

Inhalasjonslegemidler til insidente kolspasienter

—
Stefan Vu

Masteroppgave i Farmasi mai 2014

Innhold

1	Forord.....	1
2	Sammendrag.....	2
3	Innledning.....	3
4	Bakgrunn	4
4.1	Prevalens og insidens KOLS	4
4.2	Underdiagnostisering	5
4.3	Kostnader	6
4.4	Medikamentell behandling	6
4.5	Nye behandlingsalternativer	8
4.6	Medikamentbruk.....	8
4.7	Farmakoepidemiologi KOLS.....	9
4.8	ASTMA OG KOLS.....	10
4.9	Refusjonskode som prokxyvariabel for indikasjon.....	10
5	Formålet med studien	11
6	Materiale og metode.....	12
6.1	Datakilde.....	12
6.2	Datainformasjon på utleveringer	12
6.3	Kronologi refusjonskoder knyttet til astma og KOLS over tid	13
6.3	Avgrensning av tidsperiode	13
6.4	Aggregering av utleveringer	13
6.5	Observasjonsperiode.....	13
6.5	Definisjoner	13
6.6	Insidente brukere av KOLS legemidler	14
6.7	Beregning av insidensrate	14
6.8	Antall brukere, stemmer det teoretiske med det faktiske?	14
6.9	Resepter og refusjonspunkt	14
6.10	Gruppering av KOLS behandling.....	14
6.11	Startbehandling	15
6.12	Korttids- og langtidsvirkende som monobehandling	15
6.13	Medikamentell etterlevelse	16

6.13.1	Antall kvartalshentinger	16
6.13.2	«One-Off».....	16
6.13.3	Uavbrutt henter.....	16
6.12.4	Persistent bruker	16
6.12.5	Uavbrutt henter mot persistent bruker	16
6.13	Legemiddelbruk blant de insidente.....	16
6.14	Brukere som bare henter legemiddel på astmapunkter	16
6.14	Tidsrekke på Spiriva og ICS blant insidente	17
6.15	Software	18
7	Resultater.....	19
7.1	Kronologi av data.....	19
7.2	Fordeling av utlevering etter pasientenes aldersgruppe	19
7.3	KOLS INSIDENTE.....	20
7.4	Antall brukere, stemmer det teoretiske med det faktiske?	21
7.5	Resepter og refusjonspunkt	21
7.6	Startbehandling for insidente.....	22
7.7	Fordeling av korttids- og langtidsvirkende i legemiddelgrupper	24
7.8	Medikamentell etterlevelse	25
7.8.1	Antall kvartalshentinger	25
7.8.2	Andel «one-off».....	26
7.8.3	Uavbrutt hentere.....	26
7.8.4	Persistente brukere	27
7.8.5	Kji-kvadrat av uavbrutte hentere og persistente brukere.....	27
7.9	Legemiddelbruk.....	28
7.9.1	SABA	28
7.9.2	LABA.....	29
7.9.3	SAMA	30
7.9.4	LAMA	31
7.9.5	ICS.....	32
7.10	Brukere som bare henter legemiddel på astmapunkter	32
7.11	Tidsrekker	33
8	Diskusjon.....	34
8.1	Introduksjon	34
8.2	Refusjonspunkter for astma og KOLS	34

8.3	Refusjonspunkter som proksy for sykdom	35
8.4	KOLS og astma	36
8.5	Periodisering av utleveringer	36
8.6	Gruppering av legemiddelgrupper	37
8.7	Insident KOLS.....	37
8.8	Antall brukere- teoretiske og faktiske	38
8.8	Resepter og refusjonspunkt	39
8.9	Startbehandling insidente	39
8.10	Korttids- kontra langtidsvirkende legemidler som monobehandling	39
8.11	Medikamentell etterlevelse blant brukerne	40
8.11.1	Antall kvartalshentinger	40
8.11.2	«One-off»	40
8.11.3	Uavbrutte hentere.....	40
8.11.4	Persistente brukere	40
8.11.5	Kji-kvadrat av uavbrutte hentere og persistente brukere.....	40
8.12	Legemiddelbruk blant de insidente på utvalgte ATC-koder.....	41
8.13	Tidsrekker og Holt Winters.....	42
8.14	Styrker og svakheter.....	42
8.15	Tanker på videre studier på medikamentell behandling	43
9	Konklusjon	44
10	Referanser.....	45
	Vedlegg	52
	Vedlegg 1	52
	Vedlegg 2:.....	53

1 Forord

Dette er en masteroppgave som har blitt veiledet av Lars Småbrekke og jeg vil gi en stor takk til han for alt hjelpen og tilbakemeldinger han har gitt meg på oppgaven. Jeg også takke Pål Haugen for innspill og hjelp på oppgaven.

For øvrig vil jeg takke familie, venner og kollegaer som enten har hjulpet til med oppgaven eller til fritiden ved siden av. Dette gjelder spesielt Sondre, Stina, Mai Linh, Marion og han «Opa».

2 Sammendrag

Bakgrunn: Det er få studier som har undersøkt insidens av «Kronisk obstruktiv lungesykdom» (KOLS) og det er behov for flere longitudinelle studier for å kartlegge insidens og behandling med inhalasjonslegemidler hos insidente KOLS pasienter. Det har nylig vært endringer knyttet til refusjon av legemidler til kolsbehandling i Norge og det er ønskelig å se om intervensjonene har medført endringer i bruk av inhalasjonslegemidler.

Formål: Å undersøke om refusjonspunkt er en valid prokxyvariabel for å identifisere insidente KOLS pasienter, beskrive foreskriving av inhalasjonslegemidler, andel vedvarende brukere blant disse pasientene.

Metode: Registerstudie basert på data fra «det Norske Reseptregisteret» (NorPD), Estimere innsidens basert på bruk av refusjonspunkter på blåreseptene, beskrive bruksmønster av inhalasjonslegemidler basert på ATC-kode og utleveringsdato.

Resultater: Det ble funnet en KOLS insidens på 7,3-9,5/1000 personer/år blant personer 40 år og eldre. Alle legemidler bortsett fra langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister (LAMA) blir i en viss grad forskrevet til astma. Andel vedvarende brukere er på rundt 50 %

Konklusjon: Refusjonspunkt er en dårlig prokxyvariabel for KOLS fordi flere av legemidlene blir brukt til å behandle andre sykdommer enn KOLS. LAMA er derimot et unntak fordi den bare har indikasjon på KOLS. Andel vedvarende brukere samsvarer med funn i andre studier.

3 Innledning

KOLS kjennetegnes ved at lungefunksjonen er varig nedsatt fordi luftveiene er blitt trange. Dette medfører at det er tungt å puste. KOLS blir ofte brukt som en fellesbetegnelse på kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem».¹

Den økende forekomsten i Norge gjør at KOLS betegnes som den nye «folkesykdommen», og det brukes stadig mer ressurser til forebygging og behandling. I 2006 laget regjeringen en nasjonal strategi for KOLS som skal bidra til å forebygge nye tilfeller, få diagnostisert de syke og sørge for nødvendig behandling.²

Røyking er den viktigste etiologiske faktoren for utvikling for KOLS, men KOLS kan også forårsakes av langvarig og høy yrkeseksponering for støv og kjemikalier, innendørs forurensning fra fossilt brensel i dårlig ventilerte boliger, utendørs luftforurensning, passiv røyking, hyppige lungeinfeksjoner i barndommen og astma. Som et ledd i å forebygge nye KOLS tilfeller har både myndighetene og helsetjenesten prioritert å forebygge røykestart og fremme røykeslutt. Når KOLS først har oppstått, har lungefunksjonen blitt permanent redusert. Behandlingsstrategien for KOLS er først og fremst for å bremse sykdomsutviklingen ved rehabilitering, mens legemidler brukes for å bedre pasientens helsetilstand. ^{1,2}

KOLS diagnostiseres ved å måle statisk lungevolum og diagnosen blir stilt i henhold til de internasjonale retningslinjene «Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD).³

4 Bakgrunn

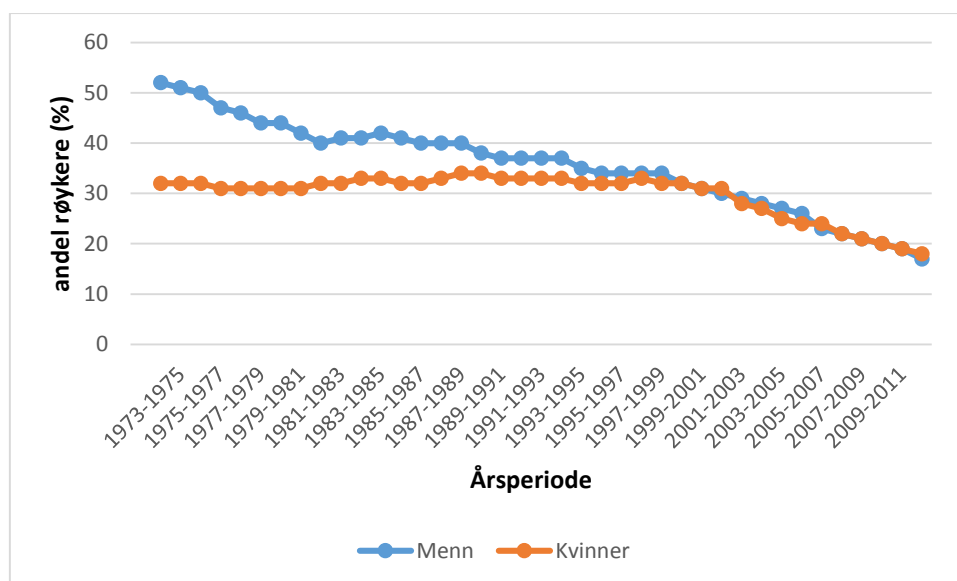
4.1 Prevalens og insidens KOLS

Prevalensen av KOLS til den voksne befolkningen (35-90 år) i Norge økte fra 7 % i 1996 til 14 % i 2005. Prevalensen var høyere hos menn (17 %) i forhold til kvinner (11 %).⁴

I USA var prevalensen av KOLS 6,3 % blant voksne i 2011. Prevalensen økte fra 3,2 % for aldersgruppen 18-44 år til over 11,6 % blant de som er eldre enn 65 år.⁵ En studie i Helsinki fant en prevalens på 5,9 %, og den viste i tillegg at 2,9 % blant voksne hadde udiagnostisert KOLS.⁶ Det er et problem at folk får feildiagnostisert KOLS, hovedsakelig på grunn av manglende tilgang til spirometri.^{7,8} Et systematisk review og metaanalyse antyder at KOLS prevalensen globalt ligger rundt 10 % blant voksne.⁹

GOLD og andre retningslinjer for diagnostikk har forandret seg med årene, og definisjonen av ulike KOLS stadier er også endret over tid. Dette gjør at direkte sammenligning av studier over tid blir vanskelig, og verdien av å sammenligne prevalensfunn mellom ulike studier er under debatt internasjonalt.^{10 11}

I Norge i perioden 1996-2005 har prevalensen blant kvinner økt betydelig raskere enn blant menn.⁴ Historisk sett var KOLS en sykdom som rammet menn, men dette har forandret seg i de seineste tiår. Den raske økningen blant kvinner er i hovedsak relatert til endrende røykevaner der andelen kvinner som røyker nå er på lik linje med menn.^{12 13}



Figur 1: Andel daglige røykere fordelt etter kjønn i Norge fra 1973 til 2011¹⁴

Det er få studier som har undersøkt insidens av KOLS, og av de er det få som bruker spirometri kriterier for å fastslå insidensen av KOLS i en normalpopulasjon. Det er behov for flere longitudinelle studier for å kartlegge insidens av KOLS i ulike populasjoner. De få studiene som har undersøkt insidens av KOLS viser en insidens mellom 2-16/1000 personår avhengig av hvordan KOLS ble definert og hvilken diagnosemetode som ble brukt.¹⁵

En studie fra Nederland viste en insidens på 2,92/1000 personår, og den var høyere blant menn. Insidensen økte med økende alder fra 0,78 blant 40-44 åringer til 6,82 blant 75-79 åringer. Forfatterne mener at insidensen var lavere enn den sanne insidensen på grunn av streng KOLS definisjon. Det ble bare tatt spirometri på de som spurte etter det, og ikke systematisk på alle i studien.¹⁶

Van Durme valgte en annen tilnærming for å fastslå insidens ved å lage en prospektiv populasjonsbasert-kohorte ved hjelp av utskrivelsesbrev fra sykehuset, data fra fastlegen og spirometri. Forfatterne fant en insidens på 9,2/1000 personår blant de eldre enn 55 år, med en høyere insidens hos yngre kvinner. Dette kan tyde på trendsifte med økende kolsforekomst hos kvinner.¹⁷

4.2 Underdiagnostisering

Diagnostisering av KOLS er vanskelig da pasientene kan ha atypiske sykdomsbilder og manglende tilgang til spirometri gjør det vanskelig å verifisere diagnosen.^{8 18} Å skille mellom KOLS og astma er en utfordring, og kan gi oppgav til feildiagnostisering og feilbehandling.¹⁹⁻²¹ Det er kjent at KOLS er underdiagnostisert, særlig blant de som i liten grad er plaget av luftveissymptomer.²² I studier som sammenligner prevalensen av KOLS bekreftet av spirometri med prevalens basert på andre kliniske undersøkelser finner man høyere prevalens etter spirometri. Den diagnostiske prosessen som får legen til å stille KOLS diagnose er ikke nøye studert.^{6,23} En studie viste at kun 1/3 av pasientene hadde fått KOLS diagnosen ved bruk av spirometri.²⁴

Manglende tilgang til spirometri er en utfordring også i Norge, men det er holdepunkter for økt bruk av spirometri etter at dette ble krevd for forhåndsgodkjent refusjon av legemidler til astma og KOLS.²⁵ Som resultat av dette er det pasienter med astmadiagnose som har fått endret denne til KOLS.²⁶

4.3 Kostnader

Det er forventet at kostnader knyttet til KOLS vil øke de neste årene på grunn av økende prevalens og økt andel pasienter med moderat til alvorlig sykdom.¹³ I Norge var de direkte medisinske kostnadene relatert til KOLS på 284 € per pasient i 2005. Dette gir en samlet behandlingstkostnad på 141 millioner €, som tilsvarte 0,7 % av helsebudsjettet.

