



## Astmabehandling

En hurtig MTV af et nyt doseringsprincip til behandling af moderat til svær astma med kombinationen af inhalationssteroid og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist

Marie Henriette Madsen

Charlotte Suppli Ulrik

Susanne Reindahl Rasmussen

Dansk Sundhedsinstitut

Maj 2007

# Dansk Sundhedsinstitut

Dansk Sundhedsinstitut er en selvejende institution oprettet af staten, Danske Regioner og KL. Instituttets formål er at tilvejebringe et forbedret grundlag for løsningen af de opgaver, der påhviler det danske sundhedsvæsen. Til opfyldelse af formålet skal instituttet gennemføre forskning og analyser om sundhedsvæsenets kvalitet, økonomi, organisering og udvikling, indsamle, bearbejde og formidle viden herom samt rådgive og yde praktisk bistand til sundhedsvæsenet.

## **Copyright © Dansk Sundhedsinstitut 2007**

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse. Skrifter der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation bedes tilsendt:

### **Dansk Sundhedsinstitut**

Postboks 2595  
Dampfærgevej 27-29  
2100 København Ø  
Telefon 35 29 84 00  
Telefax 35 29 84 99

Hjemmeside: [www.dsi.dk](http://www.dsi.dk)

E-mail: [dsi@dsi.dk](mailto:dsi@dsi.dk)

ISBN 978-87-7488-505-4 (elektronisk version)

Design: DSI

## Forord

Astma er en hyppigt forekommende kronisk sygdom i Danmark. På trods af gode behandlingsmuligheder er mange astmapatienter underbehandlede og det trækker store vekslers på både patienter, pårørende og sundhedsvæsenet. Et nyt behandlingsprincip kombinerer forebyggende medicin med anfaldsmedicin og tager udgangspunkt i en symptomguidet dosering. Nærværende rapport beskriver en evaluering af dette behandlingsprincip ud fra principperne for en hurtig medicinsk teknologivurdering.

Undersøgelsen er finansieret af AstraZeneca A/S. Undersøgelsen er gennemført af en projektgruppe bestående af cand.scient.san.publ. Marie Henriette Madsen, Dansk Sundhedsinstitut, ergoterapeut, MPH, Ph.d. Susanne Reindahl Rasmussen, Dansk Sundhedsinstitut og overlæge, dr.med. Charlotte Suppli Ulrik, Hjerter-lungemedicinsk afdeling, Hvidovre hospital. Charlotte Suppli Ulrik har gennemført analysen af behandlingsstrategiernes kliniske effekter, Susanne Reindahl Rasmussen har gennemført den økonomiske analyse og Marie Henriette Madsen har udarbejdet analysen af patienternes perspektiv på behandlingsstrategierne og fungerer som projektleder. Projektgruppen har haft det fulde ansvar for undersøgelsens gennemførelse og konklusioner.

Nærværende rapport har været i eksternt review hos læge, Ph.d. Peter Vedsted, Forskningsenheden for Almen Praksis, Århus Universitet og afdelingsleder, Ph.d. Kristian Kidholm Forsknings- og MTV afdelingen, Odense Universitetshospital. Begge takkes for konstruktiv kritik. Undertegnede har forestået den interne kvalitetssikring.

Mange personer har medvirket i undersøgelsen. DSI retter en stor tak til de patienter, der medvirkede i interview. Tak til professor, overlæge, dr.med. Hans Bisgaard, Københavns Universitet og børneafdelingen, Københavns Amts Sygehus i Gentofte, overlæge, dr.med. Vibeke Backer, Bispebjerg Hospital og læge, Ph.d. Dorte Gilså Hansen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Syddansk Universitet for i undersøgelsens referencegruppe at yde faglig sparring og praktisk hjælp. Endelig en tak til cand.oecon. Torben Højgård Sørensen, Dansk Sundhedsinstitut, som hurtigt trådte til ved udarbejdelse af afsnit 4.2.3.

*Jes Søgaard*  
*Direktør, professor*  
*Dansk Sundhedsinstitut*



# Indholdsfortegnelse

Forord .....	3
Resumé .....	7
Ordliste .....	11
1. Introduktion .....	13
1.1 Undersøgelsens formål og design .....	13
1.1.1 Design .....	13
1.1.2 Formål .....	14
1.2 Rapportens opbygning .....	15
2. Principper for behandling af astma .....	17
2.1 Kombinationsbehandling .....	18
2.1.1 Symptom-guidet behandling (SMART) .....	18
2.1.2 Guideline-defineret astma-kontrol (GOAL) .....	18
3. Den kliniske evidens for forbedret behandlingseffekt .....	19
3.1 Metode – teknologien .....	19
3.2 Den kliniske evidens for behandlingseffekten ved SMART .....	19
3.3 Den kliniske evidens for behandlingseffekten i GOAL-studiet .....	24
3.4 Sammenligning af behandlingseffekten ved SMART vs. salmeterol/fluticason givet efter sædvanlige kliniske retningslinier .....	25
3.5 Sammenfatning på den kliniske evidens for behandlingseffekten .....	26
4. Økonomi .....	27
4.1 Data og metode .....	27
4.1.1 Begrænsninger ved SMART-studierne i forhold til at foretage sundhedsøkonomiske analyser .....	27
4.1.2 Den gennemførte analyse: Omkostninger ved astmamedicin .....	28
4.2 Resultater - økonomi .....	30
4.2.1 Beregnede medicinomkostninger – SMART studierne .....	30
4.2.2 Cost-effectiveness analysen på baggrund af GOAL-studiet .....	34
4.2.3 Cost-effectiveness ved SMART sammenlignet med konventionel dosering af kombinationsmedicin .....	35
4.3 Diskussion .....	37
5. Patienterne, SMART og compliance .....	41
5.1 Metode .....	41
5.1.1 Litteraturgennemgang .....	41
5.1.2 Interview .....	41
5.2 Hovedpointer fra litteraturen om compliance og astmabehandling .....	43
5.3 Hvad kendetegner interviewpersonerne? .....	44
5.3.1 Interviewpersonernes behandlingsforløb .....	45
5.4 Patienternes vurdering af SMART .....	47
5.4.1 Oplevelsen af virkninger og bivirkninger – hvordan og hvornår? .....	47
5.4.2 Den daglige håndtering af SMART .....	50

5.4.3	Nye krav til patienten ved behandling efter SMART princippet .....	51
5.5	Andre forhold med betydning for compliance .....	52
5.5.1	Afvejningen mellem forskellige ønsker og mål relateret til sygdom og behandling .....	52
5.5.2	Viden om astma og astmabehandling .....	54
5.5.3	Kilder til information om astma og astmabehandling .....	56
5.5.4	Samarbejdet mellem læge og patient .....	57
5.5.5	Prisen .....	59
5.6	Diskussion .....	59
5.6.1	Interviewundersøgelsens begrænsninger .....	60
5.6.2	Patienternes vurdering af SMART .....	60
5.6.3	Betydningen af sundhedsvæsenets rammer for fastholdelse af patienter i behandling efter SMART .....	61
5.6.4	SMART – er det et princip, der passer til alle patienter? .....	64
6.	Sammenfatning af de tre delanalyser .....	67
6.1	Kombinationsbehandling – et godt og effektivt behandlingsalternativ .....	67
6.2	Større omkostninger til medicin, men fortsat uklarhed om omkostningseffektiviteten .....	68
6.3	Undersøgelsens begrænsninger og behovet for yderligere udredning .....	68
	Litteratur .....	71
Bilag 1	Kliniske studier af SMART & GOAL .....	75
Bilag 2	Interviewguide - astmapatienter .....	79

# Resumé

I denne rapport præsenteres resultaterne af en partiel og hurtig medicinsk teknologivurdering (MTV) af astmabehandling med såkaldte kombinationspræparater. Internationale og nationale studier viser, at mange astmapatienter er underbehandlede. Forklaringen er, at forebyggende behandling med inhalationssteroid ofte bliver nedprioriteret til fordel for hurtigt virkende bronkieudvidende behandling med  $\beta_2$ -agonist. Kombinationsbehandling med inhalationssteroid og  $\beta_2$ -agonist indtaget samtidigt er et relativt nyt behandlingsalternativ på astmaområdet. Traditionelt har man alene anvendt kombinationspræparater til forebyggende behandling i kombination med en separat  $\beta_2$ -agonist ved akut forværring.

Denne MTV udspringer af et ønske fra AstraZeneca A/S om en evaluering af et nyt behandlingsprincip kaldet Symbicort for Maintenance and Reliever Therapy (SMART), hvor et kombinationspræparat benyttes både forebyggende og symptomlindrende. Et andet behandlingsprincip, Gaining Optimal Asthma Control (GOAL), hvor man øger dosis af et kombinationspræparat indtil total astmakontrol er opnået, er valgt som sammenligningsgrundlag sammen med mere konventionelle behandlingsprincipper med inhalationssteroid og  $\beta_2$ -agonist indtaget via separate inhalatorer, der følger internationale retningslinier for astmabehandling.

Formålet med rapporten er:

1. At undersøge den kliniske evidens for en forbedret behandlingseffekt for SMART sammenlignet med GOAL og konventionel behandling
2. At undersøge de samfundsøkonomiske omkostninger ved behandling med SMART sammenlignet med GOAL og konventionel behandling
3. At undersøge hvilke fordele og ulemper SMART indebærer sammenlignet med GOAL og konventionel behandling i forhold til patienters håndtering af behandling.

## Den kliniske evidens for behandlingseffekten

Analysen af behandlingseffekten af SMART og GOAL sammenlignet med konventionel behandling bygger på en systematisk gennemgang af videnskabelig litteratur. Der er set nærmere på fem studier af den kliniske effekt ved SMART, et studie af den kliniske effekt ved GOAL og et studie af SMART sammenlignet med kombinationsbehandling doseret efter sædvanlige kliniske retningslinier.

De foreliggende studier viser, at der er en bedre effekt af behandling der følger SMART og GOAL end af konventionel behandling hos patienter, der ikke kan opnå tilfredsstillende sygdomskontrol alene med behandling af inhalationssteroid. Den bedre effekt kommer til udtryk i færre akutte forværringer, færre kontakter til sundhedsvæsenet og mindre forbrug af inhalationssteroid.

Resultaterne må dog tages med visse forbehold. Patientpopulationer, sammenligningsbehandlinger og endpoints er forskellige i de gennemgåede studier. I flere af studiedesignene indgår elementer, der gør det uklart, om det er behandlingsprincippet eller en forøget dosis af enten inhalationssteroid eller  $\beta_2$ -agonist, der har medvirket til den forbedrede effekt. Det er desuden uklart, om behandlingsprincipperne kan benyttes på alle astmapatienter, herunder børn.

## De samfundsøkonomiske omkostninger ved kombinationsbehandling

I en MTV af astmabehandling ifølge SMART og GOAL sammenlignet med konventionel behandling er det ønskeligt at opgøre de samfundsøkonomiske omkostninger. Manglende tilgængelighed af relevante data har indskrænket analysen til beregning af medicinomkostninger baseret på fire af SMART-studierne. I diskussionen er også inddraget et studie, der beregner omkostningseffekter ved GOAL og

et studie, hvor omkostningseffektiviteten ved SMART er sammenlignet med konventionel dosering af kombinationsmedicin.

Beregningen af medicinomkostningerne ved SMART er baseret på oplysninger om lægemidlernes pris pr. enhed og det gennemsnitlige årlige forbrug pr. person i de publicerede studier. Der er gennemført følsomhedsanalyser, hvor forskellen til det billigste henholdsvis dyreste parallelimporterede lægemiddel er beregnet.

De årlige omkostninger pr. person til astmamedicin ved SMART er beregnet til 4.800 - 5.300 kr., mens de i kontrolgrupperne er 1.800 - 3.700 kr. for voksne baseret på de tre studier, hvor medicineringen har været blindet for den konsulterende læge. Omkostningerne for børn er ca. halvt så store.

I et ikke blindet studie er de tilsvarende omkostninger beregnet til ca. 7.400 kr. ved SMART og ca. 7.500 kr. ved behandling med kombinationsmedicin doseret i henhold til internationale retningslinier.

Ved behandling efter GOAL er der estimeret direkte omkostninger ved skadestuebesøg, ambulante besøg og indlæggelsesdage, ved alment praktiserende læges hjemmebesøg (dag og nat), konsultationer i praksis, telefonopkald til praksis og medicinomkostninger. Der er desuden beregnet opnåede kvalitetsjusterede leveår (QALY) ud fra et astmaspecifikt måleinstrument, og omkostningerne pr. QALY er opgjort i tre grupper efter patienternes behandlingsstatus. Et kvalitetsjusteret leveår koster 152.400 kr. for patienter der ikke tidligere er steroidbrugere, 122.400 kr. for patienter der bruger steroid i lav grad og 84.500 kr. for patienter der bruger steroid i moderat grad. Det er desværre ikke oplyst, hvorledes QALY'erne er fremkommet.

I det multinationale studie, der sammenligner SMART og konventionel behandling med kombinationsmedicin, er SMART omkostningseffektivt, om end kun statistisk signifikant, når beregningerne baseres på tyske og engelske data.

### **Patienternes vurdering af behandlingsprincipperne**

Analysen er baseret på en gennemgang af litteratur om astmabehandling og compliance samt på interview med seks astmapatienter, hvor der er spurgt til deres håndtering af astmabehandlingen, betydende faktorer for compliance samt om fordele og ulemper ved behandlingen.

Patienternes vurdering af fordele og ulemper ved SMART i daglig behandling er positiv. De oplyser om god effekt og ingen bivirkninger. SMART er let at håndtere, men det kræver en indsats fra patientens side at lære at bruge medicinen både forebyggende og symptomlindrende

Samspillet mellem patienten og lægen har i denne undersøgelse vist sig at være en væsentlig faktor for at fastholde patienten i behandlingen. Undervisning af patienten, løbende kontrol af behandlingen og god kommunikation mellem læge og patient er i patientinterviewene nævnt som vigtigt, og udsagnene understøtter de internationale retningslinier for behandling af astmapatienter. Dette studies fund understreger, at lægens rolle er vigtig, dels for at tilbyde den rette medicinske behandling, dels for at klæde patienten på til at håndtere sygdom og behandling i dagligdagen. Det gælder uanset behandlingsprincip.

Patienternes egne præferencer, erfaringer med tidligere behandlingsforløb og kompetencer til at varetage deres behandling synes at være afgørende for patienternes vurdering af SMART. Det peger på vigtigheden af at tilpasse behandlingsforløbet, så det både modsvarer patientens præferencer og de sundhedsfaglige behov. Dermed er det ikke givet, at SMART-princippet, der kræver en aktiv og kompetent indsats fra patienten, er en velegnet behandlingsstrategi for alle astmapatienter.

Da analysen alene er baseret på litteratur og interview af seks meget behandlingsaktive astmapatienter med høj grad af compliance, høje forventninger til behandlingseffekt og højt vidensniveau om astma og astmabehandling, bør man være forsigtig med at generalisere fundene til andre grupper af astmapatienter.



### **Analysernes samlede konklusioner**

Ud fra de gennemgåede studier vurderes det, at der er god effekt ved behandling med kombinationsbehandling, og at GOAL og SMART kan være et godt alternativ til konventionel behandling, når det tilbydes astmapatienter med dårlig astmakontrol. Patientanalysen tyder på, at SMART er et behandlingsalternativ, der er let at håndtere, og et alternativ der formentlig vil kunne tilfredsstille mange patienters ønsker om medvirken i egen behandling og om minimalt indtag af medicin.

Tilpasning af behandlingen til patientens præferencer udtrykt ved viden om behandlingsmål, pris og bivirkninger samt lægens indsats som vidensformidler, vejleder og kilde til motivation spiller også ind. God og effektiv medicin overflødiggor således ikke et tæt sammenspil mellem læge og patient.

Behandling med kombinationsmedicin er dyrere end konventionel behandling. Brugen heraf vil føre til betydeligt større medicinomkostninger, og det er endnu ikke dokumenteret, om disse vil blive opvejet af færre udgifter i sundhedsvæsenet.

Denne rapport bygger på et relativt spinkelt grundlag, og den peger på en række områder, hvor udvidede analyser vil være relevante som grundlag for implementering af de undersøgte doseringsprincipper. Det gælder behandlingsprincippernes anvendelse på en bredere og mere repræsentativ patientgruppe, deres anvendelse i almen praksis og egentlige samfundsøkonomiske analyser.



## Ordliste

β2-agonist	Bronkieudvidende og anvendes efter behov, anfaldsmedicin
β2-reversibilitet	En diagnostisk test, hvor forskellen mellem lungefunktionsmålinger før og efter inhalation af β2-agonist angiver sygdommens sværhedsgrad.
Budesonid	Inhalationssteroid
Diskos	Inhalator til dosering af astmamedicin
FEV1	Forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (Lungefunktionsmåling)
Fluticason	Inhalationssteroid
Formoterol	Langtidsvirkende β2-agonist (LABA)
GOAL	Gaining Optimal Asthma Control (Guidelinedefineret astmakontrol)
ICS	Inhaled corticosteroid/inhalationssteroid, Antiinflammatorisk og anvendes som forebyggende behandling.
Kombinationspræparat	Inhalator indeholdende ICS og LABA
LABA	Long acting β2-agonists (Langtidsvirkende β2-agonist)
PEF	Peak Ekspiratorisk Flow (Peak Flow, Lungefunktionsmåling)
p.n.	pro necessitate (efter behov)
SABA	Short acting β2-agonists (korttidsvirkende β2-agonist)
Salmeterol	Langtidsvirkende β2-agonist (LABA)
Seretide	Kombinationspræparat (Salmeterol + Fluticasone)
SMART	Symbicort for Maintenance and Reliever Therapy (Symptomguidet behandling)
Symbicort	Kombinationspræparat (Budesonid + formoterol)
Terbutalin	Hurtigtvirkende β2-agonist (SABA)
Turbuhaler	Inhalator til dosering af astmamedicin)



# 1. Introduktion

Astma er en hyppigt forekommende kronisk sygdom. I Danmark forekommer astma hos ca. 6 % af den voksne befolkning og hos ca. 8 % af befolkningen under 16 år, hvilket skønsmæssigt svarer til en prævalens på 300.000 astmatikere i Danmark (1-3).

Astma er karakteriseret ved kronisk inflammation i luftvejene, og bronkial hyperreaktivitet, og som følge heraf ses reversibel luftvejsobstruktion. Typiske symptomer på astma er pibende/hvæsende vejrtrækning, hoste, trykken for brystet og åndenød. Anfald kan udløses af forskellige stimuli, såsom tobaksrøg, pollen, husstøvmider, fysisk aktivitet og øvre luftvejsinfektioner (4).

## 1.1 Undersøgelsens formål og design

Hjørnестenen i behandlingen af patienter med astma, der har behov for anfaldsmedicin mere end to gange pr. uge, er inhalationssteroid, og denne behandling suppleres i henhold til de kliniske retningslinier med en hurtigtvirkende bronkodilator som anfaldsmedicin (5). For patienter med moderat til svær astma, der har behov for forebyggende behandling ud over inhalationssteroid, er førstevalg at tillægge fast behandling med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA), og ved mild persisterende astma anbefales behandling med inhalationssteroid suppleret med korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (SABA).

Et af de nyeste tiltag indenfor forebyggende astmabehandling er kombinationspræparater, hvor en enkelt inhalator indeholder både inhalationssteroid og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist<sup>1</sup>. Kombinationen af inhalationssteroid og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist har i flere undersøgelser vist at give bedre astmakontrol, inklusiv færre akutte forværringer, end behandling med højere dosis inhalationssteroid hos patienter der ikke opnår god sygdomskontrol på behandling med inhalationssteroid alene (6).

### 1.1.1 Design

Denne undersøgelse tager udgangspunkt i doseringsprincippet Symbicort for Maintenance And Reliever Therapy (SMART), hvor astmabehandling er forenklet til et kombinationspræparat både som forebyggende behandling og som anfaldsmedicin. Rationalet bag dette princip er, at hvis der er symptomer, og heraf følgende behov for anfaldsmedicin, så er der også et øget behov for antiinflammatorisk behandling, dvs. inhalationssteroid. Dette behandlingsprincip er således symptomguidet, idet behandlingen reduceres til et fast minimum i perioder med få symptomer og øges i perioder med mange symptomer (7-12). Der er altså ikke tale om en ny type medicin, men om en ny anvendelse af medicin, der har særdeles veldokumenteret effekt ved astma.

I *The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study* blev det undersøgt, om behandlingsmålene i de internationale guidelines (Global Initiative for Asthma, GINA) var opnåelige. Undersøgelsen viste, at god sygdomskontrol kan opnås hos hovedparten af patienter ved behandling med kombinationspræparat. Undersøgelsen har derfor været genstand for berettiget opmærksomhed, da flere store interviewundersøgelser tidligere har vist, at en betydelig del af patienter med astma ikke har god sygdomskontrol. I GOAL-studiet fulgte man et princip for behandling, hvor kombinationspræparatet blev doseret op indtil patienten enten var symptomfri og astmaen velkontrolleret eller indtil maksimal dosis af inhalationssteroid blev nået (13). Der er imidlertid ikke enighed i forskerkredse om, hvorvidt dette behandlingsprincip, som er udviklet med henblik på at teste muligheden for at opnå en kombination af specifikke behandlingsmål, kan og skal danne baggrund for anbefalinger om behandlingsprincipper i daglig klinisk praksis. Et af argumenterne imod er, at der i studiets design ikke indgik en nedjustering

---

<sup>1</sup> Der eksisterer i øjeblikket to kombinationsprodukter på markedet: Symbicort (Budesonid/formeterol, AstraZeneca) og Seretide (Salmeterol/fluticason, GlaxoSmithKline).

af dosis, når sygdomskontrol var opnået, og behandlingsalgoritmen derfor ikke var i overensstemmelse med de aktuelle guidelines (14). Behandlingsprincippet præsenteret i GOAL-studiet blev dog på tidspunktet for denne undersøgelses initiering udvalgt som alternativt behandlingsprincip<sup>2</sup> og sammenligningsgrundlag for SMART. Derudover indgår konventionel behandling i betydningen aktuell klinisk praksis baseret på gældende guidelines<sup>3</sup>, hvor inhalationssteroid og  $\beta_2$ -agonist doseres separat som et tredje ben i undersøgelsen og sammenligningsgrundlag for de to ovenstående strategier.

Undersøgelsen er struktureret indenfor rammerne af en hurtig medicinsk teknologivurdering (MTV). En MTV er en alsidig og systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinske teknologier, som fx et nyt behandlingsprincip. Målet er at fremskaffe viden til beslutningstagning på flere niveauer. En MTV i traditionel forstand er en bred og omfattende analyse som typisk orienterer sig mod et helt sygdomsområde, hvor en hurtig MTV typisk orienterer sig mod en mere fokuseret problemstilling i relation til en konkret teknologi – i dette tilfælde astmabehandling med kombinationsmedicin (15; 16).

### 1.1.2 Formål

Begge behandlingsprincipper, SMART og GOAL, er forholdsvis nye og ikke fuldt implementerede behandlingsalternativer i daglig klinisk praksis, og der rejser sig en række spørgsmål i forhold til om den dokumenterede effekt kan forventes opnået i daglig praksis, herunder hvordan patienterne håndterer doseringsstrategierne og eventuelle økonomiske besparelser og omkostninger.

En MTV har til formål at tilvejebringe en bred og systematisk vurdering af medicinske teknologier. En sådan vurdering skal ikke blot tage udgangspunkt i den kliniske evidens, men også tage hensyn til andre relevante områder, som kan tænkes påvirket ved anvendelsen af den nye teknologi. Udover klinisk evidens belyses traditionelt forhold relateret til patienten, organisationen og økonomien. I det følgende fremgår undersøgelsens formål indenfor hver af MTV'ens delelementer.

#### **Teknologi**

Hvad er den kliniske evidens for en forbedret behandlingseffekt SMART sammenlignet med GOAL og konventionel behandling? Hvilke bivirkninger og steroidmængde, dvs. inhalationssteroid og systemisk kortikosteroid, giver behandlingerne anledning til?

#### **Økonomi**

Hvad er de samfundsøkonomiske omkostninger ved behandling med hhv. SMART, GOAL og konventionel behandling?

#### **Patient**

Hvilke fordele og ulemper indebærer hhv. SMART og GOAL sammenlignet med konventionel behandling i forhold til patientens egen håndtering af behandlingen?

#### **Organisation**

Der vil ikke blive gennemført særskilte undersøgelser af de organisatoriske konsekvenser af anvendelsen af SMART- og GOAL-principperne. Når projekt- og referencegruppen har vurderet, at en udeladelse af dette perspektiv er forsvarligt, hænger det sammen med, at de nye principper mere eller mindre kræver samme procedure omkring udredning samt initiering og opfølgning på behandling som kon-

---

<sup>2</sup> I det følgende vil princippet præsenteret i GOAL-studiet benævnes GOAL-princippet eller guideline defineret astmakontrol vel vidende, at der hersker uenighed om, hvorvidt behandlingsalgoritmen i GOAL-studiet skal betragtes som et middel til at vise, at god astmakontrol er et realistisk behandlingsmål, eller om den skal betragtes som et egentligt behandlingsprincip.

<sup>3</sup> I forbindelse med kliniske studier, hvor effekten af SMART og GOAL undersøges udgøres denne sammenligningsgruppe af de behandlingstyper som anvendes i studierne kontrolgrupper.

ventionel behandling. Teknologierne kan med andre ord indføres i almen praksis, hvor hovedparten af astmabehandlingen finder sted, uden at det stiller fundamentalt nye krav til strukturen.

I udgangspunktet var det formålet at fokusere på både børn og voksne. Begrænset af studiepopulationer i de kliniske studier af de to behandlingsprincipper samt muligheden for at rekruttere astmapatienter til kvalitative interviews er der imidlertid primært fokus på voksne astmapatienter i denne undersøgelse.

Rapportens målgruppe er beslutningstagere og sundhedspersonale, som beskæftiger sig med udviklingen af behandlingsprincipper på astmaområdet.

## 1.2 Rapportens opbygning

Rapporten er opbygget således, at hver af MTV'ens delanalyser præsenteres i adskilte kapitler. Indledningsvist vil behandlingsprincipper og problematikker relateret til astmabehandling blive ridset op (kapitel 2). Herefter præsenteres den teknologiske del, hvor klinisk kontrollerede studier er gennemgået med henblik på at foretage en vurdering af behandlingseffekter og eventuelle bivirkninger (kapitel 3), hvorefter analysen af de økonomiske omkostninger følger (kapitel 4). I kapitel 5 præsenteres analysen af patienternes vurdering af behandlingsprincipperne, og rapporten afsluttes med en samlet diskussion af de tre delanalyser (kapitel 6).





## 2. Principper for behandling af astma

Målene for behandling af astma er veldefinerede i internationalt anerkendte guidelines, The Global Initiative for Asthma (GINA), og samtidig er behandlingsmulighederne sikre og effektive. Astma kan i den ubehandlede fase inddeles i fire grader (mild intermitterende, mild persisterende, moderat persisterende og svær persisterende astma) afhængig af sværhedsgraden af symptomer og lungefunktionsniveau, se Tabel 2.1.

Tabel 2.1 *Klassificering af sværhedsgrad af astma før start af behandling (5)*

Mild intermitterende
<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptomer mindre end en gang pr. uge</li><li>- Kortvarige akutte forværringer</li><li>- Natlige opvågninger mindre end to gange pr. måned</li><li>- FEV1 eller PEF <math>\geq</math> 80 % af forventet værdi</li><li>- FEV1 eller PEF variation <math>&lt;</math> 20 %</li></ul>
Mild persisterende
<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptomer mere end en gang pr. uge, men mindre end en gang pr. dag</li><li>- Akutte forværringer kan påvirke daglige aktiviteter og søvn</li><li>- Natlige opvågninger mere end to gange pr. måned</li><li>- FEV1 eller PEF <math>\geq</math> 80 % af forventet værdi</li><li>- FEV1 eller PEF variation <math>&lt;</math> 20-30 %</li></ul>
Moderat persisterende
<ul style="list-style-type: none"><li>- Daglige symptomer</li><li>- Akutte forværringer kan påvirke daglige aktiviteter og søvn</li><li>- Natlige opvågninger mere end en gang pr. måned</li><li>- Dagligt behov for korttidsvirkende <math>\beta_2</math>-agonist</li><li>- FEV1 eller PEF 60-80 % af forventet værdi</li><li>- FEV1 eller PEF variation <math>&gt;</math> 30 %</li></ul>
Svær persisterende
<ul style="list-style-type: none"><li>- Daglige symptomer</li><li>- Hyppige akutte forværringer</li><li>- Hyppige natlige opvågninger</li><li>- Begrænset i fysisk aktivitet</li><li>- FEV1 eller PEF <math>\leq</math> 60-80 % af forventet værdi</li><li>- FEV1 eller PEF variation <math>&gt;</math> 30 %</li></ul>

Målet med behandling er sygdomskontrol, svarende til følgende (5):

- ◆ Dagsymptomer mindre end to gange pr. uge
- ◆ Ingen begrænsninger i fysisk aktivitet
- ◆ Ingen natlige opvågninger
- ◆ Behov for anfaldsmedicin mindre end to gange pr. uge
- ◆ Ingen akutte forværringer
- ◆ Lungfunktion  $>$  80 % af forventet værdi.

