



Forskrivning av KOLS-legemidler i perioden 2004-2011

Masteroppgave i farmasi

Toloo Saki

Vår 2013

Veiledere: Lars Småbrekke og Pål Haugen



Forord

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

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

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

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

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

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

Tromsø
20.mai.2013

Toloo Saki

SAMMENDRAG	1
1 INNLEDNING.....	3
2 BAKGRUNN	5
2.1 EPIDEMIOLOGI	5
2.2 KOLS KLASSIFIKASJON.....	6
2.2.1 <i>Hva er KOLS?</i>	6
2.2.2 <i>Diagnostisering av KOLS</i>	8
2.2.3 <i>Behandling av KOLS</i>	10
2.3 KOSTNADER.....	13
2.4 FORHÅNSGODKJENT REFUSJON.....	14
2.5 DESKRIPTIVE STUDIER	16
2.6 TIDSREKKER.....	17
3 FORMÅL	18
4 MATERIAL OG METODE.....	19
4.1 DESIGN	19
4.2 STUDIEPOPULASJON	20
4.2.1 <i>Avgrensinger</i>	21
4.2.2 <i>Definisjoner</i>	23
4.2.3 <i>Statistiske analyser</i>	24
4.3 METODE	25
5 RESULTATER.....	29
5.1 BESKRIVELSE AV DATASETTE	29
5.1.1 <i>Refusjonskoder og indikasjoner</i>	29
5.1.2 <i>Insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler</i>	30
5.1.3 <i>Insidente brukere i hver aldersgruppe</i>	31
5.1.4 <i>Insidente brukere av hver terapi</i>	32
5.2 SALG AV KOLS-LEGEMIDLER.....	34
5.2.1 <i>LABA</i>	34
5.2.2 <i>LABA/ICS</i>	36
5.2.3 <i>SAMA</i>	38
5.2.4 <i>LAMA</i>	39
5.2.5 <i>Kombinasjonsterapi</i>	40
5.3 TIDSREKKEANALYSE AV SPIRIVA®	41
6 DISKUSJON	42
6.1 METODOLOGISKE FORHOLD.....	42
6.1.1 <i>Tidsrekkeanalyse</i>	43
6.2 DRØFTING AV DE DESKRIPTIVE FUNNENE.....	44
6.3 DRØFTING AV SALGTRENDEN.....	45
6.3.1 <i>Sesongvariasjoner</i>	47
7 KONKLUSJON.....	49
8 REFERANSER.....	51

FORKORTELSER OG DEFINISJONER

KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
WHO	Verdens helseorganisasjon
FVC	Forsert vitalkapasitet
FEV₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund
DDD	Definert Døgndose
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system
AAT	Alfa-1-antityripsin
LABA	Langtidsvirkende Beta ₂ -agonister
SABA	Korttidsvirkende Beta ₂ -agonister
LAMA	Langtidsvirkende antikolinergikum
SAMA	Korttidsvirkende antikolinergikum
LABA/ICS	Kombinasjonspreparat med langtidsvirkende Beta ₂ -agonist og inhalasjonssteroider
Compliance	I hvilken grad pasientens atferd sammenfaller med medisinske råd
NorPD	Norwegian Prescription Database, Reseptregisteret

SAMMENDRAG

Bakgrunn

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

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

Material og metode

Data er fra reseptregisteret (NordPD). Det opprinnelige datamaterialet besto av 11 361 026 utleveringer av legemidler som brukes i KOLS behandling i perioden 2004 - august 2012. Pasienter over 40 år som har fått utlevert KOLS-legemidler på blåresept i perioden 2004-2011 ble inkludert i studien. Insidente brukere defineres som pasienter som startet på behandling i et bestemt år og har ikke fått utlevert KOLS-legemidler på blåresept tidligere. Pasienter som ikke har utløst resept i løpet av to kalenderår er definert som insidente brukere ved ny utlevering. Prevalente brukere er definert som alle pasienter som har fått utlevert legemidler til KOLS behandling. Monoterapi er definert som utlevering av kun en type KOLS-legemiddel i ett kalenderår. Utlevering av to eller flere legemidler i ett kalenderår defineres som kombinasjonsterapi.

Endringer i månedlig salg av KOLS-legemidler som følge av endring i refusjonsvilkårene vil være mulig å beskrive ved hjelp av en tidsrekke.

En tidsrekke er en samling av regelmessig gjentatte målinger over tid, hvor hver observasjon påvirker de neste observasjonene. Tilfeldige feil i en observasjon kan også påvirke de neste observasjonene. Dette kalles autokorrelasjon mellom samme variabel. Utfordring i tidsrekkeanalyser er å trekke ut autokorrelasjonselementer for å beskrive trenden. Ved å

sammenligne observerte og predikerte antall bruke kan vi evaluere effekten av intervensjonen. For å beskrive endringer i salg av KOLS-legemidler har vi benyttet måleenhetene DDD per 1000 innbyggere per døgn (DDD/1000/døgn), DDD per forskrivning og månedlig prevalens av KOLS-legemiddel brukere.

Resultat

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

Resultatet i denne studien viser at antall kvinner som får utlevert KOLS-legemidler er høyere enn menn mens DDD per forskrivning er høyere for men en kvinner. Antall brukere av Spiriva® øker signifikant i forhold til predikerte verdier etter 2008. Antall brukere av kombinasjonspreparatene med langtidsvirkende Beta₂-agonister og lokale glukokortikoider (LABA/ICS) øker i 2011 sammenlignet med 2009 mens antall brukere av monoterapi langtidsvirkende Beta₂-agonister (LABA)og korttidsvirkende antikolinergikum(SAMA) går ned.

Konklusjon

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

1 INNLEDNING

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

2 BAKGRUNN

2.1 Epidemiologi

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

2.2 KOLS klassifikasjon

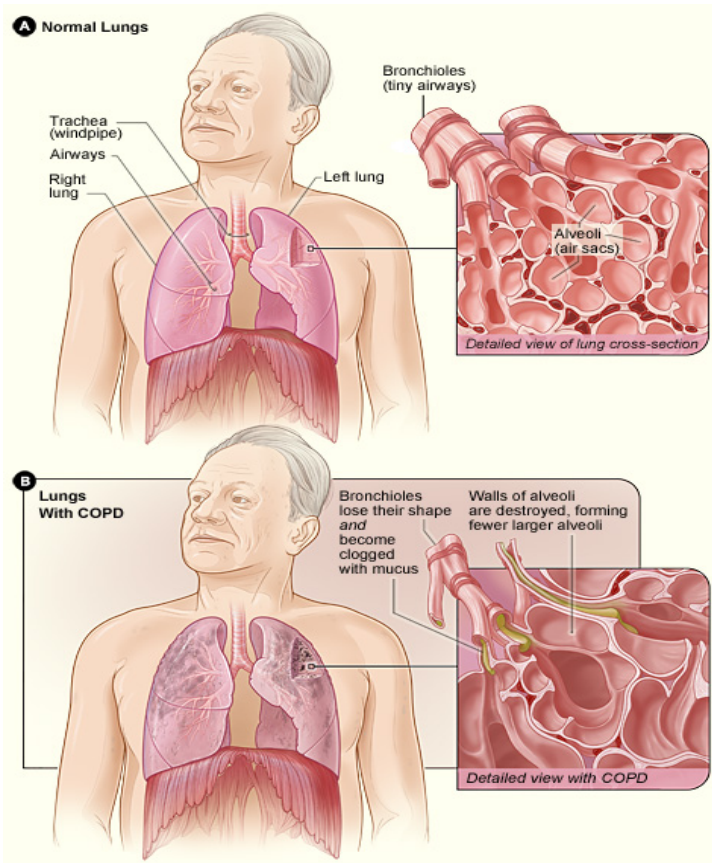
2.2.1 Hva er KOLS?

KOLS er en felles betegnelse for flere kroniske lungesykdommer som gir redusert luftstrøm gjennom luftveiene. Den viktigste årsaken til KOLS er røyking, og risikoen øker med økende tobakksforbruk og antall røykeår. Passiv røyking, eksposisjon for støv, røyk og kjemikalier i arbeidssammenheng, utendørs luftforurensning samt hyppige lungeinfeksjoner i barndommen er assosiert til KOLS⁽⁹⁾. Røykere har i gjennomsnitt 4,2 ganger større livstidsrisiko for å få KOLS sammenlignet med ikke-røykere⁽⁸⁾. KOLS utvikler seg gradvis og det kan ta opptil 40 år før de første symptomene oppstår⁽¹⁰⁾.

Hovedfunksjonen til lungene er å transportere oksygen fra luften til blodet. Ved å puste inn passerer luften bronkiene og bronkiolene for å komme til alveolene .

Ved KOLS blir mengde luft som pustes inn og ut redusert på grunn av en eller flere av følgende årsaker⁽¹¹⁾:

- Luftrørene og lungeblæren mister sin elastisitet
- Veggen mellom lungeblæren og alveolene er ødelagt
- Luftrørveggene blir tykkere og inflammert
- Økt motstand og redusert luftstrøm på grunn av overproduksjon av slim



Figur 2.1: Viser en normal lunge og en KOLS-lunge⁽¹¹⁾

Mangel på proteinet alfa-1-antitrypsin (AAT) er en annen årsak til KOLS. AAT dannes i leveren og beskytter lunger og andre organer mot skadelige effekter av andre proteiner. Sannsynligheten for å utvikle KOLS er større og forverringen skjer raskere hos pasienter med AAT-mangel. AAT mangel er genetisk betinget⁽¹²⁾.

