

Titel: Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin:
Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtrykskontrol og
kontakter til almen praksis/sygehus



Ansvarlige:

Maja Skov Paulsen (ph.d., seniorforsker, kvalitets- og forskningskonsulent, læge)
Jens Søndergaard (professor, forskningsleder, ph.d., klinisk farmakolog, praktiserende læge)
Morten Andersen (professor i farmakoepidemiologi, ph.d., klinisk farmakolog, læge)

Projektgruppe:

Janus Laust Thomsen (konstitueret chef for DAK-E, lektor, ph.d., praktiserende læge)
Mogens Lytken Larsen (dr.med., professor, kardiolog, ledende overlæge)
Bo Christensen (ph.d., professor, praktiserende læge)
Pia Veldt Larsen (ph.d., statistiker)
Dorte Ejl Jarbøl (ass. forskningsleder, lektor, ph.d., praktiserende læge)

Bevilling: Projektet er udført på bestilling fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse.

Korrespondance: Jens Søndergaard: jsoendergaard@health.sdu.dk

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning	5
Baggrund og formål	5
Formål	6
Metode	6
Kohorter	7
Medicin adherence	7
Analyser	8
Resultater	8
Behandling og karakteristika før en revurdering	8
Behandling og karakteristika under en revurdering	9
Blodtryksskontrol som konsekvens af en revurdering	10
Kontakter til almen praksis og sygehus som konsekvens af en revurdering	10
Økonomisk udvikling som konsekvens af en revurdering	11
Konklusion	12
Baggrund	14
Medicintilskudsnet	15
Revurdering af tilskudsstatus af kardiovaskulær medicin pr. 13. juli 2009	15
Ad hoc revurdering af kardiovaskulær medicin pr. 15. november 2010	18
Medicinsk behandling, blodtryksskontrol og kontakter til almen praksis for patienter behandlet med kardiovaskulær medicin	20
Mulige konsekvenser af et medicinskift	22
Betydning for adherence	22
Betydning for sygdomsskontrol	23
Forskelle i uddannelses- og indkomstniveau og medicinskift	23
Formål	24
Metode	25
Studie design	25
Datakilder	25
Lægemedelstatistikregisteret (LMDB)	25
Landspatientregisteret	25
Socioøkonomiske registre	25
Dansk AlmenMedicinsk Database (DAMD)	26

Patientkohorter	26
Patientkohorte i DAMD.	28
Mål for medicin adherence	28
Adherence	30
Persistens	30
Switching	31
Kort definition af variable.....	32
Socioøkonomi.....	33
Comorbiditet.	33
Kontakter til praksis.....	34
Blodtryk	34
Analysér	35
Tilladelser	38
Resultater – oversigt	39
Incidente brugere	43
Lægemiddel adherence og persistens inden en revurdering	44
Oversigt over medicinskift før, under og efter revurderingerne.....	47
Forløb for ACE "dyr" og for skift fra ACE "dyr" til ACE "billig"	49
Behandling og karakteristik inden revurdering juli 2009	49
Patientkarakteristika af patienter behandlet med ACE "dyr"	50
Karakteristika for patienter, som skifter medicin fra ACE "dyr" til ACE "billig", før en revurdering	52
Karakteristika for patienter, som skifter medicin under en revurdering	54
Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skift/ikke skift	58
Blodtrykskontrol før/efter revurdering	59
Forløb for A2A og for skift fra A2A til ACE "billig"	62
Patientkarakteristika af patienter behandlet med A2A.....	63
Karakteristika for patienter, som skifter medicin fra A2A til ACE "billig" før en revurdering	65
Karakteristika for patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig" i revurderingsperioden.....	66
Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skifte/ikke skifte fra A2A til ACE "billig"	70
Blodtrykskontrol før/efter revurdering for patienter i behandling med A2A	71
Forløb for Revurdering II – skift fra "dyr" A2A til losartan	74
Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skift/ikke skift fra A2A til losartan	77
Blodtrykskontrol før/efter revurdering for patienter i behandling med "dyr" A2A/skiftet til losartan ..	78

Samlet revurdering I og II	81
Compliance og Persistens efter et skifte	81
Kontakter til sygehuset i forbindelse med et skift/ikke skift	81
Henvisninger til sygehus i forbindelse med revurderingerne.....	85
Forekomsten af død blandt patienter behandlet med revurderingsmedicin.....	88
Prisudvikling	90
Omkostninger forbundet med revurdering I og II	94
Ambulante kontakter til sygehusvæsenet.....	94
Kontakter til almen praksis.....	95
Samlet økonomisk vurdering.....	96
Opsummering af resultater	98
Forskelle i uddannelses og indkomst niveau	98
Compliance.....	99
Blodtryksskontrol.....	99
Kontakter til praksis og sygehus	100
Generaliserbarhed.....	100
Styrker/svagheder	103
Oversigt over bilag	109
Bilag 1. Spørgsmål og svar på S 2849	110
Bilag 2. Medicintilskudsævnets indstilling januar 2008	113
Bilag 3. Medicintilskudsævnets supplerende indstilling september 2008	130
Bilag 4. Lægemedelstyrelsens afgørelse C08 og C09 januar 2009.....	139
Bilag 5. Blodtryksbarometer.....	159
Bilag 6. Medicintilskudsævnets indstilling marts 2010	165
Bilag 7. Lægemedelstyrelsens afgørelse april 2010.....	173
Bilag 8. IRF – skift fra A2A til ACE	177
Bilag 9. Meddelelse fra Lægemedelstyrelsen i forbindelse med revurdering januar 2009.....	180
Bilag 10. Meddelelse fra Lægemedelstyrelsen i forbindelse med revurdering april 2010	186
Bilag 11. Prisoversigt C08 og C09, år 2008	191
Bilag 12. Prisoversigt C09, år 2009	199
Bilag 13. Brev til patienten vedrørende tilskudsændring januar 2009.....	203
Bilag 14. Brev til patienten vedrørende tilskudsændring april 2010	206

Sammenfatning

Baggrund og formål

Medicintilskudsnettet revurderede kardiovaskulær medicin med atckode C02-C03 og C07-C09 i løbet af 2007 og indgav deres første indstilling i jan. 2008. Nævnet indstillede til lægemiddelstyrelsen, at tilskudsstatus for nogle lægemidler skulle ændres. Lægemiddelstyrelsen fulgte nævnets indstilling og med frist pr. 13. juli 2009 blev tilskuddet til fem CA (isradipin, nifedipin, nitrendipin, lacidipin og lercandipin) ændret fra generelt tilskud til klausuleret tilskud. Det samme gjorde sig gældende for alle lægemidler i A2A gruppen. Fire forskellige præparater af ACE (perindopril, quinapril, benazepril, fosinopril) gik fra generelt tilskud til ingen tilskud. Ændringen var primært baseret på, at der indenfor gruppen af ACE og A2A som udgangspunkt anses klasseeffekt, dvs. lægemidlerne i gruppe C09 anses som ligeværdige. Med frist pr. 15. nov. 2010 ændrede Sundhedsstyrelsen igen tilskudsstatus indenfor ATC gruppen C09, idet en enkel A2A med indhold af losartan (atckode C09C og C09D) opnåede generelt tilskud d.16. april 2010. Årsagen til denne ad hoc revurdering og tilskudsændring var primært baseret på et væsentlig prisfald efter patent udløb på losartan, som gjorde at prisniveauet på losartan var det samme som lægemidler med indhold af ACE, som var tilskudsberettiget. Alle andre lægemidler indenfor A2A (C09C+D) samt renin hæmmer (C09X) ændrede tilskud fra klausuleret tilskud til ingen tilskud.

Normalt er et medicinskifte udtryk for utilfredsstillende behandling, fx pga. manglende opnåelse af behandlingskontrol eller pga. uacceptable bivirkninger. Forvirring og problemer med opstart af anden slags medicin, kan ved et medicinskifte pga. ændret tilskudsstatus, påvirke patientens compliance. Viden om danske patienters compliance overfor kardiovaskulær medicin er mangelfuld og derfor nødvendig at analysere forud for revurderingen, for at kunne udtale sig om en ændring i compliance som konsekvens af revurderingen.

Patienter med lav indkomst/kort uddannelse vil formentlig have mere brug for et medicinskifte, hvis tilskuddet til deres medicinske behandling fratages/klausuleres, idet deres udgifter til medicin ellers vil være for høje. Man kunne derfor antage, at det er de kort uddannede/lav indkomst patienter, der oftere sættes til at skifte medicin pga. ændret tilskudsstatus sammenlignet med patienter med lang uddannelse/høj-indkomst. Hvorledes et medicinskifte tåles henholdsvis bedre eller dårligere af patienter med lav indkomst/kort uddannelse er uvist.

Tidligere studier har vist, at manglende blodtrykskontrol øger risikoen for kardiovaskulær sygdom betydeligt^{1, 2} og at behandlings ophør hos patienterne er en helt afgørende faktor for manglende blodtrykskontrol.^{1, 3} Det er imidlertid uvist, i hvor stort et omfang medicinskifte pga. ændret tilskudsstatus har påvirket blodtrykskontrollen. En ønsket gevinst ved revurderingen var, udover økonomisk besparelse, at flere patienter, som ikke havde blodtrykskontrol ville henvende sig til praksis. Dermed kunne læge og patient få mulighed for at justere behandlingen ind, således at flere patienter opnåede velreguleret blodtryk og dermed nedsatte deres risiko for at udvikle et CVD event senere i livet. Om andelen af patienter med velreguleret blodtryk øges i relation til revurderingen er ligeledes uvist.

Et medicinskifte, som forårsages af ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin, vil kunne medføre flere kontakter til den praktiserende læge, som er udover de almindelige kontroller og kontakter til den praktiserende læge. Hvis udgifterne til de praktiserende læger for ekstra opfølgninger i forbindelse med et medicinskifte overstiger besparelserne ved revurderingen, vil samfundet som helhed ikke havde sparet udgifter til sundhedsvæsenet. Hvor mange flere kontakter danske patienter har haft til deres praktiserende læge eller hvor mange kontakter de har haft til sygehuset pga. revurderingerne er imidlertid uvist. Naturlige årsager til øget kontakt til praksis i forbindelse med revurderingerne er dels, at patienterne er nødt til at henvende sig til lægen, for enten at få udskrevet en recept på et nyt lægemiddel eller for at få lov/klausuleret, at de kan fortsætte med deres oprindelige behandling.

Formål

At beskrive konsekvensen af en revurdering, herunder positive samt negative samfundsmæssige effekter forårsaget af en ændring af medicintilskudsstatus. Hovedvægten ligges på medicintilskudsændringen indenfor kardiovaskulær medicin i juli 2009 og nov. 2010, hvor mulige konsekvenser analyseres i et større samfundsmæssigt perspektiv

Metode

Overordnet anvendes der en kohorte af patienter fra lægemiddelstatistik registret, som sammenkøres med en patientkohorte fra Dansk Almen Medicinsk Database og med data fra relevante registre i Danmarks Statistik. Patienterne identificeres på baggrund af en

receptindløsning af et lægemiddel indenfor det kardiovaskulære system (atckode C02-04; C08-09) i perioden 2005-2012.

Kohorter

Der anvendes opdeltede kohorter til at belyse patient karakteristika, lægemiddelforbrug og skift af medicin i perioderne før, under og efter en revurdering:

- Inden en revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE (atc: C09A; C09B), A2A (atc C09C; C09D) eller CA (atc C08C; C08D; C09DB01) i årene 2005-2007
- Under første revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE og A2A i 2008 og 2009
 - Patienter, som har indløst en recept på CA i 2008 og 2009
- Under anden revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE og A2A i 2009 og 2010
- Samlet for revurderingsmedicin
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE, A2A og CA i 2005-2012

En patient inkluderes i kohorterne/analyserne, når patienten har indløst sin første recept på kardiovaskulær medicin eller ACE/A2A/CA medicin (første recept-dato) og ekskluderes igen, hvis patienten ikke har indløst en recept på aktuelle medicin i over 3 år (censurdato). Censurdatoen defineres som datoen for ingen recept i 3 år efter indløsning af forrige recept. Patienter der dør undervejs, censureres fra patientkohorten på datoen for død. Hvis der anvendes tidsvinduer retrospektivt for at definere fx comorbiditet anvendes samme tidsvindue for alle patienter.

Medicin adherence

I analyser af medicin adherence anvendes 1 tablet/dag eller 1 DDD/dag for at beskrive forbruget. Adherence måles vha. "proportion of days covered" metoden. Ved persistence undersøges varighed af behandlingen, hvor tiden mellem den første receptindløsning og tiden indtil et uacceptabelt tidsrum mellem to receptindløsninger opstår (receptens forsyning +100 dage). Et præparat antages at være udskiftet med et andet (switch), hvis der kommer en receptindløsning for et andet kardiovaskulært lægemiddel i stedet for index-lægemidlet – som patienten ikke i forvejen var i behandling med. Dvs. der ikke længere er flere receptindløsninger på index-

lægemidlet og der i stedet indenfor en periode på 200 dage efter "end of supply" optræder et nyt lægemiddel.

Analyser

Associationen mellem medicinskifte og henholdsvis socioøkonomi og comorbiditet analyseres vha. logistisk regression, justeret for relevante faktorer og stratificeret på køn. Dødeligheden klassificeres efter Standardiseret Mortalitet Ratio (SMR), som udregnes for hver måned i årene 2008-2012. Studiekohorten til SMR defineres ud fra de personer, som er i live pr. den første dag i indeværende måned og som defineres i et behandlingsforløb med C08; C09 i indeværende måned (første recept-dato er dateret før den første i indeværende måned, censur-dato ligger efter den første i indeværende måned). Antal døde i løbet af måneden registreres. Ændring i andelen af patienter med velreguleret blodtryk analyseres vha. McNemar's test. I udregningen af udgifter til medicin anvendes summen af DDD solgt pr. atc-gruppe pr. periode og der anvendes den gennemsnitslige laveste behandlingspris pr. patient pr. døgn. For at se på omkostninger til medicinudgifter, som konsekvens af revurderingen, anvendes en tidsperiode efter første revurdering, hvor effekten af revurdering 1 forventes at indtræffe. Perioderne juli-dec. i årene forud for revurdering 1 (2005-2006-2007-2008) sammenlignes med perioden juli-dec. 2009 og de efterfølgende år for at analysere omkostninger og dermed beregne besparelser til medicin relateret til revurderingen. I omkostninger til sygehus/almen praksis udregnes antal ambulante kontakter (kun medtagende første ambulante kontakt) i perioden dec.-aug. de pågældende år i henhold til tidsforløbet for revurderingerne. Antallet af forventede kontakter i perioderne for revurderingerne estimeres ud fra antal af kontakter de forgående år vha. lineær regression

Resultater

Der var i alt 1.611.394 patienter over 18 år, som indløste en recept på medicin med ATC kode C02-04; C07-09 i perioden 1.jan. 2005 til 31.dec. 2012. Heraf var 55,2 % kvinder. Gennemsnitsalderen var 60,53 år (SD ±15.7). Antallet af patienter, som indløser en recept på et lægemiddel i perioden juli til december det pågældende år, stiger fra en prevalens på 15,1% af den samlede danske befolkning i år 2005 til en prevalens på 18,2 % i 2012.

Behandling og karakteristika før en revurdering

Før revurderingerne bruges behandling med ACE "dyr" primært til patienter med comorbiditet, som CVD, CVD + diabetes, hypertension, atrieflimren og hjerteinsufficiens. Der er kun marginale

socioøkonomiske forskelle i behandlingen mellem ACE "dyr" og ACE "billig" inden en revurdering. Flere mænd med kort uddannelse og mellem indkomst skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" i perioden inden revurderingen, når man sammenligner med mænd med lang uddannelse/høj indkomst. For kvinder er der ingen socioøkonomiske forskelle mellem dem, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" og dem som fortsætter med ACE "dyr". Comorbiditet har ingen indflydelse på et skifte fra ACE "dyr" til "billig".

Behandling med A2A bruges især til patienter med hypertension, men sjældnere til patienter med sygdomme som CVD og diabetes. I perioden inden en revurdering, er det især patienter med høj indkomst og lang uddannelse, som modtager behandling med A2A. Færre mænd og kvinder med lang uddannelse og høj indkomst skifter fra A2A til ACE "billig" inden en revurdering. Patienter med hjerteinsufficiens, CVD, CVD + diabetes og hypertension har større sandsynlighed for at skifte fra A2A til ACE "billig".

Behandling og karakteristika under en revurdering

I alt 25,2 % af patienter i behandling med ACE "dyr" i 2008 fortsatte deres ACE "dyr"-behandling i 2009 på trods af revurderingen. I alt 52,4 % af patienter i ACE "dyr" behandling i 2008 skiftede til ACE "billig" i 2009 under revurderingen. Patienter, der fortsætter med deres ACE "dyr" behandling hen over revurderings perioden, har højere indkomst og lang uddannelse, end dem som skifter. Comorbiditet som CVD, CVD + diabetes, hypertension, atrieflimren, hjerteinsufficiens og KOL har ikke indflydelse på et skifte. Patienter med lav indkomst/kort uddannelse har større sandsynlighed for at skifte fra ACE "dyr" til ACE "billig" end pt. med høj indkomst/lang uddannelse har og denne forskel er signifikant øget med op til 60 % i revurderingsperioden.

I alt 71 % af patienter i behandling med A2A i 2008 fortsatte deres A2A-behandling i 2009 på trods af revurderingen. Der var 12 % af patienterne i A2A behandling i 2008, som skiftede til ACE "billig" i 2009 under revurderingen. Patienter, der fortsatte med A2A behandling hen over revurderings perioden havde høj indkomst og lang uddannelse. Uddannelse og indkomstmæssige forskelle i et skifte fra A2A til ACE "billig" er vedvarende fra før revurderingen til under revurderingen for kvinder og ændres ikke som konsekvens af revurderingen. Forskellen mellem kort/lang uddannelse og lav/høj indkomst for mænd er faldet med op til 22 % som konsekvens af

revurderingen. Der er dog fortsat markant flere mænd med lav indkomst/kort uddannelse som skifter fra A2A til ACE "billig"

I alt 61,7 % af patienterne i "dyr" A2A behandling i 2009 skiftede til losartan i 2010 under revurdering II. Patienter, der fortsatte med deres "dyr" A2A behandling hen over revurderings II perioden havde højere indkomst og lang uddannelse, end dem som skiftede fra "dyr" A2A til losartan. Der er forskelle i uddannelses og indkomst niveau i et skifte fra "dyr" A2A til losartan under revurdering II for både mænd og kvinder. Det er uvist om denne forskel i uddannelses og indkomst niveau allerede eksisterede før revurdering II.

Samlet set har patienter, som skiftede fra A2A til ACE "billig" under revurdering 1 lavere medicin compliance end patienter, som er i behandling med ACE "billig". Medicin-compliance bliver ikke påvirket af et skifte fra ACE "dyr" til ACE "billig".

Blodtryksskontrol som konsekvens af en revurdering

Andelen af patienter med blodtryksskontrol er uændret henover revurderingen, både for patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" og dem som fortsætter med ACE "dyr". Det betyder, at for patienter i behandling med ACE "dyr" og for patienter som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig", er der hverken er flere eller færre der opnår blodtryksskontrol.

Andelen af patienter med blodtryksskontrol stiger med 5,1 % henover revurderingen for patienter, som fortsætter deres behandling med A2A. For patienter, der skifter fra A2A til ACE "billig" stiger andelen af patienter med blodtryksskontrol med 2,8 %, men først efter anden efterfølgende blodtryksskontrol ved lægen.

Andelen af patienter med blodtryksskontrol er uændret henover revurdering II for patienter, som fortsætter deres behandling med "dyr" A2A. For patienter, der skifter fra "dyr" A2A til losartan falder andelen af patienter med velreguleret blodtryk med 4,1 % ved 1. blodtryksmåling efter skiftet. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk når op på samme andel fra før et skifte ved 2. blodtryksmåling efter skiftet.

Kontakter til almen praksis og sygehus som konsekvens af en revurdering

Patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig", har et øget antal kontakter til praksis omkring skiftetidspunkt sammenlignet med patienter, som fortsætter deres behandling med ACE "dyr". For

patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 5 måneder efter et skifte. Patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig" og patienter, som fortsætter med A2A, har et øget antal kontakter til praksis omkring skifte-tidspunkt/receptfornyelsen for fortsat behandling. For patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 8 måneder efter et skifte.

Patienter, som skifter fra A2A til losartan, har et øget antal kontakter til praksis omkring skifte-tidspunkt sammenlignet med patienter, som fortsætter med "dyr" A2A. For patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 8 måneder efter et skifte.

Økonomisk udvikling som konsekvens af en revurdering

For AMI, Stroke, Hypertension og IHD gør sig gældende, at der er en stigning i ambulante kontakter til sygehusene i perioden for revurdering I og for hypertension tillige for revurdering II. I revurdering I har der været en stigning i antal henvisninger for hypertension og IHD, herunder i perioden okt. 2008 til jan. 2009 – og igen fra juli 2009 til okt. 2009. Der er ligeledes en lille stigning i henvisninger, hvor den ambulante kontakt fører til diagnosen stroke, hypertension eller IHD i revurdering II perioden fra juli 2010 til dec. 2010. Andelen af patienter henvist fra henholdsvis sygehusafdeling og almen praksis holder sig forholdsvis konstant gennem hele 2008-2010, hvorfor revurderingerne ikke umiddelbart har medført en forskydning i henvisninger fra henvisende instans. Alt i alt indikerer kontaktmønsteret til sygehuset (ambulante kontakter og indlæggelser) en øget belastning af sygehusene, som konsekvens af revurderingerne.

Besparselsen på medicin-udgifterne til ACE, som konsekvens af revurdering I, estimeres at være på ca. kr.28 mill. årligt. For A2A estimeres besparelsen på medicin-udgifter, som konsekvens af revurdering I til 42 mil. Kr. årligt. og til kr. 50 mill. årligt, som konsekvens af revurdering II. Samlet estimeres den årlige besparelse på medicinudgifter fremadrettet fra 2011 og frem på kr.120 mill., som konsekvens af revurderingen af kardiovaskulær medicin.

Baseret på antagelsen, at en stigning i antal ambulante kontakter og kontakter til praksis alene er relateret til revurderingerne, vil der have været en meromkostning i forhold til hvad man kunne forvente for kontakter til sygehuset på kr. 29,1 mill. (ambulant) og kr. 12,4 mill. (almen praksis) under revurdering I og steget med kr. 9,6 mill. (ambulant) under revurdering II, mens udgifterne til almen praksis er faldet med kr. 22,0 mill under revurdering II. Dertil kan der have været udgifter relateret til indlæggelser i forbindelse med revurderingen, som ikke kan analyseres i herværende

rapport. En vurdering af mulige helbredsmæssige og økonomiske konsekvenser af medicinophør eller medicinskift i forbindelse med revurderingerne kræver et avanceret epidemiologisk studie og en kompliceret sundhedsøkonomisk analyse, der falder uden for denne rapports rammer.

Konklusion

Inden revurdering I var der mange patienter, som var opstartet i dyr medicinsk behandling uden at have prøvet det billige alternativ først. Hvis vi antager, at der klasseeffekt, dvs. at ACE og A2A virker lige godt, kan det ikke betragtes som rational farmakoterapi at opstarte patienten i dyr medicinsk behandling uden først at prøve det billige alternativ.

Der var ca. 25 % af patienterne i behandling med ACE "dyr" som fortsatte behandling med "dyr" ACE henover revurdering I, mens der var 70 % af patienter i behandling med A2A, der fortsatte på trods af revurderingen. Efter udløb af patent på losartan og under revurdering II var der imidlertid ca. 61 % som skiftede til det billige alternativ losartan i 2010.

De socioøkonomiske forskelle i kardiovaskulær medicinsk behandling eksisterede allerede forud for revurderingerne. Flere med lang uddannelse/høj indkomst var i behandling med dyr medicin. Overordnet set øges disse forskelle som konsekvens af revurderingen. Det kan anskues fra to vinkler. Hvis der er klasseeffekt, så ACE og A2A virker lige godt, er det en fordel af patienter med færre midler og ressourcer til rådighed er i behandling med billigere medicin. Der må imidlertid være en årsag til at flere patienter med høj indkomst/lang uddannelse er i behandling med dyr medicin. Hvis det skyldes, at læge eller patient mener at "dyr" ACE/A2A tåles bedre/virker bedre, eksisterede problemet forud for revurderingerne og øges som konsekvens af revurderingen.

Medicin-compliance er forholdsvis ens, når man ser på behandling med "dyr" eller "billig" medicin. Det ser ud til at et medicinskifte mellem samme gruppe fx fra ACE "dyr" til ACE "billig" er lettere for patienterne, målt ud fra deres compliance, end et skifte mellem to forskellige præparatgruppe (fra A2A til ACE).

Andelen af patienter med blodtryksskontrol har holdt sig rimelig uændret. Et enkelt skift fandt et stigning i andelen af patienter med velreguleret blodtryk efter et skifte (på ca. 4%), mens et andet skifte fandt at andelen af patienter med velreguleret blodtryk faldt ved første måling efter skiftet for at normalisere sig igen ved 2. måling. Den ønskede effekt af revurderingen, hvor man ønskede

at flere patienter ville komme til kontrol for deres blodtryk ved den praktiserende læge, og dermed blive velreguleret, udeblev.^{4, 5}

Der var i perioden op til et skifte flere kontakter til almen praksis, for de patienter, som skiftede medicin, sammenlignet med de patienter, der fortsatte deres behandling med "dyr" medicin. Det var ventet og lignede er set i internationale undersøgelser. Der har ligeledes været flere ambulante kontakter til sygehuset end ventet i perioden for revurderingerne. Analyserne af kontakter baserer sig på en regressionsmodel, der alene kan belyse en eventuel tidsmæssig sammenhæng og ikke en årsags-virkningssammenhæng.

