

Legemiddelforskrivning og uttak av medikamenter ved obstruktiv lungesykdom

**En kartlegging av forskrivninger fra allmennlege og uttak av legemidler fra
Reseptregisteret med data fra 8 utvalgte legesentre i Sør og Nord-Trøndelag fylke.**



Gro Marie Selstad

HEL-3950: Masteroppgave i folkehelsevitenskap

Våren 2009

Samfunnsmedisinske institutt

Det medisinske fakultet

Universitetet i Tromsø

Hovedveileder: Professor Hasse Melbye. Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø.

Biveileder: Forsker Tommy Haugan. Forebyggende helsearbeid, SINTEF Trondheim.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	5
Sammendrag.....	6
Definisjoner.....	8
1 Innledning.....	11
2 Obstruktive lungesykdommer.....	13
2.1 Fellesnevner for obstruktive lungesykdommer.....	13
2.1.1 Spirometri og Peak expiratory flow.....	13
2.1.2 Prevalens av KOLS.....	14
2.1.3 Årsaker til KOLS.....	15
2.1.4 Prevalens av astma.....	15
2.1.5 Årsaker til astma.....	16
2.1.6 Kostnader ved obstruktive lungesykdommer.....	17
2.1.7 Retningslinjer for diagnostisering og behandling av KOLS og astma.....	17
3 Medikamentell behandling av KOLS og astma.....	19
3.1 Behandling ved KOLS tar utgangspunkt i alvorlighetsgrad.....	19
3.1.1 Bronkodilatorer.....	20
3.1.2 Inhalasjonsglukokortikoider (kortikosteroider).....	20
3.1.3 Systemisk glukokortikoidbehandling.....	21
3.1.4 Teofyllin.....	22
3.1.5 Annen farmakologisk behandling.....	22
3.2 Medikamentell behandling av astma.....	23
3.2.1 Behandling etter grad av kontroll.....	23
3.2.2 Trappetrinnsregimet hos voksne og ungdom.....	24
3.2.3 Korttidsvirkende beta2-agonister (SABA).....	25
3.2.4 Langtidsvirkende beta2-agonister – kombinasjonsbehandling (LABA).....	25
3.2.5 Inhalasjonssteroider (IHS).....	26
3.2.6 Leukotrienreseptorantagonister.....	26
3.2.7 Perorale teofyllaminpreparater.....	27
3.2.8 Antikolinergika til inhalasjon.....	27
3.2.9 Natriumkromoglykat.....	27
4 Farmakoepidemiologi som forskningsområde.....	29
4.1 Reseptregisteret.....	29
4.1.1 Ulike metoder for å måle etterlevelse.....	30
5 Problemstilling.....	33
6 Materiale og metode.....	35
6.1 Tversnittstudier.....	35
6.1.1 Datainnsamling, registrering og populasjon.....	35
6.1.2 Bearbeiding av rådata i SPSS.....	38
6.1.3 Variabler som ble brukt i analysen:.....	42
6.2 Statistiske analyser.....	44
6.2.1 Etske betraktninger og personvern.....	44
7 Resultat.....	45
7.1 Demografiske forhold ved studien.....	45
7.1.1 Forskrivninger av medikamenter på blå resept.....	50
7.1.2 Uttak av medikamenter på blå resept.....	52

7.1.3	Uttak etter forskrivninger	55
8	Diskusjon.....	59
8.1	Metodologiske forhold ved bruk av reseptregisterdata og journaldata.....	59
8.1.1	Andre begrensninger ved metodene brukt i studien.....	60
8.1.2	Diagnose	60
8.1.3	Forskrivninger og uttak av medikamenter for obstruktive lungesykdommer	61
8.1.4	Hva sier resultatene om forekomst av astma og KOLS?.....	64
8.1.5	Etterlevelse målt ved uttak av medikamenter på blå resept	65
9	Konklusjon	67
10	Referanser	69

Forord

Denne studien er utført ved Det medisinske fakultet, institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø i perioden juli 2008 til juli 2009. Veiledere på oppgaven har vært Professor Hasse Melbye ved det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø, og forsker Tommy Haugan ved Avdeling for forebyggende helsearbeid i SINTEF, Trondheim.

Flere har fortjent en stor takk i forbindelse med min masteroppgave:

Takk til mamma, pappa og søster Kirsti for oppmuntrende og trøstende ord i en periode som har vært fylt med både glede, og til tider stor frustrasjon.

Takk Anne Lise, familiens revisor, for at du bestandig stilte opp da jeg hadde spørsmål av matematisk karakter.

Takk til mine to med-studentinner Annika og Trine for gode telefonsamtaler hvor erfaringer og støttende ord deltes gjennom 2 år av studietiden.

En stor takk til mine to veiledere som har gitt meg en fabelaktig opplevelse ved å veilede meg i min første forskningsoppgave. Dere har vært tålmodige og hjelpsomme. Gode forslag, tips, råd og innspill fra dere har bestandig blitt gitt med et smil og godt humør, dette har betydd mye for meg.

Trondheim, juli 2009

Gro Marie Selstad

Sammendrag

Bakgrunn

Legemiddelbehandling i dag har en viktig rolle i å forebygge og å redusere sykkelighet og dødelighet for pasienter med kronisk lungesykdom. I Norge har det de siste tiårene vært mindre oppmerksomhet rundt pasientenes etterlevelse av medisinske råd og behandlinger sammenlignet med mange andre land. Dårlig etterlevelse av medisinske råd og behandlinger kan gi negative konsekvenser for den enkeltes helseutfall ved at den kliniske behandlingen blir svekket. Studier har vist at kun halvparten av pasientene med ulike kroniske sykdommer følger sin langtidsbehandling som forordnet av lege, og at etterlevelsen av medikamentbruk har vært spesielt lav blant pasienter med obstruktiv lungesykdom. Det er derfor viktig, i et folkehelseperspektiv, å få kartlagt hvilke medikamenter det er som forskrives til pasienter med lungesykdom og i hvor stor grad disse hentes ut på apoteket.

Problemstilling

Følgende problemstillinger har jeg tatt for meg i denne oppgaven: 1) Hvilke typer medikamenter foreskrives blant allmennleger til pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, astma og dyspné? 2) I hvilken grad samsvarer det pasienter med lungesykdom henter ut på apotek med det som blir foreskrevet av allmennlege?

Metode

I denne tverrsnittstudien ble opplysninger om forskrivning av medikamenter fra allmennpraksis (journaldata) i år 2004 koblet på individnivå til data fra Reseptregisteret på uttak av reseptbelagte legemidler i perioden 2004 – 2005. SINTEF, ved Avdeling for forebyggende helsearbeid innhentet (gjennom sin konsesjon på behandling av personopplysninger og fritak fra taushetsplikten samt godkjenning fra REK) data fra elektroniske pasientjournaler hos pasienter med lungesykdom ved åtte legesentre i Trøndelagsfylkene i perioden 1995-2004. Med utgangspunkt i de offentlige godkjenninger søkte vi for denne mastergradoppgaven Folkehelseinstituttet om å få utlevert pseudonyme data med informasjon på de samme pasientene i ATC-gruppe R (Respirasjonsorganene) og H02 (Kortikosteroider til systemisk bruk).

Resultat

Både når det gjaldt forskrivninger og uttak var det foretatt flest av korttidsvirkende adrenergika og perorale beta2-agonister, kombinasjonspreparater, inhalasjonssteroider og perorale glukokortikoider. Uttaksmønsteret viser at kun et fåtall av 1 866 pasienter ikke tar ut sine foreskrevne resepter fra lege. Hele 48,6 % av pasientene med diagnosen KOLS og 21 % av pasientene med astmadiagnose i utvalget hadde i 2004-05 fått utlevert perorale glukokortikoider. Det ble også observert en liten tendens til økt bruk av diagnosen KOLS og tungpust og en nedgang i diagnosen astma.

Konklusjon

Resultatene i denne studien viser at pasientene i stor grad hentet ut sine foreskrevne medikamenter på blåresept i tidsrommet 2004-2005, under de gitte forutsetninger i studien. Tallene både fra uttak av perorale glukokortikoider og antikolinergika kan tyde på at KOLS pasienter har betydelig kontakt med andrelinjetjenesten når det gjelder medikamentell behandling av sin lungesykdom. Et lavere uttak av inhalasjonssteroider i løpet av 2004-05 i forhold til forskrivninger i 2004 kan tyde på man gikk over fra inhalasjonssteroider til kombinasjonspreparater i tidsperioden. Beregninger ved å se på uttak av resepter på perorale glukokortikoider viste at nærmere 49 % pasientene med en KOLS-diagnose og 21 % av pasientene med astmadiagnose hadde en alvorlig KOLS/astma sykdom.

Definisjoner

World Health Organization's definisjon av adherence: " *the extent to which a person's behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider* " [1].

Compliance:

"Compliance may be defined as the extent to which a person's behaviour coincides with medical advice" (I hvilken grad pasientens atferd sammenfaller med medisinske råd) [2].

Begrepene adherence og compliance brukes og defineres forskjellig i litteraturen, selv om skillet mellom disse termene kan virke noe uklart. En faktor for å skille disse begrepene er at i begrepet adherence ligger et mer pasientsentrert perspektiv i motsetning til den mer "forskriver-sentrerte" implikasjonen av begrepet compliance. Men uansett hvilket av de to begrepene man ønsker å benytte er det fundamentale fenomenet man ønsker å undersøke det samme [3]. Ut i fra begrepene over vil non-compliance og lav adherence bety at pasientene ikke alltid følger sin foreskrevne behandling som forordnet av lege [4]. Ut ifra at jeg ikke finner noen god norsk definisjon på disse begrepene vil jeg bruke det norske ordet av compliance og adherence som oversettes med etterlevelse, jeg vil ikke gå inn å skille mellom adherence og compliance som to forskjellige begrep/termer [5].

Definisjon av KOLS

Fra GOLD Science Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD).

"Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severity in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases" [6].

Definisjon av astma

Fra GINA Science Committe. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (GINA).

“Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation is associated with airway hyperresponsiveness that leads to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, particularly at night or in the early morning. These episodes are usually associated with widespread, but variable, airflow obstruction within the lung that is often reversible either spontaneously or with treatment” [7].

1 Innledning

I Norge mangler det forskning og dokumentasjon på i hvilken grad pasienter med kroniske lidelser, som kronisk obstruktiv lungesykdom og langtidsmedisinering ved astma, følger de medikamentelle forordninger som foreskrevet fra lege. Studier gjennomført i Sverige viser at etterlevelsen (for å følge foreskrevet behandling, målt ved uttak av resepter) for medikamenter ved all langtidsbehandling ligger på 57 %, og lavest var etterlevelsen for bruk av medikamenter ved obstruktiv lungesykdom på respektive 34 % (ATC- 303B) og 43 % (ATC- 303A) [8]. Dårlig etterlevelse kan gi seg utslag i både over- og underforbruk, og lede til mislykket terapi/behandling med unødvendig lidelse og forverrelse av sykdom som følge av dette. I en publisering utgitt av Verdens Helseorganisasjon (WHO) i 2003, ”Adherence to long-term therapies. Evidence for action” anslår man at kun halvparten av pasientene med ulike kroniske sykdommer følger sin langtidsbehandling som forordnet av lege, og at svekket adherence/etterlevelse øker i takt med at byrden av kroniske sykdommer øker verden over. I forhold til astma og svekket/lav etterlevelse viser forskning at det er store forskjeller mellom de ulike land. Ikke-etterlevelse (non-adherence) ratene blant pasienter med astma varierer fra 30 % til 70 % mellom ulike land, og etterlevelses /adherence raten for å regelmessig ta sine vedlikeholds medikamenter kan være så lav som 28 % i den vestlige verden. Etterlevelsen er spesielt lav blant barn og unge voksne med astma, hos unge voksne kan etterlevelse til foreskrevet astma medikamenter være så lav som 30 % i allmennpraksis[1]. Pasientene følger altså ikke alltid legemiddelordinasjonene slik at effektiv og god behandling kan oppnås og vedlikeholdes, men bruker legemidler ut i fra deres eget syn på behandlingen. Dette er et velkjent problem, men forskning på dette området i Norge er fortsatt svært mangelfullt på dette området. Legemidler er den vanligste medisinske behandlingsformen i den industrialiserte verden, og bruk av legemidler i befolkningen er økende. En viktig målsetning for norsk legemiddelpolitikk er rasjonell legemiddelbruk, kunnskap om hvilke legemidler det er som brukes er en forutsetning for å kunne arbeide med å optimalisere legemiddelbruken i befolkningen [9]. I et folkehelseperspektiv er det viktig å få kartlagt både forskrivninger og uttak av medikamenter for lungesykdom. Legemiddelbehandling spiller en viktig rolle i å forebygge og å redusere sykkelighet og dødelighet for pasienter med kronisk lungesykdom. Det er derfor viktig å få styrket det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget om hvordan legemidler brukes i befolkningen, og hvilke konsekvenser bruken har for helsetilstanden i befolkningen. I denne mastergradsoppgaven har jeg

studert bruken av legemidler blant en utvalgt pasientgruppe i Sør- og Nord-Trøndelag. Ved bruk av data fra allmennpraksis lenket til Reseptregisteret har jeg undersøkt forskrivningspraksis og diagnosebruk hos pasienter med obstruktive lungesykdommer, samt sett hvilke uttak pasientene gjør i henhold til legenes forskrivning, i de to respektive fylkene.

2 Obstruktive lungesykdommer

2.1 Fellesnevner for obstruktive lungesykdommer

Fellesnevner for obstruktive lungesykdommer er økt luftveismotstand. Årsaken er en eller flere av følgende faktorer:

- 1 bronkokonstriksjon
- 2 økt slimsekresjon/sekretstagnasjon
- 3 ødem og opphopning av betennelsesceller i bronkialveggen
- 4 remodellering og arrforandringer i små luftveier
- 5 dynamisk luftveiskompresjon

Faktor 1 – 3 forårsaker reversibel luftveisobstruksjon, faktor 4 – 5 irreversibel. I praktisk medisin drar man nytte av en klassifikasjon av obstruktiv lungesykdommer basert på graden av reversibilitet. Hvor hovedsakelig reversibel økt luftveismotstand (faktor 1-3) blir diagnostisert som astma, og irreversibel økt luftveismotstand (faktor 4-5) blir hovedsakelig diagnostisert som KOLS (deriblant kronisk astma, kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem) [10]. For å bekrefte kronisk økt luftveismotstand kreves spirometri (reversibilitetstesting) der $FEV_1/FVC < 0,7$ selv etter inhalasjon av bronkodilatator [6].

2.1.1 Spirometri og Peak expiratory flow

Ved spirometri måler man hvor effektivt og raskt lungene kan fylles og tømmes. Spirometri gir mulighet til å vurdere alvorlighetsgraden av sykdommen og gir dermed veiledning til behandlingsstrategi i henhold til retningslinjene. Resultatene vises ved volum-tid kurver eller flow-volum kurver.

- **FVC** (Forsert Vitalkapasitet): Den maksimale mengde luft som man klarer å blåse ut når man har fylt lungene maksimalt og presser alt ut.
- **FEV₁** (Forsert ekspirasjonsvolum på et sekund): Det volumet man puster ut i løpet av det første sekundet ved en maksimal ekspirasjon etter en maksimal inspirasjon.
- **FEV₁/FVC** (FEV₁ prosenten eller FEV₁/FVC ratio):
FEV₁ uttrykt i prosent av FVC gir et mål på hvor raskt lungene kan tømmes.
FEV₁/FVC x 100 ratioen hos friske voksne ligger oftest mellom 70 % og 85 %. Ved riktig

utført spirometri indikerer en verdi under 70 % obstruksjon i luftveiene, og dermed mulig KOLS [11].

I Norge etter 1.7.2007 kreves dokumentasjon basert på spirometri av diagnose for refusjon av medisiner etter § 9-44 (astma) og § 9-45 (kols) for alle over åtte år [12]. En peak expiratory flow (PEF)-måler er et bærbart, håndholdt apparat som måler topphastigheten på luften pasienten puster ut (liter per minutt). Måling av PEF er viktig i den daglige kontrollen av astma, og i likhet med FEV₁ gjenspeiler PEF motstanden i luftveiene. Døgnvariasjoner i PEF > 15 % (og > 60 l/min) i mer enn to av syv dager indikerer astma. Er problemstillingen KOLS eller astma, vil reversibilitetstesting kunne gi svaret [10].

2.1.2 Prevalens av KOLS

I følge de siste globale estimatene fra WHO i 2007 har 210 millioner mennesker KOLS og 3 millioner mennesker døde av KOLS i 2005, og er nå den fjerde hyppigste dødsårsaken i verden i dag. WHO anslår at KOLS vil være den tredje hyppigste dødsårsaken i verden innen 2030 [13]. Fordi det ikke finnes noe komplett register over personer med KOLS, kan ikke antallet personer med KOLS fastslås presist. Men forekomsten er økende, og særlig blant kvinner [14]. En befolkningsundersøkelse fra Hordaland i 1996-97 viser at om lag sju prosent, eller om lag en av 14 nordmenn i alderen 26-82 år har KOLS [15]. Hvis vi *antar* at forekomsten er den samme i resten av landet, innebærer det at om lag 200 000 voksne personer har KOLS.