Medikamentkostnader utgjorde største andelen av kostnadene (48 %) etterfulgt av legekonsultasjoner (23 %), andre kostnader i forbindelse med eksaserbasjoner (19 %) og diverse som inkluderer oksygenterapi og rehabilitering (11 %). Den samme studien estimerte at de kumulative kostnader for de neste 20 årene til 3200 millioner €. ²⁷

Som følge av den økende byrden av KOLS sett i et folkehelseperspektiv, har WHO foreslått strategier for bedre overvåking og forebygging av KOLS. Dette innebærer blant annet å utvikle globalt akseptable diagnostiske kriterier for KOLS og redusere eksposisjon for kjente risikofaktorer for sykdommen. WHO foreslår dessuten å styrke forskning på primær og sekundær forebygging av KOLS.²⁸

4.4 Medikamentell behandling

Medikamentell behandling av KOLS har som mål å lindre symptomer, øke lungefunksjonen og redusere risiko for eksaserbasjoner. God sykdomskontroll reduserer sjansen for sykehusinnleggelse og død, og sparer samtidig penger i form av direkte og indirekte kostnader knyttet til sykkeligheten av KOLS.³

KOLS blir gradert i forskjellige alvorlighetsgrader avhengig av obstruksjonsnivå, grad av symptomer og antall forverrelser det siste året. Medikamentell behandling varierer etter alvorlighetsgrad, og det er stilt krav i forhold til forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV1) for å få behandlingen refundert gjennom blåreseptordningen. Se vedlegg 2 for informasjon på kravene ^{1,29}

Alle retningslinjer anbefaler å kombinere korttidsvirkende- med langtidsvirkende bronkodilatorer.^{30,31} Effekten av behandling med inhalasjonssteroider (ICS) har vært omdiskutert, og det ble først refundert gjennom blåreseptordningen i 2011 og da til pasienter med KOLS av alvorlighetsgrad C eller D.³² Inhalasjonssteroider har effekt mot KOLS sammen med langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA), men mangler indikasjon ved monoterapi. I tillegg gir inhalasjonssteroider økt risiko for lungebetennelse.¹ I Storbritannia er totale kostnader av kombinasjonsbehandling med LABA+ICS høyere enn for andre legemidler til andre sykdommer. På grunn den store mengden personer som benytter seg av

denne behandlingen utgjør det den største legemiddelutgiften i Storbritannia til tross for lav legemiddelpris i forhold til kreftmedisiner.⁷

Medikamentell behandling av KOLS følger ikke alltid retningslinjer. En studie i Storbritannia viste at 59,8 % av pasientene fikk behandling i henhold til GOLD fra 2009, mens 8,6 % og 37,7 % var henholdsvis under- eller overbehandlet (24 % etter GOLD fra 2011).⁷ Tilsvarende funn er gjort i blant annet Italia og Nederland der det er i tillegg er vist at pasienter får ICS uavhengig av sykdomsgrad.^{33,34} En skal ikke se bort ifra at dette også er en aktuell problemstilling i Norge siden KOLS pasienter kan få ICS på refusjonspunkter relatert til astma.^{35 26} Det er som regel de med alvorlighetsgrad A og B som blir feilbehandlet.^{23,34,36}

Liste over medikamenter som blir refundert på blåresept til KOLS er lagt til som vedlegg 2.

Grad	1. valg	2. valg	Annen mulig behandling
A	SABA / SAMA ved behov	LAMA / LABA SABA + SAMA	Theofyllin
B	LABA / LAMA	LABA + SAMA	SABA og/eller SAMA Theofyllin
C	ICS + LABA / LAMA	LABA + LAMA LABA + PDE4-hemmer LAMA + PDE4-hemmer	SABA og/eller SAMA Theofyllin
D	ICS + LABA / LAMA	ICS + LABA + LAMA ICS + LABA + PDE4-hemmer LABA + LAMA LAMA + PDE4-hemmer	Carbocysteine SABA og/eller SAMA Theofyllin

Tabell 1: Behandlingsanbefalinger ved KOLS ifølge GOLD 2013³¹. Korttidsvirkende beta-2-agonist (SABA), korttidsvirkende muskarinreseptor antagonist (SAMA), langtidsvirkende beta 2 agonist (LABA), langtidsvirkende muskarinreseptor antagonist (LAMA), inhalasjonssteroider (ICS) og fosfodiesterasehemmere (PDE4)

4.5 Nye behandlingsalternativer

I løpet av de siste årene har nye behandlingsalternativer for KOLS blitt tatt opp til blåresept ordningen.

Handelsnavn	Markedsføringstillatelse dato	Ble tatt opp i blåreseptordningen
Spiriva	10.05.2002	2008
Onbrez	30.11.2009	2010
Seretide	18.05.1999	2011
Symbicort	16.08.2002	2011
Daxas	05.07.2010	2012
Seebri	28.09.2012	2013
Eklira	20.07.2012	2013

Tabell 2: legemidler til kolsbehandling som har blitt tatt opp til blåreseptordningen siden 2008.^{32,37-41}

4.6 Medikamentbruk

Begrepet «etterlevelse» brukes for å beskrive hvorvidt legemidler tas som foreskrevet. Effekten av medikamentbehandling er knyttet til pasientens etterlevelse av forskrevet medisin. Manglende etterlevelse er en kjent problem for en rekke forskjellige kroniske sykdommer, og KOLS er intet unntak. Etterlevelsen øker ved økende grad av besværlige symptomer. Pasientenes gjennomsnittlige etterlevelse er lav, ofte under 50 % ved langvarig behandling.^{42,43}

Ved å følge et utvalg astma/KOLS pasienter over tid kom det frem at majoriteten av pasientene kun hentet medikamenter fra apotek sporadisk over 5 år. Antall utløste resepter over perioden økte med økende alder, og 25 % av pasientene sto bak 80 % av volumet som ble hentet. Forfatterne mener at pasientenes medikamentbruk sannsynligvis er relatert til sykdomstilstanden, og at pasienter som har lite plager har ikke behov for å bruke medisin daglig, mens pasienter med mye plager bruker medisin daglig for å bedre sin livskvalitet.⁴⁴

Noen KOLS pasienter vil øke sin livskvalitet å la være å ta medisinen. Behandling vil kreve forandring i dagliglivet og føre til bivirkninger, og fra pasientens oppfatning så vil det å avstå behandlingen være best for de, i alle fall i et kortsiktig perspektiv.⁴⁵

Behandlingspersistens er definert som andel av pasienter som utløser resept innen 60 dager av forrige uttak. En studie undersøkte persistensen for KOLS pasienter og fant ut at tiotropium hadde høyere persistens sammenlignet med salmeterol, formoterol, ipratropium eller

salmeterol+fluticason. Samme studie identifiserte et mønster i hvordan pasientene sluttet å hente medisin de første månedene, noe som tyder på manglende vilje til å ta medisinen over lengre tid. Her hadde også tiotropium brukere høyest gjennomsnittlig antall dager før de avsluttet behandlingen. ⁴⁶

Pasienter med KOLS har ofte en uvanlig doseringsplan da mange pasienter bare opplever symptomer i perioder eller de bare tar medisinen ved ekserbasjoner. Dette bidrar til at det er vanskelig å analysere og forstå alle aspekter av medisinsk etterlevelse og persistens. ⁴⁷

4.7 Farmakoepidemiologi KOLS

Mange studier tar utgangspunkt i personer som blir utskrevet fra sykehuset etter innleggelse i forbindelse med KOLS. ⁴⁸ Disse blir da inkludert i en kohorte og koblet til andre registre med helseopplysninger for deretter å bli fulgt over tid for å måle legemiddelforbruket. Ved å ta utgangspunktet fra en sykehuspopulasjon vil gjennomsnittsalderen være høy på grunn av at pasienter som er innlagt på sykehuset i forbindelse med KOLS ofte er eldre. ⁴⁹

En studie undersøkte effekt av ICS på utgifter og antall eksaserbasjoner blant pasienter over 40 år. Pasientene var identifiserte ved bruk av data fra leger og apotek. Det var krav om minst 3 uttak av antikolinergika eller LABA. Pasientene ble fulgt månedlig fra 1 år før oppstart av ICS og 2 år etter. Forfatterne fant ut at ICS behandling reduserte månedlig risk for ekserbasjon med 25 %. Totalkostnaden for ICS økte i 16 måneder, og regnes som kostnadsbesparende etter dette i forhold til antall ekserbasjoner unngått i perioden. ICS bruk var kostnadseffektiv 46 % av observasjonstiden, og det økte til 57 % av observasjonstiden blant de 50 år og eldre⁵⁰

En italiensk studie brukte et reseptregister for å analysere legemiddelforskrivning mot astma og KOLS over en 3-års periode. Det observerte forbruksmønsteret ble sammenlignet med retningslinjer for behandling. Studien skilte ikke mellom astma og KOLS pasienter på grunn av differensieringsproblemer og tok bare hensyn til utvalgte legemiddelgrupper. Det var data på antall pasienter som brukte de ulike legemidlene, antall utleveringer fra apotek og antall «definert døgndose» (DDD). Forfatterne fant at 58,3 % av studiepopulasjonen hentet resept bare en gang som de kalte for «one-off», mens 25,1 % hadde minst tre utleveringer.

Beregning av DDD viste at 3,4 % hadde fått utlevert DDD tilsvarende inntil 1 månedsforbruk i løpet av et år, og 3,9 % hadde fått for mer enn 30 dagers forbruk i året.⁵¹

En annen studie studert forskrivningspraksis for legemidler brukt til kolsbehandling i USA. Pasienter var identifisert ved bruk av diagnosekoder som for. Ved å undersøke data på forskrivning fra 1999 til 2010 var det et stort skift i forskrivningspraksis for pasienter med KOLS. Forskrivning av SABA, kombinasjon av LABA og ICS, og LAMA økte jevnt, mens forskrivning av SAMA, LABA og ICS som monoterapi sank. Ved studiestart var det mer vanlig å forskrive korttidsvirkende-preparater, mens ved studieslutt så var det nesten like vanlig å forskrive langtidsvirkende- som korttidsvirkende-preparater.⁵²

4.8 ASTMA OG KOLS

Astma og KOLS er de mest vanlige obstruktive lungesykdommene, og selv om astma og KOLS er to forskjellige sykdommer, vil en betydelig andel av pasienten ha begge sykdommene (1,6 – 4,5 %), særlig blant eldre.⁵³⁻⁵⁵ Selv om leger begrepsmessig skiller astma og KOLS forskriver de i stor grad de samme medikamentene da luftveisobstruksjon og betennelsesreaksjoner er vanlig ved begge tilstander.^{56 57} Det er visst at det er en sammenheng mellom barneastma og utvikling av KOLS i voksen alder^{6 58 59}

En annen studie som brukte data over en treårs periode, fant en stor andel av KOLS-kohorten også fikk legemidler på en astmadiagnose i løpet av studieperioden. De fant også ut at de som hadde begge diagnoser hadde høyere kostnader og hyppigere sykehusinnleggelses enn resten av studiepopulasjonen.⁶⁰

4.9 Refusjonskode som prokxyvariabel for indikasjon

Siden 1. juli 2006 er det ulike refusjonskoder for astma og KOLS.³⁵ Bruk av refusjonskode for å koble et legemiddel til en gitt indikasjon i registerdata en mulighet, men ettersom flere legemidler blir brukt ved både astma og KOLS kan vi risikere at refusjonskoden er en dårlig markør for indikasjon. Ved å bruke refusjonskode som prokxyvariable for indikasjon så må man erkjenne at det kan være utfordringer relatert til at pasienter kan ha en komplisert sykdomsbilde med både astma og KOLS. Det er underforstått at lege ikke er så nøye med å angi refusjonspunkt, da det viktigste fra lege og pasientperspektiv er at pasienten får rett behandling.⁶¹

5 Formålet med studien

Formålet med studien er flerdelt,

- Undersøke om refusjonspunkt er en valid prokxyvariabel for KOLS \geq 40 år
- Beskrive alders og kjønnsesifikk insidens av KOLS
- Beskrive andel vedvarende brukere blant insidente brukere etter 2009
- Predikere bruk av Spiriva blant insidente brukere
- Predikere bruk av ICS blant insidente brukere

6 Materiale og metode

6.1 Datakilde

Data er fra det Norske Reseptregisteret (NorPD). For perioden 1.1.2004 til 31.8.2012 er det ekstrahert resepter med ATC-koder (Tabell 3) på legemidler som brukes til behandling av astma og KOLS.

ATC KODE	VIRKESTOFF
	PREPARATNAVN
R03AC02	Virkestoff: Salbutamol Preparatnavn: Airomir, Buventol, Salbutamol & Ventoline
R03AC03	Virkestoff: Terbutalin Preparatnavn: Bricanyl
R03AC12	Virkestoff: Salmeterol Preparatnavn: Serevent
R03AC13	Virkestoff: Formoterol Preparatnavn: Oxis
R03AC18	Virkestoff: Indakaterol Preparatnavn: Onbrez
R03AK06	Virkestoff: Salmeterol og andre midler ved obstruktiv lungesykdom Preparatnavn: Seretide
R03AK07	Virkestoff: Formoterol og andre midler ved obstruktiv lungesykdom Preparatnavn: Flutiform, Inuxair & Symbicort
R03BB01	Virkestoff: Ipratropiumbromid Preparatnavn: Atrovent, Ipratropiumbromid & Ipraxa
R03BB04	Virkestoff: Tiotropiumbromid Preparatnavn: Spiriva

Tabell 3: Utvalgte ATC koder med virkestoff og handelsnavn

6.2 Datainformasjon på utleveringer

Pasientinformasjon; fødselsår, dødsår, kjønn, og deres unike løpenummer

Forskriverinformasjon: løpenummer

Reseptinformasjon: utleveringsdato, resepttype (blå- eller hvitresept), refusjonspunkt, ATC kode, ordinasjonsDDD, virkestoffDDD, preparatnavn, unikt løpenummer for hver utlevering

6.3 Kronologi refusjonskoder knyttet til astma og KOLS over tid



Figur 2: Kronologi for endring av refusjonskoder knyttet til astma og KOLS over tid

6.3 Avgrensning av tidsperiode

Vi valgte kun å bruke utleveringer for perioden 1.1.2008 til 30.6.12 som utgangspunkt for oppgaven. Årsaken til dette er for å unngå å inkludere utleveringer på fellespunkt astma og KOLS som var gyldig frem til juli 2007.

6.4 Aggregering av utleveringer

Utleveringsdato gir grunnlag for å aggregere utleveringer til kvartaler. For hvert år er alle resepter fra januar-mars aggregert 1. kvartal, alle resepter fra april-juni til 2. kvartal, alle resepter fra juli-september til 3. kvartal og alle resepter fra oktober-desember til 4.kvartal

6.5 Observasjonsperiode

Observasjonsperioden er fra første insidente brukere i 2009 og til dataslutt. Med hensyn til aggregering av utleveringer til kvartaler så starter observasjonsperioden i 1. kvartal 2009 og avslutter 2. kvartal 2012. Dette vil gi 14 kvartaler med observasjonsdata.

6.5 Definisjoner

En utlevering av legemidler til KOLS behandling er definert som en utlevering på blåresept til en pasient på 40 år eller eldre med et av følgende refusjonspunkter: 45, R95 eller J44.

En utlevering av legemidler til astmabehandling er definert som en utlevering på blåresept med et eller følgende refusjonspunkter: 44, R96 eller J45

En utlevering som blir beskrevet som «andre resepter» inkluderer blåresepter som er skrevet på andre fusjonspunkter enn de nevnte ovenfor og hvitresepter.

