabetes och befolkningsgenomsnittet i respektive åldergrupp illustreras grafiskt i resultatavsnittet.

Diabetespopulationer

Vi gjorde en litteraturgenomgång i PubMed där vi sökte studier som analyserat överdödlighet hos personer med diabetes. Så långt det var möjligt valde vi studier på svenska data. Sökord inkluderade diabetes, dödlighet, överlevnad och Sverige/svensk. När svenska studier saknades sökte vi i första hand studier från andra skandinaviska länder. När inte heller skandinaviska publikationer täckte hela det hundraåriga perspektivet inkluderades studier utan restriktion till Sverige och Skandinavien.

Typ 1- och typ 2-diabetes skiljer sig i viktiga avseenden såsom beskrivits ovan (Diabetes – inte en sjukdom, s. 6). Idealt skulle våra beräkningar därför göras separat för typ 1- och typ 2-diabetes i hela det hundraåriga perspektivet. Eftersom det inte var förrän på 1970-talet som man började använda klassificeringen typ 1- och typ 2-diabetes saknade äldre källor för dödlighet en sådan uppdelning. För den här studien gjorde vi därför beräkningar enligt följande:

- **Diabetes under första hälften av 1900-talet.** Underlaget innehåller uppgifter om 50 000 personer som diagnosticerats med diabetes på Joslinkliniken, Boston, USA från år 1897 till år 1961 [14]. Studien skiljer inte på typ 1- och typ 2-diabetes och det framgår inte explicit hur stor andel som behandlades med insulin.⁷
- **Diabetes under 1960- och 1970-talen.** Underlaget inkluderar personer som vårdats på sjukhus Sverige och fått diagnosen diabetes varav 14 % (20 350 personer av totalt 144 427 personer) var yngre än 40 år vid första sjukhusinläggningen med diabetesdiagnos [9]. Personer som diagnosticeras med diabetes före 40 års ålder skulle idag till övervägande del diagnosticeras som typ 1-diabetes. I underlaget saknas personer med diabetes som erhållit slutenvård men där diagnosticeringen inte inkluderar diabetes. Populationen torde vara något sjukare än om materialet hade innehållit samtliga personer med diabetes. Personer med

⁶ Modellen begränsades av angivna åldrar i Statistiska centralbyråns livslängdstabeller. För det hundraåriga perspektivet fanns dödsrisker för alla åldrar upp till minst 94 års ålder.

⁷ Studien rapporterar dödsrisker per åldergrupp i sju olika tidsperioder. För den sista tidsperioden, år 1956–1962, presenteras dödsorsaker för 5 721 dödsfall uppdelat på ålder vid insjuknande och sjukdomsduration. Av denna framgår att 20% av dödsfallen gällde personer som insjuknat före 40 års ålder. Merparten av dessa skulle idag troligen diagnosticerats med typ 1-diabetes. Vår bedömning var att typ 1-diabetes var överrepresenterad i studien jämfört med dagens fördelning, men det går inte att säga i vilken utsträckning.

diabetes i tidigare stadier av sjukdomen innan komplikationer utvecklats saknas i den utsträckning de inte utnyttjat slutenvård .

- **Diabetes på 1980-talet.** Underlaget bygger på självrapporterad information om diabetes i en representativ befolkningsundersökning från Statistiska centralbyrån, Undersökningar om levnadsförhållanden, ULF [16]. Källan skiljer inte på typ 1- och typ 2-diabetes. Av respondenterna i åldrarna 16-84 år angav 4,2% att de hade diabetes.⁸
- **Typ 1-diabetes åren 1977-2000.** Underlaget bygger på två nationella incidenskohorter (Svenska barndiabetesregistret och Diabetesincidensstudien i Sverige, DISS) och resultat från tre studier [6–8].
- **Typ 2-diabetes i två regionala kohorter fram till år 2004.** Underlaget bygger på en unik långtidsuppföljning av personer med diabetes vid vårdcentralen i Laxå sedan år 1972 [17] samt en epidemiologisk studie baserat på Skaraborgs diabetesregister under 1990-talet [18].

En tidigare ofta använd förenklande klassificering av diabetes utgår från ålder vid insjuknande. Vi använder därför publicerade dödsrisker för personer under 40 år i de äldre källorna som en approximation för typ 1-diabetes för att kunna beskriva betydelsen av nya läkemedel i det hundraåriga perspektivet. Vi antar att denna grupp i princip uteslutande består av personer som idag skulle erhållit diagnosen typ 1-diabetes. I takt med att behandlingen av typ 1-diabetes förbättrades ökade den relativa prevalensen också i äldre åldersgrupper. Personer med typ 1-diabetes utgjorde troligen en begränsad andel av personer över 50 år med diabetes under första hälften av 1900-talet.

Tabell 1 presenterar nyckelinformation om studierna från vilka vi hämtat uppgifter till våra analyser.

⁸ Andelen 4,2% i åldrarna 16-84 år i undersökningen kan jämföras med att år 2006 hade 4,6% i åldrarna 30–79 år minst ett uttag av diabetesläkemedel enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister (246 338 av 5 347 244 personer i åldersgruppen)

Tabell 1. Studier med underlag för uppskattad mortalitet bland personer med typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Studie	Tidsperiod, studieland, diabetespopulation, ev referenspopulation, källa	Kortfattad beskrivning
Marks (1965) [14]	1897–1961 USA Personer 10–60 år med diabetes Joslinkliniken, Boston, USA	Mortalitet bland personer med diabetes med start åren 1897–1914, 1914–1922 osv till och med åren 1950–1961. Presenterar dödsrisker per 1 000 individer
Weiderpass et al (2001) [9]	1965–1983 Sverige Personer med diabetesdiagnos vid inläggning på sjukhus Sveriges befolkning Socialstyrelsens register över personer utskrivna från sjukhus samt dödsorsaksregister	Mortaliteten hos en svensk diabeteskohort baserat på alla personer som någon gång skrivits ut med diagnosen diabetes mellan 1965-1983. Personerna följdes till år 1989. Standardiserad mortalitet (SMR) med uppdelning efter bland annat ålder vid första inläggning med diabetesdiagnos, årtal för första inläggning osv
Dahlqvist & Källen (2005) [6]	1977–2000 Sverige Personer som insjuknat i typ 1-diabetes i åldern 0–15 år Kontroller från Sveriges befolkning Svenska barndiabetesregistret	Mortalitet för personer i Svenska barndiabetesregistret för personer som insjuknat i typ 1-diabetes åren 1977–2000. Ålders- och könsspecifik standardiserad mortalitet (SMR) bland annat utifrån vilka åldrar en patient blev diagnostiserad med diabetes
Wibell et al (2001) [8]	1982–1992 Svensk diabeteskohort, 15–34 år Sveriges befolkning åldrarna 15–44 år DISS	Mortalitet för personer i Diabetes incidensstudien i Sverige, DISS. Personer som erhållit diabetesdiagnos i åldrarna 15–34 år under perioden 1982–1992. Standardiserad mortalitet (SMR) utifrån kön och typ av diabetes.
Waernbaum et al (2006) [7]	1983–1999 Sverige Personer som insjuknat i diabetes i åldern 15–34 år Allmänheten, män och kvinnor i åldrarna 15–51 år DISS	Mortalitet för personer i Diabetes incidensstudien i Sverige, DISS. Personer som erhållit diabetesdiagnos i åldrarna 15–34 år under perioden 1983–1999. Standardiserad mortalitet (SMR) utifrån kön och typ av diabetes.
Eliasson et al (2008) [16]	1980–2004 Sverige Personer med diabetes i åldrarna 40–84 år Undersökningar om levnadsförhållanden, ULF, Statistiska centralbyrån Övriga respondenter i samma ålder i ULF	Mortaliteten över tid för personer 40–84 år med självrapporterad diabetes (ej specificerad) i åldrarna 40–84 år under perioden 1980–2004. Jämför utvecklingen för femårsintervall med alternativa Poissonmodellspecifikationer.
Berger et al (1999) [18]	1991–1995 Sverige Personer med diabetes i Skaraborg Skaraborgs diabetesregister Befolkningen i Skaraborg	Relativ dödsrisk för personer med diabetes i Skaraborg
Jansson et al 2010 [17]	1970–2004 Laxå Alla personer med diabetes i primärvården (<5% typ 1-diabetes) Kontrollgrupp från samma vårdcentral	En systematiskt uppföljd kohort i primärvården från en mindre svensk kommun. Studien analyserar dödlighet med Coxregressioner och jämför med kontroller utan diabetes.

