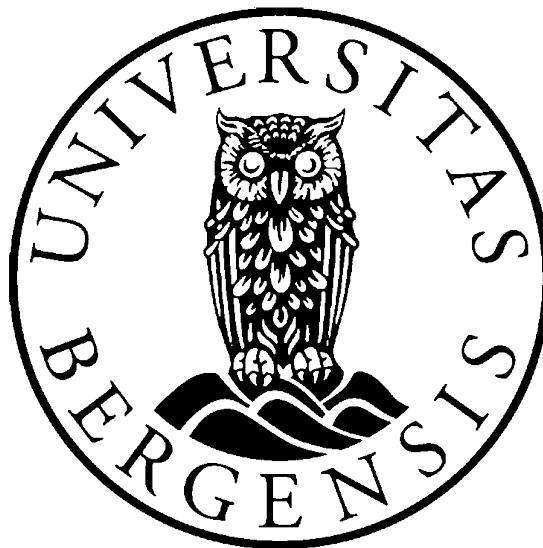


# **BRUKEN AV ANTIDIABETIKA I NORGE FOR PERIODEN 2004-2010**

**EN RESEPTREGISTERSTUDIE**

**Masteroppgave i farmasi**

**Helle Nærnes Endresen**



Senter for internasjonal helse

Senter for Farmasi

Universitetet i Bergen

20.mai 2011



## FORORD

Denne masteroppgaven har vært utført i perioden august 2010 til mai 2011 ved Senter for internasjonal helse og senter for Farmasi. Oppgaven har vært i samarbeid med Statens legemiddelverk, seksjon for refusjon.

Året med masteroppgaven har vært interessant og lærerikt. Mine kunnskaper om diabetes har blitt betydelig bredere, samt at jeg har fått en liten innføring i hvordan legemiddelmarkedet blir kontrollert. Jeg vil først takke mine veiledere Bjarne Robberstad og Reidun Lisbet Skeide Kjome som har loset meg gjennom oppgaveskrivingen og forskningen. Jeg hadde aldri klart å håndtere et slikt stort datasett uten hjelp fra Reidun og Thomas Røkaas, dere har vært utrolig hjelpsomme når jeg har stått fast med SPSS og ikke kommet noen vei.

Dette hadde aldri blitt en masteroppgave uten hjelp fra Kristin Svanqvist på Statens legemiddelverk. Du har hatt en enorm entusiasme og pågangsmot for å få denne masteroppgaven til. I tillegg til å ha lært mye, har jeg fått erfare i løpet av året at ting tar tid. Både søknad til Reseptregisteret og analysene har tatt lengre tid enn planlagt. Jeg vil også takke Lars, Janicke og Morten på Statens legemiddelverk, seksjon for refusjon, som har kommet med gode forslag og innspill til masteroppgaven. Tore Julsrud Berg for å ha svart på spørsmålene mine, hjulpet meg i tolkningen av resultatene og kommet med nyttige kommentarer til oppgaven når det gjelder kliniske spørsmål om diabetes.

Til slutt må jeg si takk til Steinar, venner og familie som har kommet med oppmuntrende ord underveis.

Bergen 20. mai 2011

Helle Nærnes Endresen



## **FORKORTELSER OG DEFINISJONER**

<b>AIP</b>	Apotekets innkjøpspris, pris på legemiddel fra grossist til apotek/detaljist
<b>Antidiabetika</b>	Alle legemidler som brukt til behandling av diabetes
<b>ARIMA</b>	Autoregressiv integrated moving average modell
<b>ATC</b>	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) klassifikasjon system, klassifikasjonssystem for legemidler
<b>AUP</b>	Apotekets utsalgspris, pris på legemiddel fra apotek/detaljist til forbruker
<b>Betaceller</b>	De cellene i Langerhans-øyvevet i bukspyttkjertelen som danner insulin
<b>Compliance</b>	Etterlevelse, føyelighet, det å føye seg etter for eksempel legens anbefaling
<b>DDD</b>	Definert døgndose
<b>GI-problemer</b>	Gastrointestinale problemer, dvs. problemer i mage og tarm
<b>Glukosuri</b>	Glukose i urinen
<b>GLP-1</b>	Glukagonlignende peptid-1, inkretinhormon
<b>HbA1c</b>	Prosentvis hemoglobin A som er bundet med glukose, dette gir et uttrykk for gjennomsnittlig blodglukosenivå de siste 6-8 ukene, avhengig av erytrocyttenes levetid som er ca 120 dager
<b>Hyperglykemi</b>	For stort glukoseinnhold i blodet, for høyt blodsukker
<b>Hypertensjon</b>	Høyt blodtrykk
<b>Hypoglykemi</b>	For lavt blodsukker, lavere glukoseinnhold i blodet enn normalt
<b>Innsidens</b>	Antall nye tilfeller av en sykdom per år
<b>Intervensjon</b>	Inngriper, for eks. et tiltak for en gruppe mennesker

<b>Kombiglyptin</b>	Legemidlene metformin og gliptin i samme tablett
<b>Makrovaskulære komplikasjoner</b>	Senskader/komplikasjoner i kroppens store arterier i hjerte, hjerne og underekstremiteter
<b>Met</b>	Legemidlet metformin
<b>Mikrovaskulære komplikasjoner</b>	Komplikasjoner i små blodårer (kapillærer) i øyne, nyrer og nerver
<b>NorPD</b>	Norwegian Prescription Database, Reseptregisteret
<b>NSAM</b>	Norsk selskap for allmenntmedisin
<b>Pankreas</b>	Bukspyttkjertelen
<b>Polyfarmasi</b>	Samtidig bruk av mange legemidler
<b>Prevalens</b>	Utbredelsen av en sykdom, antall syke /antall personer i befolkningen
<b>SU</b>	Legemidlet sulfonylurea

# INNHOLDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG .....	9
1 INNLEDNING .....	11
1.1 Epidemiologi .....	11
1.2 Diabetes Mellitus klassifikasjon .....	11
1.2.1 Type 1 diabetes.....	12
1.2.2 Type 2 diabetes.....	12
1.3 Behandling av type 2 diabetes.....	12
1.4 Virkningsmekanisme for legemidler til behandling av diabetes.....	14
1.5 Økonomiske aspekter.....	16
1.6 Effekten av at legemidler kommer på blå resept.....	17
1.6.1 Maksimalpris på legemidler .....	18
1.6.2 Trinnprissystemet .....	19
1.6.3 Blåreseptordningen .....	20
1.6.4 Refusjon av perorale antidiabetika.....	20
1.7 Reseptregisteret .....	21
1.7.1 Klassifisering av legemidler .....	22
1.8 Formål med studien .....	23
2 MATERIALE OG METODE .....	25
2.1 Design .....	25
2.2 Reseptdata.....	25
2.3 Studiepopulasjon .....	26
2.4 Definisjoner og avgrensninger i datasettet .....	26
2.5 Statistiske analyser.....	27
2.5.1 ARIMA modell .....	27
3 RESULTATER .....	31
3.1 Beskrivelse av datasettet.....	31
3.2 Utviklingen i bruken av metformin og/eller sulfonylurea i monoterapi.....	37
3.3 Metformin- og sulfonylureabruken i 2005 sammenliknet med 2010 .....	41
3.4 Forbruk av legemidlene metformin, sulfonylurea og insulin etter innføring av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner .....	43
3.5 Retningslinjene og refusjonsvilkår for gliptiner .....	45

4 DISKUSJON .....	47
4.1 Metodologiske forhold.....	47
4.2 Drøfting av de deskriptive funnene.....	49
4.3 Utviklingen i bruken av metformin og/eller sulfonylurea .....	50
4.4 Metformin- og sulfonylurea bruken i 2005 sammenliknet med 2010 .....	51
4.5 Forbruk av legemidlene metformin, sulfonylurea og insulin etter innføringen av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner .....	52
4.6 Retningslinjer og refusjonsvilkår for gliptiner .....	53
4.7 Økonomisk perspektiv .....	54
5 KONKLUSJON .....	57
REFERANSER .....	59
VEDLEGG .....	65



## SAMMENDRAG

For å etablere gode rutiner for behandling av diabetes finnes det i dag kliniske retningslinjer. Kjernen i disse er først å benytte seg av veldokumenterte billige alternativer fremfor nye, dyrere og mindre dokumenterte antidiabetika. I 2009 fikk gliptiner forhåndsgodkjent refusjon. Refusjonsvilkårene som er knyttet til gliptiner er i tråd med retningslinjene for behandling av diabetes type 2. Refusjonsvilkårene sier at gliptiner kun refunderes i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea, insulin kan heller ikke være aktuelt på nåværende tidspunkt. Behandlingsstrategien i retningslinjene sier at dersom behandlingsmålene ikke nås med metformin og sulfonylurea skal det startes opp behandling med insulin, som alternativ til insulin kan det startes opp med gliptin i kombinasjon med andre perorale antidiabetika. Formålet med denne studien er å beskrive salget av perorale diabeteslegemidler, og å se om innføring av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner har endret bruken av de mest brukte diabetespreparatene. Videre vil jeg undersøke om refusjonsvilkårene som er satt for gliptiner overholdes og dermed se om retningslinjene følges.

Datamaterialet er innhentet fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (NorPD). Det opprinnelige datasettet bestod av alle utleveringer av antidiabetika gjort på blå resept i perioden 1. januar 2004 til 31. juli 2010. Etter vasking av data bestod datasettet av 189 715 personer. ARIMA modell ble valgt som metode for å modulere en tidsserie, dette for å se på endringer i bruken av metformin og sulfonylurea som et resultat av at gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon.

Resultatene tyder på at retningslinjene og refusjonsvilkårene overveiende blir overholdt. Bruken av sulfonylurea går litt ned, trolig som et resultat av at gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon, men det er også andre grunner til at bruken av sulfonylurea går ned. Dette er en utvikling det bør forskes mer på. Effekten på bruken av metformin er mindre og den kliniske effekten er nærmest ubetydelig. Det er færre pasienter som gjør endringer i behandlingen ved oppstart med metformin i monoterapi enn ved oppstart med sulfonylurea i monoterapi. Ut ifra datasettet ser det ut til at flere pasienter får lagt til et peroralt legemiddel dersom behandlingsmålene ikke nås med metformin og/eller sulfonylurea. Denne trenden bør følges opp med en oppfølgingsstudie i 2012.



# 1 INNLEDNING

## 1.1 Epidemiologi

Forekomsten av diabetes øker, ikke bare i Norge [1], men også rundt om i verden og det er estimert at prevalensen vil dobles innen 2030 selv når risikofaktorer som overvekt og inaktivitet holdes konstant [2, 3]. Økningen kommer av aldring, populasjonsvekst, urbanisering og økt overvekt i befolkningen [3]. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har estimert at mer enn 220 millioner mennesker rundt om i verden har diabetes [2], av disse vil mellom 90-95 % ha type 2 diabetes [4, 5]. Tall fra Reseptregisteret viser at det i 2009 ble registrert 145 594 personer i Norge som enten fikk utlevert insulin eller et peroralt antidiabetika, dette tilsvarer en prevalens på 3.0 % [6]. I tillegg kommer pasienter med type 2 diabetes som behandles med kosthold og mosjon disse utgjør ca 25 % [7], og pasienter på sykehus/sykehjem. I 2004 utgjorde utleveringer til sykehus/sykehjem 3,7 % av totalt antall doser diabetesmidler utlevert [1]. Diabetes type 1 har en hyppigere forekomst hos barn og unge i Norge enn i andre land. I Norge er insidensen for de under 15 år på 28/100 000 per år [8]. Norges diabetesforbund har estimert at 375 000 mennesker i Norge har diabetes, ca 25 000 av disse har type 1 diabetes. Rundt halvparten av personene med diabetes type 2 er udiagnostisert [9, 10].

## 1.2 Diabetes Mellitus klassifisering

Diabetes mellitus er en stoffskiftesykdom som kan karakteriseres ved kronisk hyperglykemi, dvs. for lite glukose i cellene og for mye i blodet. Diabetes mellitus oppstår som et resultat av redusert eller ingen insulinsekresjon og/eller redusert insulinsensitivitet. Sykdommen kan deles inn i fire hovedgrupper: type 1 diabetes, type 2 diabetes, svangerskapsdiabetes og en samlegruppe som inneholder andre typer diabetes som kan skyldes defekte gener, legemiddel og sykdommer i pankreas. De mest vanlige formene for diabetes mellitus er type 1 og type 2 diabetes.

### **1.2.1 Type 1 diabetes**

Type 1 diabetes karakteriseres av en autoimmun prosess, hvor betacellene i pankreas blir destruert. Dette leder til nedsatt eller ingen insulinproduksjon. Type 1 diabetes kan oppstå i alle aldre, men er mest vanlig før 30 års alderen [11, 12].

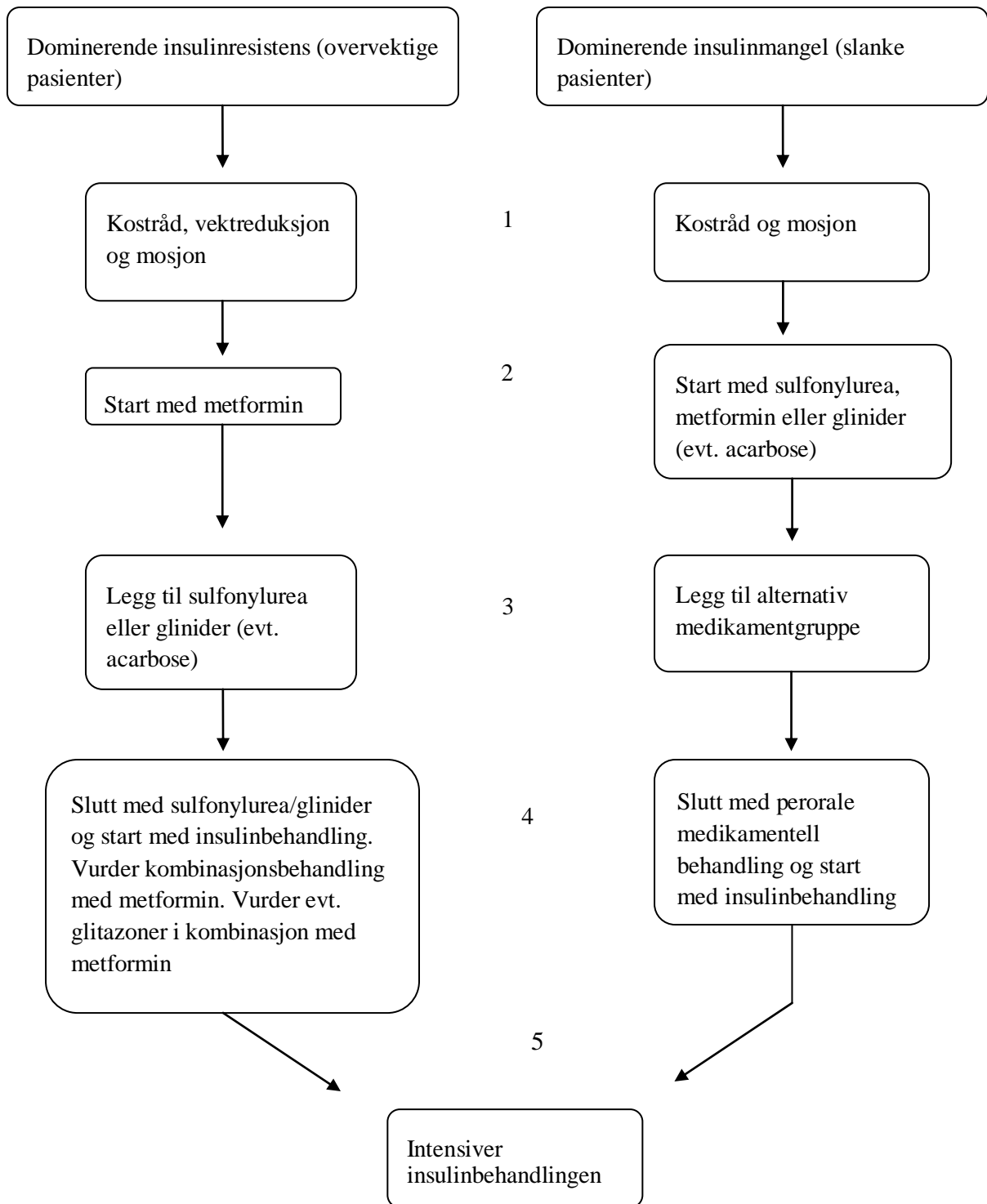
### **1.2.2 Type 2 diabetes**

Type 2 diabetes er vanligst for de over 30 år, men kan oppstå i alle aldre. I Norge har man ingen sikre tall, men under 18 år er type 2 diabetes en sjelden sykdom[13]. Sykdommen karakteriseres ved utilstrekkelig produksjon av insulin og ofte ved insulinresistens.

