Forskrivning av
KOLS-legemidler i perioden 2004-2011

Masteroppgave i farmasi

Toloo Saki

Vår 2013

Veiledere: Lars Småbrekke og Pål Haugen
Forord

Denne masteroppgaven har blitt utført i perioden oktober 2012 til mai 2013 ved forskningsgruppe for samfunnsfarmasi ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø. Oppgaven har vært i samarbeid med Statens legemiddelverk, seksjon for refusjon.

Arbeidet med masteroppgaven har vært en lang og krevende prosess, samtidig som den har vært lærerik og interessant. Jeg har blitt mer interessert i feltet farmakoepidemiologi gjennom min masteroppgave, og har hatt stor glede av å jobbe med den. Mine kunnskaper om KOLS, og regulering av legemiddelmarkeder er blitt betydelig bedre.

Mange fortjener en takk i forbindelse med min oppgave. Først og fremst vil jeg takke mine hovedveiledere førsteamanuensis Lars Småbrekke, og stipendiat Pål Haugen som har veiledd meg gjennom denne oppgaven. Takk for nyttige innspill og oppmuntringer underveis.

Jeg ville ikke ha klart å gjennomføre oppgaven uten opplæring i SPSS. I denne forbindelse vil jeg takke min veileder Pål Haugen som har veiledd meg i gjennomføring av statistiske analyser. Du har vært utrolig tålmodig og hjelpsom når jeg har stått fast med SPSS og ikke kommet noen vei.

Takk til Kristin Svanqvist på Statens legemiddelverk og Frode Skjold ved Universitetet i Tromsø for å ha svart på spørsmålene mine og hjelp underveis.

Til slutt må jeg takke familie og venner som har støttet meg og oppmunret hele tiden.

Tromsø
20.mai.2013

Toloo Saki
SAMMENDRAG .................................................................................................................. 1

1 INNLEDNING .................................................................................................................. 3

2 BAKGRUNN ....................................................................................................................... 5
  2.1 EPIDEMIOLOGI ............................................................................................................ 5
  2.2 KOLS Klassifikasjon .................................................................................................. 6
    2.2.1 Hva er KOLS? ....................................................................................................... 6
    2.2.2 Diagnostisering av KOLS .................................................................................. 8
    2.2.3 Behandling av KOLS .......................................................................................... 10
  2.3 KOSTNADER ............................................................................................................... 13
  2.4 FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON ........................................................................ 14
  2.5 DESKRIPTE STUDIER ............................................................................................... 16
  2.6 TIDSREKKER ........................................................................................................... 17

3 FORMÅL ............................................................................................................................. 18

4 MATERIAL OG METODE ............................................................................................... 19
  4.1 DESIGN ...................................................................................................................... 19
  4.2 STUDIEPOPULASJON ............................................................................................... 20
    4.2.1 Avgrenseringer .................................................................................................. 21
    4.2.2 Definisjoner ....................................................................................................... 23
    4.2.3 Statistiske analyser ........................................................................................... 24
  4.3 METODE .................................................................................................................... 25

5 RESULTATER ...................................................................................................................... 29
  5.1 BESKRIVELSE AV DATASETT .................................................................................. 29
    5.1.1 Refusjonskoder og indikasjoner ........................................................................ 29
    5.1.2 Insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler ........................................ 30
    5.1.3 Insidente brukere i hver aldersgruppe ............................................................... 31
    5.1.4 Insidente brukere av hver terapi ......................................................................... 32
  5.2 SALG AV KOLS-LEGEMIDLER ............................................................................ 34
    5.2.1 LABA .................................................................................................................. 34
    5.2.2 LABA/ICS .......................................................................................................... 36
    5.2.3 SAMA .................................................................................................................. 38
    5.2.4 LAMA .................................................................................................................. 39
    5.2.5 Kombinasjonsterapi ......................................................................................... 40
  5.3 TIDSREKKEANALYSE AV SPIRIVA® .................................................................... 41

6 DISKUSJON ....................................................................................................................... 42
  6.1 METODOLOGISKE FORHOLD ................................................................................. 42
    6.1.1 Tidsrekkeanalyse ............................................................................................... 43
  6.2 DRØFTING AV DE DESKRIPTE FUNNENE ................................................................ 44
  6.3 DRØFTING AV SALGTRENDEN ............................................................................. 45
    6.3.1 Sesongvariasjoner .............................................................................................. 47

7 KONKLUSJON ................................................................................................................... 49

8 REFERANSE ...................................................................................................................... 51
## FORKORTELSESR OG DEFINISJONER

<table>
<thead>
<tr>
<th>KOLS</th>
<th>Kronisk obstruktiv lungesykdom</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WHO</td>
<td>Verdens helseorganisasjon</td>
</tr>
<tr>
<td>FVC</td>
<td>Forsert vitalkapasitet</td>
</tr>
<tr>
<td>FEV₁</td>
<td>Forsert ekspiratorisk volum første sekund</td>
</tr>
<tr>
<td>DDD</td>
<td>Definert Døgnudob</td>
</tr>
<tr>
<td>ATC</td>
<td>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system</td>
</tr>
<tr>
<td>AAT</td>
<td>Alfa-1-antityripsin</td>
</tr>
<tr>
<td>LABA</td>
<td>Langtidsvirkende Beta₂-agonister</td>
</tr>
<tr>
<td>SABA</td>
<td>Korttidsvirkende Beta₂-agonister</td>
</tr>
<tr>
<td>LAMA</td>
<td>Langtidsvirkende antikolinergikum</td>
</tr>
<tr>
<td>SAMA</td>
<td>Korttidsvirkende antikolinergikum</td>
</tr>
<tr>
<td>LABA/ICS</td>
<td>Kombinasjonspreparat med langtidsvirkende Beta₂-agonist og inhalasjonssteroider</td>
</tr>
<tr>
<td>Compliance</td>
<td>I hvilken grad pasientens atferd sammenfaller med medisinske råd</td>
</tr>
<tr>
<td>NorPD</td>
<td>Norwegian Prescription Database, Reseptregisteret</td>
</tr>
</tbody>
</table>
SAMMENDRAG

Bakgrunn
Endringer i kliniske retningslinjer og refusjonsvilkårene påvirker forskrivning og salg av legemidler. Spiriva® er et langtidsvirkende antikolinergikum som fikk forhåndsgodkjent refusjon for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i juni 2008. Dette vil trolig påvirke forskrivning og salg av Spiriva®.

Formålet med denne studien er å undersøke hvordan forskrivningsmønstret til KOLS-legemidler og spesielt Spiriva® er endret i forhold til endringene i refusjonsvilkårene.

Material og metode

Endringer i månedlig salg av KOLS-legemidler som følge av endering i refusjonsvilkårene vil være mulig å beskrive ved hjelp av en tidsrekke.
En tidsrekke er en samling av regelmessig gjentatte målinger over tid, hvor hver observasjon påvirker de neste observasjonene. Tilfeldige feil i en observasjon kan også påvirke de neste observasjonene. Dette kalles autokorrelasjon mellom samme variabel. Utfordring i tidsrekkeanalyser er å trekke ut autokorrelasjonselementer for å beskrive trenden. Ved å
sammenligne observerte og predikerte antall bruke kan vi evaluere effekten av
intervensjonen. For å beskrive endringer i salg av KOLS-legemidler har vi benyttet
måleenhetene DDD per 1000 innbyggere per døgn (DDD/1000/døgn), DDD per forskrivning
og månedlig prevalens av KOLS-legemiddel brukere.