Dödlighet hos personer med diabetes

Tabellerna 2 och 3 visar de relativa dödsriskerna eller motsvarande som vi använt i analyserna för typ 1- respektive typ-2 diabetes. Vi har hämtat uppgifter från de studier som listas i tabell 1 men dessa omfattade inte fullt ut alla subgrupper med avseende på ålder och tidsperiod. För analysen gjorde vi därför i några fall interpolationer och extrapolationer utifrån studiernas redovisade resultat. Eftersom valet av relativ dödsrisk och SMR var centrala variabler för analysens resultat valde vi att redovisa en grundanalys med en bästa skattning samt rapportera känslighetsanalys med lägsta och en högsta skattning när det fanns alternativa källor att tillgå för en känslighetsanalys. Den bästa skattningen baserades då exempelvis på studiens rapporterade resultat medan lägsta och högsta skattningen byggde på konfidensintervallet runt denna skattning.

Tabell 2. Antagande om dödlighet för personer med typ 1-diabetes år 1900–2010.

Årlig dödsrisk / relativ dödsrisk / SMR [källa]		
Tidsperiod	Grundanalys	Känslighetsanalys
1901-1960	<p><u>Årlig dödsrisk [14] Table 1, s. 417</u></p> <p>Personer <40 år</p> <ul style="list-style-type: none"> Före insulin: 36%–82% Första decennierna med insulin: 0,8%–3,3% Efter andra världskriget: 0,3%–1,4% <p>Personer 40–60 år</p> <ul style="list-style-type: none"> Första decennierna med insulin: 1,7%–7,0% Efter andra världskriget: 1,5%–4,3% 	
1961-1980	<p><u>SMR [9] Table 1, s. 804</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1961–1965: SMR 10,24 1966–1982: Linjär interpolation 1983: SMR 6,76 (34% minskning från 1965) 	<p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [9]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1965: SMR 9,51–11,03 1961–1980: Antagit samma relativa förändring av konfidensintervall som för punktskattningar (34% minskning fram till 1983)
1980-1990	<p><u>SMR [6]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer <20 år: SMR medel 2,15 <p><u>SMR [8] Table 2, s. 265</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer 20–40 år: SMR medel 2,3 <p><u>SMR [9] Table 1, s. 804</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer >40 år: SMR 6,76 samt linjär interpolation 	<p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [6]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SMR 1,70–2,68 <p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [8] Table 2, s. 265</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SMR 1,6–3,3 <p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [9]</u></p> <p>Antagande om samma relativa förändring av konfidensintervall som för punktskattningar (34% minskning fram till 1983)</p>
1991-2010	<p><u>SMR [6]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer <20 år: SMR medel 2,15 <p><u>SMR [7] Table 1, s. 655</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer 20–40 år: SMR män 1,9, SMR kvinnor 1,6 <p><u>Relativ dödsrisk [18] Table 3, s. 776</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer 40–59 år: Relativ dödsrisk män 7,3, Relativ dödsrisk kvinnor 8,3 Personer 60–79 år: Relativ dödsrisk män 3,3, Relativ dödsrisk kvinnor 3,3 <p><u>SMR [9] Table 1, s. 804</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Personer >80 år: SMR 6,76 	<p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [6]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SMR 1,70–2,68 <p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [7] Table 1, s. 655</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SMR män: 1,5–2,4 SMR kvinnor: 1,0–2,6 <p><u>Lägsta–högsta dödsrisk enligt konfidensintervall [18] Table 3, s. 776</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Män 40–59 år: 4,3–12,2 Kvinnor 40–59 år: 4,3–16,2 Män 60–69 år: 1,6–6,8 Kvinnor 60–69 år: 1,2–9,0 <p><u>Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [9]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SMR 6,28–7,28 (antagit 34% minskning fram till 1983)

SMR–standardized mortality ratio, standardiserad dödlighetskvot.

SMR från incidensregistren Svenska barndiabetesregistret och DISS speglar ålder vid insjuknande, 0–14,9 år respektive 15–34 år under de tre senaste decennierna. Data hänförs sig till perioder närmare

nutid då egenmätning av blodglukos och insulinpennor började användas. Underlaget i studierna [6-8] bygger på förhållandevis få dödsfall bland unga personer. Det betyder att den statistiska osäkerheten skulle bli stor om SMR beräknades årsvis eller för kortare perioder. Tabell 2 redovisar grundanalysens antaganden för hur studiernas resultat implementerats i analysmodellen för olika åldersgrupper. Personer med typ 1-diabetes som år 1980 var äldre än 40 år och framåt hade troligen insjuknat omkring 30 år tidigare eller mer då nya behandlingsteknologier ännu inte blivit tillgängliga. För dessa äldre åldersgrupper använde vi resultaten från populationsstudien i Skaraborg av Berger och medförfattare [18].

Tabell 3. Antagande om dödlighet för personer med typ 2-diabetes år 1900-2010.

Årlig dödsrisk / relativ dödsrisk / SMR [källa]		
Tidsperiod	Grundanalys	Subgruppsanalys och känslighetsanalys
1901-1960	Årlig dödsrisk [14] Table 1, s. 417 Personer 40–60 år <ul style="list-style-type: none"> Före insulin: 7,7%–17% Första decennierna med insulin: 1,7%–7,0% Efter andra världskriget: 1,5%–4,3% 	
1961-1980	SMR [9] Table 1, s. 804 Per tidsperiod: medel män och kvinnor 1965–1969: SMR 3,06 1970–1974: SMR 3,04 1975–1979: SMR 2,90	Lägsta–högsta SMR enligt konfidensintervall [9], Table 1, s. 804 1965–1969: SMR 2,95-3,18 1970–1974: SMR 2,97-3,11 1975–1979: SMR 2,84-2,96
1980-2004	Relativ dödsrisk [16] Table 2, s. 3 Per tidsperioder: män/kvinnor 1980–1984: 2,04 / 2,47 1985–1989: 2,13 / 2,77 1990–1994: 2,28 / 2,43 1995–1999: 2,51 / 1,45 2000–2004: 2,09 / 1,90	Lägsta relativa dödsrisk enligt lägre gräns på konfidensintervall [16] Table 2, s. 3 Per tidsperioder: män/kvinnor 1980–1984: 1,69 / 2,03 1985–1989: 1,73 / 2,24 1990–1994: 1,81 / 1,91 1995–1999: 2,00 / 1,07 2000–2004: 1,63/ 1,40 Högsta relativa dödsrisk enligt [18] Table 3, s. 776: 3,8
2005-2010	Hazardkvot från Coxregression [17], Table 2, s. 552 Män: 1,13 Kvinnor 1,22	Lägsta hazardkvot enligt lägre gräns på konfidensintervall [17], Table 2, s. 552 Män: 0,98 Kvinnor 1,06 Högsta hazardkvot enligt extrapolering av dödsrisk från [16] Män: 2,12 Kvinnor 1,86

SMR=standardized mortality ratio, standardiserad dödlighetskvot

Kontrafaktisk utveckling

Vi använde också beräkningsmodellen för att illustrera en hypotetisk kontrafaktisk utveckling som om nya läkemedel, behandlingsstrategier och hjälpmedel inte hade implementerats i diabetesvården efter mitten på 1970-talet.⁹ Utgångspunkten för denna metod var att personer med diabetes i den kontrafaktiska utvecklingen skulle ha bibehållit den relativa överdödlighet som rådde åren 1976–1980 under alla år fram till år 2010. Vår anpassning med linjär interpolation av resultaten i Weiderpass och

⁹ Det finns några internationella studier som använt liknande metoder och utgått från en kontrafaktisk situation för att illustrera värdet av ny medicinsk teknologi, se till exempel [19, 20]

medförfattare [9] innebar att vi antog att personer med typ 1-diabetes därför skulle kvarstått på SMR=7,73 och personer med typ 2-diabetes skulle haft SMR=2,90 i alla analyserade åldersgrupper.