Baggrund

I 2004 besluttede Folketinget, at alle lægemidlers tilskudsstatus regelmæssigt skal revurderes. Det skyldes, at de forudsætninger, som ligger til grund for den oprindelige beslutning om bevilling eller ikke bevilling af lægemidlers tilskud, kan ændre sig over tid. Revurderingen foretages af Medicintilskudsnet, som efterfølgende laver en indstilling til Sundhedsstyrelsen (tidligere Lægemiddelstyrelsen). I revurderingen vurderes, om den faktiske anvendelse af et lægemiddel har bidraget til rationel farmakoterapi, og om de forudsætninger, som lå til grund for den oprindelige beslutning om bevilling eller ikke bevilling, fortsat er gældende. Alle lægemidler gennemgås således, at det undersøges, om de lægemidler, som har generelt tilskud, stadig opfylder de kriterier, der gælder for tilskud, og det undersøges, om der er lægemidler uden generelt tilskud, som opfylder kriterierne for at få tilskud. Første lægemiddelgruppe, som blev revurderet, var de lipidsænkende lægemidler med ATC-kode C10. Revurderingen førte til en ændret tilskudsstatus, således at de billigste statiner fik generelt tilskud, og de dyreste statiner fik klausuleret tilskud. Ændringerne trådte i kraft den 23. april 2007. Herefter fulgte revurdering af flere lægemiddelgrupper, hvor en oversigt frem til dags dato fremgår af nedenstående Tabel 1:

Tabel 1. Oversigt over lægemiddelgrupper med revurdering

Lægemiddelgruppe	ATCkode	Dato for ikrafttræden
Lipidsænkende lægemidler	C10	23. april 2007
Kardiovaskulær medicin	C08, C09	13. juli 2009
Antiemetika og midler mod kvalme	A03F	14. dec. 2009
Kardiovaskulær medicin*	C09	15. nov. 2010
Syrerelaterede forstyrrelser	A02	15. nov. 2010
Glucosamin	M01AX	28. nov. 2011
Depression og angst	N03, N05, N06	5. marts 2012
Hjerteterapi	C01	11. juni 2012
Stærke Smertestillende	N02, N07, R05	4. marts 2013
Antibiotika til systemisk brug	J01	4. marts 2013
Orale antidiabetika	A10	11. nov. 2013
Antiepileptika	N03A, N05B+C	12. maj 2014

*Ad hoc revurdering

I april 2012 fik ministeren for sundhed og forebyggelse et spørgsmål i folketingsalen (S2849) (Bilag 1), der resulterede i, at ministeren ønskede udarbejdet en analyse af revurderingernes bredere samfundsmæssige konsekvenser. Herværende rapport, udfærdiget af forskergruppen på bestilling af Sundhedsministeriet, beskriver konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin og dets indflydelse på medicin compliance, blodtrykskontrol og kontakter til almen praksis/sygehus.

Medicintilskudsnevnet

Medicintilskudsnevnet er Sundhedsstyrelsens lægefaglige rådgivende nævn og har til opgave at rådgive Sundhedsstyrelsen i sager om tilskud til lægemidler. Et lægemiddel tildeles tilskud inden for fastsatte rammer, som blandt andet er baseret på, om det enkelte lægemiddel har en sikker terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at lægemidlets pris står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Et lægemiddel kan ikke tildeles tilskud, hvis specielle forhold gør sig gældende – fx at lægemidlet kræver en klinisk undersøgelse for den enkelte patient for at kunne bruges som behandling, hvis der er risiko for, at et lægemiddel vil blive anvendt uden for den godkendte indikation, eller hvis det anvendes som førstevalgspræparat på trods af, at Lægemiddelstyrelsen anbefaler, at det ikke anvendes som førstevalg. Medicintilskudsnevnet består af højst otte personer, hvoraf seks er læger, og heraf er minimum to praktiserende læger. Der er desuden en repræsentant for patient- og forbrugerinteresser og en repræsentant fra Danske Regioner i Tilskudsnevnet. Medlemmerne udpeges for en fireårig periode af ministeren for sundhed og forebyggelse efter indstilling fra Sundhedsstyrelsen.

Revurdering af tilskudsstatus af kardiovaskulær medicin pr. 13. juli 2009

Medicintilskudsnevnet revurderede kardiovaskulær medicin med atckode C03 og C07-C09 i løbet af 2007 og indgav deres første indstilling i jan. 2008 (Bilag 2) og deres supplerende indstilling i sept. 2008 (Bilag 3). Nævnet indstillede til Lægemiddelstyrelsen, at tilskudsstatus for nogle lægemidler skulle ændres. Lægemiddelstyrelsen fulgte nævnets indstilling, og følgende lægemiddelgrupper ændrede tilskudsstatus: calcium antagonist (C08CA), ACE-hæmmere (C09A+B) og angiotensin-II receptor antagonist (C09C+D) (Bilag 4). Specifikke ATC-koder med ændret tilskudsstatus fra generelt tilskud til klausuleret tilskud pr. 13. juli 2009 fremgår af Tabel 2, mens lægemidler med ændret tilskudsstatus fra generelt tilskud til intet tilskud fremgår af Tabel 3.

Tabel 2. Lægemidler med ændret tilskud fra generelt tilskud til klausuleret pr. 13. juli 2009

Ændret tilskud		
Lægemiddelgruppe	Navn	ATCkode
Calcium antagonist		
	Isradipin	C08CA03
	Nifedipin	C08CA05
	Nifedipin komb.	C08GA01
	Nitrendipin	C08CA08
	Lacidipin	C08CA09
	Lercanidipin	C08CA13
A2A		
	Losartan	C09CA01
	Eprosartan	C09CA02
	Valsartan	C09CA03
	Irbesartan	C09CA04
	Candesartan	C09CA06
	Telmisartan	C09CA07
	Olmesartan	C09CA08
	Losartan komb.	C09DA01
	Eprosartan komb.	C09DA02
	Valsartan komb.	C09DA03
	Irbesartan komb.	C09DA04
	Candesartan komb.	C09DA06
	Telmisartan komb.	C09DA07
	Olmesartan komb.	C09DA08
	Valsartan/Amlodipin	C09DB01
Renin hæmmer		
	Aliskiren	C09XA02

Tabel 3. Lægemidler med ændret tilskud fra generelt tilskud til intet tilskud pr. 13. juli 2009

Lægemiddelgruppe	Navn	ATC-kode
ACE-hæmmer		
	Perindopril	C09AA04
	Quinapril	C09AA06
	Benazepril	C09AA07
	Fosinopril	C09AA09
	Captopril komb.	C09BA01
	Enalapril komb.	C09BA02 (kun 20+ 6 mg)
	Perindopril og Indapamid	C09BA04
	Perindopril og Amlodipin	C09BB
	Verapamil og Trandolapril	C08DA51

De godkendte indikationer for behandling med calcium antagonist (CA), ACE-hæmmere (ACE) og angiotensin-II receptor antagonist (A2A) er flere, men de bruges alle hovedsagligt som førstevalgspræparat til patienter med ukompliceret hypertension på lige fod med diuretika. CA bruges bl.a. også til behandling af hjertekramper (angina), hvor ACE og A2A endvidere bruges til behandling af diabetikere med proteinuri og/eller hypertension og enkelte er godkendt til forebyggelse og behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens. Af Tabel 2 fremgår det, at med frist pr. 13. juli 2009 blev tilskuddet til fem CA (isradipin, nifedipin, nitrendipin, lacidipin og lercanidipin) ændret fra generelt tilskud til klausuleret tilskud. Det samme gjorde sig gældende for alle lægemidler i A2A-gruppen. Fire forskellige præparater af ACE (perindopril, quinapril, benazepril, fosinopril) gik fra generelt tilskud til intet tilskud. Ændringen var primært baseret på, at der inden for gruppen af ACE og A2A som udgangspunkt anses klasseeffekt, dvs. lægemidlerne i gruppe C09 anses som ligeværdige. Ønsker man derfor at opstarte behandling med et lægemiddel inden for renin-angiotensin systemet, skelnes der ikke i nationale⁶⁻⁹ eller internationale guidelines¹⁰⁻¹² for hypertension, diabetes og hjerte-kar-sygdomme mellem de enkelte lægemidler (ACE og A2A).^{6, 7, 11} En opgørelse over lægemiddelforbruget i 2006 viste imidlertid, at inden for ATC-gruppen C09 var 46 % af alle patienter, som blev sat i behandling med A2A, ikke forsøgt behandlet med ACE forinden (Bilag 5). Det anså man ikke som rationel farmakoterapi, idet ACE på

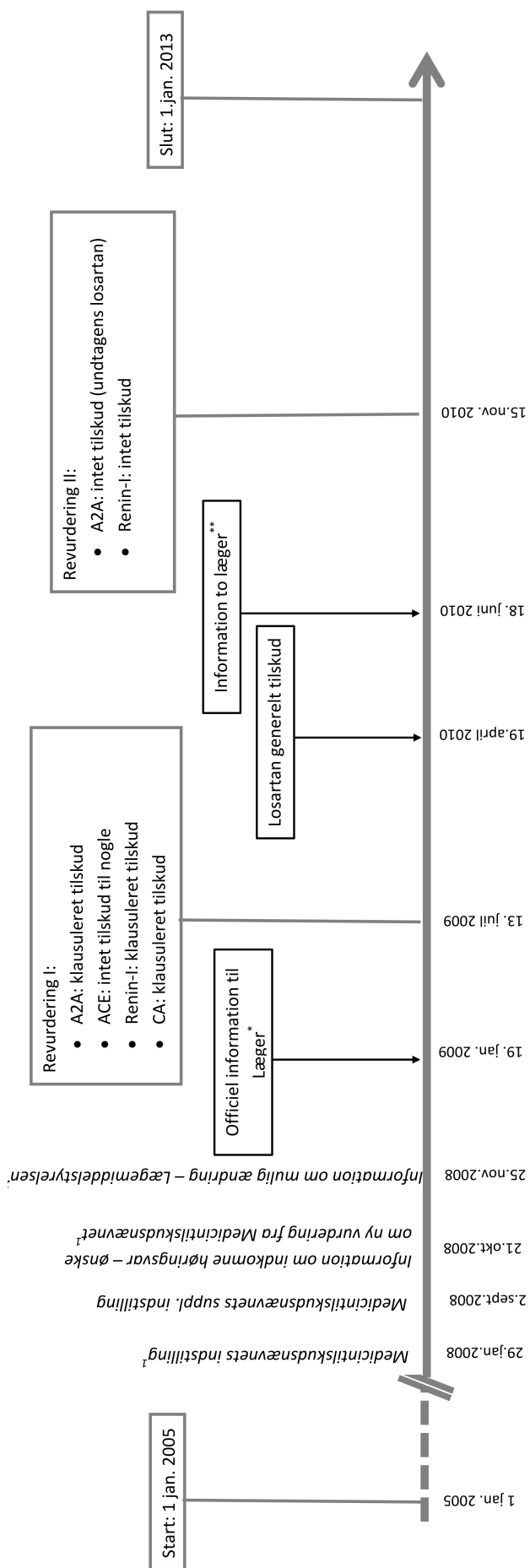
daværende tidspunkt var væsentlig billigere end A2A og at idet de to lægemiddelgrupper som udgangspunkt var lige effektive. En større andel af patienter var ligeledes i behandling med de dyre ACE.

Ad hoc revurdering af kardiovaskulær medicin pr. 15. november 2010

Med frist pr. 15. november 2010 ændrede Sundhedsstyrelsen igen tilskudsstatus indenfor ATC-gruppen C09, idet en enkel A2A med indhold af losartan (ATC-kode C09C og C09D) opnåede generelt tilskud den 16. april 2010 (Bilag 6+7) Baggrunden for denne ad hoc revurdering og tilskudsændring var primært et betydeligt prisfald efter patentudløb på losartan, som gjorde, at prisniveauet på losartan var det samme som lægemidler med indhold af ACE. Alle andre lægemidler inden for A2A (C09C+D) samt reninhæmmere (C09X) (Tabel 2) ændrede tilskud fra klausuleret tilskud til intet tilskud.

Figur 1 nedenfor illustrerer det tidsmæssige forløb af revurderingen inden for kardiovaskulær medicin med indsatte afgørende tidspunkter:

Figur 1. Det tidsmæssige forløb af revurdering I og revurdering II



* Information i "Ugeskrift for læger" 19. jan. 2009, PLO d.25.feb. 2009 and informations-brev til lægerne 20.feb. 2009

** Informations-brev til lægerne 18.juni 2010

*** Information på lægemiddelstyrelsens hjemmeside vedr. mulig kommende ændringer af kombinationspræparater med høringsbreve til virksomheder med begrundelse.

1. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2008/hoeringsvar-om-fremtidig-tilskudsstatus-for-laegemidler-til-hjerte-karsygdomme>

2. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2008/revurdering-af-tilskudsstatus-for-5-kombinationsprodukter-i-atc-gruppe-c07,-c08-og-c09>

Medicinsk behandling, blodtrykskontrol og kontakter til almen praksis for patienter behandlet med kardiovaskulær medicin

Opfølgning, behandling og sygdomskontrol for en kardiovaskulær sygdom er en hyppig årsag til konsultation i almen praksis, og den praktiserende læge ser i gennemsnit 1-2 patienter dagligt med et sådan sygdomsbillede.^{13, 14} På trods af, at disse patienter har hyppige kontakter i almen praksis, har flere studier vist, at fx kun 21-43 % af alle patienter behandlet for deres hypertension opnår et blodtryk under de anbefalede blodtryksgrænser på < 140/90 mmHg eller < 130/80 mmHg for patienter med diabetes.¹⁵⁻¹⁷ Fra et nyligt dansk studie baseret på 37.651 patienter med hypertension fra almen praksis ved vi, at kun 33,2 % af alle patienter opnår blodtrykskontrol, hvor patienter med diabetes sjældnest opnår kontrolleret blodtryk (16.5 %).¹⁵ Den antihypertensive behandling af de 37.651 patienter fordelte sig således, at patienterne var kompliance til henholdsvis monoterapi (29,1 %), 2-stofs- (32,3 %) eller 3-stofs- (18,5 %) behandling, mens 13,1 % af patienterne ikke havde antihypertensiv medicin til rådighed, den dag deres blodtryk blev målt ved lægen. Fra et andet dansk studie fra almen praksis ved vi, at ud af 5.413 patienter med hypertension blev henholdsvis 42 % behandlet med ACE og 24,6 % med A2A.¹⁸ Prævalensen af hypertension er 25,7 % i Danmark.¹⁶ Det medfører, at en ændret tilskudsstatus for ACE og A2A og et deraf følgende medicinskift formodentlig påvirker mange patienter, uanset om de er i enkelt eller flerstofsbehandling. I forbindelse med ændret tilskudsstatus i juli 2009 anbefalede Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), at lægen ved skift fra en A2A (med klausuleret tilskud) til en ACE (med tilskud) opstartede patienten i det halve af den ækvieffektive dosis (Bilag 8). Efter kontrol af blodtrykket og evt. blodprøvestatus 2-3 uger efter kunne lægen optitrere dosis til måldosis. Dette er en almindelig procedure for skift mellem A2A til ACE. Det kan medføre at patienterne ved et medicinskift grundet ændret tilskudsstatus til deres medicin får flere kontakter til lægen med henblik på blodtrykskontrol udover de almindelige kontroller. Hvis udgifterne til de praktiserende læger for disse ekstra kontroller i forbindelse med et medicinskift overstiger besparelserne ved revurderingen/medicinomlægningen, vil samfundet som helhed ikke havde sparet udgifter til sundhedsvæsenet. Et studie fra Sverige fra 2009 viste imidlertid, at da Sverige omlagde tilskud til ACE og A2A, således at de dyre lægemidler ikke opretholdt tilskud, sparede Sverige som helhed 3,6 mio. Euro (ca. 378 mio. svenske kroner) på medicinudgifter inden for ACE og A2A i perioden september-december året før revurderingen sammenlignet med perioden september-december året efter revurderingen.¹⁹ I det svenske studie var medicin udgiften til almen praksis og sygehuse

ikke modregnet besparelsen inden for medicin. Sveriges sundhedsvæsen adskiller sig fra det danske sundhedsvæsen på flere punkter, herunder er det væsentligste deres tilskudsordning til medicin generelt, hvorfor det er uvist, om disse resultater ubetinget kan overføres til danske forhold.¹⁹ I et studie fra Canada har Sebastian Schneeweiss og forfattere fundet, at de sparede i alt 6 mio. \$ (ca. 30,5 mio. kr.) på omlægning af tilskud inden for ACE og A2A, idet de modregnede udgifter til sygehus og kontakter til almen praksis.^{20, 21} Deres analyser inkluderede ca. 33.300 patienter. De fandt, at både de patienter, som skifter, og de, som ikke skifter medicin på trods af revurderingen, havde et signifikant øget antal kontakter til praksis omkring skiftet og efter skiftet. De fandt ligeledes, at der var flere kontakter til sygehus i forbindelse med revurderingen både måneden inden et skift, men ligeledes de første 2 måneder efter et skift.²⁰ Hvor mange flere kontakter danske patienter har haft til deres praktiserende læge, eller hvor mange kontakter de har haft til sygehuset pga. revurderingerne, er imidlertid uvist. Naturlige årsager til øget kontakt til praksis i forbindelse med revurderingerne er dels, at patienterne er nødt til at henvende sig til lægen for enten at få udskrevet en recept på et nyt lægemiddel eller for at få lov til (klausuleret), at de kan fortsætte med deres oprindelige behandling.

En revurdering kan teoretisk forårsage en stigning i antal ambulante kontakter til sygehuset med diagnoser som fx hypertension, stroke og AMI. Hvis den praktiserende læge fx vurderer, at et medicinskift ikke er helt uproblematisk for den enkelte patient, kan den praktiserende læge henvise til ambulante kontrol på sygehuset. Hvis patienten har kontakt til sygehuset af andre årsager, kan de respektive sygehusafdelinger også henvise til kardiologisk afdeling/hypertensions-ambulatorie mhp. ambulante kontrol af ændring i kardiologisk medicinsk behandling. Et øget antal indlæggelser for diagnoserne stroke, AMI og hypertension vil teoretisk også kunne ses i forbindelse med medicinskift eller -ophør som følge af revurderingen, især blandt højrisikopatienter.^{1, 2, 22-24}

Hvis en patient går fra at være velreguleret i blodtryk til at have faretruende højt blodtryk, kan det have flere årsager – bl.a. hvis patienten stopper med at tage sin medicin, fordi han ikke ønsker at skifte til ny medicin. Det kan også skyldes, at patienten ikke tager sin medicin korrekt pga. forvirring omkring skiftet – herunder at patienten enten tager for meget eller for lidt medicin. Det kan også skyldes, at patienten fx opstarter i det halve af den ækvivalente dosis i forhold til den

oprindelige medicinske behandling og først efter 2-4 uger reguleres op i optimal dosering igen. I løbet af de 2-4 uger kan patienten godt udvikle et stroke/AMI, hvis blodtrykket i mellemtiden når at blive faretruende højt. Hvilke elementer, der har haft størst betydning ved et skift, og om det har ført til et øget antal indlæggelser/ambulante kontakter, er endnu ikke analyseret

Mulige konsekvenser af et medicinskift

Når tilskuddet til et lægemiddel ændres fx fra generelt tilskud til klausuleret eller intet tilskud, vil det betyde skift af medicin for mange patienter. Hvis patienten bliver usikker på hvordan og hvilken medicin, der skal indtages ved et medicinskift, kan det måske medføre manglende medicinindtagelse. Et medicinskift grundet ændret tilskudsstatus kan derfor have flere mulige konsekvenser.

Betydning for adherence

Normalt er et medicinskift udtryk for utilfredsstillende behandling fx pga. manglende opnåelse af behandlingskontrol eller pga. uacceptable bivirkninger.²⁵ For patienter, der er nyopstartet i behandling, har studier vist, at mellem 16,5-44,2 % af alle patienter opstartet i behandling med ACE skifter til anden behandling.²⁶⁻²⁸ Heriblandt har et studie af Vegter et al vist, at 24,2 % af alle patienter behandlet med ACE havde skiftet til anden behandling efter 3 år, og 13,1 % af alle patienter behandlet med A2A havde skiftet behandling.²⁶ Af de patienter, der skiftede fra en ACE, skiftede mellem 66-75 % til en A2A.^{26, 28} Dette skyldes bl.a., at den hyppigste bivirkning ved ACE er hoste, hvilket oftest ophører ved skift til en A2A. I perioderne med ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin vil der derfor være en blanding af medicinskift pga. ændret tilskudsstatus samt naturlig medicinskift pga. bivirkninger og manglende effekt af behandlingen.¹⁹ Ved et generisk præparatskift har man vist, at på trods af at dosering og hyppighed af medicin ikke ændres, så medfører det utryghed for patienten.²⁹ Selv om lægen giver grundig information om ny medicin, vil et medicinskift mellem to forskellige medicinklasser med forskellig dosis og hyppighed formodentlig også påvirke patientens medicin compliance. Hvis det fører til, at patienten helt ophører med sin medicinske behandling, øges risikoen for følgevirkninger af grundsygdommen betydeligt. Udenlandske studier af medicin compliance har vist, at mange patienter med nyligt diagnosticeret hypertension i forvejen ophører med deres medicinske behandling, således at fx 20,3 % af patienterne i ny behandling er ophørt deres behandling efter 6 måneder, mens 28,5 % er ophørt efter et år.^{27, 30-32} Forvirring og problemer med opstart af anden slags medicin kan ved et

medicinskift pga. ændret tilskudsstatus ligeledes påvirke patientens compliance. Problemer med compliance i almindelighed kendes allerede fra behandling af mange kroniske sygdomme og er i Danmark bl.a. undersøgt for kolesterolsænkende behandling.^{33, 34} Der foreligger også udenlandske undersøgelser af compliance ved kardiovaskulær behandling³⁵⁻³⁹, men problemets omfang og årsager er ikke tidligere specifikt belyst i danske undersøgelser. Viden om danske patienters compliance over for kardiovaskulær medicin vil derfor være nødvendig basisviden for at kunne udtale sig om en ændring i compliance pga. ændret tilskudsstatus.

Betydning for sygdomskontrol

Hvis den praktiserende læge har fulgt IRF's anbefaling ved skift af en A2A (med klausuleret tilskud) til en ACE (med tilskud), vil mange patienter være opstartet i det halve af den ækvieffektive dosis. Selv om dosis formodentlig vil være optitreret efter 4-6 uger, vil et sådant medicinskift kræve en vis opstartsperiode, hvor det for mange patienter kan betyde, at deres blodtryk ændrer sig fra at være velreguleret (< 140/90 mmHg) til ikke længere at være velreguleret, da patienten reelt ikke er i optimal medicinsk behandling. Tidligere studier har vist, at når patienter ikke opnår et velreguleret blodtryk øges risikoen for kardiovaskulær sygdom betydeligt,^{1, 2} og at behandlingsophør hos patienterne er en helt afgørende faktor for manglende velreguleret blodtryk.^{1, 3} Det er imidlertid uvist, i hvor stort omfang medicinskift pga. ændret tilskudsstatus har påvirket andelen af patienter med velreguleret blodtryk i en population af patienter behandlet med kardiovaskulær medicin.

Lægemiddelstyrelsen (Sundhedsstyrelsen i dag) anerkendte, at der var en underbehandling af hypertensions patienter inden revurderingen (Bilag 9+10).^{4, 5} Lægemiddelstyrelsen påpegede i en meddelelse, at en ønsket gevinst ved revurderingen var - udover økonomisk besparelse – at flere patienter, som ikke var velregulerede blodtryksmæssigt, ville henvende sig til praksis. Dermed kunne læge og patient få mulighed for at justere behandlingen ind, således at flere patienter opnåede velreguleret blodtryk og dermed nedsatte deres risiko for at udvikle et CVD-event senere i livet. En sådan gevinst kan umiddelbart måles ved at undersøge, om der er en stigning i andelen af patienter med velreguleret blodtryk efter en revurdering.

Forskelle i uddannelses- og indkomstniveau og medicinskift

Fra en dansk undersøgelse vedrørende hypertensionspatienter fra almen praksis vides, at uddannelsesniveauet har betydning for blodtrykskontrol for patienter under 65 år.⁴⁰ Patienter

med kort uddannelse opnår sjældnere blodtrykskontrol sammenlignet med patienter med lang uddannelse. For de ældre patienter (> 65 år) har uddannelse og indkomst ikke så stor betydning, men til gengæld har civilstand betydning – fx om man er gift/samboende eller single. Social status kunne også have en betydning for hvilke patienter, der vurderes af lægen til at være i stand til håndtere et medicinskift – fx fra en A2A med klausuleret tilskud til en billig ACE med generelt tilskud. Patienter med lav indkomst/kort uddannelse vil formentlig have mere brug for et medicinskift, hvis tilskuddet til deres medicinske behandling fratages/klausuleres, idet deres udgifter til medicin ellers vil være for høje. Man kunne derfor antage, at det er patienter med kort uddannelse/lav indkomst, der oftest sættes til at skifte medicin pga. ændret tilskudsstatus sammenlignet med patienter med lang uddannelse/høj indkomst. Hvis vi antager, at der er klasseeffekt, dvs. at ACE og A2A har samme behandlingseffekt, er det problematisk, at det er patienter med kort uddannelse/lav indkomst, der skifter. Hvis vi derimod antager, at læger og patienter betragter ”dyr” ACE og A2A, som et bedre produkt, der fx tåles bedre mht. bivirkninger, og hvis der er opfattelse af, at det giver bedre behandlingskontrol, er der et problem i, at det mest er patienter med kort uddannede/lav indkomst, som sættes til at skifte medicin. Hvorledes et medicinskift tåles henholdsvis bedre eller dårligere af patienter med lav indkomst/kort uddannelse er ligeledes relevant. Forskelle i uddannelses- og indkomstniveau inden for blodtrykskontrollen kan risikere at forøges, hvis et medicinskift pga. ændret tilskudsstatus forbeholdes de kort uddannede/lavindkomst patienter. Disse patienter har måske i forvejen dårligere compliance og blodtrykskontrol, hvilket kan gøre et medicinskift problematisk.

Yderligere kan faktorer som comorbiditet, polyfarmaci, alder og køn have indflydelse på, hvilke patienter der sættes til at skifte medicin. Har patienten fx comorbiditet, kan lægen vurdere, at det ikke er hensigtsmæssigt at skifte medicin pga. interaktioner mellem forskellige medicintyper, problemer med polyfarmaci eller risiko for alvorlige bivirkninger. Ligeledes kan lægen forbeholde medicinskift til den yngre population af patienter, da ændring i medicin ofte skaber mere forvirring og compliance problemer hos de ældre.

Formål

At beskrive konsekvensen af en revurdering, herunder positive samt negative samfundsmæssige effekter forårsaget af en ændring af medicintilskudsstatus. Hovedvægten lægges på

medicintilskudsændringen inden for kardiovaskulær medicin i juli 2009 og november 2010, hvor mulige konsekvenser analyseres i et større samfundsmæssigt perspektiv.

Metode

Studie design.

Overordnet anvendes der en kohorte af patienter fra Lægemiddelstatistikregistret (LMDB), som sammenkøres med en patientkohorte fra Dansk Almen Medicinsk Database (DAMD) og med data fra relevante registre i Danmarks Statistik. Patienterne identificeres på baggrund af en receptindløsning af et lægemiddel inden for det kardiovaskulære system (ATC-kode C02-04; C08-09) i perioden 2005-2012.

Datakilder

Lægemiddelstatistikregisteret (LMDB)

Alle danske apoteker har siden 1994 sendt information til LMDB, hver gang en recept på et receptpligtigt medicinsk produkt er blevet solgt til individuelt forbrug.⁴¹ Hver recept indeholder oplysninger om patientens cpr-nummer, dato og lægemiddel (ATC-kode, navn, pakningsstørrelse, styrke og mængde). LMDB har tidligere været styret af Lægemiddelstyrelsen, men er siden 2012 blevet lagt ind under Statens Serums Institut ved Sundhedsstyrelsen. Dataudtræk fra LMDB for herværende studie er dog udtrukket og koblet til andre relevante registre i Danmarks Statistik.