Opnåelse heraf bør ifølge GINA bestå både af minimering af udløsende faktorer og af medicinsk behandling. Inhalationssteroid (ICS) er hjørnестenen i behandlingen af persisterende astma, men tillæg af langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (LABA) har veldokumenteret positiv effekt på astmakontrollen, inklusiv symptomer, lungefunktionsniveau og eksacerbationer hos voksne med moderat og svær persisterende astma, der ikke er velkontrolleret på behandling med inhalationssteroid alene (17-19). Inhala-

tionssteroid anvendes trinvis i behandlingen, således at dosis optrappes, hvis der ikke opnås tilfredsstillende sygdomskontrol, og nedtrappes når sygdommen er under kontrol. Trinvis justering af inhalationsdosis stiller krav til både læge og patient med hensyn til løbende monitorering og vurdering af sygdomsaktiviteten, så medicineringen kan tilpasses sygdommens variationer. Derfor anbefales det, at alle patienter med astma tilbydes en individuel behandlingsplan, der redegør for, hvornår og hvordan patienten skal reagere på forandringer i sygdomsaktiviteten (5).

Trods internationalt anerkendte guidelines og sikre og effektive behandlingsmuligheder har undersøgelser de senere år dokumenteret, at mange patienter med astma fortsat har symptomer og akutte forværringer i et omfang, der har betydende konsekvenser for deres livskvalitet (20; 21). Den suboptimale astmakontrol kan afspejle manglende diagnostik eller insufficient behandling, men kan også være betinget af patienternes manglende evne eller vilje til at følge den forebyggende medikamentelle behandling

## 2.1 Kombinationsbehandling

Kombinationspræparater indeholdende ICS og LABA (salmeterol/fluticason eller budesonid/formoterol) anvendes i stigende omfang til behandling af astma-patienter med moderat til svær astma (22; 23). Ved behandling af astma med kombinationspræparater kan der imidlertid, som det oftest er tilfældet ved sygdomsbehandling, vælges forskellige principper for at nå målene, og det er derfor vigtigt at få belyst fordele og potentielle risici ved forskellige principper med henblik på at sikre en mere optimal behandling af sværere astma i fremtiden.

### 2.1.1 *Symptom-guidet behandling (SMART)*

Hos en betydelig del af patienterne med suboptimal astma-kontrol er årsagen dårlig compliance med den forebyggende behandling (24). Patienterne stoler på effekten af behovsmedicinen, dvs. den korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (SABA), til lindring af akutte symptomer på bekostning af den forebyggende behandling (21). Konsekvensen kan være, at inflammationen i luftvejene underbehandles, hvorved symptomerne yderligere forværres og risikoen for eksacerbationer øges (10).

Hypigt brug af SABA afspejler dårlig compliance eller behov for dosisøgning af den forebyggende behandling. Formoterol (LABA) har hurtigt indsættende bronkodilaterende effekt, og kan derfor anvendes som behovsmedicin (25). En inhalator indeholdende budesonid og formoterol kan derfor anvendes både som forebyggende behandling og behovsmedicin, hvorved behandlingen primært guides af symptomerne, (betegnes også Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, SMART), idet patienterne derved kan opnå supplerende anti-inflammatorisk behandling samtidig med hurtig symptomlindring, når symptomerne opstår. Hypotesen ved symptom-guidet behandling er derfor, at dette princip umiddelbart tillader patienterne at justere den anti-inflammatoriske behandling, når behovet er størst, og samtidig opnå hurtig og effektiv symptomlindring, hvorved underbehandling forebygges, og risikoen for akutte forværringer og perioder med dårlig astmakontrol reduceres (7). Behandling af astma efter SMART-princippet er derfor primært guidet af patienternes symptomer.

### 2.1.2 *Guideline-defineret astma-kontrol (GOAL)*

Målet med denne behandlingsalgoritme er at bringe patienten tilbage i retning af den sygdomsfrie tilstand, dvs. at bedre hele spektret af astmakarakteristika, opsummeret i begrebet 'astma-kontrol' (14). Ved behandlingsprincippet guideline-defineret astma-kontrol anvendes et kombineret endpoint i form af 'total kontrol' (13), der er defineret som opfyldelse af alle målene i GINA-retningslinierne. Som primær endpoint vælges dog 'god kontrol', der tillader lette symptomer og et beskedent forbrug af anfaldsmedicin (13).

### 3. Den kliniske evidens for forbedret behandlingseffekt

Formålet med dette kapitel er at gennemgå den kliniske evidens for en forbedret behandlingseffekt for hhv. symptomguidet behandling (SMART) og guideline-defineret astmakontrol (GOAL) sammenlignet med konventionel behandling på basis af internationalt publicerede studier.

#### 3.1 Metode – teknologien

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning i foråret 2006 efter eksisterende studier, der undersøger den kliniske effekt af hhv. SMART og GOAL. Der er søgt i databasen Embase på ordene 'budesonide-plus-formoterol', 'fluticasone-propionate-plus-salmeterol', 'evidence-based-medicine', 'drug-effect' og 'drug-efficacy'. Heraf fremkom 187 referencer, hvoraf kun fem studier specifikt omhandlede SMART eller GOAL.

Tre var kliniske undersøgelser af SMART (7; 8; 10), et var et klinisk studie omhandlende guideline defineret astmakontrol (13) og et var et klinisk studie, hvor SMART-princippet sammenlignes med behandling med salmeterol/fluticason plus salmeterol givet efter vanlige kliniske retningslinier (9). Efter den primære søgning er yderligere to studier publiceret omhandlende SMART (11; 12), som ligeledes er blevet inddraget i denne gennemgang. Alle referencer omhandler klinisk kontrollerede og randomiserede studier.

De inkluderede studier kan ses af oversigtstabellerne i bilag 1, og gennemgås i det følgende.

#### 3.2 Den kliniske evidens for behandlingseffekten ved SMART

Rabe et al. (10) randomiserede i alt 697 patienter med mild til moderat persisterende astma i et 6-måneders studie, hvor inklusionskriteriet, ud over betydende  $\beta_2$ -reversibilitet og/eller døgnvariation i peakflow, var brug af  $\geq 7$  doser anfaldsmedicin inden for de sidste ti dage af indkøringsperioden. De to behandlingsarme omfattede hhv. budesonid/formoterol (80  $\mu\text{g}/4.5 \mu\text{g}$ , to inhalationer hver aften) plus budesonid/formoterol p.n. (SMART), og budesonid (160  $\mu\text{g}$ , to inhalationer hver aften) og terbutalin p.n.; alle via Turbuhaler®. Det primære endpoint i undersøgelsen var ændring i morgen peakflow (dvs. gennemsnit for de sidste ti dage i indkøringsperioden vs. gennemsnit for hele behandlingsperioden).

Patienter randomiseret til budesonid/formoterol både som forebyggende og p.n. behandling havde en statistisk signifikant større stigning i morgen peakflow end patienter randomiseret til budesonid (hhv. 34.5 og 9.5 l/min). Hyppigheden af eksacerbationer defineret som indlæggelse/skadestuebesøg, behov for oral steroid eller 30 % reduktion af PEF i to på hinanden følgende dage blev ligeledes reduceret ved symptom-guidet behandling (SMART), se Tabel 3.1.

Undersøgelsen viser, at behandling efter SMART-princippet med en fast lav dosis ICS kan bedre astmakontrollen vurderet ud fra peakflow niveau, uden samtidig at medføre stigning i p.n. forbruget og heraf følgende stigning i den samlede steroideksposition. Det bemærkes dog, at 18 % af de patienter, der blev randomiseret til ICS alene, forud for inklusion i studiet var symptomatiske på en kombination af ICS og LABA. Desuden blev større del af eksacerbationerne defineret retrospektivt ud fra patienternes daglige peakflow registreringer, og en større andel af disse (86 %) havde ikke givet anledning til terapeutiske tiltag. Vurderet ud fra valg af primært endpoint, bidrager denne undersøgelse i relativt begrænset omfang til dokumentationen for effekten af behandling efter SMART-princippet.

Ved et lignende design sammenlignede Scicchitano et al.(7) i et 12-måneders studie af 1.890 patienter med moderat til svær astma behandling med hhv. budesonid/formoterol (160  $\mu\text{g}/4.5 \mu\text{g}$ , to in-

halationer hver aften) plus budesonid/formoterol p.n. (SMART), og budesonid (160 µg, to inhalationer to gange dagligt) og terbutalin p.n.; alle via Turbuhaler®.

Inklusionskriterierne omfattede, udover klinisk signifikant reversibilitet og FEV<sub>1</sub>, 50-90 % af forventet værdi, mindst en betydende astmaeksacerbation inden for det seneste år forud for indgang i studiet samt betydende symptomer i indkøringsperioden. Det primære endpoint i undersøgelsen var tid til første svære eksacerbation, defineret som behov for indlæggelse, skadestuebehandling og/eller systemisk kortikosteroidbehandling, eller fald i peakflow til ≤ 70 % af udgangsværdien i to på hinanden følgende dage.

Studiet viste, at tiden til første svære eksacerbation blev statistisk signifikant forlænget ved behandling med budesonid/formoterol efter SMART-princippet sammenlignet med budesonid-behandling i højere dosering (p<0,001); og antallet af patienter med mindst én svær eksacerbation var ligeledes lavere (hhv. 170 og 259). Ligeledes blev antallet af interventionskrævende eksacerbationer, dvs. indlæggelse/skadestuebehandling eller behandling med oral kortikosteroid reduceret (hhv. 137 og 212). Patienterne anvendte 0,90 og 1,42 doser p.n. medicin pr. dag i henholdsvis budesonid/formoterol og terbutalin-gruppen (p<0,001), se Tabel 3.1.

I alt 44 % af de patienter, der forud for indgang i studiet var i behandling med LABA, blev randomiseret til behandling med ICS alene. Da alle inkluderede patienter opfylder kriterierne for behandling med LABA betyder det, at en betydelig andel af patienter i kontrolgruppen blev randomiseret til et forventeligt mindre effektivt behandlingsregime. Andelen af eksacerbationer defineret ud fra fald i peakflow var tæt på 40 % i begge grupper, mens andelen af eksacerbationer, der medførte behandling med systemisk kortikosteroid, var marginalt lavere i budesonid/formoterol-gruppen, hhv. 55 % og 59 %. Andelen af eksacerbationer, der krævede indlæggelse/skadestuebehandling var lav i begge grupper, men højest i kontrolgruppen. Sidstnævnte viser, at de patienter, der blev behandlet efter SMART-princippet, ikke havde mere alvorlige, men færre, eksacerbationer end de patienter, der blev behandlet alene med ICS i højere dosering. Den store andel af patienter, der ved inklusionen i studiet var symptomatiske trods behandling med ICS og LABA, blev randomiseret til ICS alene betyder, at en betydende del af den observerede effekt af behandling efter SMART-princippet alene kunne være betinget af behandlingsregimet i kontrolgruppen.

O'Byrne et al. (O'Byrne 2005) inkluderede i alt 2.760 patienter med moderat til svær persisterende astma i alderen 4-80 år i et 12-måneders studie. Inklusionskriterierne omfattede uændret ICS dosis gennem tre måneder, min. hhv. 400 µg/dag og 200 µg/dag for voksne og børn, signifikant β<sub>2</sub>-reversibilitet, FEV<sub>1</sub> 60-100 % af forventet værdi, og behov for ≥ 12 (børn 8) doser p.n. medicin inden for de sidste ti dage af indkøringsperioden. De tre behandlingsarme omfattede hhv. budesonid/formoterol (80 µg/4.5 µg x 2 dgl.) plus budesonid/formoterol p.n. (SMART), budesonid/formoterol (80 µg/4.5 µg x 2 dgl.) plus terbutalin (0.4 mg) p.n., og budesonid (320 µg x 2 dgl.) plus terbutalin (0.4 mg) p.n.; alle via Turbuhaler® (det halve for børn). På inklusionstidspunktet var 28 % af patienterne i behandling med både ICS og LABA. Det primære endpoint i undersøgelsen var tid til første svære eksacerbation, defineret som behov for indlæggelse, skadestuebehandling, behandling med systemisk kortikosteroid (eller øgning i ICS dosis via separat inhalator) eller fald i morgen peakflow til ≤ 70 % af udgangsværdien i to på hinanden følgende dage.

Studiet viste, at behandling efter SMART-princippet signifikant forlængede tiden til første eksacerbation sammenlignet med både budesonid/formoterol plus terbutalin p.n., og budesonid plus terbutalin p.n. (p<0,001). Desuden viste undersøgelsen, at budesonid/formoterol både som fast og p.n. behandling medførte bedring i symptomer (p<0,12 hhv. p<0,001), natlige opvågninger (p<0,001 hhv. p<0,001), og lungefunktionsniveau (p<0,001 hhv. p<0,001) sammenlignet med fast dosering af hhv. budesonid/formoterol og budesonid. Der påvist ikke forskelle i compliance med den faste forebyggende behandling mellem de tre behandlingsarme, se Tabel 3.1.

Risikoen for eksacerbation blev betydeligt reduceret hos gruppen af patienter med sværere astma med en relativt beskedne dosering af ICS uden at det, sammenlignet med forbruget i de to øvrige behandlingsarme, medførte en samtidig stigning i behovet for p.n. medicin. Imidlertid bemærkes det, at 87 % af de eksacerbationer, der var defineret ud fra fald i peakflow ikke medførte medicinsk intervention, samt at der ikke var forskel mellem de tre behandlingsarme i antallet af eksacerbationer, der medførte indlæggelse/skadestuebehandling. Analyse af data alene for eksacerbationer, der medførte indlæggelse/skadestuebehandling og/eller systemisk kortikosteroidbehandling, viste dog en signifikant effekt på risikoen for eksacerbation af behandling efter SMART-princippet sammenlignet med begge de to øvrige behandlingsarme. Det må derfor antages, at den påviste reduktion i antallet af eksacerbationer i betydeligt omfang er betinget af en klinisk relevant reduktion i antallet af lettere eksacerbationer. Studiet viser ikke, om behandlingseffekten ved behandling efter SMART-princippet kan tilskrives ICS-komponenten i p.n. medicinen, og dermed er et udtryk for bedre inflammationskontrol, idet studiet ikke omfattede en behandlingsarm med formoterol (LABA) som p.n. medicin, ligesom der ikke på anden måde blev indsamlet parakliniske data for graden af inflammationskontrol.

Lundborg et al. (12) sammenlignede i et 6-måneders åbent studie behandling med hhv. budesonid/formoterol (160 µg/4.5 µg) en inhalation en eller to gange dagligt plus yderligere doser som p.n. medicin (SMART), og budesonid/formoterol (160 µg/4.5 µg) to inhalationer to gange dagligt plus formoterol (4.5 µg) som p.n. medicin. I alt 465 patienter blev randomiseret i studiet, og de inkluderede patienter var enten symptomatiske på ICS behandling alene eller velkontrollerede på en kombination af ICS og LABA. De primære endpoint i undersøgelsen var ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire (ACQ)<sup>4</sup> (26) og morgen peakflow.

Studiet påviste ingen forskelle mellem behandlingsarmene mht. ACQ eller eksacerbationsrate. Morgen peakflow var statistisk signifikant højere i den gruppe, der blev behandlet med budesonid/formoterol i fast dosering sammenlignet med de to grupper behandlet efter SMART-princippet. Patienterne randomiseret til budesonid/formoterol en gang dagligt plus p.n. havde, sammenlignet med de to øvrige grupper, et statistisk signifikant fald i antallet af dage med god astma-kontrol. Sammenlignet med fast dosering af budesonid/formoterol (to inhalationer to gange dagligt) var forbruget af budesonid/formoterol 30-40 % lavere i de to øvrige grupper blandt voksne, se Tabel 3.1.

Forskellene i behandlingseffekt med hensyn til den primære effektparameter, morgen peakflow, var relativt beskedne mellem behandlingsarmene, hhv. 13 l/min og 9 l/min. Imidlertid må stigningen i antallet af dage med symptomer hos patienter behandlet med budesonid/formoterol en gang dagligt ses som udtryk for, at budesonid/formoterol som minimum bør doseres to gange dagligt, hvilket er i overensstemmelse med et tidligere studie af effekten af budesonid/formoterol i variabel dosering (27). Fortolkningen af studiet, og dermed den vægt resultaterne kan tillægges, vanskeliggøres imidlertid af det åbne design og den relativt korte behandlingsvarighed.

I et 12-måneders studie af Rabe et al. (11) indgik i alt 3.394 patienter med moderat til svær persisterende astma, der var symptomatiske, dvs. behov for p.n. medicin mindst fem af de sidste syv dage i indkøringsperioden, trods behandling med budesonid/formoterol. Inklusionskriterierne omfattede, udover signifikant reversibilitet, mere end én svær eksacerbation inden for de seneste 12 måneder forud for indgang i studiet. Alle patienter blev behandlet med budesonid/formoterol (160 µg/4.5 µg, en inhalation morgen og aften), og derefter blev patienterne randomiseret til hhv. terbutalin (0.4 mg), formoterol (4.5 µg) eller budesonid/formoterol (160 µg/4.5 µg) (SMART) som p.n. medicin. Det primære endpoint i undersøgelsen var tid til første svære eksacerbation, defineret som behov for indlæggelse, skadestuebehandling og/eller behandling med systemisk kortikosteroid i tre dage eller mere.

---

<sup>4</sup> ACQ består af syv spørgsmål: 1) Hvor ofte vågner du om natten pga. astma i gennemsnit pr. uge? 2) Hvor slemme er dine astmasymptomer i gennemsnit pr. uge når du vågner op om morgenen? 3) Hvor begrænset er du generelt pr. uge i forhold til at gennemføre aktiviteter pga. af din astma? 4) Hvor ofte har du generelt pr. uge åndenød pga. astma? 5) Hvor ofte har du generelt pr. uge haft pibende vejrtrækning? Hvor mange doser SABA har du brugt pr. dag i gennemsnit pr. uge? 7) FEV1 målinger (26).

Studiet viste en statistisk signifikant forlængelse af tiden til første svære eksacerbation ved symptom-guidet behandling med budesonid/formoterol sammenlignet med både terbutalin p.n. og formoterol p.n. Hyppigheden af svære eksacerbationer var 37, 29, og 19 pr. 100 patienter pr. år med behandling med henholdsvis terbutalin p.n., formoterol p.n. og budesonid/formoterol p.n. ( $p < 0,001$  for begge grupper). Der påvistes ingen forskel mellem grupperne i antal dage uden symptomer, men en statistisk signifikant forskel på forbrug af p.n. medicin, se Tabel 3.1.

Undersøgelsen viser, at effekten af budesonid/formoterol som p.n. medicin ikke alene er betinget af den langtidsvirkende bronkodilaterende komponent, og derved understreges betydningen af, at patienter, der fortsat er symptomatiske på et givent behandlingsregime også har behov for supplerende anti-inflammatorisk behandling. Imidlertid belyser undersøgelsen ikke, om effekten er større ved at bruge ICS efter behov end ved at øge den daglige faste ICS dosis. På inklusionstidspunktet var patienterne gennemsnitligt i behandling med moderat til høj dosis ICS, og 59 % desuden i LABA-behandling, men trods denne behandling havde patienterne i undersøgelsen generelt meget dårlig astma kontrol. Vurderet ud fra hyppighed af symptomer, behov for p.n. medicin, og lungefunktionsniveau repræsenterer patienterne i undersøgelsen en mindre del af den samlede astma-population, og resultaterne fra dette studie kan derfor ikke umiddelbart generaliseres til patienter med mildere astma.

Tabel 3.1 Oversigt over primære endpoint i SMART-studierne

<i>Rabe et al (10)</i>	Bud/form 80µg/-4,5µg (2 /dag) + bud/form p.n.		Bud 160µg (2 /dag) + terbutalin p.n.			
PEF <sub>morgen</sub> forbedringer, L/min	34,5		9,5	p<0,001		
Eksacerbationer, n (%)	43 (12)		94 (27)	p<0,001		
Gennemsnitlige samlede steroid forbrug, µg	240		320	Statistisk signifikans niveau ikke angivet		
<i>Scicchitani et al (7)</i>	Bud/form 160µg/-4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.		Bud 160µg (2*2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.			
Tid til første svære eksacerbation	*		*	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (p<0,001)		
Patienter med mindst én svær eksacerbation n (%)	170 (18)		259 (27)	P<0,001		
Andel af eksacerbationer defineret ud fra fald i PEF	41 %		39 %	Statistisk signifikans niveau ikke angivet		
Andel eksacerbationer, der medførte behandling med systemisk kortikosteroid	54 %		59 %	Statistisk signifikans niveau ikke angivet		
Andel eksacerbationer, der medførte indlæggelse eller skadestuebehandling	5 %		4 %	Statistisk signifikans niveau ikke angivet		
Antal doser af p.n. medicin pr. dag	0,90		1,42	0<0,001		
<i>O'byrne et al (8)</i>	Bud/form 80µg/4,5µg (2 /dag) + 80µg/4,5µg bud/form p.n.	Bud/form 80µg/4,5µg (2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.	Bud 320µg (2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.	SMART vs. bud/form (fast dosis)	SMART vs. bud (fast dosis)	
Tid til første svære eksacerbation	*	*	*	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (p<0,001)	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (p<0,001)	
Risiko for eksacerbationer, antal/patient/år	0,36	0,68	0,68	p<0,001	p<0,001	
Symptomscore, dag	0,48	0,50	0,59	P=0,12	P<0,001	
Symptomscore, nat	0,31	0,36	0,42	P<0,001	p<0,001	
Natlige opvågninger, %	9	12	12	P<0,001	P<0,001	
PEF <sub>morgen</sub> , L/min	355	346	339	P<0,001	P<0,001	
PEF <sub>aften</sub> , L/min	360	349	345	p<0,001	p<0,001	
<i>Lundborg et al (12)</i>	Bud/form 160µg/4,5µg (1/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + formoterol 4,5µg p.n.	SMART (1/dag) vs. bud/form (fast dosis)	SMART (2/dag) vs. bud (fast dosis)	SMART (1/dag) vs. SMART (2/dag)
Ændring i ACQ score	0,1	0,08	0,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Ændring i PEF <sub>morgen</sub> , L/min	3	6	16	P<0,001	P=0,006	p>0,05
Dage med god astmakontrol, % v. baseline / % v. behandling	71/65	73/76	65/72	p<0,001	P=0,67	p<0,001
<i>Rabe et al (11)</i>	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + formoterol 4,5µg p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag). + terbutalin 0,4 mg p.n.	SMART vs. bud/form + form	SMART vs. bud/form + terbutalin	
Tid til første svære eksacerbation	*	*	*	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (P=0,05)	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (p<0,001)	
Hyppeghed af svære eksacerbationer, antal pr. 100 patienter/år	19	29	37	p<0,001	P<0,001	
Ændring i antal dage uden symptomer, %	31,2	28,8	29,3	P=0,08	P=0,16	
Ændring i antal doser af p.n. medicin pr. dag	-0,84	-0,67	-0,64	p<0,001	P<0,001	

\* Ingen angivelse af værdi

### 3.3 Den kliniske evidens for behandlingseffekten i GOAL-studiet

Studiet af Bateman et al. (13) omfattede i alt 3.421 patienter med alle sværhedsgrader af astma. Det fælles inklusionskriterium var, at patienterne på den aktuelle behandling havde mindre end to velkontrollerede uger i en 4-ugers indkøringsperiode. De to behandlingsarme omfattede hhv. fluticason Diskos® og salmeterol/fluticason Diskos®, og alle anvendte salbutamol Diskos® som p.n. medicin. Det primære endpoint i undersøgelsen var opnåelse af god kontrol defineret som to eller færre dage med en symptomscore højere end et, brug af p.n. medicin to eller færre dage pr. uge og fire eller færre gange pr. uge, daglig PEF større end 80 % af forventet, ingen natlige opvågninger, ingen eksacerbationer, ingen skadestuebesøg og ingen bivirkninger.

Patienterne blev inddelt i et af tre strata ud fra dosis af ICS i en 6-måneders periode forud for screeningen, svarende til ingen ICS,  $\leq 500$   $\mu\text{g}/\text{dag}$ , og 500-1000  $\mu\text{g}/\text{dag}$ . Indenfor hvert stratum blev patienterne randomiseret til en af de to behandlingsarme. I undersøgelsens 1. fase blev dosis trappet op hver 12. uge, indtil 'total kontrol' eller max. dosis for ICS på 1000  $\mu\text{g}/\text{dag}$  blev opnået. Patienterne overgik til 2. fase enten når 'total kontrol' var opnået eller 12 uger efter, at max. dosis ICS var nået. I 2. fase forblev patienterne på uændret dosering frem til afslutningen af den 12-måneders behandlingsperiode. Patienter, der ikke have opnået 'total kontrol' ved afslutningen af 1. fase, blev revurderet ved afslutningen af 2. fase, og ved fortsat manglende 'total kontrol' overgik patienterne til en 4-ugers åben fase, hvor alle blev behandlet med peroral prednisolon (0.5 mg/kg op til 60 mg/dag) og salmeterol/fluticason 50/500  $\mu\text{g}$  x 2 dgl.

I undersøgelsesperioden observeredes en gradvis stigning i andelen af patienter, der opnåede hhv. god og total kontrol. Den kumulerede andel af patienter, der havde opnået god kontrol ved afslutningen af undersøgelsens 2. fase, var følgende: I stratum 1 havde 78 % af patienter behandlet med salmeterol/fluticason og 70 % behandlet med fluticason opnået god astmakontrol; i stratum 2 havde hhv. 75 % og 60 % opnået god astmakontrol, og i stratum 3 havde hhv. 62 % og 47 % opnået god astmakontrol. Andelen med god kontrol var sammenlagt for alle strata 71 % og 59 % for patienter behandlet med hhv. salmeterol/fluticason og fluticason. Af de patienter, som overgik til åben behandling med prednisolon og salmeterol/fluticason, blev god kontrol yderligere opnået hos relativt få. På tværs af alle strata blev hhv. 68 % og 76 % af patienterne i salmeterol/fluticason og fluticason-gruppen behandlet med max. dosis ICS i 2. fase af undersøgelsen, se Tabel 3.2.

Undersøgelsen dokumenterer således, at de guideline definerede mål for astma-kontrol kan opnås hos tæt på 75 % af patienterne i behandling med salmeterol/fluticason, hvilket er betydeligt mere end fluticason alene. Imidlertid medførte behandlingsalgoritmen vedvarende behandling med meget høje doser ICS uden samtidig at dokumentere en kausal sammenhæng mellem ICS dosis og opnåelse af kontrol (14). I de senere år er opmærksomheden i stigende grad blevet rettet mod risikoen for betydelige systemiske bivirkninger af en høj dosis ICS (28), og den meget stejle dosis-respons kurve for alle markedsførte inhalationssteroider både mht. behandlingseffekt (29) og lokale bivirkninger (30). Det må derfor ses som en svaghed ved undersøgelsen, at behandlingsalgoritmen ikke omfattede nedtrapning af ICS-dosis, og resultaterne bør derfor ikke medføre ændringer i de aktuelle anbefalinger om behandling med ICS i lavest mulige effektive dosering (GINA).

*Tabel 3.2 Andel (%) der opnåede velkontrolleret astma i henhold til GINA-retningslinier indenfor hvert stratum i GOAL-studiet (13)*

	Salmeterol/Fluticason	Fluticason	
Stratum I (Ingen ICS forud for studie)	78	70	P=0,003
Stratum II (ICS $\leq 500$ $\mu\text{g}/\text{dag}$ forud for studie)	75	60	P<0,001
Stratum III (ICS 500-1000 $\mu\text{g}/\text{dag}$ forud for studie)	62	74	P<0,001



### 3.4 Sammenligning af behandlingseffekten ved SMART vs. salmeterol/fluticason givet efter sædvanlige kliniske retningslinier

På nuværende tidspunkt foreligger ingen studier, der direkte sammenligner de to behandlingsprincipper, men i et enkelt studie af Vogelmeier et al. (9) er der foretaget en åben sammenligning af symptom-guidet behandling med budesonid/formoterol (SMART) og behandling med salmeterol/fluticason plus salbutamol p.n. efter vanlige kliniske retningslinier, hvor behandlingsmålet optimalt er sygdomskontrol iht. guidelines (GINA).

Vogelmeier et al. (9) inkluderede i alt 2.135 patienter med moderat til svær persisterende astma i et 12-måneders åbent, randomiseret dosis-titreringsstudie. Patienterne blev randomiseret til hhv. budesonid/formoterol (160 µg/4.5 µg, to inhalationer to gange dagligt) plus p.n. budesonid/formoterol og salmeterol/fluticason (50 µg/250 µg, en inhalation to gange dagligt) plus p.n. salbutamol (SMART), og efter fire ugers behandling blev vedligeholdelsesdosis titreret efter vanlige kliniske retningslinier. Vedligeholdelsesdosis af budesonid/formoterol kunne således reduceres til en inhalation to gange dagligt, og ligeledes kunne salmeterol/fluticason reduceres til 50 µg/100 µg eller om nødvendigt øges til 50 µg/500 µg to gange dagligt. Inklusionskriterierne omfattede behandling med  $\geq 500$  µg ICS/dag, FEV<sub>1</sub> 40-90 % af forventet værdi, og mindst en svær eksacerbation inden for de seneste 12 måneder før indgang i studiet samt behov for p.n. medicin  $\geq$  fire dage af de sidste syv dage i indkøringsperioden, men ikke reversibilitet. Det primære endpoint i studiet var tid til første svære eksacerbation, defineret som indlæggelse/skadestuebehandling, systemisk kortikosteroidbehandling i  $\geq 3$  dage eller ikke-planlagte besøg, der medførte behandlingsændring.