I den kontrafaktiska utvecklingen antog vi att personer med typ 1- och typ-2 diabetes också skulle fått del av den allmänna förbättringen i återstående livslängd till följd av faktorer som förbättrad levnadsstandard, arbetsvillkor, annan medicinsk teknologisk utveckling samt förändringar i livsstil. Utan den förbättrade diabetesbehandlingen skulle emellertid det relativa gapet till befolkningen i allmänhet ha varit konstant.

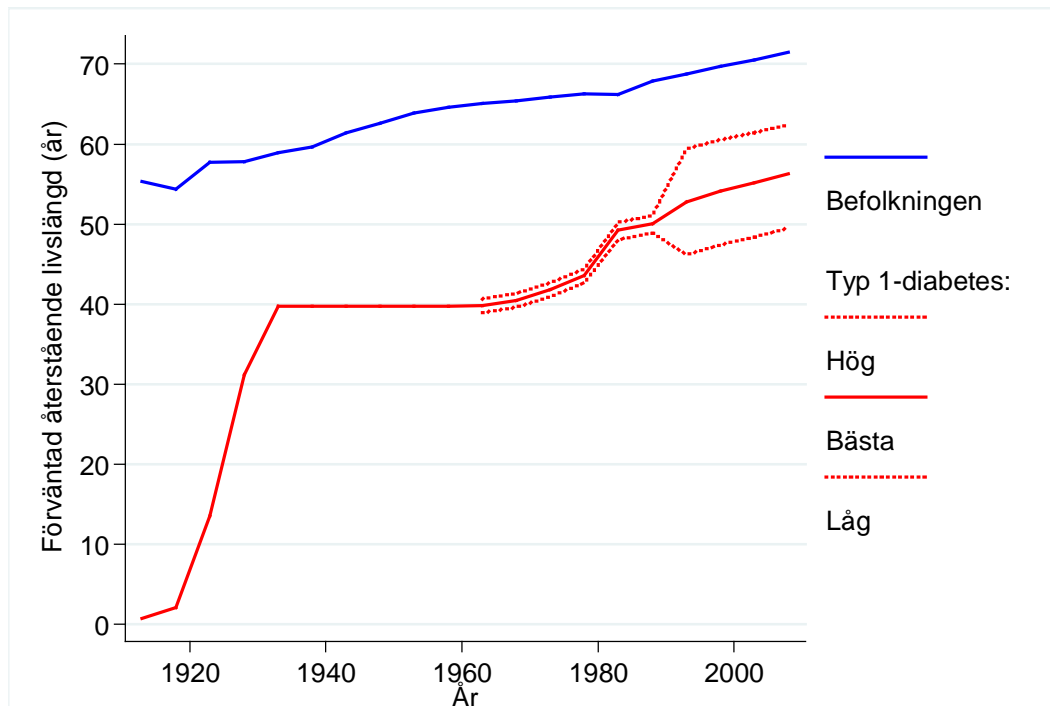
År 1980 fanns bland diabetesläkemedlen insulin, metformin och sulfonureider men mätning av långtidsblodglukos (HbA1c) var fortfarande nytt liksom egenmätning av blodglukos och de förenklande insulinpennorna var alldeles nya på marknaden. Senare under 1980-talet ökades också den rekommenderade dosen insulin [2]. Bland blodtryckssänkande läkemedel fanns diuretika och betablockerare var nya. År 1980 var det fortfarande mer än ett decennium kvar tills de viktiga internationella studierna DCCT (typ 1-diabetes) och UKPDS (typ 2-diabetes) skulle presentera sina resultat. UKPDS-studien initierades år 1977 och pågick under 20 år. Resultaten publicerades år 1998. DCCT-studien skulle starta tre år senare år 1983 och följa personerna i studien fram till år 1993 då resultaten presenterades. DCCT- och UKPDS-studierna betraktas som milstolpar inom diabetesvården med avgörande betydelse för hur riktlinjer för diabetesvården kom att utformas därefter.

År 1980 som referens för den kontrafaktiska utvecklingen kan därför betraktas som en tidpunkt då flera diabetes- och blodtrycksläkemedel fanns tillgängliga, men där användningen av dessa teknologier skiljde sig från hur diabetesvården ser ut idag. Exempelvis rekommenderar Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård läkemedel både för blodtrycksbehandling och vid förhöjda kolesterolvärden samt för intensivbehandling för att uppnå bästa möjliga blodglukosnivå. Rekommendationerna om blodglukosnivå avser personer med typ 1-diabetes samt personer med typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom.

Värde mätt i vunna levnadsår

Typ 1-diabetes

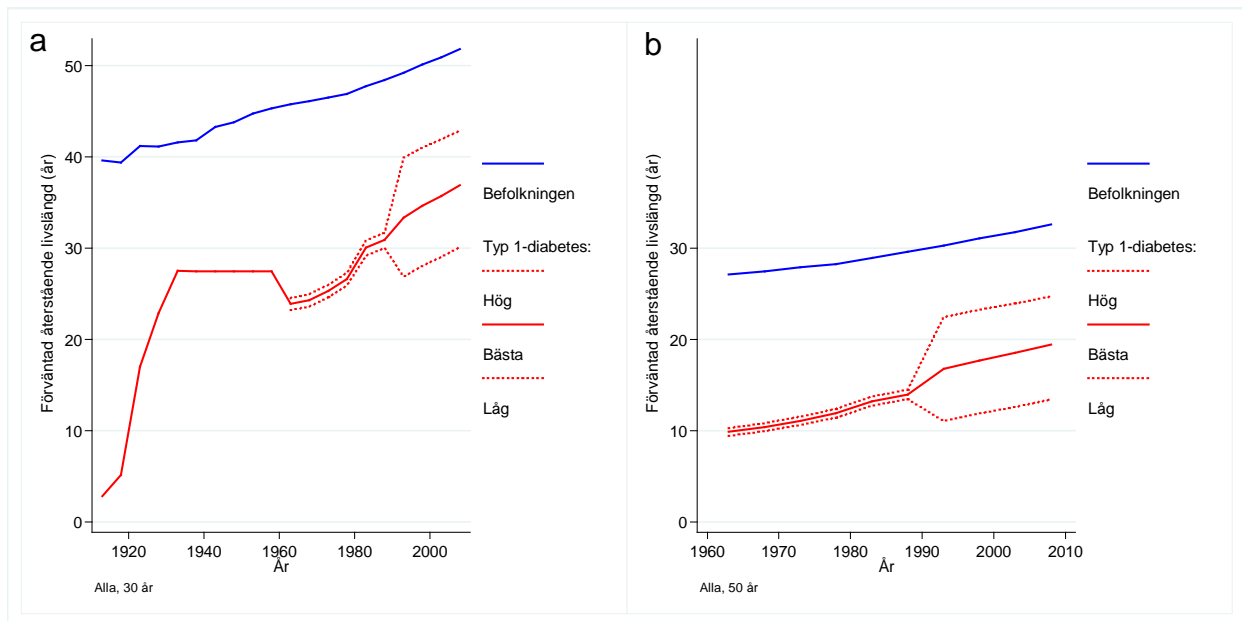
Utvecklingen under hundra år av nya läkemedel med betydelse för personer med diabetes har på ett dramatiskt sett ändrat förutsättningarna för personer med typ 1-diabetes. I början av förra seklet, innan insulinet upptäcktes, kunde en 10-åring som insjuknade i typ 1-diabetes endast förvänta sig att leva något eller några enstaka år. Figur 1 nedan visar skillnaden i förväntad återstående livslängd mellan en person med typ 1-diabetes och en person i samma ålder i befolkningen vid 10 års ålder. Medan en 10-åring med typ1-diabetes hade en förväntad återstående livslängd på 2 år före år 1920, kunde en 10-åring i befolkningen hoppas leva i genomsnitt i ytterligare 54 år. Insulinets omvälvande betydelse illustreras tydligt med en minskning i gapet mellan personer med typ 1-diabetes och jämnåriga i befolkningen från 52 år till 17 år under decennierna fram till tiden för andra världskriget.