Insulinresistens innebærer at effekten av insulin i lever og perifere vev er redusert, særlig i skjelettmuskulatur skjer det et forsinket opptak av glukose ved inntak av mat. Den reduserte produksjonen av insulin gjør at mindre insulin frigjøres fra pankreas [11, 12]. Risikofaktorer for å utvikle diabetes type 2 er overvekt, abdominal fedme og lite fysisk aktivitet, samt arvelige faktorer [14].

### **1.3 Behandling av type 2 diabetes**

God kontroll over glukosenivået i blodet kan forhindre eller forsinke mikrovaskulære og makrovaskulære senkomplikasjoner [15-17]. Våren 2009 gav Helsedirektoratet ut nye retningslinjer for behandling, forbygging og diagnostikk av diabetes [8]. Her presenteres behandlingsstrategi og behandlingsmål for diabetes. Før Helsedirektoratet gav ut retningslinjene var det retningslinjer for diabetes i allmennpraksis, utgitt av NSAM som var best kjente og mest brukte i norsk allmenmedisin [18]. Hovedtrekkene i de nye og de gamle retningslinjene for behandling av diabetes er relativt like. I denne oppgaven er det fokusert på de eldre retningslinjene utgitt av NSAM fordi hovedparten av de innsamlede data er fra tiden før de nye retningslinjene var i bruk. I de eldre retningslinjene står det ingenting om bruk av gliptiner, men de ville kommet inn i behandlingsstrategien i trinn 4 og være likestilt med bruken av glitazoner. I utgaven utgitt av NSAM fra 2005 ser behandlingsstrategien slik ut [19]:

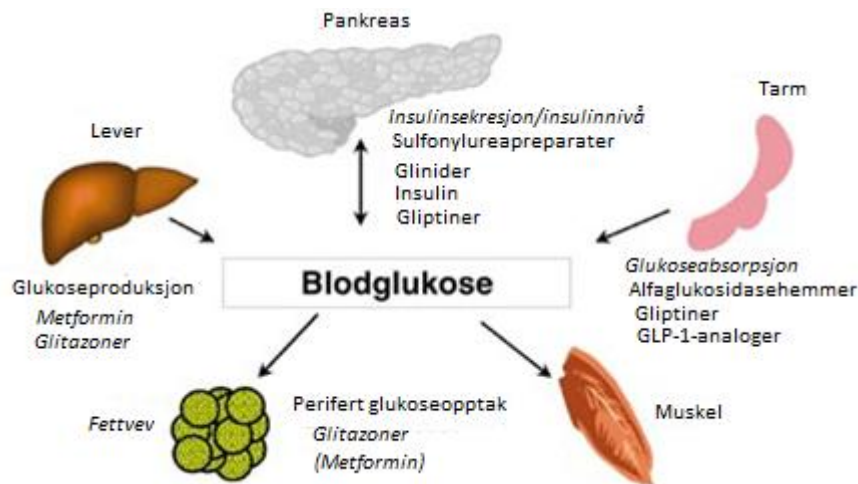


Figur 1.1: NSAM behandlingsstrategi fra 2005[19]

Både de eldre og de nye retningslinjene for behandling av type 2 diabetes anbefaler å starte behandlingen med råd om sunne levevaner og økt fysisk aktivitet. Dette er førstelinjetiltak som også går igjen i de nasjonale retningslinjene i Storbritannia [20] og USA [21]. Dersom pasienten ikke når behandlingsmålet ved å endre livsstil startes medikamentell behandling. Startbehandlingen er metformin eller sulfonylurea. Dette er legemidler med veldokumentert effekt, de har vært brukt lenge og er billige alternativ i forhold til andre perorale diabetesmedisiner. Dersom behandlingsmålene ikke nås med metformin og/eller sulfonylurea, anbefales det oppstart med insulin eventuelt tillegg av et peroralt antidiabetika. Kjernen i behandlingsmønsteret er først å benytte seg av veldokumenterte, billige medikamenter. Først dersom disse viser seg å gi utilstrekkelig effekt kan man supplere med nyere, dyrere medikamenter med mindre dokumenterte effekter, langtidseffekter, bivirkninger og sikkerhet. Ofte er det ikke nok med bare ett legemiddel ettersom sykdommen utvikler seg over tid, det kan da være fornuftig å kombinere legemidler. Kombinasjonsbehandling med metformin og sulfonylureapreparater er best undersøkt [22], men også andre kombinasjoner av perorale antidiabetika har vist større senking av blodsukkeret enn bare ett legemiddel alene [23, 24]. Andre alternative behandlinger som kan benyttes når insulin ikke er aktuelt er trippelbehandling med kombinasjon av metformin/sulfonylurea og et glitazon, gliptin eller akarbose.

#### **1.4 Virkningsmekanisme for legemidler til behandling av diabetes**

I figur 1.2 er det fremstilt hvordan glukoseproduksjonen i leveren, absorpsjon av glukose fra tarmen og insulinregulert glukoseopptak i perifere vev, særlig i muskulatur, bestemmer nivået av glukose i blodet [22]. Ved inntak av mat stiger glukosenivået i blodet. Et høyere nivå av glukose i blodet fører til økt produksjon av insulin i pankreas, som frigjør insulin og senker glukosenivået [25]. Figuren viser også hvordan de ulike antidiabetika påvirker organer som er med på å regulere blodglukosenivået.



Figur 1.2: Oversikt over viktige organer som påvirker blodglukosenivået. Figur hentet fra Thorsby P. et al. [22]

Insulin brukt som legemiddel virker på samme måte som kroppens eget insulin, og kan i for høye doser føre til alvorlig hypoglykemi. Det finnes flere typer insulinpreparater mht innsettende effekt og virkningstid. De klassifiseres som korttidsvirkende insulin, middels langtidsvirkende insulin (**NHP-insulin**) og langtidsvirkende insulin. Figur 1.2 viser at legemidlet metformin har sin hovedeffekt på leveren hvor glukoseproduksjonen foregår. Metformin senker glukosenivået i blodet ved å redusere leverens glukoseproduksjon og bedre virkningen av insulin i muskel. Legemidlet er også et vektnøytralt legemiddel [26]. Sulfonylurea påvirker insulinsekresjonen og kan derfor gi hypoglykemi. Sulfonylureapreparatene stimulerer appetitt trolig pga deres effekt på insulinsekresjon, dette kan forårsake vektøkning. Akarbose hemmer alfaglukosidase som bidrar til spalting av di-, oligo- og polysakkarider i tarmen. Resultatet er forsinket karbohydratabsorpsjonen og dermed forsinket glukoseabsorpsjonen. Glitazonene virker ved å aktivere kjernereseptor peroxisome-proliferator-activated reseptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Denne reseptoren promoterer transkripsjon av gener som gjør at insulinsensitiviteten øker i lever, fett og muskulatur. GLP-1-analoger virker på GLP-1-resptoren som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse. Glinider har virkning på insulinsekresjonen ved at den øker frisettingen fra pankreas. Også glinider kan gi hypoglykemi med metformin og/eller sulfonylurea [12, 27].

Gliptinene (DPP-4-hemmere) har sin effekt i tarmen hvor legemidlet hemmer DPP-enzymet som bryter ned hormonene GIP og GLP-1. Dette er hormoner som påvirker

insulinfrigjøringen og glukagonsekresjonen. Gliptinene gjør at virkningen av hormonene forlenges og resultatet er at glukosenivået i blodet synker etter inntak av mat. I kombinasjon med metformin gir gliptiner en additiv effekt [28]. For gliptiner mangler vi langtidsbivirkninger pga manglende studier med lang observasjonstid. Det er heller ingen studier med harde endepunkter noe som gjør at legemidlet har mindre dokumentasjon i forhold til andre antidiabetika.

### **1.5 Økonomiske aspekter**

Diabetes er en sykdom som ikke bare er en økonomisk byrde for den enkelte pasient, men også for det nasjonale helsevesenet [10]. Helseutgiftene til diabetes er estimert til å stå for 11,6 % av de totale helseutgiftene i verden i 2010 [4]. Utgifter til legemidler i Norge utgjør ca 10 % av samlede utgifter til helsetjenester [29]. Legemiddelomsetningen i Norge har økt de siste årene. I 2009 var det totale salget av legemidler fra grossist til apotek, sykehus og dagligvarer på 12,5 milliarder norske kroner målt i apotekets innkjøpspris (**AIP**), justert for inflasjon gir dette en økning på ca 2,7 % fra 2008 [30]. Det er viktig å huske på at ikke alle legemidler som selges fra grossist blir brukt, og vi må se på tallet med forsiktighet og kun som en pekepinn på hvordan utviklingen skjer. Omsetningen målt i definerte døgndoser (**DDD**), økte med 2.3 % i 2009, noe som er en lavere vekst enn tidligere år [31].

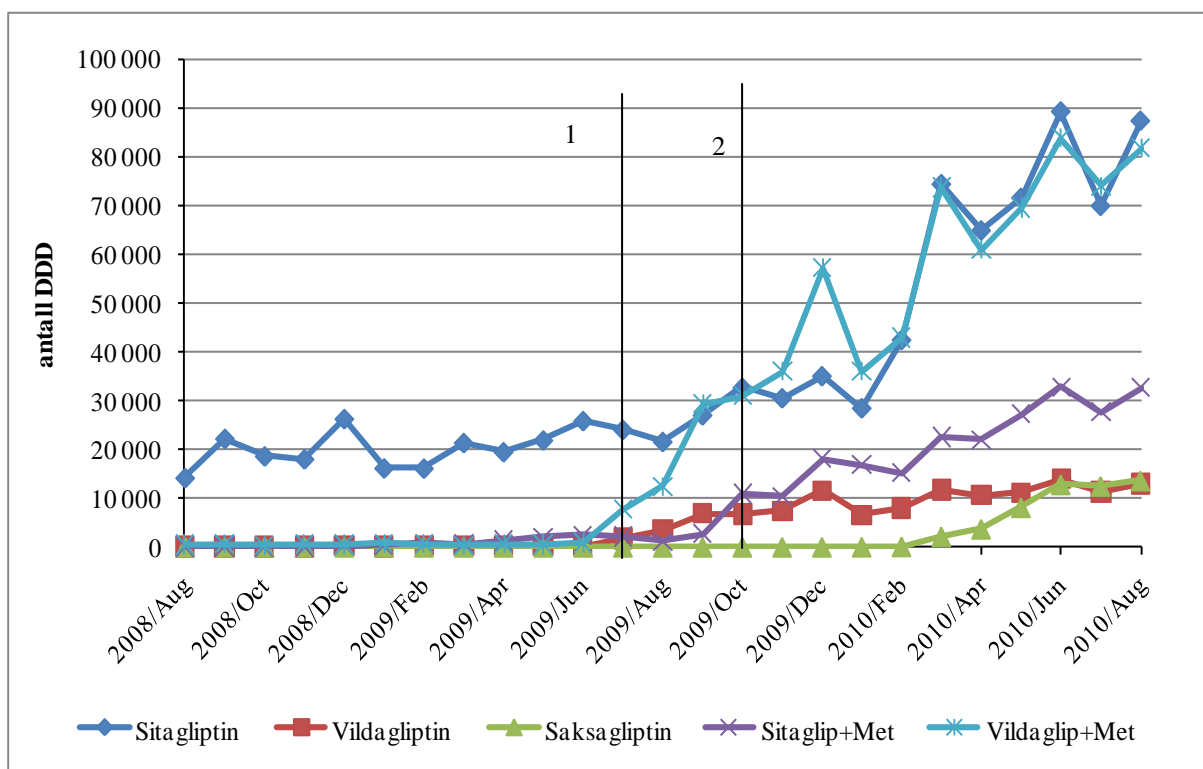
Prissettingen av legemidler i Norge, er som i de fleste andre vestlige land godt regulert. Dette gjøres for å skjerme samfunnet og befolkningen mot høye legemiddelpriser. Norge har også en tredjepartsfinansiering av legemidler på blå resept, dvs. at det er en annen som betaler for legemidlet enn den som forskriver eller den som bruker legemidlet. Markedet for legemidler blir dermed mindre prisfølsomt siden det finansieres i hovedsak av en tredjepart (folketrygden via blåreseptordningen). Kombinasjon av prisuelastisk etterspørsel og markedsrett på tilbudssiden gjør at det er et behov for regulering av priser. Utgifter til legemidler på blå resept økte med 5,5 % fra 2009 til 2010 [32]. Veksten har blitt noe mindre de siste årene fordi en del kostbare legemidler har blitt overført til helseforetak og en del patenter har gått ut. Det offentlige finansierte i 2009 ca. 70 % av legemiddelkostnadene i Norge hvor 47 % går via blåreseptordningen [32]. For å redusere de offentlige kostnadene til legemidler som refunderes, har myndighetene innført reguleringer. Prisene på legemidler reguleres direkte via maksimalpris og trinnprismodellen for legemidler uten patentbeskyttelse. Nye legemidler som



søker om markedsføringstillatelse (MT), får en gitt maksimalpris fastsatt av Statens legemiddelverk. Refusjonsordningen (blå resept) er også et offentlig virkemiddel for å fremme hensiktsmessig og kostnadseffektiv legemiddelbruk i befolkningen [33]. Dersom denne ordningen følges kan den være et effektivt virkemiddel for å redusere de offentlige kostnadene til legemidler.

### **1.6 Effekten av at legemidler kommer på blå resept**

Når et legemiddel kommer inn på refusjonslisten og kan skrives direkte på blå resept vil vanligvis omsetningen av legemidlet øke. Figur 1.3 viser salget av gliptiner fra grossist til apotek målt i antall DDD [34]. Figuren viser hvor mye som selges uavhengig av prisen på legemidlet. Punkt 1 er 1. juli 2009 da vildagliptin (Galvus) og kombinasjonspreparatet metformin + vildagliptin (Eucreas) fikk forhåndsgodkjent refusjon. Vi kan se at det er en markant økning i salget av kombinasjonspreparatet vildagliptin+metformin. Punkt 2 er 1. oktober 2009 da sitagliptin (Januvia) og sitagliptin + metformin (Janumet) fikk forhåndsgodkjent refusjon. De samme tendensene med økning i salget av sitagliptin kan ses. Legemidlet saksagliptin (Onglyza) fikk forhåndsgodkjent refusjon 1. mars 2010, figuren viser beskjeden økning i salget av dette legemidlet og derfor fokuseres det ikke på dette legemidlet i studien. Figuren viser at salget øker betraktelig etter at gliptinene fikk forhåndsgodkjent refusjon. Vi ser at dette er en økende legemiddelgruppe, imidlertid vet vi lite om bruken av gliptiner i befolkningen og hva virkningen av det økte gliptinsalget vil ha på andre legemidler.