Landspatientregisteret

Landspatientregisteret indeholder alle kontakter til sygehusvæsenet i Danmark siden 1977 og inkluderer alle diagnoser, procedurer, ambulante kontakter, skadestuekontakter og indlæggelser. Siden 1994 er diagnoserne klassificeret ifølge ICD-10 (International Classification of Diseases)⁴²

Socioøkonomiske registre

Da alle danskere har et unikt identifikationsnummer (cpr-nummer) kan deres oplysninger kobles på tværs af mange registre. Information om uddannelse findes i registeret for uddannelse, og uddannelsesinstitutionerne har siden 1981 automatisk sendt oplysninger om igangværende og afsluttede uddannelser samt uddannelsesniveau for alle danskere til uddannelsesregisteret.⁴³ Information om uddannelsesniveau før 1981 er indsamlet via en landsdækkende

spørgeskemaundersøgelse, som går tilbage til 1970. Tilflyttere skal selv oplyse deres uddannelsesniveau ved tilflytning til landet.

Indkomst registreres i familie- og indkomstregisteret. Disponibel ækvivalent familieindkomst (fam-ekviv-disp) er en økonomisk parameter, der anvendes til at sammenligne indkomster mellem familier, der har forskellig størrelse.⁴⁴ Fam-ekviv-disp for et enkelt familiemedlem inkluderer alle former for indkomster (løn, salær, legater, SU, pension) efter skat for hele husstanden og justerer derefter for antal af personer i husstanden, hvor voksne over/under 18 år vægtes forskelligt.

Civilstand udtrækkes ligeledes fra familie- og indkomstregisteret. Civilstanden er her baseret på borgerens aktuelle civilstand, hvor borgere, som bor sammen, registreres som samboende, selv om de ikke juridisk er gift. I Danmark bor mange par sammen uden at være gift.

Dansk AlmenMedicinsk Database (DAMD)

Dansk AlmenMedicinsk Database (DAMD) har eksisteret siden 2006 og indeholder data fra Dansk Almenmedicinsk KvalitetsEnhed (DAK-E), som opsamler data fra almen praksis vha. Sentinel Datafangst.^{15, 45} I begyndelsen kunne de praktiserende læger frivilligt tilmelde sig Sentinel Datafangst. Sentinel Datafangst er et program, der installeres i lægens EDB-system og derfra opfanger data. Ved hver eneste kontakt sender Datafangst automatisk følgende data tilbage til DAMD: diagnoser (ICPC - International Classification of Primary Care system^{46, 47}), medicin (receptudskrivelser), laboratorietal og ydelser. DAK-E sørger for at udvikle kvalitetsrapporter, som opdateres løbende og kan tilgås af de praktiserende læger, så de kan skabe sig et overblik over deres egen patientpopulation og behandlingskvalitet inden for udvalgte sygdomme. For at opnå det fulde udbytte af disse kvalitetsrapporter er det nødvendigt, at lægen giver hver personlig kontakt en ICPC-diagnose. Overenskomsten fra 2011 mellem Danske Regioner og Praktiserende Lægers Organisation (PLO) forpligtede alle praktiserende læger til at være tilmeldt Datafangst senest 1. april 2013. Pr. 31. december 2012 sendte 80 % af alle ydernumre i Danmark data til DAMD (1.580 ydernumre af i alt 1.983).

Patientkohorter

I LMDB definerede vi kohorten af patienter ud fra følgende kriterier: Alle patienter med en indløsning af en recept på et kardiovaskulært lægemiddel inden for ATC-gruppe C02-04; C07-09 i perioden 1. januar 2005 til 31. december 2012 identificeres. For denne patientkohorte udtrækkes

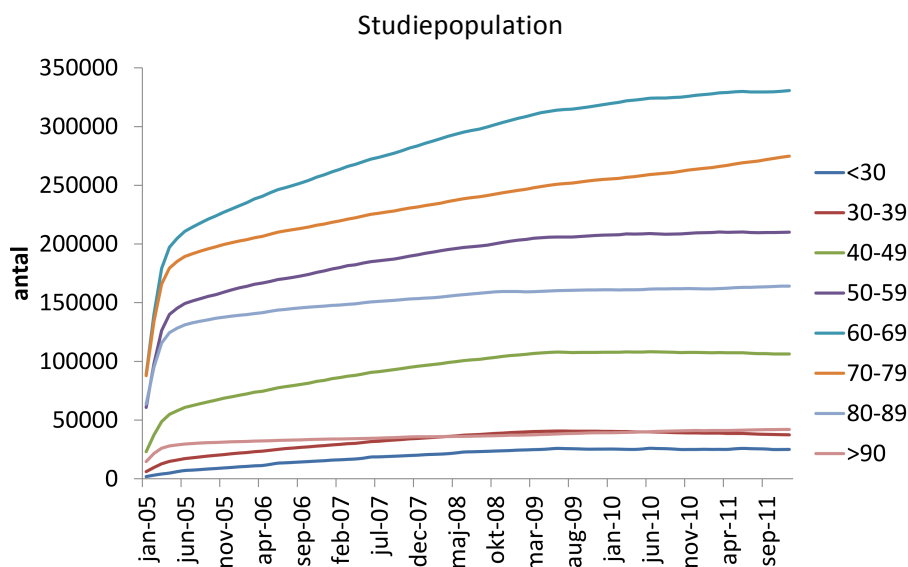
alle informationer om medicin (år 1995-2012), diagnoser (ICD-10; år 1994-2012), ydelser (år 2005-2012) og socioøkonomiske variable (år 2005-2012) fra Danmarks Statistik.

Der anvendes følgende opdeltede kohorter til at belyse patient karakteristika, lægemiddelforbrug og skift af medicin i perioderne før, under og efter en revurdering:

- Inden en revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE (ATC: C09A; C09B), A2A (ATC: C09C; C09D) eller CA (ATC: C08C; C08D; C09DB01) i årene 2005-2007
- Under første revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE og A2A i 2008 og 2009
 - Patienter, som har indløst en recept på CA i 2008 og 2009
- Under anden revurdering
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE og A2A i 2009 og 2010
- Samlet for revurderingsmedicin
 - Patienter, som har indløst en recept på ACE, A2A og CA i 2005-2012

For at undgå immortal time bias gør det sig generelt gældende, at en patient først inkluderes i kohorterne/analyserne, når patienten har indløst sin første recept på kardiovaskulær medicin eller ACE/A2A/CA medicin (første receptdato) og ekskluderes igen, hvis patienten ikke har indløst en recept på aktuelle medicin i over 3 år (censurdato). Censurdatoen defineres som datoen for ingen recept i 3 år efter indløsning af forrige recept. Patienter, der dør undervejs, censureres fra patientkohorten på datoen for død. Herunder ses studiepopulationen månedsvis i henhold til inklusion/eksklusion (første receptdato/censurdato/død), stratificeret på alder.

Figur 2. Inklusion/eksklusion af patienter i studiepopulationen, afhængig af dato for første recept, censurdato og alder



Hvis der anvendes tidsvinduer retrospektivt for at definere fx comorbiditet, anvendes samme tidsvindue for alle patienter (fx 13 år for comorbiditet), selv om nogle patienter har information, der ligger længere tilbage.

Patientkohorte i DAMD.

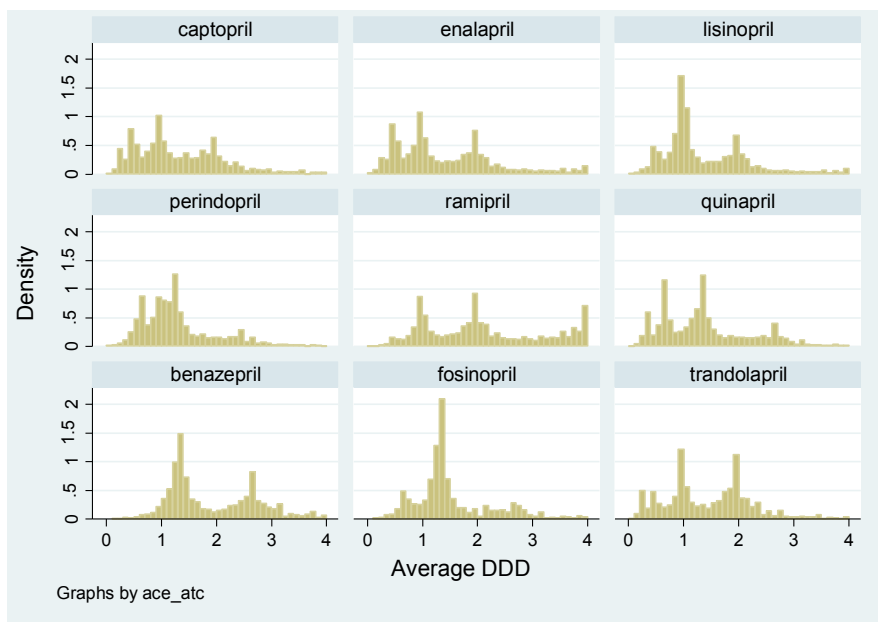
Ved hjælp af DAMD identificeres en kohorte af patienter, som har fået udskrevet kardiovaskulær medicin med ATC-kode C02-04; C07-09 i perioden 1. januar 2005 til 31. december 2012. Denne kohorte sammenkøres med patientkohorten fra LMDB og patienter, som er registreret i både LMDB og DAMD, anvendes til analyser af blodtryksskontrol. Dvs. patienter, som har fået udskrevet medicin fra deres læge, men som aldrig har indløst en recept på det (og dermed være registreret i LMDB), vil ikke indgå i analyserne.

Mål for medicin adherence

I analyser af medicin adherence kan man anvende 1 tablet/dag eller 1 DDD/dag for at beskrive forbruget. DDD udtrykker "Daily Defined Dosis" og er et internationalt fastsat mål. Det defineres som "den forventede gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis pr. dag for et lægemiddel, der anvendes til dets primære indikation til voksne". DDD anvendes i herværende rapport til at beskrive det overordnede forbrug af de enkelte lægemidler. For at beskrive medicin adherence i rapporten har vi kvalificeret valget mellem 1 DDD (pr.dag) kontra en tablet pr. dag vha. sensitivitets analyser. I figur 3 ses det gennemsnitlige forbrug mellem to recepter udtrykt i DDD.

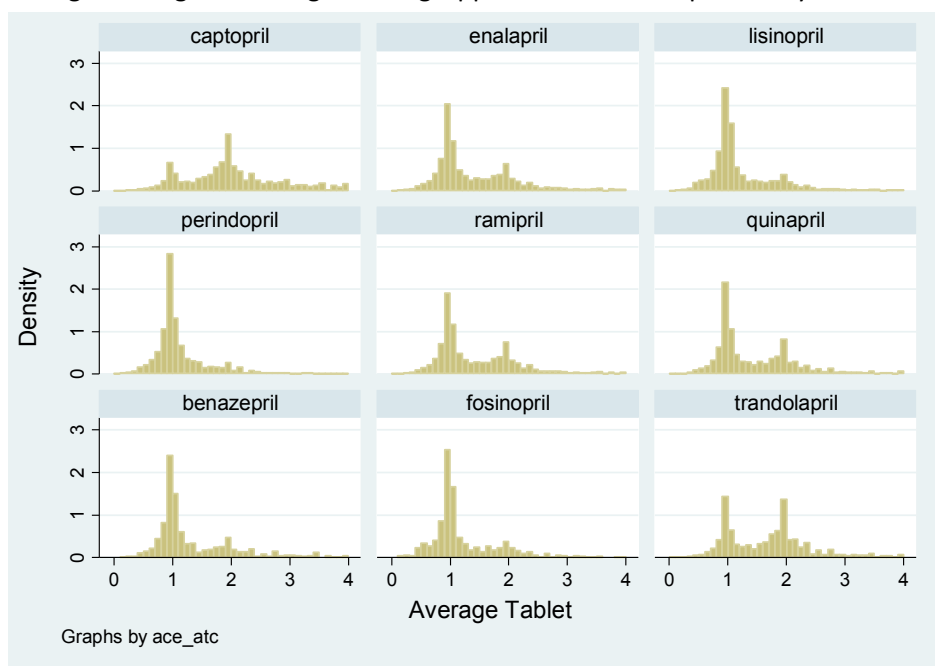
Figuren illustrerer, at størstedelen forbruger mellem 1 og 2 DDD pr. dag, mens forbruget af lisinopril og captopril er de eneste, hvor forbruget samler sig om 1 eller 2 DDD.

Figur 3. Gennemsnitligt forbrug af ACE lægemiddelgrupper mellem 2 recepter udtrykt i DDD pr. dag



Hvis vi derimod ser på det gennemsnitlige forbrug mellem 2 recepter udtrykt i tabletter/dag, ses der større præcision omkring 1 tablet/dag og 2 tabletter/dag for alle lægemiddelgrupper.

Figur 4. Gennemsnitligt forbrug af ACE lægemiddelgrupper mellem 2 recepter udtrykt i tabletter pr. dag



Det samme billede gør sig gældende for A2A og CA.

I herværende rapport anvendes derfor 1 tablet/dag i analyserne af compliance, mens DDD anvendes til illustration af det overordnede/samlede forbrug.

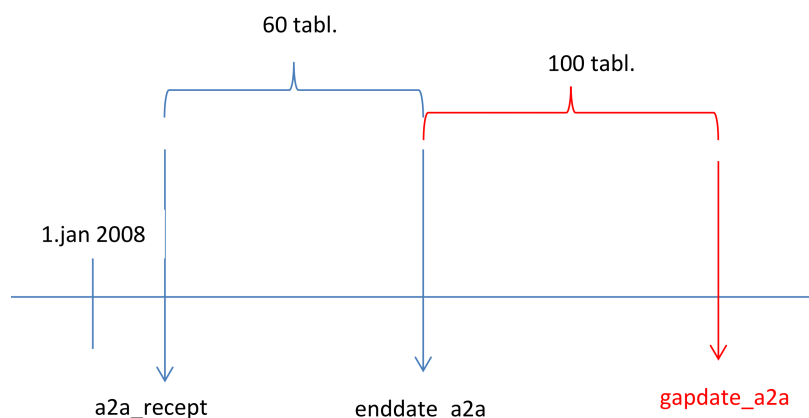
Adherence

Adherence måles vha. proportion of days covered (PDC) metoden^{26, 30}, hvor patientens index-dato defineres som datoen, hvor den første recept indløses på det pågældende stof i et bestemt år – fx 2005 eller 2008. Fra index-datoen kigges 1 år frem til slutdatoen, som er datoen på den sidste recept i det bestemte interval. Forsyningen (antal tabletter) fra den sidste recept tæller derfor ikke med i udregningen af PDC. I det øjeblik en patient skifter til et andet præparat (switch) eller ophører med behandling (discontinued), censureres de fra adherence analyserne, da de herefter indgår i analyser af persistence/switching.^{26, 48} Der undersøges PDC inden for følgende lægemiddelgrupper: CA, ACE og A2A. En grænseværdi på PDC på 80 % betragtes som god adherence.⁴⁹ Kombinationspræparater inkluderes i analyserne, således at de splittes op i de enkelte indholdstoffer.

Persistens

Ved persistens undersøges varighed af behandlingen, hvor tiden mellem den første receptindløsning og tiden indtil et uacceptabelt tidsrum mellem to receptindløsninger opstår.^{26, 30} Der må derfor maksimalt være 100 dage mellem datoen, hvor dækningen af en recepts forsyning ophører, frem til der sker indløsning af en ny recept. Hvis patienten fx har indløst en recept på 60 tabletter, må der derfor maksimalt være 160 dage mellem datoen for indløsning af denne recept, og indtil patienten indløser næste recept. (Figur 5).

Figur 5. Illustration af persistence og dato for receptindløsning, end date og gap date



Hvis patienten overskrider denne tidsperiode (gap), betragtes patienten som ophørt med sin behandling. Hvis recepterne inden for samme lægemiddel overlapper hinanden, tilføjes den forriges recepts forsyning til den næste recept, så der tillades "stockpilling". Patienten censureres ved død, **ved switching** eller ved slut af perioden.

Switching

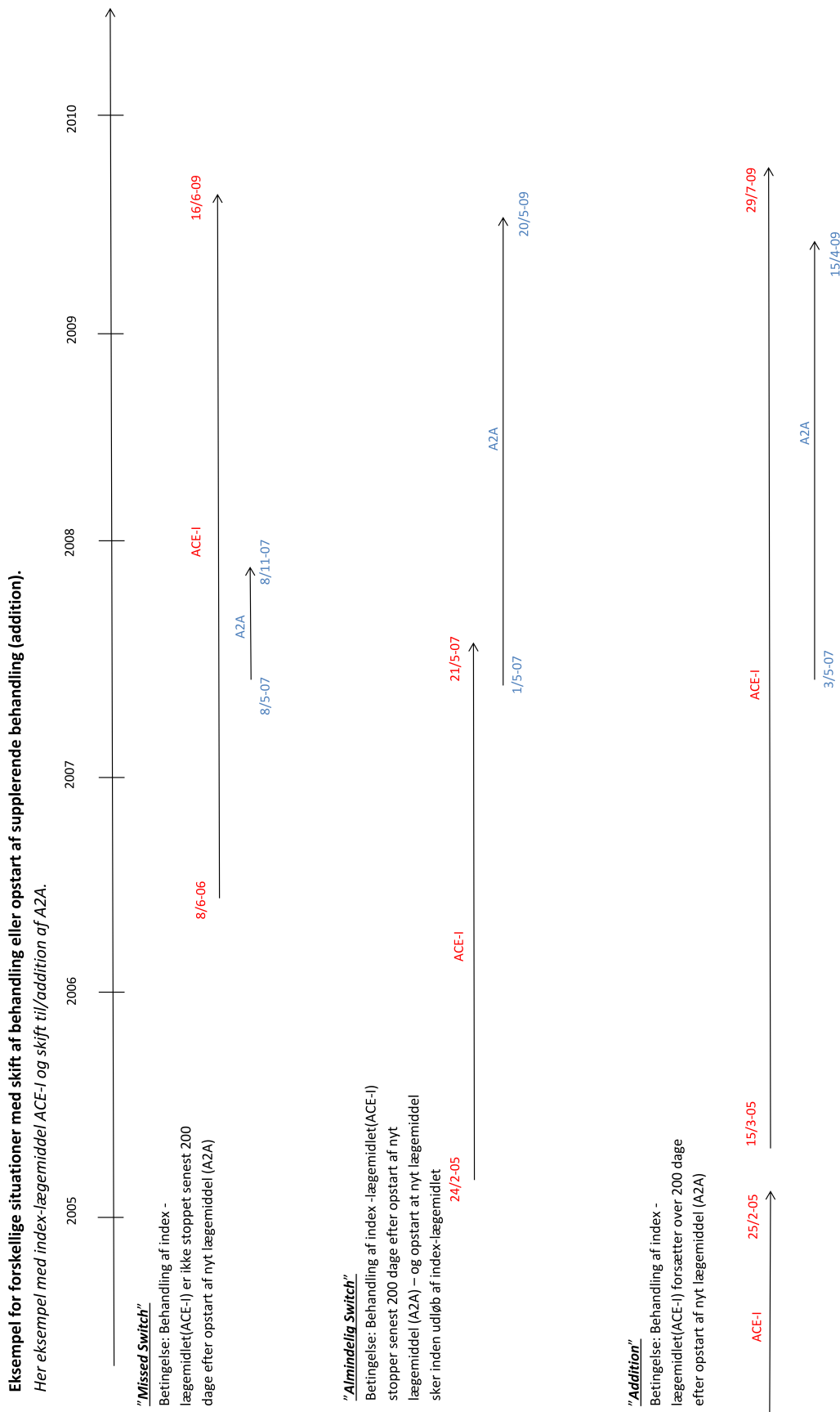
Et præparat antages at være udskiftet med et andet (switch), hvis der kommer en receptindløsning for et andet kardiovaskulært lægemiddel i stedet for index-lægemidlet – og som patienten ikke i forvejen var i behandling med.^{26, 30} Dvs. at der ikke længere er flere receptindløsninger på index-lægemidlet, og at der i stedet inden for en periode på 200 dage efter "end of supply" optræder et nyt lægemiddel (Figur 6).

Et missed switch er defineret som et skift, hvor patienten reelt skifter til et andet præparat, men så opgiver behandling med det nye præparat, og skifter tilbage til det oprindelige præparat. Forsyningen af det oprindelige præparat strækker sig derfor udover en periode på 200 dage efter indløsning af en recept på det nye præparat – og det nye præparat ophører igen inden for en periode på 200 dage (Figur 6).

Ved en addition vil et skift ikke fremstå som et skift, fordi både det oprindelige præparat og det nye præparat fortsætter parallelt i behandlingsforløb (Figur 6).

Ved et sent skift ses det, at patienten ophører behandling med det oprindelige lægemiddel i perioden for revurderingen, men patienten opstarter medicinsk behandling med et andet kardiovaskulært lægemiddel inden for 365 efter ophør af det oprindelige lægemiddel.

Figur 6. Illustration af skift, missed switch og addition



Kort definition af variable

Alderen inddeles i 10-års intervaller og udregnes i forhold til de enkelte patientkohorter, fx alder pr. 1. januar 2005 eller alder pr. 1. juli 2009, hvortil det er passende. Patienter under 18 år er ikke inkluderet. Alderskategorierne er som følger: < 40 år, 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥ 80 år. I Figur 2 ses fordelingen af patienter i henhold til alder og inklusion i studiet med henholdsvis inklusionsdatoen svarende til datoen for indløsning af første recept og eksklusionsdatoen svarende til datoen, hvor der ikke har været indløst en recept på kardiovaskulær medicin i 3 år. Patienter, der dør undervejs, ekskluderes derved også fremadrettet for analyser efter deres død.

Socioøkonomi

Uddannelse defineres ud fra højst fuldførte uddannelse. Uddannelse kategoriseres efter varighed i < 10 år, 10-12 år og > 12 år. Indkomst defineres ud fra den ækvivalente disponible familieindkomst, og kategoriseres i kvartiler efter lav (1. kvartil), mellem (2. og 3. kvartil) og høj (4. kvartil). Civilstand kategoriseres som gift/samlevende og single (enke, fraskilt, single). Kategoriseringen af arbejdsmarkedstilknøytning er: i arbejde, pensionister, efterløn, og ikke i arbejde (førtidspensionister, arbejdsløse, studerende, kontanthjælpsmodtagere).^{40, 50}

Comorbiditet.

Patienten defineres som havende diabetes ud fra følgende 2 kriterier: Hvis patienten har fået en ICD-10 diagnose på diabetes forud for de respektive index-datoer, afhængig af hvilke delstudie der anvendes, eller hvis patienten har indløst medicin (ATC-kode: A10) fra lægemiddeldatabasen i en periode på op til 15 år før den aktuelle index-dato. En patient defineres som havende en risikoprofil, der giver anledning til lipidsænkende behandling (omtales lipidsænkende beh.), hvis patienten har indløst en recept på ATC-kode C10 i op til 15 år forud for index-datoen.

Fra Landspatientregistret defineres anden comorbiditet som følgende: Kardiovaskulær sygdom (CVD) inkluderer iskæmisk hjertesygdom, cerebrovaskulær sygdom og perifer vaskulær sygdom. Anden alvorlig comorbiditet defineres som cancer, psykisk lidelse, kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL), atrieflimren, hypertension og hjerteinsufficiens. Data fra Landpatientregistret udtrækkes for en periode på op til 15 år før den aktuelle index-dato, således at alle patienter har samme retrospektive tidsinterval, hvori der defineres comorbiditet. Af comorbiditet med relation til kardiovaskulær medicinsk behandling defineres hypertension, stroke, AMI og anden iskæmisk hjertesygdom. Varighed af kardiovaskulær behandling defineres ud fra tid siden patientens

allerførste receptindløsning af et kardiovaskulært lægemiddel siden 1995. Dvs. varighed af medicinsk kardiovaskulær behandling inddeles i intervallerne < 1 år, 1-2 år, 2-5 år, 5-8 år, 8-10 år og ≥ 10 år siden.

Kontakter til praksis

En kontakt til almen praksis beskrives ud fra ydelsesregisteret, hvor en konsultation (0101), telefonkonsultation (0201), e-mail-konsultation (0105) og en forebyggende konsultation (0106) anses som kontakter. For at undersøge kontaktmønsteret til praksis i perioden op til et skift, bruges datoen for medicinskift. Det er datoen, hvor indløsning af det nye lægemiddel fremtræder første gang, og hvor patienten defineres som ophørt med det oprindelige lægemiddel. For de patienter, der beslutter sig for at fortsætte med deres oprindelige behandling på trods af en revurdering, defineres en index-dato til at være datoen for første indløsning af en recept på det oprindelige lægemiddel i perioden for et skift (januar-juli 2009 for revurdering I og juni-november 2010 for revurdering II).

De respektive index-datoer anvendes til at analysere kontaktmønsteret til praksis ved at bruge det gennemsnitlige antal kontakter til praksis for de patienter, som skifter, og for de patienter, som fortsætter behandling med det oprindelige lægemiddel (oftest benævnt det "dyre" medicin). Perioden, der er anvendes, er 10 måneder før og 10 måneder efter et skift i intervaller à en måneds varighed. En måned defineres her som 30 dage.

Blodtryk

Til analyser af andelen af patienter med blodtrykskontrol henholdsvis før og efter et skift anvendes samme index-dato som ovenfor beskrevet ved "*kontakter til praksis*". Det sidst målte blodtryk, som patienten har fået registreret før index-datoen, inkluderes. Fra index-datoen udtrækkes systolisk og diastolisk blodtryk (mmHg). Hvis der er 1 blodtryk registreret på index-datoen, antages det at være gennemsnittet af patientens sidste 2 blodtryksmålinger i henhold til guidelines.⁵¹ Hvis der er 2, 3 eller 4 målinger registreret for samme index-dato, bruges gennemsnittet af de 2 laveste målinger. Optimal blodtrykskontrol defineres som blodtryk < 140/90 mmHg uden hensyntagen til en evt. diagnose af diabetes, som på daværende tidspunkt ville kræve et blodtryk < 130/80 mmHg for at være velreguleret. Ved at anvende et sådant mål for blodtrykskontrol vil blodtrykskontrollen formentlig være overestimeret. Da der i herværende rapport analyseres for kontraster og forskelle, bør dette overordnet set ikke have betydning for blodtrykskontrollen, sådan som den

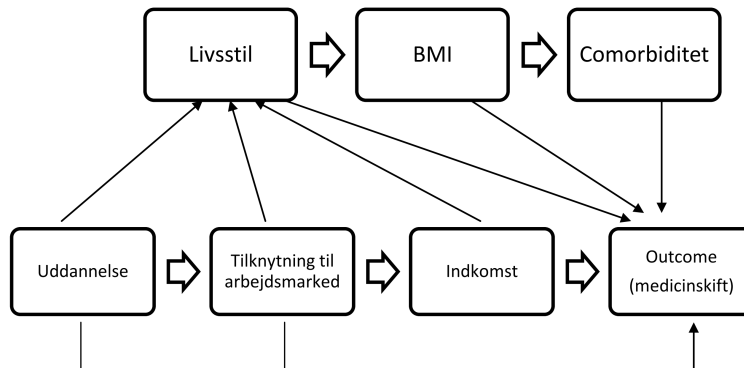
anvendes i denne rapport. For at analysere andelen af patienter med blodtrykskontrol efter et skift anvendes henholdsvis første og anden blodtryksmåling målt efter et skift (eller index-datoen for fortsat behandling).