Figur 1. Förväntad återstående livslängd för en 10-åring med typ 1-diabetes jämfört med en 10-åring i befolkningen under 100 år.

Gapet i förväntad återstående livslängd mellan personer med typ-1 diabetes och personer i befolkningen minskade sedan successivt från 1970-talet och framåt. Den minskning som kan ses i Figur 1 kan bland annat sättas i samband med viktiga teknologiframsteg för att underlätta insulinbehandling (insulinpennor och insulinpumpar) och val av dos (egenmätning av blodglukos) samt uppföljning (HbA1c).

Personer som drabbades av typ 1-diabetes i vuxen ålder hade inte lika många förväntade levnadsår att förlora. Därmed var vinsterna i termer av förväntad återstående livslängd mindre för unga vuxna och medelålders personer med typ 1-diabetes. Figur 2 visar utvecklingen av gapet i förväntad livslängd för personer som var 30 år respektive 50 år. I Figur 1 och Figur 2 finns vid sidan av grundanalysens resultat också resultaten från en mer pessimistisk och en mer optimistisk skattning från 1960-talet och framåt.



Figur 2. Föväntad återstående livslängd för personer (a) 30 år och (b) 50 år gamla med typ 1-diabetes jämfört med 30-åringar och 50 åringar i befolkningen under 100 år.

Underlaget medgav inte att genomföra skattningar av föväntad återstående livslängd för 50 år gamla personer med typ 1-diabetes förrän från år 1960 och framåt. Resultaten som presenteras i artikeln från Joslin-kliniken i USA pekar på att i de äldre åldersgrupperna fanns en betydande andel personer med typ 2-diabetes. Eftersom vi saknade möjligheter att separera de två grupperna med, även på den tiden, förmodat betydande skillnader i överdödlighet, valde vi att avgränsa tidsperioden för analysen.¹⁰ Vi använde vår beräkningsmodell för att analysera vad litteraturens rapporterade överdödlighet för personer med typ 1-diabetes skulle innebära för prevalens i äldre åldersgrupper i senare tid. Exempelvis analyserade vi prognosen för att en person med typ 1-diabetes som var 10 år gammal år 1940 enligt beräkningarna skulle vara vid liv åren 1990 och 2000. Modellen skattade att 3 av 10 skulle få uppleva sin 60-årsdag och knappt 2 av 10 sin 70-årsdag. Detta kan jämföras med befolkningsgenomsnittet där omkring 9 av 10 upplevde sin 60-årsdag och omkring 8 av 10 sin 70-årsdag. Dessa framskrivningar motsvaras i Figur 2 (b) av att modellen prognosticerade att personer med typ 1-diabetes som år 1980 var 50 år hade en föväntad återstående livslängd på 12 år.

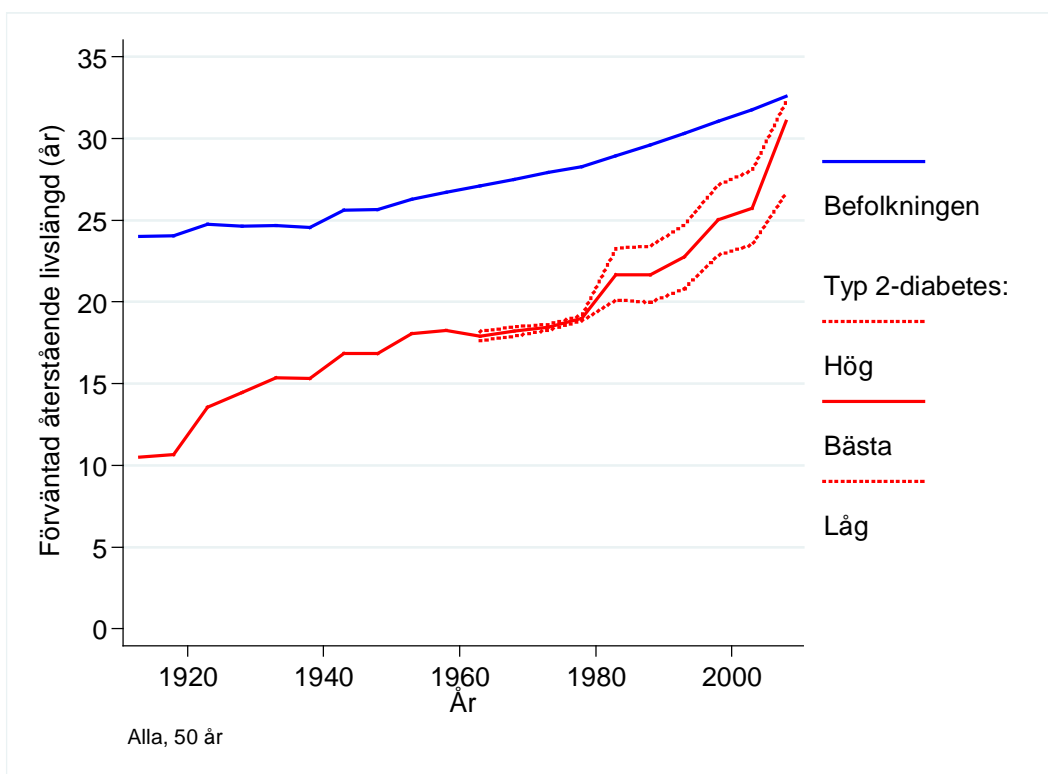
Typ 2-diabetes

För typ 2-diabetes presenterar vi nedan resultaten för 50-åringar och 70-åringar. Resultaten fram till 1960-talet bygger på underlag från den amerikanska Joslinkliniken för personer 40–60 år gamla och ska tolkas med försiktighet. I det underlaget fanns sannolikt också personer som idag skulle kallas typ-1 diabetes. Vi bedömde att studiens resultat i denna åldersgrupp gick att använda eftersom vi kunde fövänta oss att det var förhållandevis få 40–60-åringar som kunde ha insjuknat i typ 1-diabetes i unga år och överlevt upp till medelåldern före 1960.

Utsikterna för personer med typ 2-diabetes förbättrades markant under de gångna hundra åren. Vår bästa skattning redovisas i Figur 3 jämte en lägre och en högre skattning för perioden efter år 1960 (se

¹⁰ Modellresultaten för yngre personer under de första fyra decennierna med insulin visade att det var små utsikter att uppnå mer än sin 50-årsdag för personer som insjuknat typ 1-diabetes i barnaåren. Det leder till att prevalensen personer med typ 1-diabetes som levt 20–30 år med sin sjukdom och nått 50-årsåldern var liten fortfarande långt in på 1950-talet.