Figur 1.3: Oversikt over omsetning av gliptiner fra grossist til apotek målt i antall DDD. Tall er hentet fra LMI/Farmastat [34]

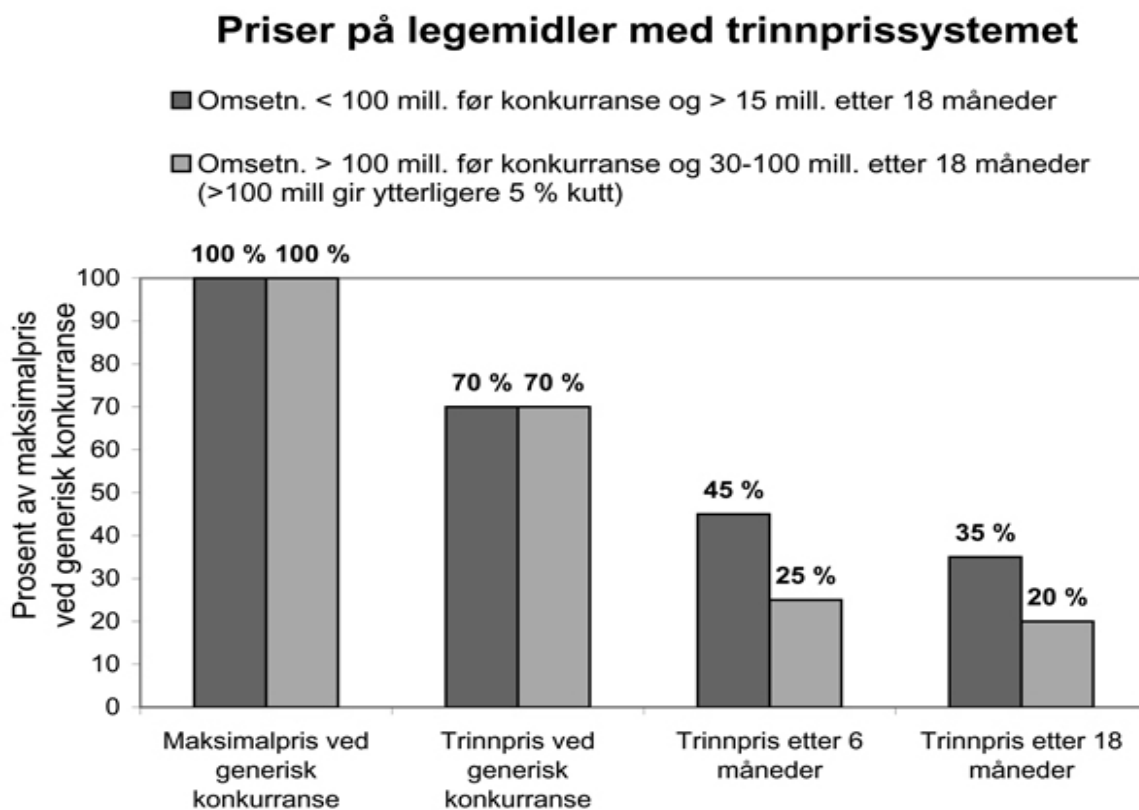
Legemidlene har blitt billigere de siste årene, og legemiddelprisene i Norge er lave i forhold til resten av Europa [31]. I legemiddelforskriften kapittel 12 er det beskrevet regler for fastsettelse, kontroll og justering av priser på legemidler. Statens legemiddelverk har utarbeidet retningslinjer for hvordan prisfastsettelsen skal bestemmes [35].

### 1.6.1 Maksimalpris på legemidler

Statens legemiddelverk (SLV) fastsetter den maksimale prisen av reseptpliktige legemidler til apotek (AIP- apotekenes innkjøpspris). Ved bestemmelse av maksimalpris skal prisfastsettelse i andre EØS-land vektlegges. Vanligvis settes denne prisen til et gjennomsnitt av de tre billigste markedsprisene på legemidlet i et utvalg av land. Dersom det ikke foreligger pris i tre eller flere av landene, vil man sette prisen som gjennomsnittsprisen i landene hvor markedspris foreligger. Prisen SLV fastsetter er den maksimale prisen til apotek (AIP), men legemidler kan også selges til en lavere pris [36].

## 1.6.2 Trinnprissystemet

I forskrift om legemidler er det fastslått hva som menes med trinnpris. Dette gjelder legemidler som får konkurranse fra generiske legemidler. Omsetningen av generiske legemidler har vært stabil de siste årene etter sterk vekst mellom 2000 og 2008. I 2009 var omsetningen av generiske legemidler på 38 % av det totale forbruket (målt i DDD) av legemidler [31]. Trinnprismodellen er beskrevet i figur 1.4. Her vises det hvordan prisene senkes etter hvor mye som selges og tid etter generisk konkurranse [36].



Figur 1.4: Trinnprismodellen, figuren er hentet fra Statens legemiddelverk [35]

### **1.6.3 Blåreseptordningen**

I blåreseptforskriften [37] står det at formålet med stønad er å gi hel eller delvis kompensasjon for pasienters utgifter til legemidler, samt bidra til at pasienter eller folketrygden ikke påføres unødvendige utgifter. Blåreseptordningen for legemidler dekker helt eller delvis legemiddelutgifter ved alvorlig og langvarig sykdom. Samt at legemidlet må ha kliniske relevante effekter. Legemidler som inngår i ordningen må i tillegg ha en effekt som står i rimelig forhold til kostnadene, det vil si være kostnadseffektivt. Et legemiddel har forhåndsgodkjent refusjon og kan skrives direkte på blå resept dersom[38]:

- Bruken av legemidlet står under refusjonsberettiget bruk
- Pasientens sykdom omfattes av refusjonskode
- Eventuelle andre refusjonsvilkår er oppfylt

Dersom legemidlet ikke dekkes via blåreseptordningen kan man søke om individuell refusjon av legemidlet. Den individuelle refusjonen skal sikre tilgang til nødvendige legemidler ved langvarig medikasjon. Det er legen som må begrunne pasientens behov for behandlingen. I noen tilfeller kan legemidler refunderes via bidragsordningen, dette gjelder preparater som ellers ikke dekkes av folketrygdeloven eller andre lover.

### **1.6.4 Refusjon av perorale antidiabetika**

I behandling av diabetes type 2 er førstevalget metformin eller sulfonylureapreparater, fordi dette er preparater som har god dokumentert effekt og er kostnadseffektive i forhold til andre antidiabetika. De nye legemidlene som kan brukes til behandling av type 2 diabetes er glitazoner, gliptiner og GLP-1-analoger. De nye legemidlene har mindre veldokumentert effekt og de er langt dyrere enn de eldre veletablerte legemidlene, det er derfor knyttet refusjonsvilkår til refusjonskoden. GLP-1-analoger fikk forhåndsgodkjent refusjon 1. desember 2010, dette er såpass nylig at det derfor er lite hensiktsmessig å se på bruken av legemidlene.

For tiden har alle perorale antidiabetika utenom glinider forhåndsgodkjent refusjon. Refusjonsvilkårene for gliptiner er: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart. Vilkår 198:

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller - sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin [27].

## **1.7 Reseptregisteret**

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Norwegian Prescription Database, NorPD) ble opprettet 1. januar 2004 [39]. Reseptregisteret inneholder kun opplysninger om salg av reseptpliktige legemidler fra apotek, mens legemidler som kjøpes uten resept ikke er inkludert. Legemidler som utleveres til institusjoner som sykehjem og sykehus er heller ikke sporbare på individnivå. Data i reseptregisteret er pseudonymisert, dvs. de finnes tilgjengelig i registeret på individnivå, men personnummer er erstattet med et unikt løpenummer. Slik er det er mulig å følge individer over tid uten å identifisere pasienten. I forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) [40], står det i § 1-3 at formålet med registeret er å samle inn data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å kartlegge forbruk, se på endringer over tid, forskning på legemiddelbruk og gi legemiddelrekvirenter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedringer.

Reseptregisteret kan brukes til å få oversikt over bruken av legemidler i den norske befolkningen. Farmakoepidemiologisk forskning gis økende prioritet i den vestlige verden fordi de fleste legemiddelmyndigheter erkjenner behov for mer kritisk å vurdere bruk av legemidler [39]. Reseptregisteret inneholder opplysninger om kjønn, bosted, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering og informasjon om legemidlet som ble utlevert på akkurat den resepten (ATC-kode, antall pakning, totalt antall solgte DDD, AUP, refusjonskode og produktnavn).

### **1.7.1 Klassifisering av legemidler**

For å måle bruken av legemidler i en befolkning er det viktig å ha et brukbart klassifiseringssystem og en måleenhet som lar seg sammenlikne mengde legemiddel uavhengig av pris. Et system for klassifikasjon og et for måling av bruken av legemidler ble utviklet på 70 tallet i Norge [41]. Legemidler klassifiseres etter anatomisk-terapeutisk-kjemisk klassifikasjonssystem (ATC-koder) og bruken måles i en statistisk måleenhet kalt definerte døgndoser (DDD).

Definerte døgndoser (DDD) er den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen per dag for et legemiddel brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne [42]. Denne måleenheten er fastsatt av et panel som baserer seg på bruken av legemidlet i monoterapi. Det er viktig å merke seg at DDD ikke alltid er den samme som den dosen som anbefales eller den som forskrives, men en verdi som ligger nærme den gjennomsnittlige verdien av de dosene som benyttes.

## 1.8 Formål med studien

Formålet med denne studien er å beskrive salget av orale diabeteslegemidler i Norge i perioden 2004-2010, med et særlig fokus på metformin, sulfonylurea og gliptiner. Videre å se om brukermønsteret av de viktigste diabeteslegemidlene har endret seg etter at gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon. På bakgrunn av retningslinjene som finnes for behandling av diabetes type 2 har Statens legemiddelverk fastsatt refusjonsvilkår som må oppfylles for at gliptiner kan skrives direkte på blå resept. Dette er vilkår som samsvarer med retningslinjene for behandling av diabetes type 2. Studien vil også undersøke om refusjonsvilkårene som er satt for gliptiner overholdes og dermed om retningslinjene for behandling av diabetes type 2 følges.

I studien ses det ikke på endringer i brukermønsteret til diabeteslegemidler etter at saksagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon. Studien inkluderer ikke GLP-1-analoger fordi disse preparatene fikk forhåndsgodkjent refusjon nylig og det er derfor ikke hensiktsmessig å inkludere disse legemidlene i studien.





## 2 MATERIALE OG METODE

### 2.1 Design

Studien er en deskriptiv farmakoepidemiologisk studie av utleverte diabeteslegemidler på blå resept i perioden fra 1. januar 2004 til 31. juli 2010. Data inkluderer alle som blir behandlet medikamentelt for diabetes i hele Norge, siden personer ikke kan reservere seg mot å bli registrert i Reseptregisteret.

### 2.2 Reseptdata

Reseptdata er innhentet fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Nedenfor er listen over de variablene som er brukt i oppgaven:

- Pasient løpenummer
- Pasient fødselsår og kjønn
- Utleveringsdato
- Ordinasjon antall pakninger, apotekets utsalgspris (AUP), antall DDD
- Ordinasjon på forhåndsgodkjent refusjon (blå resept)
- Refusjonskode
- Varenavn og styrke
- ATC-kode

Av hensyn til personvern ble pasientens bosted utelukket. Refusjonskode ble inkludert for å avgjøre om legemiddelet var utlevert på blå resept og var til bruk av behandling av type 1 eller type 2 diabetes.

### 2.3 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonene består av syv årskohorter fra 2004 – 2010. Kohortene er inndelt etter første gangs utlevering av et diabeteslegemiddel. I 2004 ble reseptregisteret startet og året består av både nye og gamle brukere, året blir derfor satt til nullpunkt i analysen. Ved undersøkelser av metformin- og sulfonylureabruken ble kohortene satt sammen av nye metformin- og/eller sulfonylureabrukere i de gjeldende årene.

Det opprinnelige materialet bestod av 5 515 783 utleveringer. Etter vasking av data ble 9 634 utleveringer tatt bort. Dette var utleveringer med andre refusjonskoder som for eks. svangerskapsdiabetes, uspesifisert diabetes og organtransplantasjon, samt utleveringer uten refusjonskode. Datamaterialet som var inkludert i studien bestod av 5 506 149 utleveringer. Forklaring på refusjonskodene som ble benyttet for å avgjøre om pasienten hadde type 1 diabetes eller type 2 diabetes er vist i tabell 2.1. Refusjonskode 5 er en eldre refusjonskode og denne skilte ikke mellom type 1 og type 2 diabetes. De nye refusjonskodene som skiller mellom type 1 diabetes og type 2 diabetes ble implementert i mars 2008 [43].

*Tabell 2.1: Oversikt over refusjonskoder og sykdom*

<b>Refusjonskode</b>	<b>Sykdom</b>
RP:5	Diabetes
ICD: E10	Diabetes type 1
ICD: E11	Diabetes type 2
ICPC: T89	Diabetes insulinavhengig (type 1)
ICPS: T90	Diabetes ikke-insulinavhengig (type2)

### 2.4 Definisjoner og avgrensninger i datasettet

De fem årskohortene fra 2005-2009 er brukt for å beskrive utviklingen i salget av perorale antidiabetika og kohorten for 2010 er ekskludert pga mangel på data for et helt år. I kohorten fra 2005 er det fokusert på mønsteret av endringer som skjer i behandlingen og hvor lenge diabetespreparater blir brukt i monoterapi. Kohorten fra 2005 ble valgt fordi personene i denne kohorten har minst fire og et halvt år med oppfølgingstid. Oppfølgingstiden for de andre kohortene blir kort og dette kan resultere i feil tolkning av resultatene.

Diabetes er en kronisk sykdom, men pasienter som har fått diagnosen diabetes type 2 kan holde sykdommen under kontroll med kosthold og mosjon. Dersom det først er startet opp med medikamentell behandling, er det få pasienter som slutter med behandlingen. I litteraturen finnes det ingen god og entydig definisjon på vedvarende bruk av legemiddel [44]. I oppgaven antas det derfor at dersom en pasient har fått utlevert legemiddel blir dette brukt frem til det skjer en endring i behandlingen eller oppfølgingsperioden avsluttes. Oppgaven fokuserer ikke på compliance, det er derfor mulig å bruke en slik definisjon. En endring i behandlingen er definert som enten et bytte til et annet peroralt antidiabetika/insulin eller legge til et peroralt antidiabetika/insulin. Dette kan fortelle noe om bruken av diabeteslegemidler i monoterapi. Oppstart med metformin eller sulfonylurea i monoterapi er definert som ingen utelevringer av andre diabetesmidler i samme kvartal som oppstart med metformin eller sulfonylurea.

## **2.5 Statistiske analyser**

Students t-test blir benyttet for å se om det er statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittet. F-test blir brukt for å fastslå lik varians i to utvalg. Tidsserieanalyse ble brukt til å analysere effekten ( $\omega$ ) intervensjonen har på bruken av diabeteslegemidler. Ljung-Box Q statistic er en test som blir brukt til å se om autokorrelasjonen i hele modellen er forskjellig fra null.

### **2.5.1 ARIMA modell**

Tidsserieanalyse er en metode der man bruker matematiske modeller av hvordan observasjoner endrer seg over tid. Observasjonene repeteres jevnlig over en tidsperiode hvor hver periode er like lang og observasjoner som ligger etter hverandre i tidsserien kan påvirke hverandre. Box og Jenkins utviklet metoden kalt autoregressive integrated moving average (ARIMA) modeller hvor man undersøker en variabls påvirkning av tidligere observasjoner, trender og sesongvariasjoner. En tidsserie kan deles inn i en:

- Trendkomponent: En serie kan drifte oppover eller nedover og komponenten beskriver den langsiktige utvikling av serien
- Sesongkomponenten: Beskriver en periodisk variasjon. For eksempel en serie med topper hver 12 måned for månedlig data

- Tilfeldig feilkomponent: Beskriver tilfeldig variasjon som ikke kan forklares av modellen. Dersom tidsserien er korrigeret for trend og sesongvariasjon, kan observasjoner fortsatt fluktuere tilfeldig rundt et gjennomsnittsnivå.

En ARIMA modell modulerer den stokastiske prosessen som danner en observert tidsserie. Hver observasjon i serien har et tilfeldig restledd (feilledd), eller shock  $a_t$ , som lager variasjon i serien. Dette restleddet antas å ha:

- Forventet gjennomsnitt til restleddet er lik null:  $E(a_t) = 0$
- Konstant varians for restleddet, dvs. lik fordeling av restleddet rundt gjennomsnittet:  $E(a_t^2) = \sigma^2$
- Uavhengige restledd, kovarians og dermed korrelasjon mellom to forskjellige restledd er null:  $Cov(a_s, a_t) = 0$  for  $s \neq t$ .

Når restleddet oppfyller disse kravene er tidsserien en hvit-støy prosess. Serien består av bare tilfeldig feil og effektene fra trend og periodisk variasjon er fjernet. En hvit-støy prosess vil ikke gi noen utslag i et autokorrellogram. Hensikten er å trekke ut informasjon av tidsserien slik at det bare er hvit-støy igjen i restleddet.

En ARIMA modell har tre strukturelle parametere,  $p$ ,  $d$  og  $q$  som beskriver sammenhengen mellom restleddet og tidsserien. Parameteren  $p$  forteller hvor mange autoregressive (AR)-ledd modellen består av. Parameteren  $q$  betegner hvor mange moving average (MA)-ledd modellen består av og parameteren  $d$  er den integrerte komponenten (I), som betegner antall ganger serien må differensieres for å få en stasjonær serie. ARIMA-modeller med sesong tar høyde for sesongvariasjoner i tidsserien. Modellen inkluderer også sesongautoregressiv (SAR) og sesong-glidende gjennomsnitt (SMA) ledd i modellen. Sesongparametrene ser på sammenhengen mellom observasjoner som utgjør sesongkomponenten og ikke på de nærliggende observasjonene. ARIMA modell med sesong vil kunne skrives som ARIMA  $(p,d,q)(P,D,Q)_s$  hvor  $s$  er sesongperioden.