2.2.2 Diagnostisering av KOLS

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

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

Tabell 2.1: Inndeling av alvorlighetsgraden til KOLS relatert til spirometri ^(15, 16)

KOLS stadielinndeling og behandling	
Stadium 0 Under risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Kroniske symptomer (hoste og oppspytt) • Normal spirometri
Stadium 1 Mild	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁% >70 % • FEV₁ > 80 % av forventet • Med eller uten symptomer
Stadium 2 Moderat	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁% < 70 % • 50 % < FEV₁ <80 % av forventet • Med eller uten symptomer
Stadium 3 Alvorlig	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁% < 70 % • 30 % < FEV₁ < 50 % • Med eller uten symptomer
Stadium 4 Svært alvorlig	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁% < 70 % • FEV₁ > 30 % av forventet • Lungesvikt

KOLS er en progressiv sykdom som begynner mange år før diagnosen er satt⁽¹⁷⁾. For en best mulig prognose er det derfor avgjørende at KOLS oppdages tidligst mulig i forløpet. Mange studier har undersøkt antall udiagnostiserte pasienter i ung alder og konkluderer med at tidlig diagnostisering kan gi bedre prognose ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Retningslinjene har blitt endret med noen års mellomrom på grunnlag av informasjon fra ny forskning^(20, 21). Nasjonale retningslinjer kan avvike noe fra internasjonale retningslinjer grunnet lokale forhold som enkelte land må ta hensyn til. I Nasjonal strategi for KOLS 2006-2011 ble det lagt føringer for å utarbeide ny nasjonal retningslinje for diagnostisering, oppfølging og behandling av pasienter med KOLS⁽²⁾. I 2010 ble det gitt ut nye retningslinjer i Storbritannia på grunn av forbedret diagnostisering og behandling av KOLS⁽²²⁾.

2.2.3 Behandling av KOLS

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

Det finnes tre typer legemidler til behandling av KOLS:

- **Bronkodilatorer:** Er sentrale i og brukes ved symptomatisk behandling av KOLS
 1. Adrenerge Beta₂-agonister: Deles inn i langtidsvirkende og korttidsvirkende. Stimulerer Beta₂-reseptorene i luftveiene og relaxerer glatt muskulatur. Lungene tømmes lettere og dermed reduseres dyspnésymptomer.
 2. Antikolinergikum: Deles inn i langtidsvirkende og korttidsvirkende. Blokkerer muskarin reseptorer og hemmer bronkokonstriksjon.
- **Glukokortikoider**
 3. Lokale glukokortikoider: Har antiinflammatorisk effekt i lungene.

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

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

Diagnose/Klassifikasjon	Anbefalt behandling
Alle stadier	<ul style="list-style-type: none"> • Unngå risikofaktorer • Årlig influensa vaksine
Stadium 1 Mild	<ul style="list-style-type: none"> • Korttidsvirkende bronkodilatorer ved behov
Stadium 2 Moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer • Lungerehabilitering • Inhalasjonssteroider ved plagsomme symptomer dersom man etter behandlingsforsøk finner bedre lungefunksjon
Stadium 3 Alvorlig	<ul style="list-style-type: none"> • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer • Lungerehabilitering • Inhalasjonssteroider ved plagsomme symptomer dersom man etter behandlingsforsøk finner bedre lungefunksjon
Stadium 4 Svært alvorlig	<ul style="list-style-type: none"> • Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer • Inhalasjonssteroider ved mye symptomer og påvist effekt • Rehabilitering • Langtids oksygenbehandling ved respirasjonssvikt • Kirurgisk behandling

Pasienter med moderat til alvorlig KOLS har som regel behov for kombinasjonsbehandling med flere legemidler (se tabell 2.2). Valg av kombinasjonsbehandling hos KOLS-pasienter er individuell, og bestemmes ut ifra symptomer, spirometriske målinger og behandlingseffekten hos den enkelte pasient. Kombinasjoner kan være basert på ulike farmakologiske virkninger som Beta₂-agonister og antikolinergikum. Begge legemidlene gir bronkodilatorerende effekt, men virkningsmekanismene er forskjellige. Kombinasjonen kan også basere seg på ulik behandlingseffekt som for eksempel av Beta₂-agonister og lokale glukokortikoider. Dette gir mulighet for mange mulige kombinasjoner.

Studier viser at pasienter med moderat til alvorlig KOLS har bedre effekt av langtidsvirkende antikolinergikum som for eksempel Spiriva® (Tiotropiumbromid) enn av Beta₂-agonister til å bremse forverring av KOLS⁽²⁴⁾. Det er vist at lav dose Spiriva® kan ha bedre effekt på lungefunksjonen enn høy dose av et korttidsvirkende antikolinergikum som for eksempel Atrovent® (Ipratropiumbromid)⁽²⁵⁾. Spiriva® kan være førstevalgs behandling hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS da slik behandling opprettholder bronkodilatorerende effekt, gir bedre livskvalitet, reduserer hyppighet av KOLS eksaserbasjoner og reduserer ressursbruk i helsevesenet sammenlignet med Beta₂-agonister⁽²⁶⁾. I tillegg doseres Spiriva® en gang daglig sammenlignet med korttidsvirkende antikolinergikum som doserer flere ganger daglig. Dette kan gi bedre compliance hos brukerne⁽¹⁾. Det finnes også studier som viser at Spiriva® kan brukes som tilleggsbehandling til Beta₂-agonister og kombinasjonspreparatene Symbicort® (formoterolfumaratdihydrat og budesonid) og Seretide® (salmeterol og flutikason) da dette kan gi bedre symptomlindring hos pasienter med moderat og alvorlig KOLS^(27, 28).

2.3 Kostnader

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

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

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

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

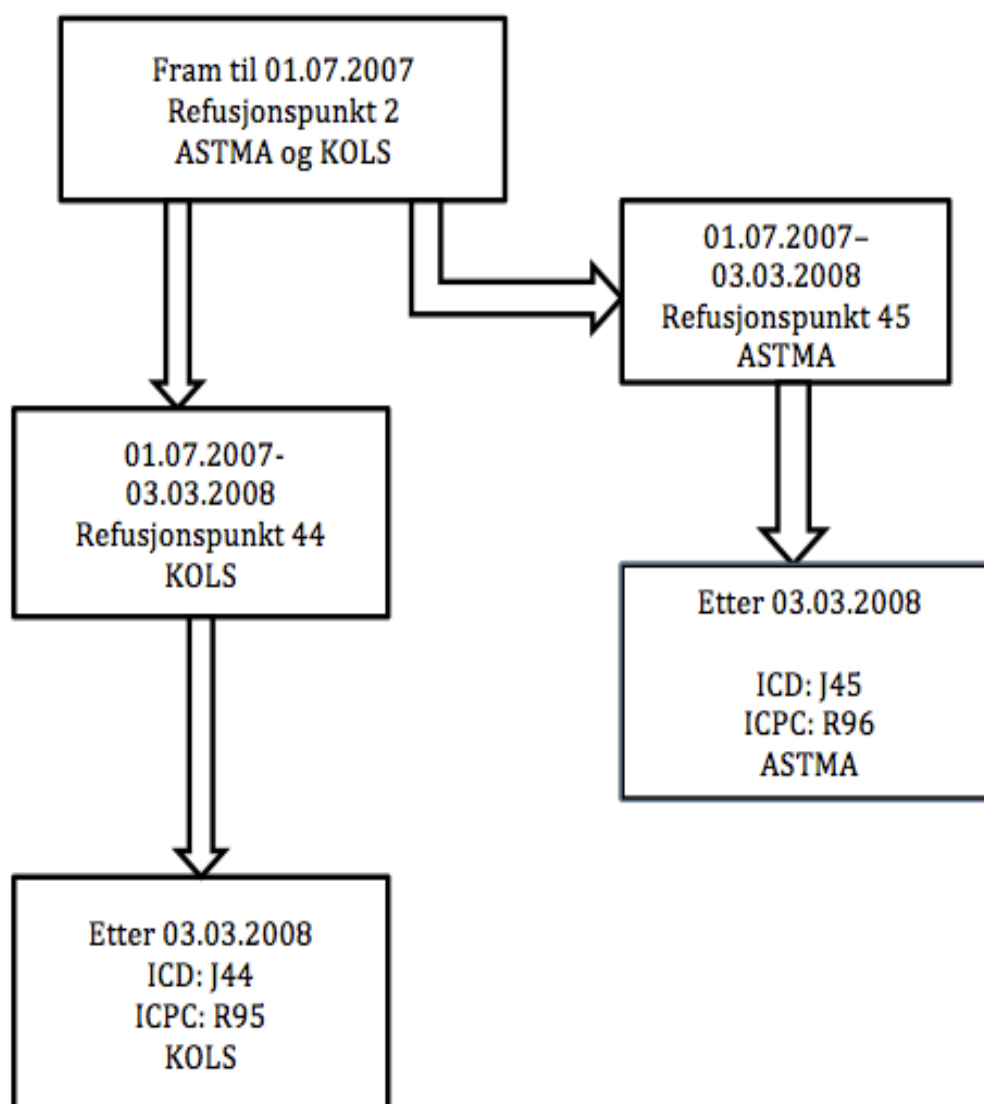
2.4 Forhåndsgodkjent refusjon

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

Spiriva® er eneste langtidsvirkende antikolinergikum som er markedsført i Norge. Den fikk forhåndsgodkjent refusjon 01.06.08, og refusjonen kan ytes til pasienter med etablert KOLS som har $FEV_1 < 65\%$ av forventet verdi. Diagnosen må være verifisert ved spirometri^(3, 9).

Seretide® og Symbicort® er inhalasjonspreparater som inneholder en kombinasjon av langtidsvirkende Beta₂-agonister og lokale glukokortikoider, og disse fikk forhåndsgodkjent refusjon 15.01.11. Refusjonen kan ytes til pasienter med $FEV_1 < 50\%$ av forventet verdi, og som har symptomer på tross av regelmessige behandling med langtidsvirkende bronkodilator⁽³⁴⁾.

Fram til 01.07.06 var Refusjonspunkt 2 en felles kode for ASTMA og KOLS. Fra 01.07.2006 ble sykdomskoden for ASTMA og KOLS splittet til refusjonspunkt 44 for KOLS og refusjonspunkt 45 for ASTMA med en overgangsordning fram til 01.07.2007. Det ble innført ny blåreseptordning fra 03.03.2008, hvor man gikk fra å bruke refusjonspunkter til å bruke ICPC/ICD koder^(35, 36). Endringer i refusjonskodene er oppsummert i flytskjemaet i figur 2.2.