Undersøgelsen viste, at symptom-guidet behandling med budesonid/formoterol signifikant forlænger tiden til første svære eksacerbation sammenlignet med behandling med salmeterol/fluticason plus p.n. salbutamol. Der påvist ingen signifikante forskelle mellem de to behandlingsarme mht. antal eksacerbationer, der medførte indlæggelse/skadestuebehandling, gennemsnitlig daglig ICS dosis i behandlingsperioden eller eksacerbationer, der førte til ikke-planlagte kliniske besøg. Dog var der en 24 % reduktion i antallet af ikke-planlagte besøg.

*Tabel 3.3 Oversigt over primære endpoints i studiet, hvor behandlingseffekten ved SMART sammenlignes med behandling med salmeterol/fluticason efter vanlige kliniske retningslinier (9)*

	Salm/flut 50µg/- 250µg + salbutamol p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	
Tid til første svære eksacerbation	*	*	Signifikant forlængelse v. SMART sammenlignet med kontrol (p=0,003)
Eksacerbationer, der førte til indlæggelse/skadestuebehandling, n (%)	31 (3)	46 (4)	p=0,18
Eksacerbationer, eksklusiv ikke-planlagte besøg, n (%)	132 (12)	167 (16)	P=0,025
Gennemsnitlig daglig ICS dosis, µg	583 (forebyggende behandling)	562 (forebyggende behandling) 91 (efter behov)	Statistisk signifikans niveau ikke angivet

\* Ingen angivelse af værdi

Eftersom behandling med budesonid/formoterol var symptomguidet, kunne patienter randomiseret til budesonid/formoterol, i modsætning til patienter randomiseret til salmeterol/fluticason, på eget initiativ, i overensstemmelse med behandlingsprincippet, øge behandlingen, inklusiv den anti-inflammatoriske medicin, ved at øge p.n. forbruget. Det er derfor ikke overraskende at antallet af eksacerbationer defineret ud fra kriteriet ikke-planlagte besøg er højere i salmeterol/fluticason-gruppen sammenlignet

med budesonid/formoterol-gruppen. Dog støttes studiets hovedresultat af, at risikoen for eksacerbation i budesonid/formoterol-gruppen var signifikant lavere end i salmeterol/fluticason-gruppen efter eksklusion af eksacerbationer defineret ved ikke-planlagte besøg.

### 3.5 Diskussion og sammenfatning på den kliniske evidens for behandlingseffekten

I dette kapitel er foreliggende undersøgelser af behandlingseffekten af de to behandlingsprincipper SMART og GOAL gennemgået. Begge behandlingsprincipper anviser nye muligheder for at sikre en mere optimal behandling af moderat til svær astma hos voksne, men i ingen af studierne sammenlignes GOAL og SMART direkte. I studierne er hhv. SMART og GOAL sammenlignet med en række mere konventionelle behandlingsprincipper, hvor inhalationssteroid med eller uden tillæg af LABA er givet i kombination med  $\beta_2$ -agonist som anfaldsmedicin. Patientpopulationerne, behandlingsarmene og end-points i disse undersøgelser er derfor forskellige, hvorfor studierne ikke kan sammenlignes direkte.

I flere af studierne indgår desuden elementer, der kan være problematiske i forhold til fortolkningen af undersøgelsens resultater. Fx er der i flere af studierne anvendt en undersøgelsespopulation der ved indgang i studiet var klinisk stabile, men symptomatiske på det aktuelle behandlingsregime, og det er ikke muligt at vurdere med sikkerhed, om eksempelvis en forøget fast dosis ICS ville have haft samme effekt som kombinationspræparatet. I andre studier er det ikke muligt ud fra studie-designet at afgøre, om det er ICS eller LABA komponenten i behandlingen, som er medvirkende til en bedre effekt. På samme måde kan det i nogle studier ikke afgøres om den bedre effekt af kombinationsbehandlingen kan tilskrives ICS komponenten i p.n. medicinen. I det ene studie af Rabe et al (11) ses imidlertid bedre effekt af budesonid/formoterol givet som p.n. medicin end af LABA givet som p.n. medicin.

I de fleste studier er studiepopulationen i alderen 12-80 år, og kun i to studier af SMART-princippet indgår der yngre børn. Derfor er det vigtigt at understrege, at man ikke umiddelbart kan ekstrapolere undersøgelsens resultater til børn. Studiet af O'Byrne et al (8) peger på god effekt af SMART-princippet også blandt børn, men dette studie skal understøttes af lignende studier, før klare konklusioner kan drages omkring SMART-behandling blandt børn. I Bateman et al's studie af guideline-defineret kontrol (13) indgår ikke børn, og der kan på nuværende tidspunkt ikke blive foretaget ekstrapoleringer fra denne undersøgelses voksne studiepopulation til børn.

Valg af behandlingsprincip for den enkelte patient foretages ud fra en afvejning af potentielle fordele, inklusiv mulighederne for at opnå tilstrækkelig astmakontrol og risici for betydende bivirkninger til langtidsbehandling med inhalationssteroid. De foreliggende studier viser, trods ovenstående forbehold, at begge principper for kombinationsbehandling kan forbedre astmakontrollen hos patienter, der ikke kan opnå tilfredsstillende sygdomskontrol på behandling alene med inhalationssteroid. Studierne åbner derfor mulighederne for terapeutiske valg tilpasset den enkelte patient i denne gruppe. Hvorvidt behandlingsprincipperne kan appliceres generelt på populationen af astmapatienter er endnu uafklaret.

## 4. Økonomi

Formålet med den økonomiske del af studiet var at foretage en beregning af de samfundsøkonomiske omkostninger i Danmark ved behandling af astmapatienter efter hhv. SMART- og GOAL-principperne og konventionel behandling<sup>5</sup> på basis af internationalt publicerede studier.

### 4.1 Data og metode

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning efter eksisterende nationale og internationale studier for alle år (søgningen er foretaget og afsluttet i maj 2006). Der er søgt i databaserne: Embase, Medline, Cochrane, NHSEED, DARE og HTA-databaser suppleret med Ugeskrift for Læger og Månedsskrift for Praktisk Lægegerning. De anvendte søgeord var: Asthma, management, SMART, GOAL (som forkortelser og/eller hele sætninger), Symbicort og Seretide i forskellige kombinationer med de økonomiske søgeord: Cost, cost-effectiveness, cost-effectiveness, COI, CEA og CUA. Dette førte imidlertid kun til et økonomisk studie, nærmere betegnet en cost-effectiveness analyse, hvor der er beregnet direkte omkostninger pr. justeret leveår på basis af en sammenligning af astmabehandling på baggrund af GOAL-studiet (31). Efter litteratursøgningens afslutning er endnu en cost-effectiveness analyse publiceret, hvor der er beregnet direkte såvel som indirekte omkostninger ved de to former for astmabehandling i studiet af Vogelmeier et al (9). Resultaterne fra disse analyser vil blive refereret og senere diskuteret.

Idet det ved litteratursøgningen kun i begrænset omfang var muligt at finde studier, som har foretaget en analyse af de sundhedsøkonomiske omkostninger og økonomiske konsekvenser ved SMART i sammenligning med andre behandlingsmåder, førte det til en beslutning om at foretage økonomiske beregninger baseret på fire af de tidligere omtalte studier, hvor SMART udgjorde en af behandlingsarmene (7-10)<sup>6</sup>. Resultaterne fra disse studier er tidligere blevet omtalt i kapitel 3, og vil derfor kun blive omtalt i det omfang det er nødvendigt for at kunne forstå de økonomiske beregninger i dette kapitel.

#### 4.1.1 Begrænsninger ved SMART-studierne i forhold til at foretage sundhedsøkonomiske analyser

I en samfundsøkonomisk analyse indgår såvel direkte omkostninger (herunder eksempelvis omkostninger til hospitalsindlæggelser, ambulante behandling, medicin og sygesikringsydelse) som det produktionsstab, der kan tilskrives midlertidigt eller varigt fravær fra arbejdsmarkedet i forbindelse med sygdom<sup>7</sup>. Ved nærlæsning af SMART-studierne viste det sig, at der var så væsentlige begrænsninger, at det kun var muligt at gennemføre en sundhedsøkonomisk analyse af de direkte omkostninger ved astmamedicin. Begrænsninger samt en beskrivelse af den analyse, som rent faktisk er foretaget, vil fremgå af det følgende.

I SMART-studierne er der som tidligere beskrevet foretaget en undersøgelse af det gennemsnitlige samlede antal hospitalsindlæggelser og ambulante behandlinger pr. person. I tre (7; 8; 10) af de fire SMART-studier er der imidlertid ikke foretaget beregninger af *fordelingen* af hospitalsindlæggelser og ambulante behandling. I det fjerde studie (9) fremgår fordelingen af antal hospitalsindlæggelser og

5 Hvor der ved konventionel behandling forstås den behandling, som tilbydes de patienter, der indgår i kontrolgrupperne i SMART og GOAL studierne

6 Da arbejdet til denne delanalyse var afsluttet på publiceringstidspunktet for de senest publicerede SMART studier af Rabe et al (10) og Lundborg et al (12), og da disse studier ikke bidrog med afgørende nye data, jf. afsnit 4.1.2, indgår disse ikke i de økonomiske beregninger.

antal ambulante behandlinger dog uden angivelse af, hvorvidt der er signifikante forskelle mellem de randomiserede grupper.

Tilsvarende er der ikke foretaget analyser af, om eventuelle forskelle mellem det gennemsnitlige forbrug af "antal behandlinger med brug af oral steroid" hhv. "antal dage med oral steroid" imellem interventions- og kontrolgrupper er statistisk signifikante i de tre af studierne (7; 9; 10), mens det i diskussionsafsnittet i studiet af O'Byrne m.fl. (8) fremgår, at det gennemsnitlige steroidforbrug ved SMART er signifikant mindre end sammenlignet med behandlinger med enten budesonid/formoterol + terbutalin eller en fire gange højere dosis af budesonid + terbutalin. Dette resultat fremgår imidlertid hverken af tekst eller tabeller i artiklens resultatafsnit. Hertil kommer, at kun det ene af SMART-studierne har anført antallet af lægekonsultationer i almen praksis (9), og ingen af studierne har inddraget oplysninger om andre sygesikringsydelser (7-10). Ingen af de fire SMART-studier (7-10) opgør antal fraværskdage fra arbejdsmarkedet grundet astma-relateret sygdom.

Det har derfor ikke været muligt på det foreliggende grundlag at foretage en egentlig sundhedsøkonomisk analyse af brugen af SMART-princippet i forhold til andre måder at behandle astmapatienter på.

#### 4.1.2 Den gennemførte analyse: Omkostninger ved astmamedicin

På det foreliggende grundlag er der foretaget:

1. En beregning af omkostningerne ved det gennemsnitlige forbrug af astmamedicin, således som det (forbruget) fremgår af resultaterne fra de fire SMART-studier (7-10)
2. En beregning af omkostningsforskellen mellem den medicinske behandling efter SMART-princippet i forhold til de øvrige medicinske behandlinger, som gives i studierne (7-10). Dette er velvidende, at omkostningerne ved det orale steroid-forbrug derved er baseret på et forbrug, hvorom der i studierne ikke er anført signifikansniveauer (Nanna Dam fra AstraZeneca oplyser, at der ikke er testet herfor).

Beregningen af medicinomkostningerne er foretaget på basis af oplysninger om lægemidlernes pris pr. enhed for de i studierne anvendte præparater, således som de fremgik af Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) d. 5/7 2006. Disse enhedsomkostninger er ganget med det gennemsnitlige forbrug pr. person pr. år på basis af resultaterne i de publicerede studier (7-10). Herefter er omkostningsforskellene mellem de respektive behandlingsformer beregnet for det enkelte studie.

Lægemidlerne, der indgår i omkostningsberegningerne, fremgår af Tabel 4.1 og Tabel 4.2. I den primære beregning af medicinomkostninger baseret på SMART-studierne (7-10) har AstraZeneca's billigste lægemiddelprodukter dannet grundlag for beregningerne. I omkostningsberegningerne baseret på studiet af Vogelmeier m.fl. (9), hvor der foretages en sammenligning mellem to forskellige kombinationsprodukter, er AstraZeneca's henholdsvis GlaxoSmithKlinePharma's billigste produkter anvendt som grundlag for de økonomiske beregninger. Det betyder, at beregningerne i nogle tilfælde er baseret på en pakning med eksempelvis 200 doser inhalationspulver frem for 100 doser inhalationspulver, hvis førstnævnte var billigst pr. enhed. I alle tilfælde har valg af lægemiddel været under hensyntagen til de i studierne anvendte inhalatorer og styrker.

I relation til omkostningsberegningerne baseret på SMART-studierne er der herudover foretaget en sensitivitetanalyse med to alternative omkostningsberegninger (omk.<sub>billigste</sub> henholdsvis omk.<sub>dyreste</sub>), hvor omkostningerne og forskellen på hhv. det billigste og det dyreste parallel-importerede lægemiddel i forhold til hhv. AstraZeneca's og GlaxoSmithKlinePharma's er beregnet, se Tabel 4.1 og Tabel 4.2. Denne analyse er også foretaget under hensyntagen til, at lægemidlet har samme styrke og inhalator som de i studierne anvendte. Som det fremgår af de to tabeller, er der nogle tilfælde, hvor der enten

---

7 Undertiden, men det er dog sjældent, er værdien, der tillægges smerte, usikkerhed og afsavn i forbindelse med sygdom, invaliditet og død ("uhåndgribelige omkostninger") søgt opgjort.

ikke forekommer et tilsvarende produkt (mærket #) eller et billigere henholdsvis et dyrere lægemiddelprodukt (mærket \*) end det, der indgår i den initiale analyse. I disse tilfælde anvendes prisen fra den initiale analyse i sensitivitetsanalysen.

Det har i nogle tilfælde været nødvendigt at gøre visse antagelser for at kunne beregne omkostningerne. Således er omkostningerne ved den orale steroid-behandling i alle beregninger baseret på, at en behandling koster 71. kr., idet det er antaget, at patienterne behandles i ti dage med oral prednison (30 mg / dag) jf. studiedesignet i studiet af O'Byrne m.fl. (8)<sup>8</sup>.

Idet det gennemsnitlige antal af inhalationer af terbutalin ikke er anført separat for de to aldersgrupper, som indgår i studiet af O'Byrne m.fl. (8), er det antaget, at det gennemsnitlige antal inhalationer af terbutalin for hele aldersgruppen (de 4-80-årige) også er gennemsnittet for henholdsvis de 4-11-årige og de 12-80-årige.

I studiet af Vogelmeier m.fl. (9) er omkostningsberegningerne baseret på en antagelse om, at de personer, som fik salmeterol/fluticason anvendte en styrke på 50/250 µg i den daglige behandling.

*Tabel 4.1 Medicinske enhedsomkostninger fordelt på virksomt stof, lægemiddel/varenummer og firma. (unavngivet ved henholdsvis billigste og dyreste produkt). Danmark, 2006*

Virksomt stof	Lægemiddel / varenummer	Styrke	Pris pr. enhed (kroner)		
			Astra-Zeneca	Billigste	Dyreste
Budesonid/formoterol	Symbicort Mite Turbohaler 003306	4,5+ 80 mikrog./- dosis	4,35	4,29	4,54
Budesonid/formoterol	Symbicort Turbohaler 003310	4,5+ 160 mikrog./- dosis	4,93	4,69	9,41
Budesonid	Spirocort Turbohaler 464933	200 mikrog./dosis	2,24	*	2,37
Budesonid	Spirocort Turbohaler 464941	400 mikrog./dosis	4,28	*	4,77
Terbutalin	Bricanyl Turbohaler 541060	0,5 mg/dosis	0,84	0,80	*
Terbutalin	Bricanyl Turbohaler 514265	0,25 mg/dosis	0,73	#	#

\* Der er ikke et tilsvarende billigere/dyrere produkt

# Der er ikke et tilsvarende produkt

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) for perioden 03-07-2006 – 16-07-2006

*Tabel 4.2 Medicinske enhedsomkostninger fordelt på virksomt stof, lægemiddel/varenummer, og firma (unavngivet ved henholdsvis billigste og dyreste produkt). Danmark, 2006*

Virksomt stof	Lægemiddel /varenummer	Styrke	Pris pr. enhed (kroner)		
			GlaxoSmith-KlinePharma	Billigste	Dyreste
Salmeterol/fluticason	Seretide 373324	50 + 100 mikrog/disk	6,55	#	#
Salmeterol/fluticason	Seretide 373340	50 + 250 mikrog/disk	8,11	7,72	8,16
Salmeterol/fluticason	Seretide 373365	50 + 500 mikrog/disk	10,92	10,68	11,02
Salbutamol	Ventoline	0,2 mg i diskos	1,61	#	#

# Der er ikke et tilsvarende produkt.

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) for perioden 03-07-2006 – 16-07-2006.

<sup>8</sup> Estimatet er således baseret på, at en oral steroid-behandling "kræver" 60 tabletter á 5 mg, hvorved såvel den mindste enhedspris som de laveste samlede omkostninger pr. behandling fremkommer ved en pakningsstørrelse på 100 tabletter á 5 mg (jf. [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)).

## 4.2 Resultater - økonomi

I det følgende præsenteres først resultaterne fra beregninger af medicinomkostninger baseret på SMART-studierne (7-10) og derefter følger en gennemgang af resultaterne af de to cost-effectiveness analyser (31; 32).

### 4.2.1 Beregnede medicinomkostninger – SMART studierne

I Tabel 4.3 ses det gennemsnitlige daglige forbrug (pr. person) af givne lægemidler i SMART-studierne, således som det fremgår af litteraturen, samt de beregnede gennemsnitlige årlige omkostninger ved de givne mængder fordelt på astmamedicinprodukter.

*Tabel 4.3 Gennemsnitligt dagligt medicinforbrug pr. person og gennemsnitlige årlige medicinomkostninger pr. person – SMART-studierne*

Forfatter og virksomt stof	Gennemsnitligt dagligt forbrug pr. patient <sup>§</sup>			Gennemsnitlige årlige medicinomkostninger pr. person (kroner)		
	SMART	Kontrolgrp. I	Kontrolgrp. II	SMART	Kontrolgrp. I	Kontrolgrp. II
<i>O'Byrne et al (8)</i>						
Voksne						
Formoterol/budesonid	13,5/240 µg		9,0/160 µg	4.767		3.178
Budesonid		640 µg			3.127	
terbutalin*		0,7 mg	0,6 mg		448	371
Oralt steroid	0,57 mg	114 mg	126 mg	8	16	18
Børn						
Formoterol/budesonid	7,1/126 µg		4,5/80 µg	2.502		1.589
Budesonid		320 µg			1.636	
terbutalin*		0,4 mg	0,3 mg		389	323
Oralt steroid	7,5 mg	37,5 mg	45 mg	1	5	6
<i>Scicchitano et al (7)</i>						
Formoterol/budesonid	13,1/466 µg			5.244		
Budesonid		640 µg			3.273	
terbutalin		0,6 mg			436	
Oralt steroid	57,7 mg	103,1 mg		14	24	
<i>Rabe et al (10)</i>						
Formoterol/budesonid	13,5/240 µg			4.767		
Budesonid		320 µg			1.636	
terbutalin		0,6 mg			182	
Oralt steroid <sup>#</sup>	11 mg	41,2 mg		3	12	
<i>Vogelmeier et al (9)</i>						
Formoterol/budesonid	18,4/653 µg			7.349		
Salmeterol/fluticason		116.6/583 µg			6.908	
Salbutamol		0,19 mg			547	
Oralt steroid	48,4 mg	61,9 mg		11	15	

<sup>§</sup> Opgjort efter "intention to treat"

\* Baseret på det gennemsnitlige antal inhalationer for voksne og børn

# Forbrug og dermed omkostninger er baseret på det gennemsnitlige antal behandlinger. Hvis det i stedet var baseret på det gennemsnitlige antal dage, ville forbruget være på henholdsvis 9,7 mg og 43,7 mg.

Af Tabel 4.3 fremgår de samlede årlige omkostninger pr. person i henhold til det gennemsnitlige forbrug af astmamedicin i SMART-studierne, samt differensen på de gennemsnitlige omkostninger når SMART-princippet sammenlignes med kontrolgruppens/kontrolgruppernes medicinomkostninger. Herudover ses sensitivitetsanalysens resultater, dvs. de omkostninger og differenser, som fremkommer på basis af henholdsvis de billigste og de dyreste lægemiddelprodukter.

Af Tabel 4.4 ses det således for studiet af O'Byrne m.fl. (8), at når patienter med moderat til svær astma behandles efter SMART-konceptet med budesonid/formoterol 80/4,5 µg to gange dagligt plus 80/4,5 µg som behovsmedicinering, er de voksne (de 12-80-åriges) gennemsnitlige årlige omkostninger til astmamedicin pr. patient 4.775 kr. (for børn 4-11 år: 2.503 kr.). For kontrolgruppen, som får budesonid 320 µg to gange dagligt plus terbutalin 0,4 mg som behovsmedicinering (kontrolgruppe I), beløber de tilsvarende omkostninger sig til 3.591 kr. (børn: 2.031 kr.). Kontrolgruppen, som får budesonid/formoterol 80/4,5 µg to gange dagligt plus terbutalin 0,4 mg som behovsmedicinering (kontrolgruppe II) har omkostninger på 3.567 kr. (børn: 1.918 kr.). Herved fremkommer en årlig gennemsnitlig meromkostning på hhv. 1.184 kr. (473 kr.) og 1.208 kr. (586 kr.), når patientgruppen behandlet efter SMART-konceptet sammenlignes med hhv. kontrolgruppe I og kontrolgruppe II<sup>9</sup>. Af sensitivitetsanalysens resultater fremgår det, at de samlede medicinomkostninger årligt stiger 200-350 kr. pr. person (voksne), hvis det er den dyreste astmamedicin, som anvendes, og at de er næsten uændrede ved brug af de billigste produkter. Omkostningsforskellene ændres kun i mindre grad, om der bruges det billigste eller det dyreste lægemiddel.

I studiet af Scicchitano m.fl. studie (7) ses det af Tabel 4.4, at når gruppen af patienter med moderat til svær astma behandles efter SMART-konceptet med to inhalationer af budesonid/formoterol 160/4,5 µg en gang dagligt plus 160/4,5 µg som behovsmedicinering, beløber de gennemsnitlige årlige omkostninger til astmamedicin pr. patient sig til 5.258 kr. Hvor de tilsvarende omkostninger til kontrolgruppen, som får to inhalationer af budesonid 160 µg to gange dagligt plus terbutalin 0,4 mg som behovsmedicinering, beløber sig til 3.733 kr. Det betyder, at der er en årlig gennemsnitlig meromkostning på 1.525 kr. i gruppen af patienter behandlet efter SMART-konceptet. Hvis de billigste eller dyreste lægemiddelprodukter benyttes som grundlag for beregningerne, falder omkostningsforskellen til 1.291 kr. henholdsvis stiger til 6.101 kr. I sidstnævnte tilfælde forekommer den væsentligt større forskel i omkostninger grundet prisen på budesonid/formoterol (behandling efter SMART), idet der næsten er tale om en fordobling af omkostningerne på dette lægemiddelprodukt i forhold til den initiale beregning.

I studiet af Rabe m.fl. (10) behandles patienter med mild til moderat astma. Af Tabel 4.4 ses det, at de gennemsnitlige årlige omkostninger til astmamedicin pr. patient her er 4.769 kr. for gruppen af patienter, som behandles med to inhalationer af budesonid/formoterol 80/4,5 µg en gang dagligt plus 80/4,5 µg som behovsmedicinering. I kontrolgruppen, som behandles med to inhalationer af budesonid 160 µg en gang dagligt plus terbutalin 0,4 mg efter behov, er omkostningerne 1.830 kr. Altså en årlig gennemsnitlig meromkostning på 2.940 kr. når der behandles efter SMART-konceptet. Denne omkostningsforskel ændres ikke væsentligt, om det er de billigste eller de dyreste lægemiddelprodukter der anvendes. Dette afspejler, at der nærmest ikke ses nogen ændring ved brug af de billigste produkter og en mindre stigning på ca. 100-200 kr. ved de dyreste astmaprodukter.

I Vogelmeier et al's studie (9), hvor lægerne har kunnet regulere medicineringen, er de gennemsnitlige årlige omkostninger pr. person for den i studiet brugte astmamedicin beregnet for de fire europæiske lande (Italien, Frankrig, Storbritannien og Tyskland), som deltog i studiet. Forfatterne af studiet fandt, at medicinomkostningerne var ens for de to grupper (budesonid/formoterol som forebyggende medicinering og behovsmedicinering vs. salmeterol/fluticason plus salbutamol) uafhængigt af hvilket land, de var beregnet for. Når det i studiet anførte medicinforbrug prisfastsættes med danske priser, fremgår det - jf. oversigtstabellen (Tabel 4.4), at for gruppen af patienter, hvor budesonid/formoterol blev brugt som både fast medicinering plus efter behov, var de gennemsnitlige årlige omkostninger pr. person 7.360 kr., mens de i kontrolgruppen var 7.469 kr. - altså en mindre omkostningsforskel på 109 kr. til fordel for behandling efter SMART-princippet. Hvis beregningerne blev baseret på de billigste lægemiddelprodukter, er de samlede omkostninger for de to behandlingsgrupper

---

9 Børn blev givet halvdelen af de voksne forebyggende dosis en gang dagligt.

(SMART og kontrolgruppen) næsten uændrede, og det samme er tilfældet med omkostningsforskellen. Hvis beregningerne derimod baseres på de dyreste lægemiddelprodukter, stiger de årlige gennemsnitlige omkostninger pr. person næsten til det dobbelte for den gruppe, som behandles efter SMART (14.039 kr.), mens kontrolgruppens årlige gennemsnitlige omkostninger forbliver næsten uændrede (7.512 kr.), hvilket betyder, at omkostningsforskellen stiger til 6.527 kr. til fordel for behandlingen i kontrolgruppen.



Tabel 4.4 Gennemsnitlige årlige medicinomkostninger (kroner)<sup>§</sup> for personer, som har indgået i et af de fire randomiserede studier fordelt på patienter, som er behandlet efter SMART-konceptet hhv. designet for kontrolgruppen

Forfatter og medicineringstype	Sammenligningsgrupper			Omkostningsdifference ift. SMART	
	SMART	Kontrolgrp. I	Kontrolgrp. II	Grp. I	Grp. II
<i>O'Byrne et al (8)</i>					
Forebyggende medicin	Budesonid/formoterol, to inhalationer á 80/4,5 µg/dag	Budesonid 320 µg, 2 gange / dag	Budesonid/formoterol, to inhalationer á 80/4,5 µg / dag		
Behovsmedicin	Bud/form 80 / 4,5 µg	Terbutalin 0,4 mg	Terbutalin 0,4 mg		
Med.omk.voksne	4.775	3.591	3.567	1.184	1.208
Med.omk.voksne (billigste)	4.709	3.569	3.505	1.140	1.204
Med.omk.voksne (dyreste)	4.983	3.949	3.706	1.034	1.034
Med.omk.børn	2.503	2.031	1.918	473	586
Med.omk.børn (billigste)	2.469	2.031	1.896	438	573
Med.omk.børn (dyreste)	2.613	2.126	1.987	487	626
<i>Scicchitano et al (7)</i>					
Forebyggende medicinering	Budesonid/formoterol, to inhalationer á 160/4,5 µg / dag	Budesonid, to inhalationer á 160 µg 2 gange / dag			
Behovsmedicin	Bud/form 160 / 4,5 µg	Terbutalin 0,4 mg			
Medicinomkostn.	5.258	3.733		1.525	
Med.omk. (billigste)	5.003	3.712		1.291	
Med.omk. (dyreste)	10.024	3.923		6.101	
<i>Rabe et al (10)</i>					
Forebyggende medicinering	Budesonid/formoterol, to inhalationer á 80/4,5 µg/dag	Budesonid, to inhalationer á 160 µg / dag			
Behovsmedicin	Bud/form 80 / 4,5 µg	Terbutalin 0,4 mg			
Medicinomkostn.	4.769	1.830		2.940	
Med.omk. (billigste)	4.704	1.821		2.882	
Med.omk. (dyreste)	4.978	1.925		3.053	
<i>Vogelmeier et al (9)</i>					
Forebyggende medicinering	Budesonid/formoterol, to inhalationer á 160/4,5 µg 2 gange / dag	Salmeterol/fluticason 50/250 µg, 2 gange / dag			
Behovsmedicin	Bud/form 160 / 4,5 µg	Salbutamol			
Medicinomkostn.	7.360	7.469		-109	
Med.omk. (billigste)	7.003	7.137		-134	
Med.omk. (dyreste)	14.039	7.512		6.527	

<sup>§</sup> Beregnet efter "intention to treat".

#### 4.2.2 Cost-effectiveness analysen på baggrund af GOAL-studiet

I dette afsnit vil cost-effectiveness analysen af astmakontrol (31) kort blive refereret. Analysen er baseret på det i kapitel 3 tidligere omtalte GOAL-studie (13) og tilpasset nationale retningslinjer for udarbejdelsen af teknologiske analyser i United Kingdom.