6.6 Insidente brukere av KOLS legemidler

For å bli definert som en insident bruker etter 1.1.09 må pasienten tidligere ikke være registrert i NorPD med aktuelle legemidler på KOLS refusjonspunkt i løpet av 2008.

Insidente brukere ble plukket ut fra datasettet og plassert i aktuelle kohorter etter hvilket år og kvartal de fikk første utlevering på et KOLS refusjonspunkt. Første kohorten av insidente brukere er registrert i 1. kvartal 2009, og den siste kohorten er registrert i 2. kvartal 2012.

Når de insidente brukerne ble plukket ut og plassert i kohortene så fulgte alle utleveringene knyttet til deres løpenummer i datasettet med. Dette vil si alle utleveringer de har hatt før de ble insidente (astma- og «andre resepter») og alle utleveringer fra de har blitt insident. De tidligere utleveringene som var før insidenskvartal ble fjernet pga. det skal ikke regnes som en del av KOLS behandlingen. Etter utvasking av data så viste det seg at datasettet hadde 336254 utleveringer ble fjernet. Dette tilsvarer 31,5 % av utleveringer som var i datasettet etter utplukking av alle insidente med tilhørende utleveringer.

6.7 Beregning av insidensrate

Insidensraten ble beregnet ved å bruke summen av alle insidente i året som teller og bruke den gjennomsnittlige befolkningen i det gitte aldersgruppen i Norge det året som nevner. Befolkningstallet er hentet fra Statistisk sentralbyrå.

6.8 Antall brukere, stemmer det teoretiske med det faktiske?

Det ble tatt ut data på antall brukere som hadde utleveringer hvert kvartal. Verdien ble da plottet mot summen av tidligere insidente og insidente det kvartalet. Dette er for å se forventet antall brukere hver kvartal hvis alle insidente som kommer inn fortsetter å hente resepter hver eneste kvartal.

6.9 Resepter og refusjonspunkt

Det ble tatt data på hva slags refusjonspunkter brukerne fikk utlevering på hver kvartal. De er fordelt i tre grupper etter hvilke refusjonspunkter som er registret på utleveringene brukerne henter på det gitte kvartalet. Hvert kvartal inkluderer både de insidente det kvartalet og tidligere insidente som henter igjen. Brukerne er enten «bare KOLS», «bare astma» eller «astma og KOLS». Hver kvartal viser andelen brukere som.

6.10 Gruppering av KOLS behandling

Type behandling	Legemiddelkombinasjoner
Monobehandling	BA
	ISC
	MA
Duobehandling	BA + ICS
	BA + MA
	ICS + MA
Multibehandling	BA+ ICS + MA

Tabell 4: Gruppering av KOLS behandling.

For å forenkle omtalen av KOLS behandlingen i oppgaven er det definert i 3 hovedgrupper (mono-, duo- og multibehandling) og undergrupper av disse. Legemidlene er gruppert sammen uavhengig om det er korttids- eller langtidsvirkende.

6.11 Startbehandling

Alle legemidler som blir hentet i insidenskvartalet definerer startbehandlingen og de er klassifisert etter grupperingen fra tabell 4. Alle utleveringer uavhengig av sykdomspunkt på insidenskvartalet er tatt med som grunnlag for startbehandling.

Det ble tatt ut data på de insidentene hadde som utlevering på insidenskvartalet deres. Ved bruk av disse data ble startbehandlingen for de insidentene ble fordelt i 3 hovedgrupper (mono, duo og multibehandling) og deretter fordelt i flere undergrupper basert på legemiddelgruppe og kombinasjon.

6.12 Korttids- og langtidsvirkende som monobehandling

For å få mer detaljer på om de insidentene som får monobehandling i grupper BA og MA går på korttidsvirkende (SABA/SAMA) eller langtidsvirkende (LABA/LAMA) ble det tatt ut data som viste andel av fordelingen mellom korttids- og langtidsvirkende

6.13 Medikamentell etterlevelse

Medikamentell etterlevelse blant de insidente ble vurdert med bruk av ulike metoder

6.13.1 Antall kvartalshentinger

Antall kvartaler framkommer ved at man for hver pasient summerer hvert kvartal fra insidenskvartalet det er registret en utlevering. Det er ikke tatt hensyn til om resepten er på KOLS punkt eller ikke. Alle resepter som har utlevering fra insidenskvartalet regnes som en del av behandling til brukeren for KOLS.

6.13.2 «One-Off»

En insident bruker som deretter ikke henter en resept i løpet av de 4 neste kvartalene defineres som en «one-off» bruker. For insidente i hvert kvartal identifiserte vi andel «one-off» brukere.

6.13.3 Uavbrutt henter

En insident som henter de neste tre kvartalene etter insidens kvartalet er regnet som uavbrutt henter. Disse brukerne henter resepter uavbrutt i et år til sammen.

6.12.4 Persistent bruker

En persistent bruker er definert som en som ikke har registrert noen perioder på mer enn to kvartaler sammenhengende uten utleveringer

6.12.5 Uavbrutt henter mot persistent bruker

Det ble gjort en kji-kvadrat test for å undersøke om det er en statistisk sammenheng mellom det å være uavbrutt henter og det med å være persistent bruker. Her er insidente til og med 3. kvartal 2011 inkludert. Kohortene etter har ikke nok kvartaler til å kunne definere uavbrutte hentere.

6.13 Legemiddelbruk blant de insidente

Det ble tatt ut data på hver enkelt legemiddelgruppe for å se på legemiddelbruken over tid i hver enkelt blant de insidente. Det er plottet og tatt ut analyse på alle resepter og bare KOLS resepter i datasettet og sammenlignet de mot hverandre.

6.14 Brukere som bare henter legemiddel på astmapunkter

Ved å bruke dataen fra legemiddelbruk blant de insidente så ser man på forandring på antall brukere som blir borte når utleveringer på astma eller «annet» er fjernet. Antallet brukere som blir borte hvor mange som blir behandlet med et legemiddel, men får den ikke en eneste gang

på KOLS refusjonspunkt i løpet av observasjonsperioden. Dette er insidenter som ble plukket ut ved å ha en utlevering på et annet legemiddel på KOLS refusjonspunkt.

6.14 Tidsrekke på Spiriva og ICS blant insidenter

Tidsrekker er regelmessig gjentatte observasjoner over tid, og normalt blir prediksjoner basert på rekken bedre ved økende antall observasjoner. Tidsrekke kan være oppbygd av trend, sesongvariasjoner og stokastiske variasjoner. Trenden viser en overordnet utvikling over tid uavhengig av sesong. Sesongvariasjoner er tidsmessige regelmessige variasjoner som repeteres over tid. Den stokastiske variasjonen er mulig å filtrere bort, og det er da mulig å identifisere de systematiske mønstrene i datasettet. Hvis rekken har sesongvariasjoner bør observasjonsperioden være så lang at den dekker minst fire sykluser. Dersom antall sykluser er mindre vil det medføre stor usikkerhet i prediksjonen

Holt Winter's metode anvendt på en rekke som har sesongvariasjon og trend inneholder følgende elementer:

$$a_t = \alpha(Y_t - s_{t-p}) + (1 - \alpha)(a_{t-1} + b_{t-1})$$

$$b_t = \beta(a_t - a_{t-1}) + (1 - \beta)b_{t-1}$$

$$s_t = \gamma(Y_t - a_t) + (1 - \gamma)s_{t-p}$$

der:

α , β og γ er glattingsparametre

a_t er det glattede nivået ved tiden t

b_t er endring i trend ved tiden t

s_t er det glattede sesongnivået ved tiden t

p er antall perioder per år

Utleverte DDD/1000 personer/døgn av Spiriva blant de insidenter ble plottet i en tidsrekke fra januar 2009 til juni 2012. Denne rekke ble brukt til å predikere den forventende økningen fra juli 2012 og 18 måneder fremover.

For ICS er det laget to plot. Det første plottet viser en rekke for de som får utlevert ICS på et KOLS refusjonspunkt. Den andre rekken viser alle utleveringer av ICS uavhengig av refusjonspunkt.

Rød linje viser faktisk forbruk, blå linje viser predikert forbruk. Den lysegrå området viser 90 % konfidensintervallet, mens det mørkegrå viser 95 % konfidensintervallet.

6.15 Software

IMB SPSS Statistics Ver. 21 er brukt til databehandling og analyse. Microsoft Excel 2013 er brukt til å lage grafiske framstillinger, mens R Software Ver. R-3.1.0 (<http://CRAN.R-project.org>) er brukt i forbindelse med Holt-Winters

7 Resultater

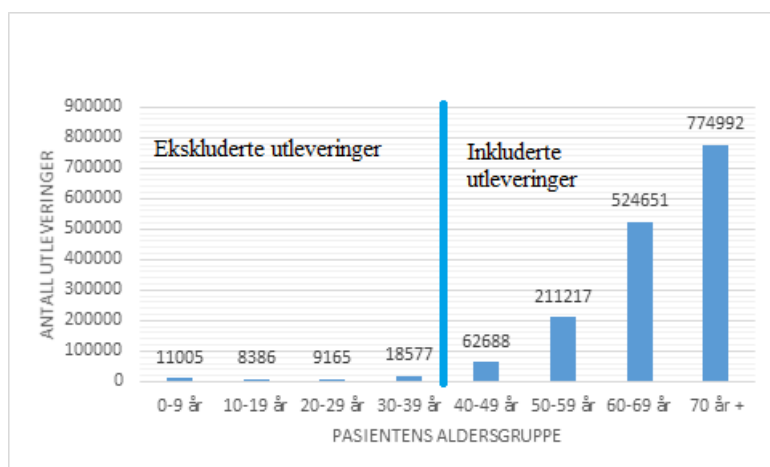
7.1 Kronologi av data

Tabell 5 viser kronologi av rådata som inkluderte 883 384 unike personer og 11 351 026 utleveringer frem til det endelige datasettet som sto igjen med 66 654 unike personer og 730 740 utleveringer.

	Antall unike personer	Antall utleveringer
Alle utleveringer på de aktuelle ATC-kodene fra 1.1.04 til 31.8.12	883 384	11 361 026
Gjenværende etter eksklusjons av utleveringer før 1.1.08 og etter 30.6.12	675 664	6 129 387
Insidente brukere med etter 2009	66 654	1 066 994
Fjerne alle utleveringer til de KOLS insident som de hentet før de ble insidente	66 654	730 740

Tabell 5: Tabell viser avgrensning av datasettet.

7.2 Fordeling av utlevering etter pasientenes aldersgruppe



Figur 3: Antall KOLS utleveringer fordelt etter pasientenes aldersgruppe.

Utleveringer etter pasientens aldersgruppe viser at en stor andel av reseptene (48,7 %) var skrevet til pasienter 70 år og eldre. For de andre aldersgruppene var det 32,4 % (60-69 år), 13 % (50-59 år), 3,9 % (40-49 år) og 2,9 % (under 40 år).

7.3 KOLS INSIDENTE

Tabellen viser insidente utleveringer på et KOLS refusjonspunkt i forskjellige kvartaler.

Deskriptiv fremstilling av de insidentene er listet nedenfor.

År	Kvartal	Menn				Kvinner				Total
		40-49 år	50-59 år	60-69 år	70 =< år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70 =< år	
2009	1	289	615	993	1435	316	587	924	1474	6333
	2	317	551	784	1172	374	607	787	1148	5740
	3	203	403	604	855	300	466	644	867	4342
	4	254	500	803	974	322	559	771	917	5100
2010	1	252	435	687	850	285	435	679	819	4442
	2	249	388	669	921	283	436	650	907	4503
	3	194	337	518	642	256	405	576	697	3625
	4	257	424	663	828	300	483	677	788	4420
2011	1	272	421	714	854	295	399	699	862	4516
	2	269	433	691	844	303	519	745	888	4692
	3	197	403	646	795	274	397	639	750	4101
	4	270	509	811	868	369	525	798	890	5040
2012	1	277	478	736	928	300	433	743	900	4795
	2	236	411	729	915	266	497	746	905	4705
Sum		3536	6308	10048	12881	4243	6748	10078	12812	66654

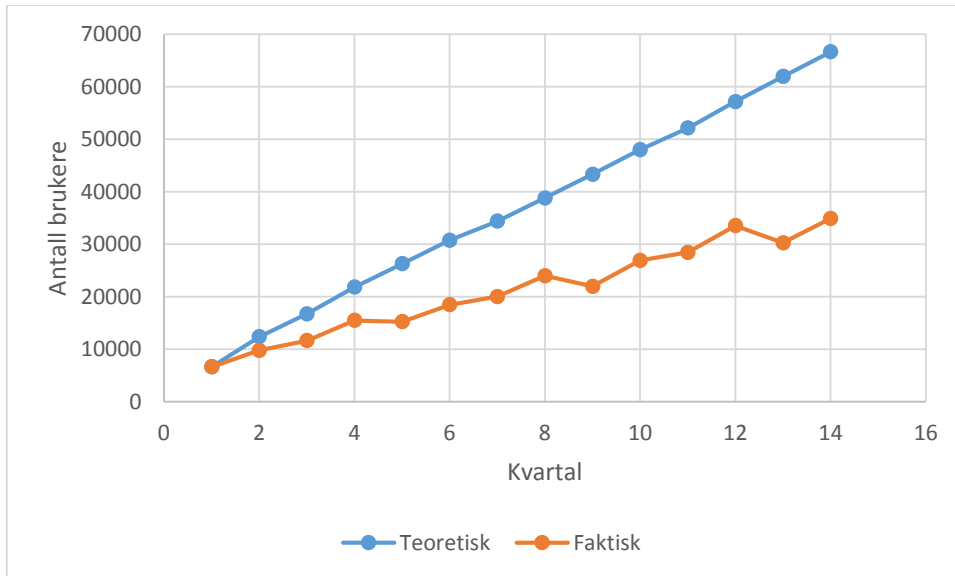
Tabell 6: Fordeling av insidentene i år og kvartal.

	Menn					Kvinner					Begge
	40-49	50-59	60-69	70 ≤	40 ≤	40-49	50-59	60-69	70 ≤	40 ≤	
2009	3,1	7,0	13,1	20,6	9,6	4,2	7,4	12,8	14,3	9,4	9,5
2010	2,9	5,3	10,1	14,7	7,3	3,7	6,1	10,1	10,1	7,3	7,3
2011	3,2	6,0	10,9	14,6	7,8	4,2	6,5	10,9	10,2	7,7	7,6
2012	3,0	5,4	10,2	14,6	7,5	3,8	6,4	10,1	10,1	7,4	7,4

Tabell 7: KOLS insidens fordelt etter kjønnsspesifikk aldersgrupper per 1000 personer per år.