Trend, sesongvariasjon og tilfeldig feil kan gjøre at eventuelle effekter av intervensjonen ikke alltid er like lett å se. Modellen må derfor ta hensyn til dette. En intervensjonsanalyse kan forklare påvirkningen den eksterne intervensjon har på en tidsserie. Effekten intervensjonen har på tidsserien betegnes  $\omega$ . Intervensjonen i studien er 1. juli 2009 da det første gliptinet (vildagliptin) fikk forhåndsgodkjent refusjon. Det er utført en sensitivitetsanalyse ved å endre

intervensjonsdatoen til 1. oktober 2009 da sitagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon. Dette gjøres for å se på effekten dersom intervensjonsdatoen endres. En intervensjon kan påvirke tidsserien forskjellig, enten ved permanent endring eller midlertidig endring. En intervensjon kan også være gradvis eller avbrutt i startfasen (onset) [45, 46]. Datamaterialet er en diskret tidsserie med observasjonene akkumulert for hver måned slik at periodene blir like lange.

Til analysene prøvde SPSS først å lage en modell. Deretter ble autokorrelasjon (ACF) og delvis autokorrelasjon (PACF) brukt til å sjekke om modellen var riktig tilpasset og om tidsserien lagde en hvit-støy prosess. Dersom modellen ikke var tilfredsstillende, ble ny modell valgt på bakgrunn av bildet ACF og PACF ga.

Analysen utføres i Statistical Package for Social Scienced (SPSS), versjon 18.0. Tabeller og figurer ble utformet ved hjelp av Microsoft Office Excel 2007.



## 3 RESULTATER

Første del av resultatene er en deskriptiv beskrivelse av datasettet og hva slags refusjonskoder som har blitt brukt ved utlevering av diabetesmidlene. Deretter er det et avsnitt om bruken av metformin og/eller sulfonylurea, før det er et avsnitt som beskriver metformin- og sulfonylureabruken i 2005 sammenliknet med 2010. I avsnittet etter, er det resultater fra modellen om hvordan forbruket av metformin, sulfonylurea og insulin har blitt påvirket etter at gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon. Siste avsnitt i resultatdelen beskriver kort om retningslinjene og refusjonsvilkårene for gliptiner blir fulgt.

### 3.1 Beskrivelse av datasettet

Etter datavask (se metodeavsnitt) bestod datasettet av totalt 5 506 149 utleveringer. Tabell 3.1 viser hvordan utleveringene i datasettet var fordelt etter refusjonskoder. Utleveringene var fordelt på 189 715 personer. I datasettet hadde 21 625 personer diagnosen type 1 diabetes, mens 97 347 personer hadde diagnosen type 2 diabetes og 70 743 personer hadde enten type 1 eller type 2 diabetes. Tabell 3.2 viser fordelingen av antall personer etter refusjonskode.

*Tabell 3.1: Antall utleveringer inndelt etter refusjonskode for hele datasettet*

<b>Refusjonskode</b>	<b>Antall utleveringer</b>
RP: 5 Diabetes	3 700 689
ICD: E10 Diabetes type 1	105 517
ICD: E11 Diabetes type 2	102 422
ICPC: T89 Diabetes insulinavhengig	333 608
ICPC: T90 Diabetes ikke-insulinavhengig	1 263 913
Totalt antall utleveringer	5 506 149

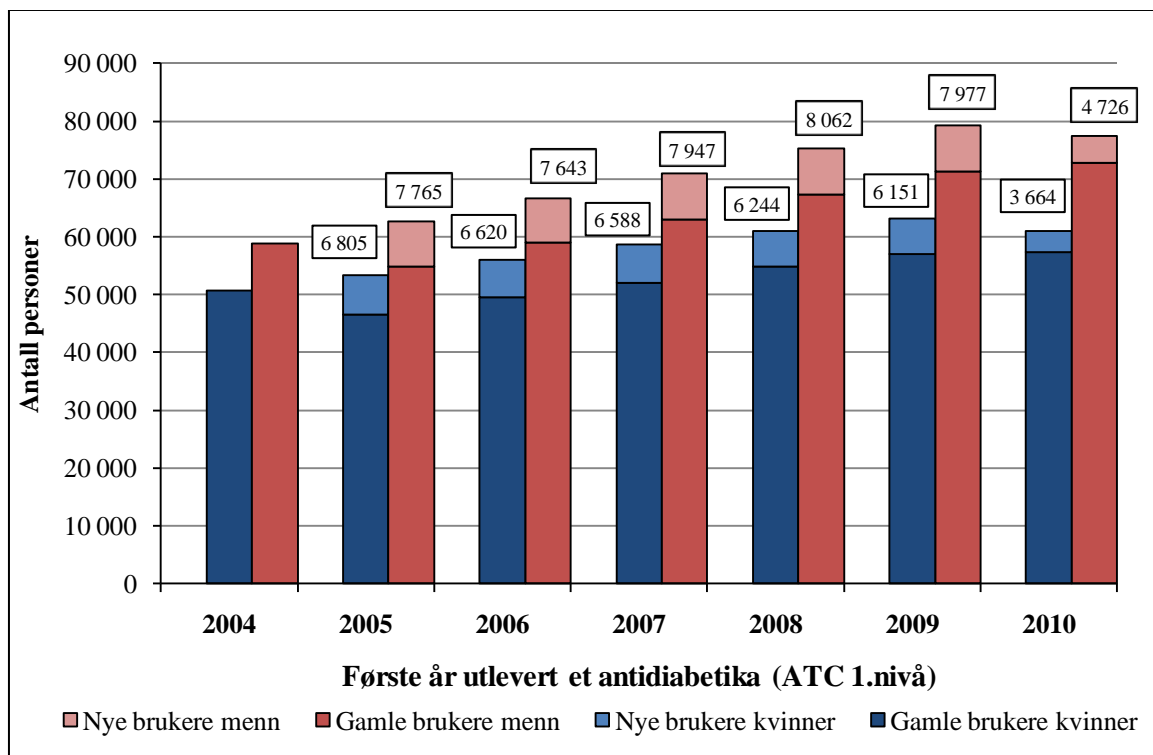
Tabell 3.2: Oversikt over antall personer og refusjonskode benyttet ved utleveringer

Refusjonskoder	Antall	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Ukjent T1 eller T2
RP:5	33 147			33 147
T89	439	439		
T90	23 316		23 316	
E10	1 043	1 043		
E11	1 879		1 879	
T89 og 5	14 628	14 628		
T90 og 5	69 542		69 542	
E10 og 5	5 515	5 515		
E11 og 5	2 610		2 610	
Andre kombinasjoner	37 596			37 596
<b>Totalt:</b>	<b>189 715</b>	<b>21 625</b>	<b>97 347</b>	<b>70 743</b>

Tabell 3.2 viser refusjonskoder som har vært brukt ved utlevering av antidiabetika i hele perioden. (Se tabell 2.1 i metode for forklaring av refusjonskodene.) Personer med type 1 diabetes får som oftest diagnostisert diabetes tidlig og har sykdommen livet ut. Ved utlevering av antidiabetika vil det derfor vært benyttet to koder fordi personen vil ha benyttet først den eldre refusjonskoden 5 og siden den nye refusjonskoden som skiller mellom type 1 og type 2 diabetes. Det samme vil gjelde for personer med type 2 diabetes som har fått utlevert antidiabetika i perioden før og etter mars 2008 da de nye refusjonskodene ble tatt i bruk. I gruppen ”andre kombinasjoner” er det samlet sammen alle andre mulige kombinasjoner av refusjonskodene.

Fordelingen av personer etter når de fikk sin første utlevering av et diabetesmiddel er vist i figur 3.1. Årskohortene er nesten like i størrelsen ca 14 000 personer i hver gruppe, med unntak av gruppen fra 2004 som inneholder personer med utleveringer i 2004 og før den tid. Årskohorten for 2010 er mindre enn de andre kohortene grunnet at vi kun har data frem til 31. juli 2010. Kjønnfordelingen er relativ lik i alle kohortene.





Figur 3.1: Oversikt over nye og gamle brukere av antidiabetika inndelt etter når personene fikk sin første utlevering av et diabeteslegemiddel

Alder ved første utlevering av et diabeteslegemiddel varierer lite mellom kohortene fra 2005-2009. Kvinner har et gjennomsnitt på 58,5 år og menn har et gjennomsnitt på 57,9 år. Tabell 3.3 viser alderssammensetningen i kohortene ved første utlevering av et diabeteslegemiddel. I kohortene fra 2008 og 2009 er det en liten, men statistisk signifikant forskjell mellom kvinner og menn. Imidlertid har denne neppe noen klinisk relevans.

Tabell 3.3: Gjennomsnittsalder ved første utlevering av diabetesmiddel inndelt etter første hentear

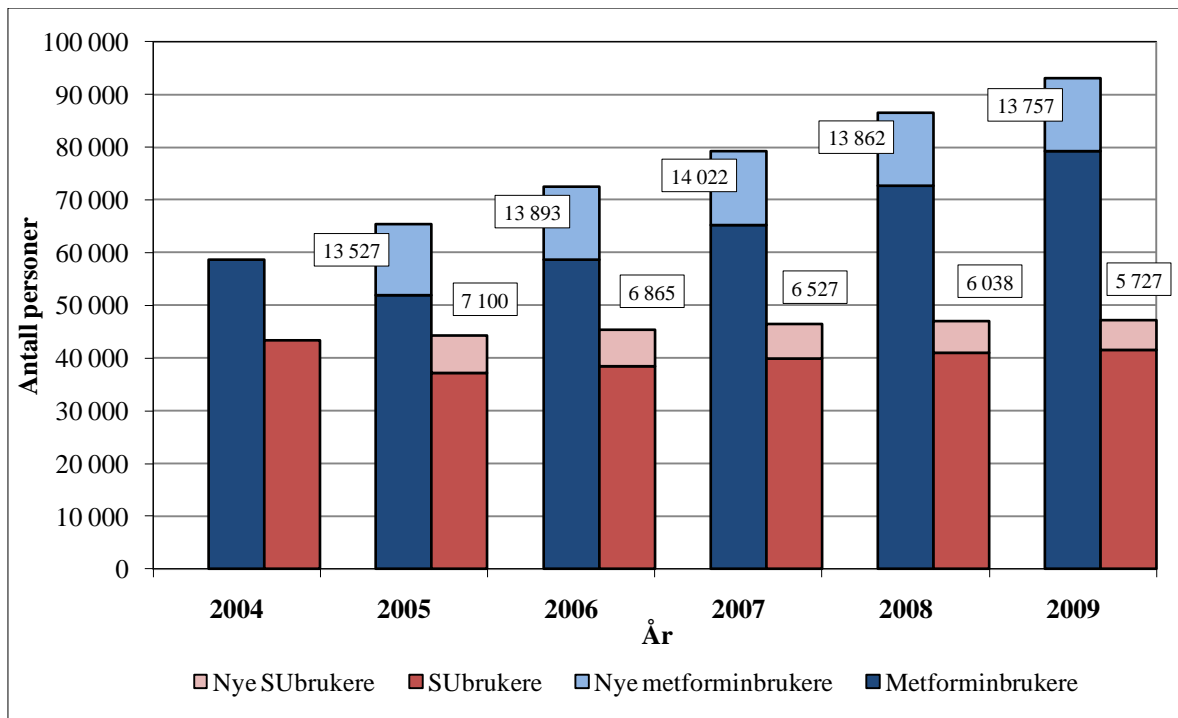
År	Kjønn	Gj.snitt	St.avvik	95 % CI
2005	Kvinner	58,0	19,4	57,6 - 58,5
	Menn	57,6	16,3	57,2 - 57,9
2006	Kvinner	58,6	18,9	58,2 - 59,1
	Menn	58,2	16,1	57,8 - 58,6
2007	Kvinner	58,4	18,6	58,0 - 58,9
	Menn	58,2	15,9	57,8 - 58,5
2008	Kvinner	58,6	18,5	58,1 - 59,4
	Menn	57,6	15,9	57,3 - 57,9
2009	Kvinner	58,8	18,5	58,3 - 59,3
	Menn	57,8	15,9	57,4 - 58,1

Totalt har 136 002 personer hatt minst en utlevering av metformin i perioden mellom 1. januar 2004 til 31. juli 2010. Metformin er det antidiabetika med flest brukere i Norge. Glimepirid, et sulfonylurea er det antidiabetika med nest flest brukere. Dette er personer med type 2 diabetes. Tabell 3.4 viser oversikt over antall personer som har fått minst en utlevering av de forskjellige diabetesmidlene i denne perioden.

Tabell 3.4: Antall personer med minst en utlevering av legemiddel i hver legemiddelgruppe fra 1.1.2004-31.7.2010

Klassifikasjon	Legemiddel	ATC	Antall personer
Insulin og analoger	Hurtigvirkende	A10A B	60 371
	Middels lang virketid	A10A C	60 082
	Middels lang virketid + hurtig innsettende effekt	A10A D	24 309
	Langtidsvirknede	A10A E	10 642
Biguanidderivater	Metformin	A10B A02	136 002
Sulfonylurea	Glibenclamid	A10B B01	10 189
	Chlorpropamid	A10B B02	1
	Glipizid	A10B B07	11 126
	Glimepirid	A10B B12	66 312
Kombinasjonspreparater	Metformin og rosiglitazon	A10B D03	4 428
	Metformin og pioglitazon	A10B D05	29
	Metformin og sitagliptin	A10B D07	943
	Metformin og vildagliptin	A10B D08	2 699
Alfaglukosidasehemmere	Akarbose	A10B F01	2 530
Glitazoner	Rosiglitazon		9 160
	Pioglitazon	A10B G03	3 119
Gliptiner	Sitagliptin	A10B H01	2 785
	Vildagliptin	A10B H02	595
	Saxagliptin	A10B H03	238
Glinider	Repaglinid	A10B X02	333
	Nateglinid	A10B X07	9

Antall nye brukere av metformin i perioden 2005- 2009 er stabilt med et gjennomsnitt på 13 812 personer. Antall personer som faller fra ligger i gjennomsnitt på 6 926 per år, mens nye brukere av sulfonylurea er lavere enn for metformin og svakt avtakende (figur 3.2)<sup>1</sup>. Gjennomsnittlig er det 6 451 personer som starter på sulfonylurea og gjennomsnittlig 5 683 personer som slutter. Det er signifikant forskjell i flere nye brukere av metformin enn av sulfonylurea ( $p < 0,000$ ). Kohorten fra 2010 er ekskludert grunnet ufullstendig årsdata. Prevalensen for bruk av metformin er økende i forhold til totalbefolkningen i perioden 2005 til 2009. For legemidlet sulfonylurea er det en stabil prevalens i samme periode. Dette er vist i tabell 3.5.



Figur 3.2: Antall nye og gamle brukere av metformin og sulfonylurea (SU)

<sup>1</sup> Nye brukere av metformin og sulfonylurea kan ha stått på andre antidiabetika før oppstart med metformin og/eller sulfonylurea.

Tabell 3.5: Prevalens av antall metforminbrukere og sulfonylureabrukere i perioden 2005 - 2009

År	Metformin	Sulfonylurea
2005	1,41 %	0,96 %
2006	1,56 %	0,97 %
2007	1,68 %	0,98 %
2008	1,81 %	0,98 %
2009	1,93 %	0,98 %

### 3.2 Utviklingen i bruken av metformin og/eller sulfonylurea i monoterapi

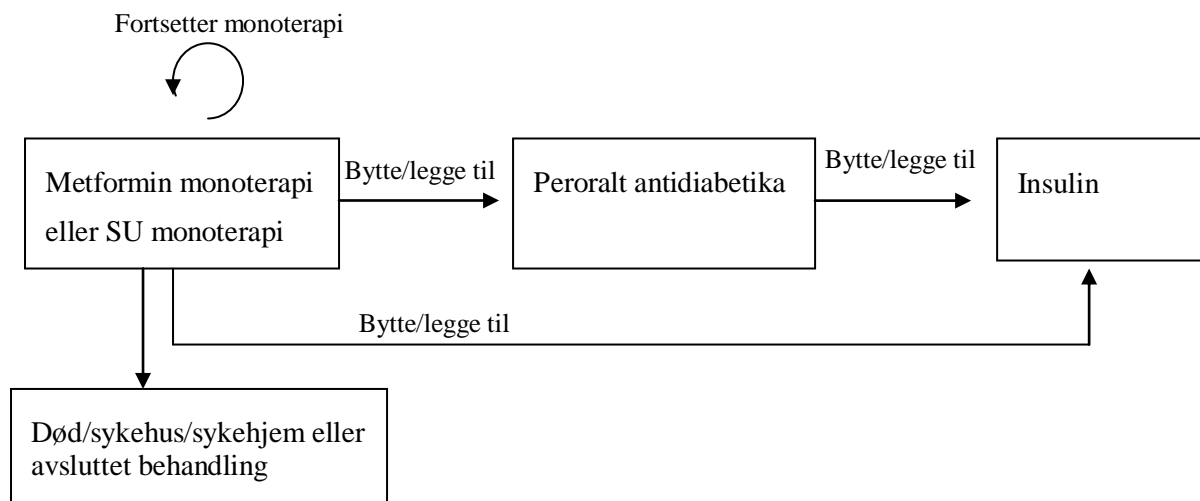
Dersom man følger nye brukere av diabeteslegemidler og frem til de slutter på legemidlene kan man si noe om hvor lenge pasientene bruker preparatene. Nye brukere ble definert som pasienter uten utlevering i 2004, disse følges over tid og fram til de slutter på legemidlet.