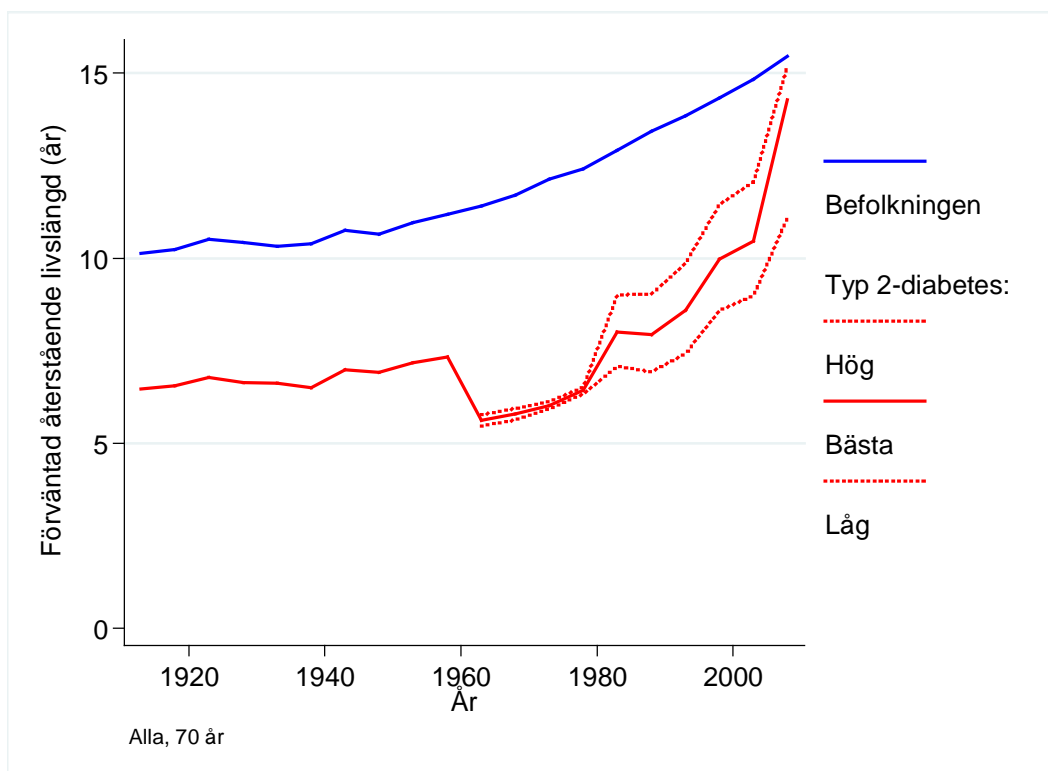
Tabell 3). Från 1980-talet och framåt utgick vi från de resultat som redovisats av Eliasson och medförfattare och för de sista fem åren resultaten från Laxå i Jansson och medförfattare [16, 17].



Figur 3. Förväntad återstående livslängd för personer 50 år gamla med typ 2-diabetes jämfört med 50 åringar i befolkningen under 100 år.

Det är möjligt att resultaten från en vårdcentral i Laxå inte är representativa för riksgenomsnittet. Också den mer pessimistiska låga skattningen ger dock vid handen att gapet till befolkningssnittet har minskat de senaste 30 åren för personer med typ 2-diabetes. Även om gapet kanske inte i det närmaste försvunnit såsom enligt Laxåstudien, så skulle det kunna ha minskat från 9,5 år i mitten på 1970-talet till 6 år – om riksgenomsnittet bättre svarade mot en extrapolering fram till år 2010 av resultaten från Eliasson och medförfattare.

Figur 4 visar motsvarande resultat för personer som var 70 år gamla. Noteras bör här att personer i 70-årsåldern har en kortare förväntad livslängd och att skalan därför skiljer från den föregående figuren. Den bästa skattningen betyder att det enbart skiljer ungefär ett år i förväntad återstående livslängd.



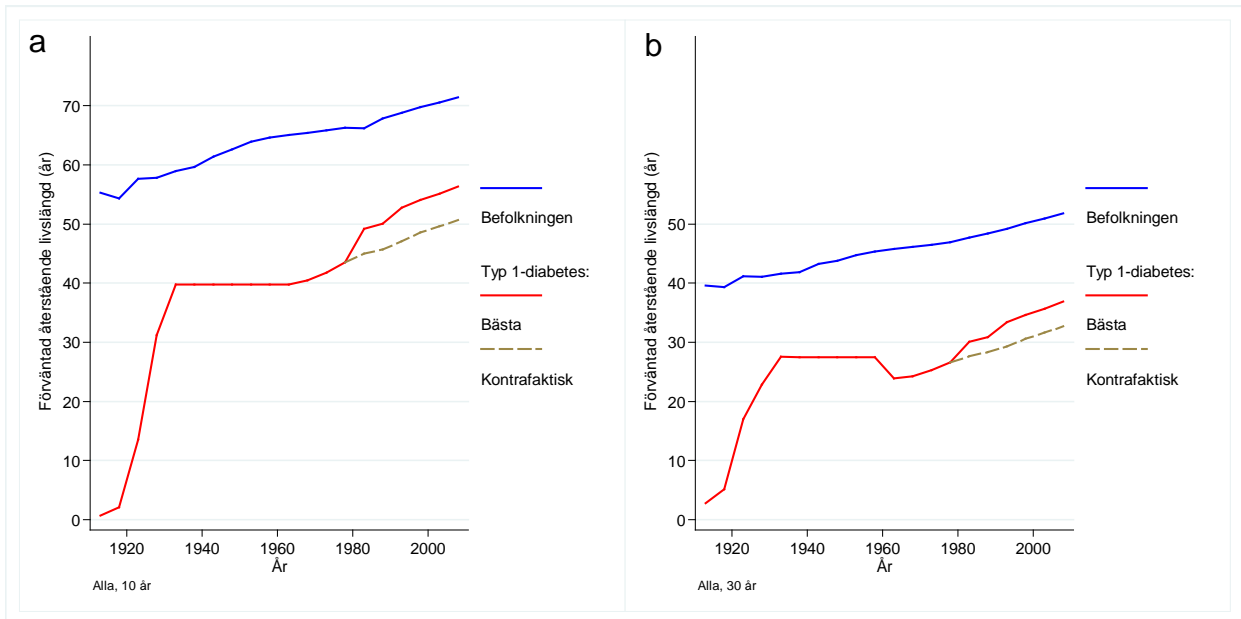
Figur 4. Förväntad återstående livslängd för personer 70 år gamla med typ 2-diabetes jämfört med 70 åringar i befolkningen under 100 år.

Värde vid en kontrafaktisk utveckling

Sedan 1980 har dödligheten i hjärt-kärlsjukdom minskat bland annat tack vare framgångsrik minskning i riskfaktorer, effektiva behandlingar och förbättrade levnadsförhållanden. Denna förbättring tycks också ha kommit personer med diabetes tillgodo.

Enligt läkemedelsförsäljningsstatistik från år 1980 gjorde 81 400 personer uttag av någon form av de två perorala läkemedel, sulfonureider och metformin, som användes i behandlingen av typ 2-diabetes i Sverige.¹¹ Samma källa beräknade att 69 700 personer gjorde uttag av insulin år 1980. År 1980 hade sulfonureider och metformin funnits under mer än 20 år. Vi saknade uppgifter om omfattning på diabetesbehandling med sulfonureider och metformin under 1960- och 1970-talen, men den faktiskt realiserade användningen kan ha varit lägre än vad som idag skulle betraktas som optimalt bland annat på grund av osäkerhet om effekt och nytta.