7.4 Antall brukere, stemmer det teoretiske med det faktiske?

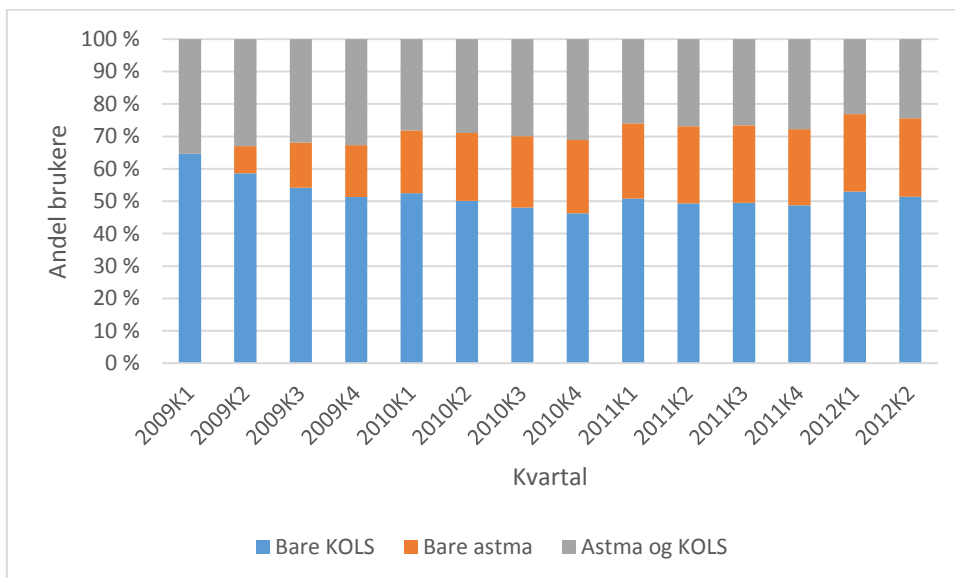
Grafen viser om det teoretiske antallet brukere hver kvartal stemmer overens med det faktiske.



Figur 4: Grafen viser forventet antall brukere mot det faktiske antall brukere per kvartal.

Grafen viser at det faktiske antallet brukere hver kvartal er lavere enn det som er forventet.

7.5 Resepter og refusjonspunkt

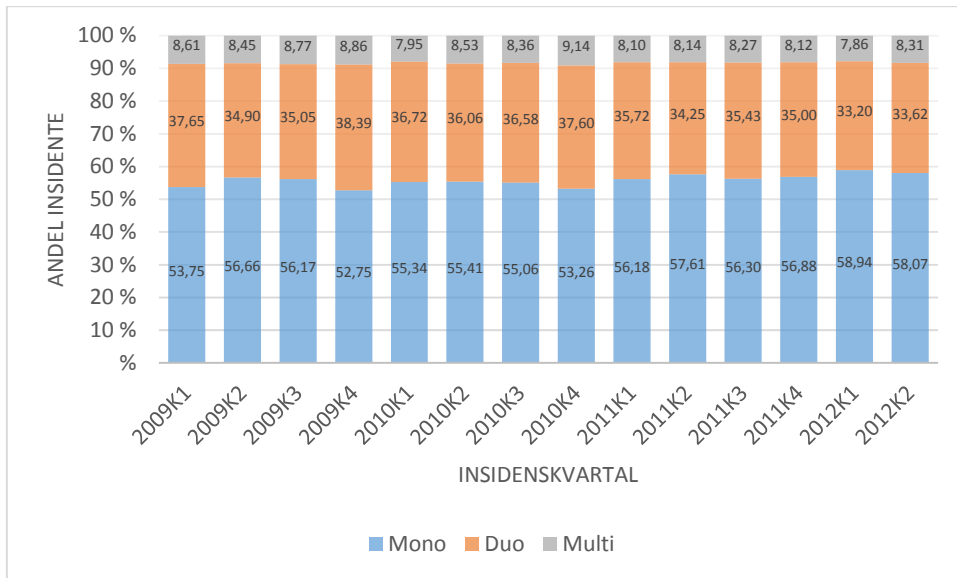


Figur 5: Fordeling av hva slags refusjonspunkter brukere henter over tid

Figur 5 viser kvartalsvis fordeling av refusjonspunkter, henholdsvis KOLS refusjonspunkt, astmarefusjonspunkt, og de brukerne som får utlevering på begge refusjonspunkter over tid. Andelen brukere som bare henter på KOLS refusjonspunkt ligger på rundt 50 % over tid,

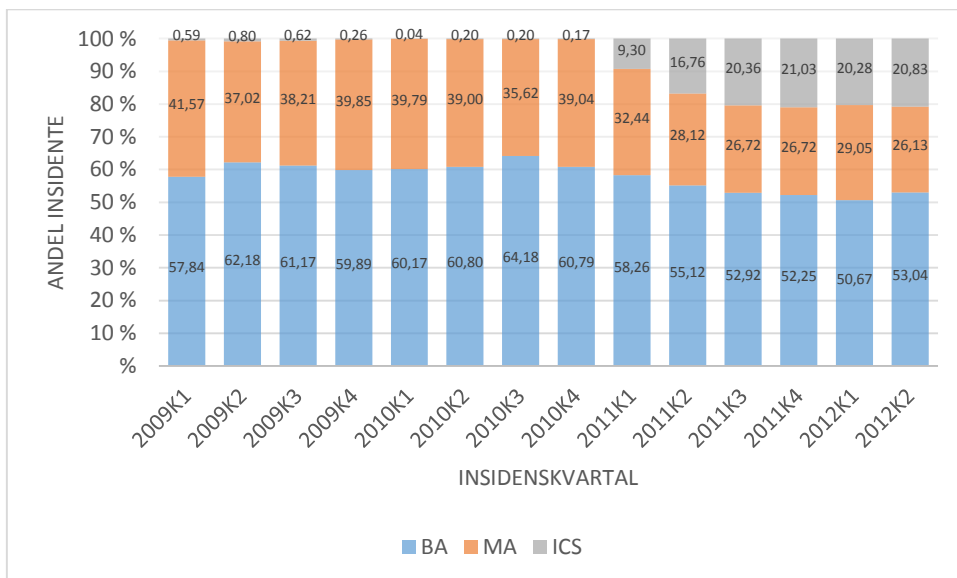
mens utleveringer på astmarefusjonspunkter øker fra 8,4 % til 24,2 % over tid. For andelen som får utlevering på begge refusjonspunkter det inneværende året så synker den over tid.

7.6 Startbehandling for insidente



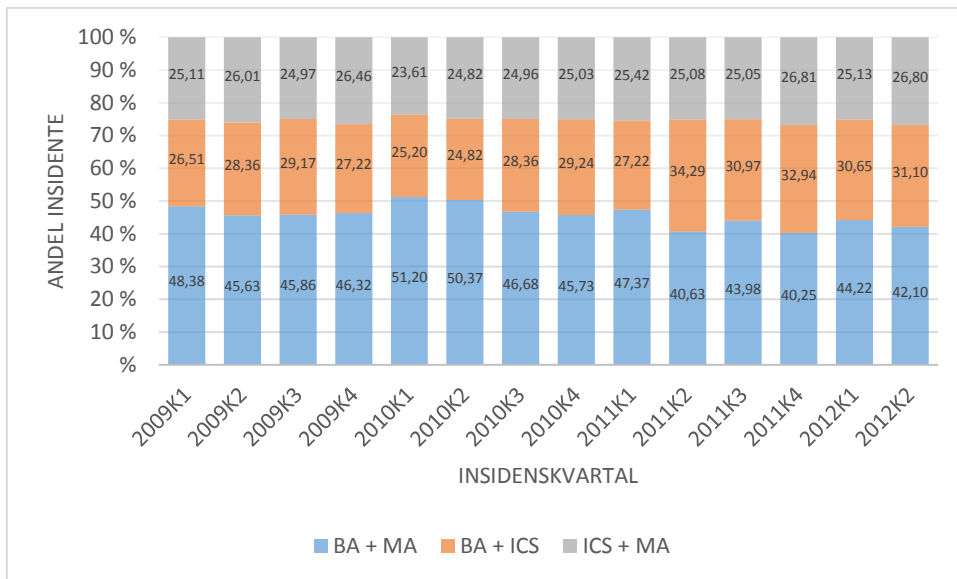
Figur 6: Graf over type startbehandling de insidente får etter insidenskvartal.

Figur 6 viser fordelingen av hva slags type startbehandling de insidente får.



Figur 7 Forskrevet legemiddelgruppe som startbehandling monoterapi blant de insidente

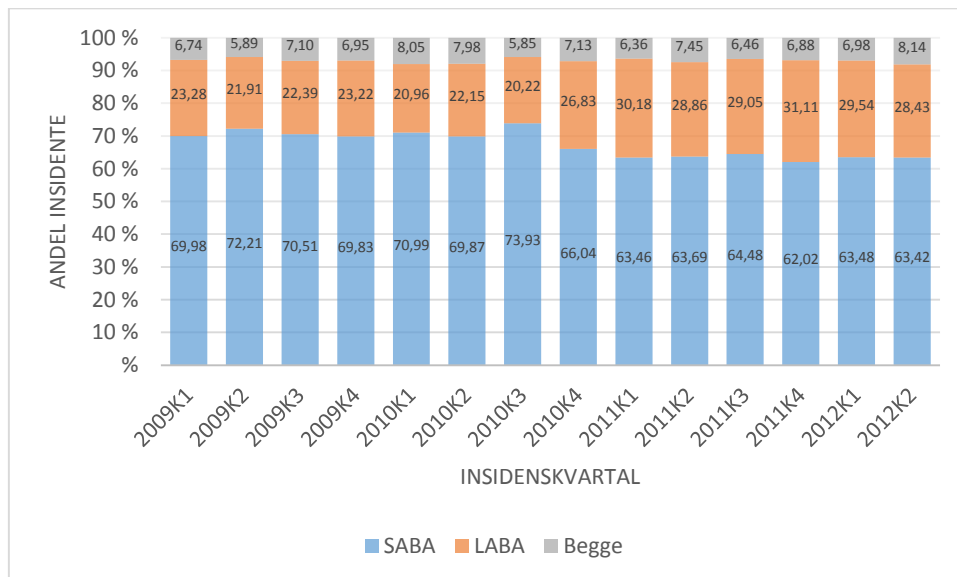
Figur 7 viser fordelingen av hva slags legemiddelgruppe de insidente på monobehandling fikk.



Figur 8: Forskrevet legemiddelgruppe kombinasjon som startbehandling blant de insidente som fikk duobehandling

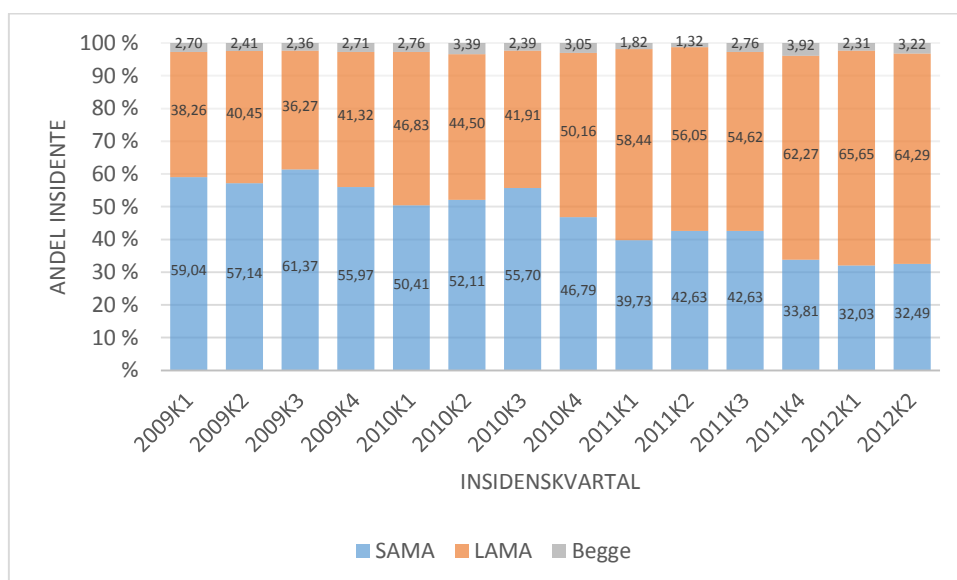
Figur 8 viser fordelingen av hva slags kombinasjon av legemiddelgrupper de insidente på duobehandling fikk.

7.7 Fordeling av korttids- og langtidsvirkende i legemiddelgrupper



Figur 9: Fordelingen av de som får BA monobehandling etter insidenskvartal.

Figur 9 viser hva de insidente på BA monobehandling får forskrevet, om det er korttids-, langtidsvirkende, eller begge.



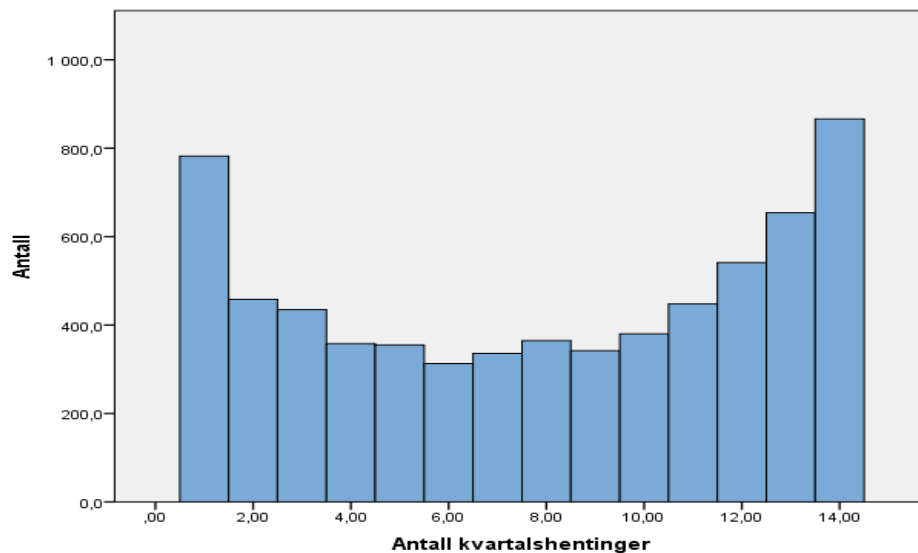
Figur 10: Fordelingen av de som får MA som monobehandling etter insidenskvartal

Figur 10 viser hva de insidente på MA monobehandling får forskrevet, om det er korttids-, langtidsvirkende, eller begge.

