

# **Legemiddelsalg og uttaks compliance ved astma og KOLS hos eldre**

**En detaljert kartlegging av salget av legemidler ved obstruktiv  
lungesykdom til eldre,  
samt en studie av eldre pasienters  
compliance med hensyn på uttak av legemiddel under en tiårsperiode**



**Janne Moen**

Hovedoppgave i samfunnsfarmasi

Høsten 2005

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Universitetet i Oslo

**Legemiddelsalg og uttaks compliance  
ved astma og KOLS  
hos eldre**

**En detaljert kartlegging av salget av legemidler ved obstruktiv  
lungesykdom til eldre,  
samt en studie av eldre pasienters  
compliance med hensyn på uttak av legemiddel under en tiårsperiode**

*Hovedoppgave i samfunnsfarmasi*

*av*

*Janne Moen*

**2005**

**Utført hos Nätverk för Läkemedelsepidemiologi (NEPI), Stockholm**

Ekstern veileder: Professor J. Lars G. Nilsson, NEPI, Stockholm

Intern veileder: Professor Else Lydia Toverud, Universitetet i Oslo

## FORORD

Først og fremst vil jeg si at å arbeide med dette hovedfaget har vært veldig lærerikt, veldig interessant og veldig morsomt!

Erfaringen ett utenlandsopphold (ikke det STORE utland, men dog!) har gitt meg er stor, både faglig sett, men også personlig.

Jeg har fått lyst til både å fortsette med forskning og å bo i Stockholm.

Det er personer som skal ha en stor takk:

Lasse du er enestående

Kristin, uten deg hadde ikke dette gått!

Sune og Inger, dere representerer toppsjiktet av ”lunch” kamerater!

Anne-Malin fordi du er min venn og fordi jeg invaderte ditt kontor..

Else Lydia fordi du inspirerer og bryr deg

Gustav fordi du er kjæresten min

Mamma og pappa for uvurderlig retting av oppgaven og for at dere er mine foreldre

Stine, fordi du må være den beste lillesøsteren i verden

Karianne som rettet og rettet.. og fortsatt vil være min venn!

Linda fordi du er min beste venn

*/Janne*

## **Legemiddelsalg og uttaks compliance ved astma og KOLS hos eldre**

- En detaljert kartlegging av salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom til eldre,  
samt en studie av eldre pasienters  
compliance med hensyn på uttak av legemiddel under en tiårsperiode

**Problemstilling:** Hensikten med dette arbeidet er å i detalj kartlegge salget av legemidler ved astma/KOLS hos eldre pasienter, og å undersøke eldre pasienters compliance med hensyn på uttak av legemiddel under en tiårsperiode.

**Metode:** Volumet (angitt som DDD/TIND) av midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3) som ble kjøpt av individer, 45 år og eldre under året 2003 i Sverige, ble hentet ut fra Apoteket AB sin database X-plain. Fra Jämtlandsstudien, en database med individers legemiddeluttak fra resept, ble data som omfattet alle uttak (n=5946) av legemidlene: kombinasjonspreparater (RO3AK), glukokortikoider (RO3BA) og antikolinergika (RO3BB), for individer som er 60 år og eldre ved det siste uttaket under tiårsperioden 1994 – 2003 analysert. Gjennom å studere uttaksintervall kunne det avgjøres om pasientene hadde legemiddel tilgjengelig, slik at de overhodet hadde mulighet til å være compliant. Analysen ble gjennomført med hensyn på både under- og overforbruk. Akseptabel uttaks compliance ble definert som at pasientene tar ut 80-120 % av ordinert mengde legemiddel.

**Resultat:** Legemiddelsalget økte kraftig med økende alder. Salgsvolumet av de ulike legemidlene ved obstruktiv lungesykdom i aldersgruppen 70-80 år var 2-20 ganger høyere enn i aldersgruppen 45-49 år. Salget til kvinner dominerer i aldersgruppene 45-74 år, i de eldste aldersgruppene dominerer salget til menn. Av de studerte individene fra Jämtlandsstudien hadde 27 % en akseptabel uttaks compliance under perioden 1994-2003. Uttrykt som non-compliance var 58 % underuttakere og 15 % overuttakere.

**Diskusjon:** Resultatene fra denne kartleggingen tyder på, ut fra salgstall, at legemidler ved astma/KOLS brukes mest av den eldre del av befolkningen. I de lavere aldersgruppene bør astma være hovedsykdommen, i de høyere aldersgruppene er antagelig andelen av KOLS større, særlig blant menn. Det er flere mulige årsaker til det store underuttaket, f. eks at astma er en kronisk sykdom hvor de fleste kun føler seg syke ved anfall, og derfor bare tar sine forskrevne legemidler i tilknytning til slike forverringer. I dette tilfellet er pasientene eldre, fra 60 år og oppover, og faktorer som er typiske for denne aldersgruppen vil også spille en rolle.

**Konklusjon:** Salget av legemidler ved astma/KOLS øker kraftig med økende alder. Av de studerte individene over 60 år hadde 27 % en akseptabel uttaks compliance under perioden 1994-2003, 58 % var underuttakere og 15 % var overuttakere.

# INNHOILDSFORTEGNELSE

1.	INNLEDNING .....	7
1.1.	ASTMA .....	8
1.2.	KOLS .....	9
1.3.	PREVALENS OG KOSTNADER VED ASTMA.....	10
1.4.	PREVALENS OG KOSTNADER VED KOLS .....	12
1.5.	FARMAKOLOGISK BEHANDLING VED ASTMA .....	14
1.5.1.	Trappetrinnsregimet hos ungdom og voksne .....	15
1.5.2.	Selektive beta-2-reseptoragonister .....	15
1.5.3.	Inhalasjonssteroider.....	17
1.5.4.	Leukotrienreseptorantagonister .....	17
1.5.5.	Natriumkromoglikat .....	18
1.5.6.	Øvrige midler .....	18
1.6.	FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV KOLS.....	18
1.6.1.	Bronkodilatorer .....	19
1.6.2.	Inhalasjonssteroider.....	19
1.6.3.	Perorale steroider.....	19
1.6.4.	Teofyllin.....	19
1.6.5.	Øvrige midler .....	20
1.7.	OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM OG ELDRE.....	20
1.8.	COMPLIANCE.....	22
1.8.1.	Definisjoner .....	22
1.8.2.	Måling av compliance .....	23
1.8.3.	Non-compliance .....	26
1.8.4.	Sykелighet og kostnader som resultat av non-compliance .....	27
1.8.5.	Compliance ved obstruktiv lungesykdom hos eldre .....	28
2.	PROBLEMSTILLING .....	31
3.	METODE .....	32
3.1.	APOTEKSYSTEMET I SVERIGE .....	32
3.2.	SALG AV LEGEMIDLER VED OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM .....	33
3.3.	METODE FOR Å STUDERE COMPLIANCE .....	33
4.	RESULTATER .....	37

4.1.	SALG AV LEGEMIDLER VED OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM - RESULTATER OG DISKUSJON.....	37
4.1.1.	Legemiddelstatisitikk – tolkningsmuligheter av tilgjengelige data.....	37
4.1.2.	Legemiddelsalg ved obstruktiv lungesykdom – RO3 .....	38
4.1.3.	Volum av RO3-legemiddel for kvinner og menn.....	40
4.1.4.	Salg av adrenergika til inhalasjon - RO3A.....	41
4.1.5.	Salg av glukokortikoider -RO3BA.....	46
4.1.6.	Forebyggende medisin kontra ”ved behovs” medisin ved astma i Sverige 2003	46
4.1.7.	Forebyggende medisin kontra ”ved behovs” medisin ved astma i Sverige 1980-2002.....	48
4.1.8.	Salg av antikolinergika -RO3BB.....	51
4.1.9.	Generelt .....	52
4.2.	COMPLIANCE.....	52
4.2.1.	Uttaks compliance totalt.....	52
4.2.2.	Uttaks compliance for menn respektive kvinner .....	53
4.2.3.	Uttaks compliance i ulike aldersgrupper .....	54
4.2.4.	Uttaks compliance for ulike ATC-grupper.....	55
4.2.5.	Uttaks compliance for de enkelte legemidlene .....	55
4.2.6.	Lange perioder uten legemiddel tilgjengelig.....	56
5.	DISKUSJON .....	57
5.1.	COMPLIANCE.....	57
5.1.1.	Svakheter ved metoden .....	57
5.1.2.	Forutsetninger.....	58
5.1.3.	Spredningen i uttaks compliance.....	59
5.1.4.	Kjønnsfordelingen.....	62
5.1.5.	Aldersgrupper .....	62
5.1.6.	ATC-grupper .....	62
5.1.7.	De enkelte legemidlene .....	63
5.1.8.	Årsaker og tiltak .....	63
5.1.9.	Lange perioder uten legemiddel tilgjengelig.....	65
6.	KONKLUSJON .....	67
8.	REFERANSER .....	69

## 1. INNLEDNING

Nedsatt evne til å puste er en alvorlig tilstand, som kan være et resultat av flere ulike sykdommer. To av de vanligste er astma og KOLS. Astma rammer personer i alle aldre, KOLS hovedsakelig eldre. Pr 2002 var ti prosent av verdens befolkning over 60 år og det er forventet at dette tallet vil stige til 22 % i 2050 (1). Det er derfor sannsynlig å anta at prevalensen av disse sykdommene vil komme til å stige i befolkningen.

Astma kan være vanskelig å diagnostisere, spesielt hos eldre mennesker. Det kan være tilstedeværelse av bronkitt eller emfysem, eller en generell oppfatning av at eldre mennesker ikke kan få astma. Astma som oppstår etter 50 års alderen er mer alvorlig og mindre reversibel enn astma hos barn (2-4).

Eldre med astma er ingen sjeldenhet, og er årsak til både økt sykkelighet (morbiditet) (5) og økt dødelighet (mortalitet) (6, 7) i denne aldersgruppen. I Storbritannia er astmadødeligheten redusert i alle aldersgrupper bortsett fra hos eldre mennesker over 65 år (8), og det er med bekymring man ser at de eldre ikke følger denne generelle trenden.

I motsetning til astma er kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) ett sykdomsbegrep som bare er anvendt i drøyt ti år. Det er derfor fortsatt ett ganske ukjent begrep blant folk flest. Koblingen med tobakksrøyking gjør at mange oppfatter sykdommen som "noe de har skyld i selv" og sosialt stigmatiserende. Signalene og symptomene ved KOLS må ikke forveksles med astma da det er stor forskjell i inflammatoriske prosesser, etiologi, klinisk utvikling, terapivar og utfall ved de to sykdommene.

Legemiddelbruken ved astma/ KOLS ser ut til å ha store brister. Kristin Andersson *et al.* (9, 10) har nylig gjort en bedømming av compliance ved legemiddelordinasjoner i Sverige gjennom å studere uttak av legemiddel fra reitererte resepter på apotek. Midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3) var en av legemiddelgruppene med lavest uttaks compliance; for adrenergika til inhalasjon (RO3A) var uttaks compliance 43 %, med henholdsvis 23 og 35 % under- og overforbruk; for andre midler ved obstruktiv lungesykdom til inhalasjon (RO3B) var uttaks compliance 34 %, med henholdsvis 40 og 26 % under- og overforbruk. Disse resultatene åpner for videre forskning.

## 1.1. Astma

Bronkial astma, heretter omtalt som astma, er en inflammatorisk sykdom i luftveiene, som hos følsomme individer fører til residiverende episoder av åndenød, piping i brystet og hoste.

Symptomene er vanligvis preget av variabel luftstrømsobstruksjon som er reversibel, enten spontant eller etter behandling (11).

Uspesifikk hyperreaktivitet i bronkialslimhinnen overfor luftforurensning, fysisk aktivitet og kald luft er karakteristisk (12). Mange pasienter med astma er mer obstruktive om natten enn om dagen (13).

Luftstrømsobstruksjonen ved astma forårsakes av sammentrekninger i den glatte muskulaturen rundt luftveiene i kombinasjon med slimhinneødem og opphopning av sekret (14). De fleste personer med astma har normal lungefunksjon utenom anfallene, men pasienter som har hatt astma lenge kan gradvis utvikle en irreversibel lungefunksjonsreduksjon (13).

Astmaen kan være endogen uten påvist allergisk årsak. Denne typen astma har oftest debut i voksen alder (15). Mange astmatikere er i tillegg allergikere (13). Allergisk astma (eksogen astma) debuterer oftest i barnealder, og ved inhalasjon av kjente eksponenter som pollen eller pelsdyrsallergen vil tilstanden forverres (15). Allergen eksponering kan i tillegg gi en generell økt følsomhet i luftveiene ovenfor uspesifikke irritanter (13).

Grunnlaget for astmadiagnosen er en grundig sykehistorie som også inkluderer forekomst av allergisk sykdom. I diagnostikken inngår lungefunksjonsprøve (spirometri) og fysisk lungeundersøkelse. En øket PEF (peak expiratory flow) variasjon styrker diagnosen (11). PEF er den maksimale lufthastigheten under utånding målt i liter/sekund, og korrelerer bra med FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) som er den mest brukte evalueringen av lungefunksjonen. FEV1 omfatter volumet av ekspirasjonsluften i løpet av det første sekundet av en forsert ekspirasjon etter enn maksimal inhalasjon. Den er normalt høyere enn 70 % av det totale volum av ekspirasjonsluften eller den forserte vitale kapasiteten; FVC (forced vital capacity). FEV1 er høyest i 20-25 års alderen og ligger da normalt på 3-4 liter hos kvinner og 4-5 liter hos menn. I en obstruktiv prosess som astma eller KOLS vil PEF, FEV1 og FVC reduseres. Referanseverdier for PEF lages ut fra målinger av normale (forventede) verdier basert på høyde, alder, kjønn og rase (14).

Astmadiagnosen stilles etter en samlet vurdering (11).



Ikke-farmakologisk behandling av astma er viktig. Det kan bestå av å være fysisk aktiv og å unngå luftforurensning (tobakksrøyk), infeksjoner (vaksinering) og inhalasjonsallergener (gi bort katten) (12).

I tillegg bør astmatikere unngå acetylsalisylsyre, Nonsteroidal anti-inflammatorisk drugs (NSAIDs) og adrenerge betareseptorantagonister fordi disse kan utløse astma anfall (13).

## **1.2. KOLS**

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en langsomt progredierende inflammatorisk luftveis/lungesykdom som karakteriseres av kronisk luftveisobstruksjon (16).

KOLS brukes som fellesbetegnelse på kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem, da disse tilstandene ofte forekommer samtidig og i de fleste tilfeller vanskelig lar seg atskille (12);

*Kronisk obstruktiv bronkitt* er karakterisert ved langvarig hoste, som regel med oppspytt (mer enn 3 måneder årlig i løpet av 2 år) (12). Årsaken er en kronisk betennelse i bronkialslimhinnen pga irritasjon av f.eks. tobakksrøyk (15).

*Emfysem* er anatomisk en tilstand med økt luftholdighet perifert for terminale bronkioler og destruerte alveolesepta (12). Dette fører til at arealet for gassutveksling mellom alveolene og blodet reduseres (13).

KOLS-pasienten kan etter hvert utvikle emfysem med en kronisk respirasjonssvikt, som foreligger når pasienten på tross av optimal behandling ikke klarer å opprettholde normale blodgasser i hvile på dagtid. Kronisk respirasjonssvikt fører blant annet til økt trykk i lungekretsløpet med påfølgende høyre ventrikkel svikt (cor pulmonale). Dette inntreffer vanligvis ikke før FEV1 er redusert til 30 % av forventet verdi (13).

De kliniske, indirekte tegn til emfysem stemmer dårlig overens med graden av patologisk-anatomiske forandringer, og i klinikken er emfysemdiagnosen derfor ofte usikker (12).

KOLS er karakterisert ved luftveisobstruksjon som ikke er fullt reversibel. Årsaken til obstruksjon ved KOLS skiller seg fra den ved astma, men det finnes også ett visst innslag av glattmuskel-kontraksjon ved KOLS. Dette gjør at KOLS pasienter kan ha en viss grad av variabel obstruksjon som kan påvirkes av legemiddelbehandling (13).

Sykdommens progresjon, målt som årlig reduksjon i FEV1, varierer betydelig (12). Hos friske personer som ikke røyker reduseres FEV1 med ca 20-30 ml/år fra 30- års alder. Hos pasienter med KOLS skjer denne reduksjonen mye raskere (50-90 ml/år) (13).

Lungefunksjonsreduksjonen fører blant annet til åndenød ved anstrengelser. Piping i brystet er et annet vanlig symptom (16). Progresjonen skjer likevel ofte så langsomt at pasienten uvitende tilpasser seg den reduserte lungekapasiteten og sykdommen oppdages derfor ofte relativt sent (13).

Det økte respirasjonsarbeidet gjør at mange pasienter med KOLS utvikler en negativ energibalanse som resulterer i avmagring (13). Andre sekundære konsekvenser av alvorlig KOLS er muskelsvakheter, beinskjørhet og økt risiko for luftveisinfeksjoner samt en negativ påvirkning på psykologisk og sosial funksjon (16).

KOLS har betydelig dårligere prognose enn astma. Når FEV1 er redusert til 1 liter er den forventede 5-års overlevelse ved KOLS 50 % (13).

I utredningen ved mistanke om KOLS inngår anamnese, fysikalsk undersøkelse og spirometri, ofte kan i tillegg lungerøntgen tas for å utelukke andre lungesykdommer. KOLS bekreftes ved at man gjennom spirometri påviser luftveisobstruksjon:  $FEV1/FVC < 70\%$ , som ikke normaliserer seg etter bronkodilaterende behandling eller etter eventuell steroidbehandling. Videre graderes sykdommen i fire stadier etter alvorlighetsgrad. Viktige differensialdiagnoser ved KOLS er astma, hjertesvikt og lungekreft (13).

Den helt dominerende årsaken til KOLS er tobakksrøyking. Andre årsaker til KOLS kan være medfødt mangel på proteasehemmeren alfa<sub>1</sub>-antitrypsin, yrkesmessig eller annen eksponering for støv, gass og damp, og lav sosioøkonomisk gruppetilhørighet (12).

Ved KOLS er den absolutt viktigste ikke-farmakologiske behandlingen å slutte å røyke. Entydige resultater viser at pasienter som slutter å røyke har en mer positiv lungefunksjonsutvikling enn pasienter som fortsetter å røyke. I tillegg bør man bedrive regelmessig fysisk aktivitet, kontrollere kroppsvekten i tillegg til å få ernæringsveiledning hos en dietiker, få opplæring i sykdommen og dens behandling, samt unngå luftforurensning (13).

### **1.3. Prevalens og kostnader ved astma**

Totalt er det estimert at verden over har så mange som 300 millioner mennesker astma, og av disse er det nærmere 30 millioner i Vest-Europa. Generelt er prevalensen høyere i urbane områder sammenlignet med forsteder og landlege områder.

Prevalensen øker etter hvert som flere samfunn går over til en mer vestlig livsstil og blir urbaniserte. Det er estimert at andelen av verdens befolkning som vil være urbane vil øke fra

45 til 60 % i 2025, dette innebærer at det kan være ytterligere 100 millioner flere personer med astma i 2025. Astma estimeres i dag til å forårsake 1 av 250 dødsfall verden over (17). Sverige er ikke noe unntak i så henseende. På midten av 1960-tallet var prevalensen ca 2 % hos den voksne befolkningen, mens den under 1990-tallet økte til mellom 6 og 8 % (18). Prevalensen er høyest blant unge voksne, for så å reduseres til 6-7 % hos middelaldrende for så å øke igjen. Om man skal gi ett gjennomsnittlig prevalenstall for legediagnostisert astma i Sverige kommer man nære 8 % (19).

En studie (20) fra 1996 rapporterer en legediagnostisert astma på 7,6 % i Stockholm, sammenlignet med 6,2 % i Helsingfors og 2,3 % i Tallin. Studiens formål var å kartlegge om det fantes forskjeller i prevalens ved astma, kronisk bronkitt og respiratoriske symptomer mellom de tre baltiske hovedstedene. Resultatene indikerer store forskjeller i diagnostiske kriterier mellom de tre landene, mens forskjellen mellom hovedstedene når det gjelder faktisk prevalens ved sykdom kanskje er små.

Aktuelle studier i Norge tyder på at prevalensen er den samme som i Sverige (21).

Prevalensen for voksne mellom 15-70 år i Oslo ble bestemt først i 1972 og så igjen i 1998-1999 via det samme spørreskjemaet sendt i posten. Prevalensen for legediagnostisert astma økte fra 3.4 til 9.3 %. Etter korrigering for røyking var prevalensen tredoblet for de under 40 år. Det var ingen kjønnsforskjeller ved astma i 1972, mens i 1998-1999 var astma mer vanlig blant kvinner enn menn. Dette resulterte i at økningen i astmaprevalens var 50 % større for kvinner enn for menn i denne perioden. Økning i astmaprevalens var større enn økningen i symptomprevalens, dette kan tyde på en underdiagnostisering i 1972.

Insidensen, nye tilfeller av sykdommen, er høyest i småbarnsårene og ca 1/100/år i syvårsalderen. Den synker med stigende alder og er ca 2/1000/år hos middelaldrende, men øker igjen til 4/1000/år hos eldre. Hvert år dør to til seks personer under 35 år av astma i Norge og Sverige (11).

Det finnes få data som omhandler astma hos eldre, særlig fra Sverige og Norge. En nylig publisert studie (22) fra Bergen estimerer prevalensen for obstruktiv lungesykdom til å være i underkant av 11 % blant personer over 70 år. Astmaprevalensen alene var 8 % i denne studien. Dette sammenfaller med en tidligere norsk studie (23), og avviker dermed ikke fra prevalensen i resten av den voksne befolkningen.

I Sverige oppgir 9,9 % menn og 7,3 % kvinner i alderen 65-74 år og 10,8 % menn og 6,9 %

kvinner i alderen 75-84 år at de har en sykdom i respirasjonsorganet (en undersøkelse gjort av Statistiska centralbyrån (SCB) i 2001 for Epidemiologic centre, Socialstyrelsen, Sverige). I tillegg oppgir 5,3 % menn og 10,9 % kvinner i alderen 65-75 år at de i løpet av de siste 12 månedene (2000) har hatt kronisk luftrørsbesvær eller astma. Hvor stor andel av dette som virkelig er astma er usikkert (24).

Det har dermed vist seg vanskelig å finne konkrete prevalensdata for eldre i Sverige og Norge. Selv om det i studiene over (22-24) ser ut til at astmaprevalensen blant de eldre er omtrent lik som i yngre aldersgrupper, er det anerkjent at astma blant eldre er underdiagnostisert (5). Astmadiagnosen hos eldre kan være vanskelig å stille fordi symptomene kan være like som ved hjertesvikt, KOLS og ved normale aldersrelaterte forandringer i respirasjonen (25). I tillegg er målinger av lungefunksjonen vanskeligere i denne aldersgruppen (26), eldre mennesker klager mindre på astmasymptomer enn yngre mennesker og har en dårligere oppfattelse av åndenød (27).

Astma er ett stort helseproblem, en årsak til sykemeldinger/jobbfravær (28), som betyr store økonomiske kostnader for samfunnet (29, 30).