Formålet med den økonomiske analyse har været at beregne og sammenligne omkostningseffekt-estimer ved henholdsvis salmeterol/fluticason propionat og fluticason alene på basis af GOAL-studiet, hvor målet var at opnå total kontrol af astmaen i henhold til GINA-retningslinjerne. I den økonomiske analyse er sundhedseffekten opgjort som kvalitetsjusterede vundne leveår (QALY'er) til trods for, at GOAL-studiet ikke inkluderede dette effektmål. Studiet inkluderede derimod et sygdomsspecifikt måleinstrument "The Asthma Quality of Life Questionnaire" (AQLQ)<sup>10</sup>. AQLQ-værdierne blev ifølge metodeafsnittet i det publicerede økonomiske studie "omsat" til QALY'er via en ikke nærmere beskrevet algoritme og en efterfølgende regressionsanalyse.

Den økonomiske analyse omfattede og blev kategoriseret inden for tre former af direkte omkostninger; sekundærsektorens omkostninger, primærsektorens omkostninger og medicinomkostninger. Sekundærsektorens omkostninger omfattede omkostninger ved skadestuebesøg, ambulante besøg og indlæggelsesdage. Primærsektorens omkostninger omfattede omkostninger ved den alment praktiserende læges hjemmebesøg (dag og nat), konsultationer i klinisk praksis og telefonopkald til klinisk praksis. Medicinomkostningerne blev inddelt i henholdsvis studiemedicin og forbruget af p.n.-medicin. Enhedsomkostningerne ved hver af disse omkostningskomponenter blev baseret på publicerede kilder i United Kingdom for opgørelsesåret 2003/2004.

For hver patient og for hver studieuge blev de totale omkostninger ved behandling (alene omfattende studiemedicin) og omkostninger ved forbrug af andre sundhedsydelser (alle omkostninger i primær/sekundærsektoren og "rescue" medicinen) beregnet på basis af forbrug i GOAL-studiet (13).

Der blev udført separate standard regressionsanalyser for behandlingsomkostningerne og de øvrige omkostninger, hvilket gjorde det muligt at beregne stratumspecifikke<sup>11</sup> behandlingsomkostninger og medtage patienternes grad af astmakontrol i beregningerne af de øvrige sundhedsomkostninger. Non-parametrisk bootstrapping blev anvendt med henblik på beregningen af 95 % konfidensintervaller på differensen af de totale omkostninger og QALY'er og omkostningerne ved et vundet leveår fordelt på stratum.

Salmeterol/fluticason propionat forøgede andelen af patienter, som opnåede uger med total og velkontrolleret astma, hvilket afspejlede sig i tilsvarende bedre QALY'er på tværs af de tre strata, som patienterne var inddelt i GOAL-studiet. De egentlige meromkostninger ved salmeterol/fluticason-propionat-gruppens studiemedicin var størst i stratum 1 og mindst i stratum 3. For patienter, som indtog salmeterol/fluticason propionat er medicinomkostningerne pr. uge således opgjort til henholdsvis £8,29; £8,37 og £9,37 (92 DKK; 93 DKK og 104 DKK)<sup>12</sup> i stratum 1, 2 og 3, mens omkostningerne i de tilsvarende strata for patienter, som indtog fluticason-propionat er £4,98; £5,60 og £7,17 (55 DKK; 62 DKK og 80 DKK).

Et kvalitetsjusteret leveår (QALY) koster £13.700 (152.400 DKK) (95 % CI: £11.000-18.300 (122.400-203.600 DKK)) i stratum 1, £11.000 (122.400 DKK) (95 % CI: £8.600-14.600 (95.700-162.400 DKK)) i stratum 2 og £7.600 (84.500 DKK) (95 % CI: £4.800-10.700 (53.400-119.000 DKK)) i stratum 3.

10 Sygdomsspecifikt spørgeskema med 32 items til at måle funktionelle begrænsninger hos astmapatienter, symptomer, følelsesmæssige funktion og miljømæssige stimuli.

11 Patienterne blev som tidligere omtalt i kapitel 3 stratificeret til tre strata (afhængig af deres medicinforbrug inden studie-start) og randomiseret til henholdsvis salmeterol/fluticason propionat og fluticason alene. Stratum 1 omfattede de patienter, som inden studiestart var kortikosteroidfrie, stratum 2 og 3 omfattede henholdsvis lave og moderate kortikosteroidbrugere.

12 I parenteserne er £'ene omregnet til danske kroner på basis af valutakursen 1. januar 2004 (1£=10,58 DKK) og en efterfølgende pristalsregulering til 1. juli 2006 baseret på forbrugerindekset.

#### 4.2.3 *Cost-effectiveness ved SMART sammenlignet med konventionel dosering af kombinationsmedicin*

I dette afsnit vil analysen af cost-effectiveness analysen af det sammenlignende studie af Vogelmeier et al (9) kort blive refereret<sup>13</sup>.

På baggrund af Vogelmeier et al's studie af hhv. effekten af SMART-strategien og behandling med salbutamol/fluticason plus p.n. salbutamol (SFC) er der lavet en økonomisk analyse med henblik på beregning af omkostningseffektiviteten (32). I denne analyse har man foretaget beregninger af direkte omkostninger til medicin, hospitalsindlæggelser, skadestuebesøg, ambulante behandling, praktiserende læger, speciallæger og hjemmebesøg, og indirekte omkostninger ved sygefravær både blandt patienter og pårørende. Medicinpriserne i studiet er baseret på officielle prislister fra de respektive lande, og de øvrige direkte enhedsomkostninger er baseret på nationale registre samt estimerede priser fra tidligere astmaspecifikke studier. Hvor det ikke var muligt at finde priser, blev der anvendt gennemsnitsomkostninger. De indirekte omkostninger blev beregnet ud fra nationale gennemsnitlige løntakster pr. dag inkl. sociale benefits for både patienter samt pårørende/besøgsvenner som ikke kunne udføre deres daglige aktiviteter. Det kliniske effektmål i analysen er antallet af svære eksacerbationer som medfører indlæggelse/skadestuebehandling, systematisk kortikosteroidbehandling i mere end 3 dage eller ikke-planlagte besøg, der medførte behandlingsændring. Johansson et al. har således indsamlet enhedsomkostninger og poollet disse med Vogelmeier et al's data og resultater for effekten af behandlingerne. Studiepersoner, hvor der både var effektdata baseret på det kliniske studie og økonomiske data, blev inkluderet i den økonomiske analyse. Nonparametrisk bootstrapping blev anvendt med henblik på estimering af 95 % konfidensintervaller.

I Tabel 4.5 er direkte omkostninger, opdelt på ressourceforbrug og medicinomkostninger, samt indirekte omkostninger gengivet for de to behandlingsformer i Vogelmeier et al's studie (32). Heraf ses det, at omkostninger til medicin udgør størstedelen af de totale omkostninger, og at medicinomkostninger ved SMART er signifikant dyrere i Italien og Frankrig, hvorimod de er signifikant billigere i UK og Tyskland. Kun i Tyskland var der signifikant forskel mellem de totale omkostninger til hhv. SMART og salmeterol/fluticason, hvor SFC var mere end 100 € (746 DKK) dyrere end SMART.

---

<sup>13</sup> Dette studie er læst og refereret af Marie Henriette Madsen og Torben Højmark Sørensen

Tabel 4.5 Omkostninger pr. patient pr. år på baggrund af italienske, franske, UK og tyske enhedsomkostninger (32) (€, 2003 priser)<sup>f</sup>

Omkostningsart	Antal patienter		Omkostninger i € (kroner)			Omkostninger i € (kroner)		
	SFC	SMART	Italien		p-værdi	Frankrig		p-værdi
Ressourceforbrug <sup>b</sup>	1065	1058	66 (492,4)	48 (358,1)	0,4	59 (440,1)	43 (320,8)	0,4
Medicin (studie)	1051	1050	815 (6.079,9)	835 (6.229,1)	0,04*	665 (4.960,9)	691 (5.154,9)	0,02*
Oral med.	1071	1064	1,9 (14,2)	1,2 (9,0)	0,02*	2,3 (17,2)	1,5 (11,2)	0,02*
Dir. omkostn. <sup>c,d</sup>	1051	1050	876 (6.535,0)	884 (6.594,6)	0,7	715 (5.333,9)	736 (5.490,6)	0,3
Ind. omkostn. <sup>d,e</sup>	1071	1064	126 (940,0)	98 (731,1)	0,6	120 (895,2)	94 (701,2)	0,6
Total omkostn. <sup>d</sup>	1051	1050	996 (7.430,2)	981 (7.318,3)	0,8	830 (6.191,8)	828 (6.176,9)	1,0

  

Omkostningsart	Antal patienter		Omkostninger i € (kroner)			Omkostninger i € (kroner)		
	SFC	SMART	UK <sup>a</sup>		p-værdi	Tyskland		p-værdi
Ressourceforbrug <sup>b</sup>	1065	1058	85 (634,1)	60 (447,6)	0,1	39 (290,9)	29 (216,3)	0,4
Medicin (studie)	1051	1050	701 (5.229,5)	668 (4.983,3)	<0,01*	910 (6.788,6)	821 (6.124,7)	<0,01*
Oral med.	1071	1064	0,4 (3,0)	0,3 (2,2)	0,02*	0,7 (5,2)	0,4 (3,0)	0,02*
Dir. omkostn. <sup>c,d</sup>	1051	1050	779 (5.811,3)	729 (5.438,3)	0,002*	942 (7.043,3)	850 (6.341,0)	<0,01*
Ind. omkostn. <sup>d,e</sup>	1071	1064	123 (917,6)	96 (716,2)	0,6	142 (1.059,3)	111 (828,1)	0,6
Total omkostn. <sup>d</sup>	1051	1050	896 (6.684,2)	824 (6.147,0)	0,13	1077 (8.034,4)	959 (7.154,1)	0,02*

a £1 = € 1,45 (3. dec. 2004)

b Medicin undtaget

c Direkte omkostninger, inkluderer omkostninger relateret til sundhedsvæsenet, dvs. medicin, indlæggelser, ambulant behandling og hjemmebesøg

d Eftersom antallet af patienter med tilgængelige data varierede mellem forskellige omkostningsmål (ressourceforbrug, studiemedicin, sygefravær) er summen af direkte og indirekte omkostninger ikke præcis lig med de totale omkostninger.

e Indirekte omkostninger er relateret til sygefravær

f I parenteser omkostninger i danske kroner € = 7,46 DKK (5. december 2006)

\* Forskellen på SFC og SMART er statistisk signifikant på et 5 %-niveau

I Tabel 4.6 er der angivet inkrementale cost-effectiveness ratioer (ICER) for forskellen i både omkostninger og effekt mellem SMART og SFC. ICER tolkes som ekstraomkostningen ved SMART pr. undgået svært anfald. Når ICER er negativ, betyder det, at ratioen er dominant, da omkostningen er lavere ved SMART end ved SFC. Konfidensintervallet indikerer om resultatet er signifikant. Eftersom SMART i dette studie viste sig at være signifikant mere virkningsfuldt med hensyn til antallet af svære anfald konkluderer forfatterne, at SMART er omkostningseffektiv sammenlignet med SFC om end kun statistisk signifikant ved de tyske data, når beregningen baseres på de totale omkostninger, se Tabel 4.6. Ser man alene på de direkte omkostninger, fremstår SMART signifikant mere omkostningseffektiv både ud fra tyske og engelske data.

Tabel 4.6 Estimerede inkrementale cost-effectiveness ratioer (ICER) for SMART vs. SFC (€, 2003 priser)

	Cost-effectiveness ratio <sup>a</sup> (95% CI)	
	Direkte omkostninger pr. undgået eksacerbation (€) <sup>b</sup> (middelværdi)	Totale omkostninger pr. undgået eksacerbation (€) <sup>b</sup> (middelværdi)
Italien	100 (-485,6494)	Dominant (-2276,4384)
Frankrig	267 (-164,6501)	Dominant (-1584,5351)
UK <sup>b</sup>	Dominant (-12183,-293)	Dominant (-9582,412)
Tyskland	Dominant (-14220,-601)	Dominant (-15713,-262)

<sup>a</sup> I denne analyse indikerer negative ICER's at SMART er mere effektivt end SFC til lavere omkostninger. SMART anses for at være dominant, når det medfører en reduktion i både omkostninger og antallet af exacerbationer; hvis begge konfidensintervaller er negative kan dette anses for at være et statistisk signifikant resultat. Positive ICER's indikerer, at SMART er mere effektivt, men medfører større omkostninger.

<sup>b</sup> £1 = € 1,45 (3. dec. 2004)

### 4.3 Sammenfatning og diskussion af den økonomiske analyse

I nærværende studie er der foretaget omkostningsberegninger af de gennemsnitlige årlige omkostninger pr. person baseret på forbruget af astmamedicin i fire randomiserede studier, hvor behandling efter SMART-konceptet er sammenlignet med andre former for behandling (forskellige doseringer af budesonid + terbutalin (7; 8; 10)) henholdsvis salmeterol/fluticason + salbutamol (9)).

De årlige omkostninger pr. person ved astmamedicin givet efter SMART-konceptet beløber sig til ca. 4.800 - 5.300 kr., mens de årlige omkostninger i kontrolgrupperne beløber sig til 1.800 - 3.700 kr. for voksne (12-80-årige), når de baseres på de tre studier (7; 8; 10), hvor medicineringen har været blindet for den konsulterende læge. Omkostningerne for børn er ca. det halve baseret på studiet af O'Byrne (8). De gennemsnitlige årlige omkostningsforskelle pr. person (for voksne) ved sammenligning af behandling efter SMART-princippet og de øvrige behandlingsformer er i størrelsesordenen 1.200 - 2.900 kr.

Når de gennemsnitlige årlige omkostninger baseres på studiet af Vogelmeier m.fl. (9), hvor behandlingsalternativet til SMART er salmeterol/fluticason og lægerne er vidende om, hvilken medicin patienterne indtager, beløber de sig til ca. 7.400 kr. efter SMART-konceptet vs. 7.500 kr. ved behandling med salmeterol/fluticason for personer, der er to år eller ældre.

Det har grundet det mangelfulde datagrundlag ikke været muligt at beregne øvrige direkte omkostninger og produktionstab for astmapatienter. I hvilket omfang der vil være omkostningsforskelle ved behandling efter SMART-konceptet i forhold til andre sammenlignelige behandlingsformer, kan der derfor ikke konkluderes på basis af nærværende omkostningsberegninger, idet der kun indgår beregninger af medicinomkostningerne.

Derudover er der en del begrænsninger i nærværende omkostningsberegninger. Heriblandt at det er svært at vurdere, hvorvidt de estimerede omkostninger og omkostningsforskelle vil kunne genfindes blandt patienter, som ikke indgår i randomiserede studier, idet der generelt må gøres forbehold over for at overføre resultater fra kliniske studier til almen praksis. Mange forhold kan være anderledes i et klinisk studie sammenlignet med den virkelighed, der er for patienter, som behandles i almen

praksis eller på et ambulatorium. Eksempelvis kan det være specielt interesserede og motiverede patienter, som accepterer at deltage i randomiserede studier. Lægerne, som indgår i studierne, må også forventes at være specielt interesserede. Hertil kommer, at nærværende beregninger i det væsentligste er baseret på personer, som ikke er bosiddende i Danmark. Der skal imidlertid samtidig gøres opmærksom på, at beregningen af det gennemsnitlige medicinforbrug i studierne er baseret på "intention to treat"-princippet, hvilket betyder, at der i studierne er taget en vis form for hensyn til, at ikke alle astmapatienter "i virkelighedens verden" vil eller kan gøre brug af den af lægerne ordinerede medicinske behandling.

Det orale forbrug af steroider i studierne er baseret på gennemsnitlige forbrug i de respektive grupper, hvor vi ikke har kendskab til, om der er signifikante forskelle. Dette forhold er imidlertid uden reel økonomisk betydning, idet den orale steroidbehandling udgør mindre end 1 % af de samlede gennemsnitlige årlige omkostninger pr. person.

Endelig bør det påpeges, at validiteten af de beregnede omkostningsforskelle også afhænger af, om den sammenligning, der er foretaget i studierne mellem to eller tre medicinske behandlinger, er relevant i forhold til de valg, de behandlende skal tage ved behandling af astmapatienter. Dette er som tidligere beskrevet (kapitel 3) kun skønnet at være tilfældet i nogle af studierne.

I det økonomiske studie (32) foretaget på baggrund af Vogelmeier et al's studie ses en tendens til at SMART-princippet er mere omkostningseffektivt end behandling med salmeterol/fluticason doseret efter principper svarende til internationale retningslinjer, da virkningen er signifikant bedre, og omkostningerne enten er på niveau med eller signifikant lavere for SMART end en mere traditionel anvendelse af kombinationsbehandling. Resultaterne skal dog tolkes med forsigtighed, da ICER kun resulterede i en signifikant dominant ratio for Tyskland, hvilket betyder, at forskellen i omkostninger og effekt mellem behandlingsstrategierne er for små til at konkludere omkostningseffektivitet for de øvrige lande. Hvorvidt SMART er mere omkostningseffektivt end den strategi, der præsenteres i GOAL-studiet henholdsvis konventionel behandlingsstrategi, hvor inhalationssteroid og  $\beta_2$ -agonist indtages via separate inhalatorer, kan ikke afgøres på det foreliggende grundlag.

Idet datagrundlaget for beregningen af de samfundsøkonomiske omkostninger ved behandling af astmapatienter efter SMART-princippet og sammenlignelige medicinske behandlinger har været så begrænset<sup>14</sup>, har vi måttet afgrænse studiet til kun at omfatte medicinomkostninger. Der er derfor behov for egentlige sundhedsøkonomiske omkostningsstudier i form af eksempelvis cost-effectiveness analyser, hvis der ønskes dokumentation, der kan anvendes i prioriteringsøjemed. Disse analyser bør i givet fald medtage såvel direkte omkostninger som produktionstab.

Af det økonomiske studie, som beregner omkostninger pr. vundet leveår, fremgår det, at et kvalitetsjusteret leveår (QALY) koster £7.600 - 13.700 (84.500-152.400 DKK) når patienter behandles med salmeterol/fluticason vs. fluticason alene. Som det fremgår af studiets eget diskussionsafsnit er der visse forbehold over for resultaterne. Det anføres således, at resultater fra et multinationalt studie ikke kan overføres direkte til et andet land. Det er derfor tilsvarende svært at overføre de estimerede værdier til danske forhold. I GOAL-studiet blev det estimeret, at de gennemsnitlige omkostninger ved en eksacerbation i United Kingdom var £20 (222 DKK) mindre end de gennemsnitlige omkostninger for hele studiepopulationen.

Derudover er det påpeget i studiet, at det med Nonparametrisk bootstrapping er muligt at beregne konfidensintervaller som et udtryk for den usikkerhed, der er relateret til samplingsvariation og inkluderer potentielle korrelationsstrukturer mellem de estimerede ligninger. Imidlertid omfatter konfidensintervallerne ikke, som det også påpeges, den usikkerhed, som er knyttet til den anvendte algoritme, der omregner AQLQ-værdierne til QALY'er. Algoritmen er ikke forklaret i studiet og er uden reference, idet der blot er henvist til S. Macran og P. Kind i form af en personlig kommunikation. En

---

<sup>14</sup> Grundet aggregerede data (for eksempelvis indlæggelser og ambulante behandlinger), mangelfulde opgørelser af konsultationer i primærsektoren og manglende statistiske signifikansanalyser.

direkte henvendelse pr. e-mail til S. Macran og P. Kind med henblik på at få en nærmere beskrivelse af algoritmen har ikke resulteret i et svar til trods for, at artiklens førsteforfatter Eric D. Bateman netop henviste til dem. Det kan på det foreliggende grundlag derfor være yderst vanskeligt at vurdere validiteten af de estimerede kvalitetsjusterede vundne leveår.

I diskussionsafsnittet sammenlignes de estimerede omkostningseffektratioer med en række omkostningseffektratioer fra interventioner, som National Institute of Health and Clinical Excellence's (NICE's) guidelines har været positive over for. På denne baggrund fremhæves det, at opnåelsen af total astmakontrol behandlet med salmeterol/fluticason vil være omkostningseffektiv i alle strata af GOAL i relation til NICE's beslutningsproces i United Kingdom. Om dette også vil gøre sig gældende for danske forhold kan ikke vides.





## 5. Patienterne, SMART og compliance

Formålet med dette kapitel er på baggrund af interview med patienter i SMART eller GOAL behandling at gennemgå, hvilke fordele og ulemper der for patienterne er forbundet med SMART sammenlignet med GOAL og konventionel behandling i forbindelse med deres egen håndtering af behandlingsprincipperne.

Årsager til, at mange astmapatienter ikke følger behandlingen som anvist har haft stor bevågenhed indenfor astmaforskningen, Derudover beskrives SMART-princippet som et nyt princip med potentielle fordele for patienten i relation til medicinhåndtering, og der er i denne delanalyse blevet valgt et fokus på begrebet compliance. Compliance anvendes som betegnelse for patienters efterlevelse af konkrete behandlingsprincipper, livsstilsændringer eller lignende retningslinier for sundhedsadfærd<sup>15</sup> typisk anbefalet af en læge eller anden sundhedsprofessionel. Andre patientperspektiver, fx livskvalitet, behandlingens påvirkning af dagligdagen, bekymringer eller angst i forbindelse med behandling og behovet for information om behandlingen inddrages imidlertid også, når det synes relevant.

### 5.1 Metode

Denne MTV's patientdel er udarbejdet på baggrund af en gennemgang af litteratur omhandlende daglig medicinhåndtering blandt astmapatienter og semistrukturerede kvalitative interview med 6 astmapatienter.

#### 5.1.1 Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen blev udført med henblik på at skabe et overblik over væsentlige faktorer med betydning for astmapatienters adfærd i relation til behandling, mere præcist i relation til compliance.

Søgningen er foretaget i databasen Embase 2000-2006 på søgeordene *asthma/drug-therapy* og *patient-compliance* eller *patient-attitude*. Litteratur, der havde til formål at kortlægge omfanget af compliance og/eller empiriske undersøgelser af faktorer med indflydelse på compliance blev udvalgt.

Der blev ikke foretaget en systematisk gennemgang af den udvalgte litteratur, men derimod en gennemgang af studierne med henblik på identifikation af overordnede temaer og specifikke faktorer med indflydelse på compliance. Formålet hermed var dels at danne grundlag for udviklingen af en interviewguide, dels at danne grundlag for analyse og diskussion af interviewundersøgelsens resultater.

#### 5.1.2 Interview

Oprindeligt var det meningen at gennemføre fire fokusgruppeinterview hver med 6-8 deltagere. I to fokusgruppeinterview skulle deltagerne være børn i behandling efter hhv. SMART og GOAL, og i to fokusgruppeinterview skulle deltagerne være voksne astmapatienter i behandling efter hhv. SMART og GOAL. I praksis viste det sig, at det var vanskeligt at sammensætte fire fokusgrupper svarende hertil, og det blev besluttet at gennemføre solointerview, for at hver enkelt interviewperson kunne bidrage med så meget information som muligt.

Interviewene blev gennemført som semistrukturerede interviews. I et semistruktureret interview tages der udgangspunkt i en række på forhånd definerede temaer, som ønskes belyst, og som fremgår af en interviewguide. Der gives imidlertid plads til, at interviewpersonerne kan tale frit og med

---

<sup>15</sup> Med sundhedsadfærd menes her en adfærd svarende til følgende definition: "Adfærd, som patienter og andre borgere bevidst eller ubevidst udviser, og som påvirker deres livsstil og dermed deres sundhed" (33). Dermed indgår både adfærd relateret til behandling og til forebyggelse.

egne ord i relation til interviewguidens temaer, og desuden inddrage andre temaer som interviewpersonerne finder væsentligt. Intervieweren styrer samtalen, så det sikres, at alle emner er dækket ind.

### **Interviewpersoner**

Det blev tilstræbt, at interviewpersonerne skulle udgøre en bred gruppe af astmapatienter både med hensyn til behandlingsprincip, alder, behandlingssted og engagement i behandlingen, men i praksis skulle dette også vise sig at være vanskeligt.

Interviewpersoner blev i første omgang søgt rekrutteret fra alment praktiserende læger og lungeambulatorier. Med hjælp fra projektets referencegruppe blev projektgruppen sat i forbindelse med praktiserende læger med særlig interesse og indsigt i astmabehandling. På trods af god indsigt i den nyeste udvikling på astmaområdet, havde de udpegede læger imidlertid få eller ingen patienter, der anvendte hhv. Symbicort efter SMART-princippet, eller som var i behandling svarende til GOAL-studiet. Af tidsmæssige årsager havde de derfor ikke mulighed for at hjælpe med rekrutteringen, da de vurderede, at deres indsats med at finde de relevante patienter næppe ville stå mål med det antal patienter, de rent faktisk ville finde. Sideløbende med kontakten til de praktiserende læger blev en lang række lungeambulatorier og allergiklinikker på danske sygehuse med ansvar for behandling af voksne og børn med astma kontaktet med henblik på rekruttering af relevante patienter til interview. Også her vurderede man, at kun ganske få patienter anvendte kombinationsbehandling efter de relevante principper. Projektets referencegruppe blev kontaktet med henblik på at rekruttere patienter fra deres respektive arbejdspladser. Interviewpersonerne i denne undersøgelse er alle tilknyttet Bispebjerg Hospital, Intern Medicinsk Klinik.

I samme periode, som interviewene til denne undersøgelse skulle gennemføres, foregik der på Bispebjerg Hospital et projekt, som havde til hensigt at undersøge, hvorvidt det var muligt for astmapatienter, der i udgangspunktet var underbehandlede, at træne sig op til at løbe en maraton, hvis de gennem tilstrækkelig behandling opnåede sygdomskontrol<sup>16</sup>. Her deltog seks astmapatienter, som var blevet udvalgt pga. sværhedsgraden af deres sygdom (alle havde persisterende astma) og deres villighed til at følge behandlingen. Deltagerne i dette projekt var i flere forskellige typer af behandling, heraf flest i behandling efter SMART-princippet, dog suppleret med anden behandling efter behov. Deltagerne i dette projekt gennemgik løbende kontrol på Bispebjerg Hospital samtidig med, at de gennemgik et træningsforløb tilrettelagt af Team Danmark. Det var muligt for fem af deltagerne i maraton-projektet at deltage i interview til denne undersøgelse. Heraf var fire i behandling efter SMART og én i behandling med henblik på at opnå total kontrol svarende til GOAL-studiet (dog anden type medicin end i GOAL-studiet). Herudover deltog én astmapatient i behandling efter SMART rekrutteret i forbindelse med rutinekontrol i ambulatoriet.

### **Interviewguide**

Interviewguiden til denne undersøgelse tog udgangspunkt i de interviewedes fortælling om deres liv med astma og deres behandlingsforløb. Formålet med disse fortællinger var at identificere, hvilke faktorer der har været medvirkende til at forme den adfærd de udøvede før og i relation til behandling af astma og dermed også compliance, herunder medicinens betydning. Undervejs blev de spurgt ind til forskellige af de forhold, som blev identificeret i litteraturgennemgangen, se interviewguide i Bilag 2.

Da der kun indgår en interviewperson, hvis udsagn kunne bruges som sammenligning med patienternes i behandling efter SMART-princippet, var det desuden formålet, at interviewpersonernes beskrivelser af deres behandlingsforløb skulle bidrage med perspektiver på andre typer af behandlinger, som

---

16 Projektet er gennemført med støtte fra AstraZeneca A/S og nærmere beskrevet i AstmaAllergi bladet nr. 6, november 2006 og [www.astmamaraton.dk](http://www.astmamaraton.dk)

interviewpersonerne tidligere havde afprøvet. Herved var det muligt at foretage en sammenligning mellem patienternes perspektiv på SMART og mere konventionel behandling.

Alle interview på nær ét blev optaget på bånd, og efterfølgende transskriberet. Ved transskriberingen blev der foretaget en let bearbejdning af materialet, så interviewene fremgik ordret, men i en læsevenlig version.

### **Bearbejdning og analyse af interview**

Første trin i den indholdsmæssige bearbejdning af interviewene var at gennemgå interviewudskrifterne ét for ét med henblik på at kondensere hvert udsagns mening (34). Der blev i denne proces taget udgangspunkt i interviewpersonernes egen forståelse af det emne, der blev berørt (en såkaldt selvforståelsesfortolkning (34), så vidt muligt uden at interviewerens foretog fortolkninger. På tværs af interviewene blev fælles meningsenheder samlet, og udgjorde dermed en deskriptiv og tematiseret fremstilling af det samlede interviewmateriale.

Andet trin var at foretage egentlige fortolkninger af materialet, som gik videre end blot at omformulere interviewpersonernes egen forståelse af et emne. I denne proces blev udsagnene knyttet an til en bredere forståelsesramme end interviewpersonernes egen. Her blev bl.a. inddraget viden indhentet via den før omtalte litteraturgennemgang omhandlende compliance som ramme for fortolkning. Denne fortolkningsproces svarer til en såkaldt *kritisk common sense* tilgang, hvor forskerens almindelige viden om emnet inddrages for at forstærke og berige fortolkningen af et udsagn (34).

## **5.2 Hovedpointer fra litteraturen om compliance og astmabehandling**

Begrebet compliance er blevet kritiseret for at signalere en passivitet hos patienten, og andre termer såsom *adherence*, *concordance* eller *intelligent non-compliance* er foreslået med henblik på at understrege, at patienten i en behandlingssituation ikke er en passiv, men aktiv medspiller i egen behandling, der foretager et valg i en situation, hvor lægens anvisninger blot er én ud af mange valgmuligheder (35). Desuden fremføres det, at læge og patient ofte har helt forskellige perspektiver på sygdom og behandling, og at planer for patientens adfærd i relation til sygdom eller bevarelse af sundhed bør opstå i en dialog mellem læge og patient. Derfor giver det ikke mening at tale om patientens manglende efterlevelse af lægens eller andre faggruppers anvisninger (35-37). Endelig argumenteres der for, at compliance ikke skal anskues som et enten-eller scenarium, men som et kontinuum af forskellige niveauer, hvor patienten i nogle situationer fuldstændigt følger anvisningerne i den aftalte behandlingsplan, i andre situationer kun følger enkelte delelementer eller slet ikke følger anbefalingerne (38).