Analyser

Grundet interaktion mellem køn og flere faktorer (comorbiditet, socioøkonomi og i nogle modeller alder), stratificeres alle modeller på køn.

Socioøkonomi. Til analyse af associationen mellem medicinskift og socioøkonomiske parametre anvendes logistisk regression, hvor baseline er patienter, som forud for revurderingsperioden var i behandling med "dyr" medicin, og som efter revurderingsperioden fortsatte med "dyr" medicin. Ifølge nedenstående simplificerede oversigt over mulige lineære sammenhænge mellem uddannelse, indkomst, arbejde og outcome (medicinskift), har vi anvendt de socioøkonomiske parametre separat i de enkelte logistiske modeller, således at indkomst og uddannelse analyseres hver for sig.

Figur 7. *Simplificeret sammenhænge mellem socioøkonomiske faktorer og muligt outcome*



I crude odds justeres der for alder. I de multivariable analyser justeres der for alder, kategorien CVD-diabetes (0; ingen CVD/diabetes, 1; CVD, 2; Diabetes, 3; CVD+Diabetes), atrieflimren, hjerteinsufficiens, varighed af kardiovaskulær behandling og civilstand, således at indkomst og uddannelse analyseres hver for sig. Denne model er anvendt i tidligere socioøkonomiske analyser.

^{40 52 53} For at undersøge en stigning/et fald i associationen mellem socioøkonomiske faktorer og medicinskift, udtrykt ved odds ratio (OR), henholdsvis før og under revurderingen, anvendes interaktionsleddet mellem periode for skift (skift i 2005-2007; kontra skift i revurdering 1 (2009)) og et medicinskift, hvor der justeres for cluster-effekt på individniveau.

Blodtryk. For at se om andelen af patienter med velreguleret blodtryk henholdsvis før og efter et medicinskifte/"index-dato for fortsat behandling" ændrer sig signifikant anvendes McNeimars test. McNeimar's test er en ikke-parametrisk test for parrede binære data, som sammenligner andelen, der ændres fra for højt til velreguleret blodtryk, med andelen, der ændres fra velreguleret til for højt blodtryk.

Comorbiditet. Der anvendes logistik regression til at undersøge associationen mellem medicinskift og comorbiditet. Der justeres for henholdsvis alder, varighed af kardiovaskulær behandling, civilstand og henholdsvis uddannelse/indkomst i hver deres model.

Compliance. I compliance-analyser for forskelle i PDC og persistens efter 1 eller 3 år mellem de enkelte ATC-grupper inden for ACE eller A2A anvendes det hyppigst anvendte præparat som baseline (ACE: enalapril, A2A: losartan), og der sammenlignes med PDC/persistens for de andre præparater inden for hver ATC-gruppe ved hjælp af logistisk regression.

Ambulante kontakter/indlæggelser. Antallet af ambulante kontakter/indlæggelser bestemmes månedsvis baseret på de kontakter/indlæggelser, patienterne har haft de pågældende måneder. Der anvendes indlæggelsesdato/"første ambulante kontaktdato" som dato for indlæggelse/kontakt. Når både bi- og aktionsdiagnoser anvendes i en figur, kan en indlæggelse bidrage med flere diagnoser på samme dato. I de økonomiske estimater kan en indlæggelse kun indgå en gang. Når procentandelen af patienter indlagt med en diagnose udregnes, anvendes månedsvis andelen af patienter, som opfylder betingelserne for at være i kohorten (første receptdato er dateret før den første i indeværende måned, censurdato ligger efter den første i indeværende måned).

Henvisninger. Der er udtrukket data på henvisninger, som førte til ambulante kontakter og indlæggelser for studiepopulationen. For hver enkel henvisning er der en henvisningsdato, hvem som henviser (speciallæge, praktiserende læge, andet, sygehusafsnit, ingen henvisning (akut 112)), og en henvisningsdiagnose. Endvidere er hver enkel henvisning koblet til den efterfølgende kontakt og de aktions- og bidiagnoser, der blev givet ved den første kontakt, som henvisningen resulterede i. Når andelen af henvisninger opgøres, udregnes de månedsvis ud fra det totale antal henvisninger i indeværende måned og herefter hvor stor en andel, der er henvist fra almen praksis, sygehus, speciallæge etc., hvor henvisningen har ført til en kontakt, som er kodet med enten stroke, IHD, AMI eller hypertension. Henvisninger fra et sygehusafsnit, der fører til

ambulante kontakter, inkluderer også "tilsyn". En læge fra fx en endokrinologisk afdeling (hvor en diabetes patient er indlagt), kan bestille et tilsyn fra en kardiologisk afdeling, hvis lægen vurderer, at patienten i sit indlæggelsesforløb for diabetes har brug for en kardiologisk vurdering til fx skift af sin kardiovaskulære medicin under hensyntagen til patientens grundsygdom, polyfarmaci etc.

SMR. Standardiseret Mortalitet Rate (SMR) i studiepopulationen udregnes for hver måned i årene 2008-2012. Studiekohorten defineres ud fra de personer, som er i live pr. den første dag i indeværende måned, og som er i et behandlingsforløb med C08; C09 i indeværende måned (første receptdato er dateret før den første i indeværende måned, censurdato ligger efter den første i indeværende måned). Antal døde i løbet af måneden registreres. Der defineres ligeledes en ny aldersvariabel månedsvis, således at patienten efter sin fødselsdag kan ændre alderskategori – fx når patienten ændrer alder fra 69 år (alderskategori 60-69 år) til 70 år (alderskategori 70-79 år). Antal levende og døde fra resten af den danske befolkning opgøres ligeledes månedsvis i årene 2008-2012, således at antal levende i befolkningen fratrækkes antal levende i studiepopulationen for at få det præcise antal personer i rest-befolkningen. Det samme gør sig gældende for antal døde.

Økonomi. I udregningen af udgifter til medicin anvendes summen af DDD solgt pr. ATC-gruppe pr. periode. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris pr. patient pr. døgn udtrækkes fra "*Prisoversigt for ATC-gruppe C09 og C08*" (Bilag 11+12), som Medicintilskuds nævnet anvendte i deres beslutning om tilskud/ikke tilskud ved revurdering 1 og 2.* Den gennemsnitlige laveste behandlingspris er tilskudspriser, dvs. det er et mål for den omkostning, der er ved at have en patient i den pågældende behandling pr. dag. Ved at anvende disse priser sikrer vi, at forudsætningerne for vores beregninger i herværende rapport er de samme, som Medicintilskuds nævnet anvendte i deres beslutning. Ydermere ved at anvende den gennemsnitlige laveste behandlingspris kan de reelle udgifter have været højere, men i nogle tilfælde kan de reelt også have været lavere (forudsætninger for et gennemsnit).

For at se på omkostninger til medicinudgifter som konsekvens af revurderingen anvendes en tidsperiode efter første revurdering, hvor effekten af revurdering 1 forventes at indtræffe. Perioderne juli-december i årene forud for revurdering 1 (2005-2006-2007-2008) sammenlignes

* Fodnote: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2008/~media/D3C0C120D81B477893506C2F9410D0AD.ashx> og <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2010/~media/2248E77D48A8495599B0C28D5763CC2C.ashx>

med perioden juli-december 2009 og de efterfølgende år for at beskrive omkostninger og dermed beregne besparelser til medicin.^{19, 20}

Omkostning til ambulante sygehuskontakter/almen praksis. Ifølge figur R24-26 ses det, at det især er i perioden december 2008 til august 2009, hvor antallet af kontakter til sygehuset er markant øget, hvilket også følger den naturlige tidslinje for revurdering I. For at beregne udviklingen i udgifter til denne patientpopulation hen over revurderingen opgøres antal kontakter i perioden december-august de pågældende år for revurdering I jf. andre internationale undersøgelser inden for området.^{19-21, 54} Antallet af kontakter i perioden december-august i årene 2005-2008 samles i en lineær regressionsmodel med året for kontakt/indlæggelse som variabel. Forudsætninger for modellen testes (lineære sammenhænge). Ved hjælp af *lincom* (*Stata Statistical Software*: College Station, TX: StataCorp LP) estimeres ud fra regressionsmodellen det forventede antal ambulante kontroller i december 2008 til august 2009 inklusive på baggrund af udviklingen i kontakter set i årene 2005-2008. I de økonomiske estimater kan en kontakt kun indgå en gang. Hvis der er givet flere diagnoser inden for stroke, AMI, hypertension og/eller IHD, prioriteres aktionsdiagnosen før bidiagnoser (uagtet at alvorligheden af bidiagnosen kan være højere end aktionsdiagnosen, fx aktionsdiagnose hypertension, bidiagnose stroke). Hvis aktionsdiagnosen ikke er relateret til stroke, hypertension, AMI eller IHD, prioriteres bidiagnoserne i følgende rækkefølge (begrundet i diagnosens alvorlighed): stroke, AMI, IHD og hypertension.

Der anvendes gennemsnitlige DRG-takster i beregningen af omkostninger for ambulante kontakter eller konsultationshonorarer til almen praksis for de respektive ydelser på tidspunktet for kontakten. I de ambulante kontakter er kun medregnet omkostninger til første ambulante kontakt, da de efterfølgende besøg/ambulante kontroller efter første kontakt ikke var inkluderet i dataudtrækket.

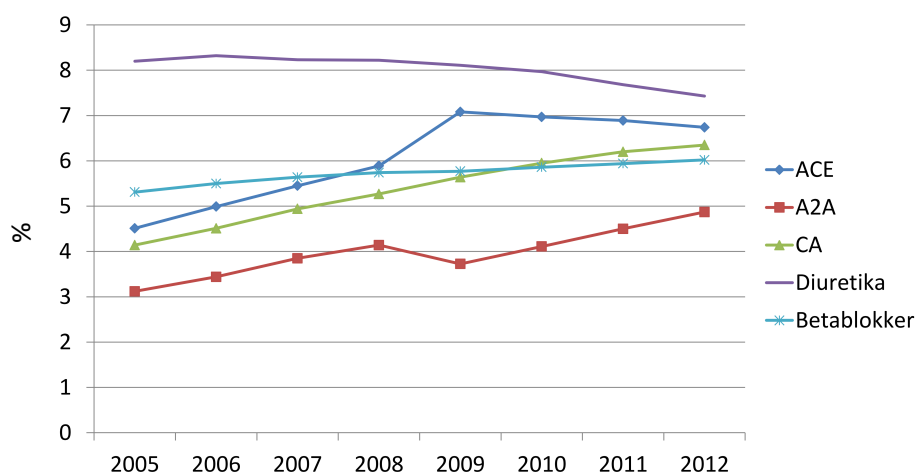
Tilladelser

Der er tilladelse fra Datatilsynet (j.nr.: 2012-41-1406) og fra Kvalitets- og Forskningsudvalget til DAMD (projekt 50-13). Rapporten er baseret på registerdata, hvorfor tilladelse fra Etisk nævn ikke er relevant.

Resultater - oversigt

Der var i alt 1.611.394 patienter over 18 år, som indløste en recept på medicin med ATC-kode C02-04; C07-09 i perioden 1. januar 2005 til 31. december 2012. Heraf var 55,2 % kvinder, mens 44,8 % var mænd. Gennemsnitsalderen var 60,53 år (SD ± 15,7). Antallet af patienter, som indløser en recept på et lægemiddel i perioden juli til december det pågældende år, steg fra 818.522 patienter i år 2005 til 1.016.850 patienter i år 2012. Det svarer til en prevalens på 15,1 % af den samlede danske befolkning i år 2005, som stiger til en prevalens på 18,2 % i 2012.

Figur R1. Prevalensen af kardiovaskulær medicinsk behandling i Danmark i juli til december år 2005-2012

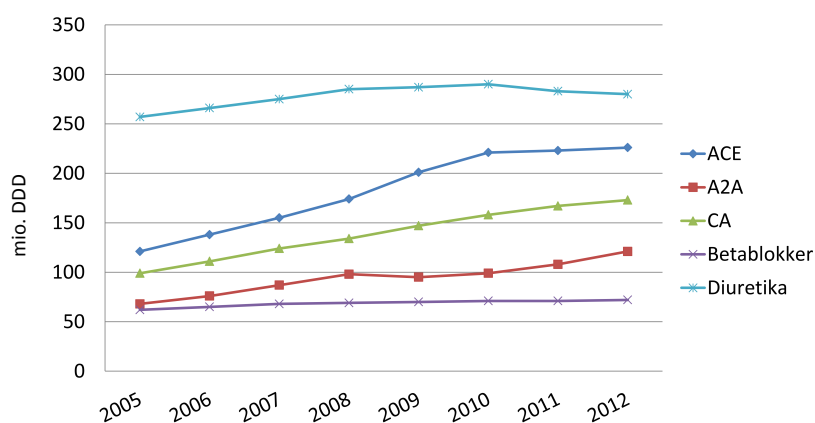


Det hyppigst anvendte lægemiddel er diuretika med en prevalens på 8,2 % i 2005, som dog falder til 7,4 % i 2012. Prevalensen af ACE stiger kraftigt fra 5,89 % i 2008 til 7,08 % i 2009, hvor revurdering 1 trådte i kraft. Herefter falder prevalensen af ACE til 6,74 % over de sidste 3 år (2009-2012) (Figur R1).

Prevalensen af A2A er 3,12 % i 2005. Den stiger til 4,14 % i 2008, året inden revurderingen. Herefter falder den kortvarigt til 3,72 % i år 2009, men stiger så til tidligere værdier og endda højere i årene 2010-2012 (4,11-4,87 %)(Figur R1).

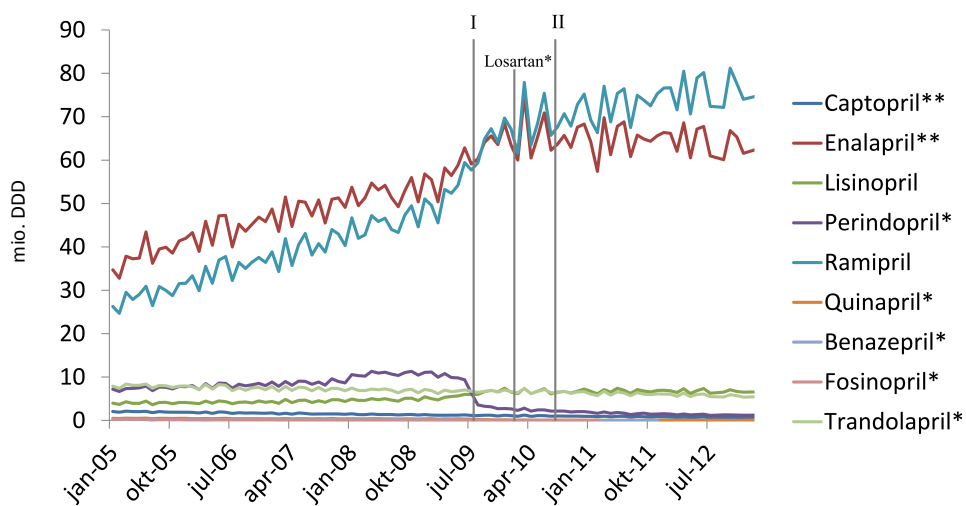
Tilsvarende ses forbruget i mio. DDD af ACE at stige hen over årene 2009-2010, for derefter at stagnere. Forbruget af A2A falder i 2009-2010 for i 2011 og 2012 at overstige tidligere års forbrug (Figur R2).

Figur R2. Forbrug i mio. DDD inden for den pågældende lægemiddelgruppe år 2005-2012



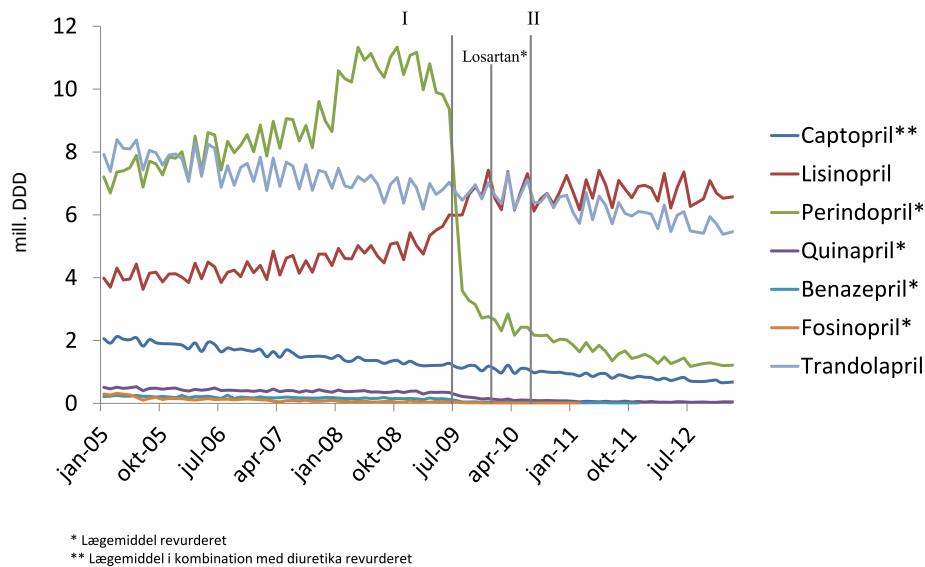
Hvis man kigger på de enkelte lægemidler, der blev revurderet, kan der indenfor ACE-lægemiddelgruppen ses, at forbruget af enalapril og ramipril (bevaret tilskud) er fortsat deres stigning i forbruget af mio. DDD gennem perioden, mens forbruget af lægemidler, der blev revurderet, er faldet kraftigt efter juli 2009. Her er det især forbruget af perindopril, der er faldet kraftigt (figur R3 + R4).

Figur R3. Forbrug i mio. DDD inden for ACE år 2005-2012



* Lægemiddel revurderet
 ** Lægemiddel i kombination med diuretika revurderet

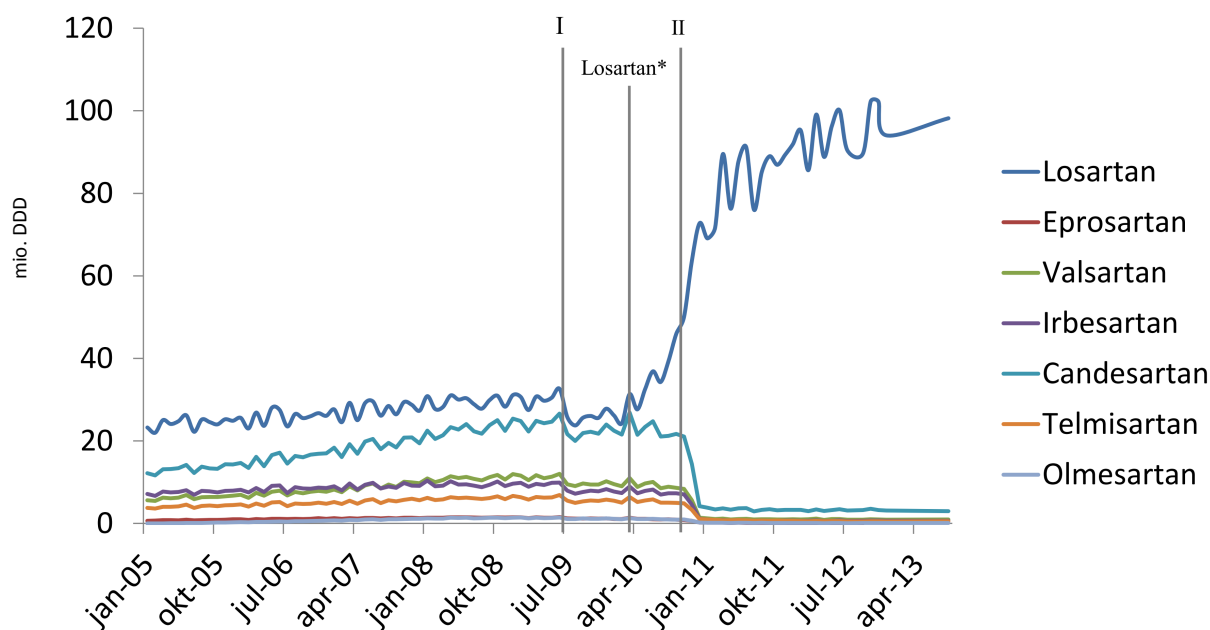
Figur R4. Forbrug i mio. DDD inden for ACE lægemidler år 2005-2012, undtaget enalapril og ramipril



Antal af patienter, som indløste en recept på ACE "billig", steg med 34 % i juli-december 2009 sammenlignet med juli-december 2008 (fra 294.781 til 393.859 patienter). Fra 2009-2010, 2010-2011 og 2011-2012 holdt antallet af patienter i behandling med ACE "billig" sig konstant. Antal patienter i behandling med ACE "dyr" faldt derimod med 58 % fra 2008 til 2009 (fra 38.818 til 16.360) og fortsatte med at falde med henholdsvis 56 % (2009-2010), 29 % (2010-2011) og 21 % (2011-2012) efterfølgende.

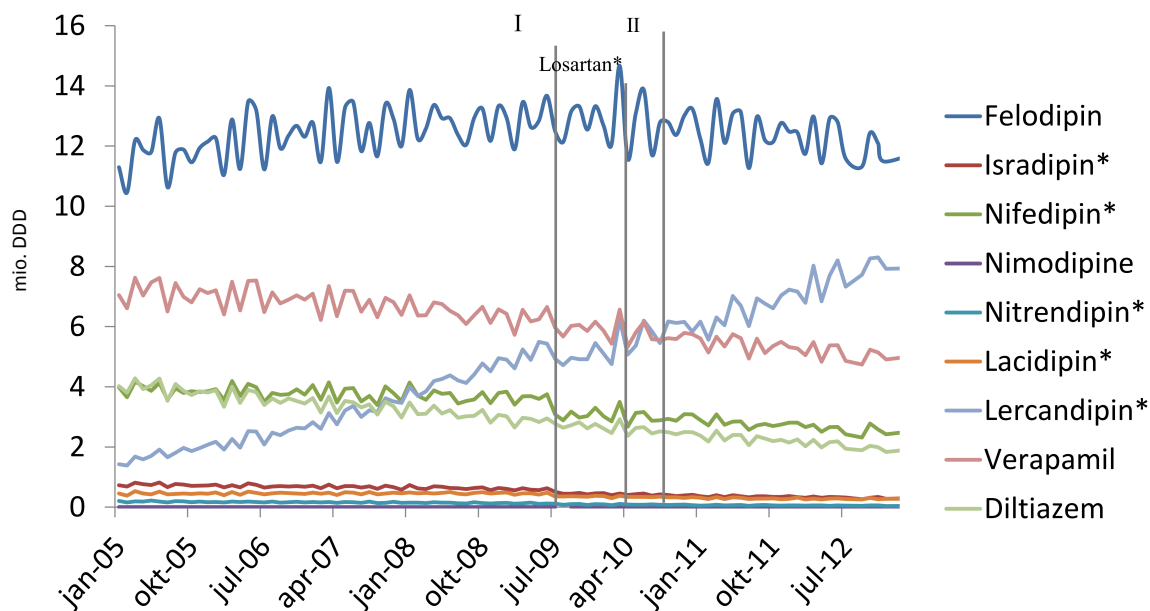
For A2A faldt det samlede antal af patienter i behandling med 10 % fra juli-december 2008 til juli-december 2009. Efterfølgende steg antallet af patienter i behandling med losartan fra 2009-2010 med 130 % og efterfølgende 43 % og 10 % i årene 2010-2011 og 2011-2012. Forbruget af de andre A2A, som alle mistede tilskud i november 2010, faldt i årene efter. Det største fald sås i forbruget af irbesartan med henholdsvis 14 % (2008-2009); 22 % (2009-2010); 88 % (2010-2011) og 9 % (2011-2012). Figur R5 illustrerer det samlede forbrug i mio. DDD for A2A i årene 2005-2012. Heraf ses det stigende forbrug af losartan efter april 2009 samt det faldende forbrug af alle andre A2A lægemidler.

Figur R5. Forbrug i mio. DDD inden for A2A lægemidler år 2005-2012



For CA sås, at forbruget af de 5 lægemidler, som mistede tilskud i juli 2009, faldt drastisk efter 2009, mens forbruget af de andre CA-lægemidler steg tilsvarende i årene efter.

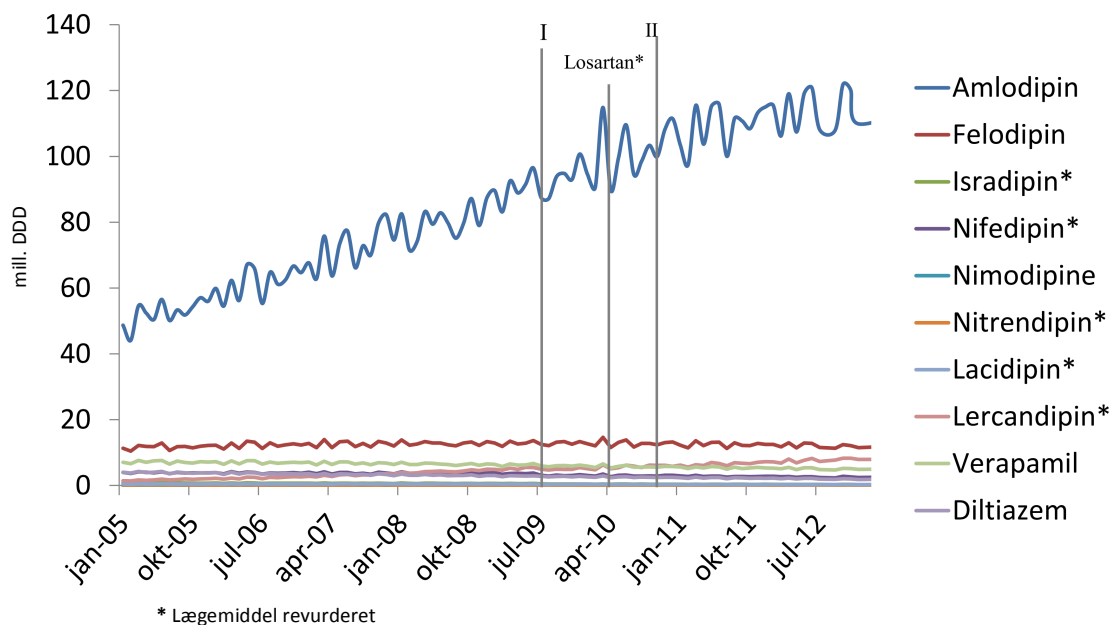
Figur R6. Forbrug af CA i årene 2005-2012 i mio. DDD undtagen amlodipin



* Lægemiddel revurderet

Forbruget af amlodipin var upåvirket af revurderingerne.