Mellom 1980 og 1991 var det en moderat økning i de totale nasjonale kostnadene ved astma i Sverige fra 2,2 til 3 milliarder SEK (29). Den moderate økningen kan komme av at kostnadene ved sykehusinnleggelse er redusert sammen med dødeligheten, samtidig som legemiddel- og de polikliniske kostnadene har økt. Denne forflytningen av kostnader kan sees i sammenheng med eller kort tid etter introduksjonen av inhalasjonssteroidene.

Man har beregnet at kostnadene av astma i dag omfatter cirka 1 % av de totale kostnadene for samtlige sykdommer per år, i både Sverige og Norge (11).

#### **1.4. Prevalens og kostnader ved KOLS**

En diagnose krever en entydig definisjon av sykdommen, det finnes likevel i dag flere ulike definisjoner av kronisk obstruktiv lungesykdom. Små forskjeller i definisjonen kan gi store utslag på estimeringen av prevalens i en populasjon. The British Thoracic Society (BTS) definerer KOLS slik: "*a chronic, slowly progressive disorder characterized by airflow obstruction that does not change markedly over several months*" (31), The European Respiratory Society (ERS) definerer KOLS slik: "*reduced maximum expiratory flow..*" (32). Mens The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) definerer KOLS slik: "*a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible..*" (33). I definisjonene over er klassifiseringen av luftstrømsobstruksjon, reversibilitet og

alvorlighetsgrad av sykdommen ulik. I tillegg kan det være ulikt hvordan man definerer og diagnostiserer astma, kronisk bronkitt og emfysem.

I en rapport fra The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) studien fant man at hvis det ble benyttet BTS guidelines er prevalensen av KOLS i Sverige blant de over 45 år 8 %, mens man med GOLD guidelines får en tilsvarende prevalens på 14 % (34).

I følge The Global Burden of Disease Study (35) er den verdensomspennende prevalensen for KOLS 834/100 000 innbygger, noe som tilsvarer ca 44 millioner mennesker. Dette estimatet inkluderer alle aldersgrupper og vil derfor være sterkt underestimert blant de over 45 år, siden KOLS oftest opptrer klinisk synlig etter denne alderen. Estimater kan også være for lavt i de land hvor forventet levealder er over 80 år og hvor over 20 % av befolkningen er daglige røykere.

Resultat fra OLIN-studien (34) viser at prevalensen av KOLS er sterkt avhengig av tobakksrøyking, og at den øker markant med økende alder. Når BTS-kriteriene ble benyttet, som gir lavere prevalenstall enn ERS og GOLD-kriteriene, oppnådde man følgende prevalenstall for Sverige; blant røykere i 46-47 års alderen: 5 %, i 61-62 års alder: 24 %, for så å stige til 45 % blant de eldste. Blant ikke-røykere henholdsvis 1 %, 2 % og 16 %. For tidligere røykere lå prevalensen mellom røykernes og ikke-røykernes. Dette betyr at omkring 50 % av de som var røykere utviklet KOLS i denne studien.

I 1998 døde 1295 menn og 945 kvinner av KOLS i Sverige, noe som utgjorde 2 % av det totale antall dødsfall (36). Blant menn har dødeligheten ved KOLS flatet ut mens den øker for kvinner. Verdens helse organisasjon (WHO) rangerer den som verdens 5. ledende dødsårsak (37).

Det antas at over 200 000 nordmenn over 18 år har utviklet KOLS, andelen syke øker kraftig blant eldre (38).

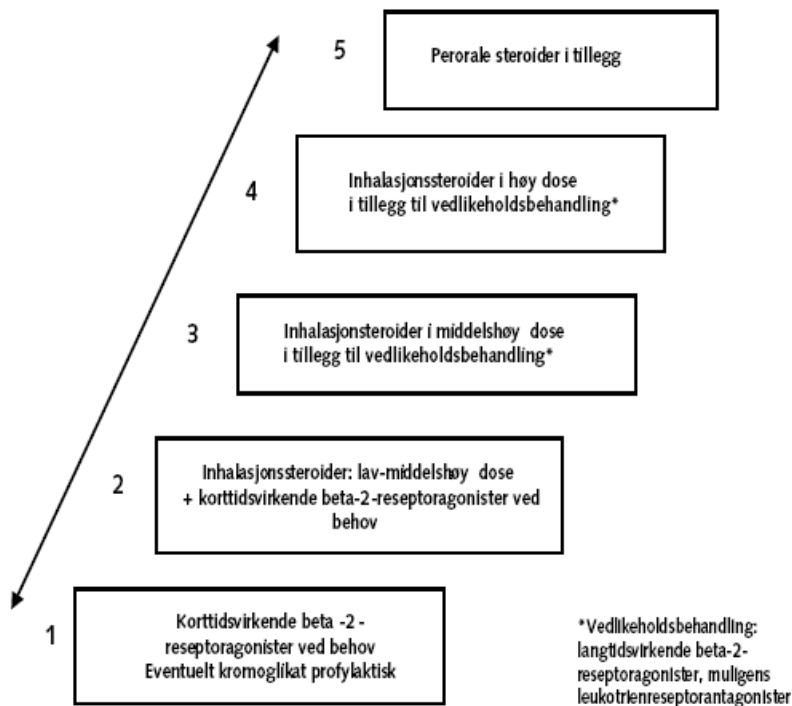
Den store majoriteten av KOLS pasienter har en mild form av sykdommen, men med økende alder øker også andelen av de med alvorlig sykdom (34). Levealderen øker i de industrialiserte landene og denne trenden indikerer at kostnadene for samfunnet ved KOLS bare vil bli større. En svensk studie (39) estimerer de totale kostnadene for det svenske samfunnet ved KOLS til å være 9.1 milliarder SEK i 1999. Pasienter med mild sykdom (83 %

av pasientene) er ansvarlig for 29 % av kostnadene mens de med moderat (13 % av pasientene) og alvorlig sykdom (4 % av pasientene) er ansvarlig for henholdsvis 41 % og 30 % av kostnadene. De årlige totale kostnadene per person med KOLS er estimert til 13 418 SEK, hvor de direkte kostnadene er ansvarlig for 42 % av de totale kostnadene. De totale kostnadene for de med alvorlig sykdom var omtrent 3 ganger så høye som de totale kostnadene for de med moderat sykdom, og over 10 ganger så høye som for de med mild sykdom.

### **1.5. Farmakologisk behandling ved astma**

Behandlingsmålet ved medikamentell vedlikeholdsbehandling av astma i Sverige er symptomfrihet, ingen begrensning av daglige aktiviteter, normal lungefunksjon, ingen akuttmottaksbesøk, fullgod livskvalitet og ingen alvorlige legemiddelbivirkninger (13). De norske behandlingsmålene er tilsvarende (12).

Astma er en sykdom hvor symptomene varierer i intensitet over tid og pasientene må lære å selv foreta nødvendige forandringer i behandlingen etter retningslinjer gitt av legen. Rask justering av behandlingen gir bedre kontroll og kan hindre alvorlige anfall. Registrering av forandringer i lungefunksjon gjøres ved hjelp av ett mini peak flow meter. Grensene for PEF og hvilke symptomer som bør lede til økt behandling kan variere mellom individene. Det er viktig at et behandlingsskjema blir individuelt tilpasset for hver pasient. Standardbehandling ved astma gis som inhalasjonslegemiddel (11-13).



*FIGUR 1: Anbefalt strategi for vedlikeholdsbehandling av astma med ulike alvorlighetsgrader (11). Det er like viktig å trappe ned behandlingen når astmaen er stabil på et trinn, som å trappe opp ved forverring.*

### 1.5.1. Trappetrinnsregimet hos ungdom og voksne

Denne anbefalingen gjelder først og fremst farmakologisk vedlikeholdsbehandling av astma og kan brukes både som opptrappings- og nedtrappingskjema (11). Alvorlighetsgraden av astma kan som kjent variere og det er like viktig å trappe ned medisineringsen etter stabilisering på ett trinn som å trappe opp.

### 1.5.2. Selektive beta-2-reseptoragonister

De adrenerge beta-2-reseptoragonistene (RO3AC) som benyttes i dag har alle selektiv effekt på beta-2-reseptorer. Som gruppe betraktet er disse legemidlene i første rekke bronkodilerende og kombineres derfor med antiinflammatorisk behandling, fortrinnsvis inhalasjonssteroider. Samtlige selektive beta-2-reseptoragonister har en god bivirkningsprofil. Bivirkninger som tremor kan opptre, men disse er ofte doserelaterte og forbigående ved fortsatt behandling. De korttidsvirkende og langtidsvirkende beta-2-reseptoragonistene har samme bivirkningsmønster (11).

Perorale beta-2-reseptoragonister bør bare gis til pasienter som ikke klarer å benytte inhalasjonspreparatene. Perorale beta-2-reseptoragonister har flere bivirkninger og dårligere effekt enn inhalasjonspreparatene (11).

#### *Korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister*

Alle pasienter bør ha en korttidsvirkende beta-2-reseptoragonist tilgjengelig for å kunne motvirke ett akutt astma anfall. I Sverige er de aktuelle legemidlene salbutamol (RO3AC02) og terbutalin (RO3AC03). I Norge finnes i tillegg fenoterol (RO3AC04). Korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister benyttes ved lettere astma med sporadisk hoste og/eller piping i brystet, men uten nattlige plager (12). Hvis to eller færre slike inhalasjoner per uke er tilstrekkelig til å holde pasienten symptomfri, er behandlingen dekkende, jamfør trinn 1 i figur 1. Legemidlene har også forebyggende effekt, f.eks. ved anstrengelsesutløst astma (11).

#### *Langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister - kombinasjonsbehandling*

Langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister er ikke "ved behovs-medisinerings" og skal brukes regelmessig. Aktuelle langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister er salmeterol (RO3AC12) og formoterol (RO3AC13). Begge har en effektvarighet på 12 timer (13).

Den gunstige effekten ved kombinasjon av inhalasjonssteroider og langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister er veldokumentert ved vedlikeholdsbehandling hos voksne. Det er vist signifikant bedre sykdomskontroll når langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister legges til behandlingen, fremfor å fordoble dosen av inhalasjonssteroider. Med kombinasjonen oppnår man bedre lungefunksjon, reduksjon av dag- og nattsymptomer, samt reduksjon av antall anfall. Effekten hos barn er dårligere dokumentert (11).

Formoterol skiller seg fra den andre langtidsvirkende beta-2-reseptoragonisten ved at den har like rask effekt som de korttidsvirkende beta-2-reseptoragonistene, i tillegg til at effekten varer i 12 timer. Den er derfor forsøkt som "ved behovs-medisinerings". Resultatene viser imidlertid kun marginalt bedre sykdomskontroll med formoterol sammenlignet med terbutalin som tillegg til regelmessig inhalasjonssteroidbehandling (11). Den er i tillegg et dyrere alternativ (13).

Det finnes kombinasjonslegemidler med ulike blandinger av inhalasjonssteroider og langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister. Fordelen med disse kan være at behandlingen blir lettere å administrere og at man får økt compliance til legemiddelbehandlingen (13).

Kostnadene blir i de fleste tilfeller også lavere enn ved å kjøpe inhalasjonspreparatene hver for seg. Bakdeler med kombinasjonsbehandling kan være at astmabehandlingen blir



vanskeligere å individualisere og styre (13).

### **1.5.3. Inhalasjonssteroider**

Antiinflammatorisk behandling med glukokortikoider (RO3BA) utgjør grunnsteinen i moderne astmabehandling. Behandling med inhalasjonssteroider gir reduserte astmasymptomer, forbedret lungefunksjon, redusert bronkial reaktivitet, færre anfall, forbedret helse relatert livskvalitet samt redusert risiko for død som følge av astma (11). Behandling med inhalasjonssteroider kan gi lokale bivirkninger som candidainfeksjon og heshet. Ved heshet bør man forsøke å redusere dosen. Risikoen for candidainfeksjon kan reduseres hvis man skyller munnen grundig med vann etter hver inhalasjon. Det finnes ikke belegg for at inhalasjonssteroider er årsak til binyrebarkssvikt eller osteoporose. Hos voksne foreligger særlig ved høydosebehandling økt risiko for hudskjørhet (13).

For tiden finnes fire midler med markedsføringstillatelse i Sverige: beklometason (RO3BA01), budesonid (RO3BA02), flutikason (RO3BA05) og mometason (RO3BA07) (13). Sistnevnte har ikke markedsføringstillatelse i Norge, hvor bare de tre første finnes. Det er sannsynligvis ingen kliniske forskjeller i effekt og bivirkningsprofil for de ulike steroidene ved behandling av voksne i lave til moderate doser, men det finnes belegg for at beklometason har en mindre gunstig bivirkningsprofil ved behandling av barn (11). Inhalasjonssteroidene virker forebyggende og skal ikke benyttes som akuttmedisin. Full effekt oppnås vanligvis ikke før etter 1-2 uker (40). Preparatene må derfor benyttes regelmessig, også i perioder med ingen symptomer. Inhalasjonssteroider har en relativ slak dose-responskurve og økt dose vil dermed sjelden føre til økt astmakontroll, men i stedet øke risikoen for bivirkninger. Det anbefales derfor å legge til et annet forebyggende inhalasjonslegemiddel i stedet for å øke dosen inhalasjonssteroid (11).

### **1.5.4. Leukotrienreseptorantagonister**

Leukotrienreseptorantagonister (RO3DC) utgjør en ny gruppe legemidler for behandling av astma. I Sverige og Norge har montelukast (RO3DC03) markedsføringstillatelse. Montelukast er en selektiv CysT 1-reseptorantagonist som motvirker bronkospasmer, svelling av slimhinner, slimsekresjon og eosinofil infiltrasjon utløst av cysteinyl leukotriener (LTC 4, LTD 4, LTE 4). Middelet har få bivirkninger og gis peroralt. En viss additiv effekt er rapportert ved tillegg av CysT 1-reseptorantagonister til inhalasjonssteroider i tillegg til bibeholdt behandlingseffekt når steroiddosen reduseres i nærvær av leukotrienantagonister.

Hvilken plass montelukast har i astmaterapien i forhold til langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister er ennå ikke klarlagt. Det finnes ingen kjent faktor som forutsier terapivar og derfor bør behandlingsforsøk vare minst fire uker (11).

#### **1.5.5. Natriumkromoglikat**

Natriumkromoglikat (RO3BC01) benyttes sjelden i behandlingen av astma hos voksne i dag. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Legemidlet brukes forebyggende og som tilleggsbehandling ved anstrengelsesutløst astma. Legemidlet kan også brukes til å forebygge astmasymptomer ved allergeneksponering. Det er ikke dokumentert at det foreligger en additiv effekt ved samtidig behandling med inhalasjonssteroider. Bivirkningene er få (11).

#### **1.5.6. Øvrige midler**

Ipratropiumbromid (RO3BB01) har en viss bronkodilatorisk effekt ved astma og kan gis som tilleggsbehandling til inhalerte beta-2-reseptoragonister ved akutt astma. Ved uttalte bivirkninger av inhalerte beta-2-reseptoragonister kan ipratropiumbromid være et behandlingsalternativ også som vedlikeholdsbehandling (11).

Teofyllin (RO3DA04) er en bronkodilator som kan ha antiinflammatoriske egenskaper. Legemidlet har en ugunstig bivirkningsprofil i tillegg til et smalt terapeutisk vindu og alvorlig interaksjonsproblematikk. Det er heller ikke vist noen klinisk relevant forebyggende effekt. Det benyttes derfor sjelden i dag (11).

### **1.6. Farmakologisk behandling av KOLS**

Utover røykestopp og oksygenbehandling ved kronisk respirasjonssvikt, finnes det per i dag ingen behandling som kan påvirke sykdomsutvikling og dødelighet ved KOLS.

Farmakologiske behandlingsmål ved KOLS blir derfor å redusere symptomene og forbedre pasientens livskvalitet (16).

Prinsipielle forskjeller foreligger mellom farmakoterapien ved KOLS og astma. Effektene av legemidler ved KOLS er betydelig mindre enn ved astma. Ved KOLS bør effekten av hvert enkelt legemiddel evalueres individuelt, mens ved astma kan man følge et fast opptrappings- og nedtrappingskjema (16).

Effekten av farmakologisk behandling ved KOLS bør evalueres kontinuerlig og bør gjennomføres på ett preparat av gangen. Faste kombinasjoner bør derfor ikke anvendes i den

primære vurderingen (16).

### **1.6.1. Bronkodilatorer**

Bronkodilatorer gis ved behov ved intermitterende symptomer eller ved forverring og gis i fast daglig dosering for å minske eller hindre persisterende symptomer. Valget av behandling mellom langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister og antikolinergika (RO3BB) eller kombinasjoner av disse er avhengig av effekten på hver enkel pasient i form av både grad av symptomdempning og bivirkninger. Eldre pasienter har ofte større effekt av antikolinergika enn av beta-2-reseptoragonister. Bruk av korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister er billigere, men mindre effektive enn behandling av langtidsvirkende bronkodilatorer (12).

### **1.6.2. Inhalasjonssteroider**

Langtidsbehandling med inhalasjonssteroider forhindrer ikke reduksjonen av lungefunksjonen ved KOLS. Behandling med inhalasjonssteroider ved mild KOLS har ingen klinisk effekt, men kan prøves ved moderat KOLS hvis bronkodilatorer ikke gir tilstrekkelig symptomlindring. Ved alvorlig KOLS reduserer inhalasjonssteroider antallet akutte forverringer og disse pasientenes livskvalitet reduseres dermed ikke like raskt. Behandlingen bør evalueres etter minst 3-6 måneder og seponering av preparatet bør skje ved uteblitt effekt (13).

### **1.6.3. Perorale steroider**

Det finnes ingen kontrollerte studier av langtidsbehandling med perorale steroider ved KOLS. Med henvisning til bivirkningsmønster er derfor langtidsbehandling med perorale steroider ikke anbefalt (13).

Det må likevel overveies når andre legemidler ikke lindrer symptomene slik at pasientene kan fungere i arbeidslivet eller sosialt. Kritisk, men adekvat bruk av perorale steroider kan hindre livstruende akutte forverringer (12).

### **1.6.4. Teofyllin**

Forebyggende behandling med teofyllin ved KOLS har lenge vært anvendt i klinisk praksis, men moderne dokumentasjon som støtter denne praksisen savnes. Teofyllinpreparat har smal terapeutisk bredde og doseavhengige bivirkninger er vanlige. Sammen med viktige legemiddelsinteraksjoner gjør dette at teofyllin ikke rutinemessig bør anvendes ved KOLS. Hos de pasienter som kjenner symptomlindring av teofyllin skal midlet gis under overvåkning

av bivirkninger og med mulighet for å bestemme plasmakonsentrasjoner (13).

### **1.6.5. Øvrige midler**

Luftveisinfeksjoner er den vanligste årsaken til akutte forverringar ved KOLS. Derfor anbefales årlig influensavaksinerings (41) og pneumokokkvaksinerings (13).

Acetylcysteine (RO5CB01) har en viss beskyttende effekt mot akutte forverringar hos de pasienter med KOLS som har kronisk bronkitt. Preparatet har derimot ingen dokumentert slimløsende effekt (13).

Osteoporoseproblematikken ved KOLS er alvorlig. Flere av de kjente risikofaktorene ved osteoporose som peroral steroidebehandling, kronisk inflammasjon, tidligere frakturer, røyking, inaktivitet, undervekt og nedsatt kalsiuminntak er vanligvis tilstedet ved KOLS. Det bør derfor alltid overveies profylaktisk behandling (13).

### **1.7. Obstruktiv lungesykdom og eldre**

Astma blir oftest sett på som en sykdom blant unge og KOLS en sykdom blant de eldre. Resultatet er at luftveisobstruksjon hos eldre forutsettes komme av KOLS og en eventuell reversibel komponent blir oversett. I praksis har de fleste eldre både en reversibel og en irreversibel komponent i sin luftveissykdom.

Aldring i seg selv fører til endringer både i lungestrukturen og i lungefunksjonen. Økning i kollagen-kryssbinding i lungenes bindevev fører til mindre elastisitet i lungevevet. Endringer skjer i respirasjonsmusklenes arbeidskraft. Tap av høyde resulterer i en kortere brystkasse med en lengre anteroposterior diameter. Kalsifisering av ribbensbrusk fører til redusert ettergivenhet i ribbenene og dermed en større avhengighet av muskler i magen og diafragmaet ved ventilasjonen (25).

Å stille diagnosen astma hos eldre kan problematiseres av samtidige sykdommer med lignende symptomer; hjertesvikt, kronisk bronkitt eller annen samtidig lungesykdom. I tillegg kan eldre ha symptomer som er ukarakteristiske (42); akutt forvirring, fall eller urininkontinens (43).

Mange eldre bruker flere ulike legemidler samtidig og det er viktig å være klar over at disse kan være kontraindisert ved astma (f.eks. betareseptorantagonister), eller kunne forverre astma (acetylsalisylsyre, NSAIDs).

Hoste ser ut til å være det mest prominente symptom hos eldre og kan overskygge både piping

i brystet og dyspné (42, 43).

Astma som oppstår hos voksne er mindre reversibel enn astma hos barn (2, 3). I en svensk studie (3) fant man at etter 10 år hadde 94 % av deltakerne i alderen 35-36, 50-51 og 65-66 år fortsatt diagnosen astma. Blant barn før ungdomsårene er reversibiliteten rundt 50 % til sammenligning (4).

Det ser også ut til at astma som oppstår etter 50 års alderen forverres raskere enn astma som har oppstått under tidligere år (17).

Sykeligheten ved astma har en tendens til å være av en mer alvorlig karakter hos eldre (2, 44). Høy alder er assosiert med oftere daglige og nattlige symptomer og mer frekvent og lengre sykehusinnleggelse (42). I en studie (44) fra Spania ble alvorlighetsgraden av astma bestemt for en gruppe eldre pasienter ( $\geq 65$  år) og en gruppe yngre pasienter ( $<65$  år). Man fant at astmaen var mer alvorlig blant de eldre (mild 10 %, moderat 35 %, alvorlig 55 %) enn blant de yngre (mild 47 %, moderat 35 %, alvorlig 18 %). Forskjellen var signifikant. I samme studie fant man også at de direkte kostnadene ved astma for de eldre var dobbelt så høye som for de yngre, i hovedsak på grunn av høyere utgifter ved hospitalisering og medisinering blant de eldre.

Studier viser at astma hos eldre er både underdiagnostisert, underbehandlet og forbundet med redusert livskvalitet (2, 5, 44-47).

I en studie fra USA (5) deltok 2527 eldre over 65 år som ikke hadde en hjertesykdom, som var ikke-røykere og/eller som aldri hadde røkt. Av disse rapporterte 4 % at de hadde legediagnostisert astma (*definitiv astma*), 4 % at de hadde følt seg tungpustet eller hatt pipende lyder fra brystet de siste 12 månedene og at de følte en sammensnøring i brystet under disse episodene (*sannsynlig astma*). Mens 11 % rapporterte at de hadde følt seg tungpustet eller hatt pipende lyder fra brystet de siste 12 månedene og at dette oppsto enten om natten eller i forbindelse med trening, kontakt med dyr osv (*mulig astma*). De med *definitiv astma* var oftest kvinner, svarte eller eldre sammenlignet med de som ikke hadde astma. Av de med *sannsynlig astma* og *mulig astma* ble henholdsvis 16 % og 10 % kategorisert til å ha "alvorlig vedvarende astma", selv om de ikke hadde fått diagnosen astma. Deltakerne på uansett nivå av astma rapporterte dårligere livskvalitet enn de uten astma. Det store antallet eldre pasienter som har astma symptomer i følge denne studien, men som ikke har fått en astmadiagnose er foruroligende.