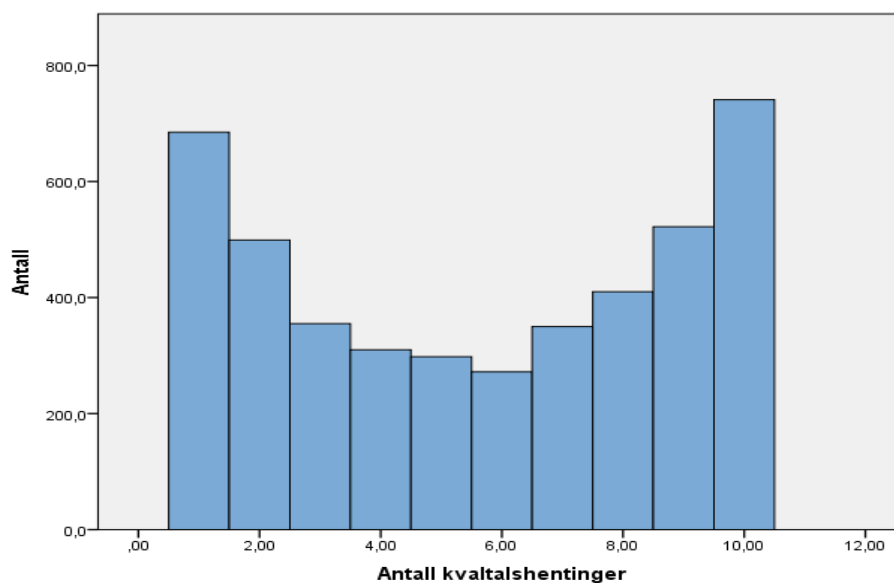
7.8 Medikamentell etterlevelse

7.8.1 Antall kvartalshentinger

Figur 10 viser fordelingen av de insidente i 1. kvartal 2009 av hvor mange kvartaler de henter resepter i, mens figur 8 viser fordelingen av de insidente i 1. kvartal 2010.

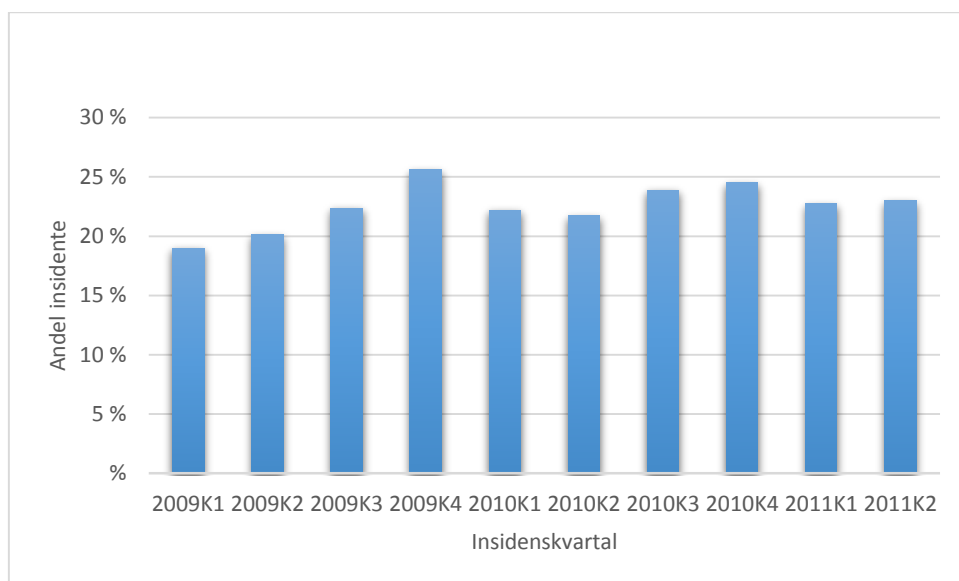


Figur 11: Antall kvartal de insidente fra første kvartal 2009 henter et legemiddel på astma eller KOLS refusjonspunkt



Figur 12: Antall kvartaler de insidente fra første kvartal 2010 henter et legemiddel på astma eller KOLS refusjonspunkt

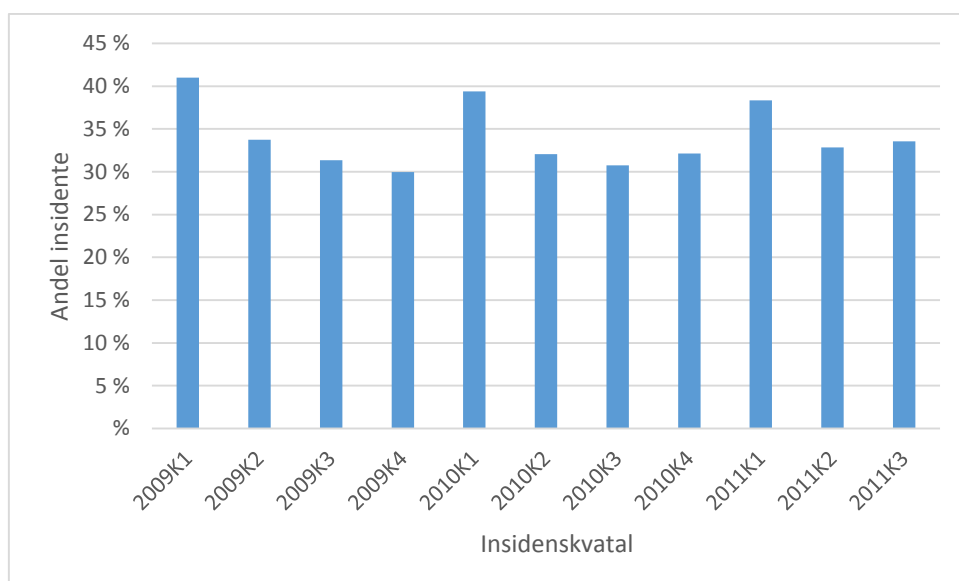
7.8.2 Andel «one-off»



Figur 13: Andel one-off i hver kohorte

Figur 13 viser andelen «one-off» i hver insidenskvartal. Det er snitt på 22,5 % «one-off» blant de insidente

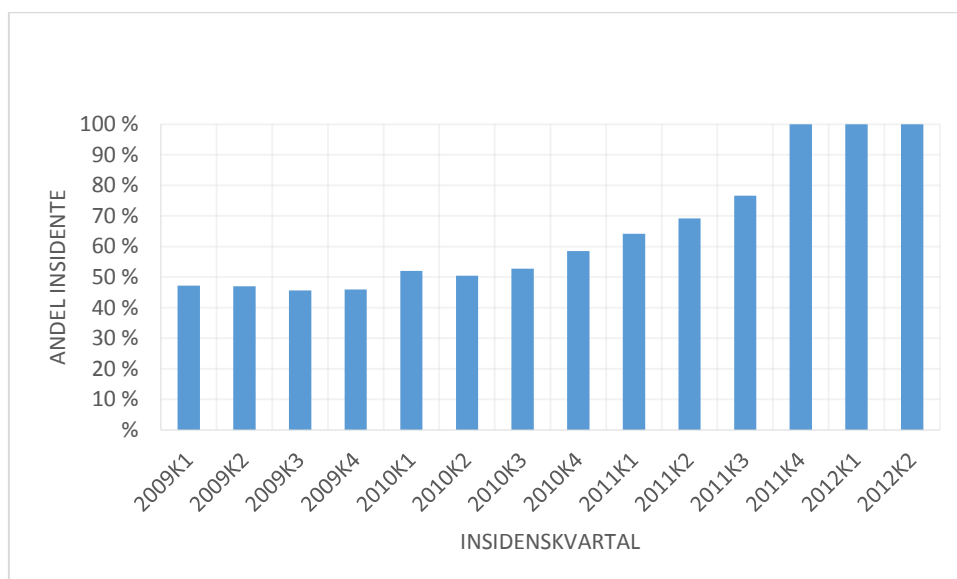
7.8.3 Uavbrutt hentere



Figur 14: Andel personer i hver kohorte som har uavbrutt henting

Figur 14 beskriver hvor stor andel personer i hver insidenskvartal som har avbrutt henting.

7.8.4 Persistente brukere



Figur 15: Andel persistent brukere i hver insidenskvartal

Figur 15 beskriver hvor stor andel personer i hver insidenskvartal som regnes som persistent bruker

7.8.5 Kji-kvadrat av uavbrutte hentere og persistente brukere

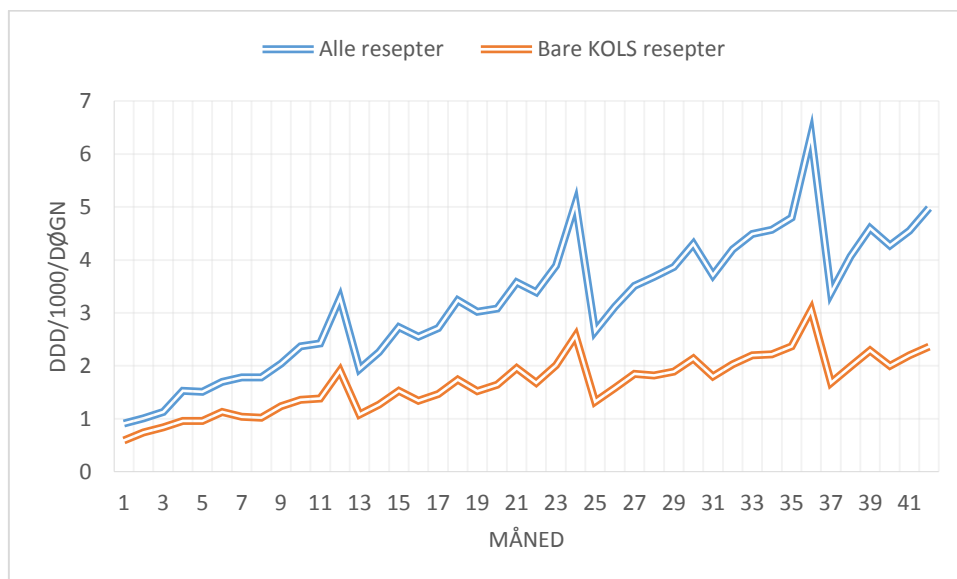
	Ikke persistent bruker	Persistent bruker	
Henter ikke uavbrutt	21712 (41,66 %)	12484 (23,96 %)	34196 (65,62 %)
Henter uavbrutt	1878 (3,60 %)	16040 (30,79 %)	17918 (34,38 %)
	23590 (45,27 %)	28524 (54,73 %)	52114

Tabell 8: 2x2 tabell med uavbrutt henter mot persistent bruker.

Resultat av Kji-kvadrat = 123,3. $p < 0,001$ o d.f. = 1

7.9 Legemiddelbruk

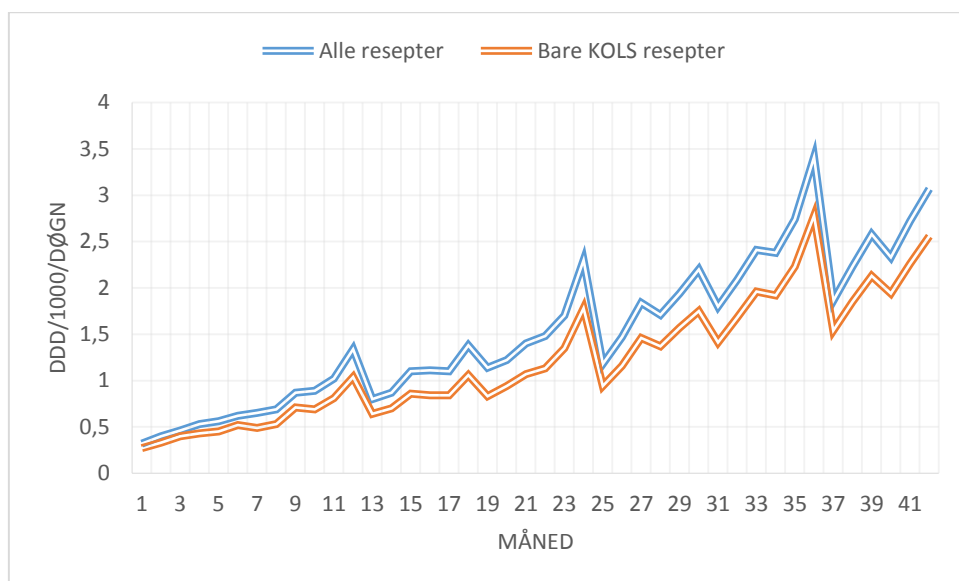
7.9.1 SABA



Figur 16: DDD/1000/døgn for SABA i studiepopulasjonen. Alle resepter inkludert plottet mot bare KOLS resepter

	Alle resepter	Bare KOLS resepter
Andel KOLS resepter	56,7 %	100 %
Andel astmaresepter	41,4 %	0 %
Andel «andre resepter»	1,90 %	0 %
Antall utleveringer	220500	124941
Antall unike personer	41691	34601

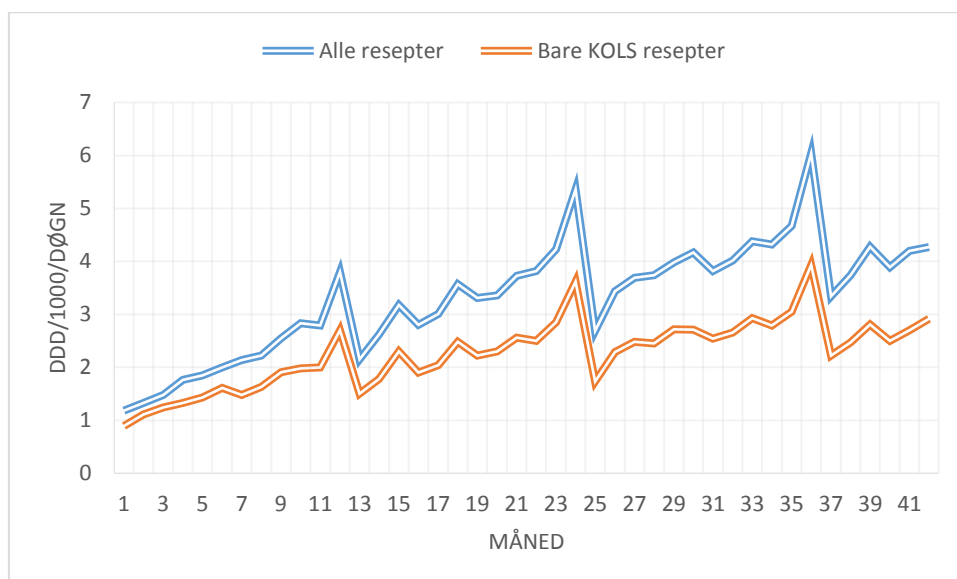
7.9.2 LABA



Figur 17: DDD/1000/døgn for LABA i studiepopulasjonen. Alle resepter inkludert plottet mot bare KOLS resepter

	Alle resepter	Bare KOLS resepter
Andel KOLS resepter	80,5 %	100 %
Andel astmaresepter	18,5 %	0 %
Andel «andre resepter»	1 %	0 %
Antall utleveringer	71746	57735
Antall unike personer	16110	14739