Hordalandsundersøkelsen viser at mer enn ni av ti med KOLS har mild eller moderat form. Dette tilsier at av de 200 000 som en antar har KOLS i Norge i dag, vil snaut 20 000 ha alvorlig sykdom. Det innebærer at FEV₁ er under 50 prosent av det som forventes for alderen. Menn er fortsatt rammet hyppigere enn kvinner, men dette bildet er under forandring. I USA er KOLS likt fordelt mellom kjønnene [6]. I følge Statens arbeidsmiljøinstitutt kan *flere* enn 300 000 nordmenn ha utviklet sykdommen, og man antar at bare 30 prosent av de som har KOLS i Norge har fått diagnose [16].

2.1.3 Årsaker til KOLS

Hovedårsaken for å utvikle KOLS er røyking, men også arbeidsmiljø og arvelige egenskaper kan ha betydning for utviklingen av KOLS [14]. Røyking kan forklare to av tre tilfeller, og risikoen øker med økende tobakksforbruk og antall røykeår. Sammenlignet med ikke-røykere har røykere i gjennomsnitt fire ganger større risiko og eks-røykere (tidligere røykere) nærmere fire ganger økt risiko for KOLS. Personer som har røykt 20 sigaretter daglig i 20 år har seks ganger høyere risiko for KOLS enn personer som ikke har røykt [17]. Luftforurensing i arbeidsmiljøet eller utendørs kan også føre til KOLS. Personer som arbeider i et miljø med bl.a. kvartsstøv og metallholdige gasser, eller som arbeider i gruver og tunneler, har økt risiko for sykdommen. Det er mulig at fysisk inaktivitet og kostholds faktorer også kan påvirke risikoen, men her har vi manglende kunnskap [18]. Også interaksjoner mellom miljøfaktorer (som røyk/luftforurensning) og vertsfaktorer (genetikk, tidlig lungevekst, etnisitet, kjønn) bestemmer risikoen for å utvikle KOLS [19].

2.1.4 Prevalens av astma

I følge WHO estimerer lider 300 millioner mennesker av astma og 225 000 mennesker døde av astma i 2005. Astma er den mest vanlige kroniske sykdommen blant barn, og er ikke bare et folkehelseproblem for mennesker i høyinntektsland, men forekommer i alle land. Over 80 % av alle dødsfall på grunn av astma forekommer i lav og lav/middel inntektsland. Således som KOLS er også astma en underdiagnostisert og underbehandlet sykdom som skaper en betydelig sykdomsbyrde til det enkelte individ som lider av astma, noe som igjen kan berøre hele familien og kan føre til et begrenset aktivitetsnivå gjennom et helt liv [20]. På tross av flere hundre rapporter om prevalens av astma i forskjellige populasjoner er mangelen på presise sammenligninger av rapporterte prevalenser fra forskjellige deler av verden problematisk. Dette på grunn av en mangel på presise og universell akseptert definisjon av astma. I følge Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) har man likevel prøvd å basere seg på de standardiserte metodene for å måle prevalensen av astma og ”tung pust” hos barn og voksne, og det ser ut til at prevalensen av astma strekker seg fra 1 % til 18 % av populasjonene i de ulike land [7]. Forekomsten av astma måles som regel gjennom spørreundersøkelser, og flere befolkningsstudier viser en økning i forekomst av astma. I følge en undersøkelse fra Oslo av

voksne i alderen 15 til 70 år foretatt i 1972 og igjen i 1998 – 1999 (to kryss-seksjonelle studier) viste at prevalensen av å ha en diagnostisert astma økte fra 3 % til 9 %, og prevalensen av tung pust økte fra 17 % til 25 % fra 1972 til 1998/99. I denne studien var astmaforekomsten høyere hos kvinner (10 %) enn hos menn (7 %) i 1998-99 [21]. I småbarnsalderen er astma og astmalignende plager hyppigere hos gutter enn hos jenter, men denne fordelingen mellom kjønnene endrer seg til det motsatte i tenårene [22]. Det har vært en spesielt stor økning i flere industrialiserte land de siste 50 årene, og risikoen for å få astma har økt to ganger for personer født i 1966 i forhold til 1946 [23]. I Norge har cirka 10-12 % (livstidsprevalens) av skolebarna astma [24]. Nyere studier fortsetter å vise en økning her til lands, med en livstidsforekomst på hele 20 % med periodeforekomst på ("current asthma") hos 11 % [22].

2.1.5 Årsaker til astma

Hittil har man ikke greid å finne en enkelt årsak til astma. Bak denne sykdomsutviklingen ser det ut til å ligge en blanding av faktorer som kan være disponerende, kausale eller medvirkende. Hos personer som allerede har utviklet astma, er det en rekke miljøfaktorer som kan forverre tilstanden og utløse anfall. Atopi er den mest utbredte disponerende faktor. Med atopi menes en medfødt tendens til å produsere IgE- antistoffer mot vanlige allergener i omgivelsene, oftest midd i husstøv, dyreproteiner eller sopp. Med kausale faktorer menes slike som starter utviklingen av astma hos et allerede disponert individ. Medvirkende faktorer som røyking eller eksponering for passiv røyking, luftforurensning, dårlig inneklimate samt visse virus eller parasittinfeksjoner øker sannsynligheten for at astma skal utvikle seg, men kan alene neppe forårsake sykdommen. I tillegg finnes mange triggerfaktorer som er kjent for å utfordre den bronkiale hyperreaktiviteten (økt følsomhet i bronkiene) og utløse akutt inflammasjon og forverring av astma via en slags nøkkeeffekt (stimulering av visse celletyper). Typiske triggerfaktorer er blant annet allergisk eksposisjon, luftveisinfeksjoner (spesielt virus), klimatiske forhold, fysisk anstrengelse, uspesifikke luftveisirritanter (røyk, eksos, stekeos, damp mfl.), hormonelle faktorer (graviditet), enkelte medikamenter, tilsetningsstoffer i mat, stress og psykisk belastning. Triggerfaktorenes evne til å utløse anfall varierer fra individ til individ og over tid, og graden av bronkial hyperreaktivitet avgjør hvor lett man reagerer på triggerfaktorene [25].

2.1.6 Kostnader ved obstruktive lungesykdommer

KOLS er den hyppigste årsak til sykehusinnleggelse blant voksne på grunn av sykdommer i respirasjonsorganene, med ca. 360 innleggelser per år per 100 000 innbyggere i Norge. Akutte forverringer medfører omtrent 50 % av de direkte kostnadene ved KOLS [14]. I Sverige er det beregnet at totale kostnader pga. KOLS er om lag 9 milliarder SEK i året, fordelt på 42 % direkte og 58 % indirekte kostnader. Etter slike beregninger utgjorde personer med moderat og alvorlig sykdom henholdsvis 13 % og 4 % av alle KOLS-rammede, men sto for henholdsvis 41 % og 30 % av totalkostnadene [26]. Når man ser på diagnoselistens ”15 på topp” her i Norge, når det gjelder innleggelser i somatiske sykehus rangert etter diagnosegruppens samlede beregnede kostnader i sykehus. Finner vi i 1995 på 10. plass, Kronisk obstruktive lungesykdommer (astma o.l.) med 8 136 antall innleggelser (år 1995), og beregnede kostnader for denne diagnosegruppen er på 191 millioner (i 1995). Kostnader per diagnosegruppe var beregnet ut fra normalopphold i hver diagnose-relaterte gruppe (DRG-gruppe). Kostnader forbundet med langtidsliggedager er utelatt, og diagnosegruppene inkluderer heller ikke bidiagnoser eller andre komplikasjoner [27]. I 1994 var de totale sykehuskostnadene for rundt 5500 innleggelser med hoveddiagnosen KOLS i Norge beregnet til ca. 285 mill. kr. Registrert sykefravær på grunn av KOLS var i samme år omtrent 66 000 dager, med beregnet kostnader på 38 mill. kr [10]. Man har beregnet at kostnadene av astma omfatter flere milliarder kroner, eller cirka 1 % av de totale kostnadene for samtlige sykdommer, i både Sverige og Norge. Valg av ulike legemidler kan endre kostnadene betydelig. Kostnadene for bruk av astmamidler har økt kraftig, i likhet med behandlingskostnadene for astma i helsevesenet. Samtidig har antall sykehusdøgn for astma blitt redusert. Økningen i kostnadene for legemidler og behandlingen overgår de reduserte kostnadene for sykehusinnleggelse, selv om man tar hensyn til økningen i prevalensen av astma [28].

2.1.7 Retningslinjer for diagnostisering og behandling av KOLS og astma

Her i Norge skal man forholde seg til de internasjonale retningslinjer for behandling av KOLS utarbeidet av Global Initiative for Obstructive Lung Disease [6,29], og i forhold til astma skal man følge de internasjonale retningslinjer utarbeidet av The Global Initiative for Asthma [7]. Undersøkelser viser at det er store variasjoner i Norge og mellom de Nordiske landene i hvilken grad både allmennpraktikere og sykehus velger å følge disse retningslinjene. Dette gjelder både

medikamentell behandling og bruk av spirometri for diagnostisering av pasienter med lungesykdom. Det kan se ut til at retningslinjene blir fulgt i større grad for de med alvorlig obstruktiv lungesykdom, enn de med moderat eller mild lungesykdom [30]. I en studie fra 2008, hvor man ønsket å undersøke utviklingen i diagnosebruk og behandling av KOLS og astma, fant man en markant økning i antallet pasienter som har fått diagnosen KOLS fra perioden 1995-2004. Andelen pasienter med KOLS som fikk utført spirometri økte fra 24 % i 1995-96 til 41 % i 2003-04. Man mener at den økte bruken av diagnosen KOLS tyder på forbedret diagnostikk av obstruktive lungesykdommer, trolig knyttet til økt spirometribruk [31]. I en undersøkelse blant leger i Hordaland fra 1998 var legene svært samstemte i sin behandling av astma, og behandlingen de gav var også godt i samsvar med gjeldende anbefalinger. 88 % hadde lokalbehandling med beta-agonist og/eller lokalbehandling med steroider som førstevalg. Variasjonen var betydelig større ved behandling av pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, og retningslinjene ble i mindre grad fulgt. I forhold til rådende oppfatning innen lungemedisin var det et underforbruk av lokalbehandling med antikolinergikum og et overforbruk av lokalbehandling med steroider [32]. Når det gjelder vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom skal man velge legemiddelgruppe ut fra sykdommens alvorlighetsgrad. I et retrospektivt journalsøk blant pasienter diagnostisert med kronisk obstruktiv lungesykdom har man kartlagt omfanget av legemiddelgrupper som forskrives til vedlikeholdsbehandling. Man undersøkte samsvaret mellom legemiddelgrupper og behandlingsretningslinjer anerkjent i Norge (Glukokortikoider, langtidsvirkende adrenergika, antikolinergika og kortidsvirkende adrenergika er hyppigst bruk i vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom). Resultatene fra denne studien tydet på at glukokortikoider og langtidsvirkende adrenergika brukes hyppigere som vedlikeholdsbehandling enn antikolinergika og kortidsvirkende adrenergika, forskrivning av glukokortikoider og langtidsvirkende adrenergika ble ikke påvirket av sykdommens alvorlighetsgrad. Ut fra resultatene kan det være et overforbruk av glukokortikoider, noe som ikke er i samsvar med behandlingsretningslinjene [33].

3 Medikamentell behandling av KOLS og astma

3.1 Behandling ved KOLS tar utgangspunkt i alvorlighetsgrad

Farmakologisk behandling ved stabil KOLS påvirker i liten grad tap av lungefunksjon og dødelighet, men kan bedre eller minske symptomene, redusere antall og alvorlighetsgrad av akutte forverrelser, bedre den generelle helsetilstanden og bedre toleransen ved anstrengelse [10]. Ifølge internasjonale retningslinjer relatert til alvorlighetsgrad anbefales et opptrappingsregime der økende alvorlighet tilsier tillegg av nye behandlingsmoduler. Behandling av KOLS tar utgangspunkt i spirometriske målinger hvor sykdommen graderes i fire stadier hvor alle har en $FEV_1/FVC < 70\%$ etter forutgående bronkodilatasjon [6].

Stadium 1: Mild KOLS	Definisjon: $FEV_1/FVC < 70\%$ og $FEV_1 \Rightarrow 80\%$ av beregnet.	Behandling: Redusere risikofaktorer; influensavaksine. Legg til korttidsvirkende beta2-agonister eller antikolinergika ved behov.
Stadium II: Moderat KOLS	Definisjon: $FEV_1/FVC < 70\%$ og FEV_1 er 50-80% av forventet.	Behandling: Som ved stadium 1, men legg eventuelt til regelmessig behandling med en eller flere langtidsvirkende bronkodilatorer. Tilby rehabilitering.
Stadium III: Alvorlig KOLS	Definisjon: $FEV_1/FVC < 70\%$ og FEV_1 er 30-50% av forventet.	Behandling: Som ved mild og moderat KOLS, men legg til inhalasjonsteroider ved gjentatte eksaserbasjoner. Gis som kombinasjonspreparater med langtidsvirkende beta2-agonist.
Stadium IV: Svært alvorlig KOLS	Definisjon: $FEV_1/FVC < 70\%$ og FEV_1 er $< 30\%$ av forventet eller FEV_1 er $< 50\%$ av forventet samtidig med kronisk respirasjonssvikt.	Behandling: Som ved forutgående stadier, samt langtids oksygenbehandling ved kronisk respirasjonssvikt. Vurder kirurgisk behandling

[19].

Behandling trappes gradvis opp avhengig av alvorlighetsgrad og respons. En individuell og trinnvis behandlingsplan må baseres på bakgrunn av stadium, hyppighet av forverrelser, lungesvikt, komorbiditet og den generelle helsetilstand [34]. Vedlikeholdsbehandling for KOLS opprettholdes deretter over lengre tid, og det er sjeldent rom for nedtrapping annet enn ved alvorlige bivirkninger ettersom tilstanden er kronisk progredierende. Behandling ved

exacerbasjon må skilles fra vedlikeholdsbehandling i stabil fase, da forverring skyldes akutt inflammasjon som responderer bedre på steroider enn den lavgradige inflammasjonen som utvikler KOLS [10].

3.1.1 Bronkodilatorer

Bronkodilatorer utvider luftveiene ved å påvirke tonus i glatt muskulatur. Dette gjør at lungene tømmes lettere og arbeidskapasiteten øker [10]. Alle typer bronkodilatorer er vist å øke fysisk kapasitet hos pasienter med KOLS uten nødvendigvis å føre til signifikante forandringer av FEV₁ [19]. Bronkodilatorer gis ved behov ved intermitterende symptomer eller ved forverrelser, eller gis i fast daglig dosering for å minske eller hindre persisterende symptomer. Valget av behandling mellom beta2-agonister, antikolinergika, teofyllin (depot pr.os) eller kombinasjon av disse er avhengig av effekten på hver enkelt pasient i form av både grad av symptomdemping og bivirkninger. Monoterapi med langtidsvirkende B2-agonister synes å være en trygg behandling. Men kombinasjoner med bronkodilatorer med andre virkemåter og annen virketid, kan øke grad av bronkodilasjon med samme eller mindre bivirkninger. For eksempel kan kortvirkende B2-agonist kombinert med antikolinergikum føre til bedre og lengre varende bedring av FEV₁ enn hvert av preparatene alene [19]. Tiotropium (Spiriva) eventuelt som tillegg til langtidsvirkende B2-agonist og inhalasjonsteroider kan føre til bedring av livskvalitet og reduksjon av antall eksaserbasjoner, men ikke til redusert fall av FEV₁ [35]. Økning av dose av B2-stimulator eller antikolinergikum synes å føre til subjektiv bedring under akutte forverring, men det er ikke vist at dette er nyttig ved stabil sykdom [19]. Inhalerte antikolinergika ser ikke ut til å øke risiko for hjerteinfarkt og kardiovaskulær død. Og både kombinasjonspreparatet Salmeterol/Flutikason (Seretide) og Tiotropium (Spiriva) kan ha en innvirkning på en reduksjon i antall sykehusinnleggelser forårsaket av KOLS [36].

3.1.2 Inhalasjonsglukokortikoider (kortikosteroider)

Inhalasjonssteroider er indisert hos pasienter som har vist symptomatisk og dokumentert bedring ved spirometri etter behandling med inhalasjonsglukokortikoider eller FEV₁ < 50 % av forventet og stadig akutte forverring (2 eller flere pr år) som krever antibiotika eller perorale glukokortikoider [10]. Regelmessig behandling med inhalasjonssteroider påvirker ikke reduksjonen av FEV₁ over tid hos pasienter med stabil KOLS, men har vist å redusere antall

eksaserbasjoner hos pasienter med alvorlig eller svært alvorlig KOLS som har gjentatte eksaserbasjoner. Inhalasjonssteroider kombinert med langtidsvirkende B2-agonist er mer effektivt enn det enkelte legemiddel når det gjelder å forebygge eksaserbasjoner og å bedre helsesituasjonen. Kombinasjonsbehandling kan øke sannsynligheten for lungebetennelse, og det er heller ikke vist signifikant effekt på mortalitet eller redusert dødelighet bland KOLS pasienter [19]. Kortikosteroider har en vesentlig mindre effekt ved stabil KOLS enn ved astma. I motsetning til ved astma, der inhalasjonssteroider påvirker prognosen, er det ikke vist at inhalasjonssteroider begrenser reduksjonen i lungefunksjonen hos KOLS pasienter. Gjeldende internasjonale retningslinjer anbefaler derfor regelmessig bruk av inhalasjonskortikosteroider kun ved alvorlig/svært alvorlig symptomgivende KOLS. Da kombinasjon av inhalasjonsglukokortikoider og langtidsvirkende beta2-reseptoragonister i en samlet dose har større effekt enn de individuelle komponenter hver for seg, har legemiddelverket tatt høyde for dette og refunderer inhalasjonssteroider kun i kombinasjonsinhalator med langtidsvirkende beta2-agonist ved alvorlig KOLS [10].