Eldre må få nøye opplæring i sykdommen og behandlingen av den. De må forstå viktigheten av de ulike legemidlene og lære seg korrekt inhalasjonsteknikk. I en studie fra USA (45) fant man at 77 % av de eldre (>70 år) ikke hadde PEF måler, og at de som hadde brukte den sjelden daglig (71 %). Ca. 44 % hadde aldri blitt allergitestet eller fortalt hvilke allergener de skulle unngå. Omkring en tredjedel (34 %) benyttet ikke forebyggende tiltak når de visste at de skulle utsettes for en kjent risikofaktor. Omtrent samme antall økte ikke medisineringen når de følte seg verre, og rapporterte også at de ikke vet alt de behøver om sin sykdom og behandlingen av denne.

Samme studie (45) viste at en liten, men signifikant, del av de eldre brukte potensielt toksiske kombinasjoner av beta-2-reseptoragonister peroralt og til inhalasjon, og et overforbruk av beta-2-reseptoragonister til inhalasjon sammen med teofyllin. Det er stilt spørsmålsteget ved effektiviteten av bronkodilatorer hos eldre; det finnes bevis for at både antallet beta-2-reseptorer og affiniteten til disse reduseres med økende alder hos friske personer (48). Dermed kan beta-2-reseptoragonister forventes å være mindre effektive blant de eldre. Dette kan være en grunn til overforbruk blant eldre; at de må ta en høyere dose for å oppnå samme terapeutisk effekt.

## **1.8. Compliance**

### **1.8.1. Definisjoner**

Compliance defineres som ”i hvilken grad en pasients handlinger (i form av å ta medisiner, følge diett eller gjennomføre andre livsstilsendringer) stemmer overens med medisinske råd eller helsefaglige råd” (49). I norsk medisinsk litteratur oversettes compliance vanligvis med ”etterlevelse”, på svensk brukes ”følgsamhet”. Etterlevelse høyere eller lavere enn det som er forskrevet betegnes som non-compliance. At en person er non-compliant beskriver bare en brist på compliance uten å angi graden nærmere. Man kan derfor behøve å angi ”et nivå hvor man under dette ikke vil oppnå den forebyggende eller terapeutiske effekten man ønsker” (49). Compliance angis som regel i prosent, altså andelen av pasientene som anvender sine legemidler i følge ordinasjonen. Definisjonen er bred og generell; derfor må man diskutere hva som er akseptabel compliance for en pasientgruppe i forhold til hver enkelt sykdom og legemiddelsituasjon. I de fleste studier som omhandler underforbruk har man definert tilfredsstillende compliance som 80 eller 90 %. Dette høye nivået er hva man strever etter i kliniske utprøvinger og nås sjelden i vanlig behandlingspraksis.

I ordboken er ”compliance” oversatt med føyelighet, ettergivenhet eller overensstemmelse. Disse ordene har en negativ klang og assosieres med en legesentrert konsultasjonsform, noe som innebærer at pasienten har en underordnet og passiv rolle. I tillegg forstås compliance på ulikt vis i litteraturen; i 166 artikler publisert i perioden 1991-98 ble compliance forstått som: kognitive motivasjons-prosesser, personlige holdninger, egenomsorgsattferd eller som utfall av behandler/pasient-samhandlingen (50). Ordet er derfor forsøkt erstattet med ”adherence”, som beskriver situasjonen mer i retning av pasientens synspunkt. ”Adherence” antyder at pasienten har rett til å velge å lytte til legens råd, og at det ikke er pasientens feil om hun/han mislykkes. Likevel forblir compliance et populært uttrykk i litteraturen og av den grunn velger jeg å benytte ordet ”compliance” i denne oppgaven.

Begrepet ”concordance” (samsyn, harmoni, samstemthet) er nylig (51) foreslått å beskrive den situasjonen som bør oppstå mellom pasient og helsepersonell når det gjelder sykdommen og dens behandling. Compliance/adherence beskriver pasientens oppførsel, mens concordance i stedet beskriver prosessen og resultatet av en pasient-lege konsultasjon. Concordance er dermed ikke et annet ord for compliance, men en forutsetning for eller et verktøy for å nå compliance, fordi pasientens oppfatning av sin sykdom og dens behandling i høy grad bestemmer graden av compliance

### **1.8.2. Måling av compliance**

Det finnes flere ulike metoder for å måle compliance, men ingen av disse kan benyttes som en ”gull standard” for alle typer av forskning. Mange studier som omhandler compliance mangler nøyaktighet, samtidig som definisjonen og målemetodene varierer fra studie til studie (52). Etter tiår med compliance forskning har man dermed fortsatt altfor lite konsekvent informasjon, det eneste man vet med sikkerhet er at pasienter ikke tar legemidlene slik de er forskrevet.

Compliance kan måles direkte eller indirekte (53). Ved bruk av direkte metoder kan man bevise om en person har tatt legemidlet eller ikke ved å: 1.) måle tilstedeværelse av legemidlet eller en metabolitt av dette i en biologisk væske; som blod eller urin, 2.) måle tilstedeværelse av en biologisk markør som er gitt sammen med legemidlet (eller placebo), eller 3.) direkte observere at pasienten inntar legemidlet. Punkt 1 og 2 er både komplisert og kostbart, og kanskje viktigst gir bare stikkprøvemålinger som ikke sier noe om hvordan pasienten har brukt legemidlet over lengre tid. ”Hvit frakk” compliance, hvor pasienten er non-compliant til

rett før legebesøket og så går tilbake til å være non-compliant igjen etterpå, vil ikke avsløres via disse teknikkene om legemidlet har en noenlunde kort halveringstid. Det er også tilstedeværelse av en pasient-spesifikk kinetisk variasjon som kan påvirke måleresultatet. Punkt 3 er upraktisk utenfor institusjoner og pasienten kan i tillegg gjemme legemidlet i munnen og spytte det ut etterpå.

Den mest brukte måten å måle compliance på er via indirekte metoder som: oppnådd terapeutisk eller preventivt resultat; at pasienten selv rapporterer bruken (intervju, spørreskjema og bruk av dagbøker); pille-telling; bruk av elektronisk utstyr som måler om og når en legemiddelforpakning åpnes eller en inhalator aktiveres; kontroll av reseptuttak; og en kombinasjon av disse metoder. Disse metodene er enkle og billige, utenom bruk av elektronisk utstyr som er en relativt dyr metode. Selv-rapportering av pasienten kan påvirkes av utilstrekkelig hukommelse, av pasientens eget ønske om å virke mer compliant enn han egentlig er, av intervjuerens dyktighet og av hvordan spørsmålene er utformet (skriftlig og muntlig). Pille-telling er den enkleste metoden etter selv-rapportering av pasienten, men har en tendens til å overestimere den virkelige compliance. Pasienten kan for eksempel velge å kaste tablett i stedet for å svelge dem.

Alle tilgjengelige metoder har svakheter som fører til usikkerhet i resultatene. De sikreste resultatene kommer fra studier som har brukt flere metoder samtidig. En sammenfatning og bedømmning av de metoder som er brukt finnes i noen artikler (52, 53).

I løpet av de seneste årene har det kommet studier der man har benyttet apotekets database for ekspererte reseptbelagte legemidler som informasjonskilde ("kontroll av reseptuttak").

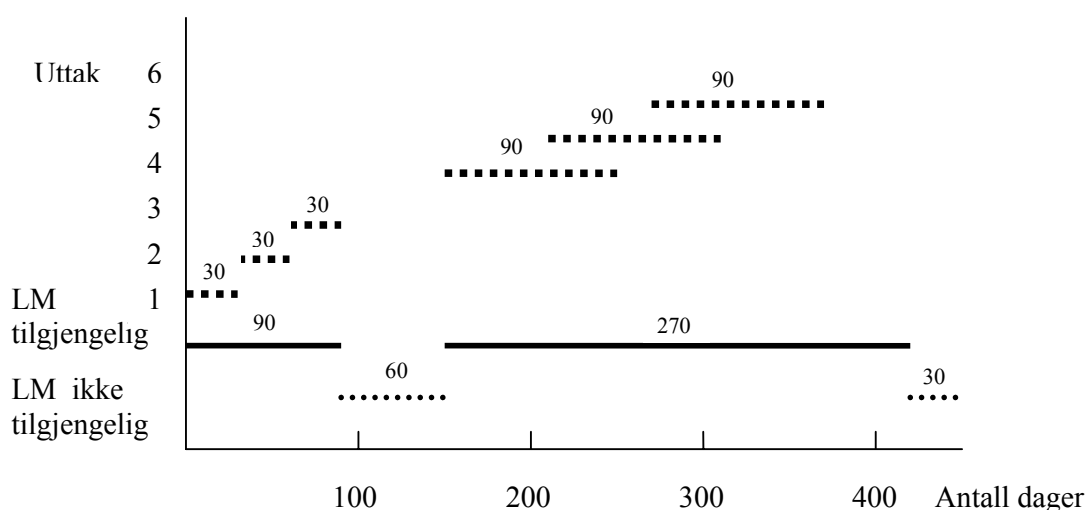
Metoden er brukt i studier av mange ulike mål: generell legemiddelcompliance ved ulike legemiddelregimer (54, 55); forskjeller i compliance mellom gamle og nye legemidler (56); hvordan demografiske - og ulike forskrivningskarakteristika kan påvirke compliance (57); om forventet uttaksforløp for øyedråper på flaske basert på flaskestørrelsen og gjennomsnittlig antall dråper i flasken, stemmer overens med observert uttaksforløp (58); evaluering av om det vil øke compliance dersom legen får informasjon om hvordan sine pasienters legemiddeluttak fra apotek er (59), for å nevne noen.

I studiene observerer man dels ordinasjonens lengde, dels tiden for utkjøpet. På denne måten kan man bestemme om pasientene har hatt legemiddel tilgjengelig slik at de kan være compliant.



Den store fordelen med denne metoden er at den er billig, databaser på apotek finnes allerede tilgjengelig. I de tilfeller hvor det ikke finnes et dataregister tilgjengelig, kan man samle inn ekspederte resepter på apotek manuelt. Andre fordeler er at populasjonen i slike studier er stor og at man kan måle uttaksmønsteret over lang tid, og i motsetning til f. eks pasientintervju er dette en objektiv metode.

Man kan ikke undersøke uttaks compliance om resepten bare har ett uttak, det må være en reiterert resept med to eller flere uttak. Se eksempel i figur 2.



FIGUR 2. Kjøp av legemiddel samt compliance/non-compliance hos en pasient med en reiterert resept (60).  
 ..... kjøp på resept, — legemiddel tilgjengelig, ..... legemiddel ikke tilgjengelig

Når pasienten ikke har legemiddel tilgjengelig, innebærer dette non-compliance i form av underforbruk.

Steiner *et al.*(60) har sammenlignet studier med informasjon fra apotekets database for ekspederte reseptbelagte legemidler med andre metoder. Data fra reitererte resepter ble bekreftet av data samlet inn med følgende metoder: pasientens selvrapporing, pille telling, tilstedeværelse av legemidlet i urin eller serum, registrering av fysiologiske legemiddelseffekter, kliniske følger (f. eks sykehusinnleggelse) og elektronisk monitorering. I de fleste tilfellene var det god overensstemmelse mellom resultatene fra de ulike metodene.

Man kom frem til at metoden har en betydningsfull rolle i populasjonsbaserte studier som analyserer legemiddeleksponeringen retrospektivt.

Choo *et al.*(61) har validert apotekets database for ekspederte reseptbelagte legemidler mot elektronisk monitorering og konkluderer med at metoden har predikativ validitet som mål på kumulativ tilgjengelighet og utilgjengelighet til forskrevet legemiddel.

### **1.8.3. Non-compliance**

Non-compliance er ett av de største legemiddelproblemene vi har. Selv de mest veletablerte helse- og omsorgsregimene verden over er ubrukelige om pasienten velger å være non-compliant. Vellykket medisinerer avhenger ikke bare av at rett legemiddel finnes tilgjengelig og forskrives til rett pasient. Pasientene kan over- eller oftere underforbruke sine legemidler, noe som kan føre til mislykket terapi, unødvendig lidelse og sykdom samt unødvendige kostnader på grunn av tapt arbeidsinntekt, legebesøk, innleggelse på sykehus og at dyr medisin ikke blir brukt.

At personer er non-compliant har alltid eksistert. Problemet er beskrevet fra alle verdensdeler; det forekommer i alle deler av befolkningen uavhengig av alder, kjønn, rase, utdanning eller økonomisk status. Det forekommer ved alle typer av sykdom, symptomgivende så vel som ikke-symptomgivende, akutte eller kroniske, alvorlige eller mindre alvorlige.

Tendensen er at gjennomsnittlig compliance ved langtidsmedisinering er 50 % (62, 63).

At en pasient er non-compliant kan være tilsiktet (aktivt velge å ikke følge ordinasjonen) eller utilsiktet (når ordinasjonen ikke følges på grunn av glemsel, fysiske hinder eller misforståelser). Wroe (64) fant at pasienter som er tilsiktet non-compliant gjør en avveieelse for og i mot ordinasjonen og begrunner avgjørelsen ut i fra hva hun/han selv syntes er relevant. Uttilsiktet non-compliance kan i stedet assosieres med demografiske faktorer, særlig alder.

Mye av forskningen som ligger til grunn for den allmenne bedømmelsen av compliance skjedd på 1970- og 1980-tallet og er sammenfattet i flere oversikter, det er referert til noen av disse over (49, 62, 63). I tillegg finnes en nyere oversikt fra 1996 (65), og mange senere studier finnes samlet i en britisk database: ”medicines partnership –from compliance to concordance” (<http://www.concordance.org>). Til sist bør nevnes WHO sin rapport fra 2003: ”Adherence to long-term therapies. Evidence for action” (66).

I mangel på svenske og norske studier har man benyttet seg av disse studiene, de fleste fra England og USA, ettersom man kan anta at det finnes en stor likhet. Compliance i disse studiene varierer fra 10 % til over 90 %. En forfatter hevder at 1/3 av pasientene har høy compliance, 1/3 er compliant i blant og 1/3 av pasientene aldri er compliant (63). Korte behandlinger angis å ha bedre compliance enn langtidsbehandling, men man har funnet att til og med ved kortere kurer synker compliance etter cirka 10 dagers behandling (62). Som nevnt i innledningen er det nylig gjort en studie som for første gang beskriver compliance ved legemiddelordinasjoner i Sverige (9, 10) ved hjelp av uttak fra reitererte resepter på apotek. Man fant her at den gjennomsnittlige compliance var 57 %, og graden av under- og overforbruk var henholdsvis 21 og 22 %. Høyeste compliance så man hos personer som bruker antikonseptiva (81 %) og lavest hos de som bruker midler ved obstruktiv lungesykdom, protonpumpe hemmere og NSAIDs (30-40%).

At pasienter underanvender sine legemidler ser ut til å være vanligere enn at de overanvender. I en studie (67) som beskriver compliance og bivirkninger hos eldre fant man at blant de som var klassifisert som non-compliant var 81 % underforbrukere, 17 % overforbrukere og 2 % hadde misbrukt sine legemidler.

#### **1.8.4. Sykelighet og kostnader som resultat av non-compliance**

Non-compliance er årsaken til at mange terapier mislykkes. En norsk blodtrykksstudie (68) viste at bare 22,3 % av kvinnene og 30,7 % av mennene nådde sitt behandlingsmål ( $\leq 140/90$  Hg), og non-compliance foreslås å kunne være en av årsakene til dette. I en studie av compliance ved sekundær preventiv behandling med statiner (54) kunne man vise at non-compliant pasienter løp en mye større risiko for å få hjerteinfarkt enn de som var compliant. Likeså var det bare 71 % av pasientene som ble behandlet for tuberkulose i Sverige år 2000 som fullførte sin behandling (69). Det er også foreslått at så mange som 80 % av transplantat avstøtninger kommer av non-compliance til immunsuppressive legemidler (70). Det er derfor ikke overraskende at det kliniske og økonomiske omfanget av non-compliance er signifikant.

Det er likevel få studier som dokumenterer sammenhengen mellom non-compliance og terapieresultater. Det finnes derfor ikke ett totalt bilde på hva non-compliance fører til. Ved mange typer av kronisk og spesielt forebyggende medisinerer viser effektene seg først etter lang tid og kan da sjelden knyttes til non-compliance.

En amerikansk oversikt (71) illustrerer omfanget av problemet: terapivikt (som kan omfatte mer enn non-compliance) er årsaken til:

- 8-10 % av alle sykehusinnleggelser
- 25 % av alle sykehusinnleggelser for pasienter over 65 år
- 10-15% av alle akuttmottaksbesøk
- signifikant reduksjon i livskvalitet; blant annet på grunn av feil forskrivning av for eksempel hypnotika til eldre

De fleste studier gjort i Norge og Sverige som beskriver ”Drug-related problems” (DRP) fokuserer på bivirkninger som årsak til sykehusinnleggelser (72-74). To studier, en fra Norge (75) og en fra Sverige (72), fokuserer også på non-compliance som årsak. I den norske studien fra 2004 fant man at 2.9 % av pasientene var innlagt på grunn av compliance problemer, og at det i første rekke gjaldt legemidler ved obstruktiv lungesykdom. I den svenske studien fra 1981 fant man at non-compliance forårsaket nesten halvparten av de legemiddel-relaterte sykehusinnleggelsene på medisinsk avdeling.

En mye referert studie (76) fra USA beskriver kostnadene ved feil bruk av legemidler. Studien som er fra 1994 ble oppdatert i 2000 (77). På denne tiden hadde kostnadene for det man kaller ”drug related morbidity and mortality”, som omfatter ikke bare non-compliance men alle de situasjoner hvor legemiddelterapi mislykkes, blitt mer enn fordoblet. Studiene viser at for hver dollar man bruker på legemidler i USA så bruker man også en dollar på ”drug related morbidity and mortality”. Slike beregninger finns verken for Norge eller Sverige, men man kan anta at de også her er høye. Legemiddelskostnadene i Norge ble rundt 14.5 milliarder NOK i 2003 (78), for Sverige var tilsvarende tall 28.6 milliarder SEK (79).

### **1.8.5. Compliance ved obstruktiv lungesykdom hos eldre**

Retningslinjer for behandling av astma og KOLS er veletablert, likevel er det ofte dårlig etterlevelse av disse i praksis. En viktig årsak til sykelighet og dødelighet hos astma/KOLS pasienter generelt er non-compliance til legemiddelbehandlingen (80-82), dette gjelder også spesielt for de eldre (83). Antallet publiserte studier som omhandler compliance ved astma (84, 85) og KOLS (86-88) er begrenset, men det ser ut til å være som ved andre kroniske sykdommer; omtrent 50 %. I astma-studiene er det anvendt mange ulike metoder, brukt

objektive og/eller subjektive mål for compliance og evaluert ulike administrasjonsveier, en oversikt over noen av disse finnes beskrevet (89).

Samme oversikt beskriver også faktorer som påvirker compliance ved astmabehandling: økende antall doser per dag reduserer compliance; oral administrering fremfor inhalasjon øker compliance; og at pasienten er klar over at compliance måles/at pasienten får feedback angående sitt legemiddelbruk øker compliance. I tillegg viser oversikten at inhalasjonsteknikk og pasientens egen oppfatning av sykdommen og dens behandling er essensielt for legemiddelcompliance. Mange forstår ikke forskjellen på forebyggende og ”ved behovs” behandling, mens mange er generelt redd for å bruke steroider (66).

Faktorer som påvirker compliance ved legemiddelbehandling av KOLS er også beskrevet, og omfatter blant annet alder, sivil status, graden av luftveisobstruksjon og rase (86, 87).

Shireman *et al.*(90) oppdaget at i tillegg til at bare 47 % av studie populasjonen brukte inhalasjonssteroider ved astma, brukte 44 % av studie populasjonen høye eller veldig høye doser av korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister. Disse legemidlene skal, som beskrevet tidligere i oppgaven, bare anvendes ved behov. I tillegg skal man starte inhalasjonsbehandling med steroider om flere enn to slike inhalasjoner per uke må til for å holde pasienten symptomfri. Flere studier har antydnet sammenheng mellom bruk av beta-2-reseptoragonister og økende sykkelighet og dødelighet blant astmapasienter, men disse resultatene har vært gjenstand for stor kontroversitet (91-94). Likevel bør overforbruk av disse legemidlene sees på som et symptom på dårlig kontrollert astma.

Det er gjort tilsvarende studier for KOLS og bruk av beta-2-reseptoragonister, også her er resultatene motsigelsesfulle (92, 95, 96).

Faktorer som avgjør compliance hos eldre kan være forskjellige fra yngre personer og er dårlig karakterisert. En oversikt over compliance-studier hos eldre er nylig publisert (97). Non-compliance hos eldre forverres av faktorer som er mer prevalent i denne aldersgruppen; alvorlig samtidig sykdom, antall medisiner, interaksjoner som følge av multimedisinering, antall doser per dag, økt sensitivitet for bivirkninger, sosial isolasjon, psykologiske faktorer som kognitiv svekkelse (inkludert dårligere hukommelse og demens) og psykososiale faktorer som å pleie en syk ektefelle (80, 98). Compliance hos eldre er blitt beskrevet å variere mellom 26 % og 59 % (67).

Maly *et al.* (99) undersøkte concordance mellom leger og eldre pasienter ( $\geq 65$  år), og fant at legen og pasienten kun oppnådde fra 21 % til ca 60 % concordance angående pasientens helsetilstand og legemiddelbehandling. I samme artikkel henvises til studier som viser at leger tilbringer mindre tid med sine eldre pasienter enn med de yngre pasientene, og at eldre pasienter er mindre selvsikre i sitt møte med legen. Legens respons ovenfor eldre pasienter, inkludert informasjons-formidling, rådgivning, kvaliteten på spørsmålene legen stiller, kvaliteten på støtten legen gir, og hvordan legen inkluderer pasienten i bestemmelsene angående behandlingen, ser ut til å være mindre enn for de yngre pasientene.

Compliance ved forebyggende legemidler som inhalasjonssteroider er spesielt problematisk siden en umiddelbar konsekvens av å ta legemidlet mangler. Balkrishnan og Christensen (80) bekrefter i sin studie at compliance ved forebyggende behandling ved astma/ KOLS også er problematisk hos eldre. I studien ble compliance til inhalasjonssteroider ved kronisk lungesykdom (her: astma, KOLS, kronisk bronkitt, kronisk luftveis obstruksjon, eller emfysem) for eldre over 65 år bestemt. Omkring 60 % av populasjonen fikk sin compliance karakterisert som dårlig, mens omtrent 10 % hadde god compliance. Det var 20 % færre sykehusinnleggelser i gruppen som hadde god compliance. Nesten 27 % flere sykehusinnleggelser blant de som hadde KOLS -diagnose i tillegg til sin astma. Tilstedeværelse av ytterligere en komorbiditet økte sykehusinnleggelsene med 40 %. Om pasienten fikk et legemiddel mot en annen kronisk sykdom økte compliance med 12 %, mens tillegg av ytterligere et legemiddel reduserte compliance med 4 %.

I en annen studie fra USA (100) hadde kun 24 % av de eldre over 65 år med *moderat til alvorlig astma* og kun 32 % av de eldre over 65 år med *potensielt dødelig astma*, brukt inhalasjonssteroider det siste året.