Dersom pasienten ikke har utlevering i løpet av de fire siste månedene av perioden (april, mai, juni og juli 2010) antar vi at de har sluttet på legemidlet. At pasienter har sluttet på legemidlet kan skyldes avsluttet behandling med nåværende legemiddel og/eller bytte til et annet diabeteslegemiddel, død eller flytting til sykehjem/sykehus. Metformin og sulfonylurea brukes i gjennomsnitt like lang tid, ca 1 år og 7 måneder (tabell 3.6)

Tabell 3.6: Antall måneder brukt legemiddel for nye brukere som ikke har utlevering de fire siste månedene av perioden (april, mai, juni og juli 2010)

	Gj.snitt	St.avvik	95 % CI	Antall
Metformin	19,0	16,8	18,8- 19,2	28 413
Sulfonylurea	18,0	16,0	17,8- 18,3	14 910
Insulin	15,9	16,5	15,6- 16,2	10 483
Gliptin	4,0	2,4	3,8- 4,1	565
Kombigliptin	4,2	1,8	4,0- 4,3	528
Glitazon	17,6	15,6	17,2- 17,9	6 416
Kombigitazon	17,0	14,1	16,5- 16,6	2 534
Annet antidiabetika	10,2	12,3	9,3- 11,1	735

For å se på utviklingen i bruken av metformin og sulfonylurea for 2005 kohorten er det tegnet opp et flytskjema til hver tabell for å gjøre det lettere å se hvilke personer som er inkludert eller ekskludert i tabellene.

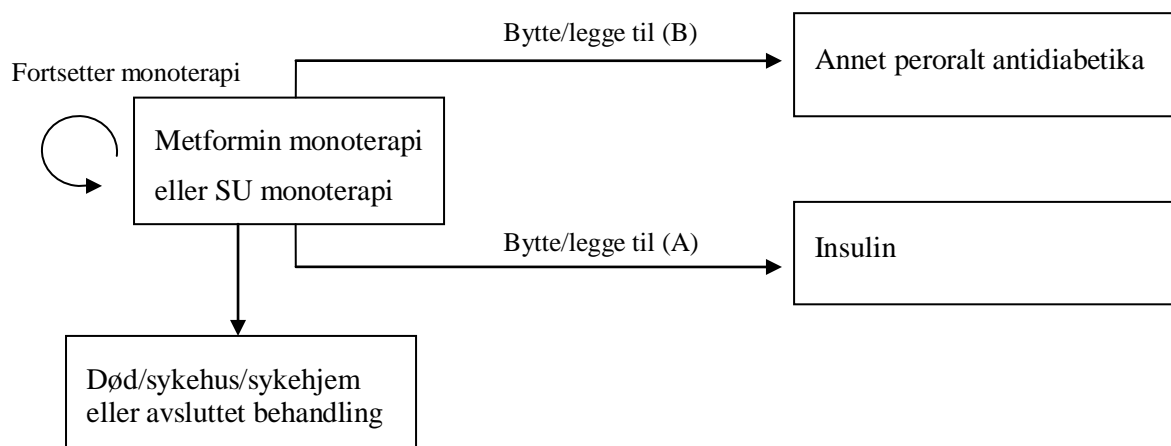


Figur 3.3: Flytskjema for tabell 3.7. Viser personer som starter diabetesbehandlingen med metformin eller sulfonylurea (SU) i monoterapi før bytte/legge til insulin og/eller annet peroralt antidiabetika. Kun personer fra 2005 kohorten er inkludert, de følges frem til 31.juli 2010.

Pasienter med oppstart av metformin eller sulfonylurea i monoterapi fra 2005 kohorten følges frem til 31.juli 2010 for å se på endringer i behandlingen (se figur 3.3). En endring kan være legge til peroralt antidiabetika/insulin eller gjøre et bytte til peroralt antidiabetika/insulin. Totalt er det 8 104 pasienter som starter på metformin i monoterapi og 2 887 personer som starter på sulfonylurea (SU) i monoterapi. Av metforminbrukerne er det 56,2 % som gjør ingen endring i behandlingen. Tilsvarende er det 37,8 % av SUbrukerne som gjør ingen endring i behandlingen i løpet av perioden fra 1. januar 2005 til 31. juli 2010. I tabell 3.7 er det oversikt over antall kvartal brukt metformin eller sulfonylurea i monoterapi før bytte/legge til peroralt antidiabetika og/eller insulin til nåværende monoterapi.

Tabell 3.7: Antall kvartal brukt metformin(Met) eller sulfonylurea (SU) i monoterapi før bytte/legge til insulin og/eller annet peroralt antidiabetika. Kun personer fra 2005 kohorten er inkludert, de følges frem til 31.juli 2010 (se figur 3.3 for flytskjema)

	Gj.snitt	St.avvik	95 % KI	%	Antall
Met til insulin	10,98	5,837	10,53- 11,44	7,8	636
Met til peroralt antidiabetika	8,22	6,07	7,00- 8,44	36,0	2 915
SU til insulin	10,17	5,98	9,53- 10,80	12,0	347
SU til peroralt antidiabetika	7,86	5,76	7,56- 8,16	50,2	1 449

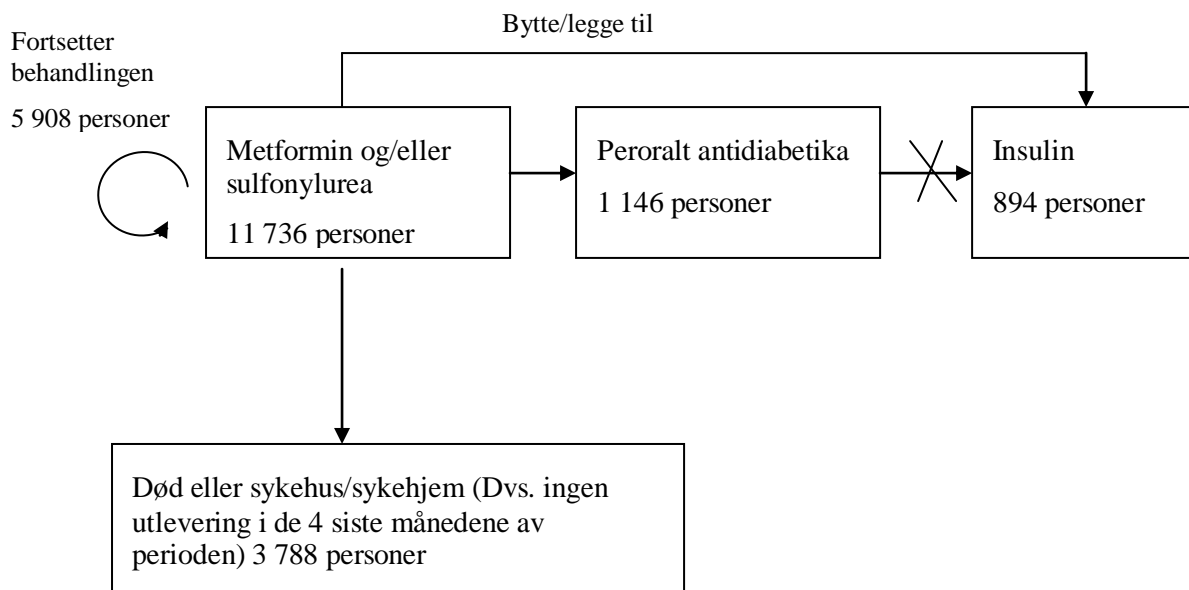


Figur 3.4: Flytskjema for tabell 3.8. Viser personer som starter diabetesbehandlingen med metformin eller sulfonylurea (SU) i monoterapi før bytte/legge til enten insulin eller et annet peroralt antidiabetika. Kun personer fra 2005 kohorten er inkludert, de følges frem til 31.juli 2010.

Dersom vi tar vekk pasienter som er innom både et annet peroralt antidiabetika og insulin (se figur 3.4) er det ingen signifikante forskjeller i antall kvartal brukt metformin eller sulfonylurea i monoterapi før bytte/legge til insulin eller et annet peroralt antidiabetika. Dette kan ses i tabell 3.8 som viser pasienter fra 2005 som starter med metformin eller sulfonylurea i monoterapi og som gjør en endring til enten bytte/legge til insulin eller bytte/legge til et annet antidiabetika.

Tabell 3.8: Antall kvartal brukt metformin (Met) eller sulfonylurea (SU) i monoterapi før bytte/legge til enten insulin eller annet peroralt antidiabetika. Kun personer fra 2005 kohorten er inkludert, de følges frem til 31.juli 2010 (se figur 3.4 for flytskjema)

	Gj.snitt	St.avvik	95 % KI	%	Antall
Met til insulin (A)	8,91	6,00	8,11- 9,71	2,7	221
Met til peroralt antidiabetika (B)	8,52	6,18	8,28- 8,76	30,8	2 500
SU til insulin (A)	9,16	5,75	8,05- 10,28	3,6	105
SU til peroralt antidiabetika (B)	8,30	5,87	7,97- 8,63	41,8	1 207



Figur 3.5: Flytskjema for tabell 3.9. Viser antall personer som starter opp med metformin og/eller sulfonylurea før bytte/legge til enten annet peroralt antidiabetika eller insulin. Kun personer fra 2005 kohorten er inkludert, de følges frem til 31. juli 2010

Totalt 11 736 pasienter startet opp med metformin og/eller sulfonylurea (MET og/eller SU) i 2005. I figur 3.5 er det vist et flytskjema over 2005 kohorten som starter behandling med MET og/eller SU. Det er flere pasienter som bytter/får lagt til et annet peroralt antidiabetika enn som bytter/får lagt til insulin. Av alle som starter behandlingen med MET og/eller SU er det 83 % som ikke endrer noe i behandlingen i løpet av perioden 2005 til 31. juli 2010. Vi vet ikke nøyaktig hvor mange av disse pasientene som dør, kommer på sykehus/sykehjem eller fortsetter behandlingen. Det vi vet er at 32 % av alle personene som starter opp med MET og/eller SU har ingen utleveringer i løpet av de fire siste månedene. I tabell 3.9 er det vist hvor lenge pasienter som gjør en endring i behandlingen bruker MET og/eller SU. Pasienter fra 2005 bruker legemidlene MET og/eller SU i gjennomsnitt 2 år og 6 måneder før de bytter/legger til insulin. Ved bytt/legge til et annet peroralt antidiabetika bruker pasienten i gjennomsnitt metformin og/eller sulfonylurea i 2 år og 10 måneder.



*Tabell 3.9: Antall kvartal brukt MET og/eller SU før enten bytte/legge til insulin eller et annet peroralt antidiabetika. Kun pasienter med første utlevering av MET/SU i 2005 er inkludert, disse følges frem til 31. juli 2010 (se figur 3.5 for flytskjema)*

	<b>Gj.snitt</b>	<b>St.avvik</b>	<b>95 % KI</b>	<b>%</b>	<b>Antall</b>
Insulin	10,04	5,94	9,65- 10,43	7,6	894
Peroralt antidiabetika	11,39	6,68	10,99-11,79	9,8	1 146

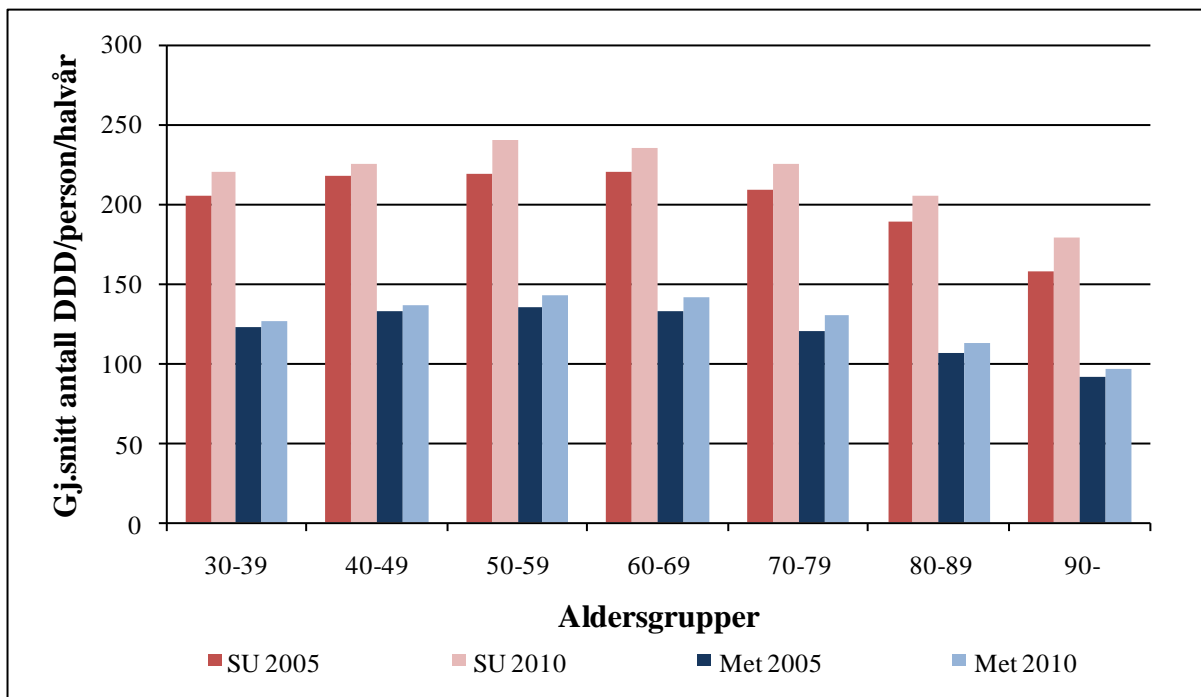
### **3.3 Metformin- og sulfonylureabruken i 2005 sammenliknet med 2010**

Doseringen av diabeteslegemidlene metformin og sulfonylurea endret seg ikke mye fra første halvår av 2005 i forhold til første halvår 2010. Figur 3.6 viser utviklingen av metforminbruk og sulfonylureabruk. Metformin får en liten økning i dosering fra 2005 i forhold til 2010.

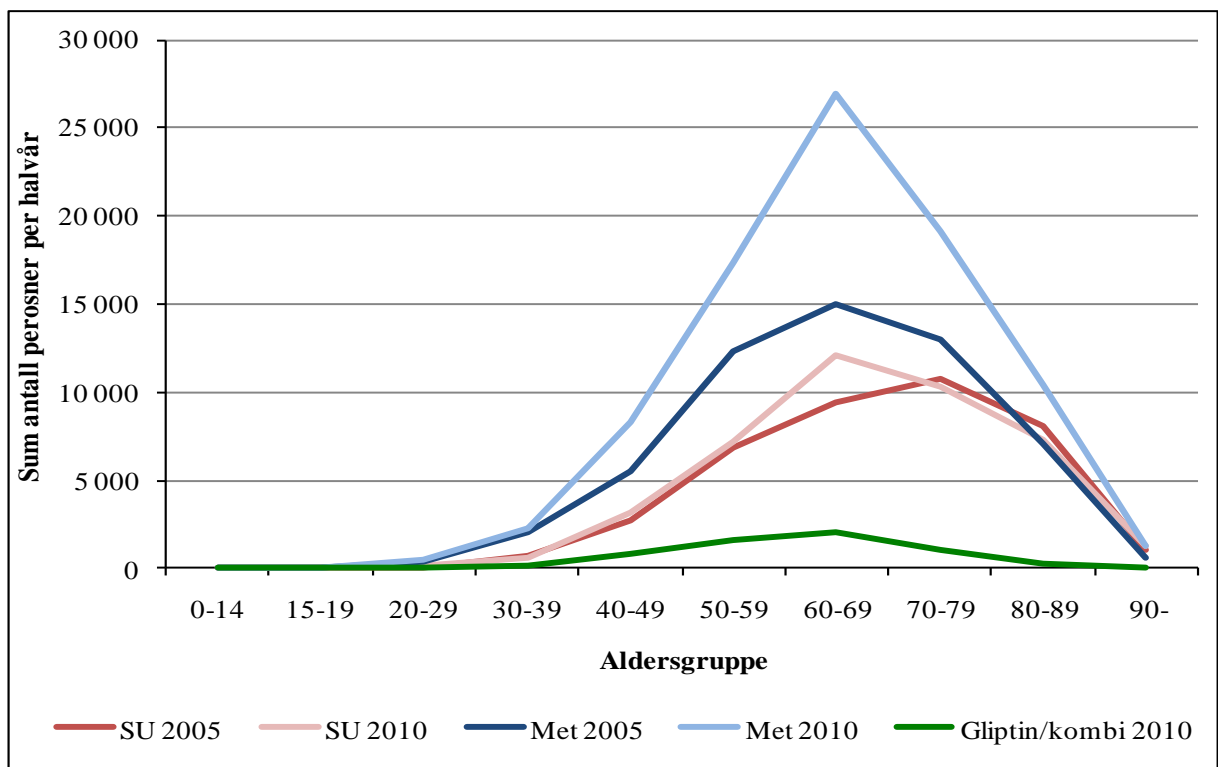
Doseringen av sulfonylurea øker for alle aldersgrupper i første halvår av 2010.