3.1.3 Systemisk glukokortikoidbehandling

Systemisk glukokortikoidbehandling kan kun overveies når andre legemidler ikke lindrer symptomene slik at pasientene kan fungere i arbeidsliv og sosialt. Kritisk, men adekvat bruk av perorale glukokortikoider kan hindre livstruende eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse. Langtidsbehandling alene med perorale steroider bør unngås ettersom positive effekter ikke er påvist, og man vet at kortikosteroider kan ha bivirkninger som redusert bentetthet og økt risiko for brudd hos en pasientgruppe som allerede har stor risiko for beinskjørhet på grunn av røyking og inaktivitet [37]. Men ved akutt eksaserbasjoner av KOLS er en kortvarig kur med perorale steroider klart indisert [10].

3.1.4 Teofyllin

Teofyllin reduserer eksaserbasjoner hos pasienter med KOLS, men bedrer ikke lungekapasiteten. Høy dose med teofyllin er effektiv bronkodilatator, men på grunn av fare for toksisitet foretrekkes andre typer bronkodilatatorer, og gjerne i inhalasjonsform. Teofylliner brukes derfor lite, men kan være aktuelt å prøve ut hos noen KOLS pasienter. De har et smalt terapeutisk vindu og interaksjoner (for eksempel med erytromycin) gjør at en bør være forsiktig med bruk av disse. Det er liten avstand mellom terapeutiske og toksiske konsentrasjoner, og en mulig vedlikeholdsterapi bør styres av måling av plasmakonsentrasjon [19]. Det er vanligvis ingen grunn til å gi teofyllin som tillegg til adrenerge beta2-reseptoragonister og glukokortikoider [34].

3.1.5 Annen farmakologisk behandling

Ved annen farmakologisk behandling kan influensavaksine ved KOLS halvere risikoen for alvorlig sykdom og død i forbindelse med influensainfeksjon. I tillegg anbefales pneumokokkvaksine til alle med alvorlig hjerte-eller lungesykdom på grunn av en økt forekomst av alvorlige infeksjoner [10]. Antioxidanter, og da spesielt N-acetylcystein har blitt rapportert i mindre studier å redusere frekvensen av eksaserbasjoner. Men i en større randomisert kontrollert studie fant man ingen effekt av N-acetylcystein på frekvensen av eksaserbasjoner, unntatt hos pasienter som ikke ble behandlet med inhalasjonsglukokortikoider [6]. Forstøvet og inhalert har N-acetylcystein gode slimløsende egenskaper, men kan virke lokalirriterende og fremkalle obstruksjon. Behandlingen er heller ikke refusjonsberettiget ved KOLS og blir derfor dyr for pasienten. Annen slimløsende behandling anbefales ikke [10]. Hosterefleks er en viktig beskyttende mekanisme, og hostedempende medisiner anbefales ikke ved KOLS. Nitroglycerin inhalasjonspreparater kan forverre gass-utvekslingen i alveolene, og er derfor kontraindisert ved KOLS. Leukotrien-antagonister er ikke tilstrekkelig undersøkt ved KOLS og anbefales derfor ikke [19].

3.2 Medikamentell behandling av astma

3.2.1 Behandling etter grad av kontroll

Behandlingsmålet ved medikamentell vedlikeholdsbehandling av astma er fravær av daglige symptomer og redusere risikoen for akutt alvorlig forverrelse, tilstrebe normal eller best mulig lungefunksjon (døgnvariasjoner i PEF under 20 % og PEF over 85 % av normalverdi eller beste oppnåelige verdi) og ingen begrensning av daglige aktiviteter og minimale bivirkninger av legemidler [34,7]. Før delte man sykdommen inn etter alvorlighetsgrad basert på symptomer og lungefunksjon før behandling (intermitterende, mild, moderat eller alvorlig persisterende) [34]. I de siste internasjonale retningslinjer fra GINA anbefaler man en inndeling etter grad av kontroll.

Kontrollert astma Omfatter alle av følgende kriterier; symptomer på dagtid 2 ganger per uke eller mindre. Ingen nattlige symptomer, ikke innskrenket aktivitetsnivå, behov for anfallsbehandling maksimalt 2 ganger per uke og normal spirometri.

Delvis kontrollert astma En av følgende kriterier; symptomer på dagtid mer enn 2 ganger per uke. Nattlige symptomer og innskrenket aktivitetsnivå. Behov for anfallsbehandling mer enn 2 ganger per uke og PEF eller FEV₁ < 80 % av forventet verdi.

Ukontrollert astma 3 eller flere av kriteriene for delvis kontrollert astma skal være oppfylt. [38,7].

3.2.2 Trappetrinnsregimet hos voksne og ungdom

Behandling av astma følger et trappetrinnsregime. Dette innebærer at man starter på trinn 1, og dersom behandling på trinn 1 ikke er tilstrekkelig til å få sykdommen under kontroll, flytter man over til trinn 2 eller trinn 3 og så videre. Tanken er å finne fram til den minste dosen som er effektiv, slik at pasienten får god symptombehandling og minst mulig bivirkninger.

Trinn1	Behandling og forebygging av sporadisk astma, symptomer 2 eller færre ganger hver uke.	beta2-agonist i pulverform, eller aerosol: Dersom korttidssvirkende beta2-agonist gir plagsomme bivirkninger, er antikolinergikum et alternativ. Beta2-agonist gis forebyggende ved anstrengelse eller annen kjent utløsende faktor. Kromoglikat: Kan være alternativ som forebyggende behandling.
Trinn2	Behandling av kontinuerlig besvær eller symptomer mer enn to ganger hver uke.	- Inhalasjonssteroider i lav eller middels høy dose - Beta2-agonist i tillegg ved behov - Steroider: Start med middels stor dose steroider, reduser til minste effektive vedlikeholdsdose ved symptomfrihet. Øk dosen ved eksaserbasjoner. Ved luftveisinfeksjon anbefales doblet vedlikeholdsdose i 1-2 uker. Kromoglikat: Kan være et alternativ til steroider i lav dose, men virkning kommer først etter 3-4 uker.
Trinn3	har 2 behandlingsalternativer.	<i>Alternativ 1:</i> Inhalasjonssteroider i middels dose med tillegg av fastdosering av langtidsvirkende beta ₂ -agonist Steroider + Salmeterol eller formoterol. Eventuelt kombinasjonspreparater salmeterol/flutikason, eller budesonid/formoterol. <i>Alternativ 2:</i> -Inhalasjonssteroider i høy dose. -Korttidssvirkende beta ₂ -agonist ved behov til begge alternativer -Leukotrien-antagonister Er aktuelle som supplement Kortikosteroid klart bedre enn leukotrienantagonist som tillegg til beta ₂ -agonist

Trinn4	Høydose inhalasjonssteroider. Langtidsvirkende beta ₂ -agonist i inhalasjonsform, korttidsvirkende beta ₂ -agonist ved behov.
Trinn5 har 3 behandlingsalternativer.	<p><i>Alternativ 1:</i> Vedlikeholdsbehandling med perorale glukokortikoider som tillegg til trinn 4, dosen holdes så lav som mulig</p> <p><i>Alternativ 2:</i> Tillegg av perorale beta₂-agonister Eks. Ventolin depot tbl</p> <p><i>Alternativ 3:</i> Lav-dose teofyllin peroralt i fast dosering.</p>

[38].

3.2.3 Korttidsvirkende beta2-agonister (SABA)

Korttidsvirkende adrenerge beta2-agonister har bare symptomatisk effekt og skal bare brukes ved behov. Ved behandlingstrinn 1 og kontrollert astma gis korttidsvirkende adrenerge beta2-reseptoragonist gitt etter behov ved lettere bronkial astma med sporadisk hoste og/eller piping i brystet, men uten nattplager. Ved besværlig bivirkninger som for eksempel tremor på grunn av høy dose kan annen beta2-reseptoragonist eller ipratropium forsøkes. Hvis tre eller færre slike inhalasjoner per uke er tilstrekkelig til å holde pasienten symptomfri, er behandlingen dekkende. Korttidsvirkende beta2-agonist er også det viktigste anfallsdempende medikamentet vi har, og gir rask bronkodilatasjon og beskytter mot bronkokonstriksjon utløst av triggerfaktorer som kald luft, allergener, anstrengelse m.fl. Ved trinn 2 gis inhalasjonsglukokortikoider i lav eller middelhøy dose, samt beta2-agonist i tillegg ved behov. De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i Anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC-registeret), kode R03A C0 i Felleskatalogen for 2008 [38,25].

3.2.4 Langtidsvirkende beta2-agonister – kombinasjonsbehandling (LABA)

Langtidsvirkende beta2-reseptoragonister er ikke "ved behov medisinerings" og skal brukes regelmessig i kombinasjon med inhalasjonsglukokortikoider. Ved trinn 3 gis middel/ høydose inhalasjonsglukokortikoid kombinert med langtidsvirkende adrenerge beta2-reseptoragonist og korttidsvirkende adrenerg beta2-reseptoragonist ved behov. Langtidsvirkende beta2-

reseptoragonist til inhalasjon gis spesielt ved nattlig besvær eller hyppig forverrelser i stedet for en dobling av inhalasjonsglukokortikoider. Langtidsvirkende beta2-agonist bør tas i kombinasjon med lav-/middeldose inhalasjonsglukokortikoider og gir da signifikant bedre og raskere astmakontroll enn høydose inhalasjonsglukokortikoider alene (bedre lungefunksjon, mindre nattlig astma, færre eksaserbasjoner, mindre bruk av korttidsvirkende beta2-agonist). De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i ATC-registeret, kode R03A C1. [38,25].

3.2.5 Inhalasjonssteroider (IHS)

Antiinflammatorisk behandling med inhalasjonsglukokortikoider utgjør grunnsteinen i moderne astmabehandling, men den har ingen anfallsdempende effekt. Inhalasjonssteroidene potensiører effekten av beta2-agonist på betareceptorer i glatt muskulatur [25]. Tidlig innsatt behandling øker mulighetene for normalisering av symptomer og lungefunksjonen, redusert hyppighet og varighet av forverringer, bedret livskvalitet og redusert mortalitet [7]. Tidlig behandling kan også *muligens* forhindre utvikling av irreversible forandringer hos en del astmapasienter [34]. Selv om forskning på dette området viser noe motstridende resultat [39]. Kombinasjonspreparater med langtidsvirkende beta2-agonist/lavdose inhalasjonssteroider gir større klinisk effekt enn høydose inhalasjonssteroider alene. Inhalasjonssteroider har betydelig mindre bivirkninger i forhold til effekt sammenlignet med perorale steroider. De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i ATC-registeret, kode R03B A. [25,34].

3.2.6 Leukotrienreseptorantagonister

Som et ledd i inflammasjonsprosessen ved astma dannes leukotriener. Leukotriener antas å spille en viktig rolle i dette sykdomsbildet, da de er potente bronkokonstriktorer og bidrar til økt slimproduksjon. Leukotrienreseptorantagonister representerer en relativt ny type peroral antiastmatisk medikasjon med kombinert antiinflammatorisk og bronkodilatorisk effekt, noe som kan gi vedvarende bedring av lungefunksjonen med mindre hyppige astmaanfall. Ved langtidsbruk reduseres astmasymptomer og behov for beta2-agonist.

Leukotrienreseptorantagonister beskytter spesielt mot forverring utløst av anstrengelse, allergener og kald luft. Det aktuelle medikamentet i denne gruppen hører til i ATC registeret, kode R03D C0. [25,34].

3.2.7 Perorale teofyllaminpreparater

Perorale teofyllaminpreparater gir moderat antiinflammatorisk virkning ved lave serumkonsentrasjoner. Dette kan bidra synergistisk til steroidenes effekt og er kanskje viktigste effekt av teofyllamin. Har en bronkodilatorisk effekt via relaksjon av glatt muskulatur. Benyttes ved reversibel bronkial obstruksjon, akutt astmaanfall og akutt lungeødem (iv). Depottabletter ved nattlig astma. Liten avstand mellom terapeutisk og toksisk konsentrasjon, vedlikeholdsterapi må derfor styres ved målinger av plasmakonsentrasjon. De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i ATC-registeret, kode R03D A0. [25,34].

3.2.8 Antikolinergika til inhalasjon

Antikolinergika til inhalasjon gir moderat bronkodilatorisk effekt etter 30 – 60 minutter via blokkade av parasympatiske nervefibre til luftveiene. Beskytter mot refleksmediert kolinerg bronkokonstriksjon som ved luftveisirritanter, kald luft og psykisk belastning, og mindre mot anstrengelse og allergener. Ipratropium er kortvirkende (4-6 timer). Tiotropium er langtidsvirkende og tas en gang daglig. Det ser ut til at hos pasienter med moderat/alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom er bruken av langtidsvirkende tiotropium mest gunstig og gir mindre åndenød, bedre livskvalitet og lungefunksjon og mindre hyppige forverringer enn ipratropium. Tiotropium skal ikke, i motsetning til ipratropium, brukes til innledende behandling av akutte episoder av bronkospasme. Medikamentene har mindre effekt enn beta2-agonist når det gjelder bronkodilatasjon og beskyttelse mot bronkokonstriksjon ved astma, men er en mer effektiv bronkodilator ved KOLS. Klinisk nytteverdi er størst ved KOLS og akutt alvorlig astma. Ingen vesentlige bivirkninger. De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i ATC-registeret, kode R03B B0. [25,34].

3.2.9 Natriumkromoglykat

Natriumkromoglykat brukes hovedsakelig hos barn med astma (allergisk astma) og allergi (allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt). Har også effekt ved anstrengelsesutløst astma, særlig da hos barn, og bør gis kort tid før forventet anstrengelse. Mot andre former av astma er effekten ikke overbevisende dokumentert. Ingen vesentlige bivirkninger. De aktuelle medikamentene i denne gruppen hører til i ATC-registeret, kode R03B C0. [25,34].

4 Farmakoepidemiologi som forskningsområde

Farmakoepidemiologi er en relativt ny gren av epidemiologien og kan defineres som studiet av bruk og effekter av legemidler i store, uselekterte befolkninger. Hensikten er å forklare, beskrive, kontrollere og predikere bruk og effekter av farmakologisk behandling innen definert tid, sted og befolkning.

Farmakoepidemiologisk forskning kan deles inn i to hovedretninger:

- 1 Studere variasjonen i legemiddelbruk, generere hypoteser for variasjon, identifisere prediktorer for bruk (deskriptive studier).
- 2 Studere effekter av legemiddelbruk etter både kort- og langtidsbruk for spesifikke legemidler (kohort- og kasus- kontrollstudier).

Statistikk basert på totalt salg av legemidler fra grossist til apotek, sykehus/sykehjem har vært tilgjengelig i Norge siden 1970-tallet. Denne statistikken gir en totaloversikt over langtidsutviklingen i legemiddelomsetningen, inklusive reseptfrie legemidler og legemidler til dyr. Statistikken er ikke basert på resepter, og har derfor ikke opplysninger om den enkelte legemiddelbruker. Bruken av legemidler i befolkningen er økende, og en viktig målsetning for norsk legemiddelpolitikk er rasjonell legemiddelbruk. En forutsetning for å kunne arbeide med å optimalisere legemiddelbruken i befolkningen er kunnskap om hvilke legemidler er det som brukes, samt av hvem og hvordan brukes disse legemidlene [40].

4.1 Reseptregisteret

Fra 1. januar 2004 startet datainnsamlingen til Reseptbasert legemiddelregister dette har gjort det mulig å gjennomføre undersøkelser på individnivå. Reseptregisteret inneholder opplysninger om alle resepter som er utlevert fra apotek, og kan blant annet kartlegge legemiddelforbruket og belyse endringer over tid [41]. Dette vil fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk. De fleste legemiddelmyndigheter i den vestlige verden gir nå farmakoepidemiologisk forskning økt prioritet, fordi de erkjenner et økende ansvar for å vurdere bruk av legemidler. Myndighetene kan benytte Reseptregisteret til å utrede/evaluere regulatoriske tiltak knyttet til legemiddelområdet, inklusive legemiddeløkonomisk analyse, på denne måten vil registeret kunne bidra til et bedre

beslutningsgrunnlag for helsemyndighetene. Registeret kan også bidra til kvalitetsutvikling av legemiddelforskrivning ved tilbakemelding til den enkelte lege på egen forskrivningsprofil, legen må da selv rette en henvendelse til pseudonymforvalteren om uttrekk fra registeret. Opplysninger fra Reseptregisteret skal ikke brukes til tilsyn med navngitte pasienter eller tilsyn med den enkelte leges forskrivning [42]. Flere studier med bruk av data fra Reseptregisteret har blitt publisert i vitenskapelige tidsskrifter [43]. Legemidler er den vanligste medisinske behandlingsformen i den industrialiserte verden, og seksti prosent av alle konsultasjoner i allmennpraksis her i Norge resulterer i en forskrivning av legemidler [40]. Nærmere 67 % av kostnadene til reseptpliktige legemidler ble dekket av det offentlige i 2000 [44]. Estimerte tall viser at det på norske apotek ekspederes i størrelsesorden 26 mill. resepter årlig som omfatter rundt 35 mill. ordinasjoner. Dette representerer ca. 40 GB data per år som Reseptregisteret skal behandle. Apotekene sender månedlig sine data til NAF-Data AS. Derfra går reseptene til tiltrodd pseudonymforvalter (som er statistisk sentralbyrå), som foretar pseudonymisering av pasientens fødselsnummer (11 siffer) og rekvirentens ID nummer (helsepersonellnummer). Fra Statistisk sentralbyrå sendes reseptene til Reseptregisteret for kvalitetskontroll og registrering [42].