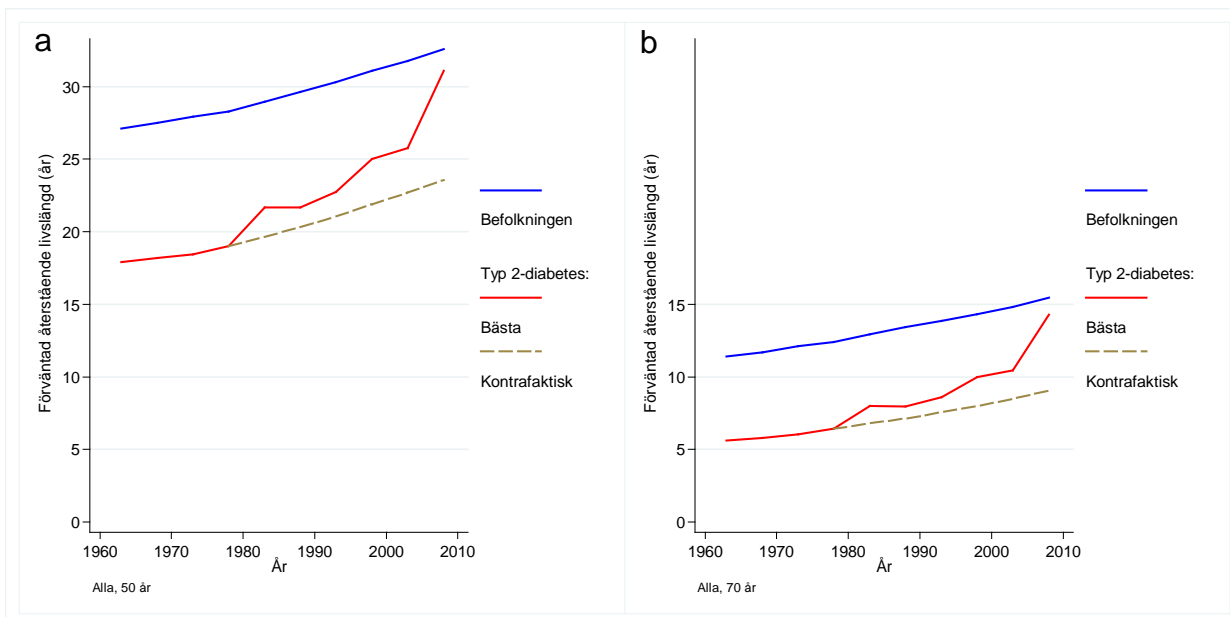
¹¹ I MIS 1980 listas läkemedlen Daonil, Diabines, Euglucon, Glucophage, Minidiab, Rastinon, Glibenese och Glutril.



Figur 5. Kontrafaktisk utveckling om relativ överdödlighet bland personer med typ 1-diabetes skulle kvarstått på förhållandena för 30 år sedan: (a) 10 år och (b) 30 år gamla personer med typ 1-diabetes jämfört med befolkningsgenomsnittet.

Figur 5 illustrerar att om skillnaderna mellan personer med typ 1-diabetes och befolkningen skulle kvarstått på 1980 års nivå skulle gapet i förväntad återstående livslängd mellan personer med typ 1-diabetes och befolkningen vara 5 respektive 4 år större än de 15 år som modellen prognosticerar. Enligt modellen förväntas en 10-åring i befolkningen bli 81 år och en 30-åring förväntas bli 82 år. Motsvarande förväntningar för en person med typ 1-diabetes var i vår modell 66 år och 67 år. I den kontrafaktiska utvecklingen utan de framsteg som gjorts i diabetesbehandlingen inklusive utveckling av insulin, dess administrationssätt, ordinerad behandlingsregim samt egenmätning av blodglukos hade förväntad överlevnad stannat vid 61 år och 63 år.

Vi kan också se att i den kontrafaktiska situationen skulle den förväntade livslängden ökat något för en 50-åring med diabetes sedan år 1980 eftersom modellen ger personer med typ 1-diabetes samma utveckling som den för befolkningen i allmänhet. Eftersom en del av den ökade livslängden i befolkningen beror på minskad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom är det möjligt att tolka resultaten som att en del av minskningen i gapet mellan personer i med typ 1-diabetes och befolkningen kan tillskrivas effektivare blodglukoskontroll vid sidan av de kända vinsterna av blodtrycks- och blodfettssänkande åtgärder.



Figur 6. Kontrafaktisk utveckling om relativ överdödlighet bland personer med typ 2-diabetes skulle kvarstått på förhållandena för 30 år sedan: (a) 50 år och (b) 70 år gamla personer med typ 2-diabetes jämfört med befolkningsgenomsnittet.

Figur 6 visar en kontrafaktisk utveckling för 50- och 70-åringar med typ 2-diabetes. År 2010 prognosticerade modellen att den förväntade återstående livslängden för 50 år och 70 år gamla personer skulle ligga nära vad en person i allmänhet kunde förvänta sig: 31 år jämfört med 33 år kvar för 50-åringen och 14 jämfört med 15 år för 70-åringen. Med en kontrafaktisk utveckling med bibehållen relation under de senaste 30 åren skulle 50-åringen istället ha haft 24 år kvar och 70-åringen skulle ha haft 9 år kvar att leva. Minskningen i gapet mellan befolkningen och personer med typ 2-diabetes i modellen byggde på observerade utfall i Laxå-studien. Om detta är en alltför optimistisk bild av riksgenomsnittet och vi istället använde den lägre prognosticerade nivån med extrapolering av Eliasson och medförfattare, skulle gapet fortfarande ha minskat jämfört med den kontrafaktiska utvecklingen som antar konstant gap. En 50-åring med typ 2-diabetes prognosticerades leva 3 år längre än i den kontrafaktiska utvecklingen, 27 år till istället för 24 år till. För 70-åringen med typ 2-diabetes var motsvarande prognos 11 år istället för 9 år.

Diskussion

Resultaten från modellanalyserna visar att gapet i förväntad återstående livslängd mellan personer med typ 1- eller typ 2-diabetes och genomsnittet för Sveriges befolkning i samma åldersgrupper krympte under 1900-talet. Allra mest dramatiskt påverkades utfallet för personer med typ 1-diabetes i och med introduktionen av insulin. En annan observation var den successiva minskningen i gapet till befolkningsgenomsnittet för både personer med typ 1- och typ 2-diabetes sedan 1970-talet. Inte minst tydliggjordes detta i den kontrafaktiska analysen i Figur 5 och Figur 6 där vi illustrerade hur förväntade återstående livslängd hade utvecklats om gapet till befolkningsgenomsnittet i åldersgruppen varit konstant.

Det finns flera möjliga förklaringar till den successiva minskningen av gapet i återstående livslängd. En är relaterad till sjukvårdsinsatser inklusive läkemedel för personer med diabetes. Diabetessjukdomarna är kroniska och viktiga mål för sjukvård och egenbehandling är att förebygga utveckling av mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer. Det betyder att utfallet av

förebyggande insatser som gjordes på 1970- och 1980-talen successivt slog igenom och kanske minskade den relativa dödligheten först under 1990-talet.