Figur 2.2: flytskjema over endringer i refusjonskodene for ASTMA og KOLS med tilhørende dato i perioden 2004-2011

2.5 Deskriptive studier

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

Legemidler klassifiseres etter anatomisk-terapeutisk-kjemisk klassifikasjonssystem (ATC-koder) og ved hjelp av en statistisk måleenhet kalt definert døgndose (DDD) måles legemiddelbruken. Definerte døgndoser (DDD) er den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen per dag for et legemiddel brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne⁽³⁸⁾. DDD er et teknisk måleenhet som tilsvarer ikke den anbefalte eller forskrevet daglige dose. Den daglige dosen er veldig individuelt og bestemmes basert på pasientens vekt, høyde, alder og med hensyn til farmakokinetiske egenskaper. Ved å bruke DDD som måleenhet får man muligheten til å sammenligne mellom alternative legemidler uavhengig av prisdifferensen.

2.6 Tidsrekker

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

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

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

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

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

Tidsrekker er komplekse fordi hver observasjon påvirker de neste observasjonene. Tilfeldige feil i en observasjon kan også påvirke de neste observasjonene. Dette kalles autokorrelasjon mellom samme variabel. Utfordring i tidsrekkeanalyser er å trekke ut autokorrelasjonselementer for å beskrive trenden⁽⁴⁰⁾.

En rekke studier bruker tidsrekker til å beskrive effekten av en intervensjon ⁽⁴²⁻⁴⁸⁾.

Felles for disse studiene er at de har analysert data to eller flere år før- og etter intervensjonen. Data er samlet enten på månedsbasis eller kvartalsbasis og antall tidsperioder i studiene er flere enn 50, men det er stor variasjon i antall perioder før og etter intervensjonen.

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

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

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

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

3 FORMÅL

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

4 MATERIAL OG METODE

4.1 Design

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

Variabler som er brukt i denne studien er:

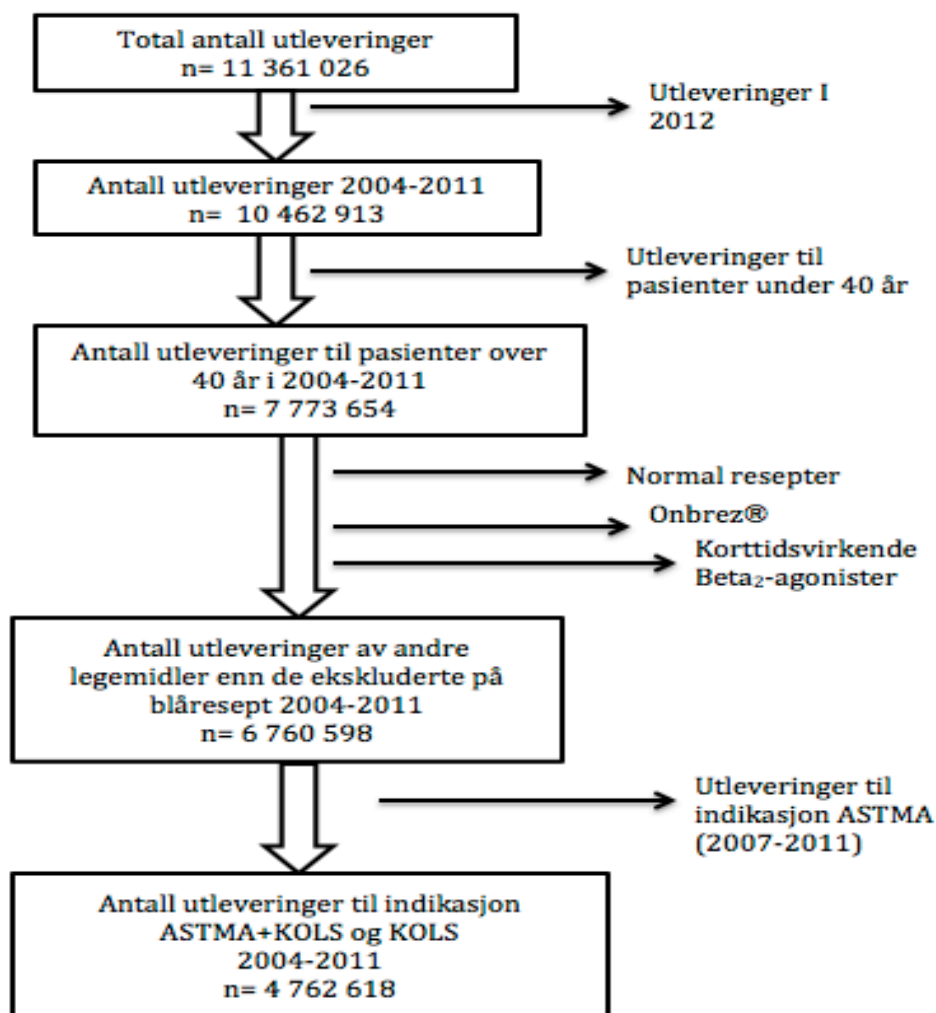
- Pasient løpenummer, fødselsår, og kjønn
- Utleveringsdato
- Ordinasjons antall DDD
- Blåresepter
- Refusjonskode
- ATC-kode

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

4.2 Studiepopulasjon

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

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



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

4.2.1 Avgrensinger

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

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

Inkluderte legemidler i datasettet er samlet i tabell 3.1. Legemidler med lik virkningsmekanisme er klassifisert sammen. Onbrez® ble også ekskludert fra datasettet fordi den kom på markedet i 2011 og data på den er for begrenset for å kunne analysere forskrivningsmønstrer. Pasienter som har fått monoterapi med korttidsvirkende Beta₂-agonister (SABA) ble også ekskludert fra datasettet.

Tabell 4.1: inkluderte ATC-koder og legemidler med tilhørende klassifikasjoner og dato for forhåndsgodkjentrefusjon

	Klassifikasjoner	ATC-Kode	Legemidler
R03AC	Langtidsvirkende Beta ₂ -agonist(LABA)	R03AC12	Serevent®
Selektive Beta₂-agonister		R03AC13	Oxis®
R03AK	Langtidsvirkende Beta ₂ -agonist + lokale glukokortikoider (LABA/ICS)	R03AK06	Seretide®
Selektive Beta₂-agonister og andre midler		R03AK07	Symbicort®
R03BB	Korttidsvirkende Antikollinergikum(SAMA)	R03BB01	Atrovent®
Antikollinergikum	Langtidsvirkende antikollinergikum (LAMA)	R03BB04	Spiriva®

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

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

Refusjonskoder	Indikasjon	Inkludert/ ekskludert
Refusjonspunkt: 2		
Refusjonspunkt:44	KOLS	Inkludert
ICD:J44		
ICPC:R95		
Refusjonspunkt:45		
ICD:J45	ASTMA	Ekskludert
ICPC:R96		
Refusjonspunkt:44 og 45		
ICD:J44 og J45		
ICPC:R95 og R96	ASTMA+ KOLS	Inkludert

4.2.2 Definisjoner

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

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

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

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

Tabell 4.3: oversikt over inkluderte monoterapi og kombinasjonsterapi

Klassifikasjoner	
Monoterapi	LABA(Serevent® og Oxis®)
	LABA/ICS(Seretide® og Symbicort®)
	SAMA(Atrovent®)
	LAMA (Spiriva®)
Kombinasjonsterapi	LABA/ICS + LAMA
	B ₂ -agonister + LABA/ICS+ LAMA
	B ₂ -agonister + LABA/ICS + SAMA
	B ₂ -agonister + LABA/ICS
	B ₂ -agonister + LABA/ICS + LAMA+ SAMA
	B ₂ -agonister + LAMA
	LAMA + SAMA

4.2.3 Statistiske analyser

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

Antall månedlige utleveringer for Spiriva® er framstilt som en tidsrekke for perioden 2004 til juni 2008. HoltWinters metode er benyttet for å predikere hvordan slaget ville vært uten en intervensjon ut fra historiske data.

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

4.3 Metode

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

HoltWinters sesong metode består av en prognose ligning og tre glattings ligninger for nivå (L_t), trend (b_t) og sesongvariasjoner (S_t). Utglatting parameterne består av α (nivå/gjennomsnitt), β (trend) og γ (sesong). Perioder av sesongvariasjoner angis i m , for månedligdata er $m = 12$.

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

Ligninger for multiplikativ modellen er:

$$\hat{y}_{t+h|t} = (\ell_t + hb_t)s_{t-m+h_m^+} \cdot$$
$$\ell_t = \alpha \frac{y_t}{s_{t-m}} + (1 - \alpha)(\ell_{t-1} + b_{t-1})$$
$$b_t = \beta^*(\ell_t - \ell_{t-1}) + (1 - \beta^*)b_{t-1}$$
$$s_t = \gamma \frac{y_t}{(\ell_{t-1} + b_{t-1})} + (1 - \gamma)s_{t-m}$$

b_t er en base signal som kalles permanent komponent

s_t er multiplikativ sesong komponent

ε_t tilfeldig feil komponent

L : periodelengde

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

Ved hjelp av tre måleenheter DDD/1000/døgn, månedlig prevalens av KOLS-legemiddel brukere og DDD per forskrivning undersøker vi årlige og månedlige legemiddelsalg til menn og kvinner. Antall dager per år ble justert for skuddår for 2004 og 2008. Demografidata som er benyttet for å beregne DDD er antall innbyggere i Norge som er over 40 år for det enkelte år siden studiepopulasjonen er pasienter over 40 år. Beskrivelse og beregning av måleenheter er vist i tabell 4.4.