**Resultat**
Det er vanskelig å skille mellom indikasjonene ASTMA og KOLS på grunn av mangel på
separerte sykdomskoder i perioden 2004-2006. Dette forårsaker store variasjoner i antall

**Konklusjon**
Antall brukere av Spiriva® har økt signifikant siden preparatet fikk forhåndsgodkjent refusjon. Endering i refusjonsvilkårene har også påvirket salg av andre KOLS-legemidler. DDD per forskrivning er høyere for menn enn kvinner, mens antall kvinner som får utlevert KOLS-legemidder er høyere enn menn.
1 INNLEDNING

KOLS er en kronisk sykdom som krever langtidsbehandling. Retningslinjene for behandling av KOLS er endret over tid som følge av ny kunnskap om bruk av både gamle og nye legemidler \(^{(1,2)}\). KOLS-pasienter får legemidlene foreskrevet på blåresept, og det er rimelig å anta at endring av refusjonsvilkårene kan påvirke forskrivning av legemidler til denne pasientgruppen. Spiriva® fikk forhåndsgodkjent refusjon 01.06.2008 til behandling av KOLS-pasienter som oppfyller refusjonskriteriene \(^{(3)}\). Dette er på bakgrunn av studier som viser at Spiriva® har bedre behandlingseffekt, gir bedre livskvalitet, og er kostnadseffektiv behandling \(^{(4,5)}\). Dette vil trolig føre økt antall brukere av Spiriva®. Det finnes ingen studier i Norge som har undersøkt hvordan endringer i refusjonsvilkårene påvirker salget av Spiriva®.
2 BAKGRUNN

2.1 Epidemiologi

KOLS er et stort folkehelseproblem, og forekomsten øker både nasjonalt og globalt. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår i 2004 at ca. 64 millioner av verdens befolkning har KOLS, og at tre millioner dør av denne sykdommen hvert år. WHO forutsier at KOLS vil bli tredje hyppigste dødsårsak i verden innen 2030(6). Insidens og prevalens av KOLS i Norge er ikke fullstendig klarlagt, men data fra befolkningsundersøkelser i Hordaland antyder at om lag 0,7 % av befolkningen i alderen 26-82 år utvikler KOLS hvert år (7). Hvis vi antar at forekomsten er den samme i resten av landet, innebærer det at noe over 200 000 voksne personer har KOLS, og at ca. 20 000 personer mellom 26-82 år får KOLS hvert år (8). Nasjonal strategi for behandling av KOLS 2006-2011, beregner antall KOLS-pasienter til 250 000 – 300 000 hvorav halvparten er udiagnostisert(2).
2.2 KOLS klassifikasjon

2.2.1 Hva er KOLS?

KOLS er en felles betegnelse for flere kroniske lungesykdommer som gir redusert luftstrøm gjennom luftveiene. Den viktigste årsaken til KOLS er røyking, og risikoen øker med økende tobakksforbruk og antall røykeår. Passiv røyking, eksposisjon for stov, røyk og kjemikalier i arbeidssammenheng, utendørs luftforurensning samt hyppige lungeinfeksjoner i barndommen er assosiert til KOLS. Røykere har i gjennomsnitt 4,2 ganger større livstidsrisiko for å få KOLS sammenlignet med ikke-røykere. KOLS utvikler seg gradvis og det kan ta opptil 40 år før de første symptomene oppstår.

Hovedfunksjonen til lungene er å transportere oksygen fra luften til blodet. Ved å puste inn passerer luften bronkiene og bronkioleene for å komme til alveolene. Ved KOLS blir mengde luft som pustes inn og ut redusert på grunn av en eller flere av følgende årsaker:

• Luftrorene og lungeblæren mister sin elastisitet
• Veggen mellom lungeblæren og alveolene er ødelagt
• Luftroerveggene blir tykkere og inflammert
• Økt motstand og redusert luftstrøm på grunn av overproduksjon av slim
Mangel på proteinet alfa-1-antityripsin (AAT) er en annen årsak til KOLS. AAT dannes i leveren og beskytter lunger og andre organer mot skadelige effekter av andre proteiner. Sannsynligheten for å utvikle KOLS er større og forverringen skjer raskere hos pasienter med AAT-mangel. AAT mangel er genetisk betinget (12).
2.2.2 Diagnostisering av KOLS

For å diagnostisere KOLS tar man utgangspunkt i pasientens symptomer og resultater av spirometriske målinger. Pasienter som mistenkes for KOLS har symptomer som hoste, oppspyt av slim og pustevansker. Ved spirometri måler man hvilket luftvolum en person maksimalt kan puste ut etter maksimal innpusting. Dette kalles forsert vitalkapasitet (FVC). Instrumentet måler også volumet personen kan blåse ut det første sekundet etter maksimal innpust, og dette kalles forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV1). Forholdet mellom FEV1 og FVC kalles FEV1%, og gir et mål på hvor raskt lungene kan tømmes. Verdiene sammenlignes med hva man kan forvente av en frisk person av samme kjønn, alder og høyde. Ved siden av symptomer er spirometri den eneste sikre objektive undersøkelsen tilgjengelig for å diagnostisere KOLS\(^{13}\). Hos friske voksne ligger ofte FEV1% mellom 70-85%, men personer med KOLS blåser ut langsommere på grunn av nedsatt lungefunksjon. Ved riktig utført spirometri indikerer en verdi under 70 % en obstruksjon i luftveiene og dermed en mulig KOLS\(^{14}\). For personer over 65 år er grensen for FEV1 % mindre enn 65 % for å gi diagnosen KOLS\(^{13}\).

Jo mindre luft som raskt kan blåses ut, jo alvorligere er tilstanden. Avhengig av hvor lav FEV1% er, får pasienten en diagnose klassifisert etter alvorlighetsgradene, mild, moderat, alvorlig eller svært alvorlig KOLS (se tabell 2.1)\(^{13,15}\). Spirometri gir dermed veiledning for valg av behandlingsstrategi i henhold til retningslinjene.
Tabell 2.1: Innendring av alvorlighetsgraden til KOLS relatert til spirometri[^15][^16]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium 0</th>
<th>• Kroniske symptomer (hoste og oppspyt)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Under risiko</td>
<td>• Normal spirometri</td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium 1</td>
<td>• FEV1% &gt; 70 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Mild</td>
<td>• FEV1 &gt; 80 % av forventet</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Med eller uten symptomer</td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium 2</td>
<td>• FEV1% &lt; 70 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderat</td>
<td>• 50 % &lt; FEV1 &lt; 80 % av forventet</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Med eller uten symptomer</td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium 3</td>
<td>• FEV1% &lt; 70 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Alvorlig</td>
<td>• 30 % &lt; FEV1 &lt; 50 %</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Med eller uten symptomer</td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium 4</td>
<td>• FEV1% &lt; 70 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Svær alvorlig</td>
<td>• FEV1 &gt; 30 % av forventet</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Lungesvikt</td>
</tr>
</tbody>
</table>

KOLS er en progressiv sykdom som begynner mange år før diagnosen er satt[^17]. For en best mulig prognose er det derfor avgjørende at KOLS oppdages tidligst mulig i forløpet. Mange studier har undersøkt antall udiagnostiserte pasienter i ung alder og konkluderer med at tidlig diagnostisering kan gi bedre prognose[^17-19].
Retningslinjene har blitt endret med noen års mellomrom på grunnlag av informasjon fra ny forskning\textsuperscript{(20, 21)}. Nasjonale retningslinjer kan avvike noe fra internasjonale retningslinjer grunnet lokale forhold som enkelte land må ta hensyn til. I Nasjonal strategi for KOLS 2006-2011 ble det lagt føringer for å utarbeide ny nasjonal retningslinje for diagnostisering, oppfølging og behandling av pasienter med KOLS\textsuperscript{(2)}. I 2010 ble det gitt ut nye retningslinjer i Storbritannia på grunn av forbedret diagnostisering og behandling av KOLS\textsuperscript{(22)}.