4.1.1 Ulike metoder for å måle etterlevelse

Per dags dato finnes ingen gullstandard for å måle etterlevelse, og i litteraturen er det beskrevet forskjellige målemetoder for dette, slik som standardiserte spørreskjema, selv-rapportering, tablett telling (gjenværende dose ved legebesøk/visitt), elektronisk overvåknings utstyr (medication event monitoring system (MEMS)) som måler tid og dato når medikament pakke/container blir åpnet. Etterlevelse kan også måles direkte ved hjelp av ulike biomarkører som er gitt sammen med legemidlet, eller tilstedeværelse av legemidlet i biologisk væske som blod og urin, men flere av disse er dyre og kompliserte datainnsamlingsmetoder. Selv-rapportering og spørreskjema kan føre til en over-rapportering og estimering av eget medikamentbruk i forhold til det reelle medikamentbruket [45,46]. Man har også forsøkt å måle validiteten på spørreskjema i forbindelse med selv-rapportering av eget medikament bruk, og data fra Reseptregisteret. Hvor validiteten av spørreskjema/selv-rapportering varierte mellom de ulike generiske gruppene (den viste for eksempel høyere validitet for brukere av prevensjonspiller sammenlignet med de som brukte medikamenter for astma) [47]. I de siste årene, og ifra år 2004 her i Norge, har det kommet studier som benytter seg av apotek-databaser, hvor ekspederte

reseptbelagte medikamenter brukes som informasjonskilde. Et problem med denne tilnærmingen er at selv om medikamentene blir hentet ut, betyr ikke det at de blir tatt/brukt av pasienten. Et annet problem er at informasjon innhentet på denne måten kan være ufullstendig på grunn av at pasientene bruker ulike apotek, eller flere enn ett, til å hente ut sine medikamenter, noe som igjen vil føre til mangelfulle forskningsdata [1]. Ved å bruke data fra det norske Reseptregisteret, hvor alle uttak fra alle apotek i landet registreres kan man unngå sistnevnte problem.

5 Problemstilling

”Hvilke typer medikamenter foreskrives blant allmennleger til pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, astma og dyspné? Og i hvilken grad samsvarer det pasienter med lungesykdom henter ut med det som blir forskrevet av allmennlege?”

Et godt og forsvarlig legemiddelbruk for pasienter med obstruktiv lungesykdom bidrar til å redusere unødvendige helseplager for enkeltmennesker og ivaretar helseøkonomiske målsetninger. Hensikten med studien var å kartlegge primærlegenes forskrivningspraksis for pasienter med obstruktiv lungesykdom, samt undersøke i hvor stor grad denne pasientgruppen henter ut sine resepter på apotek. Studien vil gi kunnskap om pasientenes legemiddelforbruk i lys av primærlegenes diagnosebruk.

6 Materiale og metode

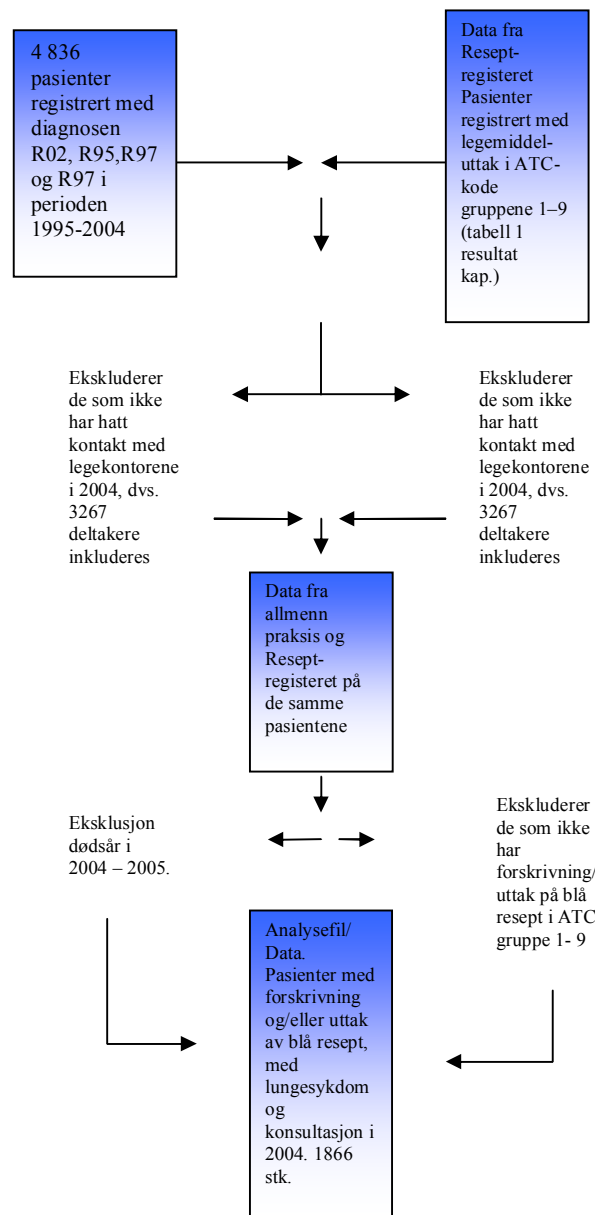
6.1 Tversnittstudier

Tversnittstudier er undersøkelser som er gjort på ett tidspunkt eller i løpet av en kort eller avgrenset tidsperiode på et utvalg individer. Både respons- og eksponeringsvariabler måles samtidig, således har tversnittstudier ingen tidsdimensjon og ingen oppfølging. En kan også undersøke mange variabler i samme studie. Slike typer studier er egnet til å undersøke prevalens av en tilstand på et bestemt tidspunkt eller i en avgrenset tidsperiode. En tversnittstudie kan altså gi oss et øyeblikksbilde av prevalensen på det aktuelle tidspunktet, slike studier er relativt lite ressurskrevende både mht. tid og økonomi, og kan gi raske svar. Ulemper er at de gir oss ingen informasjon om årsakssammenheng (kausaltet), egner seg ikke for sjeldne sykdommer og er dårlig egnet for kortvarige tilstander [48].

6.1.1 Datainnsamling, registrering og populasjon

I denne tversnittstudien koblet jeg opplysninger om forskrivning av medikamenter fra allmennpraksis (journaldata) i år 2004 med data om uttak av reseptbelagte legemidler i perioden 2004 - 2005 fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Dette for å kunne se hva pasienter med lungesykdom har fått ordinert på blå resept fra lege i 2004 og hva pasientene i realiteten gjør av uttak av medikamenter for lungesykdom på blå resept, refusjonspunkt 2, i 2004 og 2005. Data fra denne undersøkelsen er fra 2004 og 2005, altså før splitting av refusjonspunkt § 9- 2 (Asthma bronchiale og obstruktive kroniske lungesykdommer) til § 9-44 (astma) og § 9-45 (KOLS) som trådte i kraft 1.7.2007 på grunn av nye refusjonsregler i forhold til splitting av sykdommene KOLS og astma. Fra samme dato er også spirometri nødvendig dokumentasjon av diagnose for refusjon av slike medisiner. Dette for å bedre diagnostisering og behandlingsopplegg av pasienter med KOLS og astma som to forskjellige sykdommer [14]. Legemidler til både KOLS og astma ble altså skrevet ut under samme refusjonspunkt 2 i år 2004. Personer som er inkludert i denne studien ble identifisert ved tre legesentre i Trondheim kommune og samtlige fem legesentre i Steinkjer kommune i perioden 1.1.1995 til 21.12.2004. Ved hjelp av et dataseleksjonsprogram ble data fra pasienter over syv år med ICPC-diagnosekodene R95 (KOLS), astma (R96) og tungpust (R02) og kronisk bronkitt (R79) ekstraheres fra elektroniske pasientjournaler [31]. Det ble innhentet informasjon fra alle

legekonsultasjoner hvor de ovenfor nevnte diagnosekodene ble brukt. For denne mastergradsoppgaven sendte vi inn en søknad til Folkehelseinstituttet om å få koble data fra Reseptregisteret på de samme personene som det var trekt ut opplysninger om fra legesentrene i allmennpraksis i Trøndelag. Søknaden ble godkjent og vi fikk overlevert pseudonyme data fra Reseptregisteret som innehold alle uttak av legemidler innenfor ATC-gruppene R (Respirasjonsorganer) samt H02 (Kortikosteroider til systemisk bruk) i perioden 1.1.2005 – 31.12.2007. På grunn av at man ikke hadde nyere data fra legekonsultasjoner enn til 31.12.2004, samt at Reseptregisteret ikke har eldre data på uttak av resepter enn 1.1.2004, ble tidsvinduet automatisk lagt til år 2004 for legesenterdata (1 års vindu) og data om uttak, reseptregisterdata, for år 2004 og 2005 (2 års vindu). En blåresept er gyldig her i Norge i 1 år etter forskrivningsdato fra lege, et 2 års vindu på reseptregisterdata var da nødvendig for å få med alle uttak foretatt på blåresept etter forskrivning i år 2004. Resepter kan ha kun ett uttak av legemidlet eller flere uttak med reitererte resepter. Ved langtidsmedisinering av kroniske sykdommer er ofte reseptene skrevet ut for ett års behandling med mulighet til fire uttak. I følge refusjonssystemet kan man ta ut legemidler for tre måneders forbruk av gangen og man kan gjøre det neste uttaket når 2/3 av denne tiden har passert. Individene ble koblet ved hjelp av fødselsnummer, foretatt av Reseptregisteret, og tildelt et pseudo- fødselsnummer til videre bruk av kobling mellom de to rådatasettene fra Reseptregisteret og legesenterdata. Befolkningstall for Steinkjer kommune i år 2004 var 20 451 personer og befolkningstall i år 2008 på 20 672 [49]. Listestørrelsen på de fem legesentrene i 2008 er på 20 923 pasienter, dette på grunn av at man har gjestepasienter fra Inderøy, Verran, Namdalseid, Verdal, og en del andre steder. I Trondheim er samlet listestørrelsen for de tre utvalgte legesentrene på 19 109 personer i år 2008 [50].



Figur 1: Sammenslåing av data på individnivå fra åtte legesentre i Trøndelag og Reseptregisterdata.

Populasjonen hvor jeg har foretatt mitt utvalg fra består av de pasientene/individene som har en diagnostisert lungesykdomsdiagnose fra og med 1.1.1995 til 31.1.2004 (4 836 stk), og som har vært til konsultasjon hos primærlege i 2004 (3 267 stk). Ved å strukturere og slå sammen bearbejdede rådata fra Reseptregisterdata (uthentinger fra apotek i år 2004 og 2005) og journaldata fikk jeg laget et analysedatasett som bestod av de pasienter med forskrivning eller

ikke forskrivning på blå resept og uttak (eller ikke uttak) av medikamenter på blå resept, refusjonspunkt 2, med en diagnostisert lungesykdomsdiagnose og som har vært til konsultasjon hos primærlege i 2004. Etter eksklusjon av pasienter som døde i 2004 og 2005, 68 stk og eksklusjon av alle andre enn refusjonspunkt 2 stod jeg igjen med et utvalg på 1 866 pasienter. Variabler fra rådata som jeg brukte i oppgaven var:

Journaldata: Pseudo.fnr, kjønn, alder, fylke, konsultasjonsdato, diagnosedato 1 til og med diagnosedato 6, medikament, refusjonspunkt, reit, ICPC 1 til og med ICPC 6, år legekonsultasjon.

Reseptregisterdata: Pseudo.fnr, utleveringsdato, pasients dødsår, refusjonspunktskode, ATC-koder.

6.1.2 Bearbeiding av rådata i SPSS

Data ble utlevert fra Sintef Helse avdeling for forebyggende helsearbeid, Det var 2 rådatasett, ett med rådata fra Reseptregisteret og ett med rådata fra legesenter/journaldata. Pasientene hadde på forhånd fått matchende pseudo- fødselsnummer slik at jeg kunne foreta kobling mellom de to rådatasettene. Jeg lagde ut fra rådatasettene til sammen 94 nye variabler (totalt) utgjorde grunnlaget for videre analyse. Når datasettet er strukturert slik at casene står på flere linjer sier man gjerne at data står på observasjonsnivå, og når alle opplysninger for en person står på samme datalinje sier man at dataene står på person eller individnivå. Disse to strukturene kan også refereres til som "long" og "wide" strukturer. For å klargjøre data til analyse måtte jeg få casene fra observasjonsnivå til individnivå, altså lage ett nytt analysedatasett av de to rådatasettene som jeg kunne bruke til å gjøre statistiske analyser. For å få til dette brukte jeg enten "Identify Multiple Cases" funksjonen eller "Restructure Wizard" (alt etter hvilke variabler det dreide seg om) i statistikk programmet SPSS. For å få omkodet medikament variabelen i rådatasettet fra legesenterdata (som besto av informasjon og navnet på medikamentet som legen hadde skrevet inn i journal) som var en streng (uten verdier) til numerisk lagde jeg en ny medikament variabel (autorecode til numerisk) som da fikk tallkoder/verdier foran hvert enkelt medikament i alfabetisk og stigende rekkefølge. For eksempel Abbotycin hadde tallkode 2, Aberela tallkode 3, Accu check 5 til 9, Aerobeck 26, Airomir 35 til 38 osv. Denne listen over tallkoder og legemiddelnavn fikk jeg fram ved å vise Data File Information, Working File. Listen med 1538 tallkoder viste de ulike medikamentene som ble foreskrevet fra allmennlege til pasienter med

lungesykdom, dette omfattet alle medikamenter, ikke bare de som ble skrevet ut for behandling av lungesykdom, refusjonspunkt 2. Den viste også de ulike måtene allmennlegene hadde skrevet ut et medikament på, for eksempel legemiddelet Airomir hadde 4 ulike skrivemåter (på grunn av at legene skrev legemiddelnavnet forskjellig), og hadde da tallkode fra og med 35 til og med 38. Denne inndelingen og listen brukte jeg da jeg grupperte de ulike medikamentene/legemiddelnavnene (med sine respektive tallkoder) for lungesykdom inn i sine respektive ATC-grupper (se [tabell 1](#) under avsnittet). Siden jeg ikke kunne vite ut ifra medikamentlistene om salbutamol eller terbutalin ble gitt som inhalasjon eller tablett ble ATC-gruppene R03A C0 og R03C C0 slått sammen til en felles ATC-gruppe, ATC-gruppe 2. En ATC-kodegruppe som jeg ekskluderte var R03C C1 Perorale beta2-agonister. R03C C12 bambuterol (Bambec). I denne gruppen var det ingen forskrivninger av resepter fra allmennlege. De samme ATC-gruppene måtte også lages for Reseptregisterdata. Her lå alle ATC-kodene ferdig registrert i en variabel, men måtte omkode fra streng til numerisk og bruke verdiene i den nye ATC-kode variabelen og gruppere rett ATC-kode verdi inn i rett ATC-gruppe. For eksempel for ATC-gruppe 1, Glukokortikoider perorale/Tablet. hadde H02A B06 verdien 5, H02A B10 verdien 6. Disse verdiene kodet jeg inn i ATC-gruppe 1, H02A B0, Glukokortikoider (perorale tabl.). Slik gjorde jeg med alle medikamentene, slik at alle ATC-kodene havnet i rett ATC-gruppe. Jeg fikk da registrert for hver enkelt pasient om de hadde fått forskrivning og/eller foretatt uttak i de respektive ATC-gruppene. For å få summert opp antall forskrivninger pr pasient i de ulike ATC-gruppene i løpet av 2004, måtte jeg lage 9 små arbeidsdatasett bestående av 2 variabler, pseudo-fødselsnummer og forskrivninger ATC-gruppe 1 (ATC-gruppe 2, 3 osv), jeg filtrerte fram 1'erne i hver forskrivning ATC-gruppe (1= de som hadde fått forskrivning i denne ATC-gruppen), så kjørte jeg "Identify Duplicate Cases" hvor jeg fikk laget primaryLast variabelen, også kjørte jeg Rank Cases og fikk laget en ny variabel kalt "Rpseudo" som jeg da direkte kunne skifte navn til "Antall_ATC1". Dette gjorde jeg for alle ATC-gruppene. Jeg hadde da 9 små arbeidsdatasett som inneholdt 4 variabler, "pseudo-fødselsnummer", "ATC-gruppe forskrivninger", "PrimaryLast" og "Antall_ATC1" forskrivninger. På disse arbeidsdatasettene brukte jeg "Identify Duplicate Cases" (hvor jeg filtrerte fram primary cases=1) for å få individene på en datalinje. Dette måtte gjøres etter jeg laget "Antall_ATC1" variabelen. PrimaryLast variabelen som ble laget av "Identify Duplicate Cases" kommandoen slettet jeg til slutt sammen med "ATC-gruppe forskrivningsvariabelen" (da denne her ble bare brukt som et hjelpemiddel for å få laget antall