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

Måleenheter	Beskrivelse og beregninger av måleenhetene
DDD/1000 innbyggere /Døgn	<p>DDD per 1000 innbyggere per døgn</p> $\frac{\text{Samlet forbruk i DDD per måned /år} \times 1000}{\text{antall dager per måned/år} \times \text{Antall innbyggere over 40 år}}$
Månedlig prevalens	<p>Beskriver antall personer som har fått utlevert KOLS-legemidler per måned</p> $\frac{\text{Antall brukere per måned}}{\text{antall innbyggere over 40 år}}$
Årlig prevalens	<p>Beskriver gjennomsnittlig antall personer som har fått utlevert KOLS-legemidler per år</p> $\left(\frac{\text{Antall brukere per år}}{\text{antall innbyggere over 40 år}} \right) / 12$
Månedlig DDD per forskrivning	<p>Beskriver gjennomsnittlig månedlig DDD som er forskrevet per utlevering</p> $\frac{\text{Samlet DDD per måned}}{\text{Antall utleveringer per måned}}$
Årlig DDD per forskrivning	<p>Beskriver gjennomsnittlig årlig DDD som er forskrevet per utlevering</p> $\frac{\text{Samlet DDD per år}}{\text{Antall utleveringer per år}}$

5 RESULTATER

5.1 Beskrivelse av datasett

5.1.1 Refusjonskoder og indikasjoner

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

Tabell 5.1 : Årlig antall personer med av hver indikasjon

	Antall personer		
	KOLS	ASTMA+KOLS	TOTAL
2004	126209	0	126209
2005	132617	0	132617
2006	108128	13267	121395
2007	93457	19394	112851
2008	37203	65194	102397
2009	19704	31155	50859
2010	20794	29126	49920
2011	23995	32595	56590

Fra 2006 øker antall pasienter med ASTMA+KOLS mens antall KOLS-pasienter avtar. I 2008 er det betydelig forskjell mellom antall pasienter med de ulike indikasjonene. I 2011 har flere pasienter indikasjonen ASTMA+KOLS sammenlignet med KOLS i dette datasettet.

5.1.2 Insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler

Årlig insidente og prevalente brukere av KOLS-legemidler er vist i tabell 5.2. Antall insidente og prevalente varierer for hvert år. Kohortene i perioden 2004-2008 er mye større enn 2009-2011 kohortene. Perioden 2004 er satt som nullpunkt. Siden det er ingen data før 2004, er det ikke mulig å beregne indensen for denne perioden.

Både insidensen og prevalensen har økt siste tre årene. Gjennomsnittlig årlig insidens er beregnet til ca. 20 000 personer for perioden 2009-2011. Antall insidente er veldig lik for menn og kvinner siste tre årene. I perioden 2004-2008 er det flere insidente kvinner enn menn.

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

År	Insidens		Prevalens		
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Total
2004	0	0	54189	72020	126209
2005	26862	35754	56724	75893	132617
2006	21102	27432	52286	69818	122104
2007	18522	24625	47500	65453	112953
2008	17364	20486	42673	56119	98792
2009	11057	10073	24509	24841	49350
2010	9933	9327	24856	24534	49390
2011	11812	11654	27999	28505	56504

5.1.3 Insidentbrukere i hver aldersgruppe

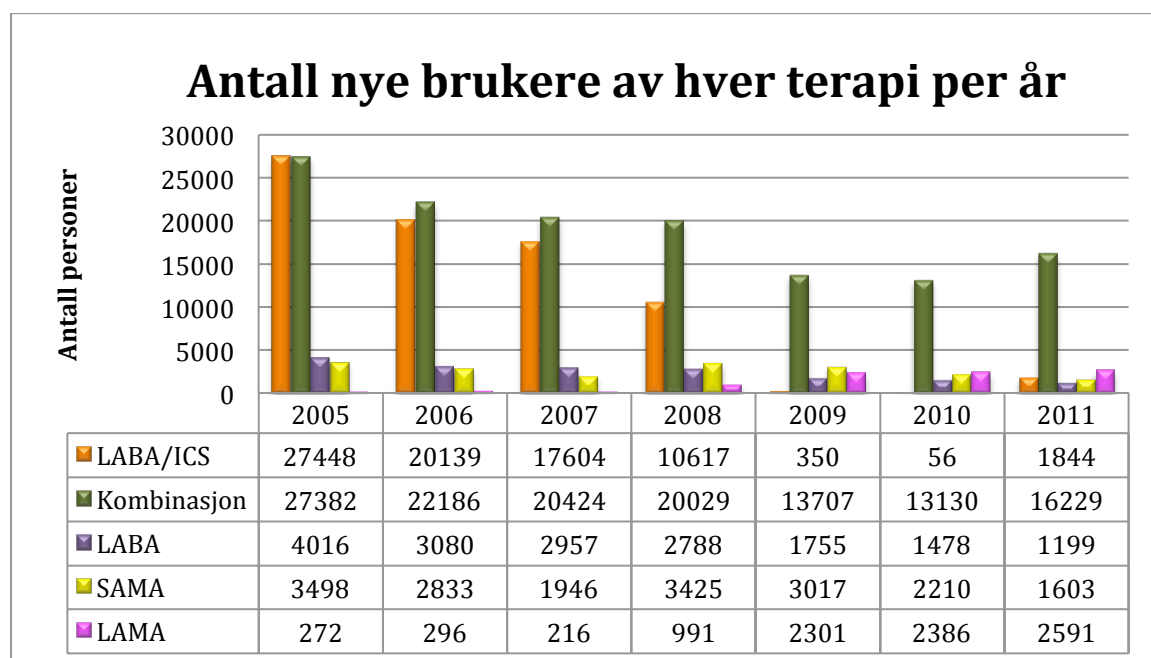
Fordeling av insidentbrukere i hver aldersgruppe hos menn og kvinner i hele perioden er vist i tabell 5.3. Antall insidentbrukere øker med økende alder og er høyest blant de som er over 70 år for begge kjønn. Insidensen er høyere for kvinner enn menn. Antall nye brukere i alle aldersgruppene er høyere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

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

År	40-49 år		50-59 år		60-69 år		70+	
	M	K	M	K	M	K	M	K
2005	5053	7492	6347	9174	6749	8726	8713	10362
2006	4132	5914	5487	7609	6862	8566	8918	9742
2007	3997	5539	4893	6858	6191	7855	7665	8922
2008	4924	7230	6668	9605	8883	11386	11345	13672
2009	961	1138	2436	2605	4950	4796	7513	7099
2010	723	771	1803	1874	3846	3587	5611	5171
2011	907	1078	2135	2247	4518	4370	6329	5925

5.1.4 Insidente brukere av hver terapi

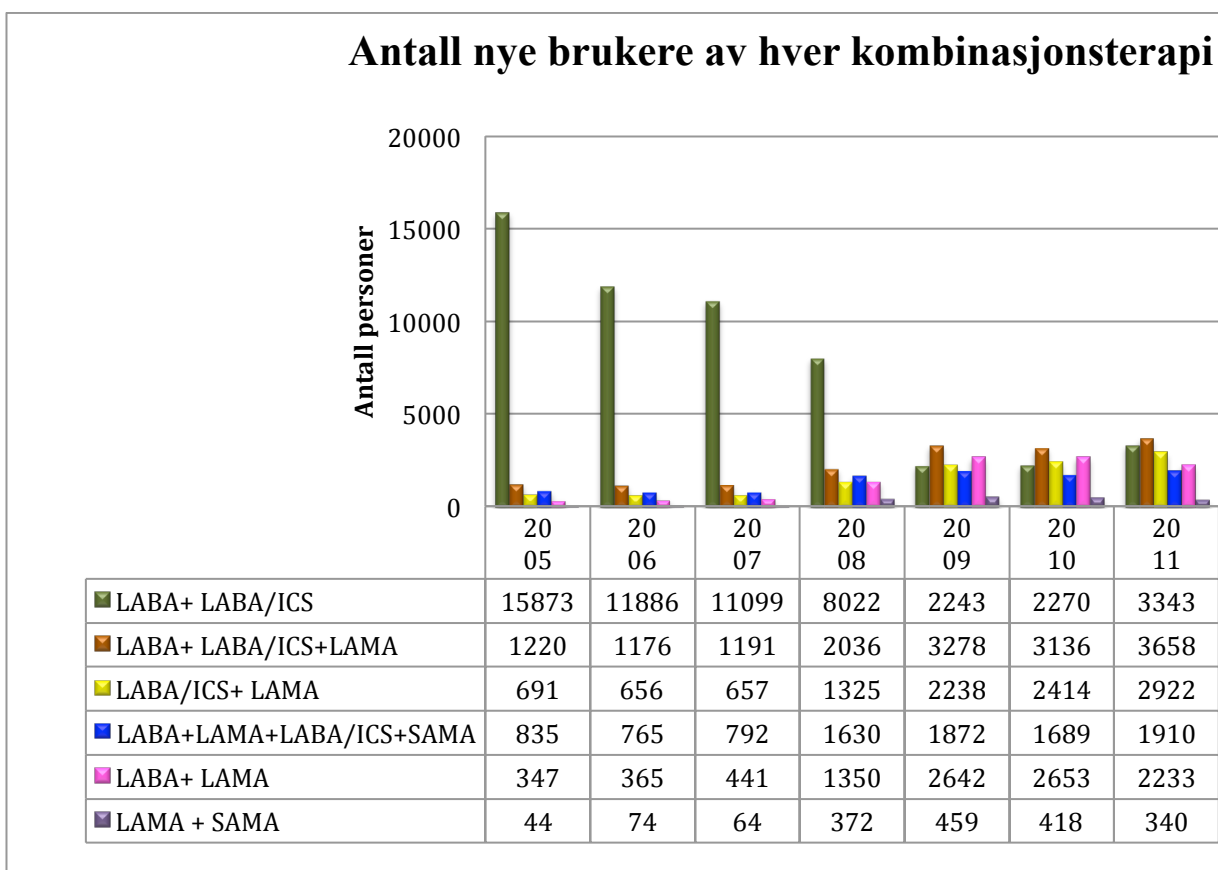
Antall nye brukere de utvalgte behandlingalternativene er illustrert i figur 5.1. Antall nye brukere av Spiriva® har økt i 2011 sammenlignet med 2007. Antall nye brukere for Seretide® og Symbicort® har en nedgang i perioden 2005-2010 før en økning i 2011. Antall nye brukere for LABA og SAMA har gått ned siden 2009. Det er flere nye brukere av kombinasjonsterapi i 2011 enn 2009. Kombinasjonsterapien i denne tabellen presenterer uansett kombinasjoner av to eller flere legemidler .