I USA økte astma-dødeligheten mest i aldersgruppen 65 år og oppover i perioden 1979-1996 (7). Økningen var størst for kvinner. På bakgrunn av dette undersøkte Barr *et al.* (101) compliance blant eldre kvinner med astma. De fant at compliance ved mild, moderat og alvorlig astma var henholdsvis 57, 55 og 32 % hos kvinnene. Non-compliance var assosiert med alvorlig astma, økende alder, lav sosioøkonomisk status, nåværende røyking, tidlig astmadiagnose, og antall komorbide medisinske tilstander.

## **2. PROBLEMSTILLING**

Drøyt 10 % av den eldre befolkningen (se s.9) angis å ha en obstruktiv lungesykdom med så vel en reversibel som en irreversibel komponent i sin sykdom. Sykdommens alvorlighetsgrad og prevalens avspeiles til en viss grad i legemiddelsalget. En detaljert analyse av salg og compliance til legemiddel mot astma/KOLS hos eldre i Sverige er til nå ikke gjort.

Hensikten med dette arbeidet er derfor å i detalj kartlegge salget av disse legemidlene til eldre pasienter og undersøke eldre pasienters compliance med hensyn på uttak av legemiddel under en tiårsperiode, samt forsøke å dra konklusjoner om hvordan salg og compliance kan tenkes å ha påvirket resultatene av terapien.

### **3. METODE**

#### **3.1. Apoteksystemet i Sverige**

Apoteket AB er et statlig eid aksjeselskap med enerett på detaljhandel av legemidler i Sverige. Dette gjelder både reseptbelagte og reseptfrie legemidler. Legemiddelforsyningen skal gjennomføres til minste mulige kostnad. Det finnes i dag nesten 900 apotek i Sverige, hvor ca halvparten av de ansatte er farmasøyter. Farmasøytene har enten en Reseptar utdannelse (3 år) eller Apoteker utdannelse (5 år) fra universitetet (102, 103).

Det statlige refusjonssystemet for legemidler i Sverige er et trinnsystem hvor man til sammen betaler maksimalt SEK 1800 per år for reseptbelagte legemidler. Ett år regnes fra den datoen en pasient første gang kjøper et legemiddel på resept og 12 måneder fremover. Pasienten betaler hele summen for legemidlene opp til SEK 900, kostnaden for pasienten blir deretter gradvis redusert til maksimalsummen på SEK 1800 er nådd. Den resterende tiden av 12 måneders perioden får pasienten et "frikort" som betyr at reseptbelagte legemidler dekkes fullt av refusjonssystemet. Refusjonssystemet inkluderer nesten alle typer av legemiddel, unntakene er for eksempel midler mot erektil dysfunksjon og midler mot fedme (104).

I Sverige er resepter gyldige i ett år fra datoen resepten ble skrevet ut. Resepten kan ha kun ett uttak av legemidlet eller flere (reitererte resepter). Ved langtidsmedisinering er oftest reseptene skrevet ut for ett års behandling. I følge refusjonssystemet kan man kjøpe legemidler for tre måneders forbruk av gangen og man kan gjøre det neste kjøpet når 2/3 av denne tiden har passert.

Svensk legemiddelsstatistikk består per i dag kun av informasjon om volum og kostnader ved salg av legemidler. Disse opplysningene finnes for begge kjønnene og i forskjellige aldersgrupper, for alle legemidler og i alle deler av landet. Men i løpet av 2005 er det planlagt å etablere et nasjonalt individbasert legemiddelregister også i Sverige.

Siden 1970 har det likevel eksistert et individbasert legemiddelregister i Jämtland län, der det har pågått en elektronisk registrering av legemidler som leveres ut på resept til ca 13 % (17 000) av Jämtlands befolkning. Uttakene må ha skjedd på et apotek i Jämtland for å registreres i registeret. Personer som er født den 6, 11, 15 og 25 hver måned blir spurt om de vil inngå i dette registeret. Deltagelsen er frivillig (105, 106).

Det finnes totalt 21 län i Sverige som tilsvarer Norges 19 fylker (107). Jämtland län, som ligger i midten av Sverige, utgjør 12 % av Sveriges totale areal og består i stor grad av skog-



og fjellområder (108). Omlag 1.5 % (ca 128 000) av Sveriges befolkning er bosatt i länet (109). Til sammen finns det 30 vårdcentraler; som tilsvarer norske legesentre og helsehus, ett sykehus og 23 apotek (108).

### **3.2. Salg av legemidler ved obstruktiv lungesykdom**

Fra Apoteket AB sin database X-plain ble volumet av midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3) som ble kjøpt av individer 45 år og eldre året 2003 i Sverige hentet ut. Videre ble det totale salgsvolumet av selektive beta-2-reseptoragonister (RO3AC) og glukokortikoider (RO3BA) i perioden 1980-2002 i Sverige hentet ut fra Apoteket AB sin database ACS (forgjengeren til X-plain).

For klassifisering og definering av de ulike legemiddelgruppene benyttes ATC-klassifikasjonssystemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) som er anbefalt benyttet av WHO (World Health Organization) og benyttes i den norske Felleskatalogen og den svenske Fass.

Nivået på legemiddelsalg kan angis som volum eller kostnad. I dette arbeidet ønsker man å relatere legemiddelsalget til terapi og nivået er derfor angitt som volum. Legemiddelvolumet er angitt som definerte døgndoser (DDD) per tusen innbygger og dag (TIND) (110).

Volumet er bestemt dels for hele gruppen midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3) og dels for dennes undergrupper på nivå 4 i ATC-systemet. Informasjonen fra databasene ble behandlet i regnearkprogrammet Microsoft Excel 97.

### **3.3. Metode for å studere compliance**

Jämtlandsstudien kan brukes til å studere hvordan pasienter tar ut legemiddel på resept fra apotek og dette kan brukes som et indirekte mål på compliance (se nedenfor).

I denne oppgaven ble det brukt data fra Jämtlandsstudien for tiårsperioden 1994 – 2003.

Dataene omfattet alle uttak av legemidler gjort av individer som er 60 år og eldre ved det siste uttaket i denne perioden.

Materialet fra dataregisteret ble overført til og behandlet i regnearkprogrammet Microsoft Excel 97.

For hvert legemiddeluttak fantes følgende data: kryptert personnummer, kjønn, alderen til individet på uttakstidspunktet, datoen for uttaket, legemidlets ATC-kode, legemidlets produktnavn og styrke, mengden legemiddel, doseringen – som er kodet, og kryptert identitetsnummer for hver lege.

Det registreres ikke hvilken indikasjon legemidlet er forskrevet for.

For klassifisering og definering av de ulike legemiddelgruppene benyttes ATC-klassifikasjonssystemet (se tidligere beskrivning).

Studien ble begrenset til uttaks compliance til kombinasjonspreparater (RO3AK), glukokortikoider (RO3BA) og antikolinergika (RO3BB). Legemidler i ATC-gruppen RO3AK og RO3B ble derfor først separert fra resten av materialet. Grunnen til at kun RO3AK ble valgt fremfor hele RO3A, er at korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister ofte har ”ved behovs” dosering. For å kunne beregne uttaks compliance må uttaket ha fast dosering og det må være minst to registrerte uttak per legemiddel og individ.

Filen ble deretter sortert på følgende måte: for ett individs uttak av et gitt legemiddel, ble det lengste intervallet med påfølgende uttak hvor legemidlet hadde fast dosering valgt. De resterende uttak av det gitte legemidlet ble ikke analysert.

Det ble ikke tatt hensyn til endringer i styrken på legemidlet, da dette ikke er relevant i beregningen av uttaks compliance.

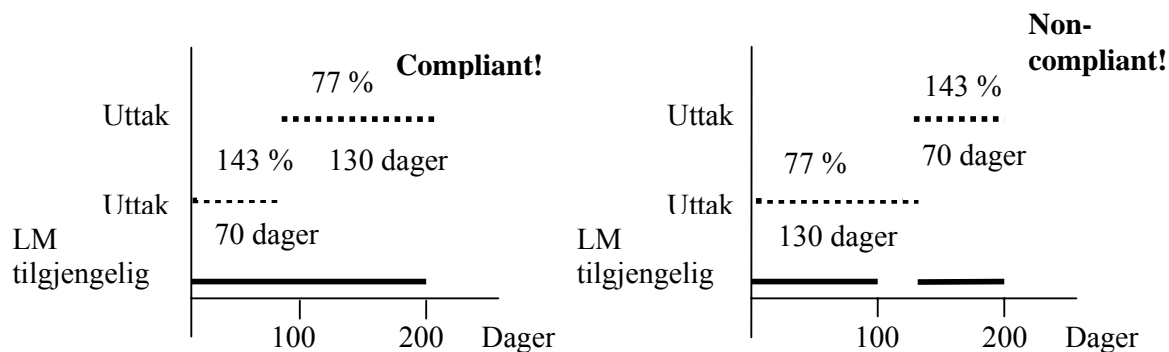
Akseptabel uttaks compliance ble definert (9, 10) som at individet hentet ut legemiddel som tilsvarer ordinasjonstiden  $\pm 20\%$ :

$$\text{Uttaks compliance} = \frac{\text{Antallet ordinasjonsdager} \times 100}{\text{Dager mellom hvert uttak}} = 80\text{-}120\%$$

Eksempel:  $\frac{\text{Ordinert legemiddel for 100 dager} \times 100}{125 \text{ dager mellom uttakene}} = 80\%$

Individer som har uttaks compliance mindre enn 80 % er underuttakere og individer som har uttaks compliance over 120 % er overuttakere.

Alle uttak per individ og legemiddel ble behandlet for seg, og en helhetsbedømmelse ble gjort på bakgrunn av alle uttakene for det gitte legemidlet for å gi et så sant bilde av individets legemiddelbruk som overhodet mulig.



FIGUR 3. Bedømmelse av compliance via flere reseptuttak. Ordinasjonen gjelder for 100 dager. Det første individet er compliant, dvs. har legemiddel tilgjengelig under hele perioden, mens det andre er non-compliant og har ikke legemiddel tilgjengelig under 30 dager i midten av perioden.

..... kjøp på resept, — legemiddel tilgjengelig.

For å beregne uttaks compliance totalt per legemiddel og individ ble det tatt hensyn til følgende:

- Hvor mange uttak det var pr legemiddel
- Om de første uttakene var under 80 % ville individet aldri kunne ”ta igjen” de tapte dagene uten legemiddel
- Om de første uttakene var over 120 % kan dette ”jevne ut” et senere underforbruk

Følgende typer av uttaks compliance ble bestemt:

- Uttaks compliance totalt under perioden 1994-2003
- Uttaks compliance for respektive kjønn
- Uttaks compliance for ulike aldersgrupper
- Uttaks compliance for ulike ATC-kode grupper
- Uttaks compliance for de enkelte legemidlene

For de individene som var underuttakere, og som hentet ut legemiddel med tre måneders ordinasjons intervaller, ble det gjennomført en mer detaljert analyse av deres uttaks atferd i løpet av tiårsperioden

Det ble benyttet t-test med signifikans  $p < 0.05$  for å analysere forskjellen i uttaks compliance mellom kvinner og menn, mellom de ulike ATC-kode gruppene og mellom legemidlene innenfor en ATC-kode gruppe. Det ble i tillegg benyttet z-test med signifikans  $p < 0.05$  for å analysere forskjellen i underuttak og overuttak mellom kvinner og menn, og forskjellen i overuttak mellom ATC-kode gruppene.

**Bemerkning:** Ett individ kan anvende to eller flere legemidler med ulike virkestoff mot sin astma/KOLS og dermed ha ulik compliance til disse legemidlene. Det er f. eks sannsynlig å anta at et individ kan ha ulik compliance til inhalasjonssteroider sammenlignet med de andre inhalasjonspreparatene. I denne studien anses det derfor ikke riktig å slå sammen compliance for ulike virkestoff til en gjennomsnittlig compliance for individet. Ett individ vil dermed kunne opptre flere ganger og representerer i hvert enkelt tilfelle det gitte virkestoffet i resultatene.

## **4. RESULTATER**

### **4.1. Salg av legemidler ved obstruktiv lungesykdom - Resultater og diskusjon**

Tradisjonelt har symptomatisk lindring av bronkospasmer med korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister vært ledende behandling ved astma. Ikke før på tidlig 1990-tallet ble inflammasjon anerkjent som den dominerende årsaken til reversibel luftveisobstruksjon og hyperreaktivitet i luftveiene. Som et resultat av dette er behandlingen endret til tidlig bruk av anti-inflammatorisk forebyggende behandling med fortrinnsvis inhalasjonssteroider.

Korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister er nå foretrukket som ”ved behovs” medisin. Når det gjelder KOLS er den symptomatiske bronkodilaterende behandlingen med beta-2-reseptoragonister og/eller antikolinergika ledende behandling. Inhalasjonssteroider prøves individuelt for mulig effekt.

X-plain og ACS data er ikke koblet til diagnose, dermed er det ikke mulig å skille hvilke av legemidlene som er forskrevet til astmatikere og hvilke som er forskrevet til KOLS -pasienter. Man kan likevel anta at legemidler som tilhører ATC-nr RO3 er forskrevet til pasienter som har astma, KOLS eller begge sykdommene, da det er lite trolig at RO3-legemidler ordineres ved andre sykdommer.

#### **4.1.1. Legemiddelstatistikk – tolkningsmuligheter av tilgjengelige data**

Hvor mange legemidler som er solgt i landet under en gitt periode er lett tilgjengelige informasjonen som kan brukes til å anslå legemiddelforbruket. Men disse dataene avhenger av flere påfølgende faktorer i den prosessen det er å søke, kjøpe og anvende legemidler. Man kan estimere legemiddelforbruket om man tar disse forutsetningene med i beregningen (111).

Et helsevesen som betaler, i hvert fall deler av legemidlene som selges, vil være interessert i å få eksakt informasjon om legemiddelsalget. Samling av disse dataene skjer naturlig nok oftest fra apotek. Styrken til slike salgs-databaser fra apotek er at dataene representerer en objektiv kilde for estimering av legemiddelforbruk. Svakheter med databaser fra apotek kan være unnløstelse av OTC (over the counter = reseptfrie legemidler) legemidler, unnløstelse av institusjonspasienter, og at det ikke finnes informasjon om diagnose.

Salgsdata er likevel ikke det samme som forbruksdata. Man skulle tro at alle de som kjøper et legemiddel ved obstruktiv lungesykdom har enten astma, KOLS eller begge indikasjonene og at de derfor bruker disse legemidlene. Men man kan ikke vite om de faktisk gjør det.

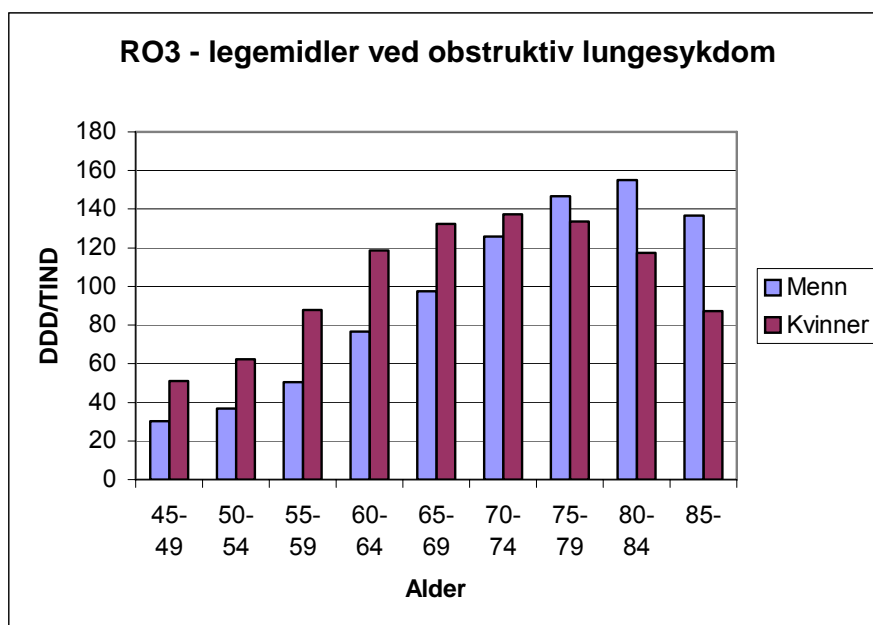
Man vet heller ikke om alle som har astma eller KOLS bruker et legemiddel ved obstruktiv lungesykdom. Pasienter oppsøker ikke alltid helsehjelp, dette er ikke nødvendigvis riktig, og

behandlingen passer ikke alltid til hva pasienten ønsket. I en svensk studie så man at ca 20 % av forskrevde resepter på astmalegemiddel aldri ble hentet ut (112). Dette kan tyde på at for mye legemiddel er forskrevet, men det er også mulig at pasientene bruker for lite legemiddel. For disse pasientene kan dette føre til terapisivikt, hvis man går ut i fra at legen skrev resepten for at pasienten skulle benytte den. Forholdet mellom sykdom og legemiddelforbruk er derfor ikke enkelt.

#### 4.1.2. Legemiddelsalg ved obstruktiv lungesykdom – RO3

Figur 4 viser det totale salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom (RO3) i Sverige under 2003 angitt som DDD/TIND. De to godkjente indikasjonene til denne legemiddelgruppen er astma og KOLS.

Ettersom denne oppgaven først og fremst handler om eldre pasienters forbruk av legemidler ved obstruktiv lungesykdom er resultatene gitt i 5-årsintervaller fra 45 til 85 år og oppover, kvinner og menn separat.



FIGUR 4: Legemidler ved obstruktiv lungesykdom (RO3). Legemiddelvolumet for pasienter 70-80 år er 2-5 ganger høyere enn for pasienter 45-49 år. Salget til kvinner dominerer i aldersgruppene 45-74 år, mens i de eldste aldersgruppene dominerer salget til menn. I alderen 65-84 år når salget et relativt jevnt nivå for begge kjønn, der mellom 10 % og 15 % av befolkningen statistisk sett kjøper tilsvarende en døgndose RO3 per dag.

Som nevnt er astmaprevalensen i Sverige i gjennomsnitt 8 %; den er størst hos unge voksne, 6-7 % hos middelaldrende og øker igjen hos de eldre (19). Når det gjelder prevalensen av KOLS i Sverige fant man som nevnt at prevalensen lå mellom 8 og 14 % avhengig av hvilken definisjon av sykdommen man velger (34). Bruk av data fra legemiddelsalg har sjelden blitt brukt som indikator på sykdomsprevalens. Den mest frekvente årsaken er vanskeligheten med å koble en sykdom til et spesifikt legemiddel. Sannsynligvis er salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom i et land relatert til prevalensen av astma og KOLS i dette landet, men hvor godt salget speiler prevalensen er ukjent. Man skulle tro at økt salg kommer av en tilsvarende økt prevalens. Men økt salg kan også bety økt sykkelighet blant de som allerede er syke.

I følge figur 4 øker salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom med økende alder; legemiddelvolumet for pasienter 70-80 år er 2-5 ganger høyere enn for pasienter 45-49 år. Statistisk sett kjøper ca 3 % menn i aldersgruppen 45-49 år tilsvarende en døgndose RO3 per dag i Sverige. Tilsvarende tall for kvinner i denne aldersgruppen er ca 5 %. For aldersgruppen 55-59 år er tilsvarende tall for menn ca 5 % og for kvinner ca 9 %. Salget øker videre for begge kjønn til det når et relativt jevnt nivå i alderen 65-84 år, der mellom 10 og 15 % av befolkningen statistisk sett kjøper tilsvarende en døgndose RO3 per dag. Skal man sammenligne med prevalensdataene ser man at salget i følge figur 4 likeså prevalensen øker fra de middelaldrende til de eldre. Som nevnt fant man nylig at for eldre over 70 år var prevalensen ved obstruktiv lungesykdom i underkant av 11 % i Norge (22). Dette tallet er lavere enn av hva salgsdataene i figur 4 hentyder.

Salget til kvinner dominerer i aldersgruppene 45-74 år, mens i de eldste aldersgruppene dominerer salget til menn.

Salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom reduseres etter hvert for de aller eldste. Dette kommer nødvendigvis ikke av at de bruker mindre legemidler, men kan være et resultat av at denne aldersgruppen ikke får sine legemidler ved obstruktiv lungesykdom direkte fra apotek, men via aldershjem eller sykehus.

RO3BC – natriumkromoglikat, RO3C – adrenergika, midler til systemisk bruk, RO3DA – teofyllin og RO3DC – leukotrienreseptorantagonister analyseres ikke videre ettersom de utgjør en så liten del av totalen (RO3).

#### **4.1.3. Volum av RO3-legemiddel for kvinner og menn**

Tabell 1 er en utvidet analyse av data fra figur 4 og den viser forholdet mellom kvinner og menns kjøp av midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3).

Frem til og med aldersgruppen 55-59 år er forholdet mellom kvinner og menn nesten det samme for alle legemiddelgruppene; ca 60/40. Dette betyr ikke at kvinner har mer astma/KOLS enn menn, men kanskje at de er bedre behandlet eller mer compliant.

Antikolinergika (RO3BB) for aldersgruppen 45-49 år avviker noe fra resten, men volumet av antikolinergika i denne aldersgruppen er så mye mindre enn volumet i samme aldersgruppe for de andre legemiddelgruppene at forskjellen kan være tilfeldig.

Det går et tydelig skille mellom aldersgruppene 70-74 år og 75-79 år. Før 75 års alderen kjøper kvinner flere legemidler ved obstruktiv lungesykdom enn menn og etter 75 års alderen er det omvendt.

I de lavere aldersgruppene bør astma være hovedsykdommen. Mens i de høyere aldersgruppene er antakelig andelen av KOLS større, særlig blant menn. En grunn til at det går et skille ved 75 års alderen kan dermed være at disse mennene har vært røykere og har utviklet KOLS. Dette er særlig tydelig for antikolinergika, der salget av disse legemidlene til menn er dobbelt så høyt som til kvinner hos de eldste.

Oppdagelsen at menn kjøper mer kombinasjonspreparater og glukokortikoider enn kvinner etter 75 års alderen er uventet. De første skal primært ikke benyttes ved KOLS, og glukokortikoidene har erfaringsmessig mindre nytte. En tolkning kan være at KOLS feilaktig diagnostiseres og behandles som astma, eller at leger bevist forskriver disse legemidler ved KOLS fordi det ikke finnes bedre alternativ. En studie der man har diagnose ved hver ekspedisjon ville mest sannsynlig gitt svar på noen av disse spørsmålene.