2.2.3 Behandling av KOLS

Det finnes ingen legemidler som kurer KOLS eller reduserer dødeligheten, men det finnes legemidler som bremsen forverringer av lungefunksjonen, gir bedre kontroll med symptomene og bedrer livskvaliteten\textsuperscript{(10)}. Røykeslutt er den mest effektive intervensjonen for å redusere risikoen for å utvikle KOLS og for å bremse sykdomsutviklingen.

Det finnes tre typer legemidler til behandling av KOLS:

- **Bronkodilatører**: Er sentrale i og brukes ved symptomatisk behandling av KOLS
  
  1. Adrenerge Beta\textsubscript{2}-agonister: Deles inn i langtidsvirkende og korttidsvirkende. Stimulerer Beta\textsubscript{2}-reseptorene i luftveiene og relakserer glatt muskulatur. Lungene tömmes lettere og dermed reduseres dyspnésymptomer.


- **Glukokortikoider**

  3. Lokale glukokortikoider: Har antiinflammatorisk effekt i lungene.
Behandling av KOLS i normal stabil fase bestemmes ut ifra alvorlighetsgrad basert på symptomer og spirometrimålinger. Anbefalt legemiddelbehandling til hver stadium i følge norske og internasjonale retningslinjer er vist i tabell 2.2 (14, 15, 23).

Tabell 2.2: anbefalt legemiddelbehandling til hvert KOLS-stadium (14)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagnose/Klassifikasjon</th>
<th>Anbefalt behandling</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Alle stadier            | • Unngå risikofaktorer  
                         | • Årlig influensa vaksine |
| Stadium 1               | • Korttidsvirkende bronkodilatorer ved behov |
| Mild                    |                     |
| Stadium 2               | • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer  
                         | • Lungerehabilitering  
                         | • Inhalasjonssteroider ved plagsomme symptomer  
                         | dersom man etter behandlingsforsøk finner bedre lungefunksjon |
| Moderat                 |                     |
| Stadium 3               | • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer  
                         | • Lungerehabilitering  
                         | • Inhalasjonssteroider ved plagsomme symptomer  
                         | dersom man etter behandlingsforsøk finner bedre lungefunksjon |
| Alvorlig                |                     |
| Stadium 4               | • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer  
                         | • Inhalasjonssteroider ved mye symptomer og påvist effekt  
                         | • Rehabilitering  
                         | • Langtids oksygenbehandling ved respirasjonssvikt  
                         | • Kirurgisk behandling |
| Svært alvorlig          |                     |

2.3 Kostnader

KOLS er en kostbar sykdom å behandle, og kostnadene øker ettersom pustekapasiteten blir lavere\(^{(29)}\). Studier som er gjort i Norge viser at kostnadene til KOLS-behandling er økende\(^{(23, 30)}\).

Kostnader til KOLS øker med økende antall pasienter\(^{(29)}\). Behandlingskostnader til KOLS per pasient var beregnet til 2 271 norske kroner i Norge i 2005. Dette utgjorde 1,13 milliarder kroner tilsvarende 0,7 % av totale helseutgifter i Norge\(^{(31)}\).

En studie\(^{(23)}\) estimerer behandlingsrelaterte kostnader i Norge og Island for perioden 2005-2025. Kostnader som inngår i studien er kostnader til legemiddelbehandling, sykehusinnleggelser, antall legebesøk, transport og økt dødelighet på grunn av KOLS. Resultatet viser at kostnadene til behandling av KOLS de neste tjue årene vil være 24 milliarder kroner i Norge.

I Sverige er totale kostnader på grunn av KOLS estimert til om lag ni milliarder SEK i året, fordelt på 42 % direkte og 58 % indirekte kostnader. De direkte kostnadene inkludert kostnader for sykehusinnleggelser, planlagte og akutte legebesøk, oksygenbehandling, og utstyr som brukes som hjelpemidler som rullestoler. De indirekte kostnader inkludert tap av produktivitet på grunn av fravær fra arbeid og uførepensjon. Personer med moderate og alvorlige symptomer utgjør henholdsvis 13 % og fire prosent av alle KOLS-rammede, og sto for henholdsvis 41% og 30% av totalkostnadene\(^{(8, 32)}\).
2.4 Forhåndsgodkjent refusjon

KOLS-pasienter kan få dekket behandlingskostnadene dersom legemidlene har forhåndsgodkjent refusjon og refusjonsvilkårene er oppfylt\(^\text{33}\). Statens legemiddelverk vurderer hvilke medisiner som kan få forhåndsgodkjent refusjon og hvilke vilkår som må være oppfylt for at pasienter skal få disse medisinene på blå resept. Et legemiddel får forhåndsgodkjent refusjon dersom kostnadene står i et rimelig forhold til effektene\(^\text{33}\). Spiriva®, Seretide® og Symbicort® er blant KOLS-legemidler som har forhåndsgodkjent refusjon til behandling av KOLS\(^\text{3, 34}\).

Spiriva® er eneste langtidsvirkende antikolinergikum som er markedsført i Norge. Den fikk forhåndsgodkjent refusjon 01.06.08, og refusjonen kan ytes til pasienter med etablert KOLS som har \(\text{FEV}_1 < 65 \%\) av forventet verdi. Diagnosen må være verifisert ved spirometri\(^\text{3, 9}\).

Seretide® og Symbicort® er inhalasjonspreparater som inneholder en kombinasjon av langtidsvirkende Beta\(_2\)-agonister og lokale glukokortikoider, og disse fikk forhåndsgodkjent refusjon 15.01.11. Refusjonen kan ytes til pasienter med \(\text{FEV}_1 < 50 \%\) av forventet verdi, og som har symptomer på tross av regelmessige behandling med langtidsvirkende bronkodilator\(^\text{34}\).
Fram til 01.07.06 var Refusjonspunkt 2 en felles kode for ASTMA og KOLS. Fra 01.07.2006 ble sykdomskoden for ASTMA og KOLS splittet til refusjonspunkt 44 for KOLS og refusjonspunkt 45 for ASTMA med en overgangsordning fram til 01.07.2007. Det ble innført ny blåreseptordning fra 03.03.2008, hvor man gikk fra å bruke refusjonspunkter til å bruke ICPC/ICD koder\(^{35,36}\). Enderinger i refusjonskodene er oppsummert i flytskjemaet i figur 2.2.

*Figur 2.2: flytskjema over enderinger i refusjonskodene for ASTMA og KOLS med tilhørende dato i perioden 2004-2011*
2.5 Deskriptive studier

Deskriptive epidemiologiske studier undersøker sykdomsutviklingen blant befolkningen i forhold til alder, kjønn, rase, og miljømessige forhold\(^{37}\). Disse studiene benyttes til å beskrive mønstre eller trender i sykdomsforekomst over tid eller i ulike geografiske områder, men kan ikke fastslå årsaksammenhengen. Deskriptive studier kan blant annet være grunnlag for beslutninger om fordeling av ressurser, eller for å utvikle hypoteser.