Figur 5.1: Årlig antall nye brukere av hver terapi

Figur 5.2 illustrerer årlig antall nye brukere av ulike kombinasjonsterapi inkludert i denne studien. Flere bruker kombinasjonen Beta₂-agonister og LABA/ICS sammenlignet med de andre kombinasjoner.

Antall nye brukere av hver kombinasjonsterapi varierer fra år til år. I perioden 2004-2008 er antall nye brukere av kombinasjonen Beta₂-agonister og LABA/ICS dominerende. Antall nye brukere av kombinasjoner med Spiriva® øker for hvert år, særlig etter 2008.



Figur 5.2: Antall nye brukere av hver kombinasjonsterapi hvert år.

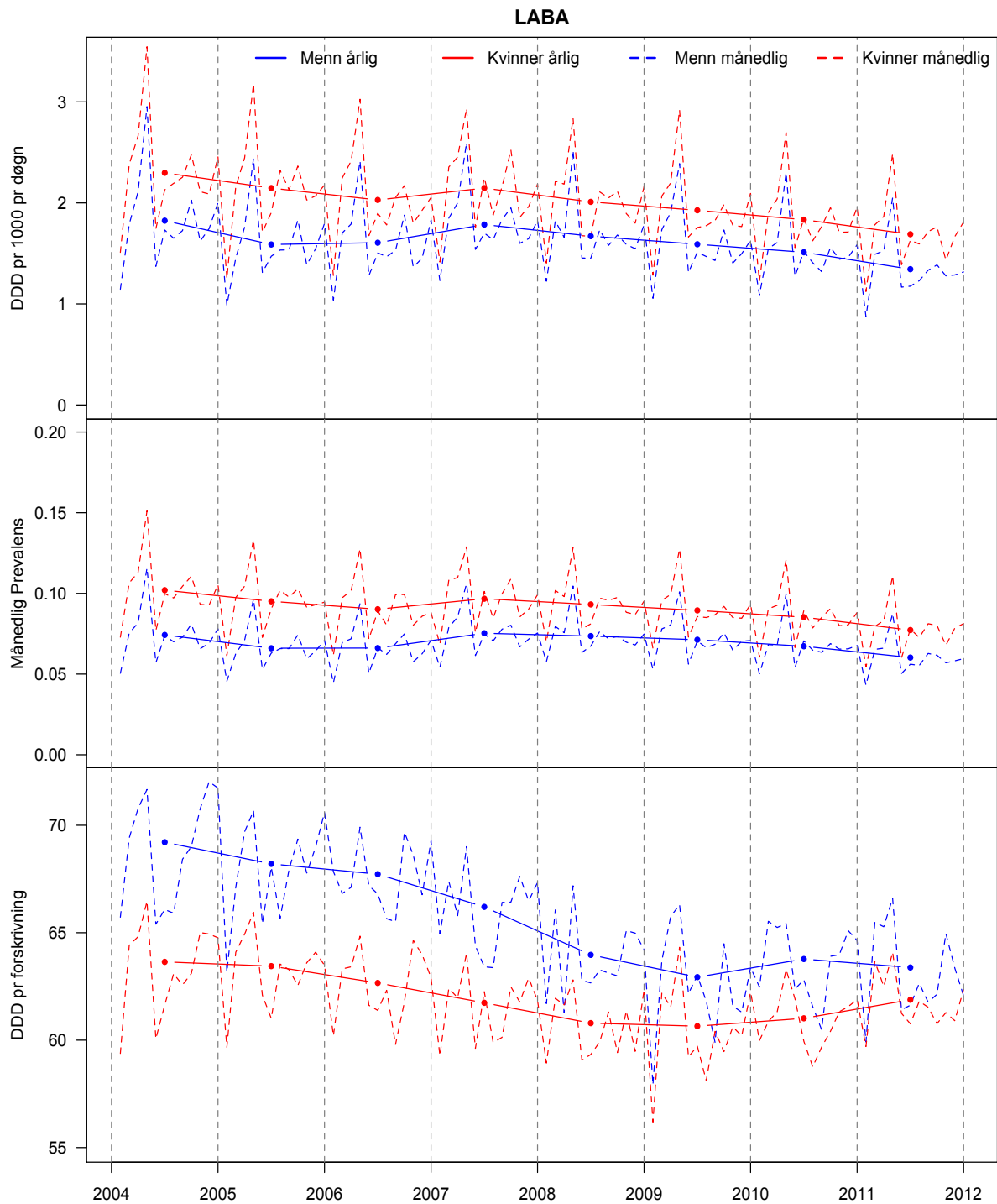
5.2 Salg av KOLS-legemidler

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

5.2.1 LABA

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

DDD per forskrivning er høyest i 2005 med 69 DDD per forskrivning for menn og 63 for kvinner. Dette avtar over perioden. Det er et markert fall hos både menn og kvinner i 2008. I 2009 fortsetter nedgangen for menn, mens kvinner får en økning i DDD per forskrivninger. DDD per forskrivning faller mer hos menn enn hos kvinner over perioden.

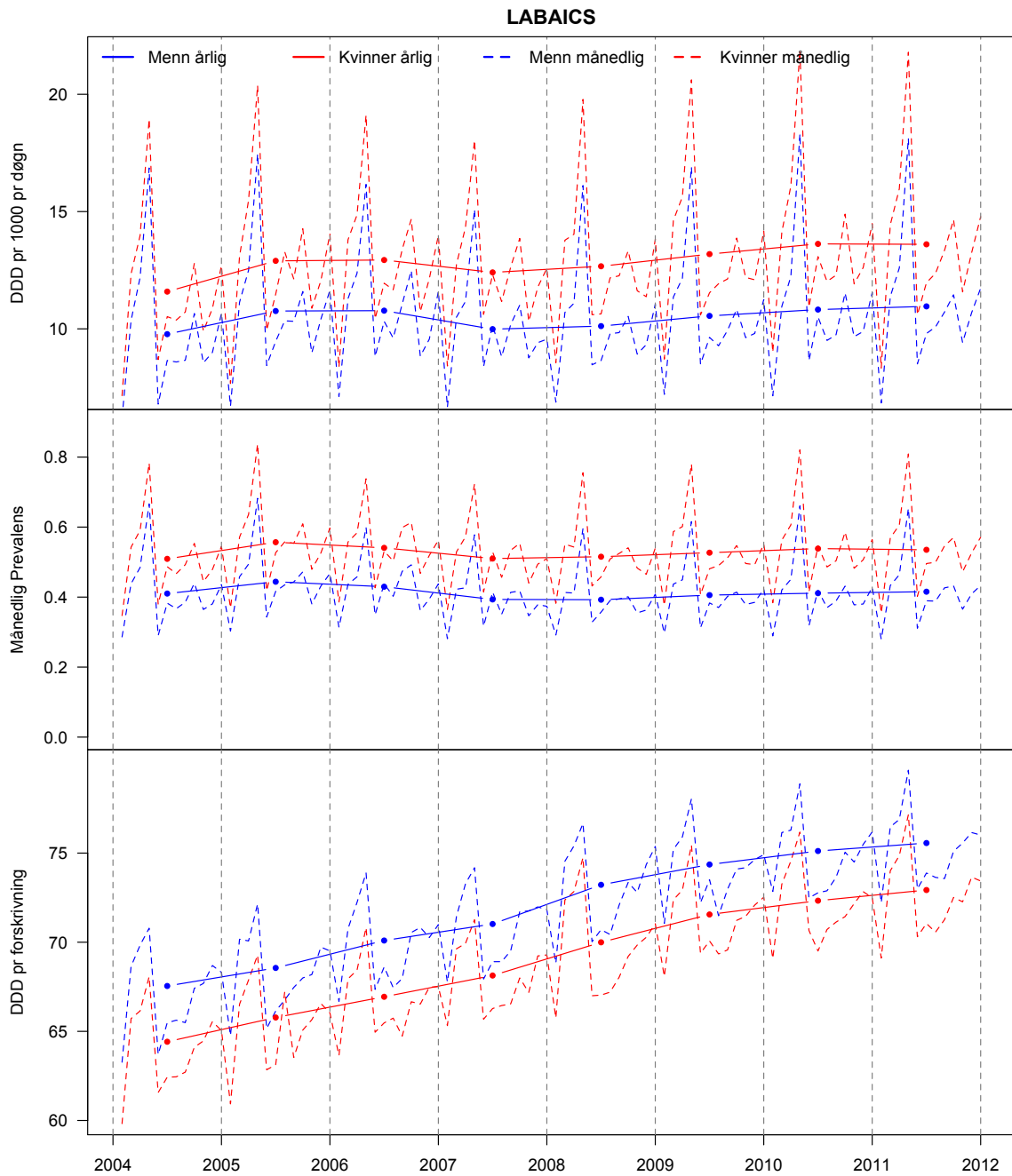


Figur 5.3: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av LABA hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning