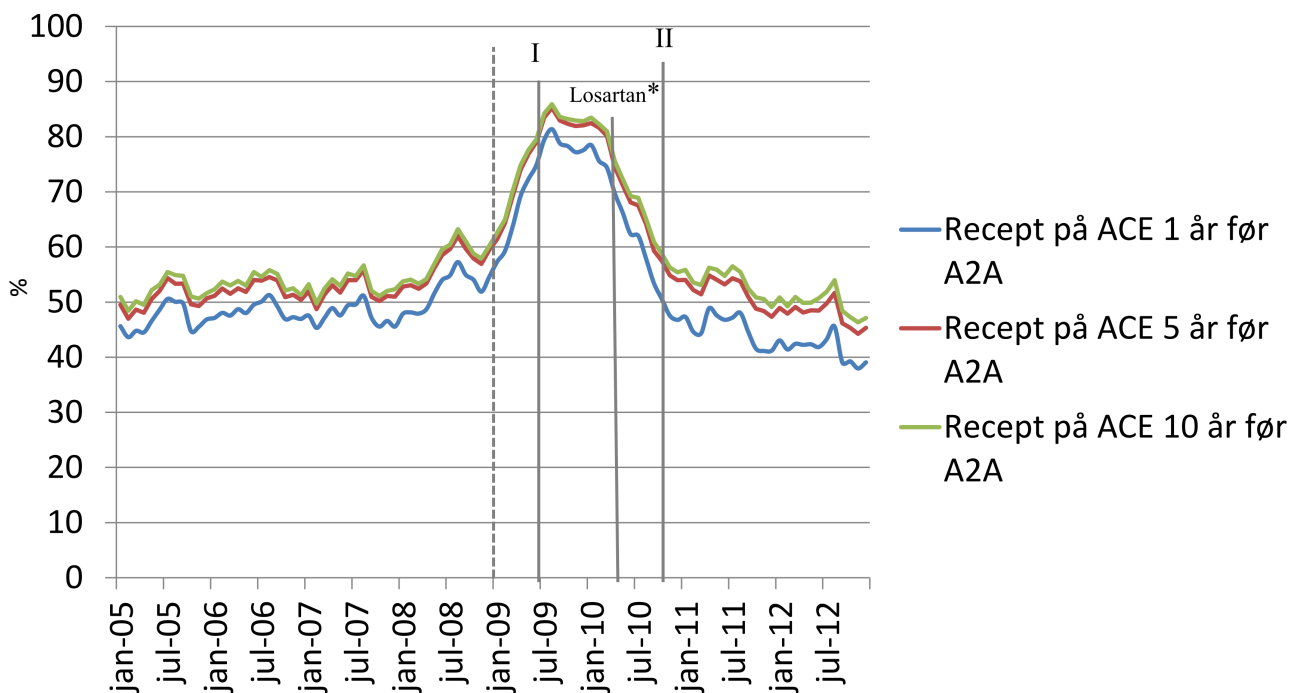
Figur R7. Forbruget af amlodipin var upåvirket af revurderingerne (forbrug af CA i årene 2005-2012 i mio. DDD)



Incidente brugere

En af årsagerne til revurderingen af kardiovaskulær medicin og til, at bl.a. A2A ændrede tilskudsstatus fra generelt til klausuleret i juli 2009 og fra klausuleret til intet tilskud i november 2010 (undtagen losartan) var bl.a., at mange patienter var sat i behandling med ”dyr” ACE eller A2A uden først at prøve ”billig” ACE (Bilag 5). Det anså man ikke som rational farmakoterapi, da den laveste behandlingspris pr. døgn for en ”billig” ACE varierede fra kr. 0,36 til kr. 1,37, mens den laveste behandlingspris pr. døgn for A2A varierede fra kr. 5,29 til kr. 11,01 (single præparater). Figur R8 illustrerer andelen af patienter som forud for indløsningen af deres første A2A recept i perioden 2000-2012 har været forsøgt behandlet med ACE i en periode på 1 år, 5 år eller 10 år.

Figur R8. Incidente brugere af A2A og andelen, der har indløst en recept på ACE før opstart af behandling på A2A



* Prisnedsættelse på losartan efter patentudløb

I perioden fra information om Medicintilskudsnevns indstilling om ændret tilskudsstatus (januar 2008) og hen over første revurderingsperiode (januar-juli 2009) stiger andelen af patienter, som har været forsøgt behandlet med ACE året før deres A2A fra 57 % i januar 2009 til 81 % i august 2009. Efter generelt tilskud til losartan i april 2010 falder andelen igen.

Lægemiddel adherence og persistens inden en revurdering

Når man ser på patienter, som i 2005 var i behandling med enten ACE eller A2A, og hvordan deres compliance til medicin er, finder vi, at for ACE-præparater veksler PDC, dvs. andelen af patienter, som har tabletter til rådighed af det pågældende lægemiddel i > 80 % af dagene på 1 år, fra 81,1 til 90 % for lægemidler i gruppen ACE "dyr", mens det for ACE "billig" varierer mellem 82,4-93,5 %. Enkelte præparater skiller sig ud, herunder trandolapril (ACE "billig"), som har den højeste PDC, højeste persistens efter 3 år (69,8 %), og som især bruges til patienter i lipidsænkende beh. (med hjerteinsufficiens, atrieflimren og CVD). Endvidere ses det, at captopril især bruges til patienter med diabetes og til patienter i lipidsænkende beh. Inden for præparaterne ACE "dyr" adskiller quinapril, fosinopril og benazepril sig ikke væsentlig fra den samlede gruppe af ACE eller fra fx lisinopril, ramipril og enalapril, som er i gruppen ACE "billig".

Perindopril, som er en "dyr" ACE, har dog en højere andel af patienter med hjerteinsufficiens (24,5 %), atrieflimren (18,8 %) og CVD (56,0 %) end den samlede gruppe af ACE og end de fleste ACE "billig" præparater. Af tabel R1 ses endvidere, at enalapril må betragtes som værende førstevalg af alle ACE-præparater, idet væsentlig flere patienter er i behandling med dette lægemiddel i 2005.

Tabel R1. Adherence, persistence og karakteristika af patienter i behandling med ACE

Tabel R1 - ACE			Compliance		Comorbiditet				
	No	% M [#]	PDC	3 års persist	DM	Lipidbeh.	CHF	Atrief.	CVD
Samlet ACE - alle*	182.378	52,5	86,6	64,8 [§]	25,5	48,4	16,2	13,9	44,1
ACE "billig" - single									
Captopril	6135	54,1	93,5	65,3	40,4	51,7	20,8	14,8	48,3
Enalapril	108.552	50,4	84,3	58,4	24,9	44,6	9,1	8,8	35,1
Lisinopril	10.439	50,0	82,4	61,9	24,8	45,1	8,7	9,2	35,6
Ramipril	43.690	57,2	88,0	65,9	28,6	55,2	20,7	16,2	50,4
Trandolapril	22.437	59,4	91,7	69,8	25,5	56,4	37,6	24,5	63,0
ACE "dyr" - single									
Perindopril	27.880	55,8	81,4	62,0	23,3	53,7	24,5	18,8	56,0
Quinapril	1448	47,8	86,9	67,3	22,7	44,4	11,8	13,1	41,4
Benazepril	378	49,2	90,0	67,6	17,5	42,1	6,1	10,1	34,4
Fosinopril	740	48,5	81,1	19,6	21,5	42,0	6,9	9,3	32,6

* Samlet alle ACE-midler, herunder både "billig" og "dyr" – og kun for single præparater. Kombinationspræparater er ikke illustreret i tabellen.

§ 3 års persistens er beregnet uden at tage 3 års persistens for fosinopril med, da den adskiller sig væsentlig fra de andre ACE-præparater.

Andelen af mandlige patienter

I justerede analyser (justeret for køn, alder, comorbiditet og socioøkonomi), hvor enalapril (ACE "billig") bruges som baseline, ses det, at inden for gruppen af ACE, er der enkelte præparater, der har statistisk signifikant højere PDC end enalapril, herunder captopril (OR: 2,72 CI: 2,39-3,09), ramipril (OR: 1,34 CI: 1,29-1,40), trandolapril (OR: 1,96 CI: 1,84-2,08) og benazepril (OR: 1,63 CI: 1,11-2,39), hvor benazepril er en ACE "dyr". Derimod har lisinopril ("billig", OR: 0,87 CI: 0,82-0,92) og perindopril ("dyr", OR: 0,78 CI: 0,75-0,81) signifikant lavere PCD, mens quinapril (p = 0,082) og fosinopril (p = 0,317) må betragtes som ligeværdige i PDC med enalapril. Persistens efter 3 år er lavere for enalapril (58,4 %) end for de andre ACE-præparater (undtagen fosinopril, 19,6 %). Denne tendens ses også som statistisk signifikant i de justerede analyser.

Tabel R2. Adherence, persistence og karakteristika af patienter i behandling med A2A

Tabel R2- A2A			Compliance		Comorbiditet				
	No	% M [#]	PDC	3 års persist	DM	Lipidbeh.	CHF	Atrief.	CVD
Samlet A2A - single	177.045	44,4	83,8	68,4	20,7	45,4	6,1	7,8	32,9
Losartan	77.689	44,1	84,4	73,0	20,8	44,7	9,5	10,0	36,5
Eprosartan	3400	38,4	85,4	65,2	18,8	45,8	6,9	9,5	36,9
Valsartan	19.595	46,1	85,0	73,8	19,0	44,9	6,2	7,5	32,5
Irbesartan	21.478	48,2	84,6	72,2	32,1	49,5	5,9	7,5	33,2
Candesartan	41.501	43,0	79,0	69,3	17,9	42,4	6,6	7,7	32,6
Telmisartan	12.496	47,0	82,8	69,6	18,6	45,1	4,8	6,8	30,5
Olmesartan	886	44,2	85,2	55,5	17,7	45,4	3,1	5,9	28,0

* Samlet alle A2A-midler, men kun for single præparater. Kombinationspræparater er ikke illustreret i tabellen.

Andelen af mandlige patienter.

Inden for gruppen af A2A-lægemidler varierer PDC fra 79,0 % til 85,4 %. Med undtagelse af olmesartan adskiller persistens efter 3 år sig fra 65,2 til 73,8 % mellem de enkelte grupper. Her må losartan betragtes som det umiddelbare førstevalg, da flest patienter er i behandling med dette stof. Når man sammenligner PDC for de andre A2A med losartan i justerede analyser, finder vi, at lægemidler som valsartan (OR: 1,07 CI: 1,02-1,13) og olmesartan (OR: 1,30 CI: 1,05-1,63) har statistisk signifikant højere PDC end losartan, når vi justerer for køn, alder, comorbiditet og socioøkonomi (henholdsvis uddannelse og indkomst). Derimod er PDC for candesartan (OR: 0,69 CI: 0,66-0,71) og telmisartan (OR: 0,92 CI: 0,87-0,98) signifikant lavere end PDC for losartan, mens eprosartan ($p = 0,203$) og irbesartan ($p = 0,146$) er ligeværdige med losartan. Persistens efter 3 år er for losartan en af de højeste inden for gruppen af A2A (73,0 %), og statistisk er den signifikant højere end de andre A2A-præparater undtagen valsartan ($p = 0,692$).

Da revurdering I opfordrede til et skift fra A2A til ACE "billig", har vi sammenlignet PDC og persistens for A2A og ACE "billig". Hvis man undersøger PDC for A2A sammenlignet med PDC for ACE som samlet gruppe, ses det, at PDC for A2A er 83,8 % mod 86,6 % for ACE. I de justerede analyser er denne forskel uden statistisk signifikant styrke ($p = 0,592$). Det er værd at bemærke, at 3 års persistens for A2A (68,4 %) er højere end for ACE samlet (64,8 %)($p < 0,001$), og hvis vi for

den gennemsnitlige 3 års persistens for A2A fjerner olmesartan, da den er væsentligt lavere end de andre, vil 3 års persistens være 7 procentpoint højere for A2A end for ACE ($p < 0,001$).

Faktaboks 1

Compliance ved behandling med A2A og ACE "dyr"

ACE

PDC for ACE varierer fra 81,1 til 93,5 %.

En ACE "dyr" – benazepril – har statistik højere PDC end det foretrukne ACE "billig" alternativ, mens en ACE "dyr" - perindopril - har statistik lavere PDC.

Persistens for ACE efter 3 år er samlet på 64,8 %.

Persistens efter 3 år for det foretrukne ACE "billig" er statistik lavere end ACE "dyr" – benazepril, perindopril og quinapril, men højere end fosinopril.

A2A

PDC for A2A varierer fra 79,0 til 85,4 %.

Der er variation af PDC inden for de enkelte A2A-lægemidler, hvor nogle har højere eller lavere PDC end det foretrukne (losartan).

Persistens efter 3 år er samlet på 68,4 %.

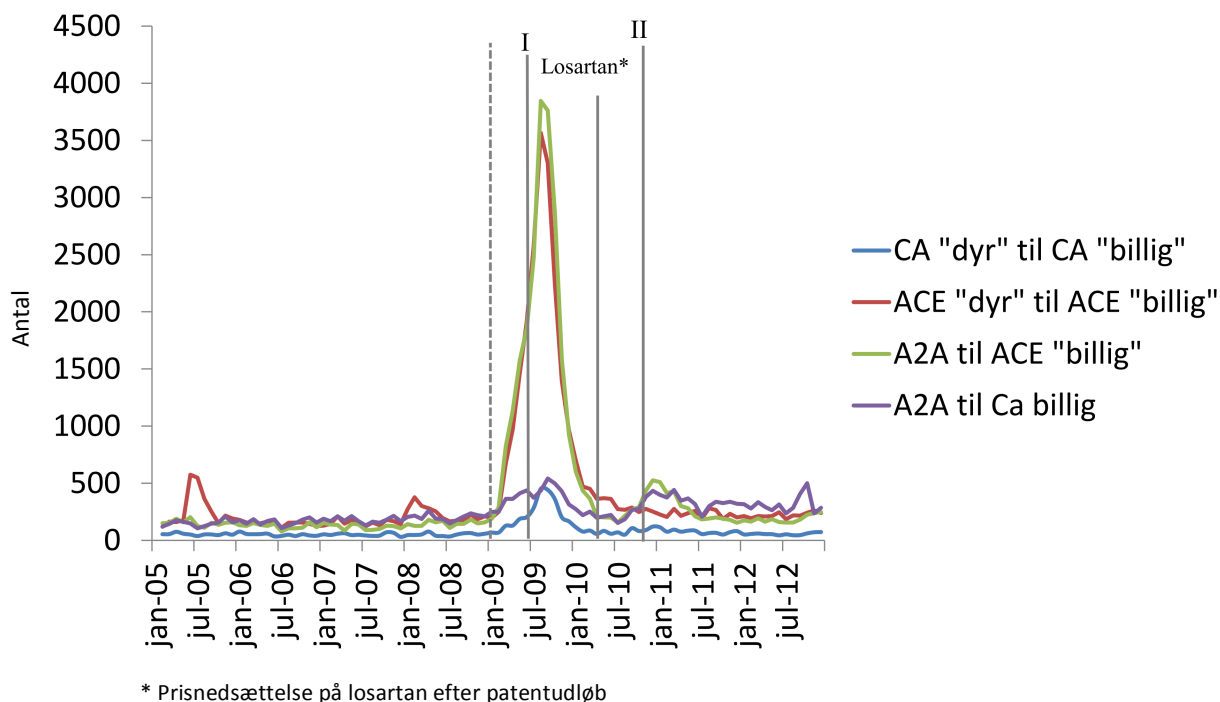
Persistens for losartan er væsentlig højere end for de andre A2A (undtagen valsartan).

PDC er ens for A2A og ACE, som samlet gruppe.
Persistens efter 3 år er højere for A2A end for ACE.

Oversigt over medicinskift før, under og efter revurderingerne

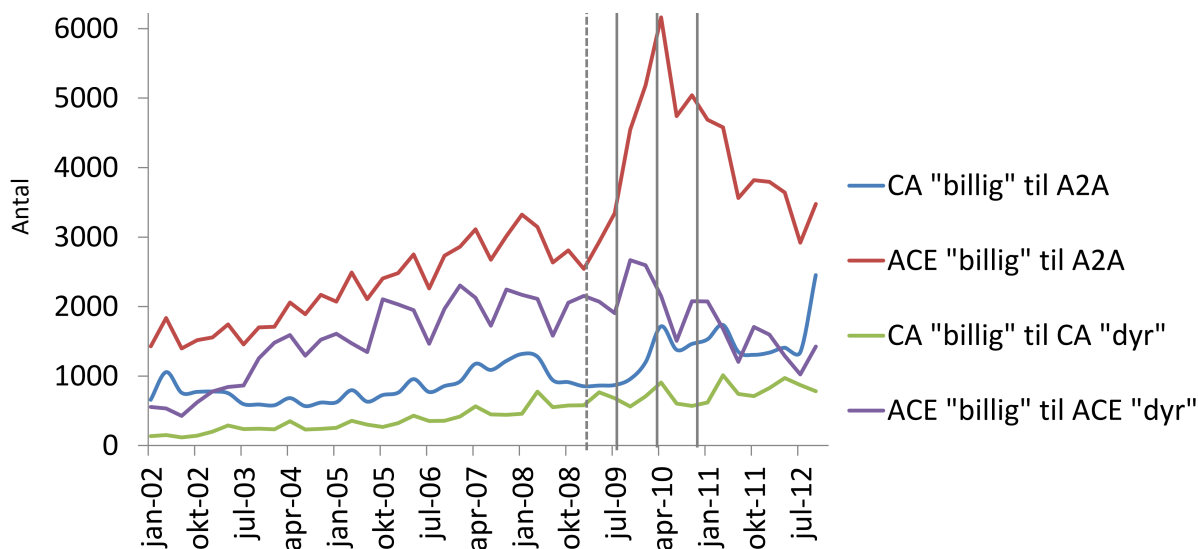
Der er flere naturlige årsager til et medicinskift, herunder manglende effekt af behandling eller bivirkninger af behandling. I perioden frem til revurdering I holdt antal medicinskift sig kvartalsvist konstant, hvor der med medicinskift menes skift fra "dyr" (ACE, CA eller A2A) til "billig" behandling (ACE eller CA). Figur R9 illustrerer, at et skift fra "dyr" til "billig" ikke var hyppigt forekommende inden revurdering I, mens det under revurderingen ses at stige kraftigt. Her er det især skift fra ACE "dyr" til ACE "billig" og skift fra A2A til ACE "billig", der dominerer.

Figur R9. Antal medicinskift i kvartalet for skift fra "dyr" ACE/CA/A2A til "billig" ACE/CA i årene 2005-2012



Et skift fra især ACE "billig" eller ACE "dyr" til A2A kan være begrundet med en bivirkning som hoste. Antallet af skift fra ACE "billig" til A2A holder sig konstant fra 2005 og frem til perioden april-november 2010, hvor antallet af sådanne skift stiger (figur R9). Det skyldes, at losartan opnåede generelt tilskud, og derfor er flere patienter end normalt, skiftet fra ACE "billig" til losartan i den periode.

Figur R10. Antal medicinskift i kvartalet for skift fra "billig" ACE/CA til "dyr" ACE/CA/A2A i årene 2005-2012

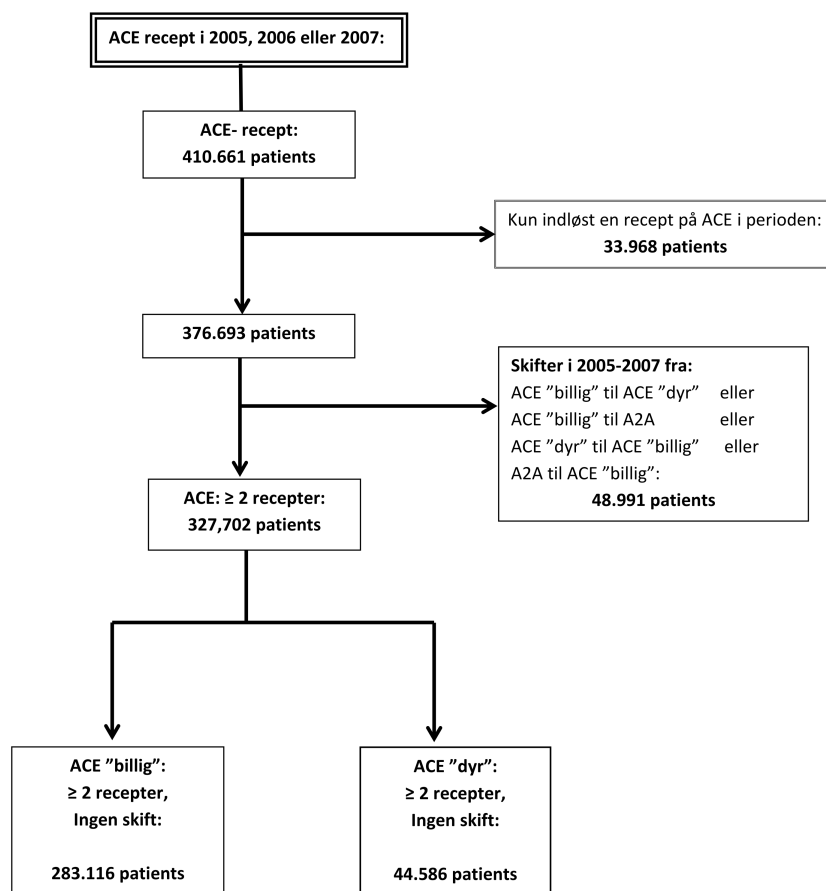


Forløb for ACE "dyr" og for skift fra ACE "dyr" til ACE "billig"

Behandling og karakteristik inden revurdering juli 2009

I perioden 2005-2007 var der i alt 410.661 patienter, som indløste en recept på en ACE. Heraf indløste 33.968 patienter kun en enkelt recept, og 48.991 patienter foretog et medicinskift i perioden - enten fra A2A til ACE "billig" eller omvendt, eller de skifter fra ACE "billig" til ACE "dyr". Der er derfor i alt 327.702 patienter, som indløser over 2 ACE-recepter i 2005-2007 på det samme ACE-lægemiddel, og som ikke foretager et medicinskifte. De defineres som værende i et behandlingsforløb med enten ACE "billig" (283.116 patienter) eller ACE "dyr" (44.586 patienter) og repræsenterer den population, som af deres behandlende læge sættes enten i "dyr" eller "billig" behandling, og hvor adfærden hos patienten betyder, at patienten tager på apoteket og køber det pågældende lægemiddel.

Figur R11. Flowchart for patienter i behandling med ACE i 2005, 2006 eller 2007



Patientkarakteristika af patienter behandlet med ACE "dyr"

Inden for de enkelte ACE-lægemidler er det værd at bemærke, at patienter behandlet med ACE "dyr" har væsentlig mere comorbiditet end patienter behandlet med alternativet ACE "billig". Det gør sig gældende for både mænd og kvinder. Fx har 45,7 % af kvinderne i ACE "dyr" behandling hypertension mod kun 34,4 % af kvinderne i behandling med ACE "billig". De samme kontraster ses for CVD (36,0 % "dyr"/24,7 % "billig"), lipidsænkende beh. (45,8 % "dyr"/40,1 % "billig"), atrieflimren (14,5 % "dyr"/8,7 % "billig") samt for hjerteinsufficiens, KOL, cancer og psykisk diagnose jf. tabel R3. Eneste undtagelse er patienter med diabetes, hvor flere – både mænd og kvinder – er behandlet med ACE "billig" i forhold til ACE "dyr".

Table R3. Forekomsten af comorbiditet for patienter behandlet i 2005-2007 med ACE "billig" eller ACE "dyr", stratificeret på køn

Tabel R3	Mænd		Kvinder	
	ACE "billig"	ACE "dyr"	ACE "billig"	ACE "dyr"
Comorbiditet, %				
CVD	31,2	44,0	24,7	36,0
CVD + diabetes	11,4	13,0	7,3	9,1
Hypertension	33,9	42,4	34,4	45,7
Lipidsænkende beh.	49,3	56,8	40,1	45,8
Atrieflimren	11,6	18,1	8,7	14,5
Hjerteinsufficiens	13,6	22,5	9,9	16,6
KOL	6,7	9,1	6,7	9,2
Cancer	9,8	10,8	10,7	12,3
Psykisk diagnose	8,6	10,3	8,4	10,8
Diabetes	13,7	9,4	12,2	9,7

Der er væsentlig flere mandlige pensionister, som er behandlet med ACE "dyr" sammenlignet med ACE "billig", mens der ikke er forskelle på uddannelses- eller indkomstniveau.

Tabel R4. Socioøkonomi for patienter behandlet i 2005-2007 med ACE "billig" eller ACE "dyr"

Tabel R4	Mænd		Kvinder	
	ACE "billig"	ACE "dyr"	ACE "billig"	ACE "dyr"
Socioøkonomi, %				
< 10 års uddannelse	37,3	38,5	53,4	57,9
Lav indkomst	19,6	21,8	27,4	30,1
Pensionister	54,2	62,1	42,3	47,4
Alder (gennemsnit)	62,4 (12,6)	64,2 (12,4)	65,5 (13,9)	68,2 (13,5)

I analyser, hvor der justeres for alder, comorbiditet, varighed af kardiovaskulær medicinsk behandling og de specifikke socioøkonomiske variable, ses, at patienter i behandling med ACE "dyr" har statistisk signifikant højere odds for at have CVD, CVD + diabetes, hypertension, atrieflimren og hjerteinsufficiens sammenlignet med patienter, som er behandlet med ACE "billig". Det gør sig gældende for både mænd og kvinder. Mænd med diabetes har derimod lavere odds for at være i behandling med ACE "dyr" sammenlignet med ACE "billig".

Tabel R5. Odds ratio for comorbiditet for patienter i behandling med ACE "dyr" sammenlignet med ACE "billig"

Tabel R5	Mænd	Kvinder
Comorbiditet	OR*	OR*
Ingen CVD/diabetes	1.00	1.00
CVD	1.63 [1.57-1.69]	1.51 [1.45-1.57]
Diabetes	0.89 [0.84-0.94]	0.97 [0.91-1.02]
CVD + diabetes	1.22 [1.16-1.29]	1.20 [1.12-1.29]
Hypertension	1.34 [1.30-1.39]	1.46 [1.41-1.52]
Atrieflimren	1.33 [1.27-1.39]	1.33 [1.25-1.41]
Hjerteinsufficiens	1.53 [1.46-1.60]	1.50 [1.41-1.59]

* Odds ratio for behandling med "dyr" ACE sammenlignet med "billig" ACE justeret for alder, comorbiditet, varighed af medicinsk behandling og de enkelte socioøkonomiske variable stratificeret på køn.

De justerede analyser viser, at færre kvinder med erhvervsuddannelse (10-12 år) er behandlet med "dyr" ACE sammenlignet med patienter med kort uddannelse. Ligeledes er færre mænd med

mellem indkomst behandlet med "dyr" ACE sammenlignet med mænd med kort uddannelse. Der er ingen forskel mellem patienter med henholdsvis kort/lang uddannelse eller mellem patienter med høj/lav indkomst.