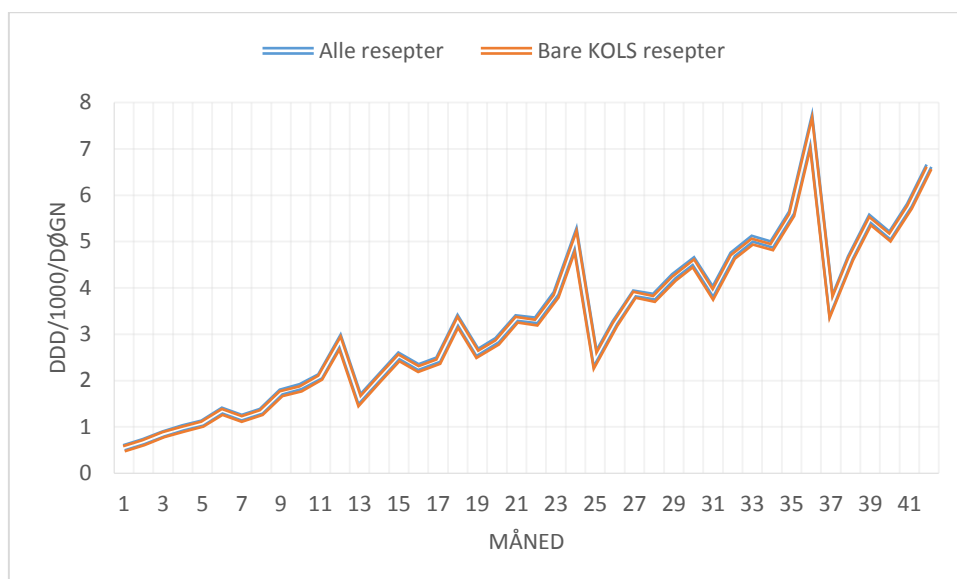
7.9.3 SAMA



Figur 18: DDD/1000/døgn for SAMA i studiepopulasjonen. Alle resepter inkludert plottet mot bare KOLS resepter

	Alle resepter	Bare KOLS resepter
Andel KOLS resepter	72,3 %	100 %
Andel astmaresepter	26,7 %	0 %
Andel «andre resepter»	1 %	0 %
Antall utleveringer	116034	83871
Antall unike personer	21807	19200

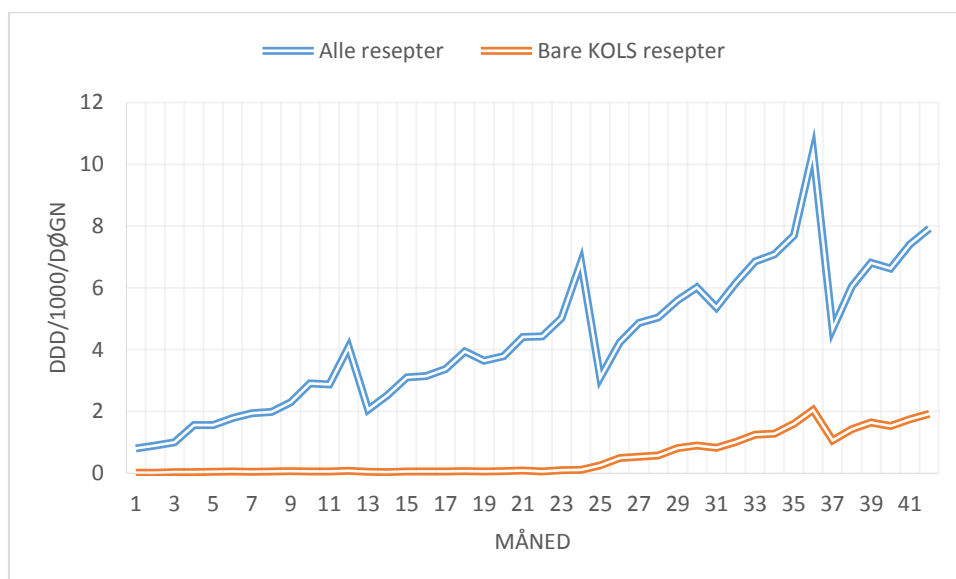
7.9.4 LAMA



Figur 19: DDD/1000/døgn for LAMA i studiepopulasjonen. Alle resepter inkludert plottet mot bare KOLS resepter

	Alle resepter	Bare KOLS resepter
Andel KOLS resepter	98,6 %	100 %
Andel astmaresepter	<0,1 %	0 %
Andel «andre resepter»	1,4 %	0 %
Antall utleveringer	153401	151247
Antall unike personer	24568	24467

7.9.5 ICS



Figur 20: DDD/1000/døgn for ICSi studiepopulasjonen. Alle resepter inkludert plottet mot bare KOLS resepter

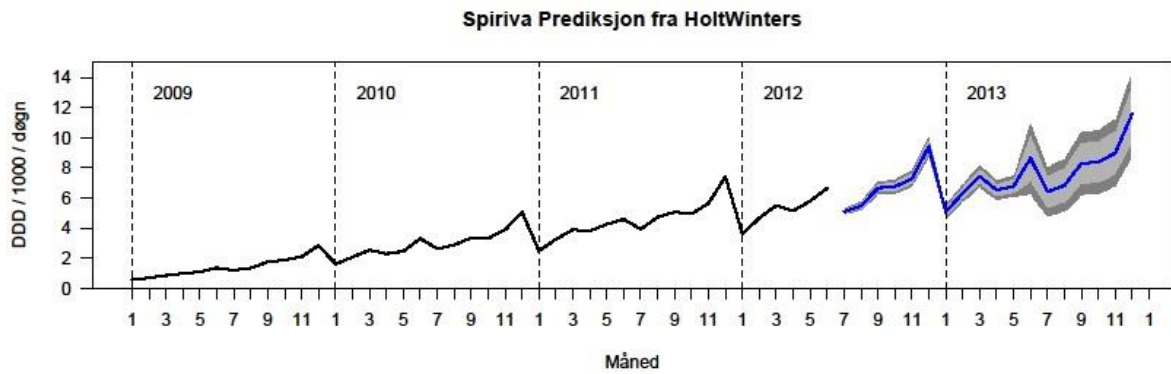
	Alle resepter	Bare KOLS resepter
Andel KOLS resepter	12,9 %	100 %
Andel astmaresepter	85,3 %	0 %
Andel «andre resepter»	1,8 %	0 %
Antall utleveringer	169059	21757
Antall unike personer	31194	9652

7.10. Brukere som bare henter legemiddel på astmapunkter

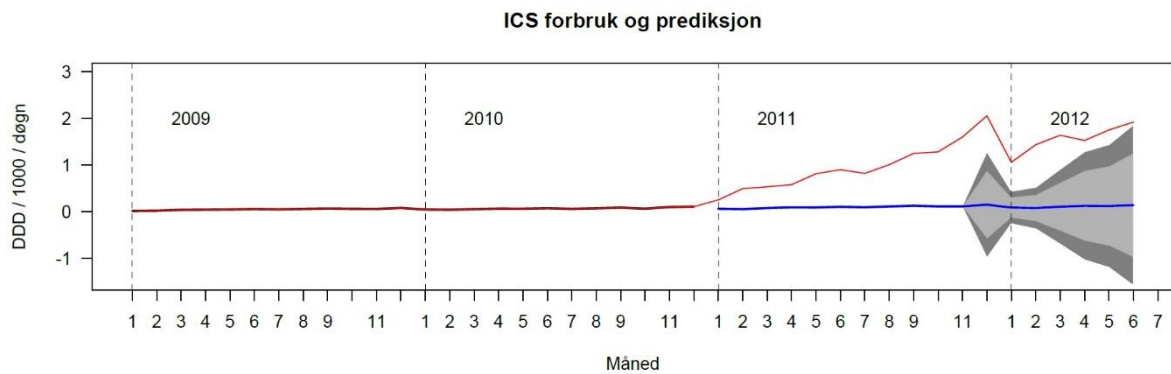
Legemiddelgruppe	Antall brukere som aldri henter på KOLS refusjonspunkt	Andel brukere som aldri henter på KOLS refusjonspunkt
SABA	7090	17,0 %
LABA	1371	8,51 %
SAMA	2607	12,0 %
LAMA	101	0,41 %
ICS	21542	69,1 %

Tabell 9: Antall og andel brukere som aldri henter en gitt legemiddel på KOLS refusjonspunkt

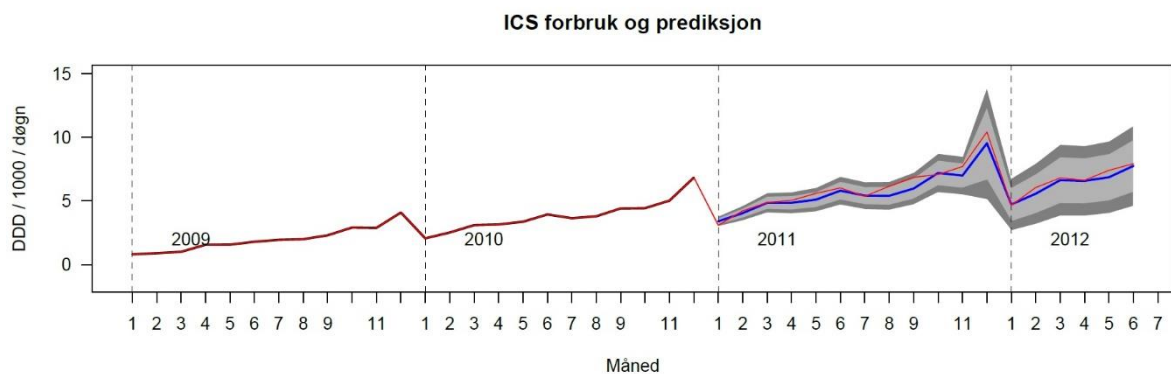
7.11 Tidsrekker



Figur 21: DDD/1000/døgn for LAMA blant insiderte over tid. Holt Winters prediksjon fra juli 2012 og 18 måneder fremover



Figur 22: DDD/1000/døgn for ICS blant insiderte over tid. Bare resepter på KOLS refusjonspunkt inkludert. Holt Winters prediksjon fra januar 2011



Figur 23: DDD/1000/døgn for ICS blant insiderte over tid. Alle type resepter er inkludert. Holt Winters prediksjon fra januar 2011

8 Diskusjon

8.1 Introduksjon

Grunnlaget for uttrekk av data fra reseptregisteret er ATC-kode på alle inhalasjonslegemidler utlevert i tidsperioden 1.1.04-31.8.12 uavhengig av pasientenes alder og indikasjon. Da det er svært få under 40 år som blir rammet av KOLS, valgte vi å studere insident bruk av legemidler mot KOLS hos personer over 40 år.⁵ Dette er en seleksjon som minsker sjansen for å få inn astmapasienter som er feilklassifiserte blant KOLS pasienter da astmatikere generelt er yngre enn KOLS pasienter.⁵³ Aldersfordelinga på utleveringer på refusjonspunkt med KOLS viser at utleveringer til personer under 40 år utgjør 2,9 % av alle utleveringer (figur 3). Hvorvidt dette er feilregistreringer eller reelle KOLS pasienter er umulig å fastslå med sikkerhet, men eksempelvis er det 11005 utleveringer med refusjonspunkt for KOLS til 0-9 åringer i perioden januar 2009 til juni 2012.

Alder er en variabel for å identifisere KOLS pasienter blir brukt forskjellige i ulike studier. Noen inkluderer den voksne befolkningen, andre bruker 40 år som nedre aldersgrense og så er studier som tar utgangspunkt i pasienter som blir skrevet ut fra sykehus.^{49,62} Ut fra dette framstår valget av å sette en nedre aldersgrense på 40 år som rimelig, og dette vil gi grunnlag for å sammenligne med andre studier.

8.2 Refusjonspunkter for astma og KOLS

Datasettet inneholder data på reseptutleveringer med tre forskjellige systemer for refusjonspunkter. Før 1.juli 2006 var resepter skrevet på et felles sykdomspunkt (§2) for astma og KOLS. I perioden 1. juli 2006 til 2.mars ble astma og KOLS skilt på sykdomspunkter (§44 og §45). Etter 2. mars 2008 og til dags dato baserer refusjonskodene seg på ICPC/ICD systemet (J44, J44, R95 og R96).

Dette betyr at det i treårsperioden 2006-2008 er brukt tre ulike refusjonspunkter på blåresepter for refusjon til kolspasienter. Mange endringer over relativt kort tid i refusjonsregler og refusjonspunkter øker risikoen for at refusjonspunktene blir brukt feil, og dette kan kompromittere datakvaliteten.³⁵

8.3 Refusjonspunkter som prokxy for sykdom

Fram til 1. juli er det ikke mulig å skille refusjon til astma og KOLS på blåresept. Disse reseptene var gyldige til 06/2007. Deretter ble det brukt sykdomspunkt til 03/2008, og disse var gyldige til 03/2009.

Det betyr at det vil være stor usikkerhet knyttet til sykdomsklassifiseringen i perioden felles sykdomspunkt fortsatt var i bruk. Det ble valgt å ekskludere utleveringer før januar 2008 for å ekskludere resepter som hadde felles sykdomspunkter. Det er ikke inkludert utleveringer etter 30.6.12 fordi insidensen er regnet ut i kvartaler. Da datasettet slutter 31.8.12 er ikke 3. kvartal 2012 komplett. Ved å bruke resepter fra 01/2008 til 06/2012 har fellespunkt på astma og KOLS blitt ekskludert og man står igjen med resepter på sykdomspunkter og refusjonspunkter. Det er verdt å merke seg at selv om resepter på sykdomspunkt 44/45 ikke er gyldige etter 2. mars 2009, er det fortsatt utleveringer på disse sykdomspunktene i 2012 (data ikke vist),

For lege og pasient er det trolig underordnet betydning hvilket refusjonspunkt som blir brukt dersom pasienten er berettiget til refusjon.⁶¹ Dette svekker datakvaliteten i reseptregistret, og er et eksempel på at rutinemessig registrerte data ikke alltid er av forskningskvalitet. De fleste av de aktuelle legemidler blir brukt til både KOLS og astma, og det vil i noen tilfeller holde for legen å skrive ut riktig legemiddel uten å tenke så mye over på det at det er skrevet på riktig refusjonspunkt (dr. Nils Kolstrup, pers.medd), noe data på antallet brukere som har utlevering på begge refusjonspunkter støtter. Det er også pasienter som kan ha begge sykdommer som gjør det hele enda mer komplisert.⁵³⁻⁵⁵ LAMA vil derimot være en god prokxy for KOLS fordi den har ikke noe indikasjon for astma.

For andre indikasjoner er det grunn til å anta at refusjonspunkter vil være en bedre prokxyvariabel for indikasjon. For eksempel er det rimelig å anta at alle som får utlevert insulin vil ha diabetes. Når validiteten av refusjonspunkter er usikker øker sjansen for misklassifikasjon av både astma og KOLS pasienter. Informasjon i datasettet gir ikke grunnlag for å vurdere graden av misklassifikasjon. Det ville krevd en valideringsstudie med en anerkjent gullstandard.