Indgangsvinklen til interviewene og analysen heraf har derfor været, at patienten er en aktiv part i egen behandling, som træffer valg i behandlingsforløbet, der ikke nødvendigvis harmonerer med lægefaglige standarder, men som indenfor patientens verden og forståelseshorisont er fornuftige og rationelle. Omvendt er indgangsvinklen til denne analyse også, at en bestemt adfærd skabes i et samspil mellem den enkelte aktør, de omgivelser, de muligheder og de relationer som aktøren indgår i. Sagt med andre ord bliver patientens håndtering af astmabehandlingen anskuet som en praksis, der er formet af den kontekst og de relationer, som patienten indgår i, og ikke kun som et udslag af patienten egne valg.

Der er i adskillige undersøgelser gjort forsøg på at forstå, hvorfor astmapatienter ikke følger de anbefalede behandlingsanvisninger med henblik på at kunne korrigere behandlingen og opnå compliance. Hovedpointer herfra gennemgås i det følgende.

Flere studier omhandlende compliance og astmabehandling tager udgangspunkt i at analysere astmapatienters adfærd i relation til behandling ved hjælp af en eller flere af de såkaldte sundhedsadfærdsmodeller. Sundhedsadfærdsmodeller er betegnelsen for en række teorier indenfor psykologien, som er opstået med baggrund i et ønske om, at forstå individers adfærdsmønstre, identificere faktorer

bag adfærd og om muligt designe strategier til forandring af adfærd. Udgangspunktet for sundhedsadfærdsmodellerne var en erkendelse af, at flere og flere sygdomme kunne tilskrives bestemte adfærds mønstre, og en antagelse om, at mange af disse var modificerbare og indenfor den enkeltes kontrol. Kognitive faktorer, som fx individets viden (risk awareness), vurdering af sårbarhed overfor konkrete sundhedsrisici, vurdering af den potentielle effekt af en konkret adfærd på helbredet, forestillinger om sociale forventninger og forestillinger om kontrol over adfærd er anvendte delelementer i flere sundhedsadfærdsmodeller. I modellerne ligger desuden en antagelse om, at menneskelig adfærd er rationel, og at mennesker som baggrund for deres handlinger foretager individuelle afvejsninger af forskellige alternative former for adfærd for at opnå størst mulig nytte (39; 40).

Undersøgelser af astmapatienters compliance med behandling peger på en sammenhæng mellem compliance og flere af de forhold, som præsenteres i sundhedsadfærdsmodellerne. Således viser nogle undersøgelser, at patienter, der ikke har en opfattelse af astma som en kronisk sygdom og dermed som en vedvarende sundhedstrussel, er relativt mindre compliant (41) (38). Andre undersøgelser viser, at vurderingen af om forskellige typer behandling er gavnlige for helbredet og afvejningen af fordele og ulemper ved behandlingen (fx effekt, bivirkninger og behandlingens kompleksitet) indgår som medvirkende faktorer for compliance (42-44) (45) (38; 46).

Som årsag til underbehandling blandt astmapatienter fremgår det desuden af nogle studier, at fx praktiserende lægers manglende indsigt i astmabehandling, og dermed ordination af forkert eller mangelfuld behandling er væsentlige faktorer for underbehandling af astmapatienter (43; 45; 47; 48). Disse faktorer kan altså ikke direkte relateres til patienters kognitive kompetencer og rationelle valg mellem alternative handlemuligheder, men nærmere til strukturelle eller organisatoriske forhold, såsom lægers efteruddannelse, og hvor i sundhedsvæsenet patienten behandles. Desuden synes samspillet mellem patient og sundhedspersonale at være betydningsfuldt for patientens vurdering af astma som en trussel mod sundhed og af forebyggende behandling som medvirkende til sygdomsforbedringer (45; 49).

Gennemgangen af litteratur om compliance og astmabehandling peger også på, at compliance anses som et udslag af patientens oplyste eller uoplyste valg mellem forskellige behandlingsalternativer, forskellige niveauer af helbredstilstande og andre præferencer (såsom et liv uden medicin og dermed besværet, omkostningerne og bivirkningerne) ikke kan stå alene. Andre faktorer med betydning for compliance må karakteriseres som ikke-viljesbestemte eller uden for individets kontrol, fx muligheder for handlen givet en bestemt alder, økonomi eller baggrund. Der kan fx være et potentielt problem i forhold til, hvornår et barn er i stand til selv at tage vare på egen behandling. Forældre og børn kan have forskellige opfattelser af sygdommen, og for mindre børn kan det desuden være svært at forstå sygdommens natur og formålet med behandlingen (46; 50; 51). Desuden kan der for børn og unge knytte sig problematikker i relation til ikke at ville være anderledes eller påkalde sig opmærksomhed i forbindelse med medicinering (51-53).

Omvendt kan der for ældre astmapatienter være forhold som ændrede økonomiske forhold (fx ændrede forsikringsforhold) som følge af pension, øget isolation, flere behandlingskrævende sygdomme på samme tid og livskriser (fx en syg ægtefælle), som kan være medvirkende til at påvirke compliance i negativ retning (38; 54). Indkomst synes ligeledes at være associeret med compliance, da udgifter til medicin og i nogle lande også kontakt til sundhedsvæsenet kan være afgørende for om visse grupper af astmapatienter fravælger behandling, fx i symptomfrie perioder (38).

### 5.3 Hvad kendetegner interviewpersonerne?

Litteraturgennemgangen peger som nævnt på, at grad af compliance opstår i et samspil mellem flere faktorer både relateret til patienten selv, til konkrete behandlingsstrategier og til patientens samspil med sundhedsvæsenet. For at forstå, hvad der har formet praksis i relation til astmabehandling blandt

interviewpersonerne i denne undersøgelse er det altså væsentligt, at være opmærksom på både patientkarakteristika samt tidligere og nuværende behandlingsforløb.

De fem interviewpersoner, som også deltog i maratonprojektet bestod af tre mænd og to kvinder i alderen 25-45 år. Af de fem havde fire haft astma siden barndommen og i varierende omfang været i flere forskellige typer af behandling igennem deres astmaforløb. Den sidste af de fem maratonløbere havde kun haft astma i fire år, og været i behandling med Symbicort i størstedelen af den tid han har haft astma. Den sidste af de seks interviewpersoner var 34 år og havde også haft astma siden barndommen og gået ind og ud af mange forskellige behandlingsforløb, og var nu meget optaget af alternativ behandling som supplement til den medicinske behandling.

*Tabel 5.1 Interviewpersoners karakteristika mht. køn, alder, behandlingsprincip og antal år med astma*

Køn og alder	Behandling på interviewtidspunkt	År med astma
Mand 25 år	SMART	4 år
Mand 26 år	SMART	26 år
Mand 36 år	SMART	34 år
Kvinde 34 år	SMART	33 år
Kvinde 37 år	SMART	34 år
Kvinde 45 år	Asmanex	33 år

Interviewpersonerne i denne undersøgelse repræsenterer uden tvivl en selekteret gruppe af astmapatienter. For det første var alle tilknyttet et ambulatorium, hvor speciallæger i lungemedicin varetog deres behandling, og for det andet betegnede alle interviewpersoner sig selv som compliante på interviewtidspunktet. For det tredje havde fem af de interviewede patienter en helt speciel målsætning om at gennemføre et maraton og indgik i behandlingsforløbet med dette ekstra formål og ikke blot med henblik på opnåelse af et bedre helbred. Det må antages, at interviewpersonerne er noget særligt i forhold til at have et meget konkret mål med behandlingen og dermed motivation for at følge behandlingen.

For alle de interviewede astmapatienter gjaldt det desuden, at de var voksne og relativt aktive i relation til at opsøge nye muligheder med henblik på forbedring af sygdomskontrol. Samtidig havde alle interviewpersoner erkendt, at de havde astma og erkendt, at astma er en kronisk sygdom i den forstand, at sygdommen også er til stede, når man ikke kan mærke det, og dermed forstået den forebyggende behandlings funktion.

### *5.3.1 Interviewpersonernes behandlingsforløb*

Interviewpersonernes beskrivelse af deres behandlingsforløb i relation til astma er naturligvis præget af forskellige forløb, blandt andet afhængig af tidspunkt for diagnose og sygdoms- og symptomniveau undervejs i forløbet. Mange lighedspunkter synes imidlertid også at forekomme, herunder beskrivelsen af perioder præget af mange symptomer, som har betydet mere eller mindre indskrænkede udfoldelsesmuligheder og været et stort irritationsmoment, fordi det var svært at få en hverdag til at fungere med daglige symptomer.

#### **Kontakten til sundhedsvæsenet**

Et reaktionsmønster i relation til symptomer, som gjaldt for alle interviewpersonerne, var ikke overraskende, at de på et eller andet tidspunkt havde taget kontakt til sundhedsvæsenet enten i forbindelse med et egentlig anfald eller med henblik på en undersøgelse, ofte i forbindelse med tiltagende symptomer. En interviewperson beskrev imidlertid, hvordan første skridt for hende havde været at erkende, at symptomerne var "unormale" og ikke et udslag af dårlig kondition.

*Som barn, der kan jeg godt, når jeg ser tilbage. Jeg har haft det i lang tid. Bare når jeg skulle cykle med vennerne, jeg kunne aldrig komme op af bakkerne. Når jeg spillede fodbold med drengene. Min mormor fx, når jeg gik op til tredje sal, så skulle jeg holde lige så meget pause, som hun skulle. Jeg kunne ikke løbe op af trapperne, så blev jeg ligesom kvalt. Da jeg var lille, har jeg ikke tænkt over det, tror jeg, men jeg begyndte at ride konkurrenceridning, og der tænkte jeg, at det bare var dårlig kondition. Det var først omkring de 20, at det gik op for mig, at det nok ikke bare var dårlig kondition.*

*Kvinde SMART*

Denne interviewperson havde altså haft symptomer på astma i en stor del af sin barndom, men havde først sent erkendt, at der var noget galt. Dette forklarede hun ved, at hun havde vænnet sig til, at hun i nogle situationer havde svært ved at få vejret, aldrig havde prøvet andet og desuden havde accepteret vejrtrækningsproblemer som en uundgåelig del af livet. Endelig var forestillingen om, hvordan astma manifesterer sig helt anderledes end det symptombillede, hun oplevede på egen krop.

*Jeg tror også jeg forbandt astma med de der hylelyde, hvor man næsten lå og var helt kvalt, og meget med allergi og sådan noget forbandt jeg det nok meget med. Jeg tænkte ikke over, at det kan være anstrengelsesudløst astma. Og det der slim, det tænkte jeg ikke over.*

*Kvinde SMART*

Når symptomer alligevel førte til lægekontakt, beskrev denne og andre af interviewpersonerne, hvordan kontakten til sundhedsvæsenet havde været præget af gentagne misforståelser og opfattelsen af at løbe panden mod en mur, fx fordi lægen efter interviewpersonernes opfattelse ikke fandt beskrivelserne af symptomerne væsentlige og aldrig opdagede, at der var tale om astma, ikke var i stand til at finde en behandling, der virkede, ikke fulgte op på patientens behandling eller ikke fik givet en ordentlig forklaring på den medicinske behandling. Sådanne forhold blev beskrevet som medvirkende til, at flere af interviewpersonerne i lange perioder havde oplevet mistillid til sundhedsvæsenet (typisk den praktiserende læge) og derfor kun havde haft sporadisk og symptomstyret kontakt.

### **Alternativer til den medicinske behandling**

Nogle interviewpersoner beskrev deres sygdomsforløb som præget af mange skift mellem behandlingstyper og skiftende perioder med eller uden medicinsk behandling. Andre beskrev, hvordan de sideløbende med medicinske behandling havde afprøvet andre strategier med henblik på at lindre deres astmasymptomer.

Et alternativ eller supplement til den medicinske behandling var en tilpasning af hverdagen til symptomerne enten som beskrevet ovenfor ved at leve med vejrtrækningsproblemer, hoste eller lignende ubehag, men fortsætte med de sædvanlige aktiviteter eller ved at undlade de aktiviteter, som kunne fremprovokere symptomer, såsom krævende fysisk aktivitet, ophold i røgfyldte rum, besøg hos kammerater med husdyr osv. Endelig var en strategi i forhold til at håndtere sygdommen at kompensere for vejrtrækningsproblemer ved at sørge for at holde sig i god form.

Afprøvning af alternative behandlingsmetoder fremgik også som en måde at forsøge at komme astmasymptomerne til livs. En interviewperson talte om at lære at få styr på sit åndedræt, hvor en anden talte om kostændringer og terapi, som metoder hun havde efterprøvet som alternativ til den medicinske behandling, der efter hendes mening havde haft ringe effekt.

*Jeg har i flere år været meget interesseret i – ikke overdrevet alternativt, men om der var andre måder at helbrede mig selv på, for jeg synes ikke, at den medicin de har givet mig*

*gennem årene har hjulpet ret meget. (...) Jeg har også læst kost og ernæring, og jeg har ad den vej lært om hvordan kosten har indflydelse på kroppen. Så jeg forsøger på andre måder og det hjælper. Jeg tror at astma hænger meget sammen med psyken. Det kan jeg jo også se hos de patienter, som jeg selv har. Det hænger tit sammen med nogle oplevelser, de har haft i barndommen, hvor de har snøret sig sammen, fordi de er blevet bange, angste eller har følt sig alene.*

*Kvinde SMART*

Således eksisterede der bare blandt de seks astmapatienter interviewet i denne undersøgelse op til flere måder at få en hverdag med astmasymptomer til at fungere på, som rakte udover og nogle gange erstattede den medicinske behandling.

### **Et vendepunkt i behandlingen**

Et fælles karakteristika ved interviewpersonernes behandlingsforløb var desuden beskrivelsen af et vendepunkt i behandlingen, hvor en ny læge (fx en ny praktiserende læge, en speciallæge eller en læge tilknyttet maraton-projektet) reagerede kraftigere på patientens symptomniveau end tidligere læger og iværksatte et behandlingsforløb, som var væsentligt anderledes end tidligere oplevet. Det anderledes bestod blandt andet i ny medicin, men også i at åbne patientens øjne for konsekvenserne af underbehandlet astma (fx via peakflow målinger og sammenligning med normalværdier) og mulighederne for velbehandlet astma. Udover glæden ved at endelig at blive taget alvorligt og finde en ordentlig løsning på et langvarigt problem beskrev flere af interviewpersonerne også, hvordan de oplevede, at aktiviteter eller situationer, der før havde været problematiske eller forbundet med ubehag, nu kunne gennemføres uden problemer. Dette havde for nogle af interviewpersonerne betydet, at de havde fået øjnene op for, hvor påvirkede de havde været af astma tidligere. De havde med andre ord på egen krop oplevet nye niveauer for, hvor velbehandlet de kunne blive, og derfor revideret deres mål for behandling i forhold til, hvor mange symptomer de nu og i fremtiden ville acceptere at leve med.

Sammenfattende fremstår interviewpersonerne i denne undersøgelse altså som en særligt velbehandlet og målrettet gruppe astmapatienter. Alle har dog tidligere befundet sig på andre niveauer for sygdomskontrol og har i tidens løb benyttet sig af mange forskellige strategier i forhold til at leve med, kompensere for og mindske astmasymptomerne. Medicinsk behandling har i perioder af astmapatienternes liv fyldt meget lidt, blandt andet på grund af dårlige erfaringer med behandlingens effekt eller med behandlingssystemet. Uvidenhed om sygdommen og behandlingen har ligeledes haft indflydelse på, hvordan patienterne har ageret i forhold til sygdommen. Disse pointer vil blive udbygget i det følgende.

## **5.4 Patienternes vurdering af SMART**

Litteraturgennemgangen pegede på, at forhold relateret konkret til behandlingsprincippet, kompleksitet, effekt og bivirkninger er betydningsfuldt for compliance. I dette afsnit præsenteres interviewpersonernes vurdering af SMART-princippet i relation til oplevelsen af effekt og bivirkninger, til implementering af princippet i dagligdags rutiner og nye krav til patienten i forhold til daglig håndtering af den medicinske behandling.

### **5.4.1 Oplevelsen af virkninger og bivirkninger – hvordan og hvornår?**

I interviewene med astmapatienter i behandling efter SMART-princippet var det muligt ikke bare at spørge til oplevelsen af behandlingens effekt, men også til i hvilke situationer de mærkede en effekt, og til betydningen af effekt i konkrete situationer.

### Pejlemærker for oplevelsen af behandlingens effekt

Situationer med fysisk aktivitet blev af nogle interviewpersoner beskrevet som det største pejlemærke for, om den nye medicin havde haft en effekt. Bestemte typer af sport, der førhen havde fremprovokeret symptomer eller været forbundet med ubehag, kunne gennemføres mindre besværet og med mere fornøjelse.

*Jeg føler mig stærkere og mere stabil. Det kan man også mærke, når man spiller fodbold. Især overfor anstrengelsesastma har den haft en stor virkning. (I: Så du behøver ikke tage noget undervejs?) Det er ofte sådan med astmapatienter, at man måske har musklerne til at løbe langt eller spille fodbold i lang tid, men så er det lungerne, der stopper inden musklerne bliver trætte. Det føler jeg ikke, at det er på den måde længere.*

Mand SMART

*Det er helt klart, at Symbicort'en har været med til at gøre det bedre for mig at løbe. Nu kan jeg jo lide at løbe. Før løb jeg bare, men det var fordi, det var jo sundt for en, og jeg skulle jo lave et eller andet. Og så havde jeg det rigtig godt bagefter. Men nu har jeg det rigtig godt, når jeg løber som regel.*

Kvinde SMART

Hvor de interviewede astmapatienters oplevelse af nye niveauer for fysisk aktivitet blev beskrevet som et meget synligt eksempel på behandlingens effekt, kom erkendelsen af en effekt mere snigende i relation til mere dagligdags situationer, såsom at cykle på arbejde, besøg i hjem med husdyr, trappegang eller perioder med fugtigt vejr eller pollen, som medvirkede til at gøre hverdagen lettere. En interviewperson beskrev det med ord som "større tolerance", "større resistens" og "mindre sårbarhed" overfor faktorer, der tidligere havde ført til symptomer. En anden beskrev, hvordan hun ikke tidligere havde været opmærksom på, hvor meget sygdommen havde påvirket hende, og hvordan hun med den nye medicin havde oplevet helt nye standarder for sygdomskontrol.

*(I: Hvordan var det før?) Der var det et helvede. Der kunne jeg ingenting. Der havde jeg virkelig problemer. Hvis jeg gik rundt derhjemme, det der med at skulle bære et eller andet, bare der kunne jeg begynde ikke at få vejret. Jeg har jo også flyttet og sådan noget, altså jeg kan jo mange flere ting. Jeg kan jo bære på kasser op og ned af trapper. Så jeg tænker ikke lige over, at jeg ikke kan få vejret, for nu kan jeg jo. (...) Altså hverdagen er blevet meget bedre for mig. Og man lægger mærke til mange flere ting, som man førhen troede, var sådan, hvor man så ser nu, at hold da op, det er jo noget helt andet.*

Kvinde SMART

Oplevelsen af at have flere handlemuligheder som følge af en bedre fysik betød med andre ord, at denne interviewperson havde revideret sin opfattelse af niveauet for, hvor velbehandlet hun kan være. Andre af interviewpersonerne beskrev ligeledes, hvordan den nye behandling havde ført til nye standarder for, hvilket symptomniveau de vil acceptere og ikke mindst i hvilke situationer. Hoste og vejrtrækningsproblemer blev, med en af interviewpersonerne egne ord, opfattet som "pisse irriterende", og noget man gerne vil undgå, og det nuværende niveau for symptomfrihed blev tillagt stor værdi. Tilsammen udgjorde disse præferencer et incitament til at fortsætte behandlingen.

### Betydningen af oplevelsen af behandlingens effekt

Flere af de interviewede astmapatienter havde i en længere periode, inden de begyndte at anvende Symbicort, ikke været i forebyggende behandling. Det kan derfor for disse patienter være svært at



afgøre om det specifikt er Symbicort eller mere generelt den forebyggende behandling, som har haft en effekt på patienternes sygdomsniveau. En af de interviewede beskrev dog, hvordan han tidligere havde valgt ikke at fortsætte i forebyggende behandling, fordi han ikke syntes, at det virkede.

*Bricanylen<sup>17</sup> er noget som altid har virket, men der har ikke været noget forebyggende. Jeg tror også det var derfor, jeg gav lidt op, da jeg var i slutningen af teenageårene. Jeg gad sgu ikke tage alt det medicin, som måske alligevel ikke virkede.*

SMART mand

Uanset grundlaget for patienternes vurdering af SMART-princippets effekt blev den positive vurdering af princippet af alle interviewpersonerne beskrevet som medvirkende til, at de ønskede at fortsætte behandlingen, da ingen af dem ønskede at tage medicin, som de ikke mente virkede.

En interviewperson skilte sig ud fra de andre ved at tilskrive andre alternative behandlingsformer end den medicinske, at hun var mindre syg af astma.

*Det var faktisk først i begyndelsen af tyverne, at det for alvor blev bedre. Ikke meget bedre, men bedre. Især det sidste år er det blevet virkelig godt. Jeg havde et opsving i 2004, hvor jeg havde næsten lige så gode lunger, som jeg har nu. Der skyldtes det – for jeg ændrede ikke den medicinske behandling – tror jeg selv, at jeg lagde mine kostvaner om. Jeg tabte mig tolv kilo, jeg undgik hvede- og mælkeprodukter. Jeg kunne mærke en tydelig forskel i lungerne. (...) Jeg har så taget Symbicort de sidste par år. Det var [lægen], der sagde, at jeg skulle prøve det. I starten synes jeg ikke, at jeg kunne mærke nogen forskel. Jeg var vant til den umiddelbare reaktion, som Ventoline gav mig. Jeg har også taget [Spirocort?]. Men efterhånden har det nok hjulpet. I forbindelse med, at jeg selv er blevet uddannet terapeut, har jeg været inde og arbejde med alle de følelser, der var omkring det at have astma og være meget syg. (...) Jeg har været i hypnoterapi. Det har jeg været tre gange. Jeg har været inde og arbejde med min astma, og i den forbindelse har jeg fået det meget bedre. Mit medicinforbrug er meget mindre.*

Kvinde SMART

Denne interviewperson havde i samråd med sin læge nedsat sit medicinforbrug og anså primært det mindre behov for medicin for at skyldes kostomlægninger og terapi frem for den nye type behandling. Denne interviewperson fremstod dermed som den af de seks interviewpersoner, der tvivlede mest på effekten af den medicinske behandling og på, at dette var den primære årsag til velbehandlet astma. Den mindre tiltro til den medicinske behandling betød samtidig et mindre ønske om at fortsætte behandlingen på længere sigt sammenlignet med de øvrige interviewpersoner. Denne interviewperson havde altså foretaget en fortolkning af, hvilke behandlingsstrategier der havde haft størst indflydelse på hendes nuværende sygdomsniveau, hvilket afspejlede sig i hendes ønsker til den adfærd, hun ville udøve i relation til håndtering af sygdommen i fremtiden. Samme type af fortolkninger foregik blandt de øvrige interviewpersoner. Disse havde imidlertid primært forventninger til den medicinske behandling som værende grundlaget for sygdomskontrol.

### Oplevelsen og betydningen af bivirkninger

Adspurgt om bivirkninger var et problem og noget interviewpersonerne bekymrede sig om i forbindelse med SMART, svarede alle interviewpersonerne, at de ikke havde oplevet bivirkninger, at de dårligt

---

17 Bricanyl = anfaldsmedicin ( $\beta$ 2-agonist)

var klar over, hvilke bivirkninger de eventuelt kunne forvente, og at de havde så meget tillid til lægen, at de ikke havde mange bekymringer om bivirkninger af medicinen.

*Jeg har gået og tænkt, at når nu der er det der hormon, hvad er det nu, det er? Ja, og der tænker jeg gad vide... Binyrebarkhormon eller hvad det nu er ... og der har jeg ... Jeg ved ikke, hvor skadeligt det er, men der må jeg sige, at der har jeg, det er måske lidt naivt, men de læger jeg har der, dem stoler jeg på så meget, så jeg... (...) Ja, de er så professionelle, så de gør jo ikke noget for at skade mig. Og jeg skal jo have det, og jeg har ikke mærket noget. Jeg har heller ikke det der svamp. Nu skyller jeg jo munden, og børster tænder. Og når jeg skal ud og løbe, og tager det der sug, så går jeg lige ud og skyl-ler munden og drikker lidt vand, så jeg bliver rensset i mundhulen. Og jeg har ikke mærket noget. Det generer mig ikke.*

*Kvinde SMART*

Omvendt beskrev en af interviewpersonerne, hvordan hun havde oplevet at en bestemt type medicin havde ført til så voldsomme rystelser og hjertebanken, at hun havde nægtet at fortsætte med den. Således kan man ikke udelukke, at bivirkninger eller fravær heraf er en vigtig parameter, der er afgørende for, om astmapatienter tager deres medicin, men konkret for de behandlingsprincipper, som interviewpersonerne i denne undersøgelse benyttede, fyldte bivirkninger meget lidt.

Patienternes vurdering af SMART-princippet i forhold til virkninger og bivirkninger er altså overvejende positive. Situationer med fysisk aktivitet fremstod som et meget markant og synligt tegn på effekt, men også små episoder i dagligdagen, hvor aktiviteter blev udført lettere, markerede også behandlingens effekt. At SMART-princippet havde en mærkbar virkning, var vigtigt for, om patienterne ønskede at fortsætte behandlingen, og dette skal ses i sammenhæng med, at de interviewede patienter tillagde symptomfrihed stor værdi. På samme måde udgjorde ønsket om et godt helbred sammen med en stor tillid til lægen en modvægt til frygten for bivirkninger, således at bivirkninger hverken reelt eller i teorien fyldte noget i patienternes bevidsthed.

#### *5.4.2 Den daglige håndtering af SMART*

Adspurgt om betydningen af, at der i SMART-princippet benyttes et kombinationspræparat uden brug af særskilt anfaldsmedicin, svarede flere, at der var tale om en forenkling, når man slap for at skulle veksle mellem flere præparater.

Omvendt svarede andre, at det ikke var afgørende anderledes end andre behandlingsprincipper. Uanset om behandlingen bestod af forebyggende medicin i kombination med anfaldsmedicin eller, som det tidligere havde været tilfældet for flere, udelukkende bestod af anfaldsmedicin, var der fortsat et behov for altid at have en eller anden form for medicin indenfor rækkevidde. Dette havde ikke ændret sig med SMART-princippet. For en interviewperson drejede det sig om, at kunne inkorporere den daglige behandling i de øvrige rutiner i dagligdagen og om at finde en rytme, frem for valget mellem kombinations- eller monopreparater.

*Jeg tager medicin to gange om dagen. Det har jeg gjort siden, jeg var helt lille. Bortset fra den periode, hvor jeg slet ikke tog medicin. Jeg bruger kontaktlinser osv. Nu er det en strategi, altså man står op om morgenen, og så er der nogle ting man husker: medicin, kontaktlinser, næsespray. Det kører fast. Hvis man glemmer noget, så føles det forkert. Når det er sagt, så føles det også besværligt. Det føles uoverskueligt. Man skal nå at spise morgenmad og sådan. Det er noget, man kan affinde sig med, når det ligger i blokke. Jeg har det bedst med, at det ligger i to blokke.*

*Mand SMART*

Med andre ord kan medicinsk behandling i sig selv opleves som en besværlig omstændighed, men en omstændighed man kan vælge at acceptere og tilpasse hverdagens øvrige rutiner.

En anden interviewperson beskrev, hvordan antallet af daglige inhalationer pr. dag i højere grad end antallet af præparater var afgørende for, om behandlingen kunne tilpasses til de daglige rutiner. To daglige inhalationer kunne foregå i forbindelse med tandbørstning, hvor tre eller fire inhalationer var sværere at knytte op på bestemte rutiner i løbet af dagen, og derfor oftere blev glemt.

Hvor oplevelsen af en effekt ved behandlingen var afgørende for fortsat compliance, så fremstod selve princippet, hvor to præparater erstattes af et mindre betydningsfuld. Om de daglige doseringer kunne inkorporeres i andre daglige rutiner syntes imidlertid væsentligt for compliance.

#### 5.4.3 Nye krav til patienten ved behandling efter SMART princippet

SMART-princippet udnytter samme medicin både til forebyggende og symptomlindrende behandling, og derved adskiller den sig fra andre behandlingsprincipper, hvor de to behandlingstyper indtages separat. Derved kan SMART-princippet som tidligere nævnt fremstå som et enklere princip. For patienter, som tidligere kun har benyttet den hurtigtvirkende symptomlindrende  $\beta_2$ -agonist, kræver SMART-princippet imidlertid helt nye adfærdsmønstre i forhold til behandlingen. Som før nævnt skal den forebyggende behandling inkorporeres i astmapatientens dagligdag, men astmapatienten skal også indlære nye vaner i forhold til at holde sygdommen og symptomerne under kontrol.