forskrivninger i de respektive ATC-gruppene pr pasient), og de små datasettene med de 2 gjenstående variablene var da klare til å slås sammen (merget) med ATC-gruppe variablene for forskrivning og uttak som jeg hadde gjort klart og slått sammen i det nye analysedatasettet som jeg brukte for analysene. Sammenslåing av data ble følgelig matchet på pseudo-fødselsnummer. Det samme måtte gjøres for Reseptregisterdata, slik at jeg fikk summert opp antall uttak for hver pasient i de respektive ATC-gruppene. For å få summert opp antall reit på alle resepter foreskrevet til hver enkelt pasient i hver enkelt ATC-gruppe måtte det igjen lages 9 nye små arbeidsdatasett. Filtrerte da fram ATC-gruppe 1 = 1 (har fått forskrivning), og ATC-gruppe 2 = 1 osv for alle ATC-gruppene. Så selekterte jeg fram de som hadde fått utskrevet resept på refusjonspunkt 2, da det var denne refusjonskoden (blå reseptene) jeg skulle undersøke videre. Hvite resepter og alle andre refusjonspunktkoder ble selektert bort. Slettet så "ATCgruppe1 variabelen" og "refusjonspunkt variabelen", slik at jeg stod igjen med "pseudo.fnr" og "reit variabelen". Kjørte så "Restructure Data Wizard" funksjonen hvor jeg fikk restrukturert de selekterte/valgte casene til variabler, og fikk da casene på individnivå (en datalinje pr pasient). Reit 1 til Reit 10 (alt etter hvor mange reit pr pasient hadde fått foreskrevet) la seg som nye variabler på individnivå (horisontalt bortover). For å få til en ny oppsummert "reit variabel" av disse 10, lagde jeg en ny "compute" syntax som summerte opp alle antall reit (fra reit 1 til reit 10 variablene), og kalte denne "SumReit_ATCgr1_Refpunkt2". Dette ble gjort for alle ATC-grupper (forskrivninger). Slettet Reit variablene 1 til 10 slik at jeg stod igjen med pseudo fødselsnummer og "SumReit_ATCgr1_Refpunkt2 variabelen". Kjørte Sort Cases på pseudo, og slo sammen den nye "SumReit" variabelen til de andre variablene i det nye analysedatasettet som skulle danne grunnlaget for videre analyse av data. Pasientene i datamaterialet hadde flere diagnoser gitt til ulike tidsrom i perioden 1995 – 2004. I rådatasettet fra legesentrene var diagnosekodene relatert til dato for legekonsultasjon, og for hver legekonsultasjon kunne flere diagnosekoder være oppført. Jeg måtte dermed identifisere den siste diagnosekoden som var satt for hver enkelt pasient i perioden 1995-2004. Rådatasettet inneholdt på denne måten ICPC 1 til ICPC 5 og variabelen diagnosedato. Variablene måtte omkodes fra streng til numerisk, samt gis verdier 1=R02, 2=R96 og så videre for alle de 4 diagnosene. For å få fram siste diagnosedato og siste registrerte ICPC fra allmennlege kjørte jeg Identify Duplicate Cases, matchet på pseudo.fnr og ICPC_1, sorterte på pseudo.fnr, ICPC_1 og diagnosedato. Fikk da fram ny variabel, PrimaryLast, hvor PrimaryCase=1 som var pasientenes siste registrerte ICPC i forhold til siste satte

diagnosedato. Filtrerte fram PrimaryCase=1. Fikk da pasientene på en datalinje med siste registrerte ICPC. Det samme ble gjentatt for å få fram første satte diagnose og diagnosedato. Sorterte casene så på pseudo.fnr (ascending/stigende). Brukte Restructur Data Wizard (casestovars) sorterte på pseudo.fnr og grupperte med orginal variablene, for å få casene/individene på en datalinje. Fikk da fram datovariabelen fram som dato 1, dato 2, dato 3 osv, og ICPC 1.1 til ICPC 1.6 (diagnose som var relatert til dato1 til dato 6) som variabler horisontalt bortover. ICPC1.1 relatert til dato1, ICPC1.2 var relatert til dato2 osv. Disse ble så slått sammen (merget) med det nye analysedatasettet. Ut fra ICPC 1.1 til og med ICPC 1.6 lagde jeg også nye diagnosevariabler som omfattet de med KOLS, astma, tungpust og kronisk bronkitt, men som også kunne ha hatt andre diagnoser ifra 1995 til og med 1994. Noen hadde for eksempel skiftet fra R02 til R95 også til R02 igjen, andre fra R02 til R96 også til R95 i løpet av 1995-2004. Lagde også en variabel for de som hadde både KOLS og astmadiagnose, samt de som hadde KOLS men ikke astma, astma men ikke KOLS-diagnose, tungpust-diagnose men ikke KOLS eller astma, og kronisk bronkitt men ikke KOLS eller astma eller tungpust-diagnose (rene diagnosevariabler). Lagde også en felles variabel av de 4 rene diagnosevariablene. For å få selektert fram refusjonspunkt 2, laget jeg tre nye variabler av refusjonspunkt variabelen i rådatasettet fra Legesenterdata. En blåresept variabel, hvit resept variabel og refusjonspunkt alle andre variabel. Variabelen kjønn var i rådata kodet som K for kvinne M for mann, omkodet slik at kvinner fikk verdien 0, og mann verdien 1. Fylke var ifra rådata fra Sintef kodet som Sør-Trøndelag = 1 og Nord-Trøndelag= 2. Alder var i datoformat, brukte "Date and Time Wizard" for å få fram fødselsår. Lagde så variabelen alder i år 2004, så deretter 15 års aldersgrupper, og den siste gruppen omfattet alle over 67+. Hadde opplysninger om dødsår fra Reseptregisterdata, og overførte (merget) denne variabelen inn i analysedatasettet. Ekskluderte bort de pasientene som hadde dødsår i 2004 og 2005, slik at jeg ikke fikk med forskrivninger gjort i 2004 mens pasienten (e) fremdeles levde, og eventuelle uttak ikke foretatt på grunn av dødsfall i 2005. For å kunne få fram forskrivninger pr person i de ulike ATC- gruppene laget jeg 9 nye variabler (en ny for hver ATC- gruppe) hvor jeg summerte antall forskrivninger og reit pr pasient i hvert ATC- gruppe. For eksempel hvis antall foreskrevet resepter i ATC- gruppe 1 var på 2 stk, og antall reit for samme pasient i samme ATC- gruppe var 4, fikk den nye "total sum forskrivningsvariabelen" verdien 6.

6.1.3 Variabler som ble brukt i analysen:

ATC-gruppe 1 til 9 (9 stk binære variabler (1/0) som viste forskrivning eller ikke forskrivning i de ulike ATC-gruppene), Uttak ATC- gruppe 1 til ATC- gruppe 9 (9 stk binære variabler som vist uttak eller ikke uttak i ATC- gruppene), Antall ATC1 uttak til antall ATC 9 uttak (9 variabler som viste antall uttak i hver ATC-gruppe), Forskrivning ATC- gruppe 1 til ATC- gruppe 9 (9 variabler (1/0) som viste om pasienten hadde fått forskrivning eller ikke i ATC-gruppene), Antall ATC1 forskrivning til ATC9 forskrivninger (viste antall forskrivninger i ATC-gruppene), SumReit ATC-gruppe1 Refpunkt2 til SumReit ATC-gruppe 9 Refpunkt2 (viste summert reit skrevet ut på reseptene), ATC-gruppe 1 AntallForeskr SumReit til ATC-gruppe 9 AntallForeskr SumReit (viste totalt antall forskrivninger og sum reit), ATC-gruppe1 TotUttak delt på TotForskrReit til ATC-gruppe 9 TotUttak delt på TotForskrReit (viste totalt uttak delt på totalt antall forskrivninger).

Ny kjønn, Alder i år 2004, Aldersgrupper, Fylke, R95, R965ikkeR95, kun R02, R79 ikke R96 & R95, Ren diagnosegruppe, Siste registrerte ICPC, Blåresept, Hvit resept, Refusjonspunkt alle andre, Pasient dødsår, Alle fra legekantor 2004.

Tabell 1, De 9 ATC-gruppene bestod av de medikamentene som jeg hadde data på i henhold til listen med de ulike tallkodene

	Generisk navn	Handelsnavn
<u>ATC gruppe 1.</u> Glukokortikoider Peroral/Tabl. ATC-kode H02A B0.	H02A B06 prednisolon H02A B10 kortison	Prednisolon tabl Cortison tabl
<u>ATC gruppe 2.</u> Selektive beta ₂ -agonister Korttidsvirkende adrenergika (inhal) ATC-kode: R03A C0 + Selektive beta ₂ -agonister. Perorale beta ₂ – agonister ATC-kode: R03C C0.	R03A C02 salbutamol R03A C03 terbutalin + R03C C02 salbutamol R03C C03 terbutalin	Airomir Bricanyl Ventoline
<u>ATC gruppe 3.</u> Langtidsvirkende adrenergika (inhal). ATC-kode: R03A C1.	R03A C12 salmeterol R03A C13 formoterol	Serevent Foradil Oxis
<u>ATC gruppe 4.</u> Adrenergika og andre midler ved obstruktiv lungesykdom. (kombinasjonspreparater) ATC-kode: R03A K0	R03A K06 salmeterol + flutikason R03A K07 Formoterol + Beklometason Formoterol + budesonid	Seretide Inuxair Symbicort
<u>ATC gruppe 5.</u> Glukokortikoider. ATC-kode: R03B A0 (inhalasjonssteroider).	R03B A01 beklometason R03B A02 budesonid R03B A05 flutikason	Flutide AeroBec
<u>ATC gruppe 6.</u> Antikolinergika. ATC-kode: R03B B0.	R03B B01 ipratropiumbromid R03B B04 tiotropiumbromid	Atrovent Spiriva
<u>ATC gruppe 7.</u> Antiallergiske midler (inhal), ekskl. kortikosteroider. ATC-kode: R03B C0	R03B C01 natriumkromoglikat	Lomudal
<u>ATC gruppe 8.</u> Xantinderivater. ATC-kode: R03D A0.	R03D A04 teofyllin R03D A05 teofyllinetylendiamin	Theo-Dur
<u>ATC gruppe 9.</u> Leukotrienreseptorantagonister. ATC-kode: R03D C0.	R03D C03 Montelukast	Singulair

6.2 Statistiske analyser

Jeg har benyttet statistikkprogrammet Statistical Package for the Social Sciences/ "Statistical Product and Service Solutions" (SPSS), versjon 15 i alle analyser [51]. Bivariate analyser (krystabeller) foretatt i resultatkapittelet ble brukt for å studere hvordan to eller flere variabler samvarierer med hverandre. For å beregne gjennomsnittelig forskrivning per person og gjennomsnittelig uttak per person (data på forskrivningsnivå) ble antall ATC uttak og forskrivninger totalt (som summeres opp) delt på antall personer som har fått resepter og antall personer som har foretatt uttak. Det ble beregnet andel uttak etter medikamentgruppe for de 1 866 pasientene som hadde fått medikamenter på blå resept, andel uttak av de 3 267 som hadde vært til konsultasjon i 2004 med en lungesykdomsdiagnose og andel uttak av de 40 032 listepasientene ved de 8 legesentrene i studien. Krystabell med samsvarsanalyse (Cohen's Kappa) ble utført for å se grad av samsvar mellom de diagnosevariablene jeg hadde laget mot pasientenes siste registrerte ICPC fra allmennlege data. Microsoft Office Excel 2003 ble brukt for å summere variabler, samt utregning for hånd.

6.2.1 Etiske betraktninger og personvern

Reseptregisteret er forankret i helseregisterloven og hjemlet i egen forskrift. Ved behandling av person- og helseopplysninger skal det foreligge samtykke fra den registrerte, dersom ikke annet er bestemt i lov. Reseptregisteret er et pseudonymt register, dette innebærer at personvernet blir tatt hensyn til. Pseudonymiseringsprosessen gjør at ingen kan tyde helseopplysninger der navn, fødselsnummer og andre personentydige kjennetegn er fjernet, slik at opplysningene kan knyttes til en enkeltperson. Helseregisterloven sier at samtykke fra den registrerte ikke er nødvendig dersom det i forskriften bestemmes at helseopplysningene bare kan behandles i pseudonymisert eller aidentifisert form [52]. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Midt Norge, Datatilsynet v/ Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste (bruk av sensitive personopplysninger til forskning) og Sosial- og helsedirektoratet (for fritak fra taushetsplikten).

7 Resultat

7.1 Demografiske forhold ved studien

Tabell 1, 4 836 pasienter over 7 år med diagnose for obstruktiv lungesykdom eller tungpust blant 40 000 tilhørende legekontorer i Steinkjer og Trondheim fordelt etter diagnose.

<u>Diagnose</u>	<u>Antall pasienter</u>	<u>Prosent</u>
<u>R95, KOLS-diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	939	19,4
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	864	17,9
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	13	0,3
<u>R96, astma ikke R95</u>	3020	62,4

Astma var hyppigste diagnose (62,4 %) og en noe større andel hadde en KOLS -diagnose (19,4 %) enn en tungpust-diagnose (17,9 %).

Tabell 2 viser 3 267 pasienter med lungesykdomsdiagnose som har vært til konsultasjon hos allmennlege i 2004.

<u>Diagnose</u>	<u>Antall pasienter</u>	<u>Prosent</u>
<u>R95, KOLS-diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	674	20,6
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	634	19,4
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	13	0,4
<u>R96, astma ikke R95</u>	1946	59,6

Diagnosefordelingen for 2004 skiller seg lite fra den i 1995-2004, men man kan se en tendens til noe større andel KOLS og tungpust-diagnoser på bekostning av astmadiagnoser.

Tabell 3. Utvalget på 1 866 blant pasienten i tabell 2, som fikk foreskrevet lungemedisin på blå resept i 2004 eller som hentet ut slik medisin i 2004-05 fordelt på diagnose.

<u>Diagnose</u>	<u>Antall pasienter</u>	<u>Prosent</u>
<u>R95, KOLS-diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	485	26,0
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	114	6,1
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	9	0,5
<u>R96, astma ikke R95</u>	1258	67,4

Astma var hyppigste diagnose (67,4 %) i utvalget av pasienter, andelen KOLS pasienter har steget fra 20, 6 % (tabell 2) til 26 %.

Tabell 4 Kjønn i utvalget på 1 866 pasienter fordelt på fylke. N= 1 853 på grunn av at data manglet i materialet på 13 pasienter i forhold til registrering av kjønn og fødselsår (analyse av datamateriale i forhold til kjønn og alder vil i alle tabeller være 1 853 pasienter).

<u>Kjønn</u>	<u>Sør-Trøndelag</u>	<u>Nord-Trøndelag</u>	<u>Total</u>
	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	
<u>Kvinne</u>	445 (58,0)	583 (53,7)	1028 (55,5)
<u>Mann</u>	322 (42,0)	503 (46,3)	825 (44,5)
<u>Total</u>	767 (100,0)	1086 (100,0)	1853 (100,0)

203 flere kvinner med lungesykdomsdiagnose enn menn i utvalget, dette utgjør 11 % av det totale utvalget.

Tabell 5, Fordeling av pasientene i aldersgrupper i forhold til fylke, N= 1 853.

<u>Aldersgrupper</u>	<u>Sør-Trøndelag</u>	<u>Nord-Trøndelag</u>	<u>Total</u>
	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	
<u>7 - 21 år</u>	115 (15,0)	219 (20,2)	334 (18,0)
<u>22 -36 år</u>	147 (19,2)	144 (13,3)	291 (15,7)
<u>37 – 51 år</u>	156 (20,3)	190 (17,5)	346 (18,7)
<u>52 - 66 år</u>	184 (24,0)	250 (23,0)	434 (23,4)
<u>67 +</u>	165 (21,5)	283 (26,1)	448 (24,2)
<u>Total</u>	767 (100,0)	1 086 (100,0)	1 853 (100,0)

Det er ingen vesentlige forskjeller i fordeling av aldersgrupper mellom de to fylkene, men man kan se en litt større andel i aldergruppene 7-21 år og de over 67 år i Nord-Trøndelag.

Tabell 6 Fordeling av kjønn i de ulike aldersgruppene N=1 853.

	<u>7 - 21 år</u>	<u>22 - 36 år</u>	<u>37 - 51 år</u>	<u>52 - 66 år</u>	<u>67 +</u>	<u>Total</u>
	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	<u>Antall (%)</u>	
<u>Kvinne</u>	140 (41,9)	176 (60,5)	189 (54,6)	261 (60,1)	262 (58,5)	1 028 (55,5)
<u>Mann</u>	194 (58,1)	115 (39,5)	157 (45,4)	173 (39,9)	186 (41,5)	825 (44,5)
<u>Total</u>	334 (100,0)	291 (100,0)	246 (100,0)	434 (100,0)	448 (100,0)	1 853(100,0)

Andelen menn med en lungesykdomsdiagnose var høyere enn andelen kvinner i den yngste aldersgruppen. Fra aldersgruppen 22-36 år og oppover var andelen kvinner høyere.

Tabell 7 Fordeling av diagnose etter kjønn N= 1 853.

Diagnose	Kvinne (Antall (%))	Mann (Antall (%))
<u>R95, KOLS-diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	274 (26,7)	208 (25,2)
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	68 (6,6)	44 (5,3)
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	6 (0,6)	3 (0,4)
<u>R96, astma ikke R95</u>	680 (66,1)	570 (69,1)

Fordelingen av diagnoser viste ingen særlig forskjell mellom kjønnene.

Tabell 8 Diagnoser gitt i 2004 etter fylke. N= 1 866.