Tabel R6. Odds ratio for behandling med "dyr" ACE sammenlignet med "billig" ACE

Tabel R6	Mænd	Kvinder
Socioøkonomi	OR*	OR*
<10 år	1.00	1.00
10-12 år	0.99 [0.96-1.03]	0.93 [0.89-0.97]
>12 år	1.05 [1.00-1.10]	0.99 [0.94-1.04]
Lav indkomst	1.00	1.00
Mellem indkomst	0,94 [0,91-0,98]	1,00 [0,96-1,04]
Høj indkomst	0,95 [0,91-1,00]	0,98 [0,94-1,04]

Opsummeringen for patienter behandlet med ACE "dyr" sammenlignet med ACE "billig" inden en revurdering viser, at patienter behandlet med ACE "dyr" har betydelig mere comorbiditet end patienter behandlet med ACE "billig". De socioøkonomiske parametre antydede en forskel, men de justerede analyser viste kun marginale forskelle i forhold til de enkelte socioøkonomiske parametre.

Faktaboks 2

Karakteristika ved behandling med ACE "dyr" inden en revurdering

ACE "dyr"

1. Bruges til patienter med comorbiditet som CVD, CVD + diabetes, hypertension, atrieflimren og hjerteinsufficiens.
2. Der er kun marginale socioøkonomiske forskelle i behandlingen mellem ACE "dyr" og ACE "billig" inden en revurdering.

Karakteristika for patienter, som skifter medicin fra ACE "dyr" til ACE "billig", før en revurdering

I perioden 2005-2007 var der i alt 44.586 patienter, som blev defineret til at være i et behandlingsforløb med ACE "dyr" (≥ 2 recepter, intet skift). Derudover var der 3.571 patienter,

som skiftede fra ACE "dyr" til ACE "billig" i perioden. Patientpopulationen, der foretager det ønskede skift under en revurdering, beskrives her:

Størstedelen af patienterne, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig", har kort uddannelse, lav eller mellem indkomst og er pensionister. Halvdelen har hypertension og er i lipidsænkende beh., mens comorbiditet som atrieflimren, hjerteinsufficiens og KOL ikke er så hyppigt forekommende (Tabel R7).

Tabel R7. Socioøkonomi for patienter, som skifter fra ACE "dyr"/A2A til ACE "billig" i 2005-2007

Tabel R7		
ACE "dyr" til ACE "billig"		
Socioøkonomi, %	Mænd	Kvinder
< 10 års uddannelse	38,8	56,4
10-12 years	45,0	30,3
> 12 years	16,2	13,3
Lav indkomst	20,1	31,6
Mellem indkomst	50,1	45,1
Høj indkomst	29,8	23,3
Pensionister	46,2	59,6

Tabel R8. Comorbiditet for patienter, som skifter fra ACE "dyr"/A2A til ACE "billig" i 2005-2007

Tabel R8		
ACE "dyr" til ACE "billig"		
Comorbiditet, %	Mænd	Kvinder
CVD	38,1	32,3
Diabetes	11,2	9,8
CVD + Diabetes	13,6	8,9
Atrieflimren	15,4	13,1
Hjerteinsufficiens	21,1	15,0
KOL	8,5	7,4
Hypertension	47,1	49,0
Lipidsænkende beh.	56,1	45,6

De justerede analyser viser, at der er flere mænd med kort og mellemlang uddannelse og mænd med mellem indkomst, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" sammenlignet med mænd med lang uddannelse/høj indkomst. For kvinder er der ingen socioøkonomiske parametre, som har betydning for et skift. Comorbiditet har ingen indflydelse på et skifte, undtagens for mænd, hvor der er en højere forekomst af hypertension blandt mænd, som skifter.

Tabel R9. Odds ratio for socioøkonomi for patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" i 2005-2007

Tabel R9: Skift ACE "dyr" til ACE "billig"	Mænd	Kvinder
Socioøkonomi	OR*	OR*
<10 år	1.19 [1.02-1.38]	1.00 [0.84-1.19]
10-12 år	1.25 [1.08-1.44]	1.01 [0.84-1.22]
>12 år	1.00	1.00
Lav indkomst	0.99 [0.85-1.16]	1.18 [0.99-1.41]
Mellem indkomst	1.21 [1.07-1.36]	0.98 [0.85-1.15]
Høj indkomst	1.00	1.00

Faktaboks 3

Karakteristika ved medicinske skifte *inden* en revurdering

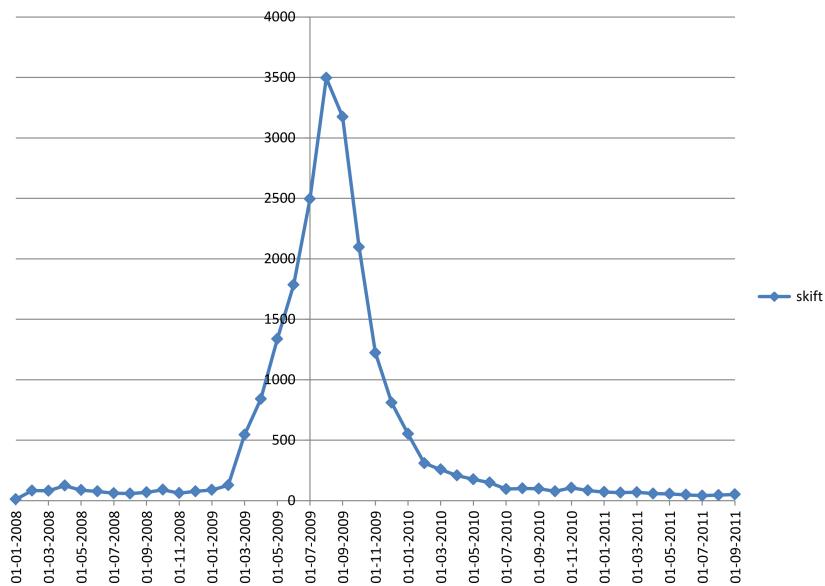
ACE "dyr" skifte til ACE "billig"

Flere mænd med kort uddannelse og mellem indkomst skifter end mænd med lang uddannelse/indkomst. For kvinder er der ingen socioøkonomiske forskelle mellem de, der skifter, og de, der fortsætter. Comorbiditet har ingen indflydelse på et skifte fra ACE "dyr" til ACE "billig".

Karakteristika for patienter, som skifter medicin under en revurdering

I perioden 2008-2011 er der i alt 21.862 patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig". Heraf forekommer de fleste skift i perioden marts-december 2009, som er perioden for første revurdering. Nedenstående figur viser antal skift pr. måned over tid (figur R12), hvor figuren topper i august 2009 med 3.496 patienter, som foretager et skift.

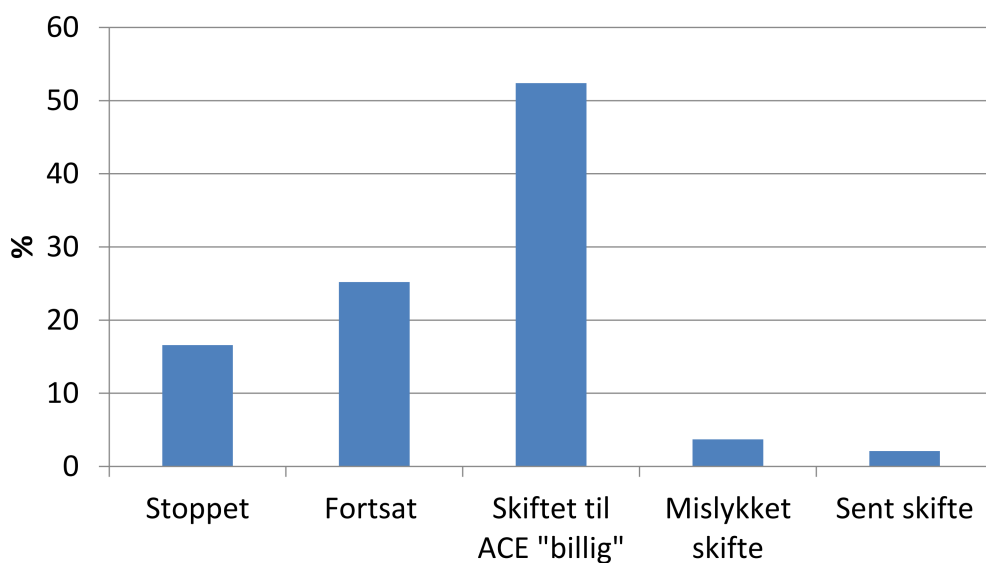
Figur R12. Antal medicinskift pr. måned for skift fra ACE "dyr" til ACE "billig" i årene 2008-2011



For at beskrive patienterne, som skifter i perioden januar–december 2009 anvendes en kohorte af patienter, som i 2008 defineres som værende i et behandlingsforløb med ACE "dyr". Samtidig må de ikke ophøre deres medicinske behandling med ACE "dyr" i over 100 dage, og de skal enten fortsætte deres ACE "dyr" behandling i 2009 eller skifte til ACE "billig".

I figur R13 ses forløbet for de 37.592 patienter, som var i et vedvarende behandlingsforløb med ACE "dyr" i 2008 i henhold til ovenstående definition.

Figur R13. Forløb for patienter i behandling med ACE "dyr" i 2008



Der var 25,2 % af patienterne, som fortsatte deres behandling med ACE "dyr" ind i 2009 på trods af revurdering I, mens 52,4 % skiftede til ACE "billig". 3,7 % forsøgte at skifte til ACE "billig", men skiftede tilbage til ACE "dyr". I alt 2,1 % holdt en pause med ACE "dyr", men opstartede så ACE "billig" inden for et år efter ophør af deres ACE "dyr" forsyning.

Patienter, der fortsatte med deres ACE "dyr" hen over revurderingsperioden, har højere indkomst og længere uddannelse end de, der skiftede (tabel R10).

Tabel R10. *Socioøkonomi for patienter, som fortsætter ACE "dyr" i revurderingen og for dem som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" i 2009*

Tabel R10	Mænd		Kvinder	
	Fortsat "dyr"	Skiftet	Fortsat "dyr"	Skiftet
Socioøkonomi, %				
> 12 års uddannelse	23,4	17,9	17,1	12,6
Høj indkomst	33,2	25,5	22,2	17,3
Pensionister	43,8	48,9	61,3	62,3

For både kvinder og mænd er der flere pensionister, der skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig". Vedrørende comorbiditet er der ikke umiddelbart de store forskelle mellem de, der fortsætter med ACE "dyr" hen over revurderingen, og de, der skifter til ACE "billig".

Tabel R11. *Comorbiditet for patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" i 2009*

Tabel R11	Mænd		Kvinder	
	Fortsat "dyr"	Skiftet	Fortsat "dyr"	Skiftet
Comorbiditet, %				
CVD	44,1	41,7	35,9	31,9
CVD + Diabetes	12,9	13,1	8,9	8,5
Hypertension	45,7	42,6	48,8	43,9
Lipidsænkende beh.	62,6	63,5	52,2	53,0
Atrieflimren	17,7	15,9	13,0	11,5
Hjerteinsufficiens	21,6	19,4	15,3	12,7
KOL	6,7	6,9	7,3	7,2

Inden første revurdering havde de socioøkonomiske parametre ingen indflydelse på, om kvinder fortsatte med ACE "dyr" behandling, eller om de skiftede til ACE "billig" (Tabel R13). Under revurderingen ses imidlertid, at kvinder med kort og mellemlang uddannelse har statistisk signifikant øgede odds for at skifte fra ACE "dyr" til ACE "billig" sammenlignet med kvinder med lang uddannelse. Denne forskel er statistisk signifikant forøget fra før revurderingen til under revurderingen ($p < 0.001$) – fx fra en ikke signifikant OR på 1.00 før revurdering for kort uddannede kvinder til en OR på 1.60 (CI: 1.42-1.80) under revurderingen. Ligeledes har kvinder med lav eller mellem indkomst signifikant større sandsynlighed for at skifte sammenlignet med kvinder med høj indkomst. Begge dele er effekter, som ikke sås forud for revurderingen (Tabel R12). For mænd har de kort uddannede stadig større sandsynlighed for at skifte, men sandsynligheden er steget fra 18 % til 55 % som konsekvens af revurderingen (forskul før/efter revurdering; $p < 0.001$)(Tabel R12). For mænd med 10-12 års uddannelse er sandsynligheden for at skifte steget fra 25 % til 39 % under revurderingen (forskul før/efter revurdering; $p < 0.001$).

Tabel R12. Odds ratio for socioøkonomi for patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig" i 2009

Tabel R12:				
Skift ACE "dyr" til ACE "billig"	Mænd		Kvinder	
	Før revurd.	Under revurd.	Før revurd.	Under revurd.
Socioøkonomi				
<10 år	1.19 [1.02-1.38]*	1.55 [1.41-1.71]*	1.00 [0.84-1.19]	1.60 [1.42-1.80]*
10-12 år	1.25 [1.08-1.44]*	1.39 [1.27-1.52]*	1.01 [0.84-1.22]	1.26 [1.11-1.42]*
>12 år	1.00	1.00	1.00	1.00
Lav indkomst	0.99 [0.85-1.16]	1.52 [1.37-1.68]*	1.18 [0.99-1.41]	1.72 [1.53-1.94]*
Mellem indkomst	1.21 [1.07-1.36]*	1.48 [1.37-1.60]*	0.98 [0.85-1.15]	1.35 [1.22-1.49]*
Høj indkomst	1.00	1.00	1.00	1.00

* $p < 0.05$

Før den første revurdering havde mænd med mellem indkomst øget sandsynlighed for et skift. Under revurderingen ses det, at mænd med lav indkomst har 52 % øget sandsynlighed for et skift sammenlignet med mænd med høj indkomst (forskul før/efter revurdering; $p < 0.001$). For mænd med mellem indkomst er sandsynligheden steget fra 21 til 48 % ($p < 0.001$).

For både mænd og kvinder er forskellen mellem kort uddannede og langt uddannede derfor forøget markant som konsekvens af revurderingen, da OR for et skift stiger signifikant fra før til efter.

I de justerede analyser ses mænd med diabetes at have en lille øget sandsynlighed for et skift med en OR på 1.14 (CI: 1,01-1,29), om end det kun er marginalt signifikant. Anden comorbiditet har ikke indflydelse på et skift.

Faktaboks 4

Skift fra ACE "dyr" til ACE "billig" under en revurdering

25,2 % af patienterne i behandling med ACE "dyr" i 2008 fortsætter deres ACE "dyr" behandling i 2009 på trods af revurderingen.

52,4 % af patienterne i ACE "dyr" behandling i 2008 skifter til ACE "billig" i 2009 under revurderingen.

Patienter, der fortsætter med deres ACE "dyr" behandling hen over revurderingsperioden, har højere indkomst og længere uddannelse end de, der skifter.

Comorbiditet som CVD, CVD + diabetes, hypertension, atrieflimren, hjerteinsufficiens og KOL har ikke indflydelse på et skift.

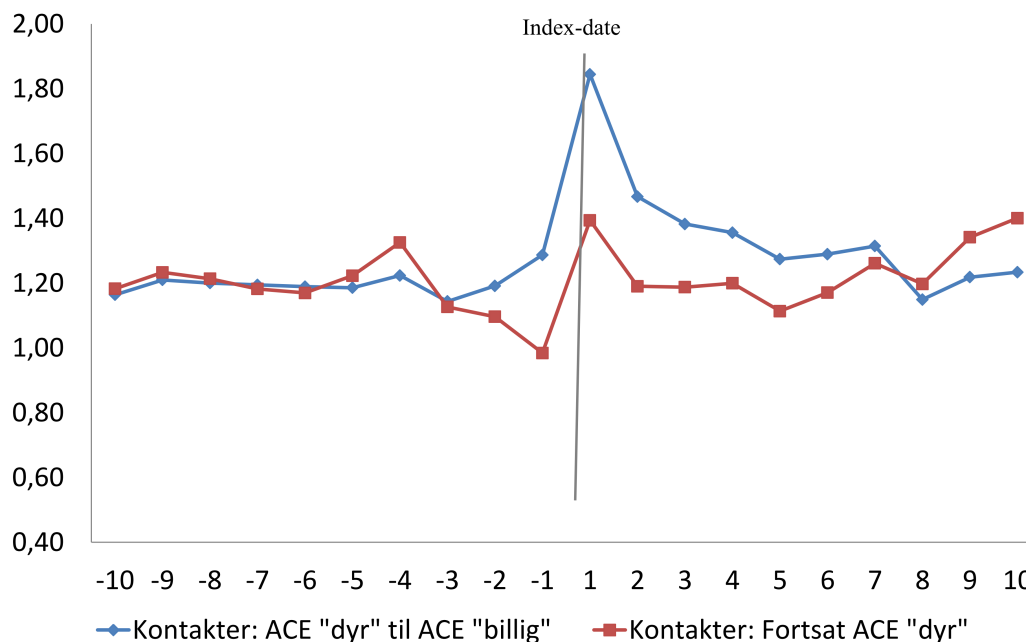
De sociale forskelle er øget som konsekvens af revurderingen, når man kigger på parametrene indkomst/uddannelseslængde. Det betyder, at patienter med lav indkomst/kort uddannelse har større sandsynlighed for at skifte fra ACE "dyr" til ACE "billig", end patienter med høj indkomst/lang uddannelse har – og at denne forskel er signifikant forøget med op til 60 % i revurderingsperioden.

Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skift/ikke skift

Hvis patienten indløste en recept på en ACE "dyr" efter januar 2009 fik patienten udleveret et brev fra apoteket, hvorpå det var anført, hvilke lægemidler der ændrede/mistede tilskud pr. 13. juli 2009, og patienten var derfor nødt til at henvende sig til egen læge for at planlægge den videre medicinske behandling (Bilag 13). Brevet med opfordringen og almindelige procedurer ved at medicinskifte kunne derfor give et øget antal kontakter til almen praksis i perioden med revurdering. Nedenfor er opstillet det gennemsnitlige antal kontakter til praksis for patienter, som skiftede fra ACE "dyr" til ACE "billig", i perioden 10 måneder før og 10 måneder efter et skift. Ligeledes er illustreret antal kontakter til praksis for patienter, der fortsætter deres behandling med ACE "dyr", da disse patienter også var nødsaget til at kontakte egen læge for at "få lov til" at fortsætte med ACE "dyr" på trods af revurderingen. Index-datoen, der anvendes, er enten dato

for, hvornår patienten skifter, eller datoen for den efterfølgende receptindløsning på ACE "dyr" for de, der fortsætter.

Figur R14. Kontakter til almen praksis for patienter i behandling med ACE "dyr" i 2008

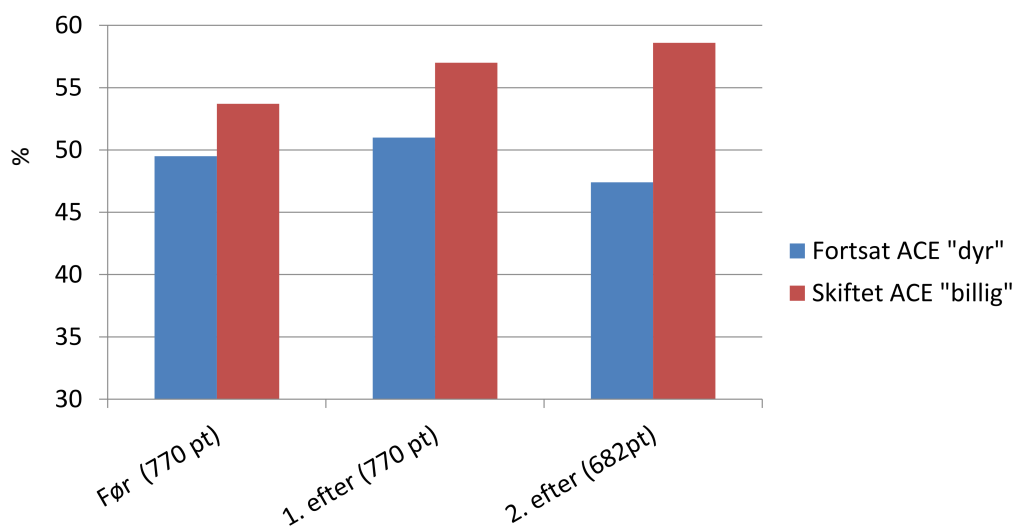


Af figuren ses, at der er et øget antal kontakter til almen praksis omkring et skift både for de, der skifter, og de, som fortsætter deres behandling med den dyre medicin. For gruppen af patienter, som skifter, går der 5-6 måneder, inden antallet af kontakter til praksis er tilbage på det tidligere niveau.

Blodtryksskontrol før/efter revurdering

Nedenfor ses andelen af patienter med blodtryksskontrol henholdsvis før og efter et medicinskift samt velreguleret blodtryk før og efter for de, der fortsatte med ACE "dyr" medicin på trods af revurderingen (figur R15). Inden revurderingen havde 49,5 % af patienterne som fortsatte behandling med ACE "dyr" et velreguleret blodtryk, mens 53,7 % af dem, som skiftede til ACE "billig" havde velreguleret blodtryk.

Figur R15. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk for patienter i behandling med ACE "dyr" i 2008



For patienter, der fortsatte med ACE "dyr", ændrede andelen af patienter med blodtrykskontrol sig fra 49,5 % før revurderingen til henholdsvis 51 % ved første blodtryksmåling efter patienten er fortsat med sin ACE "dyr" medicin og til 47,4 % ved 2. blodtryksmåling efter fortsættelsen af ACE "dyr". Dvs. initialt er der en lille stigning i blodtrykket, som er faldet igen til lige under udgangsniveauet ved 2. måling.

For patienter, som skifter fra ACE "dyr" til ACE "billig", har flere patienter blodtrykskontrol inden et skifte (53,7 %) sammenlignet med de patienter, der fortsatte med ACE "dyr" (49,5 %). Det kan skyldes, at lægen har vurderet, at disse patienter både fysiologisk og behandlingsmæssigt var i stand til at tåle et skift. Efter skiftet er andelen med blodtrykskontrol steget til henholdsvis 57,0 % og 58,6 % ved 1. og 2. blodtryksmåling.

De angivne ændringer er ikke statistisk signifikante, hverken stigningen i andelen af patienter med blodtrykskontrol fra 53,7 % til 57,0 % ($p = 0,2018$) for de, der er skiftet fra ACE "dyr" til ACE "billig", eller stigningen fra 49,5 % til 51,0 % ($p = 0,8151$) for de, som fortsatte. Der er derfor hverken flere eller færre patienter i ACE "dyr" behandling med blodtrykskontrol som konsekvens af en revurdering.

Skift fra ACE "dyr" til ACE "billig"

Kontakter til almen praksis

Patienter, som skifter, har et øget antal kontakter til praksis omkring skiftetidspunktet/receptfornyelsen sammenlignet med patienter, som fortsætter deres ACE "dyr".

For patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 5 måneder efter et skift.

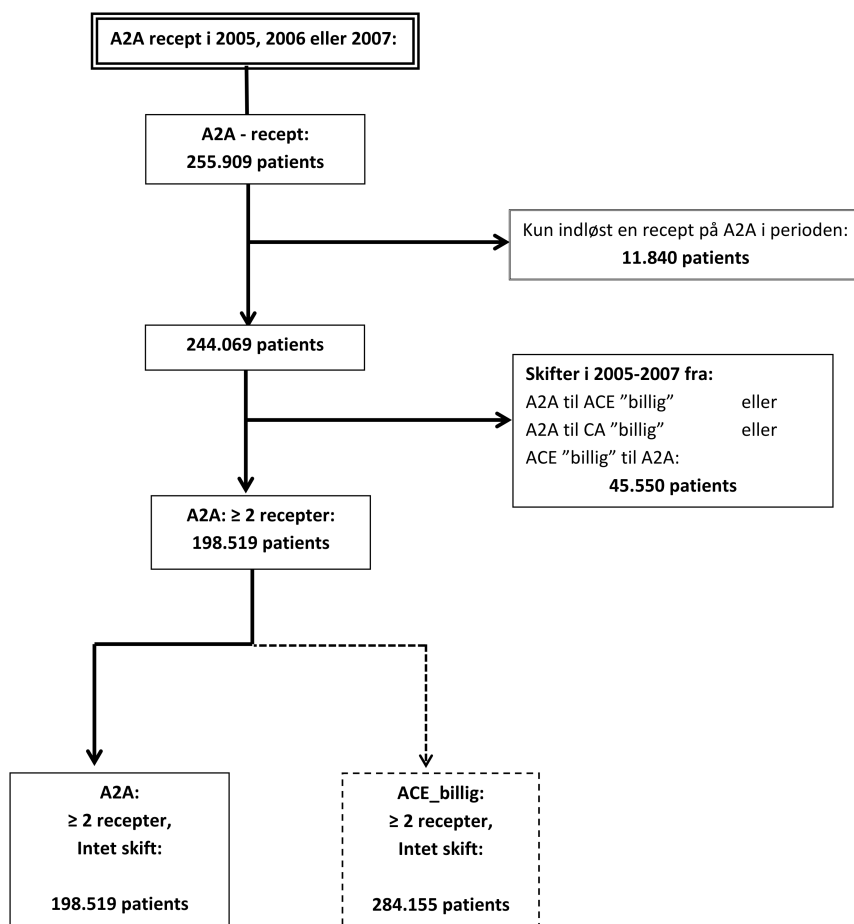
Blodtrykskontrol

Andelen af patienter med blodtrykskontrol er uændret henover revurderingen både for patienter, som skifter, og for patienter, som fortsætter ACE "dyr".

Forløb for A2A og for skift fra A2A til ACE "billig"

Der var i alt 255.909 patienter, som indløste en recept på A2A i årene 2005-2007. Af dem har i alt 198.519 indløst over 2 recepter og været foruden et medicinskift i perioden. I analyserne af A2A kan der inden perioden for revurdering I ikke vælges en "billig" A2A som alternativ, idet samtlige A2A-præparater klassificeres som "dyr" medicin. Ved revurdering I i juli 2009 blev det imidlertid vurderet, at det billige alternativ til en dyr A2A var ACE "billig", da man antog, at der var klasseeffekt. A2A sammenlignes derfor med ACE "billig".

Figur R16. Flowchart for patienter i behandling med A2A i 2005, 2006 eller 2007



Patientkarakteristika af patienter behandlet med A2A

Tabel R13. Forekomsten af comorbiditet for patienter behandlet i 2005-2007 med A2A eller ACE "billig", stratificeret på køn

Tabel R13	Mænd		Kvinder	
	ACE "billig"	A2A	ACE "billig"	A2A
Comorbiditet, %				
CVD	31,2	27,5	24,7	23,4
Diabetes	13,7	13,6	12,2	11,0
CVD + diabetes	11,4	10,0	7,3	6,2
Atrieflimren	11,6	9,2	8,7	7,2
Hjerteinsufficiens	13,6	7,6	9,9	6,1
KOL	6,7	5,7	6,7	6,2
Cancer	9,8	10,0	10,7	11,2
Psykisk diagnose	8,6	7,0	8,4	6,9
Ingen CVD/diabetes	48,9	43,7	59,4	55,8
Hypertension	33,9	40,6	41,6	40,5
Lipidsænkende beh.	49,3	47,4	40,1	40,5

Af tabel R13 ses karakteristika for patienter behandlet med A2A inden en revurdering. Patienter behandlet med A2A har væsentlig mindre comorbiditet end patienter behandlet med ACE "billig", hvilket gælder for både mænd og kvinder. Der er dog flere mænd med hypertension, der er i behandling med A2A (40,6 %) end mænd, der er i behandling med ACE "billig" (33,9 %). Tallene for kvinder med hypertension er henholdsvis A2A: 40,5 % og ACE "billig": 41,6 %).