En interviewperson som tidligere udelukkende havde brugt  $\beta_2$ -agonist beskrev, hvordan skiftet til den langsommere virkende Symbicort havde krævet, at han skulle lære at udnytte og sætte pris på Symbicort'ens forebyggende, men knap så hurtigtvirkende effekt.

*Jeg følte måske i starten, når jeg havde anstrengelsesastma, så følte jeg, at jeg havde lyst til at tage min Bricanyl. (I: Af gammel vane eller..?) Fordi jeg føler mig sikker på den. Det er en gammel ven, der har reddet mig mange gange. Man ved, hvordan den virker, og at den virker lynhurtigt. Den her er måske lidt længere om at virke. Ifølge [lægen] er det bedre for lungerne i det lange løb, at tage den samme medicin end at veksle imellem de to. Nogle gange kunne jeg godt ønske, at den virkede hurtigere, hvis det er noget, man har brug for. På den anden side føler jeg, at den her behandling er sejere. Den er mere holdbar. (...) Man kommer til at stole på sin medicin, hvis man kører sig selv på grænsen til i fysisk udfoldelse, eller man sætter sig selv i en situation, hvor man kan få astma, så er man meget afhængig af sin medicin. Derfor må man også føle sig tryk ved sin medicin, og der var jeg helt sikkert ved Bricanyl'en. Der var mange gange, hvor jeg havde brug for den akut.*

*Mand SMART*

Anfaldsmedicinen havde altså dels været værdsat på grund af den hurtigtvirkende og mærkbare effekt, dels fordi tilliden og kendskabet til effekten af denne type behandling havde muliggjort fx fysisk aktivitet, som kunne fremprovokere et astmaanfald. Anfaldsmedicinen havde altså udgjort en tryghedsskabende foranstaltning, og havde derfor været svær at slippe. For denne og andre interviewpersoner var der imidlertid en oplevelse af, at behovet for akut behandling var faldet, efter at de begyndte at anvende Symbicort.

En interviewperson beskrev, hvordan hun udover de fastlagte daglige doser var opmærksom på, om der var behov for en ekstra dosis - typisk i forbindelse med fysisk anstrengelse.

*(...) så jeg tager den inden jeg børster tænder om morgenen, og inden jeg børster tænder om aftenen. Så tager jeg et sug af den inden jeg tager ud og løber, og så tager jeg den gerne med på løbeturene. (...) Den tager jeg én af inden jeg tager ud og løber. Og så*

*tager jeg den med, og hvis jeg føler behov for det, så tager jeg én til. Vi løber jo fire gange om ugen nu, så der bliver suget noget (...) Man kan sige, at når du starter med at løbe ... jeg kan mærke det lige med det samme, hvordan min vejtrækning bliver. Det kan man næsten mærke med det samme. Jeg koncentrerer mig utroligt meget, når jeg løber, om at min vejtrækning, den skal bare være i orden. Jeg bruger meget energi på, at den skal være i orden. Jeg kan mærke, at hvis det er meget fugtigt, så... du kan simpelthen mærke, hvordan det hele klemmer sammen. Så skal du bare have et sug til, Jeg er ikke i tvivl om jeg skal have det. (I: Det kan du mærke inden du løber?) Det der sug, det tager jeg gerne ti minutter inden, jeg løber, og så går jeg ud og løber. Når jeg så har løbet et par kilometer og kan mærke ... det plejer jeg altid ... efter et par kilometer, så plejer jeg at have pulsen oppe og vejtrækningen i system og alt det der. Hvis den ikke er det, og jeg stadig hiver efter vejret, så tager jeg én til. Og så er det det.*

*Kvinde SMART*

På samme måde beskrev en anden interviewperson, hvordan hun om morgenen mærkede efter, om hun havde behov for medicin. Havde hun det godt, tog hun Symbicort'en med i tasken og tog eventuelt en dosis senere, hvis hun følte hun havde behov for det.

SMART-princippet åbner op for muligheden for en minimal fast dosis, og supplerende doser efter behov. Ovenstående peger på, at dette kræver en aktiv indsats fra patienten, som skal være i stand til at genkende de små kropslige forandringer, som markerer et forøget behov for medicin, fx i forbindelse med fysisk aktivitet. Disse interviews tyder desuden på, at der for patienter som ikke tidligere har været i forebyggende behandling, men udelukkende benyttet sig af anfaldsmedicin, er en udfordring forbundet med at vænne sig til effekten af den forebyggende behandling og opnå en tillid til, at denne type behandling fx viser sig i form af færre anfald i situationer, hvor man tidligere ville have været afhængig af anfaldsmedicinen.

## 5.5 Andre forhold med betydning for compliance

Der er tidligere beskrevet (i afsnit 3.4), hvordan de interviewede astmapatienter har gjort brug af mange strategier i forhold til at håndtere astmasymptomer fra de blev diagnosticeret til nu. Interviewpersonernes beskrivelser af disse forskellige strategier peger på, at selve den medicinske behandling kun er én ud af mange faktorer med betydning for patienternes adfærd i relationen til behandlingen af astma. Samspelet mellem læge og patient, patientens vidensniveau, konkrete mål og erfaringer med alternative behandlingsstrategier er blot nogle af de faktorer, som i interviewene blev fremhævet som afgørende for tidligere og nuværende niveau for compliance. Flere af disse havde desuden indflydelse på, hvordan interviewpersonerne vurderede selve SMART-princippet.

### 5.5.1 Afvejningen mellem forskellige ønsker og mål relateret til sygdom og behandling

Medicinsk behandling er, som det fremgår af litteraturgennemgangen, kun en blandt mange måder at håndtere et liv med astma på. I denne patientundersøgelse beskrev de interviewede astmapatienter, hvordan de tidligere havde forsøgt at tilpasse deres hverdag til symptomniveauet frem for at forsøge at forbedre det med medicinsk behandling. Endvidere peger denne undersøgelse på, at astmapatienter blandt andet på baggrund af tidligere erfaringer fra deres liv som astmapatient justerede og afvejede forskellige mål for og ønsker til deres behandlingsforløb og niveauet for sygdomskontrol. Det er fx tidligere beskrevet, hvordan et skift i medicin, behandlingsprincip eller læge for denne undersøgelses interviewpersoner havde medført, at patienten opnåede større sygdomskontrol og færre symptomer end tidligere og efterfølgende justerede forventningerne til behandlingen op. Hvor nogen anså sygdomskontrol som vigtigste prioritet, udtrykte andre interviewpersoner forskellige ønsker til selve

behandlingsstrategien, som fx indebar et begrænset medicinindtag, eller til hvor meget behandlingen skulle fylde i hverdagen.

Mål for behandlingseffekten udmøntede sig på flere måder blandt interviewpersonerne i denne undersøgelse. Nogle af de interviewede astmapatienter fokuserede på konkrete symptomer, som var generende og i sig selv blev et mål at undgå.

*Nej, jeg har altid prøvet og ... nej, der er jeg meget ... altså bare der er det mindste, så tager jeg det. Det har jeg sgu. Jeg hader det med, at du får den der lille piben, ikke. Jeg kan simpelthen ikke acceptere det, det vil jeg have. (I: Nu eller før i tiden?) Nej, der tog jeg også, bare der var det mindste. Det havde jeg meget svært ved at acceptere, at jeg skal sidde der og lyde som en blæsebælg. Så medmindre jeg decideret havde glemt medicin, så ville jeg tage lige med det samme. Altså på arbejde nogen gange, så kan man godt; nå, ja ok, så må jeg lige vente til jeg kommer hjem, ikke. Men hvis det bare har været sådan en lille pibe der. Men så ville jeg også med det samme, jeg kom ind af døren, skynde mig at tage det. Så helt klart, der skal ingenting til, før jeg føler, jeg kan mærke det, før jeg tager medicinen. Men det har jeg så slet ikke oplevet nu efter jeg er kommet i behandling her.*

*Mand SMART*

Denne patient anså altså et helt konkret symptom som pibende vejrtrækning for at være uacceptabelt, og justerede sin daglige medicin derefter. Andre beskrev, hvordan deres målsætninger for sygdomskontrol ikke relaterede sig så meget til undgåelse af konkrete symptomer som til et overordnet højt niveau for sygdomskontrol. Her var det fx erfaringer med sæsonvariation i symptomniveauet, der afgjorde, om man valgte at tage en ekstra dosis medicin i nogle perioder og trappe ned i andre perioder.

For de interviewpersoner, der indgik i maraton-projektet, var målsætningen om at kunne gennemføre den daglige træning - og i sidste ende et maraton - et konkret mål, som var afgørende for, at de gik op i at være velbehandlede.

Udover mål som relaterede sig til niveauet for sygdomskontrol beskrev nogle af de interviewede astmapatienter også nogle ønsker til selve behandlingsstrategien. Den interviewperson, som var i behandling efter andet princip end SMART, beskrev fx, hvordan hun ikke brød sig om tanken om at lide af en kronisk sygdom. Hun var primært interesseret i at forholde sig så lidt som muligt til sygdommen i hverdagen, og derfor var et mål for den medicinske behandling at holde symptomniveauet konstant nede. Hun var udstyret med en  $\beta_2$ -agonist som supplement til den forebyggende behandling, men havde ikke haft brug for den længe, hvilket hun beskrev som meget betydningsfuldt for hendes tilfredshed med den nuværende behandling. For det andet beskrev hun, hvordan hendes erfaring med sygdommens sæsonvariationer var medvirkende til, at hun på interviewtidspunktet overvejede at øge mængden af den forebyggende behandling, så hun i vinterperioden slap for forværring og dermed at forholde sig til sin sygdom.

På lignende måde formulerede en interviewperson behandlet efter SMART-princippet en målsætning, som ikke var relateret til særlige helbredsmaal, men til ønsket om at minimere indtaget af medicin. SMART-princippet åbnede mulighed for at minimere medicinindtaget i perioder, hvor hun havde det godt, og justere op i perioder, hvor hun havde flere symptomer. Denne interviewperson justerede sin medicindosis på daglig basis, og var i modsætning til patienten ovenfor meget optaget af og interesseret i at lytte til kroppens signaler.

På baggrund af disse to patienters udsagn er det ikke muligt at afgøre, om SMART-princippet er velegnet til patienter, der ønsker at deltage meget aktivt i egen behandling, eller om et princip, der søger at opnå total kontrol svarende til GOAL-studiet, er velegnet til patienter, der af den ene eller den

anden grund ikke ønsker at forholde sig til sygdommen i nævneværdig grad. Omvendt tyder disse konkrete patienters udsagn på, at der i disse tilfælde er fundet et match mellem behandlingen og patientens ønsker og forventninger hertil. Således peger ovenstående på, at forskellige målsætninger hos forskellige patienter er medvirkende til patientens tilfredshed med behandlingen og til graden af compliance. For patienter med målsætninger om bestemte niveauer for helbred bliver behandlingens effekt et pejlemærke, for andre er det afgørende om selve princippet kan tilgodese ønsker som fx et begrænset medicinforbrug eller et konstant niveau for sygdomskontrol. Det kan anses for at være en vigtig del af samarbejdet mellem læge og patient at finde frem til et princip der matcher både patientens sygdomsniveau og ønsker og mål for behandlingen, og en medvirkende faktor for patienternes positive vurdering af behandlingsprincippet i denne undersøgelse.

### 5.5.2 Viden om astma og astmabehandling

Flere studier har vist, at mange astmapatienter har en fejlagtig forståelse af sygdommens karakter og behandling, hvilket kan få konsekvenser for, om og hvordan patienten håndterer den medicinske behandling. I interviewene foretaget i forbindelse med nærværende undersøgelse fremgik det ligeledes, hvordan patientens vidensniveau om astma og astmabehandling var en vigtig faktor i forbindelse med vedligeholdelse af behandlingen på flere måder.

#### Viden som afgørende for den praktiske håndtering af behandlingen

Viden om den medicinske behandling har for det første en praktisk funktion, idet misforståelser eller manglende viden om medicinen og indtagelsen kan få betydning for patientens adfærd i relation til behandling. Alle interviewpersoner var som tidligere nævnt vidende om, at astma er en kronisk sygdom, men dette havde imidlertid ikke altid været tilfældet.

*Men så var jeg ved læge på et tidspunkt fordi jeg hostede lidt om sommeren, og så sagde han, at jeg havde symptomer på astma, og så fik jeg forebyggende medicin. (...) Men så misforstod jeg ham, for det første fordi jeg ikke var så gammel, så skulle jeg tage det her medicin der, og så troede jeg, at når jeg var færdig med at tage det, så var det det. Det var jo heller ikke noget med, at jeg fik til flere gange eller noget.*

Mand SMART

Denne interviewperson har altså i den beskrevne situation hverken forstået sygdommens kroniske karakter, eller at medicinen ikke skal betragtes som en kur, men skal tages permanent og dermed fornyes. I det perspektiv er det ikke mærkeligt, at denne person i en årrække ikke har taget medicin for sin sygdom.

En anden beskrev, hvordan lægens forklaring af hhv. forebyggende behandling og anfaldsmedicinen funktion havde været mangelfuld og tidligere ført til forvirring med hensyn til, hvornår enkelte delelementer i astmabehandlingen skulle benyttes. I den forbindelse blev SMART fremhævet som et mindre forvirrende princip: *"Symbicort'en, den skal jeg jo bruge hele tiden".*

#### Sygdomsforståelse som motivation for compliance

Viden er, udover at skabe klarhed omkring hvordan man helt praktisk skal forholde sig til den udleverede medicin, også et spørgsmål om at opnå en dybere forståelse af selve sygdommen og den effekt, medicinen har på sygdommen. En forståelse som af flere interviewpersoner blev beskrevet som et incitament for at begynde eller fortsætte med behandlingen.

*(I: Så du var simpelthen ikke klar over, at du kunne forbedre din lungefunktion?) Nej, at jeg kunne forbedre den, altså det har jeg ikke været klar over. Altså, det er, det jeg før*

*var blevet forklaret med at forebygge, det var, at nå men så kunne jeg undgå, at jeg i højsæsonen kunne få de her udfald med anfald osv. Jeg har ikke været klar over, at jeg rent faktisk kunne forbedre den. Det er der aldrig nogen, der har fortalt mig.*

*Mand SMART*

Interviewpersonen bag dette citat beskrev desuden, hvordan han tidligere ikke havde opfattet det at have en forringet lungekapacitet som incitament nok i sig selv til at tage forebyggende behandling. Han troede dengang, at den forringede lungekapacitet var uforanderlig, og derfor havde målet med behandling været eliminering af de daglige symptomer ved hjælp af anfaldsmedicin. Den forebyggende behandling var langsomt gledet ud af hans bevidsthed, indtil ny information om, at det var muligt at forbedre lungefunktionen, havde ført til et nyt behandlingsmål, som tilførte den forebyggende behandling mere mening.

Information om den potentielle effekt ved behandlingen havde for ovenstående interviewperson været et incitament til at begynde behandlingen (SMART). En anden interviewperson beskrev, hvordan egne erfaringer med SMART havde udgjort et incitament for at fortsætte med forebyggende behandling.

*Jeg har et større vidensniveau nu. (I: Har det indflydelse på, hvordan du tager din medicin?) Ja, hvor stringent jeg er med det. Jeg ved jo også, hvordan det påvirker mig, hvis jeg ikke tager min medicin. Jeg ved, hvor lang tid det tager at bygge op, hvis man undlader at tage sin medicin i et stykke tid, og hvor sårbar det gør en. Så helt sikkert, jeg har stor respekt for, at man skal tage sin medicin nu.*

*Mand SMART*

Denne interviewperson havde oplevet forskellen fra kun at bruge anfaldsmedicin til også at bruge forebyggende behandling i forbindelse med SMART, og brugte denne erfaring som et argument for vigtigheden af at fortsætte den nuværende behandling.

### **Viden som en måde selv at få indflydelse på sygdom og behandling**

For flere af de interviewede astmapatienter var det vigtigt selv at have en eller anden form for styring med deres sygdom og behandling i modsætning til at overlade alle beslutninger til lægen. I den forbindelse havde viden om astma og astmabehandling den funktion, at selvom det var lægen, der ordinerede en konkret behandling, så kendte patienterne behandlingens funktion og dermed hvorfor og hvornår de skulle tage deres medicin. Ingen viden kunne derimod give følelsen af manglende egenkontrol, at man blindt fulgte lægens anvisninger og i værste fald, at interviewpersonerne anså behandlingen for at være meningsløs. En grundig forklaring kunne altså tilfredsstille de patienter, som havde et behov for selv at have indflydelse på deres behandling, og kunne også have den funktion, at det tilførte en bestemt behandlingsstrategi mening og eliminerede noget af den usikkerhed, der er relateret til hvor, hvornår og hvilken medicin der bør indtages. Dermed kan viden være medvirkende til at give patienten kompetencer til reelt at være en aktiv medspiller i behandlingen.

At alle patienter værdsætter viden om, hvordan man som individ skal handle i forhold til at bevare eller opnå sundhed, og benytter det som grundlag for at deltage aktivt i behandlingen er nok ikke sandsynligt. I en litteraturgennemgang af eksisterende viden om risikokommunikation i relation til forebyggelse og sundhedsfremme fremhæves det blandt andet, at den værdi individer tillægger sundhed, det overskud individet har til aktivt at inddrage sundhedsbudskaber i sine beslutninger og patienternes forudgående vidensniveau har betydning for, om og hvordan de anvender sundhedsbudskaber (55). Informantgrundlaget er som tidligere nævnt relativt lille og selekteret i denne undersøgelse, og

andre patienter vil muligvis anvende og værdsætte information om astma og astmabehandling anderledes.

En af interviewpersonerne i denne undersøgelse beskrev desuden, hvordan hun skelnede mellem oplysninger, hun gerne ville have og kunne bruge i håndteringen af medicinen, og oplysninger, som hun helst var fri for. Hun var primært interesseret i, hvordan hun praktisk skulle forholde sig til behandlingen, og hvilken funktion den havde, men hun var ikke interesseret i mere detaljerede oplysninger om indholdsstoffer og mulige bivirkninger heraf. Hun var helst fri for de bekymringer, som viden om eventuelle bivirkninger kunne medføre, og havde valgt at stole på lægens vurdering af, at Symbicort var bedst for hende. Denne interviewperson havde haft astma siden barndommen og havde en fornemmelse af, at hun efter mange år som astmapatient vidste, hvad der var værd at vide om astma og astmabehandling. Herudover var hun meget optaget af en bredere tilgang til behandling end den medicinske, og afprøvede forskellige alternative strategier. Hun ønskede altså ikke at fralægge sig ansvaret for behandlingen, men var blevet selektiv i forhold til, hvilken viden hun havde brug for, for at føle sig rustet til at varetage behandlingen. Hun skelnede med andre ord mellem de elementer af behandlingen, som hun mente lægen havde et ansvar for, og de elementer som hun selv havde ansvar for. Dette illustrerer ikke bare, hvordan patienter kan værdsætte og bruge informationer forskelligt. Det peger også på et skisma mellem, at viden på den ene side kan ruste patienten til en bestemt adfærd, og tilføre den pågældende adfærd mening, og på den anden side kan medføre bekymringer hos patienten, som i sidste ende kan få betydning for compliance.

Sammenfattende tyder denne og andre undersøgelser på, at viden om astma og astmabehandling er betydningsfuldt for compliance i den forstand, at det kan give patienter nogle redskaber til praktisk at varetage behandlingen, tilfredsstille et eventuelt behov hos patienten om indflydelse på egen sygdom, medvirke til at forandre patienters behandlingsmål og få forebyggende behandling til at fremstå som meningsfuld. Afhængigt af den enkelte patient fremstår nogle typer af viden som mere relevante, brugbare eller meningsfulde end andre, men samlet set har vidensniveauet blandt astmapatienterne i denne undersøgelse haft stor indflydelse på, hvordan de vurderede tidligere og nuværende behandlinger, og dermed også på compliance.

### *5.5.3 Kilder til information om astma og astmabehandling*

SMART-princippets succesfulde implementering blandt de interviewede skal bl.a. ses i lyset af, at en ny læge for interviewpersonerne havde markeret et skift ikke bare i forhold til behandlingsstrategi, men også i forhold til niveauet for formidling af viden fra læge til patient. Alle interviewpersoner fortalte om episoder, hvor de havde oplevet, at en ordineret behandling ikke var blevet fulgt op af en ordentlig og systematisk forklaring på formålet med behandlingen. Dette havde efter flere af interviewpersonernes oplevelse haft konsekvenser for compliance, som beskrevet ovenfor.

Lægen var imidlertid ikke eneste kilde til viden. Indlægssedler, Internettet, fjernsynet og Astma- og allergiforbundets vejledninger udgjorde også kilder til viden om astma og astmabehandling, som blev benyttet, hvis patienterne manglede oplysninger. På denne måde havde en af interviewpersonerne tidligere fundet frem til en ny form for behandling, som hun selv havde fremlagt for sin læge, da hun ikke mente, at den daværende behandling virkede godt nok.

Viden opstod også på baggrund af erfaringer med behandlingens effekt på egen krop. På kort sigt ved eksempelvis at genkende situationer, hvor der var behov for en ekstra dosis medicin, eller på langt sigt ved at have mærket på egen krop hvordan behandlingen virkede, og hvordan kroppen reagerede, hvis behandlingen bevidst eller ubevidst blev undladt i en periode. Der er i begge tilfælde tale om en kropslig erfaring, som ikke handlede om, hvordan behandlingen burde virke, men om hvordan den rent faktisk virkede på den enkelte patient.

Den enkelte patients viden om behandlingens effekt, som opstod på baggrund af patientens egne fornemmelser, kunne fremstå som diffus og noget *"man bare kan mærke"*. Det kunne for det første



være svært at vurdere, om det fx var indbildning, ændrede vejrforhold eller underbehandling, der lå bag fornemmelser for forandringer i sygdommen, og for det andet at vurdere niveauet for sygdomskontrol. I modsætning hertil blev løbende målinger af lungefunktion og sammenligning med tidligere målinger eller normalværdier en mere håndgribelig metode til at konkretisere og synliggøre, hvordan behandlingen virkede på den konkrete patient. En viden som blev beskrevet som meget motiverende for at fortsætte i behandling.

*Nu kan jeg så se med det her, hvor man har fået nogle målinger og alt det der, at det skulle man nok have gjort noget ved noget før, ikke. (I: Altså, at have gået til løbende kontrol eller hvad?) Ikke så meget det med den løbende kontrol, men det her med, at du ligger på 80 % af, hvad en normal mand i din alder ville kunne. Det er alt for lidt, så det er vigtigt, at du tager din forebyggende medicin. Altså, det var der ikke nogen, der sagde til mig vel.*

*Mand SMART*

For lægen er målinger af patientens lungefunktion et diagnostisk værktøj og en mulighed for at følge og justere behandlingen, men for denne patient handlede disse målinger også om at blive placeret i forhold til en normalværdi og se, hvor langt han var fra idealet. Desuden er dette et eksempel på, hvordan lægen for flere af interviewpersonerne interviewpersoner havde en vigtig funktion som medvirkende til, at patienten blev klogere på sin egen sygdom og ikke mindst behandlingens effekt på sygdommen ved løbende at anskueliggøre patientens sygdomsniveau.

At interviewpersonerne i denne undersøgelse har gjort brug af en lang række informationskilder lige fra Internet til indlægssedler skal sandsynligvis ses i sammenhæng med disse patienters særlige karakteristika, som aktive og målrettede astmapatienter.

#### *5.5.4 Samarbejdet mellem læge og patient*

Ovenstående peger på, at lægen har en vigtig rolle at spille som den faglige ekspert, der kan formidle viden, anskueliggøre niveauet for sygdomskontrol og guide patienten i forhold til den praktiske udførelse. Flere faktorer synes imidlertid at være i spil i forhold til at fastholde patienten i behandlingen, herunder det engagement og den interesse lægen møder patienten med.

*Og dem på [hospital], de er jo næsten Gud. De ved så meget, og de vil så gerne. De bekymrer sig jo om dig et eller andet sted. Det er jo nok det jeg i virkeligheden også har sagt, der er sgu ikke nogen. Jeg kommer her og synes der er et eller andet galt, men der er sgu ikke nogen, der tager det alvorligt. Du bliver sådan lidt desperat engang imellem, og så opgiver du. Jeg tror det er rigtig nemt at opgive.*

*Kvinde SMART*

For denne interviewperson havde oplevelsen af op til flere praktiserende lægers manglende engagement været medvirkende til, at hun først sent var kommet i behandling for astma, og først i forbindelse med kontakten til en speciallæge og læger tilknyttet maraton-projektet havde haft oplevelsen af, at blive mødt med interesse. En anden interviewperson, som også var tilknyttet maratonprojektet, beskrev ligeledes, hvordan oplevelsen af manglende engagement og interesse havde præget hans forløb som astmapatient og i perioder ført til, at han ikke selv havde opsøgt sundhedsvæsenet med henblik på behandling.

*Det er jo svært selv at finde en anledning til at tage det op. Hvis jeg selv skulle kæmpe for det hos min læge, at han skulle finde ud af noget mere med astma, så kunne det bli-*

*ve en lang og hård kamp. På den måde var det meget belejligt med det her astmamara-  
tonprojekt. Både fordi det var interessant for mig at løbe et maraton, og de målinger de  
kunne tilbyde. Så var det interessant, at man på samme tid kunne tjekke op på sin astma  
med nogle læger, som man ved er engagerede og dygtige.*

*Mand SMART*

Begge interviewpersoner beskriver desuden, hvordan mødet med en læge, der giver sig tid til at forklare behandlingsprincipperne, lytte til patientens behov og løbende følge op på behandlingen, har været en milepæl, som sætter tidligere lægers adfærd i perspektiv. Den afgørende forskel er oplevelsen af et samarbejde og en fælles indsats i behandlingen. Tillid til lægens ord er for nogle af de interviewede naturlig, men beskrives af andre som afhængig af bl.a. specialiseringsgraden.

*Det er specialisterne jeg stoler allermest på, for de har jo arbejdet med det. Det er dem som er svære at få fat på. Dem stoler jeg 100 % på. Men ved den praktiserende læge, der kan jeg godt have mine tvivl engang imellem.*

*Mand SMART*

Der er også hos andre af interviewpersonerne en mistillid til de praktiserende læger. En mistillid som bl.a. er opstået i kølvandet på mange års frustration over læger, som ikke giver sig tid og ikke tager patienternes symptomer alvorligt. På den baggrund oplever de en markant forskel i mødet med speciallæger enten på ambulatorier eller i speciallægepraksis. Speciallæger opleves som kompetente fagpersoner, idet de hurtigt genkender symptomerne på astma, kender den nyeste udvikling på det medicinske område og opleves som mindre famlende end praktiserende læger. At ramme rigtigt med den medicinske behandling er som sådan ikke et kriterium, som de interviewede astmapatienter vurderede lægens kompetencer efter, det var nærmere et spørgsmål om, hvorvidt lægen forsøgte at gå nye veje, hvis en behandlingsstrategi ikke virkede, og altså ikke bare accepterede patientens sygdomsniveau.

En dynamisk tilgang til behandlingen beskrives også som værdifuldt i relation til patienternes oplevelse af, at behandlingen blev skræddersyet til netop dem og deres aktuelle sygdomsbillede.

*Vi bliver jo jævnligt undersøgt. Så skriver [lægen], nu skal I ind igen til en test. Det der med, at de giver dig ikke bare medicinen, og så lever du med den i fem år, og skal i virkeligheden ned eller op eller et eller andet. Du bliver tjekket hele tiden. Jeg har været til tre tjek, måske fire fra starten af, men de holder øje med dig. Så sker der ikke bare noget, og så er det det. Også at der bliver tjekket op – er det måske blevet værre? (...) Jeg kan godt lide det der med, at der bliver holdt øje med dig. At du ikke bare får noget, og så skal du leve med det i tyve år. Det er ikke i orden, for du kan ændre dig. Han sagde til mig på et tidspunkt, at det kan godt være, at du slipper for den medicin, for det var bare lige det du skulle have, og så er det det, men det ser vi på hen ad vejen. Og det synes jeg sgu er i orden.*

*SMART kvinde*

Hos denne interviewperson er der altså en forståelse af astma som en dynamisk sygdom og dermed også en forventning til, at behandlingen skal være dynamisk forstået på den måde, at behandlingen skal tilpasses de forandringer, der er i sygdommen over tid. Standardløsninger uden løbende opfølgning fremstår som et meget lidt attraktivt tilbud.

Patientens tillid til lægen og lægens engagement, vedholdenhed og opfølgning på patientens beskrivelser af symptomer fremstår som nogle af de faktorer, der er medvirkende til, at patienterne i denne undersøgelse fortsætter deres behandling og opretholder en kontakt til sundhedsvæsenet. Desuden fremstår en aktiv respons fra lægens side på patientens beskrivelse af symptomer som med-

virkende til patientens tilfredshed med behandlingen. Det er i tidligere kapitler diskuteret, hvordan tilpasning af behandlingsstrategien til patientens daglige rutiner og til patientens ønsker til behandlingen er væsentlig i forhold til at fastholde patienten i behandlingen. Samlet peger dette på vigtigheden af et samarbejde mellem patienten og dennes kendskab til egen sygdom og til håndtering af behandlingen i hverdagen, og at lægens faglige viden sandsynligvis er betydningsfuld i det puslespil det er, at finde en behandlingsform, som både er tilpasset patientens kliniske behov og patientens hverdag, ønsker og kompetencer.