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

5.2.2 LABA/ICS

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

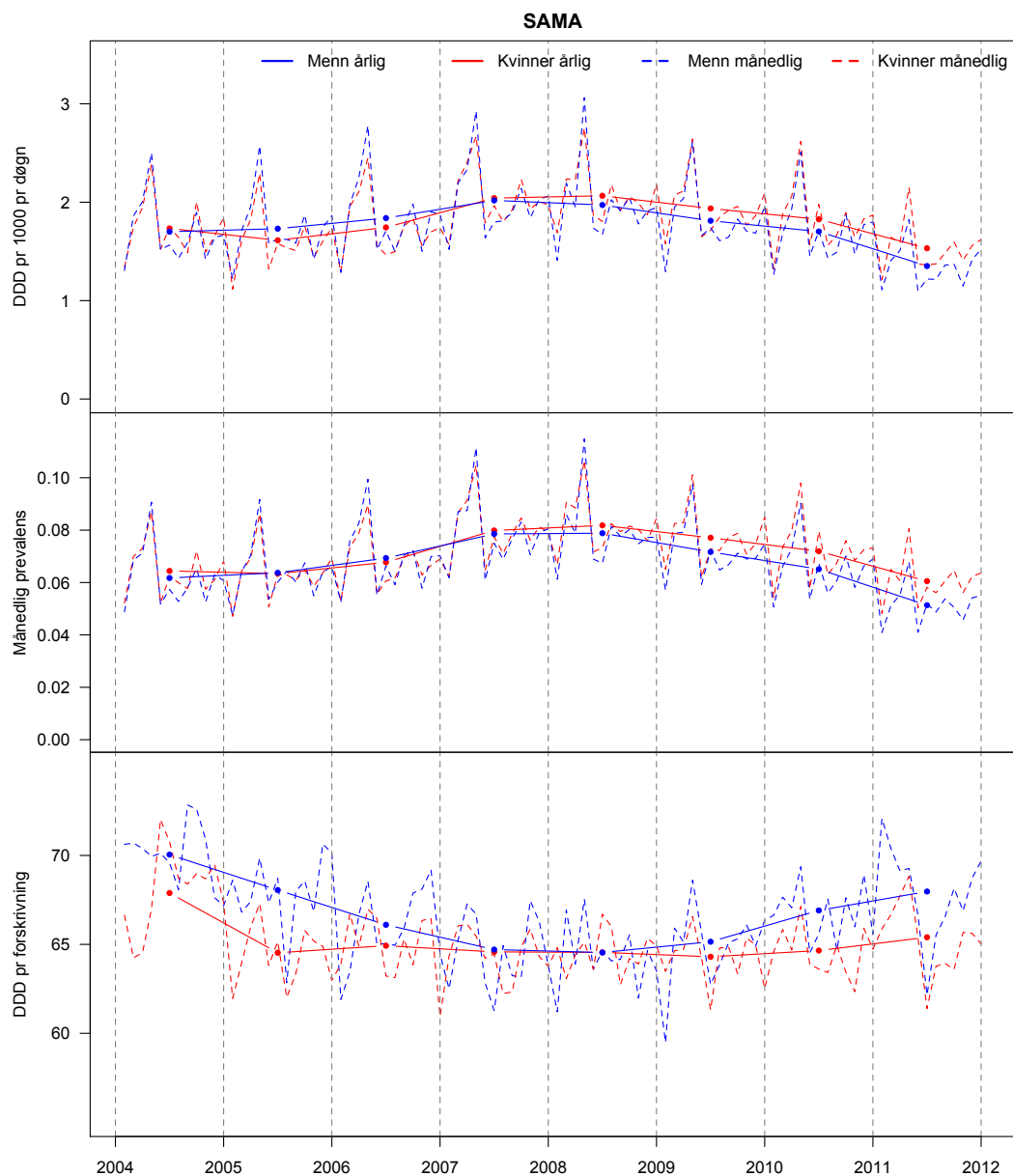


Figur 5.4: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av LABA/ICS hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning

DDD/1000/døgn for både menn og kvinner har økt over perioden. Antall DDD per forskrivning har hatt en betydelig økning i hele perioden, særlig i perioden 2005-2007. Økningen gjelder både for menn og kvinner. DDD per forskrivning fordelt på kjønn viser høyere salg hos menn enn kvinner, mens for DDD/1000/døgn og månedlig prevalens er dette omvendt. Både DDD/1000/døgn og månedlige prevalens er høyere hos kvinner enn menn.

5.2.3 SAMA

Figur 5.5 viser kjønnsfordelt årlig og månedlig salg av legemiddelet Atrovent®. Trenden og antall DDD/100/døgn og månedlig prevalens er ganske lik i begge kjønn. I perioden 2007-2008 øker antall brukere av Atrovent® før en nedgang etter 2008.



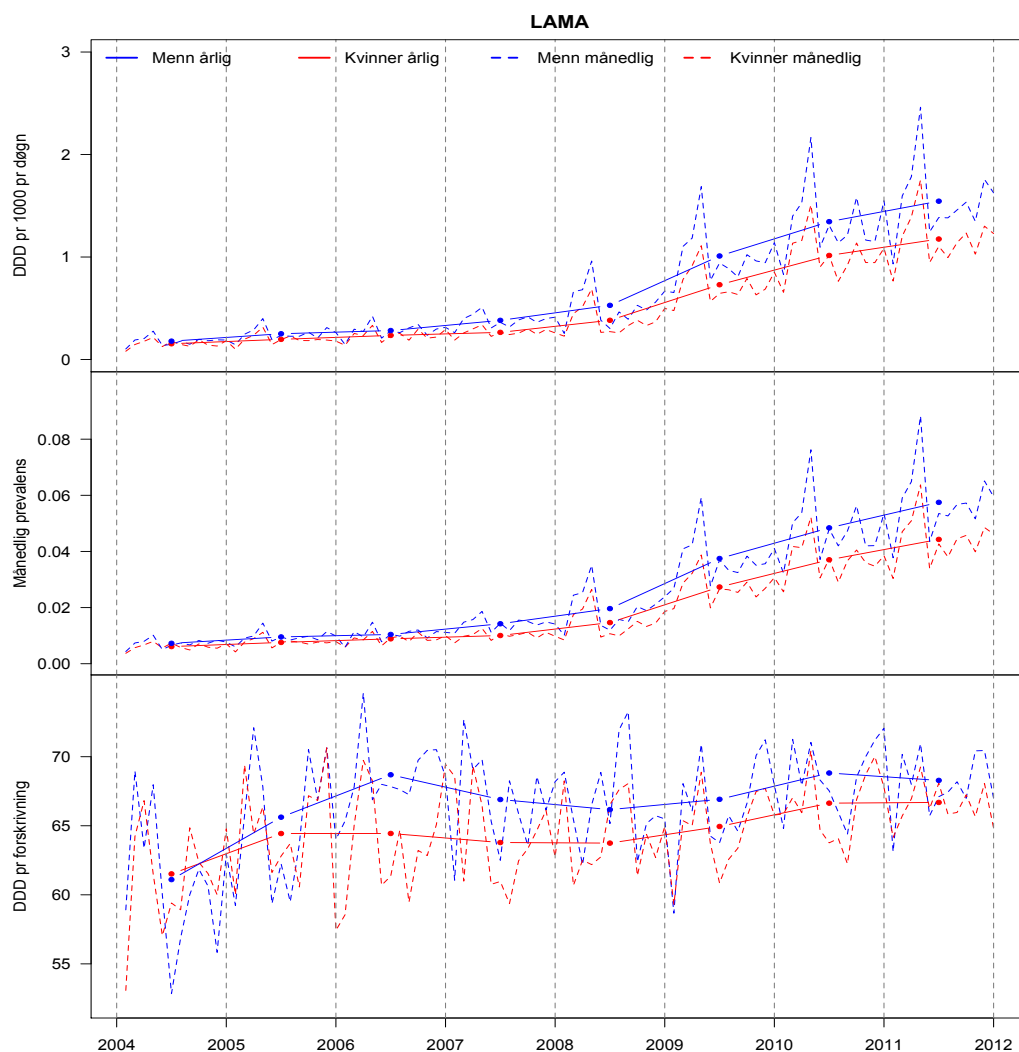
Figur

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

DDD per forskrivning har også identisk trend for begge kjønn. I 2005-2007 og 2010-2011 er et lite forskjell mellom menn og kvinner, mens i 2008-2009 er antall DDD forskrevet per resept likt for både menn og kvinner.

5.2.4 LAMA

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



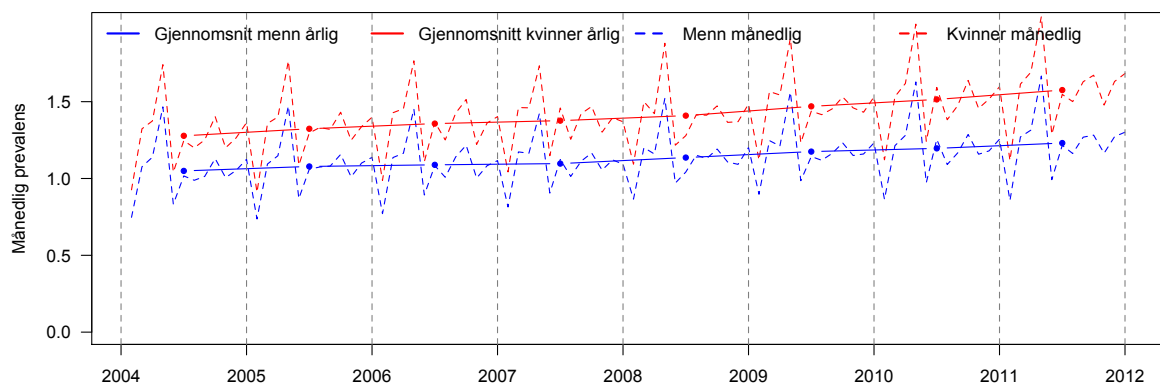
Figur 5.6: Årsgjennomsnitt og månedlig salg av LAMA hos menn og kvinner beregnet i DDD/1000/døgn, månedlig prevalens og gjennomsnittlig DDD per forskrivning

DDD/1000/døgn øker kraftig etter 2008 for både menn og kvinner. Antall menn som får utlevering av KOLS-legemidler er høyere for menn i kvinner, i kontrast med resultatet fra de andre behandlingsalternativer inkludert i denne studien.

DDD per forskrivning øker fra 61 til 69 i perioden 2005-2007 for menn og fra 61 til 63 for kvinner. I 2011 er det et høyere DDD per forskrivning for kvinner sammenlignet med 2007. For menn er det ikke så stor forskjell mellom 2007 og 2011.