2.6 Tidsrekker

En tidsrekke er en samling av regelmessig gjentatte målinger over tid. Tidsrekker kan brukes når antall observasjoner er flere enn 50\(^{(39)}\). Hvis tidsrekker inkluderer sesongvariasjoner, bør det være flere sesongsykluser for å kunne bruke en tidsrekke som tar hensyn til nivå, trend og sesongvariasjoner \(^{(40)}\).

Tidsrekker kan dekomponeres i tre komponenter: Trend (langsiktig retning), den sesongmessige (systematiske, kalender relaterte bevegelser) og uregelmessig (tilfeldige variasjoner).

Tidsrekker kan blant annet brukes til å beskrive observasjoner over tid som er selvkorrelerte men forskjøvet i tid, eller til å beskrive effekten av en eller flere intervencjoner\(^{(39)}\).

Tidsrekker har minst ett systematisk mønster, og de vanligste mønstrene er sesongvariasjoner og trender over tid. Sesongvariasjoner er regelmessige variasjoner som gjentar seg over tid. En tidstrend viser en utvikling over tid som er uavhengig av sesong. Trender er vanligvis lineære eller multiplikative\(^{(40)}\) og det finnes ulike metoder for å isolere disse. Tilfeldig variasjon i tidsserien kalles “støy” og blir filtrert bort. Dermed blir det mulig å identifisere de systematiske mønstrene i dataene \(^{(40, 41)}\).

Tidsrekker er mer hensiktsmessig for data med autokorrelasjon enn for eksempel multippel regresjon fordi, autokorrelasjon bryter en fundamental forutsetning for å bruke minste kvadraters metode \(^{(39, 40)}\).

Tidsrekker er komplekse fordi hver observasjon påvirker de neste observasjonene. Tilfeldige feil i en observasjon kan også påvirke de neste observasjonene. Dette kalles autokorrelasjon mellom samme variabel. Utfordring i tidsreekkeanalyser er å trekke ut autokorrelasjonselementer for å beskrive trenden\(^{(40)}\).
En rekke studier bruker tidsrekker til å beskrive effekten av en intervensjon \(^{42-48}\). Felles for disse studiene er at de har analysert data to eller flere år før- og etter intervensjonen. Data er samlet enten på månedsbasis eller kvartalsbasis og antall tidsperioder i studiene er flere enn 50, men det er stor variasjon i antall perioder før og etter intervensjonen.

Avbrutte tidsrekker er brukt en god del i forbindelse med endring i antibiotika retningslinjer og hvilken effekt dette har på antibiotikaresistens\(^{44,45,49}\).

En avbrutt tidsrekke er en analyse der observasjoner over tid er avbrutt med en intervensjon, og da er det mulig å undersøke hvilken effekt har intervensjonen medført. Tre utfall kan være aktuelle:

1. Endring i nivået umiddelbart etter intervensjonen
2. Forskjellen mellom den observerte trenden før og etter en intervensjon
3. Estimering av den månedlige gjennomsnittlige intervensjonseffekten etter intervensjonen og undersøke hvordan utviklingen ville vært uten intervensjonen.

Deretter blir endringer i stigningstallet av trendlinjen før og etter intervensjonen brukt til å vurdere effekten av intervensjonen umiddelbart og over tid. Nivået og utviklingen av pre-intervensjon segment linje brukes som kontroll for post-intervensjon segmenter i tidsrekken.

3 FORMÅL

Formålet med denne studien er å beskrive salg av KOLS-legemidler i Norge i perioden 2004-2011, med særlig fokus på Spiriva®. Videre skal det undersøkes om salg av KOLS-legemidler har endret seg etter at Spiriva® fikk forhåndsgodkjent refusjon.
4 MATERIAL OG METODE

4.1 Design

Data er hentet fra Reseptregisteret og inkluderer alle som har innløst en resept med minst ett legemiddel mot KOLS. Datasettet inkluderer utleveringer av KOLS-legemidler med eller uten blårecept for perioden 01.01.04-01.08.12

Variabler som er brukt i denne studien er:

• Pasient løpenummer, fødselsår, og kjønn
• Utleveringsdato
• Ordinasjons antall DDD
• Blårecepter
• Refusjonskode
• ATC-kode

Pasientens bosted ble utelukket av hensyn til personvern. Refusjonskoden ble inkludert for å avgjøre om legemidler var utlevert på blårecept til behandling av KOLS.
4.2 Studiepopulasjon

Datasettet bestod av alle pasienter som har fått utlevert legemidler til behandling av KOLS og ASTMA. Data i perioden 2004-2008 består av KOLS og ASTMA pasienter. Årskohortene består av både nye og gamle brukere av legemidler til KOLS behandling med misnøtt en utlevering i perioden.

Datasettet besto av 11 361 026 utleveringer. Etter ekskluderinger ble 6 598 408 utleveringer fjernet. Figur 3.1 viser et flytskjema over det opprinnelige datasettet, og antall utleveringer etter hver ekskludering.

![Flytskjema 4.1](https://example.com/flytskjema4.1.png)

Figur 4.1: Flytskjemaet viser total antall utleveringer datasettet besto av, antallutleveringer etter ekskluderinger og inkluderte utleveringer.
4.2.1 Avgrensinger

Figur 3.1 viser flytskjemaet over avgrensinger og antall inkluderte utleveringer. Data for 2012 ble fjernet på grunn av mangel på data for hele året. Utleveringer til pasienter under 40 år som har fått utleverte legemidler på KOLS-refusjon ble tatt ut av datasettet.

Datasettet inkluderer både normale – og blåresepter. Alle normale resepter ble ekskludert fra datasettet fordi det er umulig å fastslå indikasjonen på normale resepter, og siden KOLS er en kronisk sykdom blir behandlingen forskrevet på blåresept. Alle blåresepter med godkjent refusjonskode for KOLS ble dermed inkludert i studien.

Inkluderte legemidler i datasettet er samlet i tabell 3.1. Legemidler med lik virkningsmekanisme er klassifisert sammen. Onbrez® ble også ekskludert fra datasettet fordi den kom på markedet i 2011 og data på den er for begrenset for å kunne analysere forskrivningsmønstret. Pasienter som har fått monoterapi med korttidsvirkende Beta2-agonister (SABA) ble også ekskludert fra datasettet.
Tabell 4.1: inkluderte ATC-koder og legemidler med tilhørende klassifikasjoner og dato for forhåndsgodkjentrefusjon

<table>
<thead>
<tr>
<th>Klassifikasjoner</th>
<th>ATC-Kode</th>
<th>Legemidler</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>R03AC Selektive Beta₂-agonister</td>
<td>R03AC12</td>
<td>Serevent®</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>R03AC13</td>
<td>Oxis®</td>
</tr>
<tr>
<td>R03AK Selektive Beta₂-agonister og andre midler</td>
<td>R03AK06</td>
<td>Seretide®</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>R03AK07</td>
<td>Symbicort®</td>
</tr>
<tr>
<td>R03BB Antikollinergikum</td>
<td>R03BB01</td>
<td>Atrovent®</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>R03BB04</td>
<td>Spiriva®</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Indikasjonene KOLS og ASTMA+KOLS ble definert etter tilhørende refusjonskoder. Tabell 4.2 viser oversikt over inkluderte indikasjoner.