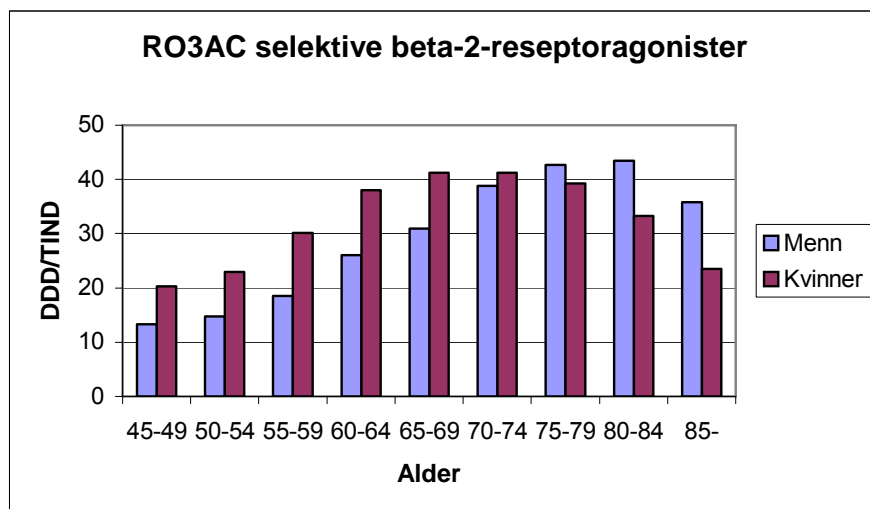
*TABELL 1: Forholdet mellom kvinner (K) og menns (M) kjøp av legemidler ved obstruktiv lungesykdom i Sverige i 2003. Det går et tydelig skille mellom aldersgruppene 70-74 år og 75-79 år. Før 75 års alderen kjøper kvinner flere legemidler ved obstruktiv lungesykdom enn menn og etter 75 års alderen er det omvendt.*

Aldersgruppe	Midler ved obstruktiv lungesykdom (RO3)	Selektive beta-2-reseptor agonister (RO3AC)	Kombinasjonspreparater (RO3AK)	Glukokortikoider (RO3BA)	Antikolinergika (RO3BB)
	K/M i % <sup>1</sup>	K/M i % <sup>1</sup>	K/M i % <sup>1</sup>	K/M i % <sup>1</sup>	K/M i % <sup>1</sup>
45-49 år	63 / 37	60 / 40	62 / 38	64 / 36	72 / 28
50-54 år	63 / 37	61 / 39	63 / 37	63 / 37	67 / 33
55-59 år	63 / 37	62 / 38	64 / 36	63 / 37	66 / 34
60-64 år	61 / 39	59 / 41	62 / 38	60 / 40	62 / 38
65-69 år	58 / 42	57 / 43	59 / 41	58 / 42	57 / 43
70-74 år	52 / 48	52 / 48	54 / 46	54 / 46	50 / 50
75-79 år	48 / 52	48 / 52	50 / 50	50 / 50	44 / 56
80-84 år	43 / 57	43 / 57	47 / 53	46 / 54	38 / 62
≥85 år	39 / 61	40 / 60	41 / 59	41 / 59	34 / 66

<sup>1</sup> K=Kvinne, M=Mann. Forholdet er beregnet på følgende måte:  
volum solgt til kvinne eller mann / (totalt volum) x 100 %

#### **4.1.4. Salg av adrenergika til inhalasjon - RO3A**

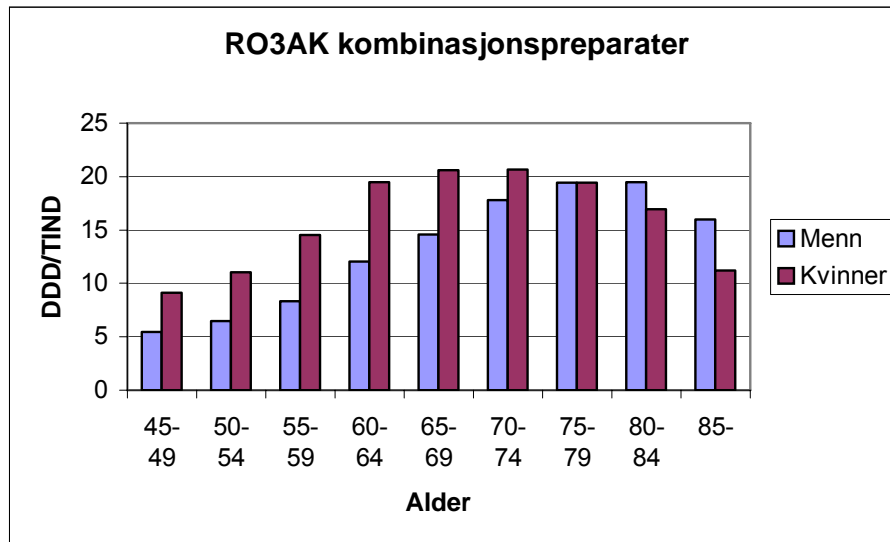
Gruppen RO3A omfatter både selektive beta-2-reseptoragonister (RO3AC) (figur 5) og kombinasjonspreparatene (RO3AK) som inneholder langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister og glukokortikoider (figur 6).



FIGUR 5. Salget av selektive beta-2-reseptoragonister (RO3AC), i Sverige under 2003 angitt som DDD/TIND for hvert av kjønnene i avgrensede aldersgrupper. Volumet av legemiddel for aldersgruppen 70-80 år er mer enn 2 ganger høyere en for aldersgruppen 45-49 år. Salget til kvinner dominerer i de lave aldersgruppene og salget til menn dominerer i de høyere aldersgruppene.

Gruppen RO3AC omfatter både de langtidsvirkende og de korttidsvirkende beta-2-reseptoragonistene. De langtidsvirkende beta-2-reseptoragonistene er ”vedlikeholdsbehandling” og anbefales ikke som monoterapi ved astma, de korttidsvirkende beta-2-reseptoragonistene er kun ”ved behovs” medisin. Begge er likevel bronkodilatorer og i den sammenheng forskjellige fra glukokortikoider som er antiinflammatoriske. RO3AC betegnes derfor som ”ved behovs” medisin for den videre argumentasjonens skyld.

Volumet av legemiddel for aldersgruppen 70-80 år er mer enn 2 ganger høyere en for aldersgruppen 45-49 år. Den relative økningen i salget hos menn i de høyere aldersgruppene (figur 5) kan antyde at ”ved behovs” medisin ofte forskrives til pasienter med KOLS på tross av at antikolinergika er vist å ha bedre effekt hos gamle. Mens den egentlige årsaken kan være at KOLS ofte diagnostiseres og behandles som astma.



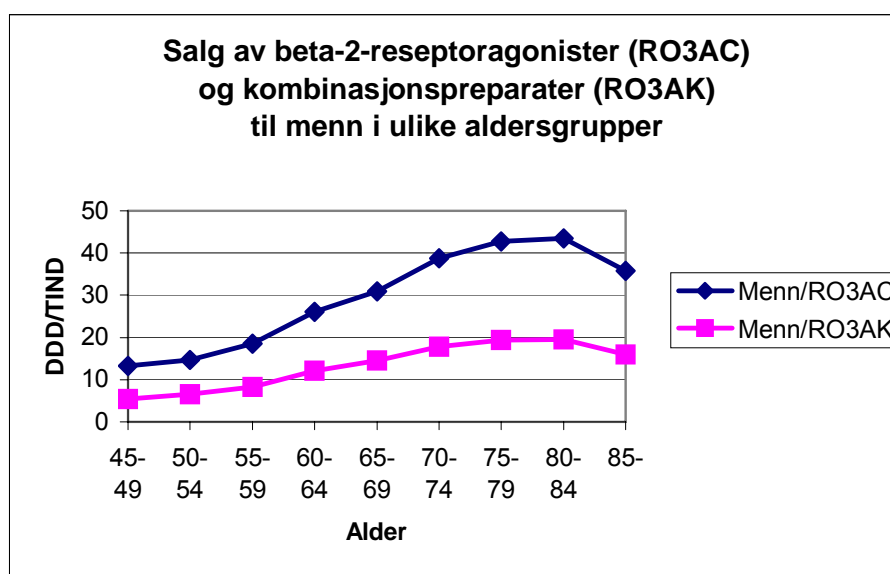
FIGUR 6. Salget av kombinasjonspreparater (RO3AK), i Sverige under 2003 angitt som DDD/TIND for hvert av kjønnene i avgrensede aldersgrupper. Volumet av disse legemidlene er stort sett halvparten av volumet av beta-2-reseptoragonistene (RO3AC, fig. 5). Aldersgruppen 70-80 år har mer enn 2 ganger høyere legemiddelvolum enn aldersgruppen 45-49 år. Salget til kvinner dominerer helt frem til de eldste aldersgruppene hvor salget til mennene dominerer.

RO3AK-legemidler som inneholder et glukokortikoid i tillegg til en langtidsvirkende beta-2-reseptoragonist er *forebyggende* medisin og kalles kombinasjonspreparater. Aldersgruppen 70-80 år har mer enn 2 ganger høyere legemiddelvolum enn aldersgruppen 45-49 år (figur 6). Salget av kombinasjonspreparater til kvinner er stort sett dobbelt så stort som for menn frem til 70 års alderen. Man kan bare spekulere i årsakene til dette. Om behandlingstrappen følges ved forskrivning, skulle dette antyde at flere kvinner enn menn under 70 år blir plassert på trinn 2 eller 3, kombinert med at flere menn enn kvinner har utilstrekkelig behandlet astma.

Sammenligner man de to figurene (5 og 6) ser man først og fremst at volumet av kombinasjonspreparatene er omtrent halvparten av beta-2-reseptoragonistene. En grunn til dette kan være at kombinasjonsbehandling primært ikke er anbefalt ved KOLS. Om leger følger denne anbefalingen burde figur 6 dermed i all hovedsak vise salget av legemidler ved astma.

En annen forskjell på de to kurvene er at salget av kombinasjonspreparater til menn over 75 år ikke stiger like mye som ”ved behovs” medisin. Dette er forventet når man forutsetter at kombinasjonspreparater primært ikke skal benyttes ved KOLS.

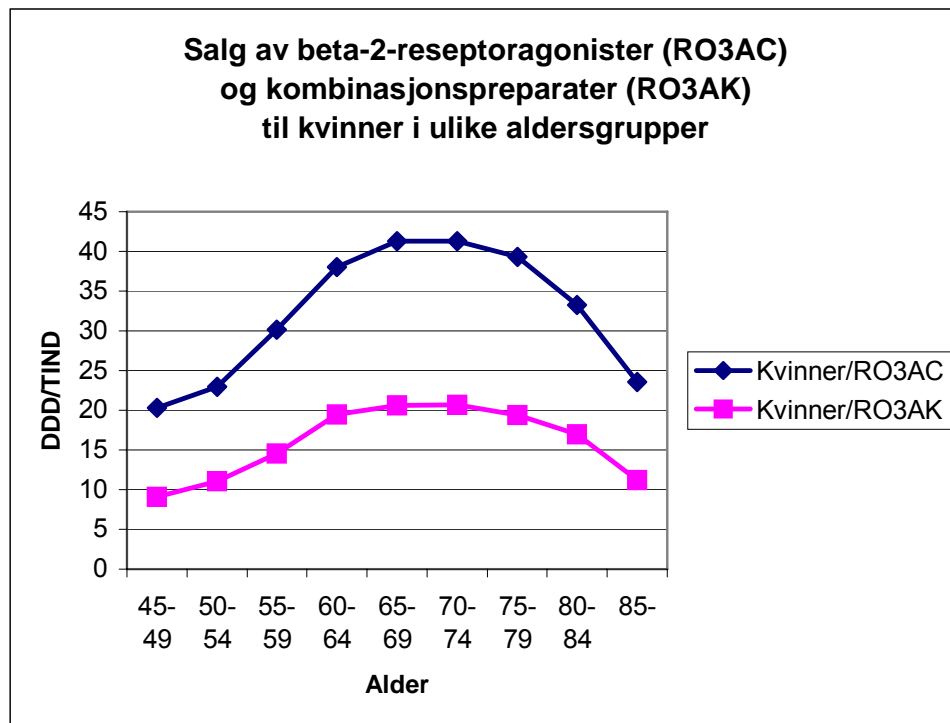
Om man tegner en kurve gjennom toppene til stolpene i figur 5 og figur 6 så får man figur 7. Formen på de to kurvene for mennene er veldig like, med RO3AC på omtrent doble volumet av RO3AK. Om man gjør på samme måten for kvinner i figur 5 og 6 får man figur 8. Også her har de to kurvene samme form, med RO3AC på doble volumet av RO3AK.



*FIGUR 7. Sammenligning av salgskurvene for beta-2-reseptoragonister og kombinasjonspreparater til menn. Kurvene har en slak økning i salg opp mot de høyeste aldersgruppene hvor menn kjøper mest av disse legemidlene.*

Salgskurvene for beta-2-reseptoragonister (RO3AC) og kombinasjonspreparater (RO3AK) til menn har begge en slak økning i salget frem til de høyeste aldersgruppene, hvor menn kjøper mest av disse legemidlene.

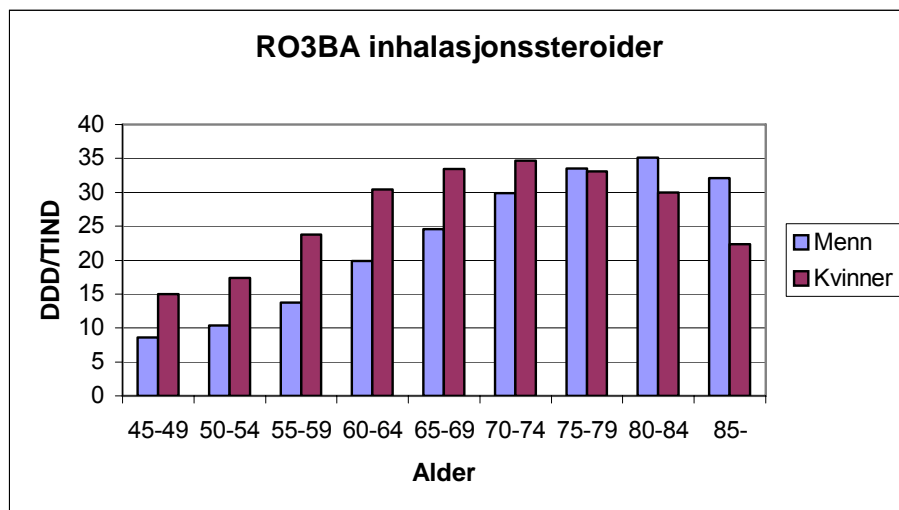
Menn kjøper mest beta-2-reseptoragonister og kombinasjonspreparater i aldersgruppen 80-84 år. Reduksjonen for pasientene over 85 år kan komme av at mange av disse pasientene er på institusjon, og at deres legemiddel dermed ikke fanges opp av statistikken.



*FIGUR 8. Sammenligning av salgskurvene for beta-2-reseptoragonister og kombinasjonspreparater til kvinner. Kurvene er betydelig mindre skjevfordelt enn kurvene for menn (figur 7). Kvinner kjøper mer av begge disse legemiddelgruppene i yngre år enn mennene.*

Kurvene er betydelig mindre skjevfordelt enn kurvene for menn, de har en stigning, ett platå og en tilsvarende reduksjon igjen. Kvinnenes kurve er brattere frem til toppen enn mennenes; de kjøper dermed mer legemidler i yngre år enn mennene. Det høyeste salget av beta-2-reseptoragonister og kombinasjonspreparater til kvinner skjer i aldersgruppen 65-74 år. Reduksjonen i de høyere aldersgruppene kan ha samme årsak som hos menn, her tilkommer også at færre kvinner enn menn i denne alderen har vært røykere.

#### 4.1.5. Salg av glukokortikoider -RO3BA



FIGUR 9. Salget av glukokortikoider (RO3BA) i Sverige under 2003 angitt som DDD/TIND for hvert av kjønnene i avgrensede aldersgrupper. Volumene av glukokortikoider for aldersgruppen 70-80 år er ca 3 ganger høyere enn for aldersgruppen 45-49 år. Salget av inhalasjonssteroider er relativt konstant fra 65 års alderen. Kvinner kjøper mest i aldersgruppen 70-74 år og menn i aldersgruppen 80-84 år.

Volumene av glukokortikoider for aldersgruppen 70-80 år er ca 3 ganger høyere enn for aldersgruppen 45-49 år (figur 9). Salget av inhalasjonssteroider er relativt konstant fra 65 års alderen. Kvinner har sin topp ved 70-74 års alderen, mens menn kjøper mest ved 80-84 års alderen. Kvinner og menn kjøper omtrent like mye ved disse toppene.

Inhalasjonssteroider blir satt inn på trinn 2 i behandlingstrappen ved astma. I figur 9 ser man at helt frem til 75 års alderen kjøper kvinner mer inhalasjonssteroider enn menn. Dette kan bety at kvinner har en alvorligere astma enn menn, eller at kvinner er flinkere til å følge behandlingstrappen.

#### 4.1.6. Forebyggende medisin kontra ”ved behovs” medisin ved astma i Sverige 2003

Verdiene til glukokortikoidene (RO3BA; figur 9) er generelt lavere enn verdiene til ”ved behovs” medisin (RO3AC; figur 5) med henholdsvis maks DDD/TIND på ca 35 og noe under 45. Dette stemmer med antagelsene om at det benyttes mer ”ved behovs” medisin enn forebyggende medisin ved astma. Da er ikke kombinasjonspreparatene (RO3AK) iberegnet.

Kvoten for menn og kvinners innkjøp av inhalasjonssteroider og selektive beta-2-reseptoragonister øker med alderen (tabell 2). Det vil si at deres innkjøp av *forebyggende* medisin i forhold til ”ved behovs” medisin øker med alderen.

Her kan man bare spekulere i ulike årsaker til denne trenden. Som for eksempel at astmaen blir alvorligere jo eldre man blir og man må derfor opp på et høyere trinn i behandlingstrappen. En annen årsak kan være at jo eldre man blir jo bedre følger man legens instruksjoner om å anvende inhalasjonssteroider. Kanskje fordi man ikke lenger er redd for mulige bivirkninger.

Tallene for kvinner er generelt høyere enn for menn, som betyr at kvinner kjøper mer *forebyggende* medisin i forhold til ”ved behovs” medisin enn menn. Kvinnens *forebyggende* : ”ved behovs” medisin kvote ligger over 0,8 fra 60 års alderen, mens menn blir 80 år før de når samme kvote. Forskjellene er likevel små.

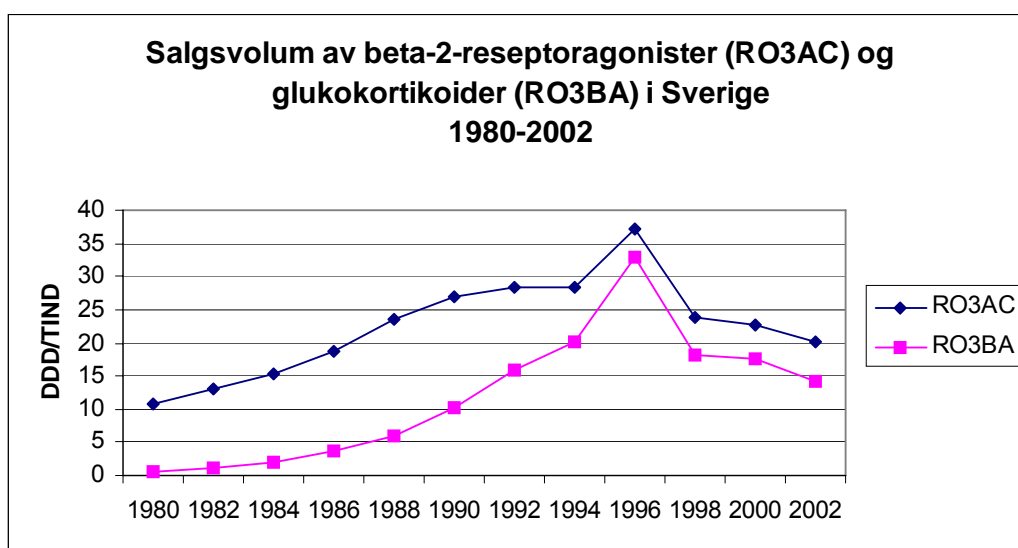
*TABELL 2: Forholdet mellom salget av glukokortikoider (RO3BA) og beta-2-reseptoragonister (RO3AC) til kvinner og menn i Sverige 2003. Kvoten for menn og kvinners innkjøp av inhalasjonssteroider og selektive beta-2-reseptoragonister øker med alderen. Det vil si at deres innkjøp av forebyggende medisin i forhold til ”ved behovs” medisin øker med alderen.*

<b>Aldersgruppe</b>	<b>Menn RO3BA/RO3AC</b>	<b>Kvinner RO3BA/RO3AC</b>
45-49 år	0,65	0,74
50-54 år	0,71	0,76
55-59 år	0,75	0,79
60-64 år	0,76	0,80
65-69 år	0,79	0,81
70-74 år	0,77	0,84
75-79 år	0,79	0,84
80-84 år	0,81	0,90
≥85 år	0,90	0,95

#### 4.1.7. Forebyggende medisin kontra ”ved behovs” medisin ved astma i Sverige 1980-2002

Figur 10 gir et bilde av hvordan salget av forebyggende – glukokortikoider (RO3BA) og ”ved behovs” medisin – beta-2-reseptoragonister (RO3AC) har endret seg med hensyn på volum og i forhold til hverandre fra 1980 og frem til og med 2002.

Disse tallene omfatter alle aldersgrupper, kvinner og menn.



FIGUR 10. Salgsvolumet av beta-2-reseptoragonister (RO3AC) og glukokortikoider (RO3BA) i Sverige fra og med 1980 til og med 2002 angitt som DDD/TIND. De to kurvene krysser aldri hverandre, det vil si at det på intet tidspunkt fra 1980 til og med 2002 selges mer forebyggende (glukokortikoider) enn ”ved behovs” (beta-2-reseptoragonister) medisin i Sverige. Den tilfeldige økningen i 1996 kommer av ”hamstring” som følge av endringer i refusjonssystemet i Sverige det påfølgende året.

Det man først legger merke til er avviket i den jevne kurven ved år 1996. Dette avviket har sannsynligvis å gjøre med at Sveriges refusjonsregler for legemidler ble endret i 1997.

Endringen fikk negative følger for pasientene økonomisk, noe som førte til at pasientene hamstret legemidler i 1996 under det gamle mer gunstige refusjonssystemet (113).

Begge kurvene har en jevn stigning fra 1980 til 1994, mens fra 1998 synker kurvene. Det kan være flere årsaker til at trenden snur etter 1998: pasientene kjøper mindre legemidler da refusjonssystemet etter 1996 er mindre gunstig, eller andre/nye legemidler benyttes i stedet. Begge disse faktorer kan sammen påvirke, men det siste alternativet er mest sannsynlig i og



med at kombinasjonspreparatene kom på det svenske markedet i løpet av denne perioden. At mange pasienter gikk over til disse preparatene førte dermed til at salget av individuelle produkter av inhalasjonssteroider og langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister ble redusert. Samtidig kan man tenke seg at pasientene som følge av forenklet administrering fikk bedre astma kontroll og dermed mindre behov for korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister ved akutte anfall.

Det må også tas i betraktning at året etter refusjonsendringen (1997) hadde pasientene ikke like stort behov for legemidler siden de allerede hadde et lager fra året før.

Regner man ut *forebyggende* : ”ved behovs” medisin kvoten i Sverige for hvert av årene i figur 10 (se tabell 3 under) ser man at den ligger under 0,3 helt frem til og med 1988. Deretter stiger den og når 0,77 som sin høyeste verdi i 2000 (da er ikke 1996 iberegnet).