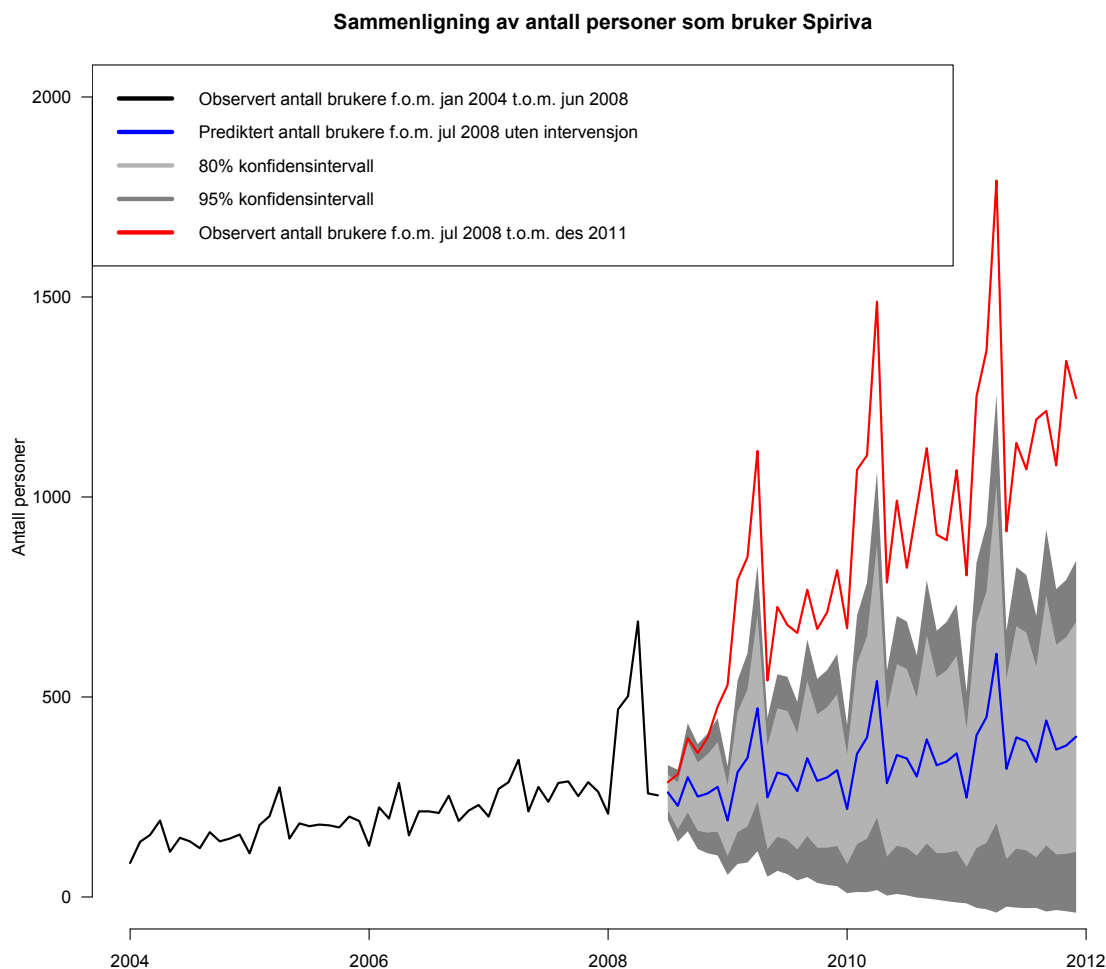
5.2.5 Kombinasjonsterapi

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



Figur 5.7 : Årsgjennomsnitt og månedlig salg av kombinasjonsterapi hos menn og kvinner beregnet i månedlig prevalens

5.3 Tidsrekkeanalyse av Spiriva®



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

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

6 Diskusjon

6.1 Metodologiske forhold

Bruk av KOLS-legemidler kan ses på som et surrogatendepunkt for KOLS utbredelse. Ettersom datasettet er hentet fra reseptregisteret, inkluderer den hele norske befolkningen. Reseptregisterdata er registrering av utløste resepter og ikke hva som er brukt. Pasienter på sykehus og sykehjem er heller ikke inkludert i reseptregisteret.

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

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

Før splitting av sykdomskoder ble ASTMA og KOLS forskrevet på samme sykdomskode på blå resept. På grunn av mangel på separerte refusjonskoder er det umulig å skille mellom indikasjonene ASTMA og KOLS i perioden 2004-6^(35, 36). Av denne grunn har vi en stor variasjon mellom antall brukere for hvert år. Nedgang i antall brukere i perioden 2004-2009 kan forklares med endring av sykdomskodene og ICD- og ICPC-ordningen i henholdsvis 2006 og 2008. (se tabell 5.1). Nedgang i antall pasienter med indikasjon KOLS, og økning i antall ASTMA+KOLS kan også skyldes endringene i sykdomskodene.

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

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

6.1.1 Tidsrekkeanalyse

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

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

Andre hendelser i tidspunktet rundt intervensjonen kan også påvirke legemiddelsalget. Dette er ikke tatt hensyn til i denne studien.

6.2 Drøfting av de deskriptive funnene

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

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

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

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

6.3 Drøfting av salgtrenden

Insidensen av både mono- og kombinasjonsterapi er også påvirket av endringer i sykdomskodene. Det er store variasjoner fra år til år (se figur 5.1). I denne studien har vi valgt å fokusere på mulige kombinasjoner av Spiriva®, Seretide® og Symbicort® (se tabell 4.3). Resultatet viser at det er flere pasienter som får kombinasjonsterapi enn monoterapi. Totalt antall personer med uansett kombinasjonsterapi utgjorde 86 % av hele datasettet etter eksklusjoner, og flest med kombinasjon av Spiriva® og LABA/ICS (se figur 5.2). På grunn av mangel på separerte sykdomskoder i perioden 2004-2007, er det umulig å finne ut hvilken indikasjon de er forskrevet til i denne perioden. Kombinasjonspreparatene LABA/ICS er også anbefalt for ASTMA pasienter⁽⁵⁸⁾. Mange studier konkluderer med at pasienter med moderat til alvorlig KOLS kan ha bedre effekt av kombinasjonsterapi enn monoterapi^(4, 58-61). Felles for disse studiene er at en kombinasjon av LABA og ICS er mer effektiv enn LABA som monoterapi. Rodrigo har gjort et metaanalyse av 27 utvalgte studier og undersøker forskjellen mellom kombinasjonsterapier av LABA og ICS med LABA og ICS alene⁽⁶²⁾. Rodrigo inkluderer med at kombinasjonen av LABA og ICS er assosiert med lavere mortalitet sammenlignet med LABA monoterapi. Funnet i denne studien er i samsvar med dette. Sariano konkluderer også at en kombinasjon av LABA og ICS vil øke overlevelsen for KOLS-pasienter⁽⁶³⁾. Endringer i salgtrenden for monoterapi LABA og LABA/ICS funnet i denne studien er ikke urimelig ettersom LABA/ICS kan erstatte LABA på bakgrunn av farmakologiske virkningen og flere nye studier som indikerer at effekten av LABA/ICS overveier effekten av LABA monoterapi^(58, 61). I tillegg har LABA/ICS vist å være en god kombinasjonsbehandling sammen med Spiriva®^(28, 63, 64).

I tillegg til et høyt antall nye brukere for LABA/ICS, ser vi at antall nye brukere for kombinasjoner med Spiriva® øker for hvert år (se figur 5.3). I 2011 er antall nye brukere av kombinasjoner med Spiriva® høyere enn kombinasjoner med LABA/ICS. Spiriva® fikk markedsføringstillatelse i 2002 for indikasjonen bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med KOLS. Publiserte studier som har sammenlignet effekten av Spiriva® med andre bronkodilatorer viser at Spiriva® forbedrer lungefunksjonen

og reduserer eksaserbasjoner^(4, 64, 65). Et Cochrane review⁽⁶⁶⁾ sammenligner effekten av Spiriva® med placebo og andre bronkodilatorer (Atrovent® og Beta₂-agonister) ved stabil KOLS. Med hensyn til symptomer, lungefunksjon, eksaserbasjoner og sykehusinnleggelsesviser hovedresultatene at Spiriva® reduserer KOLS- relaterte forverring og sykehusinnleggelses sammenlignet med placebo eller Atrovent®. Behandling med Spiriva® forbedrer helse relatert livskvalitet og symptomskår hos pasienter med moderat og alvorlig KOLS, og kan trolig redusere fall i FEV₁. Andre studier^(28, 59, 60) viser at kombinasjon av Spiriva® og Beta₂-agonister har et bedre effekt enn monoterapi. Aaron⁽²⁸⁾ sammenligner effekten av kombinasjoner av Spiriva® med placebo, Ventoline® (Salbutamol) og Flutide® (Flutikason) med hensyn til lungefunksjon, sykehusinnleggelses og eksaserbasjoner. Studien konkluderer med at kombinasjon av Ventoline® og Flutide® med Spiriva® hadde ingen effekt på eksaserbasjoner men forbedret lungefunksjon og livskvaliteten.

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

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

Cazzola⁽¹⁾ undersøkte endring i forskrivningsmønsteret til KOLS-legemidler i perioden 2006-2008 i Italia. Resultatet fra denne studien stemmer med funnet i vår studie.

Foreskrivning av Spiriva® øker mens foreskrivning av LABA og SAMA går ned.

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

En metaanalyse sammenlignet effekten av ulike antikolinergikum og Beta₂-agonister⁽⁶⁷⁾.

Resultatet viser at Spiriva® reduserer eksaserbasjoner og er mer kostnadseffektiv sammenlignet med Atrovent®. Bronkodilaterende effekten av Atrovent® inntreer i løpet av 15 minutter og varer opptil fire til seks timer⁽⁶⁸⁾. Effekten av Spiriva® varer derimot opptil 24 timer⁽²⁶⁾. Spiriva® dosere dermed en gang daglig mens Atrovent® må doseres flere ganger daglig. Ved å erstatte Atrovent® med Spiriva® vil pasienter oppleve lengre bronkodilaterende effekt enn med Atrovent® med færre doseringer. Dette vil også forårsake bedre compliance hos mange pasienter⁽⁶⁹⁾. Cramer konkluderer i sin studie at færre pasienter

som får Spiriva® slutter eller bytter behandling sammenlignet andre medikamenter⁽⁶⁹⁾. Resultatet fra en randomisert studie viser at en gangs daglig dosering av 18mcg Spiriva® er mer effektiv enn Atrovent® 40mcg dosert fire ganger daglig. Spiriva® ga signifikant forbedring i FEV₁ og FVC over 4 uker i denne studien⁽⁷⁰⁾.