Tabell 4.2: oversikt over inkluderte og ekskluderte refusjonskoder med tilhørende indikasjoner

<table>
<thead>
<tr>
<th>Refusjonskoder</th>
<th>Indikasjon</th>
<th>Inkludert/ ekskludert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Refusjonspunkt: 2</td>
<td>KOLS</td>
<td>Inkludert</td>
</tr>
<tr>
<td>Refusjonspunkt:44</td>
<td>KOLS</td>
<td>Inkludert</td>
</tr>
<tr>
<td>ICD:J44</td>
<td>ASTMA</td>
<td>Ekskludert</td>
</tr>
<tr>
<td>ICPC:R95</td>
<td>ASTMA+ KOLS</td>
<td>Inkludert</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.2.2 Definisjoner

Data fra 2004 er satt til nullpunkt i studien fordi denne årskohorten inkluderer både nye og gamle brukere og det er umulig å skille mellom disse på grunn av mangel på data fra tidligere år.

KOLS-pasienter i denne studien er definert som alle pasienter som har fått legemidler utleveret på refusjonskoder til KOLS og refusjonspukt 2 under hele observasjonsperioden, samt pasienter med ASTMA+KOLS. Pasienter med ASTMA+KOLS er pasienter som har fått utlevert legemidler på refusjonskoder til både ASTMA og KOLS under hele observasjonsperioden (se tabell 4.2).

Insidente brukere defineres som pasienter som startet på behandling i et bestemt år og har ikke fått utlevert KOLS-legemidler på blåresept tidligere. Pasienter som ikke har utløst resept i løpet av to kalenderår er definert som insidente brukere ved ny utlevering. Prevalente brukere er definert som alle pasienter som har fått utlevert legemidler til KOLS behandling.

Monoterapi er definert som utlevering av kun en type KOLS-legemiddel i ett kalenderår. Utlevering av to eller flere legemidler i et kalenderår defineres som kombinasjonsbehandling. Tabell 4.3 viser en oversikt over mono- og kombinajonsterapier i denne studien.
Tabell 4.3: oversikt over inkluderte monoterapi og kombinasjonsterapi

<table>
<thead>
<tr>
<th>Klassifikasjoner</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Monoterapi</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LABA(Serevent® og Oxis®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LABA/ICS(Seretide® og Symbicort®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SAMA(Atrovent®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LAMA(Spiriva®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kombinasjonsterapi</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LABA/ICS + LAMA</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B₂-agonister + LABA/ICS + LAMA</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B₂-agonister + LABA/ICS + SAMA</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B₂-agonister + LABA/ICS</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B₂-agonister + LABA/ICS + LAMA + SAMA</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B₂-agonister + LAMA</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LAMA + SAMA</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.2.3 Statistiske analyser

Salgstrenden av Spiriva® over tid og effekten av endring i refusjonsvilkårene undersøkes ved hjelp av tidsrekkeanalyse. Programpakken ”R” ble brukt til tidsrekkeanalyse og HoltWinters metode er brukt til å undersøke påvirkning av refusjonsendringer på salg av Spiriva®.


Statistical Package for Social Scienced (SPSS) versjon 19 er brukt for utvasking, aggregering og restrukturering av data. Tabeller og figurer er utformet ved hjelp av Microsoft Office Excel 2010.
4.3 Metode

HoltWinters metode er en metode for eksponentiell glatting som glatter ut månedlige observasjoner og sesongvariasjoner og gir mulighet til å predikere både langsiktig trend og sesongvariasjoner\(^{(50)}\). Metoden brukes til å dekomponere en tidsrekke i ulike komponenter. Komponentene kan deretter brukes til å predikere trenden fram i tid uten en intervensjon. Det finnes flere varianter av HotlWinters metoder, blant annet additive og multiplikative. Additive modeller foretrekkes når sesongvariasjonene er tilnærmet konstante, mens multiplikative modeller benyttes når sesongvariasjonene er proporsjonale med nivået i serien. I multiplikative modeller er sesong komponenten uttrykket i relative termer, for eksempel prosent og serien er sesongjustert ved hjelp av sesongkomponenten\(^{(50, 51)}\).

HoltwWinters sesong metode består av en prognose ligning og tre glattings ligninger for nivå (\(L_t\)), trend (\(b_t\)) og sesongvariasjoner (\(S_t\)). Utglatting parameterne består av \(\alpha\) (nivå/gjennomsnitt), \(\beta\) (trend) og \(\gamma\) (sesong). Perioder av sesongvariasjoner angis i \(m\), for månedlig data er \(m = 12\).

I denne studien brukte vi en multiplikativ modell siden sesongvariasjoner og nivået (=salg) øker. Vi bruker tidspunktet fram til enderinger i refusjonsvilkårene (01.06.2008) for å bestemme \(\alpha\), \(\beta\) og \(\gamma\). Ut ifra disse data kan vi predikere hvordan salget ville vært uten en intervensjon. Deretter ble autokorrelasjon (ACF) brukt til å undersøke om modellen var riktig tilpasset.
Ligninger for multiplikativ modellen er:

\[
\begin{align*}
\hat{y}_{t+h} &= (\ell_t + hb_t)s_{t-m+h_m}.
\ell_t &= \alpha \frac{y_t}{s_{t-m}} + (1 - \alpha)(\ell_{t-1} + b_{t-1}) \\
b_t &= \beta^*(\ell_t - \ell_{t-1}) + (1 - \beta^*)b_{t-1} \\
s_t &= \gamma \frac{y_t}{(\ell_{t-1} + b_{t-1})} + (1 - \gamma)s_{t-m}
\end{align*}
\]

b_t er en base signal som kalles permanent komponent

S_t er multiplikativ sesong komponent

\( \varepsilon_t \) tilfeldig feil komponent

L : periodelengde

Observerte antall månedlige brukere av Spiriva® i perioden 01.01.04 til og med 31.12.11 ble plottet i en rekke. Data fra 04-08 er brukt til å predikere salg av Spiriva® med 95 % konfidensintervall for perioden 2008-2011 som viser forventet salgs av Spiriva® hvis ingen intervensjon hadde skjedd. Observasjonsperioden deles inn i to perioder, før og etter intervensjonen. Ved å sammenligne observerte og predikerte antall bruke kan vi si noe om effekten av intervensjonen.

Tabell 4.4. Beskrivelse og beregning av måleenheter benyttet i studien for å beskrive salgstrenden av legemidler

<table>
<thead>
<tr>
<th>Måleenheter</th>
<th>Beskrivelse og beregning av måleenhetene</th>
</tr>
</thead>
</table>
| DDD/1000 innbyggere /Døgn | DDD per 1000 innbyggere per døgn  
\[
\text{Samlet forbruk i DDD per måned /år } \times 1000 \\
\text{antall dager per måned/år } x \text{ Antall innbyggere over 40 år}
\]  |
| Månedlig prevalens | Beskriver antall personer som har fått utlevert KOLS-legemidler per måned  
\[
\text{Antall brukere per måned } \\
\text{antall innbyggere over 40 år}
\]  |
| Årlig prevalens | Beskriver gjennomsnittlig antall personer som har fått utlevert KOLS-legemidler per år  
\[
\text{Antall brukere per år } \\
\text{antall innbyggere over 40 år } / 12
\]  |
| Månedlig DDD per forskrivning | Beskriver gjennomsnittlig månedlig DDD som er forskrevet per utlevering  
\[
\text{Samlet DDD per måned } \\
\text{Antall utleveringer per måned}
\]  |
| Årlig DDD per forskrivning | Beskriver gjennomsnittlig årlig DDD som er forskrevet per utlevering  
\[
\text{Samlet DDD per år } \\
\text{Antall utleveringer per år}
\]  |
5 RESULTATER

5.1 Beskrivelse av datasett

5.1.1 Refusjonskoder og indikasjoner

Etter ekskluderinger besto datasettet av 4 762 618 utleveringer fordelt på 392 369 personer under hele observasjonsperioden. Av disse var det 284 787 personer med KOLS og 107 582 personer med indikasjon ASTMA+KOLS. Det er ingen pasienter med indikasjon ASTMA+KOLS i 2004 og 2005 (tabell 5.1).