*TABELL 3. Forholdet mellom forebyggende medisin -RO3BA og ”ved behovs” medisin - RO3AC i % for Sverige år 1980-2002. Økningen i bruk av forebyggende behandling (glukokortikoider – RO3BA) og en reduksjon i ”ved behovs” medisin (beta-2-reseptoragonister – RO3AC) er i tråd med gjeldende retningslinjer.*

År	Kvoten mellom volumene RO3BA og RO3AC <sup>1</sup>
1980	0,06
1982	0,08
1984	0,12
1986	0,19
1988	0,25
1990	0,38
1992	0,56
1994	0,71
1996	0,89
1998	0,76
2000	0,77
2002	0,70

<sup>1</sup> Verdiene er hentet fra figur 10

Beregnet på følgende måte:  $\frac{RO3BA (DDD/TIND)}{RO3AC (DDD/TIND)}$

I 1978 ble det forskrevet like mye forebyggende (inhalasjonssteroider) som ”ved behovs” medisin (beta-2-reseptoragonister) i USA (114). Innen 1983 var forebyggende : ”ved behovs” medisin kvoten nede i 0,3 og forble under 0,3 i de neste seks årene, i hovedsak på grunn av økt forskrivning av korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister. Fra 1989 begynte kvoten å øke og nådde 0,92 i 2002.

Den samme trenden er beskrevet i England, hvor forebyggende (inhalasjonssteroider): ”ved behovs” medisin (beta-2-reseptoragonister) kvoten økte fra 0,49 til 0,73 i perioden 1992-1998 (115).

Til sammenligning er kvoten 0,65 eller høyere for aldersgruppen 45 år og oppover i Sverige i 2003 (tabell 2).

Økningen i bruk av forebyggende behandling og en reduksjon i ”ved behovs” medisin er i tråd med gjeldende retningslinjer.

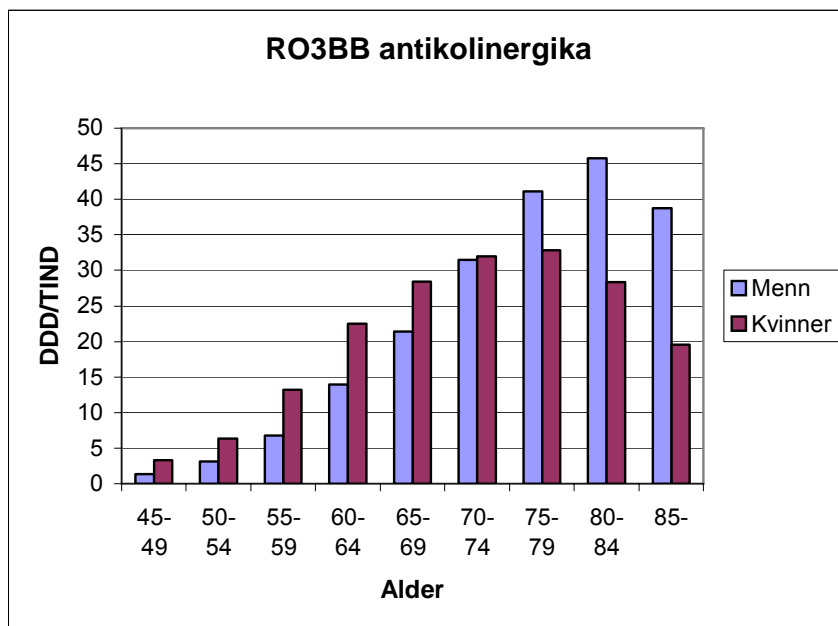
Det er stilt spørsmålstegn ved om forholdet mellom forebyggende inhalasjonssteroider og den bronkodilaterende ”ved behovs” medisinen er en god indikator på kvaliteten av forskrivningen av astmalegemidler. En engelsk studie (116) har sammenlignet informasjon fra apotekets database for ekspederte legemidler på resept med antall sykehusinnleggelses ved astma for å se om det finnes en kobling mellom forskrivning av disse astmalegemidlene og sykkelighet ved astma. Ingen signifikant korrelasjon mellom de to ble funnet.

Man så likevel en sammenheng mellom lav forebyggende : ”ved behovs” medisin kvote og høye sykehusinnleggelses-tall i fattige/ressursvake miljøer, og en sammenheng mellom lav forebyggende : ”ved behovs” medisin kvote og lave sykehusinnleggelses-tall i rike/ressurssterke miljøer. Forfatterne spekulerer i ulike årsaker til dette fenomenet.

For det første at personer som bor i rikere miljøer har mildere astma enn de som bor i fattige miljøer. Kvoten blir derfor mindre, og det er blir også færre sykehusinnleggelses. For det andre at personer med KOLS også anvender disse legemidlene. KOLS -pasienter har mindre behov for inhalasjonssteroider enn astmapasienter og kvoten blir av den grunn også mindre. Røyking er hovedårsaken til KOLS og er mer vanlig i fattige miljøer, fattige miljøer har sannsynligvis derfor en høyere andel KOLS. Dermed kan dette forklare den lave kvoten og de høye sykehusinnleggelses-tallene.

Studien konkluderer dermed med at man skal tolke slike kvoter med varsomhet. Resultater av en oppfølgingsstudie (117) styrker imidlertid teorien om at en lav kvote er assosiert med høy astma morbiditet.

#### 4.1.8. Salg av antikolinergika -RO3BB



FIGUR 11. Salget av antikolinergika (RO3BB) i Sverige under 2003 angitt som DDD/TIND for hvert av kjønnene i avgrensede aldersgrupper. Volumene av antikolinergika for kvinner i aldersgruppen 70-80 år er mer enn 10 ganger høyere enn for aldersgruppen 45-49 år. For menn er forskjellen mer enn 20 ganger. I tillegg er det et større sprang i salget mellom aldersgruppene 45-49 år og 60-64 år i forhold til de andre legemiddelgruppene.

Antikolinergika er i første rekke anbefalt ved KOLS og ved komplisert astma som ikke lar seg kontrollere av inhalasjonssteroider og/eller beta-2-reseptoragonister. Volumene av antikolinergika for kvinner i aldersgruppen 70-80 år er mer enn 10 ganger høyere enn for aldersgruppen 45-49 år. For menn er forskjellen mer enn 20 ganger.

I forhold til de andre legemiddelgruppene er det et større sprang i salget mellom aldersgruppene 45-49 år og 60-64 år. Tegner man i tillegg en kurve for menn og kvinner i figur 11 blir disse veldig ulike. Det er som nevnt tidligere et betydelig større salg av antikolinergika til menn enn kvinner fra 75 år og oppover. Dette er spesielt for disse legemidlene i forhold til de andre legemidlene i RO3-gruppen. Sammen med beta-2-reseptoragonistene har antikolinergika de høyeste volumene, særlig blant de eldste mennene. Tenker man seg at hoveddelen av salget av antikolinergika går til pasienter med KOLS er ikke disse resultatene uventet: behovet for legemidler ved KOLS melder seg først hos de litt eldre, flere menn enn kvinner har KOLS, og antikolinergika er anbefalt ved KOLS. I tillegg kan

antikolinergika med fordel benyttes av eldre pasienter med astma om de opplever at effekten av beta-2-reseptoragonistene reduseres.

#### **4.1.9. Generelt**

Man kan tenke seg i hvert fall tre mulige årsaker til den sterke økningen i salget av legemidler ved obstruktiv lungesykdom hos eldre. For det første at prevalensen av obstruktiv lungesykdom hos eldre er høyere (10-15 %) enn man har sett i tidligere studier (11 %). For det andre at eldre har en alvorligere grad av astma, noe som bekreftes i tidligere studier (2, 44). For det tredje at en stor andel KOLS pasienter forbruker et høyt volum av disse legemidlene. Kanskje er det en kombinasjon av disse årsakene.

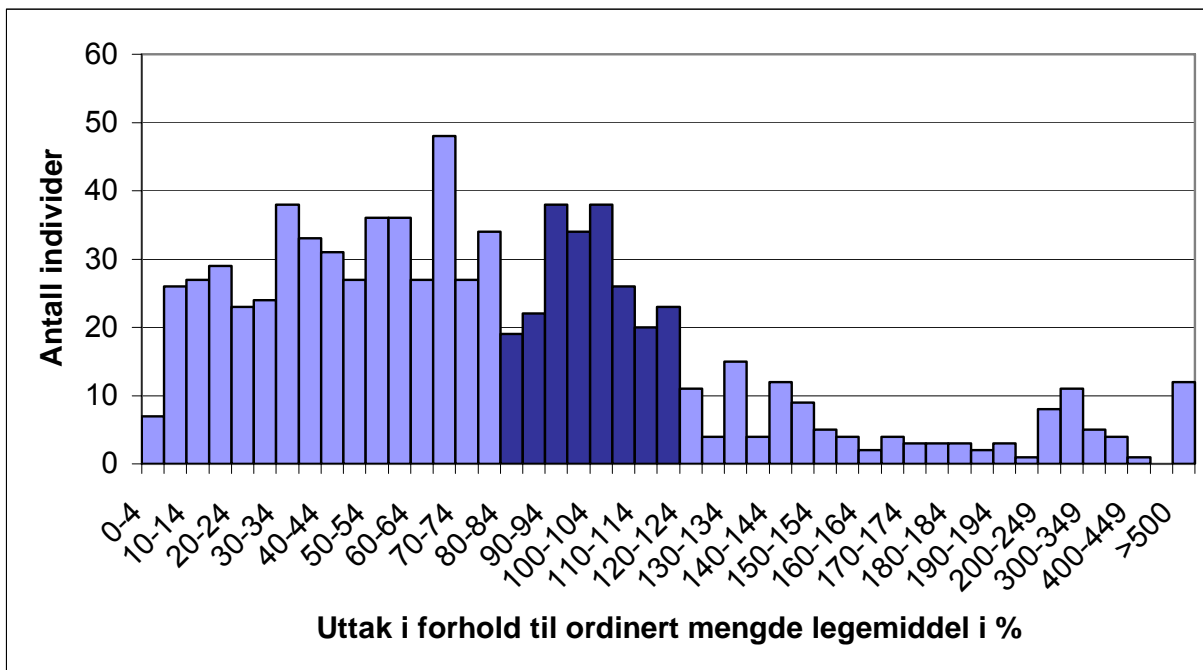
#### **4.2. Compliance**

##### **4.2.1. Uttaks compliance totalt**

I studien inngikk 612 individer som til sammen brukte 819 legemidler (antall uttak=5946). I gjennomsnitt brukte dermed hvert individ 1,3 legemidler med forskjellig virkestoff mot astma/KOLS i løpet av perioden 1994-2003. Gjennomsnittsalderen til individene var 73 år, min og maks alder henholdsvis 60 og 97 år.

Akseptabel uttaks compliance var 27 % for de studerte individene med legemiddel RO3AK og RO3B under perioden 1994-2003. Uttrykt som non-compliance var 58 % underuttakere (< 80 %) og 15 % overuttakere (>120 %).

For å se fordelingen av uttaks compliance mot antall individer totalt ble det laget en spredningskurve (figur 12).



FIGUR 12. Uttaks compliance til legemiddel mot astma/KOLS i Jämtland 1994-2003. Diagrammet viser antall individer med ulike grader av uttaks compliance: 58 % tok ut for lite av sine legemidler, 27 % fulgte ordinasjonen (mørke stolper) og 15 % tok ut for mye av sine legemidler.

Akseptabel uttaks compliance hos et individ (80 – 120 % av ordinasjonen) er fremhevet med en mørkere farge (figur 12). Diagrammet viser spredningen, både når det gjelder under- og overuttak. Flest antall individer befinner seg mellom 5 og 80 % av ordinasjonen som indikerer at disse individene er underuttakere. Underuttaket fordeler seg jevnt over dette intervallet.

#### 4.2.2. Uttaks compliance for menn respektive kvinner

Materialet besto av 325 kvinner (som opptrer til sammen 435 ganger) og 287 menn (som opptrer til sammen 384 ganger) (53:47).

Kvinner har en tendens til bedre uttaks compliance enn menn, henholdsvis 30 % og 23 %, men forskjellen er ikke statistisk signifikant ( $p > 0.05$ ). Menn har en tendens til større under (60 %)- og overuttak (17 %) enn kvinner (henholdsvis 56 % og 14 %), men heller ikke her er forskjellen statistisk signifikant ( $p > 0.05$ ). (tabell 4)

*TABELL 4. Uttaks compliance for respektive kjønn. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom kvinner og menn.*

Kjønn	Antall individer (%)	Antall som har akseptabel uttaks compliance (%)	Antall som er underuttakere (%)	Antall som er overuttakere (%)
Kvinner	435 (53)	132 (30)	242 (56)	61 (14)
Menn	384 (47)	88 (23)	231 (60)	65 (17)
Totalt	819	220 (27)	473 (58)	126 (15)

#### 4.2.3. Uttaks compliance i ulike aldersgrupper

Individene ble inndelt i aldersgrupper på 5 år. Antall individer er få i aldersgruppen 85-89 år og over 90 år (tabell 5).

Uttaks compliance varierer mellom 19 % og 32 %. Generelt kan man si at underuttaket er høyt og at overuttaket er lavt i alle aldersgrupper.

Aldersgruppen 70-74 år har det høyeste underuttaket (64 %) og individer over 90 år har det høyeste overuttaket (35 %). Disse to aldersgruppene har også laveste uttaks compliance (henholdsvis 20 % og 19 %).

*TABELL 5. Uttaks compliance relatert til ulike aldersgrupper. Generelt kan man si at underuttaket er høyt og at overuttaket er lavt i alle aldersgrupper.*

Aldersgruppe	Antall individer <sup>1</sup> (%)	Andel som har akseptabel uttaks compliance %	Andel som er underuttakere %	Andel som er overuttakere %
60-64år	181 (22)	27	61	13
65-69år	133 (16)	29	56	14
70-74år	131 (16)	20	64	16
75-79år	154 (19)	27	57	16
80-84år	143 (17)	32	53	15
85-89år	51 (6)	27	55	18
≥90år	26 (3)	19	46	35
Totalt	819	27	58	15

<sup>1</sup>Bemerkning: Om man sammenligner aldersfordelingen i kolonne 2 i denne tabellen (tabell 5) med aldersfordelingen i figur 4 sammenfaller ikke disse. Dette er fordi det i figur 4 anvendes DDD/TIND som benevnelse, mens det i denne tabellen handler om antall resept ekspederinger.

#### 4.2.4. Uttaks compliance for ulike ATC-grupper

Legemidlene i denne analysen inngikk i de tre ATC-gruppene: RO3AK - kombinasjonspreparater, RO3BA - glukokortikoider, RO3BB – antikolinergika. RO3BC – natriumkromoglikat ble ikke analysert på grunn av lavt salg.

Tabell 6 er oppstilt i synkende rekkefølge etter uttaks compliance, som varierer mellom 29 % (kombinasjonspreparater) og 21 % (antikolinergika).

Glukokortikoidene har flest uttak (n=569) totalt sett.

Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom de ulike ATC-gruppene ( $p > 0.05$ ). For RO3AK og RO3BA er det en statistisk signifikant forskjell i overuttaket (henholdsvis 21 % og 12 %).

Generelt kan man si at underuttaket er høyt i alle ATC-gruppene.

Glukokortikoidene har omtrent dobbelt så høyt underuttak (59 %) som uttaks compliance (28 %), og antikolinergika har omtrent tre ganger så høyt underuttak (57 %) som uttaks compliance (21 %).

*TABELL 6. Uttaks compliance for ulike ATC-grupper. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom de ulike ATC-gruppene. Når det gjelder overuttak er det likevel en slik forskjell mellom RO3AK og RO3BA.*

ATC-kode	Antall kjøpte legemidler	Akseptabel uttaks compliance (%)	Underuttak (%)	Overuttak (%)
RO3AK – kombinasjonspreparater	102	30 (29)	51 (50)	21 (21)
RO3BA – glukokortikoider	569	160 (28)	338 (59)	71 (12)
RO3BB – antikolinergika	146	30 (21)	83 (57)	33 (23)

#### 4.2.5. Uttaks compliance for de enkelte legemidlene

Legemidlene som inngår i de tre ATC-gruppene i tabell 6 ble analysert hver for seg (tabell 7).

I tabell 7 er legemidler fra samme ATC-gruppe oppstilt etter hverandre. Asmanex (RO3BA07) og Combivent (RO3AK04) utgjør kun 1-2 legemidler av det totale antall legemidler for individene. Disse resultatene er for få til at man kan dra konklusjoner og legemidlene er derfor ikke tatt med i tabell 7.

Pulmicort utgjør over halvparten av uttakene (n=500).

Uttaks compliance varierer mellom 44 % (Flutide) og 18 % (Becotide + Beclomet). Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom de ulike legemidlene innenfor en ATC-gruppe ( $p > 0.05$ ).

*TABELL 7. Uttaks compliance for de enkelte legemidlene oppstilt etter ATC-kode. Pulmicort utgjør over halvparten av uttakene. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom de ulike legemidlene innenfor en ATC-gruppe.*

Legemiddel	Antall kjøpte legemidler	Akseptabel uttaks compliance (%)	Underuttak (%)	Overuttak (%)
RO3AK06 Seretide	52	20 (38)	30 (58)	2 (4)
RO3AK07 Symbicort	49	10 (20)	21 (43)	18 (37)
RO3BA01 Becotide+Beclomet	34	6 (18)	24 (71)	4 (12)
RO3BA02 Pulmicort	500	138 (28)	299 (60)	63 (13)
RO3BA05 Flutide	34	15 (44)	15 (44)	4 (12)
RO3BB01 Atrovent	125	26 (21)	69 (55)	30 (24)
RO3BB04 Spiriva	21	4 (19)	14 (67)	3 (14)

#### 4.2.6. Lange perioder uten legemiddel tilgjengelig

Av pasientene som var underuttakere, og som hentet ut legemiddel med tre måneders ordinasjons intervaller (213 individer), hadde 55 % én periode som var tre måneder eller lengre hvor de ikke hadde legemiddel tilgjengelig for bruk. I tillegg hadde 32 % to eller flere slike perioder under tiårsperioden.



## **5. DISKUSJON**

I løpet av de siste tiårene har internasjonale retningslinjer for både behandling av astma og KOLS blitt introdusert. Disse retningslinjene anbefaler forebyggende anti-inflammatorisk legemiddelbehandling som grunnstein i behandlingen av astma, og bronkodilaterende legemiddelbehandling som grunnstein i behandlingen av KOLS.

At pasienten, i dette tilfellet de eldre, er compliant til sitt legemiddelregime er essensielt for at legemiddelterapien skal gi forventede resultater, spesielt i behandlingen av kroniske sykdommer som astma og KOLS. Studier viser at en stor del av den generelle befolkningen er non-compliant. En viktig årsak til sykkelighet og dødelighet hos astma- og KOLS pasienter er nettopp non-compliance til legemiddelbehandling (80-82).

I denne studien av legemiddelbruk ved astma/KOLS er det benyttet to databaser, dels salgsdata fra Apoteket AB sin database X-plain (og dens forgjenger ACS), dels individbaserte data fra den såkalte Jämtlands-studien. Det første er et totalmateriale, det andre er basert på en stikkprøve.

Ved å bruke informasjon fra Apoteket AB sin database kan man bestemme hvor mye av ulike legemidler som selges til en viss aldersgruppe av pasienter, og fra den individbaserte databasen kan man bestemme om pasientene har legemiddel tilgjengelig så de overhodet kan være compliant (legemiddel tilgjengelig i minst 80 % av ordinasjonstiden). Å benytte individbaserte databaser er enklere enn de fleste andre metoder som er tilgjengelige for å måle compliance, og den viser med akseptabel nøyaktighet den øverste grensen for compliance til forskrevet legemiddel i den studerte pasientgruppen. Som nevnt tidligere i oppgaven angis underforbruket av legemidler ved langtidsmedisinering å være ett betydelig større problem enn overforbruket, dermed kan man se underforbruket som det viktigste. Likevel er det rimelig å analysere data for både under- og overforbruk for å gi ett fullstendig bilde.

### **5.1. Compliance**

#### **5.1.1. Svakheter ved metoden**

Metoden å studere compliance via Jämtlands-studiens database for ekspederte reseptbelagte legemiddel har visse begrensninger. For det første går man ut i fra at et legemiddel kjøpt, er et legemiddel brukt. Men man vet ikke om pasientene faktisk tar sine legemidler når de kommer hjem fra apoteket, eller om de tar legemidlene til rett tid. Metoden identifiserer kun en øvre

grense for compliance, flere steg i terapikjeden kan resultere i lavere compliance (60). For det andre kan metoden bare brukes ved langtidsmedisinering og ved fast dosering. For det tredje avhenger resultatene av at databasen er så komplett som mulig, det vil si at pasientene i studien henter alle sine legemidler innenfor det området som databasen i studien registrerer. Når det gjelder denne studien kan man f.eks. tenke seg at de eldre har kjøpt legemidler når de har vært på reise, besøk hos slektninger eller hvis de bor utenlands deler av året. I disse tilfellene kan individene ha tilgjengelig flere legemidler enn dette materialet presenterer og dermed kan compliance for de det gjelder være høyere.

Andre faktorer som kan påvirke resultatet er at man ikke vet om pasientene har en muntlig avtale med sin lege om opphold i eller seponering av behandlingen, eller om pasienten har legemiddel tilgjengelig hjemme siden tidligere behandling.

Det er umulig å spekulere i hvor stor andel av studiens individer disse begrensningene gjelder for og i hvor stor grad dette påvirker resultatene.

### **5.1.2. Forutsetninger**

Analyse av pasienters uttaks compliance fra individbaserte databaser av den typen som Jämtlands-studien representerer bygger på en viktig antagelse nemlig at legen mener hva hun/han forskriver. Denne studien bygger derfor på at pasientene skal anvende det legemiddel som er forskrevet og at det skal doseres sånn som det er angitt på resepten. Diskusjonen av så vel salgsdata som individbaserte data bygger videre på at legemiddel innen ATC-gruppen RO3 er blitt forskrevet mot obstruktiv lungesykdom som er den godkjente indikasjonen.

I materialet i denne studien inngår ingen informasjon om ved hvilken indikasjon legemidlene er forskrevet. Det er derfor umulig å skille forskrivninger til astmatikere og forskrivning til KOLS pasienter. Pasienter som fikk en astmadiagnose i 1994 kan ha en KOLS diagnose i 2003. Det er vanskelig å si noe om hvordan dette påvirker tolkningen av resultatene. Men hva vi vet er at legemidlene i denne studien har en fast dosering og dermed skal brukes hver dag uansett indikasjon. Den videre diskusjonen vil dermed ha dette som utgangspunkt.

Som beskrevet tidligere i oppgaven er det gjort minst to studier (60, 61) hvor man har sammenlignet studier hvor man benytter apotekets database for ekspederte reseptbelagte legemidler med andre metoder. I de fleste tilfellene var det god overensstemmelse mellom resultatene fra de ulike metodene. Man kom frem til at studier hvor man benytter slike databaser har en betydningsfull rolle i populasjonsbaserte studier som analyserer

legemiddeleksponeringen retrospektivt. Bruk av databaser fra apotek er derfor relativt godt validert mot andre metoder som måler compliance, selv om disse studiene ikke er utført i Sverige eller Norge.