Aldersgruppene < 30 år er ekskludert grunnet få personer og gjennomsnittlig antall DDD er dermed av liten betydning.

Figur 3.7 viser antall personer med minst en utlevering av et antidiabetika første halvår av 2005 sammenliknet med første halvår av 2010. Antall personer med minst en utlevering av metformin øker i 2010 og særlig økning er det for aldersgruppen 60-69 år. Legemidlet sulfonylurea får et skift i aldersgruppen som inneholder flest brukere. I 2005 var det flest sulfonylureabrukere i aldersgruppen 70-79 år, mens i 2010 var denne gruppen endret til aldersgruppen 60-69 år.



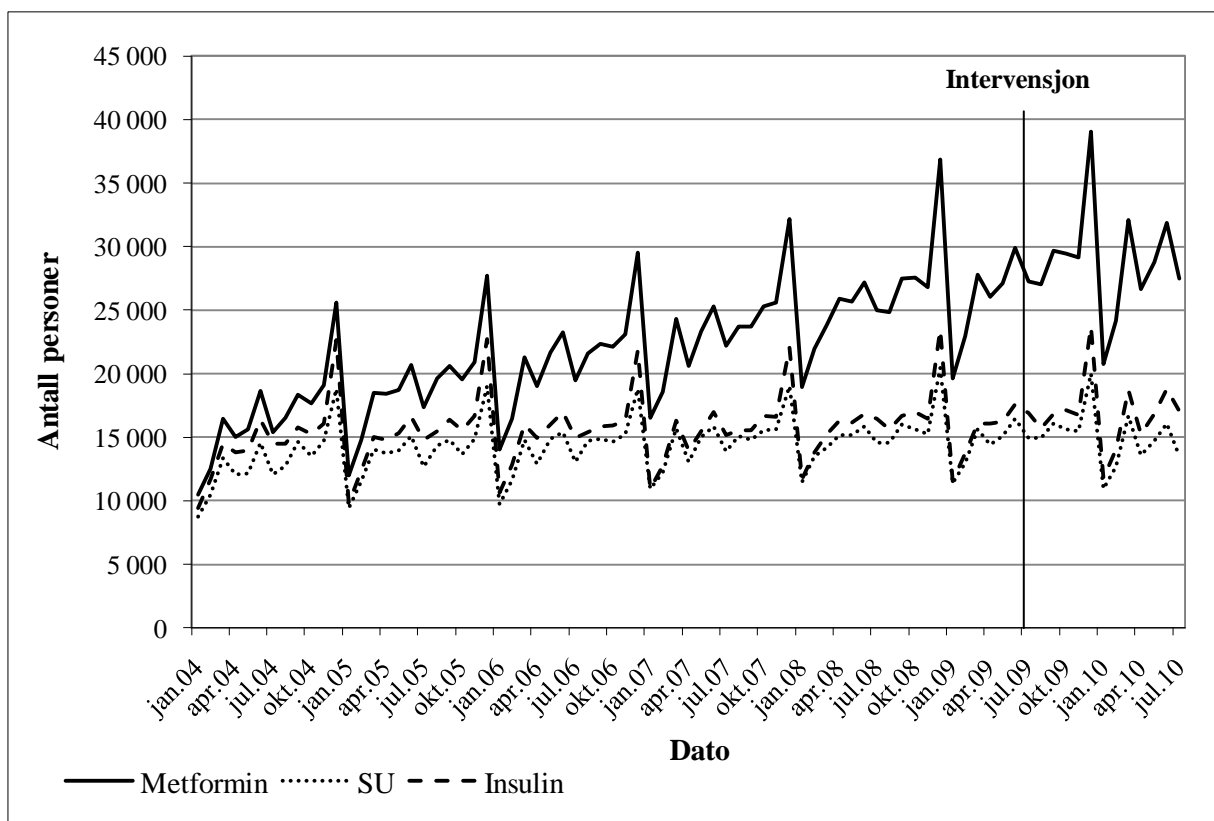
Figur 3.6: Oversikt over totalt forbruk av metformin (Met) og sulfonylurea (SU) for første halvår av 2005 og 2010, målt i gjennomsnittlig antall DDD/ person per halvår



Figur 3.7: Totalt antall personer per første halvår av 2005 og 2010 for metforminbrukere og sulfonylureabrukere, samt totalt antall personer for første halvår av 2010 av gliptin/kombigliptin (metformin+gliptin).

### 3.4 Forbruk av legemidlene metformin, sulfonylurea og insulin etter innføring av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner

1. juli 2009 fikk vildagliptin (Eucreas og Galvus) innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Dette er markert som en vertikal linje i figur 3.8. Denne figuren viser antall personer i hver måned med minst en utlevering av metformin, sulfonylurea (SU) og insulin. Det er betydelig økning i antall personer med utlevering i desember hvert år etterfulgt av lavt antall personer med utlevering i januar. Antall personer som får utlevert metformin er økende, mens bruken av insulin og sulfonylurea er stabil i perioden.



Figur 3.8: Månedlig antall personer med minst en utlevering av legemidlene fra 1.1.2004 til 31.7.2010

Tabell 3.10 viser resultatene av en tidsserie analysert ved en avbrutt permanent endring i antall personer per måned etterfulgt av intervensjonen (innføring av refusjon for gliptiner). Det er bare metformin som viser en signifikant nedgang i antall brukere som følge av at vildagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon. Modellen viser at nivået på serien metformin faller med 326 personer etter 1. juli 2009. En tilsvarende analyse av antall DDD/person per

måned viser også at dosering av metformin faller som følge av at vildagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon (se vedlegg 1).

*Tabell 3.10: Avbrutt permanent endring i gjennomsnittlig antall personer/måned etterfulgt av intervensjonen 1. juli 2009*

	<b>Metformin</b>	<b>Sulfonylurea</b>	<b>Insulin</b>
Effekt ( $\omega$ )	-326,826	- 324,693	153,811
Sign. nivå $\omega$	0,033	0,221	0,533
ARIMA modell	(0,0,1)(1,1,0) <sub>12</sub>	(0,0,3)(0,1,0) <sub>12</sub>	(0,0,3)(0,1,1) <sub>12</sub>

Det ble utført en sensitivitetsanalyse hvor intervensjonsdatoen var 1. oktober 2009, datoen da sitagliptin (Januvia og Janumet) fikk forhåndsgodkjent refusjon. Resultatene er vist i tabell 3.11. Dette ble gjort for å se på effekten dersom intervensjonsdatoen ble endret. Resultatet er at intervensjonen får større signifikant effekt på sulfonylurea og metformin. I gjennomsnitt er det 941 færre personer som får utlevert sulfonylurea per måned og det er i gjennomsnitt 447 færre personer per måned som får utlevert metformin som følge av at sitagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon.

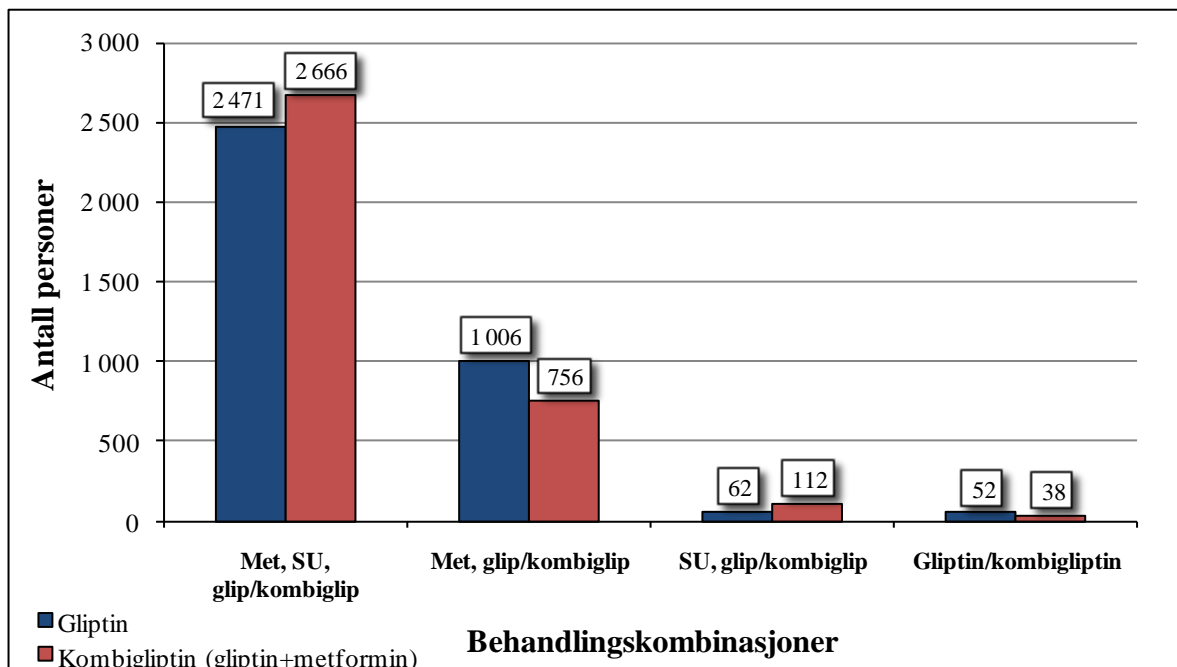
*Tabell 3.11: Avbrutt permanent endring i gjennomsnittlig antall personer/måned etterfulgt av intervensjonen 1. oktober 2009*

	<b>Metformin</b>	<b>Sulfonylurea</b>	<b>Insulin</b>
Effekt ( $\omega$ )	-447,838	-941,789	81,372
Sign. nivå $\omega$	0,008	0,000	0,760
ARIMA modell	(2,0,0)(0,1,0) <sub>12</sub>	(0,0,3)(0,1,1) <sub>12</sub>	(3,0,0)(0,1,0) <sub>12</sub>

Oversikt over alle estimatene til parametrene finnes i vedlegg 2. Alle Ljung-Box Q statistic er insignifikante noe som tyder på at modellene er en hvit støy-prosess og er fornuftige modeller.

### 3.5 Retningslinjene og refusjonsvilkår for gliptiner

I datasettet er det totalt 3 591 personer som har minst en utlevering av gliptin og 3 586 personer med utlevering av kombigliptin (metformin+gliptin)<sup>2</sup>. Figur 3.9 viser hvordan disse personene fordeler seg med hensyn på hvilke legemidler de har brukt i perioden 1. januar 2004 til 31. juli 2010. Av figuren er det ikke mulig å vite hvilken rekkefølge pasientene har brukt legemidlene. Det er kun 38 personer som har fått utlevert gliptin og 52 personer som har fått utlevert kombigliptin uten å ha fått utlevert metformin eller SU i løpet av perioden 2004-2010. De fleste gliptin- og kombigliptinbrukerne har vært innom eller bruker gliptin i kombinasjon med metformin og sulfonylurea.



Figur 3.9: Antall personer som har fått utlevert ulike behandlingskombinasjoner i perioden 1.1.2004-31.7.2010

<sup>2</sup> Personer som er innom flere typer gliptiner (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin) eller kombigliptiner (sitagliptin/metformin, vildagliptin/metformin) er registrert som en person.



## 4 DISKUSJON

### 4.1 Metodologiske forhold

I denne studien fant vi at prevalensen av diabetes i 2009 var på ca 3 %. Bruk av diabetesmidler kan ses på som et surrogatendepunkt for utbredelse av diabetes. Med dagens refusjonskoder kan man også skille mellom pasienter med type 1 og type 2 diabetes, men med dataene før 2008 kan dette være vanskelig, da begge pasientgrupper bruker insulin. Ettersom denne studien er basert på data fra Reseptregisteret er tallene for type 2 diabetes ikke komplette, da det også er pasienter som kontrollerer denne sykdommen med kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon. Det er også en stor andel av pasienter med type 2 diabetes som ikke er diagnostisert [47].

Denne oppgaven var en type kohortstudie hvor nye brukere i gjeldende år danner kohorter. En fordel ved dette er at man kan se på utviklingen av sykdommen i den norske befolkningen og både prevalens og innsidens kan beregnes. Reseptregisteret dekker hele den norske befolkningen og ved å bruke dette registeret minimerer forskeren seleksjonsbias og informasjonsbias. I tillegg er datainnsamlingen allerede gjort slik at forskningen kan foregå raskt og billig. En ulempe med data fra reseptregisteret er at en kun vet hva som er kjøpt, ikke hva som er brukt. Pasienter på sykehus og sykehjem er ikke inkludert i reseptregisteret. Eldre pasienter som kommer på sykehus/sykehjem i løpet av studieperioden faller vekk fra reseptregisteret, og man vet derfor ikke om de slutter på legemidlene eller fortsetter. Imidlertid vil dette kun gjelde en liten andel av pasientene. I 2004 ble 3,7 % av totalt antall doser av diabetesmidlene utlevert til sykehus/sykehjem [1], dette tallet er lite og vil trolig ikke påvirke resultatene betydelig.

#### *Intervensjonsanalyse*

I denne studien var en av metodene en intervensjonsanalyse, der jeg ønsket å se på signifikante endringer i bruken av legemidler som trolig kan ha blitt påvirket av intervensjonen. Valget av metode stod blant annet mellom vanlig regresjonslikning og ARIMA modell. En mulighet var å bruke helning på regresjonslikningen før og etter intervensjonen, men grunnet kort tidsperiode med datapunkter etter intervensjonen ville

estimatet blitt dårlig. I tillegg har dataserien store sesongvariasjoner og dermed falt valget på en ARIMA modell. En avbrutt permanent endring er den enkleste formen for intervensjonsanalyse. Denne type design har blant annet vært brukt til å evaluere effekten av politiske endringer [48]. Monnet et al [49] mener at en tidsserie krever minimum 60 tidsintervaller, altså 5 år med månedlig data. Vårt datasett overholder dette kriteriet, men en svakhet i analysen er at det bare er 12 datapunkter etter intervensjonen. Dette kan være for få observasjoner for å fastslå den nøyaktige effekten intervensjonen har, men det kan gi oss en pekepinn på hvordan forbruket av diabeteslegemidler etter intervensjonen utvikler seg.

I studien er intervensjonsdato satt til å være 1. juli 2009, da det første gliptinet, vildagliptin (Eucreas og Galvus) fikk forhåndsgodkjent refusjon. Imidlertid vil eventuelle endringer i forskrivningspraksis ikke skje på dagen. Det kan ta tid før leger velger å bruke gliptiner og en annen mulighet kunne vært å bruke en tidsserie med gradvis påvirkning (onset) av intervensjonen. Dette ble ikke utført fordi det tilgjengelige statistikkprogrammet SPSS ikke kan utføre denne typen analyser.

Når det av praktiske årsaker er umulig å gjennomføre en RCT (randomized controlled trial) kan tidsseriedesignet benyttes. En styrke i tidsseriedesignet er at vi ikke trenger en kontrollgruppe. Kontrollgruppen i tidsserien sammenliknes med samme gruppe pasienter som har blitt utsatt for intervensjonen for å se om intervensjonen hadde effekt utenom den trenden som allerede er funnet hos kontrollgruppen. En svakhet i en intervensjonsanalyse er at vi kun får effekten av intervensjonen, det kan være andre hendelser i tidspunktet rundt intervensjonen som påvirker tidsserien. Dette er effekter som det ikke tas hensyn til i når man undersøker effekten av en intervensjon.