### 5.5.5 Prisen

Prisen på et kombinationspræparat beskrives af flere af interviewpersonerne som et dyrt alternativ til tidligere behandlingsformer. En interviewperson beskrev, hvordan hun tidligere havde udskudt indkøb af ny medicin i perioder, hvor økonomien var knap. Andre gav udtryk for, at det var ulogisk, at den forebyggende behandling var dyrere end den bronkieudvidende, fordi det i deres optik var årsag til, at nogle astmapatienter vælger den forebyggende behandling fra. Adspurgt direkte om prisen havde indflydelse på regelmæssig brug af Symbicort, svarede én interviewperson, at helbredet vægtede højere end noget andet.

*Men det er dyrt. Jeg ved godt, man får tilskud. Jeg gav nogen og 80 kr. for den til sidst, men nu starter mit tilskud forfra. Og nu har jeg Asmanex'en, der koster 500 kr. og Symbicort'en, der koster lidt over 600 kr. og pillerne, der koster 500, så det er altså lige noget, der skal lægges på bordet. Det er rigtig dyrt. Og det er det eneste. Hvis man skal sige noget negativt, så er det det. Men det er alt muligt anden medicin jo også. (I: Det er jo selvfølgelig også en afvejning ... hvor godt man vil have det, eller?) Lige præcis, og så må man jo sætte noget andet til side, hvis man... Man skal jo have sin medicin, og sådan er det jo bare. Men der er måske nogen, der vælger at sige, det har jeg ikke råd til, og det er ærgerligt. Jeg bliver nødt til det, også nu, hvor jeg skal løbe i det her projekt, men jeg er også interesseret i at have det godt. (I: Men hvad tror du, der sker efter. Vil du tænke mere økonomi?) Nej, ikke når det drejer sig om mit helbred. Det gør jeg ikke.*

*Kvinde SMART*

På samme måde svarede andre, at prisen på behandlingen ikke var et argument for i deres nuværende situation at undlade behandling så længe behandlingen virkede. Det er i tidligere afsnit beskrevet, hvordan symptomfrihed var en af de primære målsætninger for alle de interviewede i denne undersøgelse, og at pris tilsyneladende var en mere underordnet prioritet. Systematisk medicinering foregik altså som resultat af en afvejning (bevidst eller ubevidst) mellem flere ting, hvoraf pris og helbredsmaal var nogle af variablene i regnestykket. Det er vigtigt at holde sig for øje, at interviewpersonerne i denne undersøgelse tilsyneladende alle var i en økonomisk situation, hvor det kunne lade sig gøre at prioritere symptomfrihed højere end pris, og for dem var nedprioritering af helbredet til fordel for prisovervejelser reelt ikke en mulighed.

## 5.6 Sammenfatning og diskussion af patientanalysen

Denne MTV's patientdel er udarbejdet med udgangspunkt i en gennemgang af litteratur om astmapatienters behandlingsadfærd og interview med seks patienter – fem i behandling efter SMART-princippet og én i behandling efter et princip med samme målsætning som i GOAL-studiet, men med anden medicin. I det følgende vil ovenstående analyse af de interviewede astmapatienters vurdering af SMART-princippet og andre forhold med betydning for compliance blive opsummeret og diskuteret.

### *5.6.1 Interviewundersøgelsens begrænsninger*

Interviewpersoner i denne undersøgelse udgør som nævnt i analysens indledende afsnit en meget selekteret gruppe af astmapatienter karakteriseret ved bl.a. at være meget aktive i egen behandling, velinformede, en speciel aldersgruppe (25-45 år) og af forskellige årsager meget opsatte på at opnå velkontrolleret astma. Alene det, at de vælger at deltage i interview til denne undersøgelse, peger på et stort engagement og overskud.

At individer værdsætter et godt helbred, kender potentielle sundhedsrisici og anser sig selv som sårbare overfor disse sundhedsrisici anses for at være vigtige faktorer for sundhedsadfærd generelt og adfærd i relation til astmabehandling specifikt (38-40; 49). Det samme gælder faktorer såsom alder og økonomisk status (38; 46; 50-54; 56). Således udgør interviewpersonerne også en gruppe, hvor høj compliance er forventeligt. Omvendt har de interviewede ikke altid været aktive, velinformede, opsatte på sygdomskontrol og compliant med den medicinske behandling, og det har ved at spørge til tidligere behandlingsforløb været muligt at få et indblik i, hvilke faktorer der efter de interviewedes oplevelse nu og tidligere har haft betydning for behandlingsadfærd.

De gennemførte interview var struktureret efter de temaer som fremkom på baggrund af den initiale gennemgang af litteratur vedrørende astmapatienters varetagelse af egen behandling og undervejs af patienternes egne fortællinger om deres liv som astmapatienter. Interviewene gav på denne baggrund et meget varieret billede af, hvad der påvirker astmapatienters adfærd i relation til behandling, og gav desuden et indblik, der rækker udover de forhold, som blev identificeret i litteraturgennemgangen. Det er imidlertid sandsynligt, at patienterne i realiteten gør (eller har gjort) noget andet end det, de siger, at de gør (eller har gjort) – enten fordi de gerne vil fremstå som mere eller mindre compliant, eller fordi de rent faktisk ikke er bevidste om alle detaljer i deres adfærd, og derfor ikke kan udtrykke dem med ord. Desuden må interviewundersøgelsen betragtes som byggende på et sparsomt grundlag, idet kun seks patienter er blevet interviewet i ca. en time hver. De pointer i analysen, som alene bygger på patienternes udsagn, må derfor tages som udtryk for, hvordan nogle særligt aktive patienter oplever og vurderer et behandlingsforløb - og ikke som udtryk for alle astmapatienters vurdering.

### *5.6.2 Patienternes vurdering af SMART*

Tidligere undersøgelser såvel som behandlingsforløbene beskrevet af interviewpersoner i denne undersøgelse peger på, at man som astmapatient gør brug af flere handlemuligheder – medicinske som ikke-medicinske – i forhold til at håndtere et liv med astma. Set i det lys er det oplagt, at den medicinske behandling skal være relativt enkel at håndtere og tilbyde en lindring for at udgøre et brugbart alternativ.

De interviewedes vurdering af SMART-princippet er overvejende positive. Effekten opleves som god, der opleves ingen bivirkninger, og den er relativt nem at håndtere. Særligt oplevelsen af effekt fremhæves som medvirkende til højere compliance, da det beskrives som meningsløst at tage medicin, som ikke virker. Desuden er behandlingens effekt medvirkende til at udvikle nye mål for sygdomskontrol, da patienterne på egen krop oplever forskellen mellem underbehandlet og velbehandlet astma.

Effekten opleves dog som væsentlig anderledes med behandling efter SMART-princippet end den umiddelbare og markante virkning, som anfaldsmedicin ofte kan tilbyde i situationer, hvor astma normalt forværres. Det opleves, at forebyggende behandling og dermed SMART kræver længere tid før en effekt kan mærkes, og samtidig kommer oplevelsen af effekt også mere snigende, fx oplevelsen af at pollensæsonen pludselig er forbi, uden at man havde bemærket det undervejs, at små gøremål i dagligdagen udføres lettere end tidligere, eller at der opstår færre situationer, hvor der er behov for akut behandling. Der skal altså en vis tålmodighed til fra patientens side og opmærksomhed på de

små forbedringer, før erkendelsen af en effekt opstår, og før formålet med at fortsætte behandlingen står helt klart.

Ovenstående er formodentligt ikke særligt for behandling med Symbicort og dermed også behandling efter SMART-princippet sammenlignet med andre typer af forebyggende behandling. Når Symbicort efter SMART-princippet også benyttes som erstatning for anfaldsmedicin, stiller det imidlertid krav til patienten om at være på forkant med de situationer, hvor pludselige forandringer udløst fx af fysisk aktivitet kan finde sted, og at tage en ekstra dosis inden eller i opløbet. Dette relaterer sig naturligvis primært til situationer, hvor patienten ønsker at undgå forværringer, fx fordi de skal lave en fysisk krævende præstation. I denne proces skal patienten desuden lære at stole på den forebyggende effekt frem for den akut lindrende og fralægge sig vanen med kun at anvende medicin ved et akut behov.

I forhold til om SMART-princippet udgør et lettere håndterbart princip for patienterne sammenlignet med tidligere behandlingsprincipper, peger interviewene i denne undersøgelse på, at en permanent behandlingskrævende sygdom er besværlig uanset produkt og strategi. Det, der er væsentligt, er, om behandlingen kan inkorporeres som et fast element i andre faste rutiner i hverdagen. På den måde bliver patienten dagligt mindet om at tage sin medicin, og medicineringen bliver en rutinepræget aktivitet på linie med tandbørstning, brug af kontaktlinser el. lign. Antallet af daglige doseringer synes imidlertid at være af en vis betydning for compliance, idet mange daglige doseringer er sværere at inkorporere i andre daglige rutiner end få. Interviewpersonerne i denne undersøgelse fremhæver med andre ord ikke kombinationen af de to typer medicin som et af SMART-princippets væsentligste forcer. I forhold til denne konklusion er det dog sandsynligt, at interviewpersonernes særlige karakteristika er betydningsfuldt i den forstand, at andre patienter muligvis finder det vanskeligt og af betydning at skulle håndtere astmabehandling bestående af adskilte præparater, og derfor vil opleve det som en force kun at have et præparat.

### *5.6.3 Betydningen af sundhedsvæsenets rammer for fastholdelse af patienter i behandling efter SMART*

At astmapatienter ofte har et overforbrug af anfaldsmedicin og underforbrug af forebyggende behandling er et velkendt problem i forhold til astmabehandling. Patienterne i denne undersøgelse nævner bl.a., hvordan den hurtigvirkende effekt ved anfaldsmedicinen er mere intuitivt forståelig og overskygger den forebyggende behandlings effekt, som ikke mærkes umiddelbart. Forebyggende behandling kan forekomme overflødig og gå i glemmebogen - særligt i perioder hvor patienten er asymptomatisk. SMART-princippet lanceres bl.a. som et princip, der ved at kombinere de to typer medicin kan medvirke til, at forebyggende behandling ikke nedprioriteres til fordel for anfaldsmedicin. Omvendt skal medicinen fortsat tages forebyggende, hvilket rejser spørgsmålet om, hvordan der bedst opnås god compliance med en behandlingsplan efter SMART-princippet.

I et Cochrane review af interventioner til forbedring af compliance i forbindelse med længerevarende behandling af kroniske sygdomme havde kun 26 af 58 interventioner en effekt. Karakteristisk for disse interventioner var, at de ofte var komplekse i den forstand, at hver enkelt bestod af en vifte af tiltag, såsom undervisning, selv-monitorering, terapi, forskellige metoder til påmindelser af patienterne og followup fra sundhedspersonalet. På grund af interventionernes kompleksitet og diversitet konkluderer review'ets forfattere, at det er problematisk at foretage generaliseringer i forhold til, hvad interventioner skal bestå af for effektivt at forbedre compliance (57).

I denne patientundersøgelse er den generelle tilfredshed med SMART-princippet og den høje compliance ifølge de interviewede patienters opfattelse også præget af mange forhold, såsom strategiens effektivitet, tilpasningen af strategien til patientens ønsker og behov, patientens vidensniveau og lægens indflydelse. Disse forhold kan ikke stå enkeltvis, men var indbyrdes afhængige. Lægens indsats fremstod dog som et forhold, der havde påvirket flere af de andre. For de interviewede patienter

var tilfredsheden med lægen blandt andet et spørgsmål om, at en effektiv medicinsk behandling blev fulgt op af en tilsyneladende aktiv og engageret indsats. Den nuværende læges indsats har bl.a. bestået af en aktiv respons på patientens beskrivelse af symptomer, løbende opfølgning og justering af behandlingen efter patientens ønsker og behov, formidling af formålet med behandlingen og anskueliggørelse af behovet for behandling og behandlingens faktiske effekt.

På samme måde påpeges det i et australsk interviewstudie, at den måde lægen handler på i mødet med en astmapatient kan være betydningsfuld for patientens adfærd i relation til behandlingen. I den pågældende undersøgelse tog man udgangspunkt i at kortlægge astmapatienters antagelser om sygdom, behandling og adfærd i relation hertil og inddelte patienterne i fire grupper: de anonyme, de isolerede, de suboptimale og de optimale, afhængig af forestillinger om medicinering og bestemte typer af medicin, forestillinger om lægens rolle i behandlingen og forholdet til lægen (se Tabel 5.2)(49).

*Tabel 5.2 Harris & Shearer's inddeling af astmapatienter afhængig af sygdomsforståelse og behandlingsadfærd (49)*

<p><b>De anonyme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tvivler på om symptomer skyldes astma</li> <li>- Begrænset opmærksomhed på sygdom</li> <li>- Uregelmæssigt brug af <math>\beta_2</math>-agonist</li> <li>- Har uregelmæssige symptomer og anser ikke sig selv for at være i risiko for astma</li> <li>- Ingen egentlige anfald, men begrænset funktionsniveau ved visse aktiviteter</li> <li>- Begrænset behov for information og uddannelse i sygdommen</li> <li>- Opsøger kun sundhedsvæsen når recepter skal fornyes</li> <li>- Behandling foregår udenfor det organiserede sundhedssystem</li> </ul>	<p><b>De isolerede</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regelmæssige symptomer</li> <li>- Større afhængighed af <math>\beta_2</math>-agonister</li> <li>- Har ændret livsstil, har natlige symptomer og gentagne anfald</li> <li>- Nødvendigt med kontakt til sundhedsvæsen</li> <li>- Anfald anses for at være "en del af livet", og sygdomsniveau som uforanderligt</li> <li>- Begrænset viden om astma</li> <li>- Passive i forhold til at opsøge information</li> <li>- Ignorerer sygdom, fx ved at afvise medicinske råd, undlade forebyggende behandling og afvise tilbud om information</li> <li>- Uregelmæssig kontakt til sundhedsvæsen, og opfattelse af manglende interesse fra sundhedsvæsen</li> <li>- Manglende forståelse af forskel mellem forebyggende og akut behandling</li> </ul>
<p><b>De suboptimale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Opfattelse af at sygdom er under kontrol (til sammenligning med tidligere langt værre situation)</li> <li>- Øget sygdomskontrol tilskrives samarbejde med ny læge, der fik dem til at genoverveje deres sygdomsforståelse</li> <li>- Viden om astma og risici begrænset til egne erfaringer med sygdommen</li> <li>- Compliance høj, men bruger fortsat <math>\beta_2</math>-agonist mere end anbefalet</li> <li>- Jævnlig kontroller hos læge</li> </ul>	<p><b>De optimale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stor tillid til at sygdom kan kontrolleres</li> <li>- Oplever kun begrænsninger ved hård fysisk aktivitet</li> <li>- Kender til de faktorer, der kan føre til forværring</li> <li>- Ved hvordan man justerer behandling, så symptomer undgås</li> <li>- Høj compliance</li> <li>- Tæt samarbejde med læge</li> <li>- Har revideret deres sygdomsopfattelse i kontakten med en ny læge</li> </ul>

Oversættelse foretaget af forfatteren

De fire undergrupper repræsenterede altså et sæt af antagelser om sygdom og behandling, og undersøgelsens hypotese var, at disse antagelser udgjorde baggrunden for den adfærd, som den enkelte udøvede i relation til astma (49). Det er med denne inddeling vanskeligt at afgøre, om det var sygdommens sværhedsgrad eller sygdomsforståelsen, der var afgørende for adfærd, og det er nok også tvivlsomt om alle astmapatienter kan placeres i en af de fire undergrupper. Det interessante ved denne undersøgelse er imidlertid, at patienter i gruppen af *suboptimale* og *optimale* på et tidspunkt havde foretaget et skift fra en af de øvrige undergrupper i forbindelse med et lægeskift, hvor patienternes

ofte lave forventninger til sygdomskontrol blev udfordret, bl.a. ved at den pågældende læge insisterede på ændring af behandlingsstrategier, som ikke virkede og gav patienten klare råd og opgaver i relation til behandlingen (49).

Denne MTV peger også på, at astmapatienters samspil med sundhedsvæsenets aktører sandsynligvis er vigtigt i relation til fastholdelse i behandlingen. Samtidig gives der et fingerpeg om nogle af de elementer, som ud fra et patientperspektiv kvalificerer dette samspil, herunder:

- ◆ At patienten oplever at blive taget alvorligt af lægen, og at lægen reagerer på patientens beskrivelser af symptomer.
- ◆ At lægen er lydhør overfor patientens ønsker i forhold til selve behandlingsstrategien.
- ◆ At lægen holder øje med behandlingen og løbende tilpasser behandlingen til sygdommens variationer over tid (i modsætning til behandling, der opleves som "standard-behandling").
- ◆ At lægen fastholder, at symptomfrihed er muligt og finder behandlingsalternativer, hvis nuværende behandling ikke virker.
- ◆ At patienten rustes til at varetage egen behandling, fx ved praktiske råd om varetagelse af behandling i dagligdagen og/eller ved information om astma og behandlingens funktion.
- ◆ At lægen anskueliggør behovet for behandling og behandlingens effekt, fx ved peakflow målinger og sammenligning med normalværdier.

Ovenstående punkter repræsenterer mulige ønsker til behandlingsforløbet set fra patienternes synspunkt. Disse ønsker adskiller sig ikke væsentligt fra de anbefalinger for behandling af astma som fremgår af GINA retningslinierne. Her indgår seks hovedpunkter som både relaterer sig til lægens og patientens adfærd i relation til sygdommen (5):

- ◆ Udvikling af et partnerskab mellem sundhedspersonale, patient og pårørende ved at uddanne patienter og pårørende i varetagelse af astmabehandling.
- ◆ Vurdering og monitorering sygdommens sværhedsgrad ved måling af symptomer og af lungefunktion.
- ◆ Undgåelse af eksponering for risikofaktorer.
- ◆ Etablering af individuelle langsigtede behandlingsplaner for børn og voksne.
- ◆ Etablering af individuelle planer for varetagelse af astmaanfald.
- ◆ Tilbud om regelmæssig opfølgning.

I forhold til undervisning af patienter anbefales det desuden, at lægen gør brug af en lang række af pædagogiske værktøjer, skriftligt materiale såvel som demonstrationer, og afsætter tid til løbende uddannelse af patienten i varetagelse af astma. Samtidig fremhæves det, at mulighed for at patienten kan give udtryk for bekymringer og/eller forventninger til behandlingen, er medvirkende til forbedret compliance (5). De behov, som patienterne i denne undersøgelse giver udtryk for i relation til samspillet mellem læge og patient i astmabehandlingen, synes således ikke specifikt relateret til SMART-princippet, og det understreger, at tilbuddet til patienter om at benytte SMART ikke kan stå alene. Denne undersøgelse peger altså på, at en potentielt lettere håndterbar strategi også skal følges op af tiltag svarende til GINA-retningslinierne.

Både danske og internationale studier peger på, at astmapatienters kontakt til sundhedsvæsenet ofte er mangelfuld, og at mange patienter enten ikke er klar over, at de har astma eller ikke benytter sundhedsvæsenet i relation til at diskutere og justere deres behandling i forbindelse med forværring af symptomer (43; 48). Et dansk studie peger desuden på, at der er stor forskel i den behandling, som astmapatienter tilbydes på henholdsvis specialambulatorier og hos praktiserende læger (47). Af en reviewartikel om årsager til underbehandlet astma fremgår det, at læger, der undervurder patienternes sygdom, undlader at gennemføre regelmæssige kontroller eller undlader at udarbejde individuelle handleplaner, som foreslået i GINA-retningslinierne, er et stort problem i behandlingen af astma (45). I denne undersøgelse gav de interviewede astmapatienter udtryk for en mistillid til praktiserende

læger i forhold til astmabehandling. Dårlige oplevelser med praktiserende læger i tidligere behandlingsforløb havde givet patienterne et indtryk af inkompetence blandt denne gruppe af læger.

Det er uden for dette studies rammer at kunne vurdere, hvor astmabehandling bedst varetages, men undersøgelsen peger på og understøtter andre studiers fund af, at lægen har en stor og vigtig rolle at spille, og at denne rolle tilsyneladende ikke altid udfyldes tilfredsstillende svarende til GINA-retningslinierne eller til patienternes forventninger. På baggrund af denne patientundersøgelse er det derfor vurderingen, at lægens adfærd har været af mindst lige så stor betydning for patienternes tilfredshed med SMART-princippet, som selve princippet. Derfor kan det være relevant at overveje, hvordan man kan sikre nogle rammer som understøtter en indsats svarende til GINA-retningslinierne.

På diabetesområdet arbejder man fx med indførelse af en aftale om en forløbsydelse, hvor der ydes et årshonorar til praktiserende læger, som skal dække en række delelementer i diabetesbehandling tilpasset den enkelte patient. Tanken er, at forløbsydelsen skal sikre en mere opsøgende rolle for den praktiserende læge, og sikre kvalitet i behandlingen svarende til gældende retningslinier på diabetesområdet. Det er desuden tanken, at ordningen med forløbsydelse på diabetesområdet skal fungere som forsøgsprojekt for udviklingen af kvaliteten i behandlingen af andre typer af kronisk syge i almen praksis (58). Sammen med grundige retningslinier for behandling af astma, uddannelse og opdatering af lægernes viden om astmabehandling kan et lignende tiltag på astmaområdet anses for at være en mulighed for at skabe rammer og muligheder for en bred og multifacetteret indsats, som sigter mod at tilbyde astmapatienter behandling af høj kvalitet, og mod at fastholde dem i behandling.

#### *5.6.4 SMART – er det et princip, der passer til alle patienter?*

Udover betydningen af et godt samspil mellem læge og patient peger denne undersøgelse af patienternes perspektiv på SMART-princippet på, at patienternes vurdering af behandlingsprincippet er formet af forudgående præferencer i forhold til behandlingen. Disse præferencer relaterer sig fx til niveauet for symptomfrihed, hvor meget behandlingen bør fylde i hverdagen og til medicinens pris. Fx accepterede nogle patienter behandlingsprincippets indflydelse på hverdagen, fordi de vægtede symptomfrihed højere, hvor andre accepterede behandlingsprincippets kompleksitet, fordi det gav dem mulighed for at styre og ikke mindst minimere indtaget af medicin.

Erfaringer med forskellige strategier – medicinske som ikke-medicinske – i forsøget på at leve med astma havde ligeledes indflydelse på, hvordan patienterne i denne undersøgelse havde modtaget SMART-princippet, og deres intentioner om fortsat behandling efter dette princip. Dårlige erfaringer med tidligere typer af forebyggende behandling eller gode erfaringer med anfallsmedicinens indflydelse på hverdagsaktiviteter havde for nogle interviewpersoner udgjort en barriere i forhold til at acceptere SMART. For en anden patient overskyggede gode erfaringer med alternative behandlingsformer SMART-princippet, hvilket prægede hendes ønsker til fremtidigt brug af medicinsk behandling.

Derudover gav astmapatienterne i denne undersøgelse udtryk for, hvordan sygdomsforståelsen havde været afgørende for, hvordan de modtog SMART. Et af problemerne i relation til astmabehandling er, når patienter holder op med at tage deres forebyggende medicin i perioder, hvor de har det godt, bl.a. på grund af manglende erkendelse af, at astma er en kronisk sygdom (41; 59). I denne undersøgelse beskrev interviewpersonerne, hvordan denne erkendelse havde været medvirkende til, at deres præferencer i forhold til behandling havde ændret sig fra ønsket om akut lindring til mere varig forbedring af deres lungefunktion.

Dertil kommer det forhold, at SMART-princippet i denne patientundersøgelse beskrives som et princip, der stiller krav til patienter om opmærksomhed på sygdommens små forandringer og i høj grad om selv at være medvirkende til at tilpasse behandlingen. SMART-princippet indebærer en fast daglig dosering og derudover dosering efter behov, men hvad afgør om der behov og kræver det særlige kompetencer hos patienten, at kunne foretage denne vurdering? I denne undersøgelse var alle de interviewede astmapatienter i behandling efter SMART-princippet tilsyneladende i stand til at tage



hånd om behandlingen svarende til princippet, men det er ikke muligt på denne baggrund at konkludere, om dette vil være gældende for alle astmapatienter, eller hvilke specifikke kompetencer, der er behov for.

Den tidligere omtalte australske undersøgelse peger på, at forskellige sygdoms- og risikoopfattelser er i spil blandt astmapatienter og kan medvirke til en bestemt behandlingsadfærd (49). Derfor er det ikke ligegyldigt for denne analyses resultater, at de interviewede astmapatienter minder mest om patienter i de grupper som benævnes *suboptimale* og *optimale*. Interviewpersonernes overvejende meget positive vurdering af SMART-princippet er sandsynligvis påvirket af disse specielle patientkarakteristika, og det er ikke muligt at sige noget om tilfredsheden med SMART-behandling blandt andre aldersgrupper, blandt patienter som ikke har samme sygdomsforståelse, samme høje mål for sygdomskontrol eller ikke har overskuddet eller kompetencerne til at forfølge dem. Omvendt peger denne undersøgelse på, at helt specifikke præferencer, nemlig ønsket om at forholde sig så lidt som muligt til sygdommen, sandsynligvis ikke er kompatible med SMART-princippet, hvorfor andre behandlingsstrategier bør overvejes.

Sammenfattende peger denne undersøgelse altså på, at astmapatienter går ind til et nyt behandlingsprincip med en bred vifte af forudgående præferencer, erfaringer og kompetencer, som kan påvirke vurderingen af behandlingsstrategien og i sidste ende compliance i både positiv og negativ retning. Blandt de interviewede astmapatienter var der tilsyneladende fundet et match mellem behandlingsstrategien og ovenstående forhold. Nogle af disse var relativt grundlæggende og uforanderlige, hvor andre blev modificeret undervejs, efterhånden som patienterne blev mere vidende om deres sygdom eller opnåede gode erfaringer med behandlingen undervejs i forløbet. Dette peger på, at det for lægen og patienten må betragtes som en proces at finde en behandlingsstrategi, der modsvarer patientens sygdomsniveau, og som tager hensyn til patientens egne præferencer, erfaringer og kompetencer og udviklingen heri over tid.



## 6. Sammenfatning af de tre delanalyser

I det følgende søges konklusioner fra de tre delanalyser sammenfattet og diskuteret. Kapitlet indledes med en diskussion af de tre analysers resultater, hvorefter undersøgelsens samlede begrænsninger diskuteres med henblik på at udpege områder, hvor yderligere udredning er relevant.

### 6.1 Kombinationsbehandling – et godt og effektivt behandlingsalternativ

Gennemgangen af de kliniske studier af SMART og GOAL tyder på, at principperne sandsynligvis kan bedre astmakontrollen hos patienter, der ikke kan opnå tilfredsstillende astmakontrol alene med behandling af inhalationssteroid. I alle studierne af SMART-princippet påvirkes symptomniveauet, antallet af kontakter til sundhedsvæsenet og behovet for inhalationssteroid såvel som anfaldsmedicin sammenlignet med konventionel behandling i positiv retning. GOAL-studiet påviser, at god astmakontrol svarende til internationale retningslinier for forebyggelse og behandling af astma kan opnås hos en relativt stor andel patienter. Dermed peger studierne på, at de to behandlingsprincipper med stor sandsynlighed kan indgå som et ud af flere terapeutiske valg ved tilpasning af behandlingen til den enkelte astmapatient.

Sammenfaldende med det billede, der tegner sig i de kliniske studier af de to behandlingsprincippers effekt, blev der i interviewene med de fem astmapatienter behandlet efter SMART-princippet givet udtryk for stor tilfredshed, bl.a. på grund af oplevelsen af forbedret sygdomskontrol. Ingen af de patienter, som blev interviewet til patientanalysen, var i behandling efter GOAL-princippet, og konklusioner om patienters tilfredshed med dette princip kan derfor ikke drages.

Patientanalysen peger imidlertid også på, at tilfredsheden med SMART-princippet ikke alene handler om, at det er et let håndterbart og effektivt produkt, men også om lægens adfærd (fx i forhold til at præsentere produktet og følge op på behandlingen) og om patientens præferencer i forhold til behandlingsmål, pris, bivirkninger og behandlingsprincippernes karakteristika. Der er med andre ord et potentiale i ikke bare at tilbyde den rette og mest effektive medicin, men også i at motivere patienten og påvirke patientens præferencer, hvis behandlingsprincippet rent faktisk skal efterleves af patienten. At patienten rent praktisk også er i stand til at gennemføre behandlingen, er naturligvis også væsentligt, og her spiller lægen en stor rolle som formidler af viden og vejleder i behandlingsprocessen. Medicinsk behandling er naturligvis ikke effektiv, hvis den ikke tages eller tages forkert, og derfor kan et medicinsk produkt ikke betragtes adskilt fra alle de øvrige faktorer, som er medvirkende til at betinge patienters tilfredshed med behandling.

De patienter, som medvirkede i analysen af patientperspektivet, udgør en relativt selekteret gruppe af astmapatienter. Den tilfredshed med SMART-princippet, som disse patienter gav udtryk for, er dermed ikke givet blandt alle astmapatienter, og der skal sandsynligvis et større arbejde til fra lægens side, før mindre motiverede og engagerede patienter oplever samme tilfredshed som patienterne i denne undersøgelse. Der er med andre ord behov for nogle rammer, der kan understøtte især den forebyggende del af behandlingen. Det er tidligere beskrevet, hvordan internationale retningslinier ikke bare for astmabehandling, men også for andre kroniske sygdomme såsom diabetes, anbefaler løbende opfølgning, individuelt tilpassede undervisningsplaner og behandlingsmål for behandling udover en bestemt farmakologisk behandling. Dette studie bekræfter vigtigheden heraf, uanset om behandlingsprincipperne simplificeres og bliver mere effektive.