<u>Diagnoser</u>	<u>Sør-Trøndelag</u>	<u>Nord-Trøndelag</u>
<u>R95, KOLS-diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	212 (27,5)	272 (24,8)
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	70 (9,1)	44 (4,0)
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	4 (0,5)	5 (0,5)
<u>R96, astma ikke R95</u>	484 (62,9)	774 (70,7)

En høyere andel av pasientene i Trondheim hadde en KOLS og tungpust-diagnose, mens andelen med en astmadiagnose var høyere blant pasientene i Steinkjer.

Tabell 9 De rene diagnosevariablene som ble laget (som brukt i tabellene ovenfor) mot siste registrerte ICPC diagnose fra allmennlege (pasientenes siste satte diagnose). Med Cohen's Kappa. N= 1 866.

<u>Diagnoser</u>	<u>Siste registrerte ICPC</u>				Total
	R02	R96	R79	R95	
<u>R02, kun tungpust-diagnose ikke R96 R95 R79</u>	114	0	0	0	114
<u>R96, astma ikke R95</u>	27	1 228	3	0	1 258
<u>R79, kronisk bronkitt ikke R95 R96</u>	1	0	8	0	9
<u>R95, KOLS- diagnose R95 (kan ha hatt andre diagnoser fra 1995 - 2004)</u>	8	64	8	405	485
<u>Total</u>	150	1 292	19	405	1 866

Tabellen viser at 64 pasienter som tidligere hadde en KOLS har fått siste registrerte diagnose astma, og 8 pasienter som tidligere hadde kronisk bronkitt har nå fått diagnosen KOLS. Kappa skår 0,87 ($p < 0,001$) viser godt samsvar mellom de diagnosene jeg hadde kommet fram til og pasientenes siste registrerte ICPC diagnose.

7.1.1 Forskrivninger av medikamenter på blå resept

Tabell 10 viser antall pasienter i de ulike ATC-gruppene med forskrivninger fra allmennlege på blå resept refusjonspunkt 2, i 2004 etter kjønn, alder og fylke. N= 1 853. Antall pasienter og prosent %.

ATC grupper	Kvinne	Mann	7-21 år	22-36 år	37-51 år	52-66 år	67+	Sør-Trøndelag	Nord-Trøndelag
ATC gr 1 Perorale Glukokortikoider	168 16,30%	106 12,8%	7 2,1%	23 7,9%	46 13,3%	82 18,9%	116 25,9%	87 11,3%	187 17,1%
ATC gr 2 Korttidsvirkende beta2-agonist	465 45,2%	391 47,4%	187 56,0%	144 49,5%	160 46,2%	199 45,9%	166 37,1%	357 46,4%	504 46%
ATC gr 3 Langtidsvirkende beta2-agonist	62 6%	38 4,6%	8 2,4%	11 3,8%	23 6,6%	31 7,1%	27 6,0%	39 5,1%	63 5,8%
ATC gr 4 Kombinasjonsprep beta2/steroider	411 42,7%	352 42,7%	86 25,7%	110 37,8%	133 38,4%	215 59,5%	219 48,9%	275 35,7%	492 44,9%
ATC gr 5 Inhal. steroider	204 19,8%	152 18,4%	79 23,7%	47 16,2%	76 22,0%	94 21,7%	60 13,4%	160 20,8%	198 18,1%
ATC gr 6 Antikolinergika Inhal.	101 9,8%	70 8,5%	0 0%	2 0,7%	17 4,9%	60 13,8%	92 20,5%	61 7,9%	110 10%
ATC gr 7 kromoglykat	18 1,8%	16 1,9%	13 3,9%	6 2,1%	5 1,4%	7 1,6%	3 0,7%	11 1,4%	23 2,1%
ATC gr 8 Teofylliner	6 0,6%	4 0,5%	0 0%	0 0%	3 0,9%	6 1,4%	1 0,2%	5 0,6%	5 0,5%
ATC gr 9 Leukotrienreseptor- antagonister	32 3,1%	19 2,3%	14 4,2%	6 2,1%	8 2,3%	17 3,9%	6 1,3%	19 2,5%	32 2,9%

Tabell 10, det var flest pasienter som fikk foreskrevet medikamenter i ATC-gruppe 2 (korttidsvirkende beta2-agonister og perorale beta2-agonister), deretter i ATC-gruppe 4 (kombinasjonspreparater), ATC-gruppe 5 (inhal. steroider) og ATC-gruppe 1 (perorale steroider).

Tabell 11 viser ATC- gruppene med forskrivninger til pasientene på blå resept, refusjonspunkt 2, i 2004 etter diagnose. N=1 866.

<u>ATC gruppe</u>	<u>Tungpust</u> <u>Antall (%)</u>	<u>Astma</u> <u>Antall (%)</u>	<u>Kronisk bronkitt</u> <u>Antall (%)</u>	<u>KOLS</u> <u>Antall (%)</u>
<u>ATC gruppe 1:</u>				
ATC-kode H02A B0. Glukokortikoider Peroral/Tabl.	24 (16,0 %)	125 (9,7 %)	8 (42,1 %)	118 (29,1 %)
<u>ATC gruppe 2:</u>				
ATC-kode R03A C0 og R03C C0. Korttidsvirkende adrenergika (inhal) Perorale beta2-agonister.	53 (35,3 %)	637 (49,3 %)	9 (47,4 %)	162 (40,0 %)
<u>ATC gruppe 3:</u>				
ATC-kode R03A C1. Langtidsvirkende adrenergika (inhal)	6 (4,0 %)	60 (4,6 %)	1 (5,3 %)	35 (8,6 %)
<u>ATC gruppe 4:</u>				
ATC-kode R03A K0. Kombinasjonspreparater. Beta2/steroider	37 (24,7 %)	488 (37,8 %)	11 (57,9 %)	231 (57,0 %)
<u>ATC gruppe 5:</u>				
ATC-kode R03B A0. Glukokortikoider(inhal.steroider).	23 (15,3 %)	284 (22,0 %)	3 (15,8 %)	48 (11,9 %)
<u>ATC gruppe 6:</u>				
ATC-kode R03 B0. Antikolinergika (inhal).	6 (4,0 %)	40 (3,1 %)	5 (26,3 %)	120 (29,6 %)
<u>ATC gruppe 7:</u>				
ATC-kode R03B C0. Antiallergiske midler (inhal), ekskl. kortikosteroider.	1 (0,7 %)	30 (2,3 %)	0 (0,0 %)	3 (0,7 %)
<u>ATC gruppe 8:</u>				
ATC-kode R03D A0. Xantinderivater.	1 (0,7 %)	6 (0,5 %)	0 (0,0 %)	3 (0,7 %)
<u>ATC gruppe 9:</u>				
ATC-kode R03D C0. Leukotrienreseptorantagonister.	1 (0,7 %)	46 (3,6 %)	0 (0,0 %)	4 (1,0 %)

Tabellen viser flest forskrivninger til pasienter med diagnosen astma og tungpust ble gjort i ATC gruppe 2 (korttidsvirkende adrenergika og perorale beta2-agonister), og nest flest forskrivninger i ATC-gruppe 4 (kombinasjonspreparater). Hos pasienter med KOLS (R95) og kronisk bronkitt (R79) fikk derimot over halvparten av pasientene forskrivninger fra allmennlege i ATC gruppe 4 (kombinasjonspreparater), og nest mest benyttet var ATC-gruppe 2 (korttidsvirkende adrenergika og perorale beta2-agonister).

7.1.2 Uttak av medikamenter på blå resept

Tabell 12 Viser utlevert medisin til pasientene etter ATC kodegrupper på blå resept, refusjonspunkt 2, etter kjønn, alder og fylke i 2004 – 2005. Antall og (%). N= 1 853.

ATC gruppe	Kvinne	Mann	7-21 år	22-36 år	37-51 år	52-66 år	67 + år	Sør-Trøndelag	Nord-Trøndelag
ATC gr 1									
Perorale	322	205	23	66	88	151	199	200	329
Glukokortikoider	31,3%	24,8%	56,9%	22,7%	25,4%	34,8%	44,4%	26,0%	30,0%
ATC gr 2									
Korttidsvirkende beta2-agonist	712	564	286	220	257	272	241	557	727
	69,3%	68,4%	85,6%	75,6%	74,3%	62,7%	53,8%	72,3%	66,4%
ATC gr 3									
Langtidsvirkende beta2-agonist	95	60	16	19	29	41	50	64	93
	9,2%	7,3%	4,8%	6,5%	8,4%	9,4%	11,2%	8,3%	8,5%
ATC gr 4									
Kombinasjonsprep beta2/steroider	610	504	150	162	186	298	318	416	705
	59,3%	61,1%	44,9%	55,7%	53,8%	68,7%	71,0%	54,0%	64,4%
ATC gr 5									
Inhal. steroider	291	208	118	68	90	117	106	220	282
	28,3%	25,2%	35,3%	23,4%	26,0%	27,0%	23,7%	28,6%	25,8%
ATC gr 6									
Antikolinergika inhal.	150	116	2	7	28	155	89	140	151
	14,6%	14,1%	0,6%	2,4%	8,1%	29,0%	20,5%	31,3%	13,8%
ATC gr 7									
kromoglykat	3	3	4	1	0	0	1	3	3
	0,3%	0,4%	1,2%	0,3%	0%	0%	0,2%	0,4%	0,3%
ATC gr 8									
Teofylliner	12	10	0	0	5	14	3	13	9
	1,2%	1,2%	0%	0%	1,4%	3,2%	0,7%	1,7%	0,8%
ATC gr 9									
Leukotrienreseptor-antagonister	76	58	38	22	25	33	17	52	84
	7,4%	7,0%	11,4%	7,2%	7,2%	7,6%	3,8%	6,8%	7,7%

Tabell 12, flest uttak av medikamenter ble foretatt i ATC-gruppe 2 (korttidsvirkende + perorale beta2-agonister), deretter i ATC-gruppe 4 (kombinasjonspreparater), ATC-gruppe 5 (inhal. steroider) og ATC-gruppe 1 (perorale steroider).

Diagram 1 Andel pasienter som fikk foreskrevet medikamenter etter ATC kodegrupper i 2004 og andel som fikk utlevert medisin etter ATC-grupper i 2004 – 2005. N= 1 866.

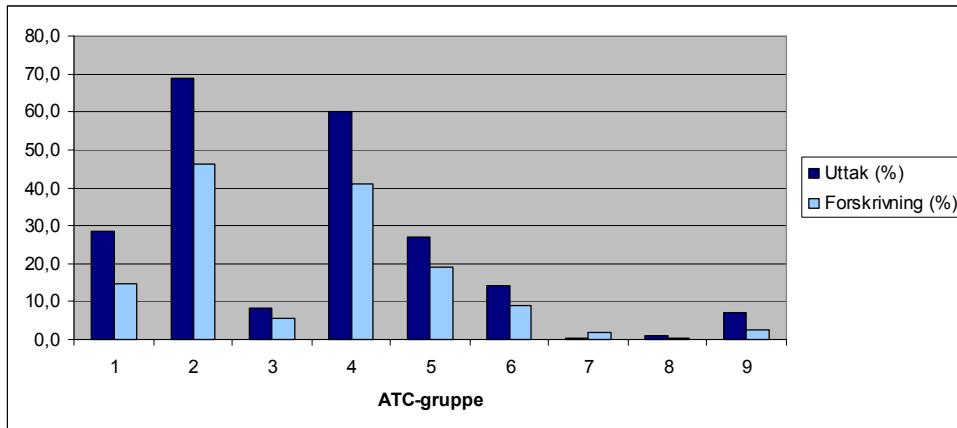


Diagram 1 viser at det var relativt mange som tok ut perorale glukokortikoider i forhold til forskrivninger, samt noe lavere uttak av inhalasjonssteroider i forhold til forskrivninger.

Tabell 13 Antall pasienter som har fått utlevert lungemedisin på blåresept etter diagnose og ATC-gruppe blant 1866 pasienter som fikk lungemedisin på blå resept i 2004. N= 1 866.

<u>ATC gruppe</u>	<u>Tungpust Antall (%)</u>	<u>Astma Antall (%)</u>	<u>Kronisk bronkitt Antall (%)</u>	<u>KOLS Antall (%)</u>
<u>ATC gruppe 1:</u> ATC-kode H02A B0. Glukokortikoider Peroral/Tabl.	49 (32,7 %)	271 (21,0 %)	13 (68,4 %)	197 (48,6 %)
<u>ATC gruppe 2:</u> ATC-kode R03A C0 og R03C C0 Korttidsvirkende adrenergika (inhal) Perorale beta2-agonister.	94 (62,7 %)	954 (73,8 %)	11 (57,9 %)	225 (55,6 %)
<u>ATC gruppe 3:</u> ATC-kode R03A C1. Langtidsvirkende adrenergika (inhal)	9 (6,0 %)	95 (7,4 %)	2 (10,5 %)	51 (12,6 %)
<u>ATC gruppe 4:</u> ATC-kode R03A K0. Kombinasjonspreparater. Beta2/steroider	75 (50,0 %)	711 (55,0 %)	13 (73,7 %)	321 (79,3 %)
<u>ATC gruppe 5:</u> ATC-kode R03B A0. Glukokortikoider(inhal. steroider).	33 (22,0 %)	393 (30,4 %)	4 (21,1 %)	72 (17,8 %)
<u>ATC gruppe 6:</u> ATC-kode R03 B0. Antikolinergika (inhal).	15 (10,0 %)	66 (5,1 %)	7 (36,8 %)	179 (44,2 %)
<u>ATC gruppe 7:</u> ATC-kode R03B C0. Antiallergiske midler (inhal), ekskl.kortikosteroider.	1 (0,7 %)	5 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<u>ATC gruppe 8:</u> ATC-kode R03D A0. Xantinderivater.	1 (0,7 %)	9 (0,7 %)	0 (0,0 %)	12 (3,0 %)
<u>ATC gruppe 9:</u> ATC-kode R03D C0. Leukotrienreseptorantagonister.	7 (4,7 %)	113 (8,7 %)	0 (0,0 %)	16 (4,0 %)

Tabellen viser at blant pasientene med astma som siste registrerte diagnose var uttak av medikamenter størst i ATC-gruppe 2 (korttidsvirkende adrenergika + perorale beta2-agonister)

og i ATC-gruppe 4 (kombinasjonspreparater). Blant pasientene med KOLS og kronisk bronkitt ble medikamenter fra ATC-gruppe 4 (kombinasjonspreparater) hentet ut hyppigst.

7.1.3 Uttak etter forskrivninger

Tabell 14 Forskrivninger i 2004 etter konsultasjon og uthenting av medisin i 2004 - 2005 på blå resept, refusjonspunkt 2, fordelt etter medikamentgruppe. N= 1 866.

<u>ATC- gruppe</u>	Antall som har fått forskrivning i 2004	Andel som har fått forskrivning i 2004	Andel som har hentet ut slik medisin i 2004-5
<u>ATC gruppe 1:</u> ATC-kode R03B A0. Glukokortikoider(Peroral/Tabl).	275	14,7	99,6
<u>ATC gruppe 2:</u> ATC-kode R03A C0 og R03C C0. Korttidsvirkende adrenergika (inhal) Perorale beta2-agonister.	861	46,1	97,9
<u>ATC gruppe 3:</u> ATC-kode R03A C1. Langtidsvirkende adrenergika (inhal)	102	5,5	96,1
<u>ATC gruppe 4:</u> ATC-kode R03A K0. Kombinasjonspreparater Beta2/steroider	767	41,1	98,7
<u>ATC gruppe 5:</u> ATC-kode H02A B0. Glukokortikoider (inhal.steroider).	358	19,2	90,8
<u>ATC gruppe 6:</u> ATC-kode R03 B0. Antikolinergika (inhal).	171	9,2	99,4
<u>ATC gruppe 7:</u> ATC-kode R0B C0. Antiallergiske midler (inhal), ekskl.kortikosteroider.	34	1,8	8,8
<u>ATC gruppe 8:</u> ATC-kode R03 D A0. Xantinderivater.	10	0,5	100
<u>ATC gruppe 9:</u> ATC-kode R03D C0. Leukotrienreseptorantagonister.	51	2,7	100

Tabellen viser uttak opp mot 100 % for så å si alle ATC-gruppene. Inhalasjonssteroidene ble hentet ut noe mindre hyppig, og et lavt uttak i forhold til forskrivninger ble sett for ATC-gr. 7.

Tabell 15 Gjennomsnittelig forskrivninger (forskrivninger og reiterasjoner) per person og gjennomsnittelig antall uttak per person i de ulike ATC-gruppene.

<u>ATC-gruppe</u>	Personer som har fått resept i 2004	Personer med uttak 2004-2005	Forskrivninger totalt 2004	Uttak totalt 2004-2005	Forskrivninger per person Gj.snitt (median)	Uttak per person Gj.snitt (median)	Gj.snitt uttak per forskrivning
<u>ATCgr1</u> Glukokortikoider. Perorale/tabl.	275	530	599	1 586	2,2 (1,0)	2,99 (2,0)	2,64
<u>ATCgr2</u> Korttidsvirkende adrenergika (inhal) Perorale beta2- agonist	861	1 284	4 322	6 143	5,0 (4,0)	4,78 (3,0)	1,42
<u>ATCgr3</u> Langtidsvirkende beta2-agonist	102	157	556	749	5,4 (4,0)	4,77 (3,0)	1,34
<u>ATCgr4</u> Kombinasjonsprep. beta2/steroider	767	1 121	3 944	5 888	5,1 (4,0)	5,25 (4,0)	1,49
<u>ATCgr5</u> Inhal. steroider	358	502	1 524	1 973	4,3 (4,0)	3,93 (3,0)	1,29
<u>ATCgr6</u> Antikolinergika Inhal.	171	267	988	2 079	5,8 (4,0)	7,79 (6,0)	2,10
<u>ATCgr7</u> Antiallergiske midler (inhal) Kromoglykat	34	6	51	14	1,5 (1,0)	2,33 (2,0)	0,27
<u>ATCgr8</u> Xantinderivater Teofylliner	10	22	51	110	5,1 (4,0)	5,00 (4,5)	2,15
<u>ATCgr9</u> Leukotrienreceptor antagonist	51	136	228	581	4,5 (4,0)	4,27 (4,0)	2,54

I ATC-gruppe 1 (perorale glukokortikoider) og i ATC-gruppe 6 (antikolinergika) hadde pasientene i gjennomsnitt foretatt flere uttak enn hva forskrivning skulle tilsi.