### *Definisjoner*

I studien har monoterapi vært brukt som en definisjon dersom utlevert diabetesmiddel har vært brukt alene i et kvartal, det betyr ingen andre diabetespreparater utlevert i samme kvartal. Det er mulig at denne definisjonen er lite streng og at den derfor inkluderer pasienter som bruker metformin eller sulfonylurea i monoterapi rent faktisk står på flere forskjellige diabeteslegemidler fordi pasienter ikke henter ut medisiner jevnlig hvert kvartal.



## 4.2 Drøfting av de deskriptive funnene

Det er litt over 14 000 nye brukere av diabeteslegemidler hvert år i perioden 2005- 2009 (se figur 3.1) og prevalensen av diabetes er økende i Norge som i resten av verden [3, 50]. I en dansk studie gjort i perioden 1993-1999 fant de samme trend. Prevalensen økte i perioden som et resultat av at personer lever lengre med diabetes, mens insidensen av diabetes var stabil [51]. En viktig grunn til økende prevalens av diabetes i Norge, er at populasjonen blir eldre. Siden prevalensen av diabetes type 2 øker med alderen, vil disse demografiske endringene også føre til økning i prevalensen av diabetes.

Prevalensen for bruk av metformin øker, men antall nye brukere hvert år er stabil i perioden 2005- 2009. Dette kommer av at pasienter som begynner på metformin fortsetter på legemidlet. I en studie fra Storbritannia [52] har de funnet samme utvikling i bruken av metformin. Dette kan henge sammen med at i de siste årene har det blitt mer fokus på behandling av type 2 diabetes og tidlig oppstart med medikamentell behandling når behandlingsmålene ikke nås med kosthold og mosjon [53, 54]. En annen mulig grunn til at bruken av metformin øker er at legemidlet er førstevalget ved oppstart av medikamentell behandling hos overvektige pasienter, både i retningslinjene fra NSAM og de nye utgitt av Helsedirektoratet. I tillegg er det gode holdepunkter for at legemidlet reduserer risikoen for hjerteinfarkt hos overvektige pasienter [55]. Resultatene våre forteller at det er færre som slutter på metformin enn pasienter som starter på metformin. For legemidlet sulfonylurea er det nesten like mange som slutter på legemidlet som begynner. Våre resultater indikerer at metformin er bedre tolerert av pasientene enn sulfonylurea.

Gjennomsnittlig alder ved første utlevering av diabeteslegemiddel endres ikke mye i perioden 2005-2009. For kvinner ligger gjennomsnitt på 58,5 år, mens det for menn ligger på 57,9 år. Sammenligner vi resultatene med en norsk studie fra 2006 utført i Oslo-området, ligger ikke resultatene våre langt unna. Studien viste at gjennomsnittlig alder for nordmenn ved diagnose av diabetes type 2 var 59,7 år [56]. Dette stemmer med at prevalensen av diabetes er høyere etter 50-årsalderen og oppover [57]. Etniske minoritetsgrupper vil kunne påvirke gjennomsnittet vi har funnet ettersom de får diagnostisert diabetes 8-15 år før nordmenn [56]. Studier har funnet økende rate av unge pasienter (barn) som får diagnostisert diabetes [58]. Resultatene våre finner ingen særlig endring i gjennomsnittsalderen ved første utlevering av et

diabetesmiddel i perioden 2005 til 2009. Selv om prevalensen øker blant yngre, er diabetes type 2 fortsatt en sjelden tilstand hos barn under 18 år [59]. Det er mulig at personer får diagnostisert diabetes type 2 i en ung alder, men at pasientene ikke starter på medikamenter før senere. En annen mulig forklaring er at tidsperioden 2005 til 2009 er for kort til å se på endring i gjennomsnittsalder ved første utlevering av et diabeteslegemiddel.

### **4.3 Utviklingen i bruken av metformin og/eller sulfonylurea**

De fleste pasientene i datasettet begynner diabetesbehandlingen med metformin eller sulfonylurea i monoterapi. Pasientene får deretter lagt til sulfonylurea eller metformin til pågående behandling. Ettersom sykdommen utvikles vil noen pasienter få lagt til et annet pereroralt antidiabetika og enda færre pasienter få lagt til insulin. I 2005 er det 56,2 % som fortsetter monoterapi behandling med metformin ut perioden til 31. juli 2010. For sulfonylurea er 37,8 % som fortsetter monoterapibehandlingen. Kahn et al. [60] finner også i sin studie fra 2000-2002 at det er flere pasienter som byttet ved oppstart med sulfonylurea i monoterapi enn med metformin i monoterapi. Dette tyder på at metformin er et mer effektivt og tolerert legemiddel enn sulfonylurea. Det kunne ha vært interessant å se på om det hadde skjedd endringer i monoterapibehandlingen mellom de forskjellige årskohortene. Dette ble forsøkt gjort for 2007 kohorten, men antall kvartal legemiddelbruk i monoterapi ble veldig forskjellig fra 2005 kohorten og var dermed ikke representativt grunnet for kort oppfølgingstid. En svakhet i studien er at datasettet ikke er koblet opp mot dødsårsaksregisteret. Vi kan dermed ikke vite hvor mange personer som dør og hvor mange som med sikkerhet fortsetter på legemidlene.

Kombinasjonen metformin og sulfonylurea er mye brukt. Dersom en ser på pasienter som starter opp med metformin og/eller sulfonylurea i 2005 er det signifikant forskjell i antall kvartal brukt metformin og/eller sulfonylurea før bytte/legge til insulin i forhold til bytte/legge til annet pereroralt antidiabetika. Denne forskjellen har neppe noen klinisk relevans. Gjennomsnittlig vil en pasient fra 2005 kohorten bruke metformin og/eller sulfonylurea i 2 ½ år før pasienten får lagt til insulin. Resultatene i vår studie avviker noe fra en amerikansk studie, hvor pasientene brukte metformin og sulfonylurea i kombinasjonen i nesten 3 år [61]. Hovedforskjellen er at det i vår studie fokuseres på pasienter som gjør en endring i behandlingen. Dermed er pasienter som står på monoterapi ekskludert når gjennomsnittlig

kvartal legemiddelbruk skal beregnes. Resultatene våre viser at dersom en pasient gjør en endring i behandlingen, bruker pasienten metformin i monoterapi i ca 2 år før han får lagt til sulfonylurea. Denne kombinasjonen brukes i ca ½ år til før insulin blir lagt til. HbA1c antas å forverres etter bare 6 måneder etter at sulfonylurea er lagt til metforminbehandlingen [62] noe som bekreftes av resultatene våre. Suksessen av kombinasjonen metformin og sulfonylurea er kortlevd etter at monoterapibehandlingen er avsluttet, dette støttes også av studien til Brown og Nichols [63].

Flere andre studier [64, 65] viser resultater som tyder på at pasienter ofte er motvillige til å starte opp insulinbehandling fordi dette betyr injeksjoner og pasienten har ofte en følelse av å ha feilet i diabetesbehandlingen [66]. Dette stemmer med resultatene våre. Det er flere som får byttet/lagt til peroralt antidiabetika til behandling med metformin og/eller sulfonylurea enn bytte/lagt til insulin. Leger kan også være motvillig til å starte opp behandling med insulin. Insulinbehandling krever blant annet ekstra tid til opplæring av pasienten i forhold til bruk av peroralt antidiabetika.

#### **4.4 Metformin- og sulfonylureabruken i 2005 sammenliknet med 2010**

Bruken av metformin målt i gjennomsnittlig antall DDD per person/halvår er ganske stabilt fra 2005 til 2010 (se figur 3.6). Doseringen av metformin kan variere en god del fra person til person, dermed vil ikke alltid den WHO-bestemte DDD nødvendigvis gjenspeile den faktisk brukte døgndosen. Forbruket av metformin varierer mye og gjennomsnittlig totalt antall DDD per halvår ligger langt under 180 DDD. Ved oppstart av metformin er det anbefalt å begynne med lave doser, for så å øke doseringen gradvis [8]. Dette i tillegg til at legemidlet kan forårsake GI-problemer ved høye doser kan være årsaken til at mange pasienter bruker lavere doser.

Den største økningen av personer som får utlevert metformin er i aldersgruppen 60-69 år (se figur 3.7). Dette stemmer med en Norsk undersøkelse [67], hvor det i 2004 var størst økning (målt i antall DDD) i salget av metformin i forhold til andre orale diabetesmidler. Studien viser også at andelen som fikk forskrevet sulfonylurea var høyest blant menn over 80 år i 2004. Resultatene våre viser at denne trenden ser ut til å endres mot at yngre pasienter får

større andel av forskrivningen i 2010. For sulfonylurea har det i perioden 2005 til 2010 skjedd et skift i alderstoppen fra 70-79 år til 60-69 år. Dette kan skyldes at legene er blitt mer oppmerksomme på risikoen for hypoglykemier hos eldre pasienter.

#### **4.5 Forbruk av legemidlene metformin, sulfonylurea og insulin etter innføringen av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner**

I datasettet er det tydelige sesongvariasjoner av antall personer/måned med utlevering av metformin, sulfonylurea og insulin (se figur 3.8). Hver desembermåned er det en betydelig topp av flere personer som får utlevert legemidler enn i resten av året. Toppnivået desember etterfølges av et bunnivå i januar. Grunnen til den store sesongvariasjonen er trolig at mange pasienter får frikort i slutten av året og ønsker å hente ut medisiner før dette går ut ved nyttår.

I denne oppgaven ble det brukt en permanent avbrutt intervensjonsanalyse for å undersøke effekten av innføringen av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner. I modellene som ble brukt var alle parameterestimaterne signifikante før intervensjonen (innføring av forhåndsgodkjent refusjon) fant sted. Tidsserieanalysen viser at den gjennomsnittlige nedgangen på 326 personer i antallet som heter ut metformin hver måned etter at vildagliptin (Eucreas og Galvus) fikk forhåndsgodkjent refusjon er statistisk signifikant. Dette representerer en nedgang på 1,6 % av forbruket av metformin. Intervensjonen har ingen signifikant effekt på antall personer som får utlevert insulin og sulfonylurea. Resultatet kan gi en pekepinn på hvordan trenden i bruken av metformin har endret seg etter at vildagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon. Hvor klinisk relevant 326 personer er, er noe mer usikkert. Gjennomsnittlig får ca 21 000 personer utlevert metformin hver måned, 326 personer er derfor en svært moderat endring. Det kan også være andre faktorer som spiller inn i tiden rundt intervensjonsdatoen som kan påvirke bruken av gliptin. For eksempel kunne det tenkes at en økning i salget av gliptiner skyldes at det ble avdekket økt sannsynlighet for hjerte- og karrelatert sykdom ved bruk av rosiglitazon [68] som var det mest brukte glitazonet i Norge. Når leger etter 1.juli fikk et alternativ til det mye omdiskuterte legemidlet rosiglitazon vil trolig flere pasienter gå over til å bruke gliptiner og glitazonbruken vil gå ned, men det vil være liten endring i bruken av metformin.

Dersom vi velger intervensjonsdato 1.oktober 2009, da det andre gliptinet (sitagliptin) fikk forhåndsgodkjent refusjon, får vi en statistisk signifikant nedgang i bruken av sulfonylurea (SU). Effekten på bruken av metformin er også større. Gjennomsnittlig er det 447 færre personer som får utlevert metformin per måned og gjennomsnittlig er det 941 færre personer som får utlevert sulfonylurea per måned etter at sitagliptin fikk forhåndsgodkjent refusjon. Det er ca 14 000 personer som får utlevert sulfonylurea per måned. Resultatene antyder at bruken av sulfonylurea vil gå ned, men det er ikke sikkert at bruken reduseres fordi gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon. Dette kan også være et resultat av at legemidlet gir hypoglykemi og at flere leger har bedre erfaring med oppstart med for eksempel metformin. De nye retningslinjene for diabetes [8] som ble utgitt våren 2009, kan også hatt innvirkning på bruken av sulfonylurea. Anbefalingene sier at førstevalget av medikamentellbehandling er metformin og dette kan også være med på å forklare nedgangen av antall personer som får utlevert sulfonylurea hver måned.

#### **4.6 Retningslinjer og refusjonsvilkår for gliptiner**

Resultatene våre tyder på at refusjonsvilkårene for gliptiner blir i hovedsak fulgt. Det er vist at dersom det er knyttet økonomiske insentiver til refusjonsvilkårene blir de i større grad fulgt [69]. Ut ifra datamaterialet vårt er det ikke mulig å kontrollere om metformin og/eller sulfonylurea blir brukt i høyest tolererbar dose slik som refusjonsvilkårene for gliptiner sier. Resultatene våre viser at de fleste pasienter som har fått utlevert gliptin eller kombigliptin (gliptin+metformin) har også brukt eller bruker metformin og/eller sulfonylurea (se figur 3.9). Refusjonsvilkårene for gliptiner sier også at insulin ikke skal være aktuelt på nåværende tidspunkt. Det er ikke mulig å fastslå noe sikkert ut ifra datamaterialet vårt, men resultatene forteller at det er flere som får lagt til annet peroralt antidiabetika når behandlingen med metformin og/eller sulfonylurea ikke er tilstrekkelig for å nå behandlingsmålene. Dette er en utvikling det bør ses mer på. I datasettet er det kun 38 av i alt 3 591 personer som aldri har fått utlevert metformin eller sulfonylurea før eller under gliptinbehandlingen noe som ville ha indikert brudd med refusjonsvilkårene. For kombigliptin er det 52 av i alt 3 586 personer som aldri har brukt sulfonylurea eller metformin før oppstart med kombigliptin. De 38 personene som aldri har fått utlevert metformin eller sulfonylurea kan ha andre forhold som gjør at de ikke kan bruke disse legemidlene. For eksempel er eldre mer utsatt for hypoglykemi og dermed kan sulfonylurea være uegnet å bruke eller pasienten kan være forhindret fra å starte

med metformin pga GI-problemer eller nyresvikt. Insulin kan være kontraindisert fordi pasienten ikke klarer å håndtere injeksjoner.

De kliniske retningslinjene sier at metformin og sulfonylurea skal ha vært prøvd før utlevering av gliptin eller kombigliptin (gliptin+metformin). I denne studien ser de kliniske retningslinjene ut til å bli fulgt, i motsetning til andre studier [70, 71] som forteller at de kliniske retningslinjene har liten virkning på legenes valg. De fleste pasienter som har fått utlevert gliptin og kombigliptin har også brukt eller bruker metformin og sulfonylurea (se figur 3.9). Det er imidlertid kun 38 personer av 3 618 personer som aldri har fått utlevert metformin eller sulfonylurea før eller under gliptinbehandlingen. For kombigliptin er tallet 52 personer av 3 586 personer.

#### **4.7 Økonomisk perspektiv**

Resultatene forteller at gjennomsnittsalderen ved første utlevering av et diabeteslegemiddel ikke endres i perioden 2005 til 2009. Fra et økonomisk perspektiv er dette bra med tanke på økte kostnader totalt sett hvis større andel av den yngre befolkningen fikk diabetes. Dersom det virkelig er flere yngre som får diabetes tidligere, men personene blir ikke diagnostisert, kan dette føre til økte langtidskomplikasjoner. Dette vil da være økonomisk ugunstig i tillegg til de potensielt alvorlige konsekvensene dette vil få for helsen til den enkelte pasient. De årlige kostnadene vil derimot øke med tanke på økt prevalens av diabetes i den eldre delen av befolkningen. Eldre bruker i tillegg til diabetesmidler også mange andre legemidler, men de lever kortere og de totale kostnadene vil ikke bli så store som for yngre diabetespasienter.

Statens legemiddelverk har fastslått at bruken av gliptiner er kostnadseffektivt dersom refusjonsvilkårene blir fulgt [72]. Insulin skal ikke være aktuelt på nåværende tidspunkt ved oppstart med gliptin. Insulin er generelt ansett som et mer validert alternativ enn gliptiner, det vil si at man i større grad har erfaring med og kjennskap til denne behandlingen. Dersom stadig flere pasienter går over til å bruke gliptiner i stedet for oppstart med insulin kan dette bety dårligere kontroll over blodsukkeret, flere langtidskomplikasjoner og usikre langtidsbivirkninger. Dårlig regulert blodsukker og uønskede langtidsbivirkninger vil kunne resultere i økte kostnader til behandling av komplikasjoner som kunne vært unngått.

Resultatene våre forteller at det er flere som får lagt til peroralt antidiabetika når behandlingsmålene ikke nås med metformin og/eller sulfonylurea. Insulin er fortsatt førstevalget dersom behandlingsmålene ikke nås [73]. I oppgaven var det ikke mulig å kontrollere om pasienten kunne brukt insulin eller gliptin på det aktuelle tidspunktet, men dette bør absolutt følges opp.