Der er en større andel af patienter, der er behandlet med A2A, som har en høj indkomst eller en lang uddannelse sammenlignet med patientgruppen behandlet med ACE "billig". Gennemsnitsalderen for patienter behandlet med A2A er også lavere (Tabel R14).

Tabel R14. Socioøkonomi for patienter behandlet i 2005-2007 med A2A eller ACE "billig"

Tabel R14	Mænd		Kvinder	
Socioøkonomi, %	ACE "billig"	A2A	ACE "billig"	A2A
> 12 års uddannelse	18,6	22,9	14,6	17,1
Høj indkomst	33,7	38,6	25,7	27,9
Alder (gennemsnit)	62,4 (12,6)	62,2 (11,7)	65,5 (13,9)	65,6 (13,1)

Af tabel R15 fremgår det ligeledes, at mænd med lang uddannelse har 38 % statistisk signifikant højere sandsynlighed for at være behandlet med A2A sammenlignet med ACE "billig", og ligeså har mænd med høj indkomst 34 % højere odds for behandling med A2A. Samme forskel ses for kvinder. Ligeledes viser analyserne, at patienter behandlet med A2A har statistisk signifikant lavere forekomst af comorbiditet som CVD, diabetes, CVD + diabetes, atrieflimren og hjerteinsufficiens, hvilket gælder for både mænd og kvinder. Til gengæld har de en højere forekomst af hypertension.

Tabel R15. Odds ratio for behandling med A2A sammenlignet med "billig" ACE

Tabel R15	Mænd	Kvinder
Socioøkonomi	OR*	OR*
<10 år	1.00	1.00
10-12 år	1.16 [1.13-1.18]	1.17 [1.15-1.20]
>12 år	1.38 [1.34-1.42]	1.34 [1.30-1.37]
Lav indkomst	1.00	1.00
Mellem indkomst	1.08 [1.05-1.11]	1.11 [1.09-1.14]
Høj indkomst	1.34 [1.30-1.38]	1.32 [1.29-1.36]

A2A

1. Bruges især til patienter med hypertension, men sjældnere til patienter med sygdomme som CVD og diabetes.
2. Det er især patienter med høj indkomst og lang uddannelse, som modtager behandling med A2A

Karakteristika for patienter, som skifter medicin fra A2A til ACE "billig" før en revurdering

I perioden 2005-2007 var der i alt 198.519 patienter, som fortsatte deres behandlingsforløb med A2A (≥ 2 recepter, intet skift), mens der var 8.572, som skiftede fra A2A til ACE "billig".

Størstedelen af patienterne, som skiftede fra A2A til ACE "billig", havde kort uddannelse (mænd: 36,5 %, kvinder: 54,6 %) havde mellem indkomst (mænd: 47,6 %, kvinder: 47,7 %) eller var pensionister (mænd: 39,5 %, kvinder: 56,6 %). De justerede analyser viser, at både mænd og kvinder med kort og mellemlang uddannelse, lav og mellem indkomst har statistisk signifikant større sandsynlighed for at være blandt de, som skifter medicin sammenlignet med patienter med lang uddannelse/høj indkomst (fra 33 til 41 % større sandsynlighed). Her er de socioøkonomiske forskelle betydelige allerede inden revurderingen.

Tabel R16. Odds ratio for socioøkonomi for patienter, som skiftede fra A2A til ACE "billig" i 2005-2007

Tabel R16: Skift A2A til ACE "billig"	Mænd	Kvinder
Socioøkonomi	OR*	OR*
<10 år	1.37 [1.24-1.51]	1.33 [1.20-1.47]
10-12 år	1.25 [1.14-1.37]	1.14 [1.02-1.27]
>12 år	1.00	1.00
Lav indkomst	1.41 [1.27-1.56]	1.33 [1.20-1.48]
Mellem indkomst	1.25 [1.16-1.35]	1.18 [1.08-1.28]
Høj indkomst	1.00	1.00

Især patienter med hjerteinsufficiens skiftede fra A2A til ACE "billig" med en OR på 1,84 [1,64-2,07] for mænd og 1,59 [1,39-1,83] for kvinder. Patienter med CVD, CVD + diabetes og hypertension har også statistisk større sandsynlighed for at skifte fra A2A til ACE "billig".

Faktaboks 7 Karakteristika ved medicinske *inden* en revurdering

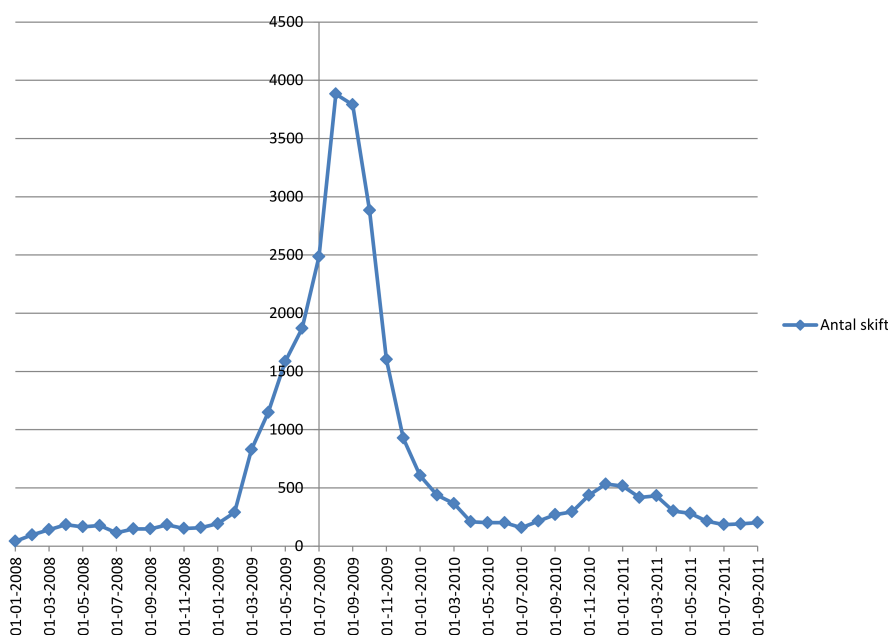
Skift fra A2A til ACE "billig"

Færre mænd og kvinder med lang uddannelse og høj indkomst skifter.
Patienter med hjerteinsufficiens, CVD, CVD + diabetes og hypertension har større sandsynlighed for at skifte.

Karakteristika for patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig" i revurderingsperioden

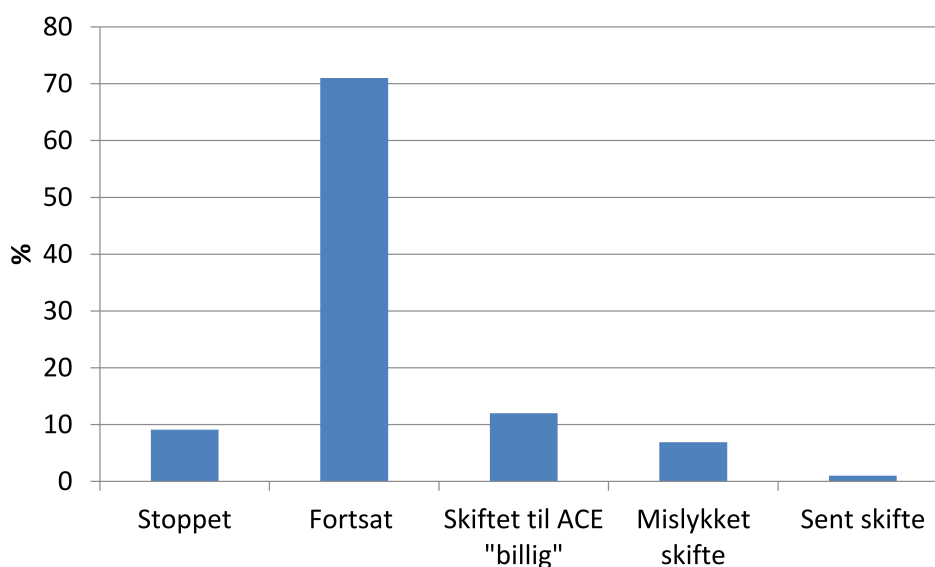
I perioden 2008-2011 er der i alt 41.889 patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig". Heraf forekommer de fleste skift i perioden for første revurdering (januar-juli 2009), mens der ses en lille stigning under 2. revurdering (juni-november 2010). Nedenstående figur viser antal skift pr. måned over tid (figur R17). Figuren topper i august 2009 (revurdering I) med 3.882 patienter, som foretog et skift, og der ses en lille top pr. 1. december 2010, hvor 533 patienter skiftede (revurdering II).

Figur R17. Antal skift pr. måned for skift fra A2A til ACE "billig" i perioden 2008-2011 for 41.889 patienter



Antal patienter, som skifter i perioden januar–december 2009 fra A2A til ACE ”billig”, kommer fra en kohorte på 229.300 patienter, som i 2008 var i et behandlingsforløb med A2A. Heraf fortsatte 71 % deres behandling med A2A hen over revurderingsperioden i 2009, mens 12 % skiftede til ACE ”billig” (figur R15). I alt 6,9 % forsøgte at skifte til ACE ”billig”, men skiftede tilbage til A2A. Under 1 % holdt en pause med A2A og startede så ACE ”billig” op igen inden for 1 år efter udløb af deres A2A forsyning. Der var i alt 9,1 % ud af de 229.300 patienter, som helt stoppede medicinsk behandling.

Figur R18. Forløb for patienter i behandling med A2A i 2008



Karakteristika for patienter, som skifter fra A2A til ACE ”billig” ses i tabel R17. Heraf fremgår det, at flere patienter med lang uddannelse og høj indkomst fortsætter med A2A under revurderingen.

Tabel R17. Socioøkonomi for patienter, som fortsætter A2A i revurderingen og for de, der skifter fra A2A til ACE "billig" i 2009

Tabel R17	Mænd		Kvinder	
	Fortsat A2A	Skiftet	Fortsat A2A	Skiftet
Socioøkonomi, %				
> 12 års uddannelse	24,0	21,4	18,2	16,2
Høj indkomst	36,3	32,9	25,4	23,3

Der er ikke de store forskelle i forekomsten af comorbiditet blandt de patienter, der fortsætter deres A2A, og de, der skifter til ACE "billig", om end der generelt er en lille tendens til, at forekomsten af comorbiditet er større blandt de, som fortsætter med A2A (tabel R20).

Tabel R18. Comorbiditet for patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig" i 2009

Tabel R18	Mænd		Kvinder	
	Fortsat A2A	Skiftet	Fortsat A2A	Skiftet
Comorbiditet, %				
CVD	26,0	24,3	21,4	20,2
Diabetes	14,4	13,0	11,9	11,0
CVD + Diabetes	9,5	7,5	5,6	4,3
Hypertension	39,9	34,3	39,7	35,0
Lipidsænkende beh.	53,2	48,6	47,0	43,2
Atrieflimren	8,3	6,5	6,0	4,5
Hjerteinsufficiens	6,6	3,6	4,7	3,1
KOL	4,5	4,0	5,2	4,6

Inden første revurdering var der uddannelses- og indkomstmæssige forskelle mellem patienter, der fortsatte deres A2A behandling og patienter, der skiftede til ACE "billig" (Tabel R19 "Før revurd."). Under revurderingen persisterer denne forskel, således at både mænd og kvinder med kort uddannelse/lav indkomst har statistisk signifikant øgede odds for at skifte fra A2A til ACE "billig" sammenlignet med patienter med lang uddannelse/høj indkomst.

Tabel R19. Odds ratio for socioøkonomi for patienter, som er skiftet fra A2A til ACE "billig" i 2009

Tabel R19: Skift fra A2A til ACE "billig"		Mænd		Kvinder	
Socioøkonomi	Før revurd.	Under revurd.	Før revurd.	Under revurd.	
<10 år	1.37 [1.24-1.51]	1.24 [1.18-1.31]	1.33 [1.20-1.47]	1.29 [1.22-1.37]	
10-12 år	1.25 [1.14-1.37]	1.14 [1.08-1.20]	1.14 [1.02-1.27]	1.13 [1.07-1.19]	
>12 år	1.00	1.00	1.00	1.00	
Lav indkomst	1.41 [1.27-1.56]	1.19 [1.13-1.26]	1.33 [1.20-1.48]	1.28 [1.21-1.35]	
Mellem indkomst	1.25 [1.16-1.35]	1.19 [1.14-1.24]	1.18 [1.08-1.28]	1.17 [1.11-1.22]	
Høj indkomst	1.00	1.00	1.00	1.00	
* p < 0.05					

Af tabel R19 fremgår det ligeledes, at under revurderingen er forskellen mellem mænd med kort og lang uddannelse blevet 13 % mindre (fald i OR fra 1.37 til 1.24, $p < 0.001$ for test i forskellen). Ligeledes er forskellen mellem de mandlige patienter i gruppen med lav og høj indkomst reduceret fra før revurderingen (OR: 1.41) til under revurderingen (OR: 1.19) med 22 % ($p < 0.001$). Begge disse ændringer fra før revurderingen til under revurderingen er statistisk signifikante for mænd ($p < 0.001$) og indikerer, at de uddannelses- og indkomstmæssige forskelle, som eksisterer i et skifte fra A2A til ACE "billig" er blevet mindre under revurderingen, om end der stadig er flere mænd med kort end med lang uddannelse, der skifter.

Det samme gælder for kvinder, idet sandsynligheden for et skift jf. kort/lang uddannelse og lav/høj indkomst falder med henholdsvis 4 og 5 % fra før revurderingen til under revurderingen. Disse fald er dog ikke statistisk signifikante. Det indikerer, at uddannelses- og indkomstmæssige forskelle for kvinder, som skifter fra A2A til ACE "billig", er mere eller mindre uændrede og således hverken faldet eller steget som konsekvens af revurderingen.

71 % af patienterne i behandling med A2A i 2008 fortsætter deres A2A-behandling i 2009 på trods af revurderingen.

12 % af patienterne i A2A behandling i 2008 skifter til ACE "billig" i 2009 under revurderingen.

Patienter, der fortsætter med deres A2A-behandling hen over revurderingsperioden, har høj indkomst og lang uddannelse.

Uddannelses- og indkomstmæssige forskelle ved et skift fra A2A til ACE "billig" er uændrede fra før revurderingen til under revurderingen for kvinder og ændrer sig ikke som konsekvens af revurderingen.

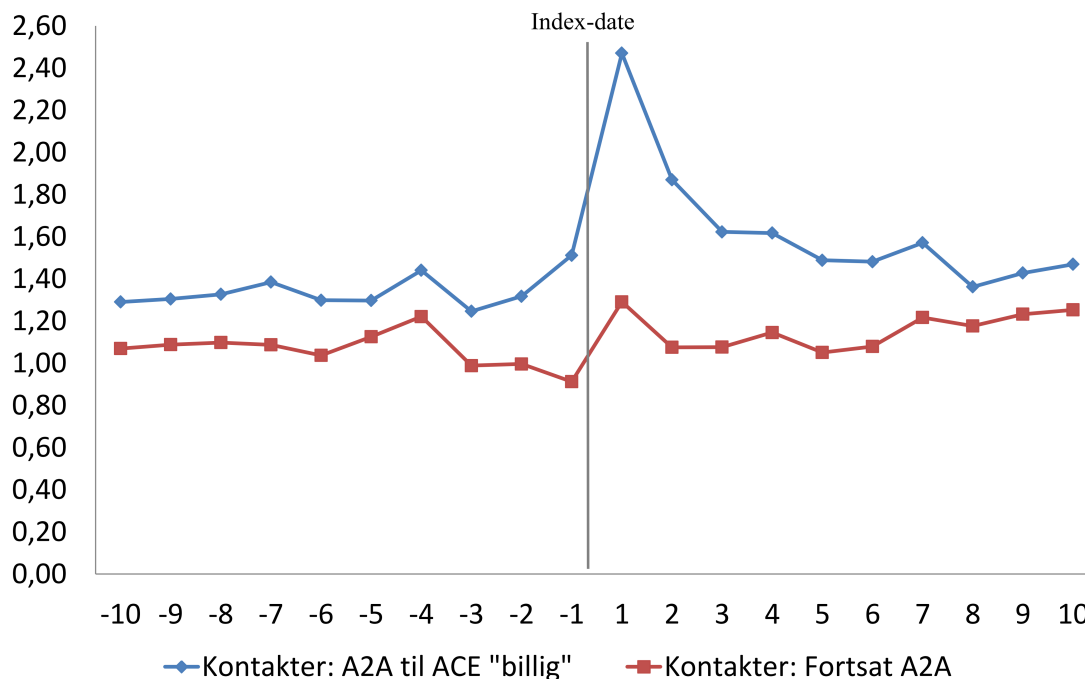
Forskellen mellem kort/lang uddannelse og lav/høj indkomst for mænd er faldet med op til 22 % som konsekvens af revurderingen.

Der er dog fortsat markant flere mænd med lav indkomst/kort uddannelse, som skifter fra A2A til ACE "billig".

Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skifte/ikke skifte fra A2A til ACE "billig"

Hvis patienten indløste et lægemiddel på A2A efter januar 2009 fik patienten udleveret et brev fra apoteket, hvorpå det var anført, hvilke lægemidler der ændrede/mistede tilskud, og patienten var derfor nødt til at henvende sig til egen læge for at planlægge den videre medicinske behandling (bilag 13). Brevet med opfordringen og almindelige procedurer for medicinskift kunne derfor give et øget antal kontakter til almen praksis i perioden med revurdering. Nedenfor er opstillet det gennemsnitlige antal kontakter til praksis for patienter, som skiftede fra A2A til ACE "billig", i perioden 10 måneder før et skifte og 10 måneder efter. Ligeledes illustreres antal kontakter til praksis for patienter, der fortsætter deres behandling med A2A, da disse patienter også var nødsaget til at kontakte egen læge for at "få lov" til at fortsætte med A2A på trods af revurderingen. Index-datoen er enten dato for, hvornår patienten skifter, eller datoen for den efterfølgende receptindløsning på A2A for de, der fortsætter.

Figur R19. Gennemsnitligt antal kontakter til almen praksis for patienter i forløb med A2A

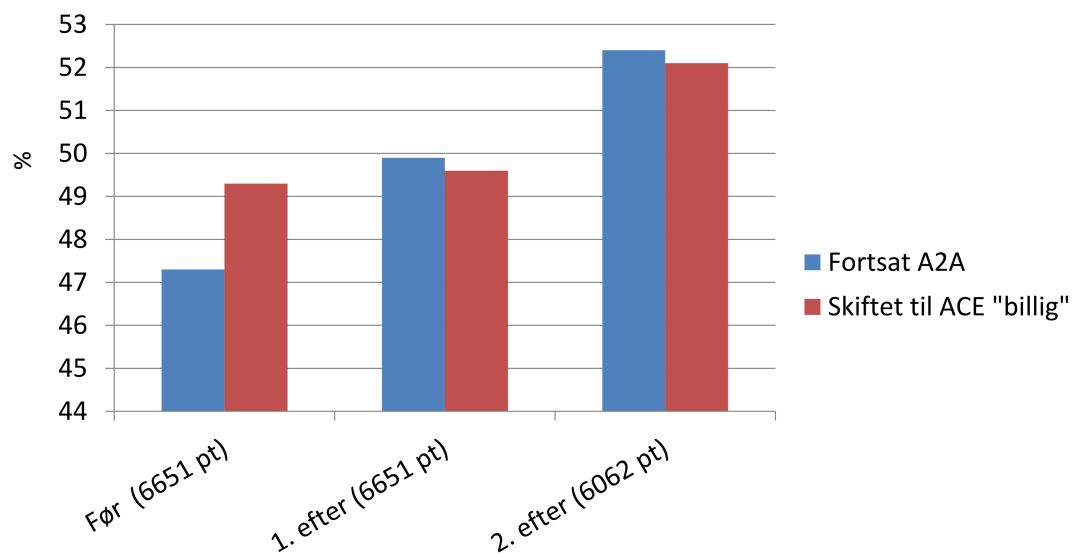


Af figuren ses det, at patienter, som skifter fra A2A til ACE "billig", har haft et øget antal kontakter til praksis – dels 4 måneder før et skift og dels månederne efter skiftet - sammenlignet med patienter, som fortsætter behandling med A2A. At antal kontakter første måned efter et skifte er øget kan dels skyldes, at lægerne opregulerer dosis og kontrollerer blodtryk samt elektrolytstatus på patienterne ved skift fra A2A til ACE. Det giver flere kontakter til praksis, når patienterne skifter medicin, end de ellers ville have haft mhp. almindelige blodtrykskontroller.

Blodtrykskontrol før/efter revurdering for patienter i behandling med A2A

Nedenfor ses andelen af patienter med velreguleret blodtryk henholdsvis før og efter et medicinske skifte samt velreguleret blodtryk før og efter for de, der fortsætter med A2A. Inden revurderingen havde 47,3 % af patienterne, som fortsatte med A2A over revurderingen, et velreguleret blodtryk, mens 49,3 % af de, der skiftede til ACE "billig", havde velreguleret blodtryk.

Figur R20. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk for patienter i forløb med A2A



For patienter, der fortsatte med A2A, ændrede andelen af patienter med velreguleret blodtryk sig fra 47,3 % før revurderingen og steg til henholdsvis 49,9 % ($p = 0,0013$) ved 1. blodtryksmåling og til 52,4 % ved 2. blodtryksmåling. Dvs. der samlet var en stigning fra 47,3 til 52,4 %. For patienter, som skiftede fra A2A til ACE "billig" havde 49,3 % af patienterne velreguleret blodtryk inden skiftet. Efter skiftet steg andelen med velreguleret blodtryk til henholdsvis 49,6 % ($p = 0,9231$) og 52,1 % ($p < 0,001$) ved 1. og 2. blodtryksmåling efter skiftet.

Stigningen i andelen af patienter med blodtrykskontrol henholdsvis før og efter revurderingen er signifikant, dvs. i gruppen af patienter, som fortsatte deres A2A behandling på trods af revurderingen, resulterer revurderingen således i en øget andel af patienter med blodtrykskontrol. For patienter, der skiftede fra A2A til ACE "billig", ses der først en statistisk signifikant stigning i blodtrykskontrol, når patienten kom til den 2. kontrolmåling efter sit medicinskift.

Skift fra A2A til ACE "billig"

Kontakter til almen praksis

Både patienter, som skifter, og patienter, som fortsætter med A2A, har et øget antal kontakter til praksis omkring skiftetidspunkt/receptfornyelse.

For patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 8 måneder efter et skift.

Velreguleret blodtryk

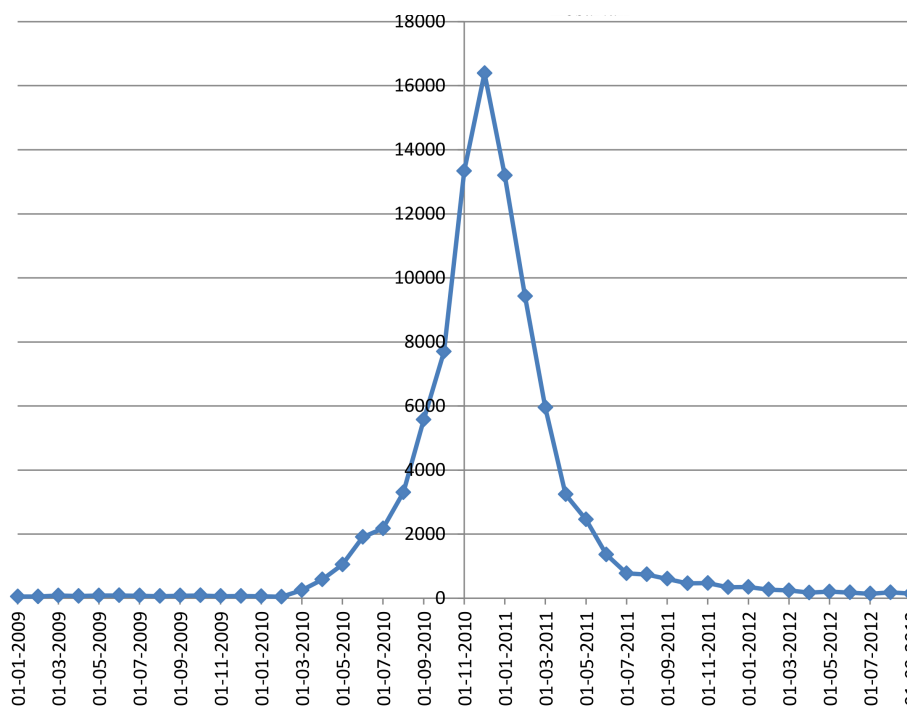
Andelen af patienter med velreguleret blodtryk stiger med 5,1 % henover revurderingen for patienter, som fortsætter deres behandling med A2A.

For patienter, der skifter fra A2A til ACE "billig", stiger andelen af patienter med velreguleret blodtryk med 2,8 %, men først efter den 2. blodtryksmåling ved lægen.

Forløb for Revurdering II – skift fra ”dyr” A2A til losartan

I 2009 var der i alt 125.199 patienter, som blev defineret til at være i et behandlingsforløb med A2A, som ikke indeholdt losartan. I april 2010 fik losartan generelt tilskud, og pr. 10. november 2010 mistede de andre A2A-lægemidler deres klausulerede tilskud og fik dermed intet tilskud (Bilag 6+7). Det medførte, at 125.199 patienter var nødt til enten at skifte til losartan eller et andet alternativ – fx ACE ”billig” – eller søge enkelttilskud. I perioden juni 2010 – maj 2011 var der en øget forekomst af skift fra ”dyr” A2A til losartan. I alt var der 77.292 af de 125.199 patienter (61,7 %), som skiftede fra A2A til losartan i perioden fra 14. juli 2009 frem til 1. april 2011. Af figur R17 ses det, at kun et fåtal skiftede fra ”dyr” A2A til ACE ”billig”, hvorfor hovedvægten lægges på analyserne af skiftet fra ”dyr” A2A til losartan.

Figur R21. Antal skift pr. måned for skift fra ”dyr” A2A til losartan i perioden 2009-2012



Nedenfor ses karakteristika for patienter, der henholdsvis fortsatte med deres ”dyr” A2A på trods af revurdering II, og for de, der skiftede fra ”dyr” A2A til losartan i revurdering II perioden. Som tabellen viser, var der flere med høj uddannelse og høj indkomst, som fortsatte med ”dyr” A2A på

trods af revurdering af deres medicintilskud, mens der var flere med kort uddannelse/lav indkomst, som skiftede fra ”dyr” A2A til losartan.