Tabell 16 Beregnet andel uttak etter medikamentgruppe for de 1 866 pasientene som hadde fått medikamenter på blå resept, andel uttak av de 3 267 som hadde vært til konsultasjon i 2004 med en lungesykdom-diagnose og andel uttak av de 40 032 listepasienter ved de 8 legesentrene i studien.

<u>ATC gruppe</u>	Andel uttak av 1 866 pasienter	Andel uttak av 3 267 pasienter	Andel av befolk- ningen
<u>ATC gruppe 1:</u> ATC-kode H02A B0. Glukokortikoider Peroral/Tabl.	28,4 %	16,0 %	1,3 %
<u>ATC gruppe 2:</u> ATC-kode R03A C0. Selektive beta ₂ -agonister. Korttidsvirkende adrenergika + ATC-kode R03C C0. Perorale beta2-agonister_	68,8 %	39,0 %	3,2 %
<u>ATC gruppe 3:</u> ATC-kode R03A C1. Langtidsvirkende adrenergika (inhal)	8,4 %	4,8 %	0,4 %
<u>ATC gruppe 4:</u> ATC-kode R03A K0. Adrenergika og andre midler ved obstruktiv lungesykdom. Kombinasjonspreparater.	60,0 %	34,0 %	2,8 %
<u>ATC gruppe 5:</u> ATC-kode R03B A0. Glukokortikoider(inhalsteroider).	26,9 %	15 %	1,2 %
<u>ATC gruppe 6:</u> ATC-kode R03 B0. Antikolinergika (inhal).	14,3 %	8,0 %	0,7 %
<u>ATC gruppe 7:</u> ATC-kode R03B C0. Antiallergiske midler (inhal), ekskl.kortikosteroider.	0,3 %	0,1 %	0,0 %
<u>ATC gruppe 8:</u> ATC-kode R03D A0. Xantinderivater.	1,1 %	0,6 %	0,0 %
<u>ATC gruppe 9:</u> ATC-kode R03D C0. Leukotrienreseptorantagonister.	7,2 %	4,1 %	0,3 %

Tabellen viser at opp i mot 29 % av utvalget på 1 866 pasienter, som fikk lungemedisin på blå resept, hadde uttak av perorale glukokortikoider og 60 % av kombinasjonspreparater av pasientene i utvalget. De respektive tallene for befolkningen var på 1,3 % og 2,3 %.

8 Diskusjon

8.1 Metodologiske forhold ved bruk av reseptregisterdata og journaldata

Fordelen med retrospektiv registerforskning ved bruk av data fra Reseptregisteret koblet mot journaldata er at data allerede er innsamlet for hele populasjonen og man kan derfor eliminere ulike former for bias, som kan oppstå ved seleksjon og intervju av pasient og forskriver. Man unngår feilkilder som kan oppstå ved at leger under overvåkning kan ha skjerpet prosedyrer ved diagnosebruk og forskrivning av medikamenter. Rutinemessige kontroller utført av Folkehelseinstituttet før data overføres til Reseptregisteret gjør at risikoen for feil i innsamling av datamaterialet er liten, og tall fra Reseptregisteret kan anses som svært sikre [41]. En annen fordel med Reseptregisteret er at det tas hensyn til personvern, men man kan likevel følge pasienten over tid ved at pasientidentifiserbare data omgjøres til pseudonymer som så kobles mot de samme individene mot ulike registre eller journaldata, slik at man kan se trender og utvikling i forskrivningsmønstre og legemiddeluttak over tid.

Det finnes i midlertidig også noen begrensninger ved forskning basert på data fra Reseptregisteret. Dataene i registeret er basert på resepter foreskrevet til enkeltpersoner, så når det gjelder pasienter som er innlagt i sykehus eller sykehjem samler Reseptregisteret kun aggregerte data på institusjon – eller avdelingsnivå, fordi innsamlingen baseres kun på informasjon som apotekene registrerer når de leverer legemidler til institusjonene [41]. Dermed ekskluderes medisiner gitt til pasienter som er innlagt på sykehus eller sykehjem. I tillegg kan enkelte resepter skrives ut uten fullstendig fødselsnummer, da vil pasientene tildeles et pseudonym som ikke kan følges videre, og heller ikke kobles til andre datakilder. Da jeg i denne studien benyttet data fra 2004 og 2005 var det heller ikke registrert hvilken spesifikk indikasjon et legemiddel er forskrevet for, refusjonspunkt var angitt både fra Reseptregisterdata og journaldata, men enkelte refusjonspunkter omfatter mange tilstander. Fra mars 2008 ble forskriver pålagt å angi mer spesifikke diagnosekoder på blåresepter som erstatning for de gamle sykdomspunktene, enten International Classification of Diseases versjon 10 (ICD-10) eller International Classification of Primary Care (ICPC), denne ordningen ble fullt implementert fra mars 2009 [41].

8.1.1 Andre begrensninger ved metodene brukt i studien

I koblingen av Reseptregisterdata og journaldata hadde jeg ingen mulighet for å følge skjebnen til hver enkelt resept. Det vil si at jeg ikke kunne se om det var den nøyaktige samme forskrivningen fra allmennlege, som faktisk ble hentet ut på apoteket. Det jeg fikk vite var hvilke medikamenter individene hadde fått foreskrevet på resept av allmennlege i 2004 og hvilke medikamenter pasientene har hentet ut fra apotek i 2004-2005, men altså ikke koblet resept mot resept. Jeg hadde heller ingen opplysninger om forskrivninger foretatt av andrelinjetjenesten, og siden jeg ikke kunne koble resept mot resept var det også umulig å si hvilken resept som var utskrevet av allmennlege og hvilken resept som var utskrevet av spesialist/sykehus. Derfor er det relativt grove estimater som presenteres i denne oppgaven. På grunn av at vi ikke hadde data på legekonsultasjoner lengre enn ut år 2004, samt at Reseptregisteret ikke har data på uttak av resepter før i år 2004 ble tidsvinduet automatisk lagt til år 2004 for legesenterdata (1 års vindu) og data om uttak for år 2004 og 2005 (2 års vindu). Flere analyser med et bredere tidsvindu samt og fått til å spore resept fra forskriver mot resept på uttak hadde kunne ført til at man bedre hadde fått observert om det hadde skjedd en økning eller endring i forskrivningsmønster, behandlingsvalg og uttak av enkelte legemiddelgrupper i forhold til andre. Det ble hentet ut opplysninger fra elektroniske pasientjournaler fra i alt 8 legekontorer i Sør- og Nord-Trøndelag, alle fem legekantorene i Steinkjer samt tre i Trondheim. Dataene fra Steinkjer er dermed populasjonsbaserte, mens dataene fra Trondheim er praksisrelaterte. Populasjonen er likevel en uselektert befolkning, og resultatene fra studien vil i betydelig grad være relevante for en større del av befolkningen.

8.1.2 Diagnose

Det var 4 836 pasienter som var registrert med en lungesykdomsdiagnose i løpet av 1995 til og med 2004. Sammenlignet med de 3 267 pasientene som hadde vært til konsultasjon i 2004 kunne man se en liten tendens til økt bruk av diagnosen KOLS og tungpust og en nedgang i diagnosen astma. Dette kan skyldes økt fokus på internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av KOLS og astma som to forskjellige sykdommer, men det kan også skyldes en økning i antall tilfeller av kronisk obstruktiv lungesykdom i tidsperioden. Diagnosen kronisk bronkitt ser ut til, ut i fra forskrivningsprofil, å bli brukt (behandlet) som KOLS i 2004. Andelen menn med en

lungesykdomsdiagnose var høyere enn andelen kvinner i den yngste aldersgruppen, men fra aldersgruppen 22-36 år og oppover var andelen kvinner høyere (tabell 6), dette kan stemme overens med funn gjort i andre studier [53]. I småbarnsalderen er astma og astmalignende plager hyppigere funnet hos gutter enn hos jenter. Fordelingen mellom kjønnene endrer seg så i tenårene, og i voksen alder er det flere kvinner enn menn som har astma. Man mener at dette blant annet kan skyldes utvikling av risikofaktorer som røyking og overvekt hos kvinner [53]. Det var 11 % flere kvinner enn menn med en lungesykdomsdiagnose i utvalget (tabell 4), og en noe høyere andel hadde KOLS blant kvinnene med en lungesykdomsdiagnose enn blant mennene med en lungesykdomsdiagnose (tabell 7). At det er flere eldre kvinner enn eldre menn som har KOLS passer dårlig med spirometriefunn fra befolkningsundersøkelser i Norge. Det er blant eldre klart flere menn enn kvinner som har betydelig nedsatt lungefunksjon, noe som kan avspeile røykevanene i Norge de siste 50 år [54]. Kanskje kan forklaringen på at flere kvinner enn men behandles for KOLS være at kvinner er flinkere enn men til å oppsøke legehjelp, men foreløpige tall fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, HUNT 3, viser at det er kvinner i 50-årene som nå røyker mest i befolkningen [55]. Da kvinner er mer sårbare for å utvikle lungesykdom [56] og nå også muligens røyker mer enn menn, kan dette være en sterkt økende pasientgruppe i nær fremtid. Selv om astma var hyppigste diagnosegruppe, hadde en høyere andel av pasientene i Trondheim en KOLS og tungpust-diagnose (tabell 8). Det var flest pasienter med en lungesykdomsdiagnose i Trondheim i aldersgruppen 52-66 år (24 %), og for Steinkjer i aldersgruppen 67 + (26,1 %). Epidemiologiske studier har vist at eksponering for langvarig trafikkforurensninger fører til økt forekomst av astma og andre lungesykdommer med nedsatt lungefunksjon og kronisk hoste, en akutt eksponering kan forverre astma og KOLS og øke antall sykehusinnleggelseser for dette [57]. Det er mulig at både røyking hos kvinner og storbyproblematikken med forurensning fra dieseleksos og trafikkstøv kan bidra til at man nå kan se en slik fordeling av lungesykdom i forhold til både kjønn, kommune og aldersgrupper i denne studien.

8.1.3 Forskrivninger og uttak av medikamenter for obstruktive lungesykdommer

Det var flest forskrivninger av korttidsvirkende adrenergika og perorale beta2-agonister, deretter av kombinasjonspreparater, inhalasjonssteroider, perorale steroider og antikolinergika. Lignende

resultat er beskrevet i en studie fra Madrid hvor man så på forskrivningsmønster fra 1996 til 2002 i gruppen R03 (ATC registeret). Man fant her en økning i antall pasienter behandlet med selektive B2-agonister, antikolinergika og kombinasjonspreparater fra 1996 til 2002. De mest brukte legemidlene i 2002 var selektive B2-agonister til inhalasjon (37,7 %), antikolinergika (22,5 %), inhalasjonssteroider (19,5 %), kombinasjonspreparater (10,5 %) og xantinderivater (5,05 %) [58]. Siden de nye kombinasjonspreparatene først ble lansert i 2002 er det mulig at det kan være grunnen til at forskrivning av antikolinergika og inhalasjonssteroider her er større enn kombinasjonspreparatene. Man hadde heller ikke undersøkt i forhold til gruppen H02, perorale glukokortikoider. Perorale kortikosteroider skal kun overveies når andre legemidler ikke lindrer symptomene slik at pasientene kan fungere i arbeidsliv og sosialt, og ved en akutt forverring av sykdom. Hele 48,6 % av pasientene med diagnosen KOLS og 21 % av pasientene med astmadiagnose hadde i 2004 -05 fått utlevert perorale glukokortikoider (tabell 13), mot respektive forskrivninger på 29,1 % og 9,7 %. Forholdstallet mellom uttak og forskrivning i denne gruppen var på 2,64 (tabell 15) noe som kan tyde på at et betydelig antall forskrivninger er foretatt fra andrelinjetjenesten. Inhalasjonssteroider har en vesentlig mindre effekt ved stabil KOLS enn ved astma. I motsetning til astma, der inhalasjonssteroider påvirker prognosen, er det ikke vist at inhalasjonssteroider begrenser reduksjonen i lungefunksjonen hos KOLS pasienter. Gjeldende internasjonale retningslinjer anbefaler derfor regelmessig bruk av inhalasjonskortikosteroider kun ved alvorlig/svært alvorlig symptomgivende KOLS.

Nærmere 38 % av de med astma og 57 % av pasientene med KOLS fikk foreskrevet kombinasjonspreparater i denne studien. I forhold til totalt antall forskrivninger (1524 stk) var det et relativt lite total uttak av inhalasjonssteroider (1973 uttak) i løpet av et to års vindu (tabell 15). Dette kan tyde på at man gikk over fra inhalasjonssteroider til kombinasjonspreparater i denne tidsperioden, og at pasientene som har fått foreskrevet inhalasjonssteroider ser ut til ikke å ha tatt ut sine forskrivninger, men i stedet fått forskrivninger av kombinasjonspreparater på resept. Inhalasjonssteroider/kombinasjonspreparater er mest indisert ved hyppige eksaserbasjoner, at flere pasienter får inhalasjonssteroider og kombinasjonspreparater enn perorale steroider kan tyde på at det gis til personer som ikke har en forverring i løpet av i løpet av toårs perioden, noe som muligens kan indikere et høyt forbruk i forhold til nåværende retningslinjer. I forbindelse med Stortingets behandling av lovforslag om innføring av hjemmel for inngåelse av refusjonskontrakter, ba Sosialkomiteen Regjeringen om å legge fram en bred og helhetlig

gjennomgang av blåreseptordningen. Man mente at flere av sykdomspunktene og legemiddelgruppene i blåreseptforskriften § 9 var for generelt utformet, slik at det kunne oppstå tvil om legemidler uten refusjon likevel kan refunderes, og av hensyn til medisinske og kontrollmessige formål burde regelverket på disse punktene tydeliggjøres og oppdateres [59]. Dette førte til at Statens legemiddelverk, som skulle videreføre arbeidet med å presisere vilkårene og gjennomgå sykdomslisten og legemiddellisten, mente det var mest hensiktsmessig å splitte opp refusjonspunkt § 9- 2 (Asthma bronchiale og obstruktive kroniske lungesykdommer) til § 9-44 (astma) og § 9-45 (KOLS) som trådte i kraft 1.7.2007 for å begrense overforbruket av kombinasjonspreparater [60]. Dette har også ført til at pasienter med mild KOLS ikke lengre får refusjons for enkelte av sine legemidler [61].

Flest uttak ble gjort av korttidsvirkende og perorale beta2-agonister, deretter av kombinasjonspreparater og steroider. Ved astma må medikamentene brukes fast for å holde tilstanden under kontroll, som forebyggende medikament gis inhalasjonssteroider, men denne gir ikke effekt umiddelbart. Korttidsvirkende adrenergika som brukes ved anfall bedrer ikke kontrollen, men gir umiddelbar effekt. Det er tydelig at det er ved behovs medikamenter (anfallsdempende) som det brukes mest av blant pasienter med obstruktiv lungesykdom, med et total uttak på 6 143 uttak i 2004-05, og totalt antall forskrivninger på 4 322. Legemidler i gruppen ATC-kode R03AC02 (salbutamol) til behandling av astma/KOLS ligger på 13 plass i listen over legemidler med flest brukere i Norge i 2008, hvor man har beregnet at 3, 7 % (174 608 individer) av befolkningen bruker medikamenter i denne ATC-kode gruppen [41]. Dette stemmer relativt godt overens med de beregninger gjort i denne studien der beregnet uttak i befolkningen var på 3, 2 % for korttidsvirkende adrenergika (tabell 16). I ATC-gruppe 6 (antikolinergika) hadde pasientene i gjennomsnitt fått 6 forskrivninger og foretatt i gjennomsnitt 8 uttak per pasient. Klinisk nytteverdi av antikolinergika er størst ved KOLS og akutt alvorlig astma. Medikamentene har mindre effekt enn beta2-agonist når det gjelder bronkodilatasjon og beskyttelse mot bronkokonstriksjon ved astma, men er en mer effektiv bronkodilatator ved KOLS. Kun 5,1 % av pasientene med astma hadde foretatt uttak av antikolinergika, mens blant pasientene med KOLS hadde 44, 2 % foretatt uttak. Det totale antall uttak var her på 2 079 og totalt antall forskrivninger på 988. Gjennomsnittelig uttak per forskrivning var på 2,10. Tallene både fra uttak av perorale glukokortikoider og antikolinergika kan tyde på at KOLS pasienter har

betydelig kontakt med andrelinjetjenesten når det gjelder medikamentell behandling av sin lungesykdom.