En annan viktig förklaring ligger i samspelet mellan nya läkemedel, nya administrationsätt (insulinpennor, insulinpumpar), redskap för egenmätning av blodglukos och ökade kunskaper om egenvård. Nya läkemedel utgör en viktig komponent i denna utveckling men kan inte ensamma förväntas klara av att uppnå mål som minskat gap i förväntad återstående livslängd mellan personer med diabetes och befolkningsgenomsnittet i åldergruppen. Nya läkemedel måste därför åtföljas av kunskap om hur en optimerad användning ser ut. Kunskapen måste sedan omsättas så att personer med typ 1- och typ 2-diabetes tillämpar behandlingen i vardagen så bra som möjligt. Det är först när dessa faktorer är uppfylla som ett nytt läkemedels fulla potentiella värde kan nås.

Eftersom behandling av personer med diabetes i hög grad handlar om att förebygga risker för händelser som kan inträffa långt senare finns en utmaning i att se kopplingen mellan åtgärd och utfall både för personen med diabetes och för sjukvården. Ett exempel som illustrerar detta är att två läkemedel som används vid behandling av typ 2-diabetes, metformin och sulfonureider, kan medföra biverkningar som magbesvär och illamående. Vinsterna i form av minskad risk för mikrovaskulära komplikationer uppkommer först längre fram i tiden. Negativa upplevelser av ett läkemedel kan påverka följsamhet till behandling. Om de uppvägande positiva effekterna inte inträffar förrän långt senare kan det leda till att den realiserade användningen av läkemedlet blir mindre än den som är optimal enligt resultat från vetenskapliga studier. Det realiserade värdet av ett läkemedel kommer därför också att bero på följsamheten till rekommenderad behandling. Det finns alltså fler faktorer som påverkar utfallet än de som belysts i randomiserade protokollstyrda effektstudier.

Denna studie hade begränsningar vad gäller möjlighet att inkludera värden av nya läkemedel i behandlingen av diabetes. Begränsningen beror både på egenskaper hos diabetessjukdomarna och deras behandling, på den valda analysmetoden och ramarna för studien. Egenskaperna hos diabetes och dess behandling gör att tiden mellan insatser och möjligheten att observera realiserade utfall avseende överlevnad kräver långa observationstider. Denna studie fångar inte värdet av senare års nya läkemedel i behandlingen av typ 1- och typ 2-diabetes. Vi fångar inte heller hälsovinster av exempelvis senare års satsningar på förbättrad egenvård såsom rekommendationer om patientutbildning i lokala och nationella riktlinjer.

Studiens analysmetod var en topdown-ansats där vi mätte en dimension av realiserade hälsovinster, effekter på överlevnad, för personer med typ 1- och typ 2-diabetes såsom de observerats i studier. Analysen hade ett ex-post-perspektiv där vi utgick från observerade utfall. Genom att välja topdown-ansatsen utgick vi från ett individperspektiv där vi analyserade det samlade värdet av inkrementell och sammansatt teknologikutveckling med nya läkemedel, administrationsätt, egenmätning av blodglukos och patientutbildning. Det var inte möjligt att särskilja enskilda faktorerens bidrag till det samlade utfallet. Beräkningarna byggde på publicerade vetenskapliga studier för hela det hundraåriga perspektivet och på svenska resultat från 1960-talet och framåt.

Fördelen med topdown-ansatsen och den valda analysmetoden var att vi utgick från observerade förändringar i överlevnad hos personer med diabetes och därmed inte överskattade de faktiska överlevnadsvinsterna. För komplexa sjukdomar som diabetes med många olika behandlingsinsatser finns en risk att den alternativa bottomup-ansatsen med en summering av överlevnadsvinster som tillskrivs de olika behandlingskomponenterna skulle kunna leda till en dubbelräkning och överskattning av den sammanlagda vinsten. Genom att analysera gapet mellan personer med diabetes och allmänheten isolerade vi också den del av de totala vinsterna som kan tolkas som behandlingsspecifika i vid bemärkelse. Det betyder att det värde vi beräknat i termer av minskat gap i förväntad återstående överlevnad rensar bort effekter till följd av exempelvis förbättrade levnadsförhållanden utöver förbättrad diabetesbehandling. Underlag för skattningen av förväntad återstående livslängd fanns publicerat av Statistiska centralbyrån för hela det hundraåriga perspektivet och därtill fanns genomförda studier av relativ dödlighet hos personer med diabetes.

Studien avgränsades till ett utfall, förbättringar i förväntad återstående livslängd, som kunde beskrivas i det hundraåriga perspektivet utifrån publicerade studier och nationell statistik. Studiens avgränsning till en dimension av hälsovinster, utfallet överlevnad, var en nackdel såtillvida att analysen inte fångade andra viktiga dimensioner av värde som livskvalitet och produktivitet i förvärvslivet. För att analysera dessa dimensioner för kroniska sjukdomar som typ 1- och typ 2-diabetes, som har komplexa samband mellan behandling och utfall, krävs en mer avancerad modellanalys än vad som varit möjligt inom ramen för denna studie. Studier som också inkluderar värden i form av livskvalitetsvinster och produktivitetsvinster vore särskilt intressanta att genomföra med ett ex ante-perspektiv, exempelvis för att göra prognoser av betydelsen av senare års utveckling av nya läkemedel i behandlingen av typ 1- och typ 2-diabetes. Om de potentiella värdena av dessa läkemedel hittills har realiserats fullt ut kan inte bedömas eftersom storleken på värdet av minskad risk för diabeteskomplikationer enbart kan observeras med fördröjning.

Vi fann inga studier som beräknat relativa dödsrisker för personer med diabetes i Sverige före 1960-talets kohorter och använde därför publicerade resultat från ett sjukhus i USA. Resultaten i Figur 1–4 ska därför tolkas med försiktighet. Det är möjligt att gapet mellan personer med diabetes och befolkningen i allmänhet inte minskade lika dramatiskt snabbt i Sverige generellt som vid Joslinkliniken i USA där man tidigt hade ett stort intresse för att följa upp behandlingen av personer med diabetes. Det är möjligt att utfallet för personer med diabetes i olika delar av Sverige under 1900-talets första hälft skiljde sig från det som observerades vid Joslinkliniken i USA. Såsom konstaterades av 1943 års sockersjukesutredning identifierade man i Sverige på 1940-talet ett stort behov av en samlad registrering av personer med diabetes för att kunna planera diabetesvården. Detta saknades vid den tidpunkten. Det var inte förrän tre decennier senare som två incidensregister för barn och unga vuxna, Svenska barndiabetesregistret (år 1977) och Diabetesincidensstudien i Sverige (år 1983), startades vilket därefter möjliggjort långtidsuppföljning av framförallt typ 1-diabetes. Senare har tillkomsten år 1996 av kvalitetsregistret Nationella diabetesregistret, på initiativ på Svensk förening för diabetologi, bidragit med betydande möjligheter att öka kunskapen om risknivåer, behandlingar och utfall såsom de realiserar i praktiken.

Fyra av studierna som gav underlag till våra beräkningar byggde på svenska nationella data och redovisade genomsnittliga utfall på riksnivå. Det betyder att vår topdown-analys baserad på aggregerade data kan innehålla en underliggande regional variation i realiserade hälsovinster för personer med typ 1- och typ 2-diabetes. Uppföljningen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård 2010 kom år 2012 och pekade på att det förekom betydande regionala variationer i den realiserade användningen av både nya och äldre läkemedel för diabetes [21]. Regionala skillnader i hälsovinster har således inte belysts i vår studie.

För åren 2005–2010 använde vi i vår grundanalys för typ 2-diabetes resultaten från en lokal studie av en patientpopulation som följts under fyra decennier, Laxåstudien. Resultatet i Laxåstudien kan betraktas som ett bästa utfall och är sannolikt inte representativt för alla vårdcentraler i Sverige. Å andra sidan illustrerade Laxåstudien vad som är möjligt att uppnå i termer av realiserade hälsovinster.