8.4 KOLS og astma

Det ble vurdert å fjerne brukere som får resepter på både astma og KOLS, men dette ville ha betydd at 41350 (62,03 %) av de insidente brukere måtte ha blitt ekskludert. Et slikt eksklusjonskriterium ville ha vært strengt, og det ville ha ført til tap av relevant informasjon, samtidig som dette trolig i noen grad gjenspeiler at enkelte pasienter har begge diagnosene. Fordelen med å ha eksklusjonskriteriet er at da fjerner man usikkerheten knyttet til missklassifikasjon av astma brukere i kohorten. Andre studier har valgt å ekskludere pasienter med begge diagnosene for å være sikker på at studiepopulasjonen har KOLS.^{21,55,63}

8.5 Periodisering av utleveringer

Det er tre mulige tidsperioder som kan brukes for presentasjon av data. Data kan presenteres aggregert til måned, kvartal eller år. Det er knyttet fordeler og ulemper til disse. Vegni bruker f. eks årsdata for presentasjon av DDD i forskrivningen og sammenligner samlet forskrevet DDD årlig med hverandre.⁵¹

Månedssdata vil gi mest informasjon og det blir benyttet til å presentere legemiddelforbruk over tid. Det er derimot ikke gunstig å benytte månedssdata som grunnlag for å studere legemiddelbruk basert på registerdata med tanke på at kreves at en bruker som bruker flere legemidler henter alt på samme måned for å bli registrert som en duo- eller multibruker. Det er også knyttet vanskeligheter med å måle medisinsk etterlevelse når brukere kan ha utleveringer for flere måneders bruk om gangen. Da man ikke har data på dosering er det vanskelig å beregne hvor mange måneders forbruk som blir utlevert hver gang. Månedssdata er brukt i tidsrekkeanalysen da mange punkter i rekka gir bedre estimator for prediksjonen av utlevert DDD av legemiddel over tid, og samtidig detektere sesongvariasjoner utlevering av legemidler.

Ellers er det valgt kvartalsvis data med hensyn til at kronikere som oftest henter medisin for tre måneders forbruk. All utlevering på et gitt kvartal regnes som en del av behandlingen det kvartalet uavhengig om det er på KOLS eller astmapunkt. Det er vanskelig å ta hensyn og skille mellom hva brukerne bruker til KOLS og annen sykdom når det er manglende data som gjør at man kan skille mellom KOLS brukere og KOLS+astma brukere. Dette bidrar blant annet med en usikkerhet generelt knyttet på hva som er en del av startbehandling av KOLS insident.

Ved aggregering til valg av år ville viktig informasjon gått tapt og det ville medført problemer med klassifisering av behandling. F. eks vil en som starter med et legemiddel og bytte til et

annet etter seks måneder vil kunne bli klassifisert som duobruker selv om brukeren bare har byttet monoterapi. Det ville heller ikke vært mulig å måle «one-off» og persistent bruker ved bruk av årsdata.

Årsdata er benyttet ved presentasjon av insidensrate ettersom insidensen per kvartal varierer og det er lettere å summere alt årlig å regne rate av det.

8.6 Gruppering av legemiddelgrupper

Det ble gjort en forenkling for å definere legemiddelbehandlingen. Korttids- og langtidsvirkende beta2-agonister og muskarinreseptoragonister ble gruppert i hver sin hovedgruppe. Dette ble gjort for å redusere antall mulige kombinasjoner på behandling. Ulempen er at man mister detaljert informasjon på behandlingen og man mister informasjon på om brukeren får korttids- eller langtidsvirkende. Fordelen er at man har mindre type kombinasjoner av behandlinger som må håndteres. Alternativt så kunne man ha valgt velge ut spesifikke kombinasjoner av behandling som blir undersøkt som Vegni gjorde.⁵¹ Som en kompensasjon for forenklingen er det valgt å ta ut mer detaljert data på startbehandling av de insidente på monoterapi om de får korttids- eller langtidsvirkende.

8.7 Insident KOLS

Antallet er høyere de to første kvartalene i 2009 i forhold til resten av observasjonsperioden. Dette kan være en indikasjon at noen av disse egentlig er prevalente brukere, men at disse ikke ble identifisert ved å bruke kun ett år som historisk grunnlag før 2009. Tabell 7 viser at det er betydelig høyere insidens i 2009 for aldersgruppene 60-69 år og 70 år+ for begge kjønnene. Disse kan være brukere som henter av og til, det kan være at de har brukt medisin før 2008.

Ettersom resepter før 2008 ikke er inkludert i datasettet vil de første kohortene ha kortere historikk til å identifisere prevalente brukere i forhold til kohorten i 2012 som har utleveringsdata på hva personene har hentet i 2008-2011. Det hadde vært ønskelig med mer utleveringsdata som grunnlag for insidens på de første kohortene, men med hensyn til utleveringer i 2007 som var på fellessykdomspunkt §2 så kunne ikke de benyttes. De ville gitt klassifikasjonsproblemer av de utleveringene som måtte håndteres på en eller annen måte.

Et mønster som er verdt å notere seg er at det kvartalet som har lavest antall insidente tilfeller er 3. kvartal hvert år. Dette kan skyldes lav aktivitet på legekantorene i juli og august på grunn av sommerferie.

Insidenstillene stiger med økende alder for begge kjønn. Forskjellen på insidens mellom kjønnene uavhengig av aldersgruppe er liten, men menn ligger litt høyere. Dette samsvarer med andre studier som også har høyest insidens på menn.¹⁵⁻¹⁷ Insidens hos kvinner er høyere i de to yngste aldersgruppene (40-49 år og 50-59 år). Dette kan være tegn på trendskifte mellom kjønnene som har vært nevnt tidligere. Det må tas hensyn at identifikasjonsmetoden er usikker og det er vanskelig å konkludere sikkert om dette.

Når man ser på insidenstillene så er stiger det med økende alder for begge kjønnene. Forskjellen på insidens mellom kjønnene uavhengig av aldersgruppe lite, men menn ligger er litt høyere. Dette samsvarer med andre studier som også har høyest insidens på menn. Hvis man sammenligner insidens på kjønn og aldersgruppe så har kvinner høyere insidensrate i de to yngste aldersgruppene (40-49 år og 50-59 år), dette kan være tegn på trendskifte mellom kjønnene som har vært nevnt tidligere. Det må tas hensyn at identifikasjonsmetoden er usikker og dette er vanskelig å konkludere.

KOLS insidens er 7,3-9,5/1000 personer/år i dette materialet. Data for 2012 er ikke komplett, men har blitt justert for at det bare var komplette data for de to første kvartalene. Dette er ikke direkte sammenlignbare tall med andre studier operer med insidensrater og bruker andre kriterier for å identifisere KOLS pasienter. De bruker ikke medisintil levering som markør, men spirometri og andre kliniske opplysninger fra legejournal.^{15,17,64,65} Sammenlignet med andre studier så ligger insidensen i dette materialet på samme nivå som i andre studier.

Ved valgt metode så kan det være tilfeller der insidente blir forflyttet til å bli insident på et seinere år. En bruker på 39 år som får utlevering på KOLS refusjonspunkt vil ikke bli registret som KOLS bruker før det året han fyller 40 år, i praksis så vil at bety brukeren muligens var insident i 2009, men blir først regnet som insident i 2010 når han er 40 år. Dette var en kompromiss som følge av de under 40 år ikke blir fjernet ved starten av observasjonstiden, og de har mulighet til å bli insident i seinere år etter at de har fylt 40 år.

8.8 Antall brukere- teoretiske og faktiske

KOLS er en kronisk sykdom med permanent redusert lungefunksjon. Man skulle da forvente at antall brukere hvert kvartal vil samsvare med nye insidente pluss prevalente i vårt utvalg ettersom ingen blir frisk. viser en stor avvik på antall forventet bruker på en gitt kvartal sammenlignet med det faktiske. I andre kvartal 2012 er det en differanse på 31751 brukere (47,63 %), noen har dødd i denne perioden, men det er likevel en stor differanse. Dette kan være indikasjon på dårlig medisinsk etterlevelse blant de insidente og at enten slutter eller

ikke tar behandlingen som avtalt. Eller at bivirkninger ikke står i forhold til opplevd effekt.^{45,47}

8.8 Resepter og refusjonspunkt

Figur 5 viser at rundt 50 % av alle utleveringene hvert kvartal er til pasienter som kun henter på KOLS refusjonspunkt. Utleveringer på astmarefusjonspunkt øker fra 8,4 % til 24,2 % over tid. Prevalensen for brukere som bare henter på astmapunkt har økt fra 817 i andre kvartal 2009 til 8369 i andre kvartal i 2012 (resultat ikke vist). Dette tyder på at for hver kvartal så blir det en større andel som bare henter på astma i den observerte populasjonen. Dette er forenelig med feilklassifisering av pasienter som KOLS insidente. Samtidig så synker personer som har utlevering på KOLS og astma fra 35,3 % til 24,5 %. Vi vet ikke hva som kan være årsaken til dette.

8.9 Startbehandling insidente

Figur 6 viser at det er vanlig at insidente får monobehandling i løpet av observasjonsperioden. Hvis man skulle summere de insidente som får duobehandling med multibehandling så er det rundt 45 % av de insidente som får mer enn en legemiddel som startbehandling.

Figur 7 viser hva som er vanlig for de insidente å få som monobehandling. Det må tas hensyn at selv om det er klassifisert som monobehandling så kan det i visse tilfelle bety at pasienten får behandling av både korttids- og langtidsvirkende av samme legemiddelgruppe som følge av forenklingen av legemiddelgrupper. Dette har vi tatt hensyn til ved å ta ut mer detaljerte på de grupperingene som er gjort. Man ser at det er nedgang i andelen som får BA og MA som monobehandling, med størst nedgang for MA. Nedgangen kommer som følge av økningen av ICS fra første kvartal 2011, dette var da ICS kunne forskrives på KOLS refusjonspunkt. Dette virker rart at ICS blir forskrevet som monobehandling av KOLS, noe den ikke har indikasjon for. Hvis dette skulle være tilfellet så blir pasientene utsatt for en behandling som ikke har dokumentert effekt, og de får økt risiko for lungebetennelse og soppinfeksjon i munnhulen.¹ Det kan spekuleres om dette skyldes misklassifisering eller feil bruk av refusjonskode, men vi har ingen data som kan fastslå dette.

8.10 Korttids- kontra langtidsvirkende legemidler som monobehandling

Det er vanligst å starte monobehandling med korttidsvirkende BA. Etter 3. kvartal 2009 er nivåene for både korttids- og langtidsvirkende BA stabile (figur 9). Første og andre kvartal i

2009 er det høyere enn de andre kvartalene, men dette kan skyldes at en del av brukerne egentlig er prevalente tilfeller.

Når det gjelder MA var korttidsvirkende mer vanlig som startbehandling frem til 4. kvartal 2010, derfra blir det mer vanlig å få langtidsvirkende MA som startbehandling (figur 10). Dette samsvarer med legemiddelbruken blant de insidente visst i figur 21. Etter måned 22 er det liten økning i antall brukere for SAMA, mens for LAMA så fortsetter økningen. Dette tyder på skifte i behandlingsstrategi.⁵¹

Figur 9 og 10 viser også at det ikke er vanlig å få oppstart på både korttids- og langtidsvirkende av samme legemiddelgruppen.

8.11 Medikamentell etterlevelse blant brukerne

8.11.1 Antall kvartalshentinger

Figur 11 og 12 viser antall kvartalshentinger i henholdsvis to forskjellige kohorter, og grovt sett kan man si at i begge kohortene er det halvparten som henter mindre enn halve antall mulige kvartaler, og den andre halvparten som henter mer enn halve antall mulige kvartaler. Dette er forenlig med andre studier som henviser til «spontante hentere» og at enkelte tilpasser medikamentbruk etter sykdomstilstanden sin selv.⁴²⁻⁴⁴

8.11.2 «One-off»

Figur 13 viser at det er en snitt på 22,5 % «one-off» blant de insidente. Dettet er en stor andel som bare henter resept en gang, og som uteblir i minst 4 kvartaler til. Andelen er ikke helt uforventet med tanke på at Vegni fant en andel på 58,3 % «one-off». Hans studiepopulasjon inkluderte alle som hentet gitte ATC-koder og det er prøvd å få mest mulig KOLS pasienter i dette utvalget.⁵¹

8.11.3 Uavbrutte hentere

Figur 14 viser andelen per insidenskvartal som regnes som uavbrutte hentere frem til tredje kvartal 2011. De neste insidenskvartalene har ikke nok kvartalsdata frem i tid til å definere uavbrutte hentere. Andelen per insidenskvartal var varierende på mellom 30 til 40 %

8.11.4 Persistente brukere

Figur 15 viser andelen per isidenskvartal som regnes som persistente brukere. Andelen øker for hver insidenskvartal og dette kan komme av at det blir kortere observasjonsperiode.

8.11.5 Kji-kvadrat av uavbrutte hentere og persistente brukere

Her ble det satt opp en hypotese om at uavbrutt bruk det første året vil predikere en senere persistent bruker. Nullhypotesen vil da bli at det ikke er en forskjell i andel uavbrutte hentere og andel persistente brukere. Hypotesetesten viser at det ikke er en statistisk signifikant sammenheng mellom å hente legemiddel uavbrutt det første året og være en persistent bruker. Dette vil si at brukere som henter legemiddel uavbrutt i et år gir ingen garanti for at de fortsetter på behandlingen sin uten å få et opphold på mer enn 3 måneder senere.

8.12 Legemiddelbruk blant de insidente på utvalgte ATC-koder

Grafene som viser DD/1000 personer/døgn for de ulike legemiddelgruppene gir informasjon om hva som utvalget får utlevert og viser samtidig hvordan tallene endrer om man opererer med kun resepter på KOLS refusjonspunkt eller alle resepter. Det er laget en samlet tabell på brukere som bare henter et gitt legemiddel på astmapunkt ut fra disse grafene. Legemidler som i liten grad blir påvirket av astma vil kunne være en god prokxy for bruk av refusjonskode for indikasjon av KOLS

For SABA er 56,7 % av utleveringene på KOLS refusjonspunkt. Det er 7090 (17 %) brukere som aldri henter SABA på KOLS refusjonspunkt. Differansen mellom grafene øker over tid, noe som kan være indikasjon at utvalget i økende grad fikk SABA på astmapunkt. SABA vil være en dårlig prokxy for indikasjon av KOLS.

For LABA er 80,5 % av utleveringene på KOLS refusjonspunkt. Det er 1371 (8,51 %) brukere som aldri henter LABA på KOLS refusjonspunkt. Differansen mellom grafene forandrer seg lite etter 15. måned og det kan være indikasjon på at utvalget generelt får LABA på KOLS refusjonspunkt som før..

For SAMA er 72,3 % av utleveringene på KOLS refusjonspunkt. Det er 2607 (12 %) brukere som aldri henter SAMA på KOLS refusjonspunkt. Differansen over tid på grafene er lik den som er på SAMA.

For LAMA er 98,6 % av utleveringene på KOLS refusjonspunkt. Det er 101 (0,41 %) brukere som aldri henter LAMA på KOLS refusjonspunkt. Dette tyder på at LAMA i stor grad blir forskrevet på KOLS refusjonspunkt. LAMA vil være en god prokxy for indikasjon av KOLS.

For ICS er 12,9 % av utleveringene på KOLS refusjonspunkt. Det er 21542 (69,1 %) brukere som aldri henter ICs på KOLS refusjonspunkt. Differansen på grafene er stor og øker mye, Dette viser at utvalget av insidente på KOLS brukte ICS for astma ved siden av.