Tabell 5.1 : Årlig antall personer med av hver indikasjon

<table>
<thead>
<tr>
<th>Antall personer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>KOLS</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
</tr>
<tr>
<td>2004</td>
</tr>
<tr>
<td>2005</td>
</tr>
<tr>
<td>2006</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
</tr>
<tr>
<td>2008</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.1.2 Insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler


### Tabell 5.2: beregnet årlig insidens og prevalens for menn og kvinner

<table>
<thead>
<tr>
<th>År</th>
<th>Insidens</th>
<th>Prevalens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Menn</td>
<td>Kvinner</td>
</tr>
<tr>
<td>2004</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>2005</td>
<td>26862</td>
<td>35754</td>
</tr>
<tr>
<td>2006</td>
<td>21102</td>
<td>27432</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
<td>18522</td>
<td>24625</td>
</tr>
<tr>
<td>2008</td>
<td>17364</td>
<td>20486</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>11057</td>
<td>10073</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>9933</td>
<td>9327</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>11812</td>
<td>11654</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.1.3  **Insidente brukere i hver aldersgruppe**

Fordeling av insidente brukere i hver aldersgruppe hos menn og kvinner i hele perioden er vist i tabell 5.3. Antall insidente brukere øker med økende alder og er høyest blant de som er over 70 år for begge kjønn. Insidensen er høyere for kvinner enn menn. Antall nye brukere i alle aldersgruppene er høyere i år 2005 enn 2008.

**Tabell 5.3 : Beregnet årlig insidens for menn og kvinner i hver aldersgruppe**

<table>
<thead>
<tr>
<th>År</th>
<th>40-49 år</th>
<th>50-59 år</th>
<th>60-69 år</th>
<th>70+</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>M</td>
<td>K</td>
<td>M</td>
<td>K</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>M</td>
<td>K</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>M</td>
<td>K</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>M</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>K</td>
</tr>
<tr>
<td>2005</td>
<td>5053</td>
<td>7492</td>
<td>6347</td>
<td>9174</td>
</tr>
<tr>
<td>2006</td>
<td>4132</td>
<td>5914</td>
<td>5487</td>
<td>7609</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
<td>3997</td>
<td>5539</td>
<td>4893</td>
<td>6858</td>
</tr>
<tr>
<td>2008</td>
<td>4924</td>
<td>7230</td>
<td>6668</td>
<td>9605</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>961</td>
<td>1138</td>
<td>2436</td>
<td>2605</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>723</td>
<td>771</td>
<td>1803</td>
<td>1874</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>907</td>
<td>1078</td>
<td>2135</td>
<td>2247</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.1.4 Insidente brukere av hver terapi


Antall nye brukere av hver terapi per år

<table>
<thead>
<tr>
<th>Antall personer</th>
<th>2005</th>
<th>2006</th>
<th>2007</th>
<th>2008</th>
<th>2009</th>
<th>2010</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>LABA/ICS</td>
<td>27448</td>
<td>20139</td>
<td>17604</td>
<td>10617</td>
<td>350</td>
<td>56</td>
<td>1844</td>
</tr>
<tr>
<td>Kombinasjon</td>
<td>27382</td>
<td>22186</td>
<td>20424</td>
<td>20029</td>
<td>13707</td>
<td>13130</td>
<td>16229</td>
</tr>
<tr>
<td>LABA</td>
<td>4016</td>
<td>3080</td>
<td>2957</td>
<td>2788</td>
<td>1755</td>
<td>1478</td>
<td>1199</td>
</tr>
<tr>
<td>SAMA</td>
<td>3498</td>
<td>2833</td>
<td>1946</td>
<td>3425</td>
<td>3017</td>
<td>2210</td>
<td>1603</td>
</tr>
<tr>
<td>LAMA</td>
<td>272</td>
<td>296</td>
<td>216</td>
<td>991</td>
<td>2301</td>
<td>2386</td>
<td>2591</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Figur 5.1: Årlig antall nye brukere av hver terapi
Figur 5.2 illustrerer årlig antall nye brukere av ulike kombinasjonsterapi inkludert i denne studien. Flere bruker kombinasjonen Beta$_2$-agonister og LABA/ICS sammenlignet med de andre kombinasjonern. 

![Antall nye brukere av hver kombinasjonsterapi](image)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Antall personer</th>
<th>LABA+LABA/ICS</th>
<th>LABA+LABA/ICS+LAMA</th>
<th>LABA/ICS+LAMA</th>
<th>LABA+LAMA+LABA/ICS+SAMA</th>
<th>LABA+LAMA</th>
<th>LAMA + SAMA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2005</td>
<td>15873</td>
<td>1220</td>
<td>691</td>
<td>835</td>
<td>347</td>
<td>44</td>
</tr>
<tr>
<td>2006</td>
<td>11886</td>
<td>1176</td>
<td>656</td>
<td>765</td>
<td>365</td>
<td>74</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
<td>11099</td>
<td>1191</td>
<td>657</td>
<td>792</td>
<td>441</td>
<td>64</td>
</tr>
<tr>
<td>2008</td>
<td>8022</td>
<td>2036</td>
<td>1325</td>
<td>1630</td>
<td>1350</td>
<td>372</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>2243</td>
<td>3278</td>
<td>2238</td>
<td>1872</td>
<td>2642</td>
<td>459</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>2270</td>
<td>3136</td>
<td>2414</td>
<td>1689</td>
<td>2653</td>
<td>418</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>3343</td>
<td>3658</td>
<td>2922</td>
<td>1910</td>
<td>2233</td>
<td>340</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Figur 5.2: Antall nye brukere av hver kombinasjonsterapi hvert år.
5.2 Salg av KOLS-legemidler

Kjønnsspesifikt salg av fem ulike monoterapier og en kombinasjonsterapi er illustrert ved hjelp av tidsrekker. Resultatene i dette avsnittet tar ikke hensyn til ulike aldersgrupper.

5.2.1 LABA

Figur 5.3 viser kjønnsspesifikk trend for antall DDD per 1000 innbyggere per døgn (DDD/1000/døgn), månedlig prevalens av LABA-brukere og antall DDD per forskrivning. DDD/1000/døgn i perioden 2007-2011 har gått ned fra 2,2 til 1,9 for kvinner, og fra 1,9 til 1,6 for menn. Både DDD/1000/døgn og månedlig prevalens i begge kjønn har hatt en nedgang i perioden 2005-2007, men i 2008 øker dette før det avtar igjen i 2009. Månedlig prevalens hos både menn og kvinner er ganske stabil i hele perioden.

DDD per forskrivning er høyest i 2005 med 69 DDD per forskrivning for menn og 63 for kvinner. Dette avtar over perioden. Det er et markert fall hos både menn og kvinner i 2008. I 2009 fortsetter nedgangen for menn, mens kvinner får en økning i DDD per forskrivninger. DDD per forskrivning faller mer hos menn enn hos kvinner over perioden.
Figur 5.3: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av LABA hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning.