8.1.4 Hva sier resultatene om forekomst av astma og KOLS?

Frekvensen av å hente ut perorale glukokortikoider er et godt mål på frekvensen av alvorlig astma og KOLS. Så mange som 28,4 % av de 1 688 pasientene som foretok uttak av medikamenter på blå resept hentet ut perorale glukokortikoider og 16 % av de 3 267 pasientene med en lungesykdomsdiagnose som hadde vært til legekonsultasjon i 2004, man kan derfor anta at 28,4 % av pasientene i utvalget og 16 % av de som hadde vært til legekonsultasjon hadde en alvorlig astma/KOLS (tabell 16). Av pasientene med diagnosen KOLS i utvalget kunne det beregnes ved uttak av glukokortikoider at 48,6 % hadde en alvorlig KOLS og 21 % av pasientene en alvorlig astma (tabell 13). Ser man det i befolkningssammenheng og ved å bruke totalt antall listepasienter ved de 8 legesentrene i beregningene hadde 1,3 % av den norske befolkningen en alvorlig obstruktiv lungesykdom i 2004-2005 (tabell 16). Listetallet på 40 032 er fra 2008, men det er ingen grunn til å tro at det har endret seg vesentlig i løpet av et par år. Listene i Trondheim har vært relativt stabile og innbyggertallet for Steinkjer har kun økt med 221 personer fra 2004 til 2008. Listestørrelsen ved legesentrene i Steinkjer er på 251 stk flere enn innbyggertallet, og legger man til de 251 stk i utregningen, ender man opp med samme tall. Med utgangspunkt i de 3 267 pasientene som var til konsultasjon med en lungesykdomsdiagnose i 2004 kunne prevalensen av obstruktiv lungesykdom estimeres til 8,1 % av befolkningen. Dette samsvarer godt med studien av Brogger et al. nevnt i kapittel 2.1.4 prevalens av astma [21].

8.1.5 Etterlevelse målt ved uttak av medikamenter på blå resept

Etterlevelse har de siste ti år fått økt oppmerksomhet når det gjelder behandling av obstruktiv lungesykdom [62], resultatene i denne studien viser at pasientene i stor grad hentet ut sine foreskrevne medikamenter på blåresept i tidsrommet 2004-2005, under de gitte forutsetninger i studien som nevnt over. Om pasienten i realiteten bruker sine medikamenter kan jeg ikke si noe om, men uttaksmønsteret viser at kun et fåtall av 1 866 pasienter ikke tar ut sine foreskrevne resepter fra lege, det viser også at en ganske betydelig andel har kontakt med andrelinjetjenesten i sin behandling av lungesykdom. Etterlevelse har blitt relatert til sosioøkonomiske forhold blant annet i USA, hvor minoritetsgrupper og personer med lavere sosioøkonomisk status ikke hadde lik tilgang til legehjelp som personer med høyere sosioøkonomisk status [63]. Det er gode grunner for å tro at pasient- etterlevelse (pasient-compliance) er direkte knyttet til tilgang på helsetjenester samt også kvaliteten på slike helsetjenester. Selv om sosial ulikhet i helse er et stort tema også her i Norge, er et av helsesystemets mål å oppnå god og rettferdig fordelt helse ved at de dårligst stilte løftes opp. Forhåndsgodkjent refusjon eller blåreseptordningen er en omfattende ordning innenfor det norske refusjonssystem, dette medfører store økonomiske utgifter for staten men med tilsvarende besparelser for de pasienter som på grunn av alvorlige sykdommer behøver behandling med legemidler over langvarige perioder. I og med at vi har en slik refusjonsordning og et øvre tak for frikort av medisiner på 1 740 kroner i 2008, tror jeg det er vanskelig å måle etterlevelse her i Norge ved bruk av blå resepter. Man kan ikke sammenligne funn med andre land som ikke har samme refusjonsordning som oss og gå ut i fra at funnene kan generaliseres til andre befolkninger, det er kun i de nordiske landene Sverige, Finland, Danmark og Island som har et slikt refusjonssystem for blå resepter som oss. I en studie fra USA ble det undersøkt hvorfor pasientene ikke tok ut sine reitererte resepter på apotek, og de to største årsakene var for høy kostnad på legemidlene og utilstrekkelig helseforsikring som kunne dekke kostnadene [64].

Av stor betydning vil også være hvilken sykdomsgruppe er det man studerer, det er forskjell på ”livsnødvendige medikamenter” og medikamenter gitt for demens, psykiske lidelser eller for eksempel prevensjon (som fås på normal resepter, og som antageligvis har høy etterlevelse), og følgelig vil også etterlevelse (målt ved uttak av resepter) være forskjellig innen de ulike sykdomsgruppene og legemiddelgruppene. Bruk av astma medikamenter kan for eksempel være sesongvarierte, det vil si at man muligens kan forvente et større uttak av ”ved behovsmedisin” om

vinteren enn i sommerhalvåret. I studien fra Sverige av Andersson et al.[8] hadde man sett på uttak av resepter for medikamenter ved blant annet obstruktive lungesykdommer (slått sammen KOLS og astma), med lavest etterlevelse på respektive 34 % for inhalasjonssteroidene og 43 % for korttidsvirkende adrenergika. Her hadde man tatt uttrekk av resepter og sett på antall dager mellom hvert uttak for å måle om pasientene hadde, eller ikke hadde, medikamenter tilgjengelig i løpet av den perioden medikamentet var utskrevet for. Siden korttidsvirkende adrenergika er ”ved behovsmedisin” vil det være store variasjoner fra pasient til pasient hvor stort behovet er for et slikt medikament (og sesongvariasjoner). Sykdomsforløpet kan også endre seg og dermed også behandlingen, da vil ikke den foreskrevne resepten bli tatt ut på grunn av at pasienten har fått foreskrevet andre medikamenter. Siden KOLS og astma er to forskjellige sykdommer med forskjellig sykdomsforløp og dermed også forskjellig behandling, er det viktig å skille mellom disse to diagnosene hvis man skal se på etterlevelse målt ved uttak av resepter til pasienter med slike sykdommer. Aller helst burde man også vite hvilken stadielinndeling av sykdomsforløpet pasienten befinner seg i, enten det er snakk om grad av kontroll ved astma eller alvorlighetsgrad ved KOLS. Etterlevelse, målt ved uttak av resepter i forhold til forskrivning, kan brukes til å få kartlagt både forskrivning og uttaksmønstre i befolkningsgrupper over gitte tidsrom, men i forhold til kroniske sykdommer som KOLS og astma er det flere komplekse forhold man må ta hensyn til.

9 Konklusjon

God informasjon om nytten av farmakologisk behandling, samt informasjon og opplæring i riktig bruk av medikamenter for obstruktive lungesykdommer bidrar trolig til høy etterlevelse. For å oppnå dette er interaksjonen mellom helsepersonell og pasient av stor betydning, hvordan helsepersonell opptrer kan ha både positive og negative virkninger på etterlevelse av medikamenter. Helsepersonells ansvar er å gi behandling i samsvar med gjeldende retningslinjer og bruke tilstrekkelig tid og krefter på å hjelpe pasientene til å følge den medisinske behandlingen. En kan også forsøke å forstå pasientrelaterte faktorer sett fra pasientens perspektiv, å velge å ikke følge behandlingsopplegg, ikke-etterlevelse (eller non-compliance) kan være et rasjonelt valg, basert på bivirkninger og ineffektive medikamenter. Økt fokus på internasjonale retningslinjer, med spirometri som grunnlag for diagnostisering og behandling av astma og KOLS kan bidra til bedre og mer effektiv behandling for pasientene, noe som vil føre til reduserte behandlingstkostnader, sykefravær og antall sykehusinnleggelser. Resultatene fra denne studien viser at pasientene i stor grad tar ut sine foreskrevne resepter fra allmennlege, tallene både fra uttak av perorale glukokortikoider og antikolinergika kan tyde på at KOLS pasienter har betydelig kontakt med andrelinjetjenesten når det gjelder medikamentell behandling av sin lungesykdom. Nærmere 49 % av pasientene med diagnosen KOLS og 21 % av pasientene med astmadiagnose hadde i 2004 -05 fått utlevert perorale glukokortikoider, noe som indikerer en alvorlig sykdom. Dette kan tyde på at kostnadene ved KOLS er økende, og er høyere enn for astma. KOLS er en voksende folkesykdom og flere pasienter vil trolig ha behov for tjenester fra begge nivåer i helsetjenesten.

10 Referanser

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. ISBN 92 4 154599 2. Geneva: World Health Organization 2003.
2. Corlett A J. Education and debate. Caring for Older people: Aids to compliance with medication. BMJ 1996; 313:926-929.
3. Coons S J. Section Editor Editorial Medication Compliance: The Search for Answers Continues: Clinical Therapeutics. JAMA 2002; 288(22):2880-2883.
4. Haynes R B, McDonald H P, Garg A X. Helping Patients Follow Prescribed Treatment. Clinical Applications. JAMA 2002; Vol 288, No 22.
5. Steihaug S. Bør pasienten gjøre som doktoren sier? Profesjon og samfunn, Kronikk. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123:3604-6.
6. GOLD Science Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive summary, updated 2007. Tilgjengelig ved: <http://www.goldcopd.com/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>
7. GINA Science Committee. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. updated 2008. Tilgjengelig ved: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>
8. Andersson K, Melander A, Svenssons C, Lind O, Nilsson JL. Repeat prescriptions: refill adherence in relation to patient and prescriber characteristics, reimbursement level and type of medication. Eur J Public Health 2005; 15 (6): 621-626.
9. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. Norsk Epidemiologi 2004; 14 (1): 53-55).
10. Gjøver P. Lungesykdommer. 2. utgave. Kapittel 7 Kronisk obstruktiv lungesykdom. Oslo, Universitetsforlaget 2008.
11. Veileder til diagnose, behandling og forebygging av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Norsk utgave ved Den norske lægeforenings Strategigruppe for KOLS; 2002. Veilederen er basert på NHLBI/WHO arbeidsgruppe rapport: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.
12. Langhammer A. Obstruktive Lungesykdommer. Utredning, medikamentell behandling og refusjon. Utposten Blad for allmenn- og samfunnsmedisin 2007; nr 2.

13. World Health Organization. World Health Statistics 2008. Part 1 Future trends in global mortality: major shifts in cause of death patterns. The top 20 causes of death in 2030, s 30. World Health Organization 2008.
14. Nasjonal strategi for KOLS-området 2006-2011. I-1119. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet 2007.
15. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60:842–847.
16. Statens arbeidsmiljøinstitutt. Publikasjoner, Nyhetsarkiv 2003, kvartal 4. Den internasjonale KOLS-dagen 19.november: KOLS - den nye folkesykdommen. Publiseringsdato: 17.11.2003. Tilgjengelig ved: <http://www.stami.no/?nid=7323&lcid=1044>
17. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(8):926–932.
18. Bakke PS, Baste V, Hanao R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991; 46:863-870.
19. Norsk elektronisk legehåndbok. Johannessen T (red), Løge I (red.), Melbye H. KOLS. Tilstander og sykdommer. Kronisk obstruktiv lungesykdom. Helsebiblioteket. Oppdatert 28.3.2009.
20. World Health Organization. Programmes and projects, chronic respiratory diseases, Asthma, Facts sheets. May 2008. World Health Organization 2009.
21. Brogger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen A, Gulsvik A. Long-term changes in adult asthma prevalence. *Eur Respir J* 2003; 21: 468–472.
22. Lødrup Carlsen KC, Håland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, Løvik M, Carlsen KH. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* 2006; 61: 454–460.
23. Sunyer J, Anto JM, Tobias A, Burney P, for the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. *Eur Respir J* 1999; 14: 885 – 891.
24. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas IJK, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children: evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs apart. *Eur Respir J* 1997; 10: 1046–1051.

25. Gjøe P. Lungesykdommer. 2. utgave. Kapittel 6 Astma. Oslo, Universitetsforlaget 2008.
26. Jansson SA. Costs of COPD in Sweden according to disease Sverity. Chest 2002; 122:1994-2002.
27. Helse-og omsorgsdepartementet. NOU 1997: 18. Prioritering på ny. 4.7.5 «15 på topp» på sykehus.
28. Terapianbefaling: Behandling av astma. Publikasjon fra Statens legemiddelverk. 2002:02.
29. Langhammer A, Kronisk obstruktiv lungesykdom. Utposten Blad for allmenn- og samfunnsmedisin 2003; nr 6.
30. Omenaas E, Dahl R, Bakke PS, Lehmann S. Nordic physicians' management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine 2006; 100, S31–S37.
31. Haugan T, Bakken I, Storrø O, Øien T, Langhammer A. Utvikling i diagnostisering og helsetjenesteforbruk ved obstruktiv lungesykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2431 – 4.
32. Kolle S, Mørkve O. Diagnostikk og behandling av obstruktive lungesykdommer. Tidsskr Nor Legeforen 1998; 118: 3268-71.
33. Volla T, Kopperud G. Vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:826-8.
34. Gulsvik, A. "Obstruktiv lungesykdom," Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2007.
35. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S and Decramer M, on behalf of the UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med; 2008.
36. Niewoehner DE. (2009). 'TORCH and UPLIFT: What Has Been Learned from the COPD "Mega-Trials"?' COPD 2009; 6: 1 -3.
37. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13(10):777–87.
38. Norsk elektronisk legehåndbok. T Johannessen (red), I Løge (red.). H Melbye. Astma. Lunger/Tilstander og sykdommer. Helsebiblioteket. Oppdatert 28.3.2009.
39. Gulsvik A. Steroider hindrer ikke irreversibel luftveisobstruksjon ved astma. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121.

40. Furu K, Skovlund E. Farmakoepidemiologi. I: Laake P, Hjartåker A, Thelle DS, Veiderød MB (red). Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. (Kapittel 19) 1. utgave, Gyldendal Norsk Forlag AS 2007.
41. Berg C, Furu K, Litlekare I, Mahic M, Rønning M (red), Sakshaug S, Selmer R, Strøm H. Reseptregisteret 2004-2008. Rapport 2009; 2. Nasjonalt folkehelseinstitutt.
42. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. Norsk Epidemiologi 2004; 14 (1): 53-55.
43. Folkehelseinstituttet. Publikasjoner, Publikasjonslister 2004, internett oppdater 18.2.2008. Tilgjengelig ved:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1376:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:51236::1:5800:21:::0:0
44. Hågå A, Sverre JM. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Norway. Eur J Health Econom 2002, 3:215–220.
45. Jónasson G, Carlsen KH, Sùdal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. Eur Respir J 1999; 14: 150-154.
46. Bender BG, Bartlett SJ, Rand CS, Turner C, Wambold FS, Zhang L. Impact of Interview Mode on Accuracy of Child and Parent Report of Adherence With Asthma-Controller Medication. Pediatrics; 2007; Volume 120, Number 3.
47. Skurtveit S, Selmer R, Tverdal A, Furu K. The validity of self-reported prescription medication use among adolescents varied by therapeutic class. JCE 2008; 61, 7; 714-717.
48. Veierød MB, Thelle DS. I: Laake P, Hjartåker A, Thelle DS, Veiderød MB (red). Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. (Kapittel 8) 1. utgave, Gyldendal Norsk Forlag AS 2007.
49. Statistisk Sentralbyrå. Befolkningsendringer i kommunene 1951 – 2009. Befolkningsutvikling 1951-2009, Tabell 1702- Steinkjer. Tilgjengelig ved:
<http://www.ssb.no/folkendrhist/tabeller/tab/1702.html>
50. Arbeids- og velferdsforvaltningen (NAV). Helsetjenester, Fastlegeordningen. Internett, oppdatert 3.2.2009.
51. SPSS Norway AS, "Statistical Product and Service Solutions". Oslo, Norge, 2008.
52. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) Tilgjengelig ved: <http://www.lovdata.no/all/tl-20010518-024-001.html#1>

53. Tollefsen E, Langhammer A, Romundstad P, Bjermer L, Johnsen R, T L Holmen. Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence. *Respiratory Medicine* 2007; 101, 896–902.
54. Medbø A, Melbye H. Lung function testing in the elderly—Can we still use FEV₁/FVC<70% as a criterion of COPD? *Respiratory Medicine* 2007; 101, 1097–1105.
55. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. NTNU, Fakulteter og institutter, Det medisinske fakultet, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. Kvinner i 50- årene røyker mest. 22.06.09. Tilgjengelig ved: <http://www.ntnu.no/dmf/hunt>
56. Tollefsen E, Bjermer L, Langhammer A, Johnsen R, Holmen TL. Adolescent respiratory symptoms—girls are at risk: The Young-HUNT study, Norway. *Respiratory Medicine* 2006; 100, 471–476.
57. Holgate ST, Brunekreef B. Air pollution and health. *The Lancet* 2002; 360; 9341, 1233-1242.
58. Escolara CR, García LF. Drug Prescription for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma by Primary Care Physicians in the Spanish Autonomous Community of Madrid, 1996-2002. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(2):73-80.
59. Helse-og omsorgsdepartementet. St.meld. nr. 18 (2004-2005). Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. Legemiddelpolitikken.
60. Statens legemiddelverk. Astma og KOLS: Endringer i blåreseptforskriften gyldig fra 1. juli 2007. 5.9.2007. Statens legemiddelverk, Oslo.
61. Den norske legeforening Organisasjon og politikk. Høringsuttalelser 2006. Høring - Endring av forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr § 9 punkt 2. Tilgjengelig ved: <http://www.legeforeningen.no/id/93210.0>
62. Kaiser HB, Compliance and noncompliance in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:514 – 516, doi: 10.2500.
63. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the Asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:58-64.
64. Kennedy J, Tuleu I, Mackay K. Unfilled Prescriptions of Medicare Beneficiaries: Prevalence, Reasons, and Types of Medicines Prescribed. *J Manag Care Pharm* 2008; 14(6):553-60.