En reflektion kring resultaten från vår studie är att implementeringen av nya läkemedel vid diabetes sannolikt, särskilt längre tillbaka i tiden, varit försiktig. Metformin och sulfonureider fanns att tillgå i slutet av 1950-talet men det tog fyra decennier innan resultaten från vetenskapliga studier rapporterade vilka värden dessa hade. Insulin användes för första gången år 1922 men utvecklingen av läkemedlet i sig, hjälpmedel och optimala behandlingsstrategier pågår fortfarande. Det var resultaten från DCCT- och UKPDS-studierna som först på 1990-talet fastslog betydelsen av intensivbehandling omfattade blodtrycks- och blodfettssänkande behandling för personer med typ 1- respektive typ 2-diabetes. En bidragande orsak till att det dröjde innan stora randomiserade, kontrollerade studier startades var sannolikt att de är kostsamma att genomföra. Mot bakgrund av den betydelse som resultaten från DCCT och UKPDS har haft för vårdprogram och rekommendationer för behandling av diabetes, är det viktigt att ställa frågan om dessa erfarenheter borde medföra att man tidigare startar studier för att skapa kunskap om nya teknologier. Dessutom, kan det finnas kompletterande sätt att skapa kunskap om resultat från klinisk vardag och analyser av observationsdata? Det pågår för

närvarande, inte minst i Sverige, lovande arbeten med att utveckla metoder för att utnyttja observationsdata i kvalitets- och sjukvårdsadministrativa register.

Forskning kring nya läkemedel vid diabetes och andra innovationer har inriktats mot att påverka kända *riskfaktorer* för mikro- och makrovaskulära komplikationer, det vill säga så kallade intermediära mått. En utmaning för att mäta värdet ligger då i valet mellan att observera under lång tid för att uppmäta realiserade effekter och att använda ex ante-modeller för att göra prognoser utifrån kända effekter på intermediära mått. På samma gång som vi i denna studie visade en utveckling mot förlängd förväntad återstående livslängd parallellt med inkrementella innovationer, illustrerar studien också att vi med denna ansats framförallt kan diskutera resultat av förbättringar i förebyggande behandling som implementerades för 15-20 år sedan. Värdet i form av effekter på livslängd av senare tids implementering av nya läkemedel kan analyseras ex post först om ett eller två decennier.

Vi kan bara spekulera i hur utvecklingen hade sett ut om det inte funnits flera parallella innovationsprocesser för utveckling av behandlingsåtgärder för personer med diabetes. I en artikel av Holleman och Gale [22] beskrivs den tidvis bittra konkurrensen mellan insulintillverkare som en av drivkrafterna bakom fortsatta inkrementella innovationer för behandling av diabetes. Förutsättningarna var delvis annorlunda för läkemedlen metformin och sulfonureider i behandlingen av typ 2-diabetes som inte var bundna till något enskilt företag. En förklaring till att UKPDS-studien initierades omkring 20 år efter det att metformin började användas i behandlingen av typ 2-diabetes kan vara att ingen enskild aktör på ett tydligt sätt hade incitament att driva väldesignade vetenskapliga studier om effekten av dessa läkemedel. Detta har sannolikt betytt att utvecklingen av implementeringen av effektiva behandlingsstrategier med metformin och sulfonureider gått mer långsamt än om dessa incitament funnits. Ex post kan vi konstatera att hälsovinster sannolikt varit större om kunskapen inte dröjt så länge eftersom fler då hade behandlats tidigare.

SNS projekt handlar om hur nya läkemedel ska värderas. Genom att beskriva utvecklingen i ett hundraårigt perspektiv i den här studien ville vi belysa att värdet av implementering av nya behandlingsteknologier i ett historiskt perspektiv ibland kan låta vänta på sig. I fallet typ 1-diabetes kunde vi i och för sig observera en omedelbar och snabb hälsovinst vid introduktionen av insulin. Senare inkrementella innovationer förbättrade också utfallet, men mera stegvis. För personer med diabetes finns enligt våra resultat ett betydande värde i att denna utveckling har fortgått.

Denna studie mynnar också ut i andra frågor: Hur stora överlevnadsvinster hade kunnat realiseras med en snabbare implementering av nya läkemedel och andra teknologier med betydelse för en framgångsrik diabetesvård? Medför dagens strukturer en möjlighet till ett snabbare och effektivare upptag av nya teknologier liksom en tidig utrangering av det som inte visar sig effektivt? Det finns en hel del underlag för att besvara frågor som dessa. De register som finns idag inom diabetesområdet i Sverige möjliggör att utifrån observationsdata komplettera kunskapen med ny information om hur utfallen blir när resultat från vetenskapliga randomiserade studier omsätts till nationella riktlinjer, lokala vårdprogram samt implementeras i klinisk praktik och används av personer med diabetes i vardagen.

Referenser

1. Gerdtham UG, Persson U, Steen Carlsson K. Värdet av nya läkemedel - en förstudie. Studieförbundet näringsliv och samhälle, 2011.
2. Östman J. Från svältkurer till pankreastransplantationer. Diabetesbehandlingen i ett hundraårigt perspektiv. Läkartidningen, 2004. 101(51-52):4229-36.
3. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2009. 120(3):212-20.
4. Borch-Johnsen K, Kreiner S, Deckert T. Mortality of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. *Diabetologia*, 1986. 29(11):767-72.
5. 1943-års sockersjukeutrednings betänkande angående sockersjukvården i riket. Statens offentliga utredningar 1948:33.
6. Dahlquist G, Källen B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes care*, 2005. 28(10):2384-7.
7. Waernbaum I, Blohme G, Östman J, Sundkvist G, Eriksson JW, Arnqvist HJ, Bolinder J, Nyström L. Excess mortality in incident cases of diabetes mellitus aged 15 to 34 years at diagnosis: a population-based study (DISS) in Sweden. *Diabetologia*, 2006. 49(4):653-9.
8. Wibell L, Nyström L, Östman J, Arnqvist H, Blohme G, Lithner F, Littorin B, Sundkvist G. Increased mortality in diabetes during the first 10 years of the disease. A population-based study (DISS) in Swedish adults 15-34 years old at diagnosis. *Journal of Internal Medicine*, 2001. 249(3):263-70.
9. Weiderpass E, Gridley G, Nyren O, Pennello G, Landström AS, Ekblom A. Cause-specific mortality in a cohort of patients with diabetes mellitus: a population-based study in Sweden. *Journal of clinical epidemiology*, 2001. 54(8):802-9.
10. Nationella diabetesregistret. Årsrapport 2010 års resultat. Nationella Diabetesregistret, NDR, 2011.
11. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes care*, 2002. 25(suppl 1):s28-s32.
12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2011. 343.
13. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Medicine*, 2012. 9(4):1-10.
14. Marks HH. Longevity and Mortality of Diabetics. *American journal of public health and the nation's health*, 1965. 55:416-23.
15. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *European Heart Journal*, 2009. 30(9):1046-1056.
16. Eliasson M, Talback M, Rosen M. Improved survival in both men and women with diabetes between 1980 and 2004-a cohort study in Sweden. *Cardiovascular Diabetology*, 2008. 7:32.
17. Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Mortality trends in subjects with and without diabetes during 33 years of follow-up. *Diabetes care*, 2010. 33(3):551-6.
18. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes care*, 1999. 22(5):773-8.
19. Cutler DM, Long G, Berndt ER, Royer J, Fournier AA, Sasser A, Cremieux P. The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation. *Health affairs*, 2007. 26(1):97-110.
20. Luce B, Mauskopf J, Sloan F, Ostermann J. The return on investment in health care: From 1980 to 2000. *Value in Health*, 2006. 9(3):146-156.
21. Nationell utvärdering 2011 Diabetesvård. Socialstyrelsen, 2012.
22. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*, 2007. 50(9):1783-90.