8.13 Tidsrekker og Holt Winters

Figur 21 viser Holt Winter modellen predikere fortsatt økt i bruk av Spiriva blant dette utvalget. Den samme trenden er vist dersom man inkluderer prevalente brukere før 2009. (Ref.Toloo)

For ICS på KOLS refusjonspunkt er endringen i forbruk i forbindelse med de nye refusjonsreglene i 2011 så dramatisk at det er vanskelig å bruke dette som grunnlag for å predikere hvordan utviklingen vil bli. De vide konfidensintervallene underbygger dette.

Modellen gir en god prediksjon av forbruket av ICS uansett refusjonspunkt. Det faktiske forbruket i DDD/1000 personer/døgn ligger innenfor konfidensintervallet på prediksjon.

Samlet gir dette grunnlag for å stille spørsmål om utlevering av ICS på et KOLS refusjonspunkt derfor ikke innebærer et vesentlig økt forbruk, men derimot et skifte i valg av refusjonskoder.

8.14 Styrker og svakheter

Styrken av å ta utgangspunkt på data fra NorPD er at alle reseptutleveringer i primærtjenesten i Norge er inkludert, og det foreligger opplysninger på legemiddelbrukeren, forskriver og utleveringen. Med så mye data som ligger tilgjengelig vil det spare tid på at man ikke må samle inn data. Det er dessverre informasjon som mangler i NorPD som indikasjon på legemidler på hvit resept og dosering.

Det var satt begrensninger på utlevert rådata fra NorPD som manglende informasjon på demografi til brukeren på kommune og døds måned. Det at dødsinformasjon var bare oppgitt i år gjorde det ikke mulig å aggregere til kvartalsdata og informasjonen kunne ikke brukes til å beregne estimat av hvor mange som dør per kvartal. Annet mangel i rådataen er informasjon på doseringen. Det er også problem med validiteten av refusjonspunkter som ga usikkerhet knyttet til den utvalgte populasjonen.

Utvalget som er gjort tyder på at det har blitt inkludert både prevalente pasienter og astmapasienter. Dette gir en usikkerhet knyttet opp til om man sto igjen med en KOLS-utvalg. Pasienter blir definert som insident ved første refusjonspunkt på KOLS og man vet ikke hvorvidt når de ble diagnostisert med KOLS eller at det har vært en slurv med refusjonspunkter og pasienten fikk feil refusjonspunkt og blir registrert med feil sykdom. Ved siden av usikkerheten knyttet til KOLS-diagnosen i utvalget så mangler det også spirometri

data som kunne ha gitt støtte for KOLS indikasjon og stadium. Man vet heller ikke om utlevert medisin blir tatt av pasientene.

8.15 Tanker på videre studier på medikamentell behandling

Kobling mot det nasjonale registret vil man kunne validere om brukerne egentlig har KOLS. Dette vil fange de sykeste da disse har vært innlagt på sykehus og det kan være til seleksjon av utvalget, fordelene derimot er at du kan være sikker på at utvalget har KOLS.

Hvis man kobler opp mot legedata vil man kunne få informasjon på indikasjon av et legemiddel, dosering, og labdata(spirometri), dette vil kunne gi bedre informasjon for å vite bruk, måle etterlevelse og kunne klassifisere sykdomsalvorlighet til pasienten. Med tilgjengelig data på sykdomsalvorlighet vil man også kunne bruke utleveringsdata til å se på behandling mot nasjonale retningslinjer.

Det ville vært av interesse å ha med flere ATC-koder i uttrekket, f. eks Prednisolon eller Daxas som kan gi indikasjon på sykdomsalvorlighet. Høye doser Prednisolon er en indikator på alvorlig sykdom.

9 Konklusjon

Det ble funnet en KOLS insidens på 7,3-9,5/1000 personer/år blant de 40 år og eldre. Ved å undersøke om refusjonspunkt er en valid prokxyvariabel for KOLS, tyder det på at bare LAMA er en god for indikasjon på KOLS. De andre legemiddelgruppene blir i stor grad forskrevet til astma også og man vet ikke med sikkerhet om utleveringen er tiltenkt KOLS behandlingen selv om det er skrevet på en kolsrefusjonspunkt. Det er også visst at i dette utvalget har ikke endringen av ICS på blåresept til KOLS medført vesentlig økt forbruk, men derimot et skifte i valg av refusjonskoder.

10 Referanser

1. Moe B, Beitland S, Nguyen KN, Nore V, Hege W. *Kols, Nasjonale faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging*. Helsedirektoratet; 2012.
2. Brustad S. *Nasjonal strategi for KOLS-området 2006-2001*. Helse- og omsorgsdepartementet; 2006.
3. KOLS - fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom. 2013. Available at: <http://www.fhi.no/artikler/?id=55604>. Accessed December 10, 2013.
4. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A, Johannessen A. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med*. 2013;107(7):1037–45. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.008.
5. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Adults — United States, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6146a2.htm>. Accessed February 16, 2014.
6. Kainu A, Rouhos A, Sovijärvi A, Lindqvist A, Sarna S, Lundbäck B. COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scand J Public Health*. 2013;41(6):570–8. doi:10.1177/1403494813484554.
7. White P, Thornton H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with Inhaled Corticosteroids - Implications for Safety and Costs: Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One*. 2013;8(10):e75221. doi:10.1371/journal.pone.0075221.
8. Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:199–208. doi:10.2147/COPD.S39555.
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523–32. doi:10.1183/09031936.06.00124605.
10. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):51–9. doi:10.1164/rccm.201212-2276OC.

11. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046–51. doi:10.1136/thx.2008.098483.
12. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res*. 2013;162(4):208–18. doi:10.1016/j.trsl.2013.04.003.
13. Hoogendoorn M, Rutten-van Mólken MPMH, Hoogenveen RT, et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):223–33. doi:10.1183/09031936.05.00122004.
14. Røyking og snus - faktaark med statistikk - Folkehelseinstituttet. Available at: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6434&MainContent_6263=6464:0:25,6435&List_6212=6218:0:25,6436:1:0:0:::0:0. Accessed May 4, 2014.
15. Lindberg A, Eriksson B, Larsson L-G, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest*. 2006;129(4):879–85. doi:10.1378/chest.129.4.879.
16. Afonso ASM, Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med*. 2011;105(12):1872–84. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.012.
17. Van Durme YMT a, Verhamme KMC, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*. 2009;135(2):368–77. doi:10.1378/chest.08-0684.
18. Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2013. doi:10.1016/j.ejim.2013.10.001.
19. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med*. 2013;26(4):470–7. doi:10.3122/jabfm.2013.04.120256.
20. Louie S, Zeki A a, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):197–219. doi:10.1586/ecp.13.2.

21. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma*. 2006;43(1):75–80. doi:10.1080/02770900500448738.
22. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182(7):673–8. doi:10.1503/cmaj.091784.
23. Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Wesseling G, Wouters EFM. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir Med*. 2012;106(6):871–4. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.008.
24. Arne M, Lisspers K, Ställberg B, et al. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? *Respir Med*. 2010;104(4):550–6. doi:10.1016/j.rmed.2009.10.023.
25. Haugan T, Bakken IJ, Storrø O, Øien T, Langhammer A. Utvikling i diagnostisering og helsetjeneste- forbruk ved obstruktiv lungesykdom. *Tidsskr Den Nor legeförening*. 2014;(10):2431–2434.
26. Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, Høegh-Henrichsen S, Ostrem A. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:597–603. doi:10.2147/COPD.S25955.
27. Nielsen R. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur* 2009;34(4):850–857. doi:10.1183/09031936.00166108.Present.
28. Organization WH. WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Geneva WHO*. 2002. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:WHO+strategy+for+prevention+and+control+of+chronic+respiratory+diseases#0>. Accessed February 10, 2014.
29. Helfo. Refusjonsvilkår for legemidler mot KOLS. 2013. Available at: http://www.helfo.no/helsepersonell/lege/Sider/refusjonsvilkar-for-legemidler-mot-kols.aspx#.UqeWH_RDt8E.
30. Cazzola M, Rogliani P, Novelli L, Matera MG. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(18):2489–99. doi:10.1517/14656566.2013.848856.

31. Disease GI for COL. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.*; 2013.
32. Refusjonsrett også for kols-pasienter. 2011. Available at: <http://www.naaf.no/es/Aktuelt/Nyhetsarkiv/Refusjonsrett-ogsa-for-kols-pasienter/>. Accessed December 19, 2013.
33. Franssen FME, Spruit M a, Wouters EFM. Determinants of polypharmacy and compliance with GOLD guidelines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:493–501. doi:10.2147/COPD.S24443.
34. Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med.* 2012;106(7):989–97. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.008.
35. Andreasen AH, Lehmann S. Refusjonsendring for KOLS – grunn til bekymring? *Tidsskr Den Nor legeförening.* 2007;(2).
36. Miravittles M, Sicras A, Crespo C, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in relation to compliance with guidelines: a study in the primary care setting. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(3):139–50. doi:10.1177/1753465813484080.
37. Onbrez Breezhaler (indakaterol) - til vedlikeholdsbehandling ved KOLS. 2010. Available at: [http://slv.no/Nyheter/Andre/Sider/Onbrez-Breezhaler-\(indakaterol\)---til-vedlikeholdsbehandling-ved-KOLS.aspx](http://slv.no/Nyheter/Andre/Sider/Onbrez-Breezhaler-(indakaterol)---til-vedlikeholdsbehandling-ved-KOLS.aspx). Accessed December 19, 2013.
38. Daxas på blå resept. Available at: http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Daxas-på-blå-resept.aspx. Accessed December 19, 2013.
39. Seebri (glykopyrronium) på blå resept fra 15. april. 2013. Available at: [http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Seebri-\(glykopyrronium\)-på-blå-resept.aspx](http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Seebri-(glykopyrronium)-på-blå-resept.aspx). Accessed December 19, 2013.
40. Eklira Genuair (aklidiniumbromid) på blå resept. 2013. Available at: [http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Eklira-Genuair-\(aklidiniumbromid\)-på-blå-resept.aspx](http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Eklira-Genuair-(aklidiniumbromid)-på-blå-resept.aspx).
41. *Legemidler på blå resept med høyest refusjonsutgifter og flest brukere i 2009- 2010.* Available at: <http://www.helsedirektoratet.no/finansiering/refusjonsordninger/Documents/Microsoft Word - Dokument1.pdf>.

42. Hov I, Bjartnes M, Spigset O. Tas legemidler som foreskrevet ? 2014;(4):418–422.
43. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION.
Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed May 4, 2014.
44. Haupt D, Krigsman K, Nilsson JLG. Medication persistence among patients with asthma/COPD drugs. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):509–14. doi:10.1007/s11096-008-9197-4.
45. Agh T, Meszaros A. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011.
46. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 14(1):25–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2690446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed May 5, 2014.
47. Nilsson JLG, Haupt D, Krigsman K, Moen J. Asthma/COPD drugs reflecting disease prevalence, patient adherence and persistence. *Expert Rev Respir Med.* 2009;3(1):93–101. doi:10.1586/17476348.3.1.93.
48. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax.* 2000;55(9):789–94. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
49. Liaaen ED, Henriksen AH, Stenfors N. A Scandinavian audit of hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2010;104(9):1304–9. doi:10.1016/j.rmed.2010.03.007.
50. Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. *Health Serv Res.* 2008;43(6):2164–82. doi:10.1111/j.1475-6773.2008.00879.x.
51. Vegni FE, Wilkinson P. Patterns of respiratory drug use in the Lombardy region of Italy, 1995-1997. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(7):537–44. doi:10.1007/s10654-006-9029-6.
52. Ford ES, Mannino DM, Giles WH, Wheaton AG, Liu Y, Croft JB. Prescription Practices for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from the National Ambulatory Medical Care Survey 1999-2010. *COPD.* 2014:1–9. doi:10.3109/15412555.2013.840570.

53. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62985. doi:10.1371/journal.pone.0062985.
54. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761–7. doi:10.1136/thx.2007.089193.
55. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728–35. doi:10.1136/thx.2008.108027.
56. Gulsvik A. Astmamidler til inhalasjon – virker de ved kronisk obstruktiv lungesykdom ? *Tidsskr Den Nor legeforening*. 2014;(10):2720–2722.
57. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104(1):254–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8325079>. Accessed March 22, 2014.
58. Useful facts on asthma (astma) - NAAF. Available at: http://www.naaf.no/astma/fakta_om_astma/. Accessed February 16, 2014.
59. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14–20. doi:10.1136/thx.2008.112136.
60. Shaya FT, Maneval MS, Gbarayor CM, et al. Burden of COPD, asthma, and concomitant COPD and asthma among adults: racial disparities in a medicaid population. *Chest*. 2009;136(2):405–11. doi:10.1378/chest.08-2304.
61. Mannino DM. Coexisting asthma and COPD: confused clinicians or poor prognosticator? *Chest*. 2008;134(1):1–2. doi:10.1378/chest.08-0365.
62. Sin DD, Man SFP. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur Respir J*. 2003;21(2):260–266. doi:10.1183/09031936.03.00040803.
63. Burney P. The pharmacoepidemiology of COPD: Recent advances and methodological discussion. *Eur Respir J*. 2003;22(Supplement 43):1s–44s. doi:10.1183/09031936.03.00060003.

64. Kiri V a, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J*. 2010;19(1):57–61. doi:10.4104/pcrj.2009.00048.
65. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):560–5. doi:10.1001/archinternmed.2010.17.

Vedlegg

Vedlegg 1

Forkortelser

BA	Beta- agonist
DDD	Definert døgndose
ICS	Inhalasjonssteroider
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LABA	Langtidsvirkende beta-2 agonister
LAMA	Langtidsvirkende muskarine antagonist
MA	Muskarine antagonist
NorPD	Det norske reseptregistret
PDE4	Fosfodiesterasehemmere
SABA	Korttidsvirkende beta-2 agonister
SAMA	Korttidsvirkende muskarine antagonist

Vedlegg 2:

Legemidler for KOLS behandling som er dekt av blåreseptordningen fordelt i legemiddelgrupper med informasjon om vilkår for refusjon.

Legemiddelgruppe	Handelsnavn	Vilkår for refusjon
SABA	Airomir	Etablert KOLS.
	Bricanyl	
	Buventol	
	Ventoline	
SAMA	Atrovent	Etablert KOLS
	Ipraxa	
LABA	Onbrez	Moderat til alvorlig KOLS (FEV1 < 80 % av forventet verdi).
	Oxis	
	Serevent	
LAMA	Eklira	Moderat til alvorlig KOLS (FEV1 ≤ 65 % av forventet verdi).
	Seebri	
	Spiriva	
ICS	Seretide	Moderat til alvorlig KOLS (FEV1 < 60% av forventet verdi).
	Symbicort	
PDE4	Daxas	Alvorlig KOLS (FEV1 < 50 % av forventet verdi)
Teofyllinpreparat	Nuelin	Moderat til alvorlig KOLS FEV1 < 80 % av forventet verdi).
	Theo-Dur	