Gjennomsnittlig DDD per forskrivning er høyere hos menn enn kvinner i perioden 2005-2007 for hele perioden, men forskjellen avtar.
5.2.2 LABA/ICS

DDD/1000/døgn og månedlig prevalens har identiske trend i begge kjønn. Månedlig prevalens for både menn og kvinner har vært stabil i de siste årene. Se figur 5.4.

![Diagram showing annual and monthly sales of LABA/ICS in DDD/1000/day, monthly prevalence and average DDD per prescription](image)

Figur 5.4: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av LABA/ICS hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning
5.2.3 SAMA


![Diagram](image)

**Figur 5.5:** Årsgjennomsnitt og månedlig salg av SAMA hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning

5.2.4 LAMA

Trenden av DDD/1000/innbyggere øker litt mer for menn enn for kvinner, men forskjellene er små. En økning for begge kjønn i de siste årene er vist i figur 5.6. antall DDD/100/ døgn, månedlig prevalens og DDD per forskrivning er høyere hos menn enn kvinner for Spiriva®.

![LAMA grafik](image)

*Figur 5.6: Årgjennomsnitt og månedlig salg av LAMA hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning*
DDD/1000/døgn øker kraftig etter 2008 for både menn og kvinner. Antall menn som får utlevering av KOLS-legemidler er høyere for menn i kvinner, i kontrast med antall resultatet fra de andre behandlingsalternativer inkludert i denne studien.


5.2.5 Kombinasjonsterapi

Trenden på den månedlige prevalensen er lik for både menn og kvinner (Figur 5.7). Antall brukere av kombinasjonsterapi øker i perioden 2008-2011.

![Figur 5.7: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av kombinasjonsterapi hos menn og kvinner beregnet i månedlig prevalens](image-url)
5.3 Tidsrekkeanalyse av Spiriva®

Figur 5.8: Viser en tidsrekkeanalyse av Spiriva®. Viser observert antall brukere og beregnet forventet månedlige antall nye tilfeller beregnet med 95% konfidensintervall (KI) hvis ingen intervensjon hadde skjeedd.

Figur 5.8 viser en tidsrekkeanalyse av Spiriva® ved hjelp av en multiplikativ HoltWinters modell. Antall observerte brukere av Spiriva® for perioden 2004-2008 er brukt til å predikere et forventet antall brukere uten endringer i refusjonsreglene med 95 % KI. I juni 2008 ble refusjonsreglene endret ved at Spiriva® fikk forhåndsgodkjent refusjon. Modellen viser at fra 2009 er det signifikant flere personer med månedlige uteleveringer av Spiriva® etter at Spiriva® fikk forhåndsgodkjent refusjon enn det modellen predikerte fra forbruaket før refusjonsendringen. Forventet antall brukere av Spiriva® i 2011 er beregnet til ca. 600 personer mens antall observerte brukere er over 1700 personer.
6 Diskusjon

6.1 Metodologiske forhold


Datassetet i denne studien besto av alle utleveringer av KOLS-legemidler på normal- og blåresept i perioden 2004-2012. Ekskluderingsskriterier i denne studien vil påvirke resultatene (se Figur 3.1). I denne studien ekskluderer vi pasienter under 40 år, fordi KOLS er en sykdom som utvikler seg gradvis og det kan ta opptil 30-40 år før de første symptomene oppstår\(^\text{(10)}\). Siden datassetet ikke gir informasjon om hvordan diagnosen er stilt, vil det være en usikkerhet om diagnosen til de yngste. For å forenkle analysene og for å øke sannsynligheten for at de inkluderte har behov for vedvarende behandling har vi tatt ut pasienter under 40 år fra datassetet. Totalt var det 2 689 256 utleveringer til pasienter under 40 år, med flere utleveringer til pasienter 0-29 år enn 30-39 år. Utleveringer til pasienter under 40 år utgjorde 23 % av hele datassetet. Ekskludering av utlevering av KOLS-legemidler til disse pasientene vil påvirke beregnet insidens og prevalens, og vi ville hatt flere insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler ved å inkludere disse pasientene. Ekskludering av utleveringer med monoterapi SABA og Onbres® vil påvirke insidens og prevalensberegningene i samme retning.

Siden pasientens bosted ble utelukket av hensyn til personvern får vi ikke muligheten til å undersøke antall utleveringer av KOLS-legemidler i ulike geografiske områder (Fylker og kommuner i Norge). Ved å inkludere bostedene kunne vi undersøkt geografisk variasjon i utleveringer av disse legemidlene.

Det finnes andre legemidler til behandling av KOLS som ikke er inkludert i denne studien. Vi har valgt å fokusere på de mest brukte legemidler til behandling av KOLS, altså LABA, LABA/ICS, LAMA og SAMA.

Resultatet i denne studien er ikke aldersjustert, derfor kan vi ikke konkludere med sikkerhet når det gjelder aldersspesifikke funn.

### 6.1.1 Tidsrekkeanalyse

For å undersøke effekt av refusjonsendringer ble det utført en tidsrekkeanalyse over antall personer som har fått utlevert Spiriva®. Målet med dette var å undersøke om det er signifikante effekt av endringer i refusjonsvilkårene på antall personer som får utlevert Spiriva®. For å benytte en tidsrekkeanalyse kreves minimum 50 tidsintervaller, altså litt over fire år med månedlige data\(^{(40)}\). Datasettet overholdt dette kriteriet, og variabler med mindre tidsintervaller enn 50 månedlige data ble ekskludert fra datassetet.

Det ble også plottet gjennomsnittlig årlig og månedlig salg av de inkluderte behandlingene i denne studien(figur 5.3 -5.7). Det ble ikke utført tidsserieanalyse for disse, men ut ifra trendene kan en diskutere effekten av intervensionen på legemiddelsalget.

Andre hendelser i tidspunktet rundt intervensionen kan også påvirke legemiddelsalget. Dette er ikke tatt hensyn til i denne studien.
6.2 Drøfting av de deskriptive funnene

Det er ca. 20 000 nye brukere årlig av KOLS-legemidler i 2009-11. Insidensen av KOLS har økt i denne perioden i Norge som resten av verden\(^6\),\(^7\),\(^52\)-\(^54\). To andre studier fra nordiske land viser samme utvikling som i Norge\(^52\),\(^53\). En dansk studie fra 2007 har beregnet den årlige insidensen til 40 000 personer, og resultatet viser at både prevalensen og insidensen øker\(^53\). Funnene i den svenske studien viser samme utvikling \(^52\).

Det har vært mye fokus på tidlig diagnostisering for å redusere sykdomsutviklingen. Hvis flere pasienter blir diagnostisert tidligere i forløpet i dag sammenlignet med tidligere år, vil det gi økt insidens i yngre aldergrupper. I denne studien er det også funnet at insidensen for pasienter 40-49 år øker i 2011 sammenlignet med 2009(se tabell 5.3) som forventet ut fra argumentasjonen ovenfor.

Flere studier har vist at insidensen av KOLS øker med økende alder, og dette samsvarer med våre funn (se tabell 5.3). En norsk studie som har undersøkt sammenhengen mellom antall insidente tilfeller av KOLS og risikofaktorer viser også at insidensen er økende blant eldre og røykere\(^7\).