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

6.3.1 Sesongvariasjoner

Sesongvariasjoner er identiske for menn og kvinner med høyest salg i april og oktober (se figur 5.3 – 5.7). En vil forvente høy salg av legemidler i oktober kan skyldes vintersesongen som er vist til å forverre KOLS-symptomer både på grunn av innpusting av kald luft som forårsaker sammentrekning av luftrørene, og høy sannsynligheten for luftveisinfeksjoner^(71, 72). Økt salg i april kan skyldes uttak av legemidler for mer enn tre måneders forbruk på grunn av sommerferien. Dette vil gi høyere salg i denne perioden sammenlignet med andre tidsperioder.

Resultatet i denne studien dokumenterer at refusjonsendringer påvirker salg og forskrivning av Spiriva®. Antall pasienter som utløser en resept hver måned er signifikant høyere enn hva man estimerer ut fra historiske data før endringen i refusjonsreglene. Behandlingsvarigheten, bytte mellom mulige terapier og det faktiske forbruket hos KOLS-pasienter er ikke undersøkt i denne studien. Dette bør absolutt følges opp, ettersom det ikke finnes noen studier som har undersøkt dette i Norge.

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

7 Konklusjon

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

Datamaterialet viser varierende antall brukere av hver terapi. Det er flest pasienter med kombinasjonsterapi, særlig kombinasjoner med Spiriva® og LABA/ICS. Antall brukere for monoterapi med LABA og SAMA har en nedgang etter 2008.

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

Antall brukere av Spiriva® har en økning under hele observasjonsperioden, med en særlig økning etter at preparatet fikk godkjent forhåndrefusjon etter 2008. Antall pasienter som utløser en resept hver måned er signifikant høyere enn hva man estimerer ut fra historiske data før endringen i refusjonsreglene. Det er rimelig å tro at økning er en effekt av endringen i refusjonsvilkårene i 2008. Endringen i refusjonsvilkårene har også påvirket salget til andre legemidler, ettersom Spiriva® kan erstatte andre legemidler, eller legges til som en kombinasjonsbehandling.

8 Referanser

1. Cazzola M, Segreti A, Bettoncelli G, Calzetta L, Cricelli C, Pasqua F, et al. Change in asthma and COPD prescribing by Italian general practitioners between 2006 and 2008. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):291-8. Epub 2011/04/22.
2. Helsedirektoratet. Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. November 2012.
3. Spiriva på blå resept. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_72282.aspx.
4. Currie GP, Rossiter C, Miles SA, Lee DK, Dempsey OJ. Effects of tiotropium and other long acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(2):112-9. Epub 2005/06/23.
5. Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO, Bechtel B, Crater G, Dalal AA. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2012;13:15. Epub 2012/02/22.
6. WHO; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
7. 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):926-32. Epub 2005/08/18.
8. KOLS - fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,3102:1:0:0::0:0&MainLeft_5670=5544:55604::1:5675:2::0:0.
9. ; Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/index.html>.
10. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Available from: <http://o.oolco.com/kols/kols-hva-er-det>.
11. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd/>.
12. What Is Alpha-1 Antitrypsin Deficiency? ; Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/aat/>.
13. Spirometri. Available from: <http://www.naaf.no/no/subsites/pust-ut/spirometri/>.
14. KOLS Dnlsf. Veileder til diagnose, behandling og forebygging av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) Norsk utgave til praktisk bruk for leger og annet helsepersonell. November 2002. November 2002.
15. COPD Health Center. Available from: <http://www.webmd.com/lung/copd/gold-criteria-for-copd>.
16. KOLS stadieinndeling og behandling. Available from: <http://www.uib.no/isf/utposten/2003nr6/utp03602.htm>.
17. Price D, Freeman D, Cleland J, Kaplan A, Cerasoli F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(1):15-22. Epub 2010/09/28.
18. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years.

19. Jones R. Can early diagnosis and effective management combat the irresistible rise of COPD? *Br J Gen Pract.* 2006;56(530):652-4. Epub 2006/09/07.
20. Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 GOLD Guidelines for Predicting Mortality and Hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013. Epub 2013/04/18.
21. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostisering og oppfølging av personer med kols.
22. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>.
23. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS, Gulsvik A, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J.* 2009;34(4):850-7. Epub 2009/04/10.
24. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103. Epub 2011/03/25.
25. Gauhar U, Dransfield M, Cooper JA. Sequential comparison of tiotropium to high-dose ipratropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a practice setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:391-5. Epub 2009/11/06.
26. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19(2):209-16. Epub 2002/03/02.
27. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest.* 1995;107(2):401-5. Epub 1995/02/01.
28. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):545-55. Epub 2007/02/21.
29. Kols: Livskvalitet og kostnader (2003). Available from: <http://www.lhl.no/no/om-lhl/prosjekter-og-forskning/lhl-prosjekter-finansiert-med-extramidler/forskningsprosjekter-i-lhl-regi-finansiert-med-ekstramidler/kols-livskvalitet-og-kostnader-2003/?print=print>.
30. Nielsen R, Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Askildsen JE, Gulsvik A. Excessive costs of COPD in ever-smokers. A longitudinal community study. *Respir Med.* 2011;105(3):485-93. Epub 2010/10/30.
31. R.Nielsen. KOLS koster dyrt. November 2009.
32. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest.* 2002;122(6):1994-2002. Epub 2002/12/12.
33. Blåresept. Available from: <http://www.helfo.no/privatperson/dekning-av-helseutgifter/Sider/bla-resept.aspx - .UX-wX5XNrFI>.
34. Symbicort og Seretide på blå resept. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82836.aspx.
35. Astma og KOLS ikke lenger samme sykdomspunkt
. Available from: <http://www.naaf.no/Aktuelt/Nyhetsarkiv/Astma og KOLS ikke lenger samme sykdomspunkt/>.

36. Astma og KOLS: Endringer i blåreseptforskriften Available from: http://staging.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60537.aspx.
37. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145-9. Epub 2002/01/26.
38. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment.; Available from: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
39. Time-Series Analysis. Available from: <http://wps.ablongman.com/wps/media/objects/2829/2897573/ch18.pdf>.
40. Time Series Analysis; Anne Senter. Available from: <http://userwww.sfsu.edu/efc/classes/biol710/timeseries/timeseries1.htm>.
41. Identifying Patterns in Time Series Data. Available from: <http://www.obgyn.cam.ac.uk/cam-only/statsbook/sttimser.html - 1general>.
42. Dormuth CR, Miller TA, Huang A, Mamdani MM, Juurlink DN. Effect of a centralized prescription network on inappropriate prescriptions for opioid analgesics and benzodiazepines. *CMAJ*. 2012. Epub 2012/09/06.
43. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(1):21-31. Epub 2000/03/16.
44. Manns B, Laupland K, Tonelli M, Gao S, Hemmelgarn B. Evaluating the impact of a novel restricted reimbursement policy for quinolone antibiotics: A time series analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:290. Epub 2012/09/01.
45. Pluss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Muhlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):989-94. Epub 2011/11/30.
46. Piccinni C, Raschi E, Poluzzi E, Puccini A, Cars T, Wettermark B, et al. Trends in antiarrhythmic drug use after marketing authorization of dronedarone: comparison between Emilia Romagna (Italy) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012. Epub 2012/09/04.
47. Pridemore WA, Snowden AJ. Reduction in suicide mortality following a new national alcohol policy in Slovenia: an interrupted time-series analysis. *Am J Public Health*. 2009;99(5):915-20. Epub 2009/03/21.
48. Wicki M, Gmel G. Hospital admission rates for alcoholic intoxication after policy changes in the canton of Geneva, Switzerland. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2-3):209-15. Epub 2011/04/26.
49. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(5):842-8. Epub 2003/10/18.
50. Hyndman RJ, Athanasopoulos Skip G. <http://otexts.com/fpp/>. Available from: <http://otexts.com/fpp/7/5/>.
51. Time series Forecasting using Holt-Winters Exponential Smoothing. Available from: http://www.it.iitb.ac.in/~praj/acads/seminar/04329008_ExponentialSmoothing.pdf.
52. Lindberg A, Bjerg A, Ronmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2006;100(2):264-72. Epub 2005/06/25.

53. Lokke A, Fabricius PG, Vestbo J, Marott JL, Lange P. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Copenhagen. Results from The Copenhagen City Heart Study]. *Ugeskr Laeger*. 2007;169(46):3956-60. Epub 2007/12/15. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i Kobenhavn. Resultater fra Osterbroundersogelsen.
54. Hansen JG, Pedersen L, Overvad K, Omland O, Jensen HK, Sorensen HT. The Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among Danes aged 45-84 years: population-based study. *COPD*. 2008;5(6):347-52. Epub 2009/04/09.
55. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care*. 2002;47(10):1184-99. Epub 2002/10/02.
56. Tobakksforbruket hos kvinner og menn 1927-2007. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/1894188>.
57. Fakta og helsestatistikk om levealder
.
58. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):344-50. Epub 2007/02/13.
59. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, di Marco F, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med*. 2004;98(12):1214-21. Epub 2004/12/14.
60. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):214-22. Epub 2005/08/02.
61. Kiri VA, Bettoncelli G, Testi R, Viegi G. Inhaled corticosteroids are more effective in COPD patients when used with LABA than with SABA. *Respir Med*. 2005;99(9):1115-24. Epub 2005/06/01.
62. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2008;133(5):1079-87. Epub 2008/05/08.
63. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002;20(4):819-25. Epub 2002/11/05.
64. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, Jr., et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55. Epub 2002/07/13.
65. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J*. 2008;17(3):169-75. Epub 2008/06/10.
66. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta - analysis
.
Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104759/?report=abstract>.
67. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006;21(10):1011-9. Epub 2006/09/15.
68. Atrovent®. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/atrovent-boehringer-ingelheim-546574-egenskap>.

69. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2007;14(1):25-9. Epub 2007/02/23.
70. Hsu JY, Perng RP, Lu JY, Wu CP, Huang MS, Luh KT, et al. Double-blind randomized parallel group study comparing the efficacy and safety of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(9):708-14. Epub 2006/09/09.
71. Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med*. 2003;97(7):770-7. Epub 2003/07/12.
72. Fagon JY, Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients: the role of pulmonary infections. *Semin Respir Infect*. 1996;11(2):109-18. Epub 1996/06/01.