Materialet i denne studien er registrert i perioden 1994 til og med 2003. I 1997 endret refusjonssystemet i Sverige seg, noe som fikk negative økonomiske konsekvenser for kundene på apoteket. Detaljene i refusjonssystemet før 1997 er komplisert (118), men den store forskjellen fra det nåværende systemet og som ga den store negative økonomiske konsekvensen for kunden kan oppsummeres kort. For de fleste reseptbelagte legemidler var egenandelen for kunden på apoteket uansett ordinær pris høyest 125 SEK for ett legemiddel, høyest 150 SEK for to legemidler, høyest 175 SEK for tre legemidler osv. Grensen for frikort var 1700 SEK i betalt egenandel (dette gjelder samlet for legebesøk, behandlinger og legemiddel). I det nye systemet (104) er grensen for frikort omtrent den samme (1800 SEK), men man må betale hele kostnaden for legemidlene frem til man til sammen har betalt 900 SEK. Etter dette reduseres egenandelen gradvis til man har betalt 1800 SEK og oppnår frikort. I tillegg inngår ikke legebesøk og behandlinger som det gjorde tidligere. Som figur 10 viser førte denne endringen til hamstring av legemidler i 1996, men utover dette er det ikke vist noen generell endring av legemiddelsalget totalt.

Når det gjelder primærhelsetjenesten i Sverige under denne perioden, påla en endring i § 5 i Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) primærhelsetjenesten i hvert enkelt län å tilby pasientene en "fastlege" ordning fra 1.januar 1999. Siden pålegget kun er et tilbud til pasientene har det i praksis ikke skjedd endringer som har påvirket pasienters tilgang til lege.

### **5.1.3. Spredningen i uttaks compliance**

Av spredningskurven ser man det kraftige underuttaket i denne studien. Underuttaket er jevnt fordelt over intervallet 5 til 80 % av ordinert mengde legemiddel, det er altså ikke slik at de fleste underuttakere ligger rett under grensen for å ha akseptabel uttaks compliance. Hele spektret av underuttakere er representert i omtrent like stor grad.

Det er flere mulige årsaker til det store underuttaket. For det første er astma en kronisk sykdom hvor de fleste kun føler seg syke hver gang de har et anfall. Det er derfor sannsynlig at pasienter tar sine forskrevne legemidler i tilknytning til slike forverringer. Når astmaen har stabilisert seg og pasienten føler seg frisk slutter hun/han å ta legemidlene. For det andre er trolig mange pasienter redd for bivirkninger av steroider, noe som kan føre til at de vegrer seg for å benytte inhalasjonssteroider. Man kan tenke seg at disse pasientene bruker mindre enn

det som er forskrevet eller at de kutter ut behandlingen helt i perioder som illustrert over. Dette vil gjelde til en viss grad også for KOLS, men for disse pasientene vil prøving av om legemidlene har effekt eller ikke kunne spille en rolle. I denne sammenheng ville det vært interessant å vite hvordan forbruket av bronkodilaterende ”ved behovs” medisin var for disse pasientene. Man kan tenke seg at et underforbruk av forebyggende legemidler fører til et overforbruk av disse legemidlene.

Sykehusinnleggelse som følge av astma anfall eller KOLS forverring kan resultere i at pasienten blir satt på perorale steroider, disse vil etter hvert trappes ned samtidig som inhalasjonssteroider trappes opp igjen. Dette i tillegg til at pasienten får legemidler av sykehuset mens hun/han er innlagt kan føre til at pasienten får et tilsynelatende underforbruk av legemidlene som finnes hjemme.

En annen grunn til underuttak kan være at angst for å få astmaanfall/KOLS forverring hos pasienten fører til for høy forskrivning. Av redsel for å oppleve et anfall vil pasienter kunne spørre legen om å forskrive ekstra legemidler slik at de har et ”nødlager” hjemme, i bilen, på hytta osv. Dette vil ikke fanges opp med metoden i denne studien og resultere i et tilsynelatende underforbruk.

Den terapeutiske betydningen av underuttaket bør være forverret astma, KOLS eller begge deler. Det hadde vært interessant å vite det terapeutiske utfallet for de som tar ut under 80 % av ordinert mengde i denne studien, både for å verifisere resultatene og for å se på de faktiske følgene det har for pasienten. F.eks. i hvilken grad dette leder til økt behov for lege og/eller sykehus behandling, økning i antall dager fravær fra jobb og økte kostnader for individet og samfunnet. En Cochrane oversikt viser at sammenhengen mellom non-compliance og morbiditet i de fleste studier er dårlig dokumentert (119).

I en IHE (Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Sverige) rapport fra 2001 (120) har man konstruert et regneeksempel for å illustrere hvor mye non-compliance til astmalegemedler koster det svenske samfunnet. I regneeksempelet har man vært forsiktig og satt andelen individer som er non-compliant til 10 %. Den årlige kostnaden for individene ved konsultasjon hos en spesialist, akuttmottaksbesøk og fravær fra jobb ble henholdsvis 25, 30 og 20 millioner SEK ved 50 % compliance. Ved 25 % compliance som er nærmest resultatet i denne studien var kostnadene henholdsvis 37, 45 og 30 millioner SEK. Da regneeksemplene i rapporten er basert på individer i alderen 18-60 år kan man tenke seg at kostnadene ville være høyere ved konsultasjon hos en spesialist og ved akuttmottaksbesøk, samtidig som de ville være lavere ved fravær fra jobb i denne studien hvor individene er 60 år og oppover.

Overuttaket utgjør en liten, men viktig del. I teorien burde ikke overuttaket overskride en compliance på 133 %, i og med at Apoteket AB sine regler sier at 2/3 av ordinasjonstiden må ha passert innen man får hente ut en ny porsjon legemiddel. Alle apotek er nok ikke like flinke til å følge opp dette i praksis, i tillegg finnes det unntak fra regelen. Skal man for eksempel på en lang reise utenlands får man hente ut en porsjon som er tilstrekkelig for denne perioden, i tillegg kan man hente ut tidligere om man betaler ordinær pris (ingen refusjon). I denne studien var det ikke mulig å identifisere individer som hadde opparbeidet seg frikort. Man kan tenke seg at dette gjelder en del av de individene som her har et overuttak, noe som er sett i tidligere studier (9). Legemidlene er gratis ved frikort og man kan dermed tenke seg at pasientene henter ut oftere for å utnytte denne økonomiske fordelene.

Den terapeutiske betydningen av overuttaket er vanskelig å tolke. Det er ikke sikkert at pasientene konsumerer mer legemiddel enn legen har forskrevet. Det kan være slik at de har frikort og dermed hamstrer legemidler, at de vil ha en inhalator på hytta og en i båten, at de bruker inhalatoren feil og dermed ikke utnytter den maksimalt, eller at de ikke finner den siste inhalatoren hjemme. Likevel finnes det også de som virkelig er overforbrukere, både bevisst og ubevisst. For de eldre kan det for eksempel være vanskelig å huske om de inhalerte sitt astmalegemiddel tidligere på dagen og så inhalerer de litt til for sikkerhets skyld. Har man både et kombinasjonspreparat, et inhalasjonssteroid og en korttidsvirkende beta-2-reseptoragonist hjemme er det fare for å blande sammen de ulike preparatene, og ende opp med å bruke det ene mer en man skal. Når det gjelder både astma og KOLS er det jo slik at sykdommens alvorlighet svinger både opp og ned. Økt alvorlighet fører til økt forbruk av både forebyggende og bronkodilaterende inhalasjonspreparater. Dette er selvfølgelig noe man er klar over på apoteket og kan være en årsak til at det jenkkes på reglene for utlevering. Det er nok også slik at noen pasienter ikke føler at de har god nok effekt av behandlingen og øker doseringen selv uten å rådføre seg med legen.

Om legemiddel hentes ut unødvendig, og i tillegg kanskje uten kostnad for kunden, er det sannsynlig at mye aldri blir brukt og til slutt kasseres. Omkring 40 % av befolkningen i Sverige oppgir at de leverer tilbake de legemidler som de har til overs til apoteket igjen, hvor de så destrueres (121). I en studie fra Skåne (122) så man at de legemidlene som ble levert tilbake utgjorde 3,6 % av salgsværdien og 4,6 % av salgsvolumet under den aktuelle perioden. Salgsværdien av de legemidlene som ble levert tilbake tilsvarer ca 600 millioner SEK per år i Sverige. Om man antar at bare halvparten av legemidlene som kasseres leveres tilbake til apoteket kan den egentlige verdien av kasserte legemiddel være 1,2 milliarder SEK/år.

#### **5.1.4. Kjønnfordelingen**

Kjønnforskjellen i uttaks compliance er liten. Det er heller ingen av kjønnene som dominerer i materialet.

#### **5.1.5. Aldersgrupper**

Når det gjelder uttaks compliance i de ulike aldersgruppene er det vanskelig å dra noen konklusjoner. Det ser ut som underuttaket blir mindre med alderen og at overuttaket samtidig blir større. Man kan bare spekulere i mulige årsaker til dette. Det er sannsynlig at andelen KOLS pasienter i forhold til andelen astma pasienter øker med alderen. En KOLS diagnose blir oftest alvorligere etter hvert som tiden går og dette krever mer behandling. På apoteket har man sannsynligvis forståelse for dette og lar pasientene hente ut mer legemiddel før 2/3 av ordinasjonstiden har gått. Pasientene er i tillegg kanskje sene med å kontakte legen for å få en ny resept med økt dosering.

Generelt er det jo slik at ventilasjonen blir mindre effektiv med alderen, har man i tillegg astma/KOLS kan man tenke seg at behovet for behandling øker ekstra i de eldste aldersgruppene. Disse pasientene opplever sannsynligvis også forståelse på apoteket og er kanskje også sene med å kontakte sin lege.

#### **5.1.6. ATC-grupper**

Inhalasjonssteroidene (RO3BA) dominerer i materialet. Overuttaket er lavere for disse i forhold til for kombinasjonspreparatene (RO3AK). Det finnes i hvert fall to sannsynlige årsaker til dette. For det første er inhalasjonssteroidene kun forebyggende behandling og for det andre er mange pasienter redd for steroider.

Kombinasjonspreparatene (RO3AK) burde ikke ha noe høyere overuttak enn steroidene i og med at disse også bare skal brukes forebyggende. Det er påpekt at i markedsføringen av kombinasjonspreparatene har produsentene hentydet til at bruken av disse også skal omfatte pasienter med mild astma (123). Dette er i mot gjeldende retningslinjer. Symbicort ble lansert som ”pasientstyrt og forenklet medikasjon” som ”følger sykdommens svingninger”, noe som kan føre til at behandlingsskjemaer og jevnlig kontroll hos legen blir mindre vektlagt. Pasienter kan ledes til å tro at beta-2-reseptoragonist-komponenten i kombinasjonspreparatene er den samme som i de korttidsvirkende beta-2-reseptoragonist preparatene og dermed benytte preparatene ved behov også.

### **5.1.7. De enkelte legemidlene**

Pulmicort (RO3BA02) dominerer materialet totalt. Både innenfor inhalasjonssteroidene (RO3BA), men også generelt for alle legemidlene. Pulmicort kom på det svenske markedet i 1981 og ble det nye alternativet til Becotide (RO3BA01, 1974). Når inhalasjonssteroider ble anerkjent som forebyggende behandling på tidlig 1990-tallet var Pulmicort godt etablert på markedet. Verken Flutide (RO3BA05, 1995) eller Beclomet (RO3BA01, 1998) har klart å endre denne situasjonen. Dette kommer mest sannsynlig av god markedsføring og et vel etablert varemerke. I litteraturen er ingen av inhalasjonssteroidene anbefalt fremfor de andre. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom legemidlene innefor samme ATC-kode gruppe for verken RO3AK – kombinasjonspreparatene eller RO3BA – inhalasjonssteroidene. Dette er kanskje ikke så overraskende med tanke på at de har samme administrering, samme bivirkninger, omtrent samme dosering og skal ha samme effekt. Det er heller ingen statistisk signifikant forskjell i uttaks compliance mellom legemidlene innenfor ATC-kode gruppen RO3BB – antikolinergika, men disse legemidlene er mindre sammenlignbare. Atrovent (RO3BA01) har indikasjon både astma og KOLS, mens Spiriva (RO3BA04) kun har indikasjonen KOLS. Atrovent har den store bakdelen at det må inhaleres mange doser per dag, mens Spiriva skal inhaleres kun en gang daglig til samme tid hver dag. Dette burde heller økt compliance til Spiriva, men dette fremkommer ikke her.

### **5.1.8. Årsaker og tiltak**

Alle legemidlene virker forebyggende i den hensikt å hindre astma anfall og/eller forverring av KOLS. Legemidlene har en fast dosering som er forutsetningen for at de skal gi den ønskede terapeutiske effekten. Likevel har alle legemidlene et høyt underuttak.

To spørsmål dukker raskt opp i denne sammenhengen; hva kommer dette av, og hvordan kan man endre det?

Astma en kronisk sykdom hvor pasientene i hovedsak kun føler seg syke når de har anfall. Sannsynligvis er derfor også disse pasientene compliant i tilknytning til et slikt anfall. Når tilstanden har stabilisert seg igjen og de ikke lenger føler seg syke, slutter de å ta legemidlene. Steroider er i tillegg utsatt for forutinntatt skepsis og redsel for bivirkninger. Når det gjelder KOLS pasienter vil disse kunne ha et i hvert fall tilsynelatende samme årsaksmønster i en tidlig fase av sykdommen. Ved mer alvorlig sykdomsgrad er det vanskelig å si hva som motiverer non-compliance, men manglende effekt er trolig en slik faktor.

I dette tilfellet er pasientene eldre, fra 60 år og oppover, og faktorer som er typiske for denne aldersgruppen vil også spille en rolle. For det første kan de ha vanskeligere med å forstå; både

hva sykdommen betyr og dens behandling. Forstår man ikke at de forebyggende legemidlene er nettopp det, og derfor må tas hver dag, er det heller ikke så rart at man tar dem i tilknytning til forverringer. De eldre i dag er av den generasjonen hvor mange fortsatt kanskje har en større respekt for legen og våger derfor kanskje ikke å spørre en gang til om de ikke forsto. Kanskje bryr man seg også mindre når man blir eldre. Man har ikke samme ambisjoner og hverdagstempo, samtidig som mange eldre i dag lever alene og er ensomme.

Den personlige økonomien kan også spille en rolle; lever man av en liten pensjon og samtidig også er alene, kan økonomien være trang. De eldre kan i tillegg ha flere kroniske sykdommer samtidig og legemiddelkostnadene kan dermed bli høye. Tar man da mindre enn det legen har forskrevet, har man legemiddel tilgjengelig lengre. Tilgangen til apotek kan være et problem for de eldre. Både fysiske hinder (vanskelig å gå, svekket syn) og lang avstand gjør at å kjøre eller gå selv til apoteket er umulig. Dette fører til at de eldre blir avhengige av hjelp for å kjøpe legemidlene.

Det er også slik at flere eldre rammes av redusert hukommelse og demens, dette vil følgelig kunne være årsak til at eldre glemmer å ta legemidler. I det individbaserte materialet fra Jämtlands-studien inngår også pasienter som bor i eldreboliger eller er på aldershjem, med få unntak. Disse pasientenes legemiddelbehandling blir fulgt opp av personalet og man skulle derfor kunne tenke seg at disse pasientene dermed var compliant. Dette er imidlertid mest sannsynlig ikke tilfellet.

Til slutt bør nevnes at den fysiske evnen til å administrere inhalasjonspreparatene kan være svekket hos de eldre, særlig i de eldste aldersgruppene. Det finnes hjelpemidler som gjør selve inhalasjonen lettere, men spørsmålet er i hvilken grad de eldre får tilbud om disse. De eldre er kanskje også mindre flinke til å informere om at de har problemer og resultatet blir at de heller bruker mindre.

Det andre spørsmålet var hva man kan gjøre for å endre det høye underuttaket. De fleste forsøk på å forbedre compliance via intervensjoner rettet mot pasienten har mislyktes (119). Intervensjoner som er forsøkt er blant annet muntlig og skriftlig instruksjon, rådgivning til pasienten selv eller hele familien, oppfølging via telefon, forenklet dosering, la pasienter monitorere lungefunksjon selv, og påminnelse via brev eller telefon. I de studiene hvor man så en økt compliance og/eller et forbedret terapeutisk utfall var intervensjonene meget komplekse og arbeidskrevende, det vil derfor være vanskelig å gjennomføre de i samfunnet generelt.



Nye ideer på dette området er utviklet i løpet av de siste årene (124). De innebærer at om man kan skape concordance mellom helsepersonell og pasienten, både når det gjelder synet på sykdommen og dens behandling, vil compliance forbedres. Helsepersonell kan være legen, men også sykepleieren eller farmasøyten. Intervensjonen ligger dermed i første rekke hos profesjonene, i stedet for hos pasienten. Når en pasient velger å ikke ta sitt legemiddel kan dette komme av en brist i forståelsen av sykdommen eller også utilfredsstillende effekt av legemidlet. Ved oppfølging av en legemiddelsbehandling er det viktig å ta rede på hvilken erfaring og innstilling pasienten har til sin sykdom og dens behandling. I tillegg å undersøke om pasienten vet hvorfor den skal ta sitt legemiddel og hvordan.

Når det gjelder astma har man ikke samme muligheter til å forenkle doseringen som ved tabletter. Verken “controlled release”; som gjør det mulig å ta en tablett om dagen i stedet for flere, eller dosepakking; hvor flere legemiddel pakkes i poser for en enkelt pasient er mulig. Kombinasjonspreparatene er likevel en slik forenkling. Pasienten kan inhalere den langtidsvirkende beta-2-reseptoragonisten og glukokortikoidet samtidig.

#### **5.1.9. Lange perioder uten legemiddel tilgjengelig**

Av pasientene som var underuttakere, og som hentet ut legemiddel med tre måneders ordinasjons intervaller, hadde 55 % én periode som var tre måneder eller lengre hvor de ikke hadde legemiddel tilgjengelig for bruk. I tillegg hadde 32 % to eller flere slike perioder under tiårsperioden. Årsaken til at bare de underuttakere som har et ordinasjonsintervall på 90-100 dager er undersøkt, er at dette i teorien regnes som normal ordinasjonstid for forebyggende legemidler som skal tas hver dag. At dette i denne studien bare gjelder 45 % (213 individer) av underuttakerene totalt er derfor lite. At noen skulle hente ut mer enn for 90-100 dager er i teorien ikke lovlig i Sverige om man vil ha refusjon, men forekommer likevel. Som nevnt over kan dette f. eks komme av at man skal reise bort en lang periode. I de tilfeller hvor ordinasjonstiden er mindre kan dette ha flere forklaringer; for det første kan det være slik at pasienten selv ønsker en mindre pakningsstørrelse, for det andre kan det være av praktiske årsaker, som at det bare finnes mindre størrelser eller den store størrelsen er utsolgt, for det tredje kan det være slik at legemidlet er skrevet ut til en annen indikasjon enn astma/KOLS eller som en “kur” i forbindelse med f. eks allergisesonger.

I denne studien er nedre grense for akseptabel uttaks compliance 80 % av ordinert mengde legemiddel. Det betyr at disse pasientene kan være uten legemiddel i opp til 18-20 av de 90-100 dagene ordinasjonen normalt gjelder for. Dette kan føre til at pasientene ikke får den terapeutiske effekten som er tilsiktet, noe som kan føre til vedvarende astma- og KOLS

symptomer, økt sykkelighet og i verste fall død. At så mange av underuttakerene med ett 90-100 dagers ordinasjonsintervall er uten legemiddel tilgjengelig i perioder på tre måneder og lengre burde få slike konsekvenser. Den mest nærliggende årsaken til de lange periodene uten legemiddel tilgjengelig er at individene i symptomfrie perioder slutter helt å bruke forebyggende legemidler. Når sykdommen blusser opp brukes legemidlene igjen og slik kommer pasienten inn i en ond sirkel. Det er interessant å se at i løpet av en så lang uttaksperiode som denne studien analyserer; 1994-2003, blir et slikt forløp i astma/KOLS legemiddeluttaket så tydelig. Det er imidlertid slik at legen kan ha forskrevet for mye legemiddel, men som nevnt er en forutsetning for å benytte metoden i denne studien at man går ut i fra at legen har ment det hun/han har forskrevet.

## 6. KONKLUSJON

Astma er årsak til både økt sykkelighet (5) og økt dødelighet (6, 7) hos eldre. Når astma oppstår etter 50 års alderen er sykdommen mer alvorlig og mindre reversibel sammenlignet med astma hos barn (2-4). Man har i tillegg sett at astmadødeligheten er redusert i alle aldersgrupper utenom hos eldre mennesker over 65 år (8).

WHO rangerer KOLS som verdens 5. ledende dødsårsak (37), og andelen syke øker kraftig blant eldre (34).

Den sammenlagte prevalensen av astma/KOLS hos pasienter over 65 år er dårlig dokumentert, men den ligger sannsynligvis mellom 10 % og 20 %.

Å gjøre noe med denne utviklingen blir enda viktigere når vi vet at verdens befolkning over 60 år er forventet å fordobles fra 10 % til 22 % frem mot 2050 (1).

Det er stor aldersrelatert økning i salg av legemidler ved astma/KOLS. Denne studien viser at dette gjelder både kort- og langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister, glukokortikoider, kombinasjonspreparater og antikolinergika. Salgsvolumet i aldersgruppen 70-80 år er 2-20 ganger høyere enn i aldersgruppen 45-49 år avhengig av legemiddel.

Fra analysen av salgsdata er det mulig å dra flere konklusjoner. Om prevalensen av astma/KOLS avspeiles av mengden kjøpte legemidler, så viser denne studien at den øker kraftig ved høyere aldre. Det kan også være slik at det økte salget illustrerer en alvorligere astmasykdom i denne aldersgruppen og/eller en stor andel av KOLS pasienter. Kvinner under 70 år kjøper, og mest sannsynlig forbruker, betydelig mer legemiddel mot astma/KOLS enn menn i samme alder. Årsakene til dette er lite kjente og burde utredes i en egen studie. En annen konklusjon er at om prevalensen og alvorlighetsgraden av astma for menn og kvinner opp til 70 år er den samme, så er mennene sannsynligvis underbehandlet eller ubehandlet. Kvoten mellom kvinner og menns legemiddelkjøp er nære 60/40.

Den kraftige økningen i salget av legemidler mot astma/KOLS til de eldste mennene kan tyde på at KOLS er den fremtredende lidelsen, da det er en større andel (tidligere) røykere enn blant kvinner. Dette burde også studeres videre.

I denne studien ble det også undersøkt hvordan eldre tar ut sine legemidler fra apoteket. Analysen av det individbaserte datamaterialet ga en uttaks compliance på kun 27 % til de forebyggende legemidlene (RO3AK - kombinasjonspreparater, RO3BA - glukokortikoider og RO3BB - antikolinergika), noe som er alarmerende. Uttrykt som non-compliance var

underuttaket 58 % og overuttaket 15 %. Man skulle tro at siden disse individene er i en utsatt gruppe ville de ha høyere compliance, men studier viser at sykdommens alvorlighetsgrad ikke har noen påvirkning på graden av compliance (66).

Lav compliance burde dermed føre til økt sykkelighet og dødelighet ved astma/KOLS hos eldre også i Sverige. Det er uansett en av faktorene som bidrar og som det i teorien burde kunne gjøres noe med. Både metoder rettet mot pasienten selv, men også i det siste concordance er mulige verktøy i dette arbeidet.

En interessant observasjon i denne studien er at underuttakere har lange perioder ( $\geq 90$ -100 dager) hvor de ikke har legemiddel tilgjengelig. Den mest nærliggende årsaken til dette er at individene i symptomfrie perioder slutter helt å bruke forebyggende legemidler. Når sykdommen blusser opp anvendes legemidlene igjen og slik kommer pasienten inn i en ond sirkel. At datamaterialet i denne studien strekker seg over ti år gjør at et slikt forløp i legemiddeluttaket ved astma/KOLS kommer tydelig frem.