Alders og kjønsspesifikk insidens viser at insidensen blant kvinner øker. Antall brukere av KOLS-legemidler som er undersøkt i denne studien er høyere hos kvinner enn menn bortsett for Spiriva® (se figur 5.3-5.7). Dette kan være i tråd med økning i antall kvinnelige røykere siden 1940 og epidemiologiske rapport fra USA som viser at i år 2000 var dødeligheten på grunn av KOLS høyere blant kvinner enn menn i samme aldersgruppe\(^55\). Resultatet fra flere studier i Norge i perioden 1927-2007 viser at røyking blant kvinner øker fra 5 % til ca.35 % i perioden 1930-1975. Særlig sterk var økningen i 1965–75 \(^56\). En rekke andre årsaker vil også påvirke høy antall kvinner som får utlevert KOLS-legemidler, blant annet høyere levealder hos kvinnes enn menn\(^57\).
6.3 Drøfting av salgtrenden

og reduserer eksaserbasjoner\(^4, 64, 65\). Et Cochrane review\(^66\) sammenligner effekten av Spiriva\(^\text{®}\) med placebo og andre bronkodilatorer (Atrovent\(^\text{®}\) og Beta\(_2\)-agonister) ved stabil KOLS. Med hensyn til symptomer, lungefunksjon, eksaserbasjoner og sykehusinnleggelser viser hovedresultatene at Spiriva\(^\text{®}\) reduserer KOLS- relaterte forverringer og sykehusinnleggelser sammenlignet med placebo eller Atrovent\(^\text{®}\). Behandling med Spiriva\(^\text{®}\) forbedrer helselatert livskvalitet og symptomskår hos pasienter med moderat og alvorlig KOLS, og kan trolig redusere fall i FEV\(_1\). Andre studier\(^28, 59, 60\) viser at kombinasjon av Spiriva\(^\text{®}\) og Beta\(_2\)-agonister har et bedre effekt enn monoterapi. Aaron\(^28\) sammenligner effekten av kombinasjoner av Spiriva\(^\text{®}\) med placebo, Ventoline\(^\text{®}\) (Salbutamol) og Flutide\(^\text{®}\) (Flutikason) med hensyn til lungefunksjon, sykehusinnleggelser og eksaserbasjoner. Studien konkluderer med at kombinasjon av Ventoline\(^\text{®}\) og Flutide\(^\text{®}\) med Spiriva\(^\text{®}\) hadde ingen effekt på eksaserbasjoner men forbedret lungefunksjon og livskvaliteten.

Salget av Spiriva\(^\text{®}\) i Norge har en kraftig økning i perioden 2008-2011 (se figur 5.6 og 5.8). Både månedlig prevalens og DDD/100/døgn har økt for menn og kvinner siden 2008. Dette sammenfaller med endringen i refusjonsreglene. Antall menn som får utlevert Spiriva\(^\text{®}\) er høyere enn kvinner, i motsetning til andre inkluderte monoterapier i denne studien. DDD per forskrivning er også høyere for menn enn kvinner.

Mens DDD/1000/døgn og månedlig prevalens (figur 5.6 - 5.8) øker for Spiriva\(^\text{®}\), LABA/ICS og kombinasjonsbehandling, har LABA og SAMA en nedgang siden 2008.

Cazzola\(^1\) undersøkte endring i forskrivningsmønsteret til KOLS-legemidler i perioden 2006-2008 i Italia. Resultatet fra denne studien stemmer med funnet i vår studie. Foreskrivning av Spiriva\(^\text{®}\) øker mens foreskrivning av LABA og SAMA går ned.

DDD/1000/døgn for SAMA (Atrovent\(^\text{®}\)) har også fått en nedgang siden 2008 (se figur 5.5).

En metaanalyse sammenlignet effekten av ulike antikolinergikum og Beta\(_2\)-agonister\(^67\). Resultatet viser at Spiriva\(^\text{®}\) reduserer eksaserbasjoner og er mer kostnadseffektiv sammenlignet med Atrovent\(^\text{®}\). Bronkodilaterende effekten av Atrovent\(^\text{®}\) inntrenger i løpet av 15 minutter og varer opptil fire til seks timer\(^68\). Effekten av Spiriva\(^\text{®}\) varer derimot opptil 24 timer\(^26\). Spiriva\(^\text{®}\) doser dermed en gang daglig mens Atrovent\(^\text{®}\) må doseres flere ganger daglig. Ved å erstatte Atrovent\(^\text{®}\) med Spiriva\(^\text{®}\) vil pasienter oppleve lengre bronkodilaterende effekt enn med Atrovent\(^\text{®}\) med færre doseringer. Dette vil også forårsake bedre compliance hos mange pasienter\(^69\). Cramer konkluderer i sin studie at færre pasienter
som får Spiriva® slutter eller bytter behandling sammenlignet andre medikamenter\(^{(69)}\). Resultatet fra en randomisert studie viser at en gangs daglig dosering av 18mcg Spiriva® er mer effektiv enn Atrovent® 40mcg dosert fire ganger daglig. Spiriva® ga signifikant forbedring i FEV\(_1\) og FVC over 4 uker i denne studien\(^{(70)}\).

Forventet antall månedlige brukere av Spiriva® ut fra modellen er estimert til ca. 600 personer i 2011, mens observert antall brukere er over 1500 personer (se figur 5.9). Denne forskjellen er signifikant.

### 6.3.1 Sesongvariasjoner

Sesongvariasjoner er identiske for menn og kvinner med høyest salg i april og oktober (se figur 5.3 – 5.7). En vil forvente høy salg av legemidler i oktober kan skyldes vintersesongen som er vist til å forverre KOLS-symptomer både på grunn av innpusting av kald luft som forårsaker sammentrekning av luftrørene, og høy sannsynligheten for luftveisinfeksjoner \(^{(71, 72)}\). Økt salg i april kan skyldes uttak av legemidler for mer enn tre måneders forbruk på grunn av sommerferien. Dette vil gi høyere salg i denne perioden sammenlignet med andre tidsperioder.
Resultatet i denne studien dokumenterer at refusjonsenderinger påvirker salg og forskrivning av Spiriva®. Antall pasienter som utløser en resept hver måned er signifikant høyere enn hva man estimerer ut fra historiske data før endringen i refusjonsreglene. Behandlingsvarigheten, bytte mellom mulige terapier og det faktiske forbruket hos KOLS-pasienter er ikke undersøkt i denne studien. Dette bør absolutt følges opp, ettersom det ikke finnes noen studier som har undersøkt dette i Norge.

Tidsrekkeanalyse med HoltWinters metode egner seg til å undersøke effekt av en intervensjon, altså endringer i refusjonsvilkår i vår studie. DDD/1000/innbyggere tyder på at antall kvinner som får utlevert KOLS-legemidler er høyere enn menn, mens DDD per forskrivning er høyere hos menn enn kvinner. Ut fra materialet i denne studien kan vi ikke forklare årsakssammenhengen. For å undersøke en eventuell årsakssammenheng trengs en annen studiedesign.
7 Konklusjon

Denne studien viser at antall insidente brukere for KOLS-legemidler er økende for hvert år blant pasienter over 40 år i Norge i 2011. Insidensen er høyest hos eldre, særlig kvinner. Kvinner har flere utleveringer av KOLS-legemidler sammenlignet med menn.


DDD/1000/innbyggere er høyere hos kvinner enn menn, mens DDD per forskrivning er høyere hos menn.

8 Referanser

18. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years.
22. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Available from:
34. Symbicort og Seretide på blå resept. Available from:
35. Astma og KOLS ikke lenger samme sykdomspunkt
   Available from:
   http://www.naaf.no/Aktuelt/Nyhetsarkiv/Astma_og_KOLS_ikke_lenger_samme_sykdomspunkt/.


57. Fakta og helsestatistikk om levealder.


66. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.