## 6.2 Større omkostninger til medicin, men fortsat uklarhed om omkostningseffektiviteten

Den økonomiske beregning af medicinomkostninger viser, at behandling efter SMART-princippet er et væsentligt dyrere alternativ end medicinsk behandling efter konventionelle behandlingsprincipper (bestående af behandling, hvor forebyggende medicin og anfaldsmedicin doseres separat). Der kan forventes meromkostninger i medicinomkostningerne, når patienter behandles efter SMART-princippet sammenlignet med konventionel behandling. Når astmapatienter i 12-80-års alderen behandles efter SMART-princippet kan der således forventes årlige meromkostninger pr. person i størrelsesordenen 1.200 - 2.900 kr. sammenlignet med de gennemsnitlige årlige omkostninger for patienter som behandles svarende til kontrolgrupperne i tre af de klinisk kontrollerede og randomiserede studier. De gennemsnitlige årlige omkostninger beløber sig til ca. 4.800 - 5.300 kr. ved astmamedicin taget efter SMART-princippet, mens de gennemsnitlige årlige omkostninger i kontrolgrupperne beløber sig til 1.800 - 3.700 kr.

Såvel de samlede gennemsnitlige årlige astmamedicinomkostninger pr. person som differensomkostningerne er følsomme over for ændringer i enhedspriserne. Især har det betydning, hvilket produkt der anvendes af budesonid/formoterol 160/4,5 µg, idet der kan være en faktor 2,0 i forskel på prisen pr. enhed mellem det dyreste og det billigste lægemiddelprodukt. Nærværende beregninger af medicinomkostningerne er et udtryk for det gennemsnitlige årlige omkostningsniveau for behandling af astmapatienter i fire randomiserede studier, mens det er usikkert hvorledes omkostningerne vil være ved en eventuel generel implementering af SMART-princippet i Danmark, da det gennemsnitlige medicinforbrug er baseret på multinationale studier. Det er ligeledes usikkert, om de beregnede omkostningsforskelle vil kunne forventes genfundet ved behandling af astmapatienter i almen praksis i Danmark.

Eftersom det ikke har været muligt at foretage økonomiske beregninger udover medicinomkostninger, er det ikke muligt at afgøre, om der samfundsøkonomisk kan være fordele forbundet med SMART-princippet under danske forhold. Af økonomiske beregninger foretaget på baggrund af GOAL-studiet fremgår det, at opnåelse af totalkontrol med kombinationsbehandling er dyrere end behandling med inhalationssteroid alene. Forfatterne af studiet fremhæver, at omkostningseffektratioerne er acceptable i forhold til andre godkendte interventioner i det engelske sundhedsvæsen. Hertil skal bemærkes, at det ikke fremgår, hvorledes de kvalitetsjusterede vundne leveår er beregnet. I et andet cost-effectiveness studie sandsynliggøres det, at behandling med SMART er mere omkostningseffektivt end behandling med salmeterol/fluticason givet efter vanlige kliniske retningslinier, dog med det forbehold, at der ikke kan påvises signifikante forskelle for alle inkluderede lande, og at studiedesignet kan have medført et større antal henvendelser til sundhedsvæsenet i salmeterol/fluticason gruppen.

## 6.3 Undersøgelsens begrænsninger og behovet for yderligere udredning

Denne MTV består af tre dele, hver med sit formål. Rapportens første del, som gennemgår den kliniske evidens for behandlingseffekten ved SMART, GOAL og konventionel behandling, tager udgangspunkt i klinisk kontrollerede studier af hhv. SMART og GOAL sammenlignet med forskellige andre typer af behandling. I disse studier indgår ikke bare forskellige patientgrupper, men også forskellige behandlingsarme og effektmål, hvilket vanskeliggør en sammenligning af studierne indbyrdes og dermed også sammenligningen af SMART og GOAL.

Kun et studie behandler GOAL-princippet med det formål at undersøge, om sygdomskontrol svarende til GINA-retningslinierne kan opnås. Her doseres kombinationsbehandlingen op til sygdomskontrol er opnået, og der nedtrappes ikke som det ellers er anbefalet i de gældende retningslinier. Det kan derfor diskuteres, om selve princippet anvendt i dette studie overhovedet bør anvendes som behandlingsprincip i daglig klinisk praksis, om end kombinationsbehandlingen viste overbevisende effekt sammenlignet med behandling med inhalationssteroid alene.

Gennemgangen af SMART-studierne rejste spørgsmål om, hvorvidt den bedre effekt observeret i alle studier af SMART sammenlignet med forskellige sammenligningsgrupper kunne tilskrives inhalationssteroid eller LABA-komponenten i p.n. medicinen, og hvorvidt fx en forøget dosis inhalationssteroid som forebyggende medicin ville have haft samme effekt. Kun i et studie ses en bedre effekt af kombinationspræparatet som p.n. medicin sammenlignet med LABA som p.n. medicin.

Rapportens økonomiske analyse bygger på samme studier som ovenfor. Blandt andet på grund af aggregerede data for hospitalsindlæggelser og ambulante behandlinger og manglende signifikansanalyser har det ikke været muligt at foretage en egentlig sundhedsøkonomisk analyse, hvor der indgår såvel direkte omkostninger som produktionstab og u håndgribelige omkostninger. Det har udelukkende været muligt at beregne medicinomkostninger, og på den baggrund fremstår behandling med kombinationsmedicin som en noget dyrere behandlingsform sammenlignet med studiernes øvrige behandlingsarme. Dette kan imidlertid ikke bruges som baggrund for at foretage prioriteringer imellem forskellige behandlingsalternativer, da fx besparelser på sundhedsvæsenets ydelser eller gevinster i form af færre sygedage eventuelt kan opveje den ekstra udgift til medicin.

Der er kun foretaget cost-effectiveness analyser på baggrund af GOAL-studiet og et studie, hvor SMART-princippet sammenlignes med behandling med kombinationsbehandlingen salmeterol/-fluticason doseret efter gældende retningslinier. Her kan beregninger foretaget med udgangspunkt i andre lande og i det sidstnævnte studie også et studiedesign, der sandsynligvis medførte færre ikke-planlagte henvendelser i SMART-gruppen have haft betydning for studiernes resultater. Samfundsøkonomiske beregninger på baggrund af sammenligninger af SMART-princippet og mere konventionelle behandlingsprincipper er ikke blevet identificeret, og data fra de øvrige studier har ikke muliggjort sådanne beregninger. Konklusioner om eventuelle samfundsøkonomiske omkostninger eller eventuelle besparelser ved SMART kan derfor ikke drages.

Rapportens analyse af patientperspektivet er baseret på litteratur om compliance og astmabehandling generelt, og på fem interview med astmapatienter i behandling efter SMART-princippet og et interview med en patient behandlet efter samme målsætning som i GOAL-studiet, men med en anden type medicin. Dette er for det første et meget sparsomt grundlag at foretage vurderinger på, idet de interviewede astmapatienter er en selekteret gruppe, og det er tvivlsomt om denne delundersøgelses fund kan overføres til andre patienter. Endelig kan der ikke foretages konklusioner om forskelle mellem SMART- og GOAL-princippet, men udelukkende om forskellene mellem patienternes nuværende og tidligere behandlinger.

Denne MTV går under betegnelsen "en hurtig MTV", hvilket både refererer til projektets fokusområde og varighed. MTV'er af denne type kan bruges som en indledende undersøgelse, der kan anvendes med henblik på at bringe overblik over, hvor der er behov for udvidede undersøgelser. Materialet til denne undersøgelse fremstår spinkelt, og det må konkluderes, at der endnu er mange aspekter ved behandling efter SMART- og GOAL-principperne sammenlignet med øvrige tilgange til astmabehandling, som ikke er belyst: Fx princippernes anvendelse blandt en bredere vifte af patienter end det er tilfældet i denne undersøgelse, princippernes anvendelse i fx almen praksis og egentlige analyser af omkostningseffekt, hvor principperne sammenlignes med andre behandlingsformer. Dette bør belyses som et led i implementeringen af de to behandlingsprincipper.



# Litteratur

1. Kjølner M., Rasmussen N. Sundheds og sygelighed i Danmark i 2000 & udviklingen siden 1987. Statens Institut for Folkesundhed; 2002.
2. Skadhauge L.R., Bælum J., Siersted H.C., Sherson D.L., Dahl S., Omland Ø. et al. Forekomst af astma hos yngre voksne. Et populationsbaseret studie i fem vstdanske amter. Ugeskrift for Læger 2005; 167(6):648-51.
3. Mossing R., Nielsen G.D. De samfundsøkonomiske omkostninger ved astma i Danmark i 2000. Ugeskrift for Læger 2003; 165(26):2646-9.
4. Ulrik C.S., Frølund L., Hermann C., Laursen L.C., Plascke P.P., Sørensen H.J. et al. Diagnostik og behandling af asthma bronchiale hos voksne. 2002.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication no.02-3659; 2006.
6. Lotvall J. Combination therapy in asthma - Fixed or variable dosing in different patients? Current Medical Research and Opinion 2004; 20(11):1711-27.
7. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centann S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. Current Medical Research and Opinion 2004; 20(9):1403-18.
8. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; 171(2):129-36.
9. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: An effective asthma treatment option? European Respiratory Journal 2005; 26(5):819-28.
10. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129(2):246-56.
11. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368(9537):744-53.
12. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, Tilling B, Lundgren M, Telg G et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. Curr.Med Res.Opin. 2006; 22(5):809-21.
13. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 170(8):836-44.
14. Reddel HK. Goals of asthma treatment: how high should we go? European Respiratory Journal 2004; 24(5):715-7.

15. Sundhedsstyrelsen CfEoMT. Introduktion til mini-MTV - et ledelses- og beslutningsværktøj til sygehusvæsenet. København; 2005.
16. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Medicinsk teknologivurdering. Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan? 2000.
17. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344(8917):219-24.
18. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320(7246):1368-73.
19. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N.Engl.J.Med* 1997; 337(20):1405-11.
20. Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K.W., Soriano J.B., Vermeire P.A., Weiss K.B. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insight and Reality Surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1):40-7.
21. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Respiratory Journal* 2000; 16(5):802-7.
22. Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: A pharmaco-economic review of its use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(13):951-89.
23. Goldsmith DR, Keating GM. Budesonide/formoterol: A review of its use in asthma. *Drugs* 2004; 64(14):1597-618.
24. Ulrik C.S., Backer V., Søes-Petersen U. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy. *J Asthma* 2006;
25. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9252):257-61.
26. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14(4):902-7.
27. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RMA. The CONCEPT trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/ budesonide in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(4):393-406.
28. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 2003; 124(6):2329-40.
29. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax* 2004; 59(1):16-20.
30. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003; 178(5):223-5.



31. Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy* 2006; 61(5):531-6.
32. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier C. Cost effectiveness of budesonide/formeterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *PharmacoEconomics* 2006; 24(7):695-708.
33. Arbejdsgruppen vedrørende forebyggelse sof. Terminologi. Forebyggelse, sundhedsfremme og folkesundhed. Sundhedsstyrelsen; 2005.
34. Kvale S. Interview. En introduktion til det kvalitative forskningsinterview. København: Hans Reitzels Forlag A/S; 1997.
35. Hyland E.M., Rand C.S. Compliance with asthma medicine. I: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone G (red.). *Drug delivery to the lung*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002: 449-76.
36. Holstein BE, Iversen L, Kristensen TS. *Medicinsk sociologi*. FADL's forlag; 1997.
37. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medicine. *N Eng J Med* 2005; 353(5):487-97.
38. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. WHO; 2003.
39. Andersen SI. *Sundhedspsykologi - en introduktion*. København: Akademisk Forlag; 2002.
40. Connor M, Norman P. The role of social cognition in health behaviors. I: *Predicting health behavior*. Open University Press; 1998:
41. Halm EA, Mora P, Leventhal H. No symptoms, no asthma: The acute episodic belief is associated with poor self-management among inner-city adults with persistent asthma. *Chest* 2006; 129(3):573-80.
42. Hyland M.E., Ståhl E. Asthma Treatment Needs: A Comparison of Patients' and Health Care Professionals' Perceptions. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(12):2141-52.
43. Gruffyd JK, Bell J, Fehrenbach C, Pearce L, Grimley D, McCarthy TP. Understanding patient perceptions of asthma: Results of the asthma control and expectations (ACE) survey. *International Journal of Clinical Practice* 2002; 56(2):89-93.
44. Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: Listening to what they tell us about self-management. *Family Practice* 2000; 17(2):134-8.
45. Gillissen A. Managing asthma in the real world. *International Journal of Clinical Practice* 2004; 58(6):592-603.
46. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement* 2002; 57(74):48-57.
47. Backer V., Nepper-Christiansen S., Nolte H. Quality of care in asthma and rhinitis: Comparison between general practice and respiratory clinic - A 3-year prospective follow-up study. *Upubliceret* 2006;
48. Nolte H., Nepper-Christiansen S., Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respiratory Medicine* 2006; 100(2):354-62.
49. Harris GS, Shearer AG. Beliefs that support the behavior of people with asthma: A qualitative investigation. *Journal of Asthma* 2001; 38(5):427-34.

50. Parsons K, Worrall G, Knight J, Hewitt D. Inhaler therapy. What it means for children with asthma. *Canadian Family Physician* 2004; 50(AUG.):1102-8.
51. Callery P, Milnes L, Verduyn C, Couriel J. Qualitative study of young people's and parents' beliefs about childhood asthma. *British Journal of General Practice* 2003; 53(488):185-90.
52. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: Reasoning, responsibility, and behavior. *Journal of Pediatric Psychology* 2003; 28(5):323-33.
53. Fitzgerald D. Non-compliance in adolescents with chronic lung disease: Causative factors and practical approach. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001; 2(3):260-7.
54. Graham BR, Somers SC, Speizer FE, Camargo-Jr CA. Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(15):1761-8.
55. Hansen MB, Svendsen MN. Risikokommunikation i relation til sundhedsfremme og forebyggelse. København: Viden- og dokumentationsenheden. Sundhedsstyrelsen; 2005.
56. Apter AJ, Boston RC, George M, Norfleet AL, Tenhave T, Coyne JC et al. Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: It's not just black and white. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(6):1219-26.
57. Haynes R.B., Yao X., Degani A., Kripalani S., Garg A., MacDonald H.P. Interventions for enhancing medication adherence (Review). *The Cochrane Collaboration*; 2006.
58. Sundhedsstyrelsen. Referat af 8. møde i diabetesstyregruppen 13. maj 2006. 2006.
59. De-Smet BD, Erickson SR, Kirking DM. Self-reported adherence in patients with asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(3):414-20.

## Bilag 1 Kliniske studier af SMART & GOAL

Bilagstabel 1 SMART-studier

	Studiepopulation	Studiedesign	Sammenligningsgrupper		Effektmål	Resultater
			SMART	Kontrol		
Rabe et al 2006 (10)	Antal: 697 12-80 år Mild - moderat persistente astma	RCT Dobbelt blindet Studieforløb: 6 mdr.	Bud/form 80µg/4,5µg (2 /dag) + bud/form p.n.	Bud 160µg (2 /dag) + terbutalin p.n.	PEF (morgen og aften) FEV <sub>1</sub> Symptomer (nat og dag) Dage uden behov for p.n. medicin Dage med astmakontrol (dage uden symptomer (nat og dag) og uden behov for p.n. medicin) Svære eksacerbationer (behov for indlæggelse eller skadestuebehandling pga. astma, behov for oral steroid pga. af astma eller ≥ 30 % reduktion i morgen PEF i to efterfølgende dage)	Signifikant større forbedringer i PEF (morgen og aften) og FEV <sub>1</sub> Risiko for svære eksacerbationer halveret (p<0,001) Risiko for behandlingskrævende (behov for indlæggelse, skadestue eller oral steroid) eksacerbationer reduceret med 70 % (p<0,001) Lavere dagligt indtag af ICS Mindre behov for p.n. medicin (p<0,001) Lavere symptomscore (p<0,001) og flere symptomfrie dage (p<0,01)
Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Inklusionskriterier: Betydende β <sub>2</sub> -reversibilitet og/eller døgnvariation i peakflow Brug af ≥ 7 doser p.n. medicin inden for de sidste 10 dage af indkørsperioden					
Scicchitano et al 2004 (7)	Antal: 1.890 12-80 år Moderat-svær persistente astma	RCT Dobbelt blindet Studieforløb: 12 mdr.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Bud 160µg (2*2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.	Tid til første alvorlige eksacerbation (behov for indlæggelse, skadestuebehandling og/eller systemisk oral steroidbehandling, fald i PEF til ≤ 70 % af udgangsværdien i to efterfølgende dage) Milde eksacerbation (natlige opvågninger, ≥20 % forværring i PEF eller to eller flere inhalationer p.n. medicin over en 24 timers periode ) PEF Symptomer (dag og nat) Antal doser af forebyggende og p.n. medicin Symptomfrie dage Dage uden brug af p.n. medicin Bivirkninger	Tid til første alvorlige eksacerbation forlænget (p<0,001) 39 % reduceret risiko for svær behandlingskrævende eksacerbationer (p<0,001) Tid til første milde eksacerbation forlænget (p<0,001) Færre symptomer (nat og dag) (p<0,001) og flere symptomfrie dage (p<0,001) Færre natlige opvågninger (p<0,001) Mindre brug af p.n. medicin (p<0,001) Lavere daglig dosis ICS
Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Inklusionskriterier: Klinisk signifikant reversibilitet FEV <sub>1</sub> 50-90 % af forventet Mindst en betydende astma eksacerbation inden for det sidste år forud for indgang i studiet Betydende symptomer i indkørsperioden					

	Studiepopulation	Studiedesign	Sammenligningsgrupper			Effekt mål	Resultater
			SMART	Kontrol			
O'Byrne et al 2004 (8)  Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Antal: 2.760 4-80 år Moderat – svær persisterende astma  Inklusionskriterier: Uændret ICS dosis gennem tre måneder, min 400µg/dag for voksne og 200µg/dag for børn FEV <sub>1</sub> 60-100 % af forventet værdi Behov for ≥ 12 (≥8 for børn) doser p.n. medicin inden for de sidste 10 dage af indkøringsperioden	RCT Dobbelt blindet Studieforløb: 12 mdr.	Bud/form 80µg/4,5µg (2 /dag) + 80µg/4,5µg bud/form p.n.	Bud/form 80µg/4,5µg (2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.	Bud 320µg (2/dag) + 0,4 mg terbutalin p.n.	Tid til første svære eksacerbation ( <i>i behov for indlæggelse eller skadestuebehandling, behandling med oral steroid (eller øgning i ICS via separat inhalator), PEF ≤ 70 % af udgangsværdien i to efterfølgende dage</i> ) PEF og FEV <sub>1</sub> Symptomer Natlige opvågninger Brug af p.n. medicin Bivirkninger	Tid til første alvorlige eksacerbation forlænget (p<0,001) Mindre brug af p.n. medicin (p<0,001) Signifikante forbedringer i PEF og FEV <sub>1</sub> (p<0,001) Forbedringer i symptomniveauet
Lundborg et al 2006  Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Antal: 465 ≥ 6 år Sværhedsgrad?	RCT Åbent studie Studieforløb: 6 mdr.	Bud/form 160µg/4,5µg (1/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + formoterol 4,5µg p.n.	Symptomer/astmakontrol (ACQ) PEF morgen	ACQ ingen forskel PEF signifikant højere i SMART gruppen
Rabe et al 2006 (11)  Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Antal: 3.394 ≥ 12 år Moderat – svær persisterende astma  Inklusionskriterier: Symptomatiske ( <i>behov for p.n. medicin mindst 5 af de sidste 7 dage i indkøringsperioden, trods behandling med bud/form</i> ) Signifikant reversibilitet Mere end én svær eksacerbation inden for de sidste 12 mdr. forud for indgang i studiet	RCT Dobbelt blindet Studieforløb: 12 mdr.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + formoterol 4,5µg p.n.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag). + terbutalin 0,4 mg p.n.	Tid til første svære eksacerbation ( <i>behov for indlæggelse, skadestuebehandling og/eller oral steroidbehandling</i> ) Milde eksacerbationer ( <i>indenfor 24 timer: natlige opvågninger, PEF ≤ 20 % af udgangsværdien, behov for to eller flere doser p.n. medicin end ved indgang i studiet</i> ) Symptomer FEV <sub>1</sub> PEF Natlige opvågninger Brug p.n. medicin Dage med astmakontrol ( <i>en nat og en dag uden symptomer, uden brug af p.n. medicin og uden natlige opvågninger</i> )	Tid til første alvorlige eksacerbation forlænget (p<0,001) Reduktion i antal alvorlige eksacerbationer (p<0,001) Reduktion i behov for indlæggelse eller skadestuebehandling (p=0,001 hhv. p=0,0046). Signifikant reduktion i milde eksacerbationer. Signifikant færre symptomer og natlige opvågninger Signifikante forbedringer i FEV <sub>1</sub> og PEF Signifikant mindre behov for p.n. med.

Bilagstabel 2 GOAL-studiet

	Studiepopulation	Studiedesign	Sammenligningsgrupper				Effekt mål	Resultater
			Stratum I-II		Stratum III			
Bateman et al 2004	Antal: 3.421 12-80 år Alle sværhedsgrader af astma	Randomisering Dobbelt blindet Studieforløb: 12 mdr.	<u>Fase I</u> Tre behandlingsstrin: Salm/flut 50/100, Salm/flut50/100, 50/250, 50/500µg (2/dag)	<u>Fase I</u> Tre behandlingsstrin: Flut 100, 250, 500µg (2/dag)	<u>Fase I</u> To behandlingsstrin: Salm/flut 50/100, Salm/flut 50/250, 50/500µg (2/dag)	<u>Fase I</u> To behandlingsstrin: Flut 250, 500µg (2/dag)	Total kontrol / velkontrolleret astma (i henhold til GINA) Livskvalitet Steroiddosis FEV <sub>1</sub> Livskvalitet (AQLQ)	Gradvis stigning i andel patienter der opnåede god og total kontrol i undersøgelsesperioden Guidelinedefinerede mål blev opnået for ca. 75 % af patienterne
Studie udarbejdet med støtte fra GlaxoSmith-Kline R&D Limited	Inklusionskriterier: Behov for mere end 500µg ICS/dag FEV <sub>1</sub> 40-90 % af forventet Mindst en svær eksacerbation indenfor 12 mdr. før indgang i studie Behov for p.n. medicin mere end fire af de sidste syv dage inden studie	Fase I: Justering af dosis til opnåelse af total kontrol eller til maksimum dosis. Fase II: Ved opnåelse af total kontrol eller efter 12 uger på maksimum dosis. Patienter forblev på den dosis de indgik i fase II med indtil studiets slutning.						

Bilagstabel 3 Sammenligning af behandlingseffekt ved behandling med SMART vs. salmeterol/fluticason givet efter vanlige kliniske retningslinier

	Studiepopulation	Studiedesign	Sammenligningsgrupper		Effekt mål	Resultater
Vogelmeier et al 2005	Antal 2.135 ≥12 år Moderat-svær persistente astma	Randomisering Åbent studie Studieforløb: 12 mdr.	Bud/form 160µg/4,5µg (2/dag) + bud/form p.n.	Salm/flut 50µg/250µg + salbutamol p.n.	Tid til første alvorlige eksacerbation ( <i>forværing af astma førende til indlæggelse/skadestuebehandling, et ikke-planlagt besøg førende til ændring i behandling eller oral steroidbehandling ≥ 3 dage</i> ) Forbrug af forebyggende og p.n. medicin de sidste to uger PEF og FEV <sub>1</sub> Symptomer Symptomfri dage Livskvalitet AQLQ (S) Bivirkninger	Tid til første alvorlige eksacerbation signifikant forlænget v. SMART (p=0,003) Ingen forskel mht. eksacerbationer der medførte indlæggelse/skadestuebehandling SMART: færre doser p.n. medicin (p<0,001) Ingen forskel i ICS daglig Ingen forskel i symptomscore og livskvalitetsscore
Studie udarbejdet med støtte fra AstraZeneca A/S	Inklusionskriterier: Behov for mere end 500µg ICS/dag FEV <sub>1</sub> 40-90 % af forventet Mindst en svær eksacerbation indenfor 12 mdr. før indgang i studie Behov for p.n. medicin mere end fire af de sidste syv dage inden studie	Justering af dosis efter 1 måned og frem mhp. opnåelse symptomkontrol ved lavest mulige dosis				

## Bilag 2 Interviewguide - astmapatienter

Præsentation af interviewer

Formålet med interview:

At få beskrevet patienters oplevelse af behandling med de to strategier/præparater. Hvordan de håndterer behandlingen i dagligdagen, og vurderer denne behandling.

Optagelse på bånd, anonymitet og godkendelse!

Navn og alder

### 1. Sygdoms- og behandlingshistorie

- Hvornår fandt du ud af, at du havde astma og hvordan?
- Hvilken medicinsk behandling fik du, da du fik konstateret astma?
- Beskriv, hvordan sygdom og behandling har ændret sig siden.
  - o Hvordan og hvorfor?

### 2. Sygdommen

- Hvordan mærker du astmaen i din dagligdag?
  - o Påvirker det din hverdag?
  - o Hæmmer det dig i forhold til ting du gerne vil?
  - o Beskriv en situation, hvor du føler dig helt rask. Hvordan adskiller det sig fra dårlige perioder? Hvad kan du? Har du symptomer? Hvilke?
- Hvad påvirker din astma?
  - o I hvilke situationer forværres din astma?
  - o I hvilke situationer har du sjældent eller aldrig symptomer?
  - o Hvad kan mildne dine symptomer? Hvordan holder du den under kontrol? Nu og før?

### 3. Nuværende behandling

- Hvilken medicinsk behandling får du nu? Beskriv hvordan du gør på en helt almindelig dag, fx i går?
  - o Hvor mange gange om dagen tager du medicin?
  - o I forbindelse med særlige aktiviteter?
- Ved du, hvordan medicinen virker?
- Modtager du nok information fra din læge?
- Hvordan oplever du den nuværende medicinske behandling?
  - o Hvordan synes du behandlingen påvirker dig?
  - o Mærker du nogen effekt?
  - o Bivirkninger?
  - o Er det anderledes end anden behandling du har prøvet? Hvordan – fx effekt, håndtering af medicin?
  - o Hvilke fordele/ulempes oplever du ved den nuværende behandling? Er det nemmere/sværere at håndtere? Hvad gør det nemmere/sværere?
- Hvordan tilpasses medicin til den aktuelle situation
  - o I hvilke situationer? Hvorfor?
  - o Dig selv eller lægen?
  - o Ændrer du nogen gang selv på behandlingen uden at konsultere din læge? (fx lader være med at tage medicin? Eller tager mere end aftalt?)
  - o Er du blevet instrueret i situationer, hvor det er "tilladt"? (fx ud fra en behandlingsplan)
  - o Nu og før i tiden – er der forskel?

- Beskriv en situation, hvor astmaen forværres – hvad gør du for at få den under kontrol igen?
  - o Er der nogen strategier, der virker bedre end andre?
  - o I tilfælde af usikkerhed eller at strategien ikke virker, hvad gør du så? (fx kontakt til læge? Lever med symptomer?) Før og nu?
  - o Hvilke symptomer reagerer du på/forsøger du at lindre? Hvorfor?
  - o Hvilke symptomer gør du ikke noget ved? Hvorfor?
- Hvem har mest indblik i og føling med din sygdom og behandling?
  - o Dig selv? Din læge? Andre?
  - o Har du nok viden til selv at kontrollere sygdom?
  - o Hvilken rolle spiller forskellige andre personer i behandlingen? Og udfylder de deres funktion?
  - o Hvordan påvirker det din behandling/sygdomskontrol?
  - o Nu og før?

#### **4. Compliance**

- Tænk på en periode, hvor du har taget din medicin som foreskrevet og en periode, hvor du ikke har? (Fx før og nu)
  - o Hvad har været afgørende for hhv. den ene og anden situation?

#### **5. Andre strategier – valget af strategi**

- Udover den medicinske behandling benytter du så andre metoder til kontrol og sygdom
  - o Hvilke?
  - o Hvordan prioriterer du mellem dem?
- Betyder bivirkninger og pris noget for om du tager din medicin?
  - o Hvordan afvejes betydningen af symptomfrihed og bivirkninger?
  - o Hvordan afvejes symptomfrihed og pris?
- Betyder selve behandlingsstrategien noget for om du tager din medicin?
  - o Er der nogen strategier, som har været nemme/svære at følge? Hvordan?
  - o Lettere eller svære at inkorporere i dagligdagen

#### **6. Idealet**

- Idealet for sygdomskontrol?
  - o Symptomfrihed? Hvordan du har det?
  - o Funktionsniveauet? Hvad skulle du kunne?
- Idealet for behandlingsstrategien?
  - o Den bedste doseringsstrategi? (fx få eller mange typer medicin, total kontrol eller variabel dosering?)
  - o Lægekontakt? (stor eller lille egenkontrol – hvordan skulle det foregå?)

#### **7. Afslutning**

- Er der noget vi ikke er kommet ind på, men som du synes er vigtigt at nævne i forbindelse med din sygdom eller behandling?

Tak for din tid!

Ønsker du interviewudskrift til gennemlæsning og kommentar? (husk adresse!)

Ønsker du et eksemplar af den endelige rapport (efterår 2006)