Det hadde vært meget interessant å vite indikasjonen til legemidlene i denne studien, og hvilke kliniske utfall non-compliance fører til hos pasientene. Det hadde også vært interessant å vite hvordan så vel helsepersonell som pasientene selv ser på sykdommen og legemiddelbehandlingen. Dette ville imidlertid nærmet seg en doktoravhandling og ikke en hovedfagsoppgave, men det gir stor inspirasjon til videre forskning.

## 8. REFERANSER

1. "United Nations, Population Division, Department of Economic and Social Affairs. *Population Ageing 2002*." (2002). United Nations, Population Division, Department of Economic and Social Affairs.  
<http://www.un.org/esa/population/publications/ageing/Graph.pdf>. (23. juni 2005)
2. Burrows, B., Barbee, R. A., Cline, M. G., Knudson, R. J., and Lebowitz, M. D. (1991). "Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population." *Chest*. 100: 935-942.
3. Ronmark, E., Jonsson, E., and Lundback, B. (1999). "Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study." *Thorax*. 54: 611-3.
4. Strachan, D. P., Butland, B. K., and Anderson, H. R. (1996). "Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort." *BMJ*. 312: 1195-199.
5. Enright, P. L., McClelland, R. L., Newman, A. B., Gottlieb, D. J., and Lebowitz, M. D. (1999). "Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group." *Chest*. 116: 603-13.
6. Ringbaek, T., Seersholm, N., and Viskum, K. (2005). "Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma." *Eur Respir J*. 25: 891-895.
7. Moorman, J. E., and Mannino, D. M. (2001). "Increasing U.S. Asthma Mortality Rates: Who Is Really Dying?" *Journal of Asthma*. 38: 65-71.
8. Francis, C. (2004). "Asthma and older people: improving nursing care." *Nurs Older People*. 16: 22-7; quiz 28.
9. Andersson, K., Melander, A., Svensson, C., Lind, O., and Nilsson, J. L. G. (In press 2005). "Repeat prescriptions - refill adherence in relation to patient and prescriber characteristics, reimbursement level and type of medication." *Eur J Public Health*.
10. Nilsson, J. L. G., and Andersson, K. (2003). "Bara hälften av patienterna följer läkemedelsordinationerna." *Läkartidningen*. 100: 4172.
11. "Terapianbefaling: Behandling av astma". (2002). Statens Legemiddelverk. Oslo
12. Gulsvik, A. "Obstruktiv lungesykdom," *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004.
13. Hedlin, G., Janson, C., and Ställberg, B. "Astma och KOL," *Läkemedelsboken 2005/2006*. Stockholm: Apoteket AB, 2005.
14. Blake, K. "Asthma," in Herfindal, E. T., and Gourley, D. R., eds., *TEXTBOOK OF THERAPEUTICS Drug and disease Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
15. Næss, O. *Sykdomslære og patologisk anatomi*. Oslo: Vett & Viten AS, 2002.
16. "Behandlingsrekommendation -Behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom - KOL". (2002). Läkemedelsverket. Uppsala
17. "Global strategy for asthma management and prevention." (2004). Global initiative for asthma. <http://www.ginasthma.com>. (1. februar 2005)
18. "Förekomst og orsaker till astma och KOL," *Behandling av astma och KOL -En systematisk kunskapssammanställning*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2000.
19. "Epidemiologi." (2002). Statens Legemiddelverk.  
<http://www.legemiddelverket.no/terapi/2002/Astma.pdf>. (15. juni 2005)

20. Pallasaho, P., Lundback, B., Meren, M., Kiviloog, J., Loit, H. M., Larsson, K., and Laitinen, L. A. (2002). "Prevalence and risk factors for asthma and chronic bronchitis in the capitals Helsinki, Stockholm, and Tallinn." *Respir Med.* 96: 759-69.
21. Brogger, J., Bakke, P., Eide, G. E., Johansen, B., Andersen, A., and Gulsvik, A. (2003). "Long-term changes in adult asthma prevalence." *European Respiratory Journal.* 21: 468-472.
22. Hardie, J. A., Vollmer, W. M., Buist, A. S., Bakke, P., and Mørkve, O. (2005). "Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years." *Respiratory Medicine.* 99: 186-195.
23. Langhammer, A., Johnsen, R., Holmen, J., Gulsvik, A., and Bjermer, L. (2000). "Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trøndelag Health study (HUNT)." *J Epidemiol Community Health.* 54: 917-922.
24. "Hälsa och sjukvårdsstatistiska årsbok 2002". (2002). Socialstyrelsen. Stockholm
25. Janssens, J. P., Pache, J. C., and Nicod, L. P. (1999). "Physiological changes in respiratory function associated with ageing." *European Respiratory Journal.* 13: 197-205.
26. Bellia, V., Pistelli, R., Catalano, F., Antonelli-Incalzi, R., Grassi, V., Melillo, G., Olivieri, D., and Rengo, F. (2000). "Quality Control of Spirometry in the Elderly." *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 1094-1100.
27. Weiner, P., Magadle, R., Waizman, J., Weiner, M., Rabner, M., and Zamir, D. (1998). "Characteristics of asthma in the elderly." *European Respiratory Journal.* 12: 564-568.
28. Nathell, L., Malmberg, P., Lundbäck, B., and Nygren, Å. (2000). "Is asthma underestimated as a cause of sick leave?" *Respiratory Medicine.* 94: 977-982.
29. Jacobson, L., Hertzman, P., Löfdahl, C. G., Skoogh, B. E., and Lindgren, B. (2000). "The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991." *Respiratory Medicine.* 94: 247-255.
30. Rutten-van Mölken, M. P. M. H., Postma, M. J., Joore, M. A., Van Genugten, M. L. L., Leidl, R., and Jager, J. C. (1999). "Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands." *Respiratory Medicine.* 93: 779-787.
31. "British Thoracic Society Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." (1997). *Thorax.* 52: 1-28.
32. Siafakas, N. M., Vermeire, P., Pride, N. B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yernault, J. C., Decramer, M., Higenbottam, T., Postma, D. S., and Rees, J. (1995). "Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society (ERS) Task Force." *European Respiratory Journal.* 8: 1398-1420.
33. "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD." (2004). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com>. (23. juni 2005)
34. Lundback, B., Lindberg, A., Lindstrom, M., Ronmark, E., Jonsson, A. C., Jonsson, E., Larsson, L. G., Andersson, S., Sandstrom, T., and Larsson, K. (2003). "Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies." *Respir Med.* 97: 115-22.
35. Lundback, B., Gulsvik, A., Albers, M., Bakke, P., Ronmark, E., van den Boom, G., Brogger, J., Larsson, L. G., Welle, I., van Weel, C., and Omenaas, E. (2003). "Epidemiological aspects and early detection of chronic obstructive airway diseases in the elderly." *Eur Respir J Suppl.* 40: 3s-9s.

36. "KOL Nationelt vårdprogram." (2004). Svensk Lungemedicinsk Förening. <http://www.slmf.se/kol/>. (3. desember 2004)
37. "WHO - What is the deadliest disease in the world?" (2005). World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/>. (27. juni 2005)
38. "NAAFs faktaark om KOLS." (2004). Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF). <http://www.naaf.no>. (3. desember 2004)
39. Jansson, S. A., Andersson, F., Borg, S., Ericsson, A., Jonsson, E., and Lundback, B. (2002). "Costs of COPD in Sweden according to disease severity." *Chest*. 122: 1994-2002.
40. "Felleskatalogen." (2005). FELLESKATALOGEN AS. <http://www.felleskatalogen.no>. (27. juni 2005)
41. Wongsurakiat, P., Maranetra, K. N., Wasi, C., Kositanont, U., Dejsomritrutai, W., and Charoenratanakul, S. (2004). "Acute Respiratory Illness in Patients With COPD and the Effectiveness of Influenza Vaccination." *CHEST*. 125: 2011-2020.
42. Janson, S. L., and Roberts, J. (2003). "Asthma management across the life span: applications for the adult and older adult." *Nurs Clin North Am*. 38: 675-87.
43. Jack, C. I. A., and Lye, M. (1996). "Asthma in the Elderly Patient." *Gerontology*. 42: 61-68.
44. Plaza, V., Serra-Batlles, J., Ferrer, M., and Morejon, E. (2000). "Quality of life and economic features in elderly asthmatics." *Respiration*. 67: 65-70.
45. Wolfenden, L. L., Diette, G. B., Skinner, E. A., Steinwachs, D. M., and Wu, A. W. (2002). "Gaps in asthma care of the oldest adults." *J Am Geriatr Soc*. 50: 877-83.
46. Sin, D. D., and Tu, J. V. (2001). "Underuse of Inhaled Steroid Therapy in Elderly Patients With Asthma." *CHEST*. 119: 720-725.
47. Parameswaran, K., Hildreth, A. J., Chadha, D., Keaney, N. P., Taylor, I. K., and Bansal, S. K. (1998). "Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed and undertreated; a community survey." *Respiratory Medicine*. 92: 573-577.
48. Connolly, M. J., Crowley, J. J., Charan, N. B., Nielson, C. P., and Vestal, R. E. (1995). "Impaired Bronchodilator Response to Albuterol in Healthy Elderly Men and Women." *CHEST*. 108: 401-406.
49. Sackett, D. L., and Haynes, R. B., eds. *Compliance with Therapeutic Regimens*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1976.
50. Kyngas, H., Duffy, M. E., and Kroll, T. (2000). "Conceptual analysis of compliance." *Journal of Clinical Nursing*. 9: 5-12.
51. "From compliance to concordance. Achieving shared goals in medicine taking. Report." (1997). Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
52. Nichol, M. B., Venturini, F., and Y., S. J. C. (1999). "A Critical Evaluation of the Methodology of the Literature on Medication Compliance." *The Annals of Pharmacotherapy*. 33: 531-40.
53. Farmer, K. C. (1999). "Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice." *Clinical Therapeutics*. 21: 1074-1090.
54. Wei, L., Wang, J., Tompson, P., Wong, S., Struthers, A. D., and MacDonald, T. M. (2002). "Adherence to statin treatment and readmission of patient after myocardial infarction: a six years follow up study." *Heart*. 88: 229-233.
55. Rijcken, C. A. W., Tobi, H., Vergouwen, A. C., and de Jong-van den Berg, L. T. (2004). "Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients compliance by using computerised pharmacy data." *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 13: 365-370.

56. Vanelli, M., and Burstein, P. (2001). "Refill Patterns of Atypical and Conventional Antipsychotic Medications at a National Retail Pharmacy Chain." *Psychiatric Services*. 52: 1248-1250.
57. Schectman, J. M., Bovbjerg, V. E., and Voss, J. D. (2002). "Predictors of Medication-Refill Adherence in an Indigent Rural Population." *Medical Care*. 40: 1294-1300.
58. Platt, R., Reardon, G., and Mozaffari, E. (2004). "Observed Time Between Prescription Refills for Newer Ocular Hypotensive Agents: The Effect of Bottle Size." *American Journal of Ophthalmology*. 137: S17-23.
59. Schectman, J. M., Schorling, J. B., Nadkarni, M. M., and Voss, J. D. (2004). "Can Prescription Refill Feedback to Physicians Improve Patient Adherence?" *The American Journal of the Medical Sciences*. 327: 19-24.
60. Steiner, J. F., and Prochazka, A. V. (1997). "The Assessment of Refill Compliance Using Pharmacy Records: Methods, Validity, and Applications." *J Clin Epidemiol*. 50: 105-116.
61. Choo, P. W., Rand, C. S., Inui, T. S., Lee, M.-L. T., Cain, E., Cordeiro-Breault, M., Canning, C., and Platt, R. (1999). "Validation of Patient Reports, Automated Pharmacy Records, and Pill Counts With Electronic Monitoring of Adherence to Antihypertensive Therapy." *Med Care*. 37: 846-857.
62. Haynes, R. B., Taylor, D. W., and Sackett, D. L., eds. *Compliance in health care*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1979.
63. Stockwell Morris, L., and Schulz, R. M. (1992). "Patient compliance - an overview." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 17: 283-295.
64. Wroe, A. L. (2002). "Intentional and Unintentional Nonadherence: A Study of Decision Making." *Journal of Behavioral Medicine*. 25: 355-372.
65. "A review of the literature on drug adherence. Rapport". (1996). The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London
66. "ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES -Evidence for action. Report". (2003). World Health Organization (WHO).
67. Nananda, C., Fanale, J. E., and Kronholm, P. (1990). "The Role of Medication Noncompliance and Adverse Drug Reactions in Hospitalizations of the Elderly." *Arch Intern Med*. 150: 841-845.
68. Westheim, A., Klemetsrud, T., Tretli, S., Stokke, H. P., and Olsen, H. (2001). "Blood Pressure Levels in Treated Hypertensive Patients in General Practice in Norway." *Blood Pressure*. 10: 37-42.
69. Romanus, V., Julander, I., Blom-Bulow, B., Larsson, L. O., Normann, B., and Boman, G. (2000). "Det finns brister inom den svenska tuberkulosvården." *Läkartidningen*. 97: 5613-5616.
70. Rovelli, M., Palmeri, D., Vossler, E., Bartus, S., Hull, D., and Schweizer, R. (1989). "Noncompliance in Organ Transplant Recipients." *Transplantation Proceedings*. 21: 833-834.
71. Manasse, H. R. (1995). "Toward defining and applying a higher standard of quality for medication use in the United States." *Am J Health-Syst Pharm*. 52: 374-379.
72. Bergman, U., and Wiholm, B. E. (1981). "Drug-related problems causing admission to a medical clinic." *Eur J Clin Pharmacol*. 20: 193-200.
73. Mjorndal, T., Boman, M. D., Hagg, S., Backstrom, M., Wiholm, B.-E., Wahlin, A., and Dahlqvist, R. (2002). "Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine." *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 11: 65-72.
74. Ruths, S., Straand, J., and Nygaard, H. A. (2003). "Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related



- problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study." *Quality and Safety in Health Care*. 12: 176-180.
75. Blix, H. S., Viktil, K. K., Reikvam, Å., Moger, T. A., Hjemaas, B. J., Pretsch, P., Vraalsen, T. F., and Walseth, E. K. (2004). "The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals." *Eur J Clin Pharmacol*. 60: 651-658.
  76. Johnson, J. A., and Bootman, J. L. (1995). "Drug-Related Morbidity and Mortality - A Cost-of-Illness Model." *Arch Intern Med*. 155: 1949-1956.
  77. Ernst, F. R., and Grizzle, A. J. (2001). "Drug-Related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of-Illness Model." *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 41: 192-199.
  78. "Legemiddelomsetningen i 2003." (2004). Nasjonalt Folkehelseinstitutt. <http://www.fhi.no>. (3. desember 2004)
  79. "X-plain systemet ". (2005). Apoteket AB Stockholm
  80. Balkrishnan, R., and Christensen, D. B. (2000). "Inhaled Corticosteroid Use and Associated Outcomes in Elderly Patients with Moderate to Severe Chronic Pulmonary Disease." *Clinical Therapeutics*. 22: 452-469.
  81. Bauman, L. J., Wright, E., Leickly, F. E., Crain, E., Kruszon-Moran, D., Wade, S. L., and Visness, C. M. (2002). "Relationship of Adherence to Pediatric Asthma Morbidity Among Inner-City Children." [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org). 110.
  82. Bucknall, C. E., Slack, R., Godley, C. C., Mackay, T. W., and Wright, S. C. (1999). "Scottish Confidential Inquiry into Asthma Deaths (SCIAD), 1994-6." *Thorax*. 54: 978-984.
  83. Malhotra, S., Karan, R. S., Pandhi, P., and Jain, S. (2001). "Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance." *Postgrad Med J*. 77: 703-707.
  84. Cerveri, I., Locatelli, F., Zoia, M. C., Corsico, A., Accordini, S., and de Marco, R. (1999). "International variations in asthma treatment compliance. The results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)." *Eur Respir J*. 14: 288-294.
  85. Williams, L. K., Pladevall, M., Xi, H., Peterson, E. L., Joseph, C., Lafata, J. E., Ownby, D. R., and Johnson, C. C. (2004). "Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma." *J Allergy Clin Immunol*. 114: 1288-1293.
  86. Turner, J., Wright, E., Mendella, L., and Anthonisen, N. (1995). "Predictors of Patient Adherence to Long-term Home Nebulizer Therapy for COPD." *Chest*. 108: 394-400.
  87. Rand, C. S., Nides, M., Cowles, M. K., Wise, R. A., and Connett, J. (1995). "Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group." *Am J Respir Crit Care Med*. 152: 580-588.
  88. Dolce, J. J., Crisp, C., Manzella, B., Richards, J. M., Hardin, J. M., and Bailey, W. C. (1991). "Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease." *Chest*. 99: 837-841.
  89. Cochrane, G. M., Horne, R., and Chanez, P. (1999). "Compliance in asthma." *Respiratory Medicine*. 93: 763-769.
  90. Shireman, T. I., Heaton, P. C., Gay, W. E., Cluxton Jr, R. J., and Moomaw, C. J. (2002). "Relationship Between Asthma Drug Therapy Patterns and Healthcare Utilization." *The Annals of Pharmacotherapy*. 36: 557-564.
  91. Anderson, H. R., Ayres, J. G., Sturdy, P. M., Bland, J. M., Butland, B. K., Peckitt, C., Taylor, J. C., and Victor, C. R. "Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study," *bmj.com*, 2005.

92. Salpeter, S. R., Ormiston, T. M., and Salpeter, E. E. (2004). "Cardiovascular Effects of beta-Agonists in Patients With Asthma and COPD -A Meta analysis." *Chest*. 125: 2309-2321.
93. Ernst, P. (1998). "Long acting beta-2-agonists and the risk of life threatening asthma." *Thorax*. 53: 1-2.
94. Suissa, S., Blais, L., and Ernst, P. (1994). "Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma." *European Respiratory Journal*. 7: 1602-1609.
95. Corrao, G., Zambon, A., Faini, S., Bagnardi, V., Leoni, O., and Suissa, S. (2005). "Short-acting inhaled beta-2-agonists increased the mortality from chronic obstructive pulmonary disease in observational designs." *Journal of Clinical Epidemiology*. 58: 92-97.
96. Suissa, S., Assimes, T., and Ernst, P. (2003). "Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction." *Thorax*. 58: 43-46.
97. Hughes, C. M. (2004). "Medication Non-Adherence in the Elderly. How Big is the Problem?" *Drug Aging*. 21: 793-811.
98. Clark, N., Jones, P., Keller, S., and Vermeire, P. (1999). "Patient factors and compliance with asthma therapy." *Respiratory Medicine*. 93: 856-862.
99. Maly, R. C., Leake, B., Frank, J. C., DiMatteo, M. R., and Reuben, D. B. (2002). "Implementation of Consultative Geriatric Recommendations: The Role of Patient-Primary Care Physician Concordance." *J Am Geriatr Soc*. 50: 1372-1380.
100. Hartert, T. V., Togias, A., Mellen, B. G., Mitchel, E. F., Snowden, M. S., and Griffin, M. R. (2000). "Underutilization of controller and rescue medications among older adults with asthma requiring hospital care." *J Am Geriatr Soc*. 48: 651-657.
101. Barr, R. G., Somers, S. C., Speizer, F. E., and Camargo, C. A. (2002). "Patient Factors and Medication Guideline Adherence Among Older Women With Asthma." *Arch Intern Med*. 162: 1761-1768.
102. "Information about the Swedish pharmacy chain Apoteket and buying medicine in Sweden." (2005). Apoteket AB. <http://www.apoteket.se>. (29. juni 2005)
103. Westerlund, T., Almarsdottir, A. B., and Melander, A. (1999). "Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice." *The International Journal of Pharmacy Practice*. 7: 40-50.
104. Borg, Y., Calles, H., and Törnblom, C. "Läkemedelsförmånerna," *Läkemedelsboken 2005/2006*. Stockholm: Apoteket AB, 2005.
105. "Information om Läkemedels-registreringen i Jämtlands län -till Dig som löser ut läkemedel på recept". (1970).
106. Boethius, G., and Wiman, F. (1977). "Recording of Drug Prescriptions in the County of Jämtland, Sweden." *European Journal of Clinical Pharmacology*. 12: 31-35.
107. "Sveriges Kommuner och Landsting." (2005). <http://www.skl.se>. (29. juni 2005)
108. "Jämtlands Läns Landsting." (2005). <http://www.jll.se>. (29. juni 2005)
109. "Statistiska centralbyrån." (2005). <http://www.scb.se>. (29. juni 2005)
110. Wessling, A., and Boëthius, G. (1990). "Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the Defined Daily Dose (DDD) methodology." *Eur J Clin Pharmacol*. 39: 207-210.
111. Vegni, F. E., and P., W. (2004). "Methodological issues in using drugs data in epidemiology." *Ann Ig*. 16: 479-485.
112. Nilsson, J. L. G., Johansson, H., and Wennberg, M. (1995). "Large differences between prescribed and dispensed medicines could indicate undertreatment." *Drug Information Journal*. 29: 1243-1246.
113. "APOTEKBOLAGETS ÅRSREDOVISNING 1996". (1996). Apoteket AB. Stockholm

114. Stafford, R. S., Ma, J., Finkelstein, S. N., Haver, K., and Cockburn, I. (2003). "National trends in asthma visits and asthma pharmacotherapy, 1978-2002." *J Allergy Clin Immunol.* 111: 729-35.
115. Majeed, A., Ferguson, J., and Field, J. (1999). "Prescribing of beta-2 agonists and inhaled steroids in England: trends between 1992 and 1998, and association with material deprivation, chronic illness and asthma mortality rates." *Journal of Public Health Medicine.* 21: 395-400.
116. Shelley, M., Croft, P., Chapman, S., and Pantin, C. (1996). "Is the ratio of inhaled corticosteroid to bronchodilator a good indicator of the quality of asthma prescribing? Cross sectional study linking prescribing data to data on admissions." *BMJ.* 313: 1124-1126.
117. Shelley, M., Croft, P., Chapman, S., and Pantin, C. (2000). "Is the quality of asthma prescribing, as measured by the general practice ratio of corticosteroid to bronchodilator, associated with asthma morbidity?" *Journal of Clinical Epidemiology.* 53: 1217-1221.
118. Agenäs, I. "Läkemedelsförmånssystemet," *Läkemedelsboken 1995/1996.* Stockholm: Apoteksbolaget AB, 1995.
119. Haynes, R. B., McDonald, H., Garg, A. X., and Montague, P. "Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications." *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002.* Issue 2.
120. "Hälsoekonomi och förbättrad läkemedelsanvändning. Vad betyder ökad följsamhet till läkemedelsordination?" (2001). Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi. Lund
121. Gunnarsson, B., and Wennmalm, Å. "Läkemedel i miljön," *Läkemedelsboken 2005/2006.* Stockholm: Apoteket AB, 2005.
122. Ekedahl, A., Wergeman, L., and Rydberg, T. (2003). "Unused drugs in Sweden measured by returns to pharmacies." *J Soc Adm Pharm.* 20: 257-258.
123. Rognstad, S. (2002). "Legemiddelindustrien og astmabehandling." *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening.* 122: 1308-1309.
124. "Arbetsgruppen för bättre läkemedelsanvändning (ABLA II). Mindre sjukdom och bättre hälsa genom ökad följsamhet till läkemedelsordinationerna. Professionernas roll." (2001). Landstingsförbundet.