## 5 KONKLUSJON

Denne studien viser en prevalens på 3 % av medikamentelt behandlet diabetes i den norske befolkningen i 2009. Datamaterialet viser at prevalensen av metforminbruk er økende, mens insidensen er stabil dette tyder på at metformin er et veltolerert og effektivt legemiddel. Innføringen av forhåndsgodkjent refusjon for gliptiner hadde liten klinisk effekt på forbruket av metformin. Effekten er større på antall personer som får utlevert sulfonylurea, men nedgangen i bruken av sulfonylurea kan også forklares av andre årsaker for eksempel nye retningslinjer for behandling av diabetes type 2. Vi kan ikke fastslå med sikkerhet hvordan endringene i bruken av sulfonylurea har blitt etter at gliptiner fikk forhåndsgodkjent refusjon. Dette er noe det bør forskes mer på for å finne ut mer om trenden i bruken av sulfonylurea.

Refusjonsvilkårene for gliptiner følges for de fleste av pasientene som er inkludert i studien. Retningslinjene som samsvarer med refusjonsvilkårene ser også ut til å følges. Imidlertid viser resultatene at det er flere pasienter som bytter til et annet peroralt antidiabetika enn insulin når behandlingsmålene ikke nås med metformin og/eller sulfonylurea. Dette skjer selv om det finnes mer/bedre dokumentasjon for bruken av insulin. Det ville vært svært nyttig med en oppfølgingsstudie i 2012 som ser nærmere på hva pasienten bytter/legger til når metformin og/eller sulfonylurea ikke lenger holder for å nå behandlingsmålene.



## REFERANSER

1. Stene, L., et al., *Hvor mange har diabetes mellitus i Norge?* Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2004. **11**: p. 1511-1514.
2. *World Health Organization. Diabetes Fact sheet N<sup>o</sup> 312.* [cited 2010 03.11]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.
3. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
4. *International Diabetes Federation, Diabetes Atlas.* 2006, third edition. [cited 2010 10.11]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
5. *National Institute of Health. National diabetes statistics 2007.* [cited 2010 03.11]; Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm#>.
6. *The Norwegian Prescription Database, Reseptregisteret (NorPD).* Available from: <http://www.norpd.no>.
7. Jenssen, T.G., et al., *The gap between guidelines and practice in the treatment of type 2 diabetes A nationwide survey in Norway.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. **80**(2): p. 314-20.
8. Helsedirektoratet. *Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes- Forebygging,diagnostikk og behandling.* 2009; Available from: [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00113/Diabetes\\_Forebygg\\_113609a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00113/Diabetes_Forebygg_113609a.pdf).
9. Diabetesforbundet. *Fakta om diabetes.* [cited 2008 21.10.]; Available from: [http://www.diabetes.no/no/Om\\_diabetes/](http://www.diabetes.no/no/Om_diabetes/).
10. Solli, O., T. Jenssen, and I.S. Kristiansen, *Diabetes: cost of illness in Norway.* BMC Endocr Disord, 2010. **10**: p. 15.
11. Rang, H.P., M.M. Dale, and J.M. Ritter, *Rang and Dale's Pharmacology 6th edition.* 6th ed. 2007, Edinburgh: Churchill Livingstone. 397-409.
12. *Norsk legemiddelhåndbok.* 2010 [cited 2010 21.10.]; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no>.

13. Diabetesforbundet. *Type 2-diabetes hos unge*. 2009 [cited 2010 10.11]; Available from: <http://www.diabetes.no/Type+2-diabetes+hos+unge.9UFRrS1O.ips>.
14. Whitmore, C., *Type 2 diabetes and obesity in adults*. Br J Nurs, 2010. **19**(14): p. 880, 882-6.
15. DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
18. Treweek, S., et al., *Retningslinjer for allmennpraksis: blir de lest og blir de brukt?* Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**: p. 300-3.
19. *NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis 2005*. Norsk Selskap for Allmenntmedisin
20. NICE, *Clinical guideline 66 Type 2 diabetes: full guideline*. 2008.
21. Nathan, D.M., et al., *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(1): p. 193-203.
22. Thorsby, P., et al., *Blodsukkersenkende behandling ved type 2-diabetes*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2000. **20**: p. 2434-40.
23. Feinglos, M.N. and M.A. Bethel, *Oral agent therapy in the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1999. **22 Suppl 3**: p. C61-4.
24. Monami, M., et al., *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract, 2008. **79**(2): p. 196-203.
25. Sand, O., Ø.V. Sjaastad, and E. Haug, *Menneskets fysiologi*. 4 ed. 2001: Gyldendal.

26. Krentz, A.J. and C.J. Bailey, *Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs*, 2005. **65**(3): p. 385-411.
27. *Felleskatalogen*. 2010; Available from: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).
28. Gagliardino, J.J., et al., *New treatments for type 2 diabetes mellitus: combined therapy with sitagliptin*. *Expert Opin Pharmacother*, 2008. **9**(9): p. 1495-507.
29. Haug, K., K.O. M, and O.T. E, *Et helsevesen uten grenser*. 2 ed. 2009, Oslo: Cappelen Akademisk Forlag.
30. Rønning, M., et al., *Legemiddelforbruket i Norge 2005-2009*. 2010, Nasjonalt folkehelseinstitutt: Oslo.
31. Legemiddelindustrien, *Tall og fakta*. 2010, Oslo.
32. Legemiddelindustrien, *Tall og fakta*. 2011, Oslo.
33. *Helse- og omsorgsdepartementet. Piller, prioritering og politikk. Hva slags refusjonsordning trenger pasienter og samfunn?* NOU 1997:7.
34. Farmastat, *Tall fra Farmastat, fått via Statens Legemiddelverk*.
35. *Statens legemiddelverk. Retningslinjer for prisfastsettelse*. 2010; Available from: [http://legemiddelverket.no/upload/50112/Til\\_publicering\\_norsk\\_20100929.pdf](http://legemiddelverket.no/upload/50112/Til_publicering_norsk_20100929.pdf).
36. Lovdata. *Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften)*. 2009 [cited 2010 06.12]; Available from: [http://lovdata.no/cgi-wift/wiftdles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20091218-1839.html&emne=legemiddelforskrift\\*&&](http://lovdata.no/cgi-wift/wiftdles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20091218-1839.html&emne=legemiddelforskrift*&&).
37. Lovdata. *Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (Blåreseptforskriften)*. 2007 [cited 2010 07.12]; Available from: <http://lovdata.no/for/sf/ho/to-20070628-0814-0.html>.
38. *Statens legemiddelverk, Blå resept*. 2010 [cited 2010 08.12]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_16535.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16535.aspx).
39. Strøm, H., *Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk*. *Norsk epidemiologi*, 2009. **14**(1).
40. Lovdata. *Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret)*. . 2003 [cited 2010 10.12]; Available from:

[http://lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20031017-1246.html&emne=reseptregister\\*&&](http://lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20031017-1246.html&emne=reseptregister*&&).

41. Rønning, M., *Coding and classification in drug statistics—From national to global application*. Norsk epidemiologi, 2009. **11**(1).
42. Folkehelseinstituttet. *WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. 2009 [cited 2010 13.12]; Available from: [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/).
43. Furu, K., *Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD)—new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway*. Norsk epidemiologi, 2009. **18**(2).
44. Sikka, R., F. Xia, and R.E. Aubert, *Estimating medication persistency using administrative claims data*. Am J Manag Care, 2005. **11**(7): p. 449-57.
45. McDowall, D., et al., *Interrupted Time Series Analysis. Quantitative Applications in the Social Sciences*, ed. J.L. Sullivan. 1980, London: Sage Publications.
46. Box, G.E.P., G.M. Jenkins, and G.C. Reinsel, *Time series analysis: Forecasting and control 3rd edn*. 1994, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
47. AmericanDiabetesAssociation, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**: p. S62-9.
48. Wagenaar, A.C. and D.W. Webster, *Preventing injuries to children through compulsory automobile safety seat use*. Pediatrics, 1986. **78**(4): p. 662-72.
49. Monnet, D.L., et al., *Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models*. Clin Microbiol Infect, 2001. **7 Suppl 5**: p. 29-36.
50. Gregg, E.W., et al., *Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S.* Diabetes Care, 2004. **27**(12): p. 2806-12.
51. Stovring, H., et al., *Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmaco-epidemiological database*. Lancet, 2003. **362**(9383): p. 537-8.

52. Filion, K.B., et al., *Trends in the prescription of anti-diabetic medications in the United Kingdom: a population-based analysis*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009. **18**(10): p. 973-6.
53. Clarke, P., et al., *Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51)*. *Diabetologia*, 2001. **44**(3): p. 298-304.
54. *U.K. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 1998. **21**(1): p. 87-92.
55. Holman, R.R., et al., *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(15): p. 1577-89.
56. Tran, A.T., et al., *Quality of care for patients with type 2 diabetes in general practice according to patients' ethnic background: a cross-sectional study from Oslo, Norway*. *BMC Health Serv Res*, 2010. **10**: p. 145.
57. Lipscombe, L.L. and J.E. Hux, *Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study*. *Lancet*, 2007. **369**(9563): p. 750-6.
58. *American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(3): p. 381-9.
59. Zeitler, P. and O. Pinhas-Hamiel, *Prevention and screening for type 2 diabetes in youth*. *Endocr Res*, 2008. **33**(1-2): p. 73-91.
60. Kahn, S.E., et al., *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(23): p. 2427-43.
61. Nichols, G.A., Y.H. Koo, and S.N. Shah, *Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy*. *J Gen Intern Med*, 2007. **22**(4): p. 453-8.
62. Cook, M.N., et al., *Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(5): p. 995-1000.

63. Brown, J.B. and G.A. Nichols, *Slow response to loss of glycemic control in type 2 diabetes mellitus*. Am J Manag Care, 2003. **9**(3): p. 213-7.
64. Polonsky, W.H., et al., *Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population*. Curr Med Res Opin, 2011.
65. Rubin, R.R. and M. Peyrot, *Psychological issues and treatments for people with diabetes*. J Clin Psychol, 2001. **57**(4): p. 457-78.
66. Polonsky, W.H., et al., *Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem*. Diabetes Care, 2005. **28**(10): p. 2543-5.
67. Strom, H., et al., *[How many and who are receiving medication for diabetes mellitus?]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2006. **126**(6): p. 768-70.
68. Nissen, S.E. and K. Wolski, *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes*. N Engl J Med, 2007. **356**(24): p. 2457-71.
69. Finansdepartementet. *Statsbudsjettet 2011*. Available from: <http://www.statsbudsjettet.no/Statsbudsjettet-2011/Dokumenter/Fagdepartementenes-proposisjoner/Helse--og-omsorgsdepartementet-HOD/Prop-1-S/>.
70. Cabana, M.D., et al., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement*. JAMA, 1999. **282**(15): p. 1458-65.
71. Grol, R., *Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice*. Med Care, 2001. **39**(8 Suppl 2): p. II46-54.
72. *Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport Galvus (vildagliptin)*. Sist oppdatert 3.juli 2009 [cited 2010 09.05]; Available from: [http://legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80826.aspx?filterBy=CopyToIndustry](http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_80826.aspx?filterBy=CopyToIndustry).
73. Waugh, N., et al., *Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2010. **14**(36): p. 1-248.



# **VEDLEGG**

Vedlegg I: Estimer til ARIMAmodeller



## Vedlegg 1: Estimer for ARIMA modeller

ARIMA estimer for antall personer/måned når intervensjonsdatoen er 1.juli 2009

### SU (0,0,3)(0,1,0) 12 Constant

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.feil	t	Approx sig
Non-seasonal lags	MA3	-0,442	0,128	-3,454	0,001
Constant		448,254	122,139	3,670	0,001
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	MA3	-0,385	0,123	-3,132	0,003
Regression coefficient	Intervensjon	- 324,693	262,475	-1,237	0,221
Constant		381,382	119,763	3,184	0,002

### Metformin (0,0,1)(1,1,0) 12 Constant

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.error	t	Approx sig
Non-seasonal lags	MA1	0,478	0,122	3,905	0,000
Seasonal lags	SAR1	-0,465	0,156	-2,983	0,004
Constant		2240,022	43,101	52,017	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	MA1	0,511	0,115	4,463	0,000
Seasonal lags	SAR1	-0,170	0,139	-1,227	0,224
Regression coefficient	Intervensjon	-326,826	150,061	-2,178	0,033
Constant		2237,522	53,322	41,962	0,000

### Insulin (0,0,3)(0,1,1) 12 Constant

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.error	t	Approx sig
Non-seasonal lags	MA3	-0,434	0,125	-3,484	0,001
Seasonal lags	SMA1	0,745	0,247	3,012	0,004
Constant		318,711	50,999	6,249	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	MA3	-0,451	0,117	-3,854	0,000
Seasonal lags	SMA1	0,707	0,199	3,547	0,001
Regression coefficient	Intervensjon	153,811	245,114	0,628	0,533
Constant		326,501	56,961	5,732	0,000

ARIMA estimater for gjennomsnittlig antall DDD/person per måned når  
intervensjonsdatoen er 1.juli 2009

**Metformin (0,0,0)(0,1,1) 12 Constant**

<i>Før intervensjon</i>		<b>Estimat</b>	<b>Std.error</b>	<b>t</b>	<b>Approx sig</b>
Seasonal lags	SMA1	0,704	0,235	2,99	0,004
<i>Constant</i>		0,746	0,036	20,567	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Seasonal lags	SMA1	0,547	0,165	3,315	0,002
Regression coefficient	Intervensjon	-1,512	0,173	-8,766	0,000
<i>Constant</i>		0,745	0,044	17,119	0,000

**SU (2,1,0)(0,1,1) 12 NoConstant**

<i>Før intervensjon</i>		<b>Estimat</b>	<b>Std.error</b>	<b>t</b>	<b>Approx sig</b>
Non-seasonal lags	AR1	-0,795	0,126	-6,298	0,000
	AR2	-0,436	0,132	-3,290	0,002
Seasonal lags	SMA	0,531	0,176	-3,014	0,004
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	AR1	-0,748	0,114	-6,567	0,000
	AR2	-0,397	0,118	-3,375	0,001
Seasonal lags	SMA1	0,496	0,148	3,352	0,000
Regression coefficient	Intervensjon	-0,840	0,879	-0,956	0,343

**Insulin (0,0,0)(0,1,0) 12 Constant**

<i>Før intervensjon</i>		<b>Estimat</b>	<b>Std.error</b>	<b>t</b>	<b>Approx sig</b>
<i>Constant</i>		-2,296	0,267	-8,608	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Regression coefficient	Intervensjon	2,156	0,844	2,554	0,013
<i>Constant</i>		-2,140	0,357	-5,991	0,000

ARIMA estimater for antall personer/måned, når intervensjonsdatoen er 1.oktober 2009

**SU (0,0,3)(0,1,1) 12 Constant**

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.error	t	Approx sig
Non-seasonal lags	MA1	0,340	0,107	3,189	0,002
	MA3	-0,490	0,108	-4,542	0,000
Seasonal lags	SMA1	0,731	0,220	3,330	0,002
Constant		444,607	38,961	11,412	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	MA1	0,296	0,103	2,884	0,005
	MA3	-0,506	0,109	-4,661	0,000
Seasonal lags	SMA1	0,788	0,235	3,353	0,001
Regression coefficient	Intervensjon	-941,789	193,257	-4,873	0,000
Constant		446,659	40,209	11,109	0,000

**Metformin (2,0,0)(0,1,0) 12 Constant**

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.error	t	Approx sig
Non-seasonal lags	AR1	-0,597	0,128	-4,683	0,000
	AR2	-0,317	0,127	-2,495	0,016
Constant		2233,832	58,072	38,467	0,000
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	AR1	-0,620	0,120	-5,150	0,000
	AR2	-0,353	0,120	-2,942	0,005
Regression coefficient	Intervensjon	-447,838	164,542	-2,722	0,008
Constant		2236,294	57,188	39,104	0,000

**Insulin (3,0,0)(0,1,0) 12 Constant**

<i>Før intervensjon</i>		Estimat	Std.error	t	Approx sig
Non-seasonal lags	AR3	-0,486	0,122	-3,995	0,000
Constant		333,639	106,865	3,122	0,003
<i>Intervensjon inkludert</i>					
Non-seasonal lags	AR1	-0,442	0,117	-3,777	0,000
Regression coefficient	Intervensjon	81,372	265,347	0,307	0,760
Constant		350,911	113,727	3,086	0,003