Tabel R20	Mænd		Kvinder		
	Socioøkonomi, %	Fortsat A2A	Skift til losartan	Fortsat A2A	Skift til losartan
Uddannelse					
<10 years	28,2	30,5	41,6	48,0	
10-12 years	44,4	47,0	36,1	35,1	
> 12 years	27,4	22,4	22,3	17,0	
Indkomst					
Lav (1 st quartile)	18,3	18,4	26,7	29,8	
Medium (2 nd +3 rd quartile)	46,0	50,6	47,8	49,0	
Høj (4 th quartile)	35,6	31,1	25,5	21,2	

For comorbiditet ses, at der er lidt flere patienter med comorbiditet såsom hypertension, atrieflimren og hjerteinsufficiens, der fortsatte med A2A-behandling hen over revurdering II perioden, mens flere med diabetes skiftede til losartan.

Tabel R21	Mænd		Kvinder	
	Comorbiditet, %	Fortsat A2A	Skift til losartan	Fortsat A2A
Diabetes	15,1	17,0	11,8	13,8
Hypertension	40,8	38,6	40,3	38,5
Atrieflimren	9,0	7,7	6,7	5,6
Hjerteinsufficiens	7,5	5,6	5,2	3,8

I analyser, hvor der justeres for alder, comorbiditet, varighed af kardiovaskulær medicinsk behandling og de specifikke socioøkonomiske variable, ses, at patienter, der skifter til losartan, har statistisk signifikant større sandsynlighed for at have kort uddannelse, lav indkomst samt have diabetes. Dette gør sig gældende for både mænd og kvinder.

Tabel R22	Mænd	Kvinder
Socioøkonomi	OR*	OR*
Højest fuldførte uddannelse		
<10 years	1.34 [1.27-1.40]	1.49 [1.43-1.56]
10-12 years	1.30 [1.24-1.36]	1.27 [1.21-1.32]
> 12 years	1.00	1.00
Indkomst		
Lav (1 st quartile)	1.21 [1.15-1.28]	1.40 [1.33-1.47]
Medium (2 nd +3 rd quartile)	1.29 [1.24-1.34]	1.26 [1.21-1.31]
Høj (4 th quartile)	1.00	1.00

Om forskellen mellem patienter med kort/lang uddannelse og lav/høj indkomst eksisterede før revurderingen kan ikke undersøges, da et skift fra en A2A til losartan var meget sjældent forekommende inden revurdering II, og antallet af patienter i analyserne ville derfor blive for lille til at opnå statistisk styrke. For comorbiditet ses, at blandt patienter, som skifter fra "dyr" A2A til losartan, har flere diabetes, mens færre har hypertension, atrieflimren og/eller hjerteinsufficiens.

Tabel R23. Odds ratio for patienter, der skifter fra "dyr" A2A til losartan ved revurdering II

Tabel R23	Mænd	Kvinder
Comorbiditet	OR*	OR*
Ingen CVD/diabetes	1.00	1.00
CVD	1.01 [0.96-1.05]	0.95 [0.91-0.99]
Diabetes	1.14 [1.08-1.20]	1.17 [1.11-1.23]
CVD + diabetes	1.03 [0.97-1.10]	1.00 [0.92-1.07]
Hypertension	0.93 [0.89-0.96]	0.94 [0.91-0.97]
Atrieflimren	0.89 [0.83-0.95]	0.88 [0.82-0.95]
Hjerteinsufficiens	0.75 [0.70-0.81]	0.78 [0.72-0.85]

* Odds ratio for skift fra "dyr" A2A til losartan, justeret for alder, comorbiditet, varighed af medicinsk behandling og de enkelte socioøkonomiske variable, stratificeret på køn.

61,7 % af patienterne i "dyr" A2A behandling i 2009 skifter til losartan i 2010 under revurdering II.

Patienter, der fortsætter med deres "dyr" A2A behandling hen over revurderingsperioden, har højere indkomst og længere uddannelse end de, der skifter.

Der er forskelle i uddannelses- og indkomst niveau ved et skifte fra "dyr" A2A til losartan under revurdering II for både mænd og kvinder.

Det er uvist, om denne forskel i uddannelses- og indkomstniveau eksisterede forud for revurdering II.

Kontakter til almen praksis i forbindelse med et skift/ikke skift fra A2A til losartan

Hvis patienten indløste en recept på "dyr" A2A efter 11. juni 2010, fik patienten udleveret et brev fra apoteket, hvorpå det var anført, hvilke lægemidler der ændrede/mistede tilskud, og patienten var derfor nødt til at henvende sig til egen læge for at planlægge den videre medicinske behandling (Bilag 14). Det kunne derfor give et øget antal kontakter til almen praksis i perioden med revurdering. Nedenfor er opstillet en graf med det gennemsnitlige antal kontakter til praksis for patienter, som skiftede fra "dyr" A2A til losartan, i perioden 10 måneder før et skifte og 10 måneder efter. Antal kontakter til praksis for patienter, der fortsætter deres behandling med "dyr" A2A, er ligeledes illustreret, da disse patienter også var opfordret til at kontakte egen læge for at "få lov til" at fortsætte behandling med "dyr" A2A – fx ved hjælp af ansøgning om enkelttilskud. Index-datoen er enten dato for, hvornår patienten skifter, eller dato for den efterfølgende receptindløsning på "dyr" A2A for de, der fortsætter.

Figur R22. Antal kontakter til almen praksis for patienter i forløb med "dyr" A2A

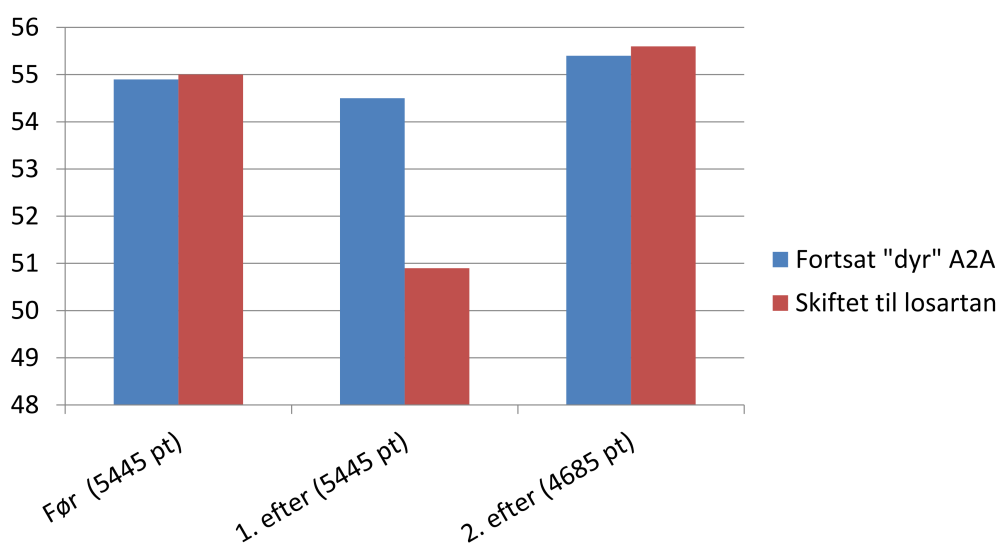


Af figuren ses, at patienter, som skiftede fra "dyr" A2A til losartan, havde et øget antal kontakter til praksis, dels 4 måneder før et skifte, dels i måneden op til skiftet, sammenlignet med de patienter, som fortsatte med "dyr" A2A. Modsat skiftet fra ACE "dyr" til ACE "billig" (Figur R14) og fra A2A til ACE "billig" (Figur R19) under revurdering I, så topper antal kontakter til praksis her i måneden op til skiftet og ikke måneden efter.

Blodtryksskontrol før/efter revurdering for patienter i behandling med "dyr" A2A/skiftet til losartan

Nedenfor (Figur R23) ses andelen af patienter med velreguleret blodtryk henholdsvis før og efter revurderingen, og velreguleret blodtryk før og efter for de, der fortsætter med "dyr" A2A-medicin. Inden revurderingen havde 54,9 % af patienterne, som fortsatte med "dyr" A2A over revurderingen, et velreguleret blodtryk, mens 55,0 % af de, der skiftede til losartan havde velreguleret blodtryk.

Figur R23. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk for patienter i forløb med "dyr" A2A



For patienter, der fortsatte med "dyr" A2A, ændrede andelen af patienter med velreguleret blodtryk sig fra 54,9 % før revurderingen for – under revurderingen – at falde til henholdsvis 54,5 % ($p = 0.8211$) ved 1. blodtryksmåling og igen stige til 55,4 % ($p = 0.4317$) ved 2. blodtryksmåling.

For patienter, som skiftede fra A2A til losartan, havde 55,0 % af patienterne velreguleret blodtryk inden skiftet. Efter skiftet falder andelen med velreguleret blodtryk til henholdsvis 50,9 % ($p < 0,001$) ved 1. blodtryksmåling og stiger så igen til 55,6 % ($P < 0,9108$) ved 2. blodtryksmåling.

For patienter, der skiftede fra "dyr" A2A til losartan, er der signifikant flere patienter, der flytter sig fra at have haft velreguleret blodtryk inden skiftet til ikke at have velreguleret blodtryk ved 1. blodtryksmåling efter deres skifte. Patienterne opnår velreguleret blodtryk igen ved 2. måling, men deri ligger implicit, at de kan have gået i op til 3 måneder mellem 1. og 2. blodtryksmåling uden at have et velreguleret blodtryk (mean days mellem 1. og 2. måling: 107 dage (CI: 106-108)).

Skift fra "dyr" A2A til losartan

Kontakter til almen praksis

Patienter, som skifter til losartan, har et øget antal kontakter til praksis omkring skiftetidspunktet sammenlignet med patienter, som fortsætter med "dyr" A2A.

For patienter, der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 8 måneder efter skiftet.

Velreguleret blodtryk

Andelen af patienter med velreguleret blodtryk er uændret henover revurderingen for patienter, som fortsætter deres behandling med "dyr" A2A.

For patienter, der skifter fra "dyr" A2A til losartan falder andelen af patienter med velreguleret blodtryk med 4,1 % ved 1. blodtryksmåling efter skiftet. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk når op på værdien fra før et skifte ved 2. måling.

Samlet revurdering I og II

Compliance og Persistens efter et skifte

Nedenfor ses en oversigt over compliance og 3 års persistens for A2A samlet og for ACE "dyr" og ACE "billig" henholdsvis før og efter revurdering I.

Tabel R24		Persistens		
Før en revurdering	N	1y persist	2y persist	3y persist
A2A	175.123	90,3	80,8	74,8
ACE "billig"	199.135	85,9	72,8	64,7
ACE "dyr"	60.387	83,2	70,4	62,7
Efter en revurdering				
Skiftede fra A2A til ACE "billig"	29,841	86,2	68,7	60,4
Skiftede fra ACE "dyr" til ACE "billig"	20.481	85,4	72,8	64,7

De patienter, som skiftede til ACE "billig" fra A2A har lidt lavere persistens efter 3 år (60,4 % sammenlignet med 64,7 % før en revurdering). Til gengæld er 3 års persistens for de patienter, der skiftede fra ACE "dyr" til ACE "billig" det samme, som persistens er generelt for ACE "billig" fra før revurderingen (64,7 %)

Samlet set har patienter, som skiftede fra A2A til ACE "billig" inden revurdering I, lavere medicin compliance end patienter, som generelt er i behandling med ACE "billig". Medicin compliance bliver således ikke påvirket af et skift fra ACE "dyr" til ACE "billig".

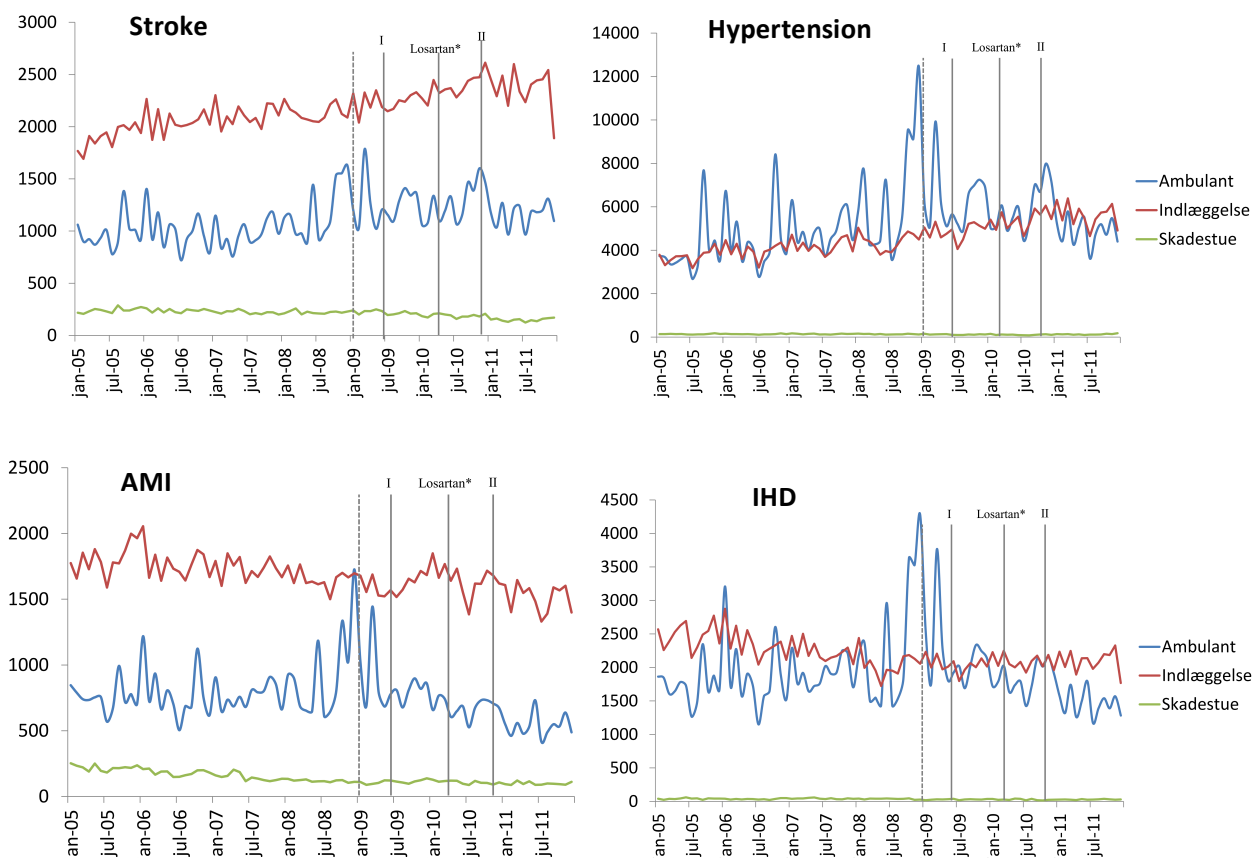
Kontakter til sygehuset i forbindelse med et skift/ikke skift

I henhold til de samlede samfundsmæssige omkostninger for denne patientgruppe har vi undersøgt deres kontaktmønster til sygehuset i forbindelse med revurderingen. Når man kigger på den samlede population af patienter, som har været i behandling med ACE "dyr"/"billig", A2A og CA "dyr"/"billig", ser vi, at der hen over begge revurderingsperioder har været et øget antal kontakter til sygehuset. Det drejer sig dels om indlæggelser, men er især ambulante kontakter. Det kunne indikere, at der har været behov for et øget antal henvisning, både fra sygehusafdelinger og fra almen praksis, og at patienten derfor er henvist til ambulante kontrol. Det kan også være patienten selv, der har taget kontakt til ambulatoriet for at fremrykke en allerede fastsat ambulante

kontrol, fordi de skulle ændre deres medicinske behandling eller opnå klausulering for at kunne fortsætte deres behandling. En tredje mulighed er desuden, at ambulatorierne selv har taget kontakt til patienterne for at omlægge deres medicinske behandling på baggrund af ændrede tilskudsregler. Fjerde årsag til øget ambulant kontakt kan være, at patienterne under indlæggelse eller ved ambulant kontakt for anden sygdom end kardiovaskulær sygdom, er blevet henvist fra en sygehusafdeling/-ambulatorie til ambulant kontrol ved kardiologisk afdeling/hypertensionsambulatorie.

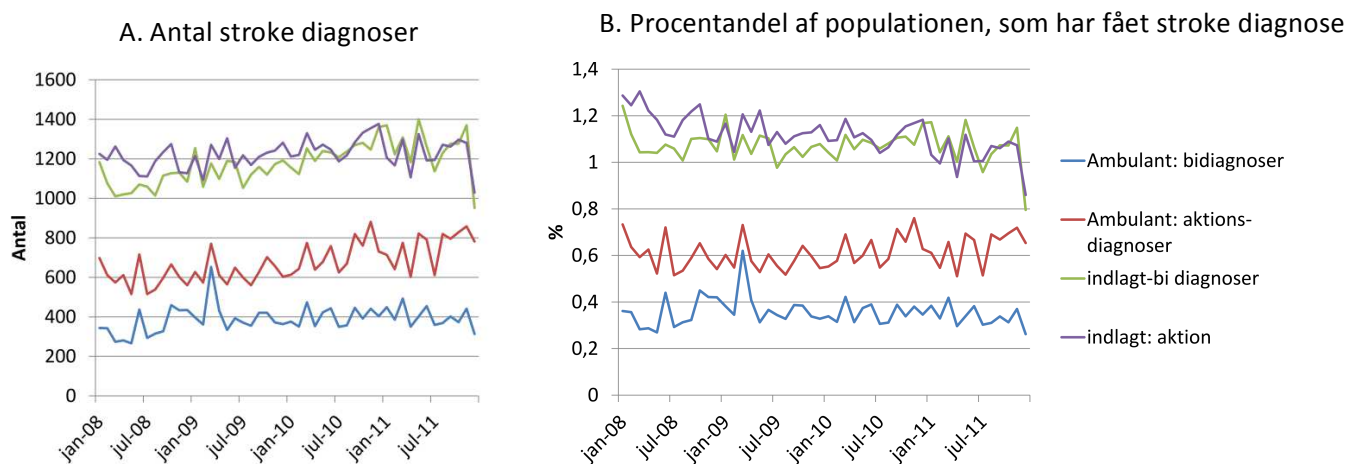
Nedenfor illustrerer Figur R24 i fire grafer det totale antal diagnoser, som patienterne har fået ved kontakt til sygehus omkring revurderingerne. I figurerne tælles både aktions- og bidiagnoser

Figur R24. Alle ambulante kontakter og indlæggelser for patienter i behandling med ACE, A2A eller CA.



givet ved en indlæggelse med, og en indlæggelse bidrager derfor med flere diagnoser i figurene – fx en indlæggelse med en aktionsdiagnose for AMI og bi-diagnoser i form af fx hypertension og diabetes. I alt 1.142.774 patienter over 18 år er behandlet med ACE, A2A og CA medicin i perioden 2005-2012. Ud af de 1.142.774 patienter har 439.888 (38 %) haft over 1.6 mio. kontakter til sygehus i perioden 2005-2012, hvor minimum en af diagnoserne AMI, stroke, hypertension eller IHD indgik.

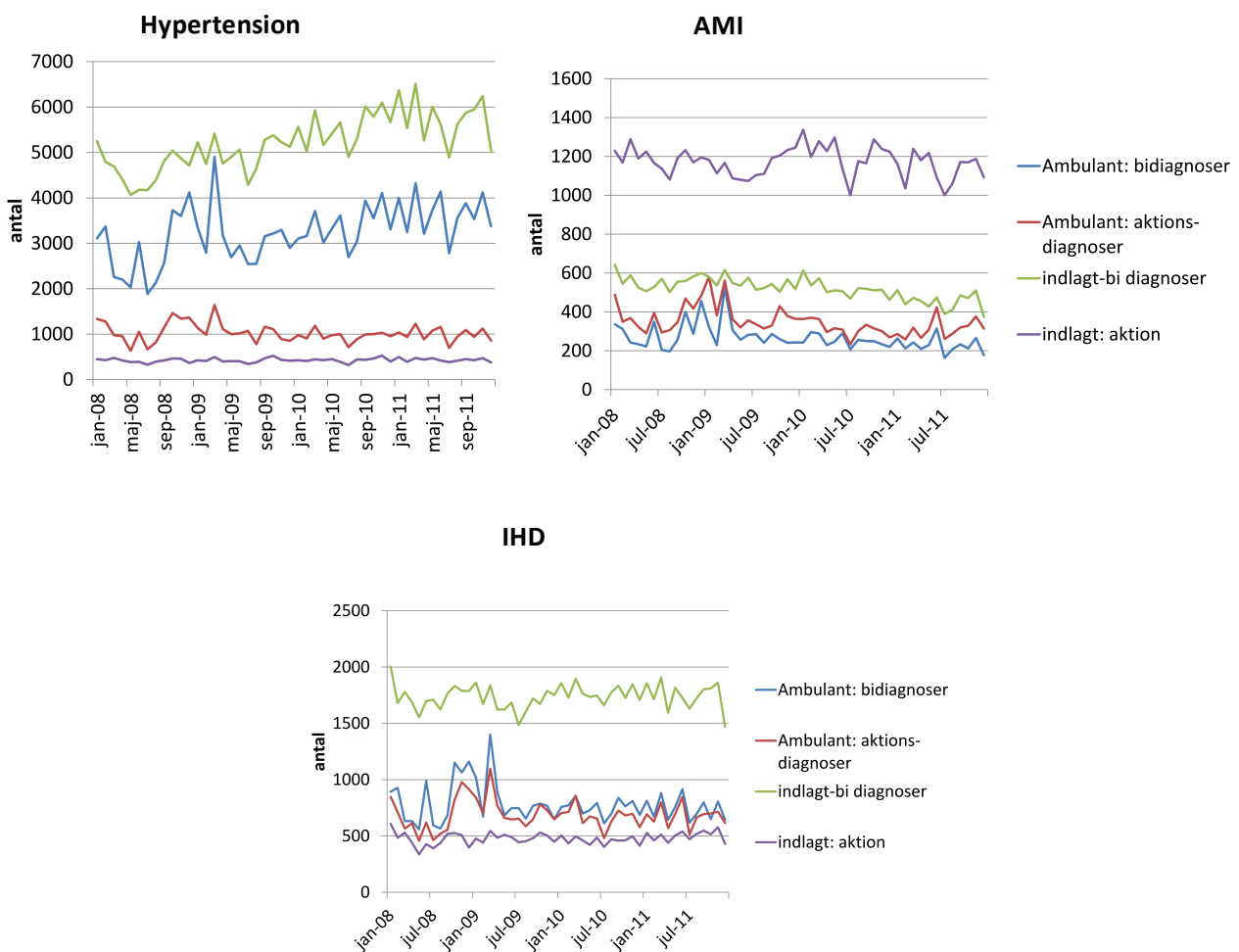
Figur R25. Fordeling af aktions- og bidiagnoser givet ved indlæggelser og ambulante kontakter, hvor diagnosen er stroke.



Figur R25 viser fordelingen af aktions- og bidiagnoser for stroke givet ved ambulante kontakter og indlæggelser i perioden 2008-2011. Her kan en indlæggelse pr. person kun bidrage med en diagnose. Figur R25 viser en let stigning af indlæggelser med aktionsdiagnosen stroke henover revurderingsperioderne. Der har i alt været over 91.000 indlæggelser med aktionsdiagnosen stroke i perioden 2005-2011, fordelt på 65.771 personer, som var i behandling med ACE, A2A og/eller CA.

I de følgende grafer (Figur R26) ses fordelingen af aktions- og bidiagnoser givet, hvor diagnosen er henholdsvis hypertension, AMI eller IHD. For aktions- og bidiagnosen hypertension har der primært været tale om et øget ambulante kontakter, mens der ikke har været en stigning i antal indlæggelser med diagnosen hypertension.

Figur R26. Fordeling af kontakter med aktions- og bidiagnoserne hypertension, AMI eller IHD.



For AMI har antallet af indlæggelser været faldende gennem årene op til revurderingen (figur R24), mens den stiger fra november 2009 til maj 2010 samt fra oktober 2010 til januar 2011, for igen at falde til niveauet for revurderingen i slutningen af 2011 (Figur R24+R26). Der var i alt 100.346 indlæggelser i 2005-2012, hvor aktionsdiagnosen var AMI for over 57.000 patienter, mens der var 35.647 indlæggelser for hypertension og 43.943 indlæggelser for IHD. For alle 3 grafer i Figur R26 gør sig gældende, at der er en stigning i antal ambulante kontakter til sygehusene i perioden for revurdering I og for hypertension tillige for revurdering II. I Figur R24 ses det, at det især er revurdering I (januar-juli 2009), der gav anledning til kontakt for alle 4 kategorier af sygdomme, mens der for revurdering II (juni-november 2010) ses en mindre stigning i antal kontakter end under første revurdering. Her er kontakter med diagnosen stroke dog undtaget, idet den gav anledning til lige så mange kontakter til sygehuset under revurdering I og II.

Figur R24-26 indikerer en øget belastning af sygehusene som konsekvens af revurderingerne i form af et øget antal ambulante kontakter og indlæggelser på de respektive afdelinger, som varetager behandling af patienter behandlet med medicin, som indgik i revurderingerne.

Faktaboks 12

Kontakter til sygehus før og under revurderingen

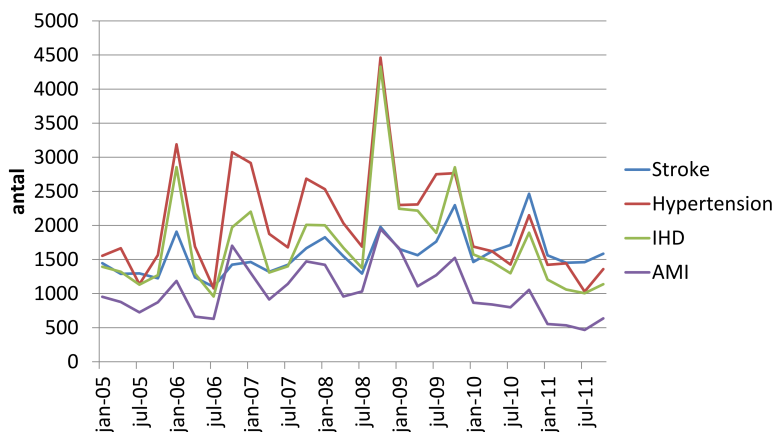
Af de 1.142.774 patienter, som er behandlet med ACE, A2A og CA medicin, har 439.888 (38 %) haft over 1.6 mill. kontakter til sygehuset i perioden 2005-2012, hvor min. en af diagnoserne AMI, Stroke, Hypertension eller IHD indgår.

For AMI, Stroke, Hypertension og IHD gør sig gældende, at der er en stigning i ambulante kontakter til sygehusene i perioden for revurdering I og for hypertension tillige for revurdering II.

Kontaktmønstret til sygehuset (ambulante kontakter og indlæggelser) indikerer en øget belastning af sygehusene i samme periode som revurderingerne.

Henvisninger til sygehus i forbindelse med revurderingerne

Figur R27. Antal henvisninger til ambulant kontrol på sygehus, hvor diagnosen ved den ambulante kontrol bliver stroke, hypertension, IHD eller AMI.

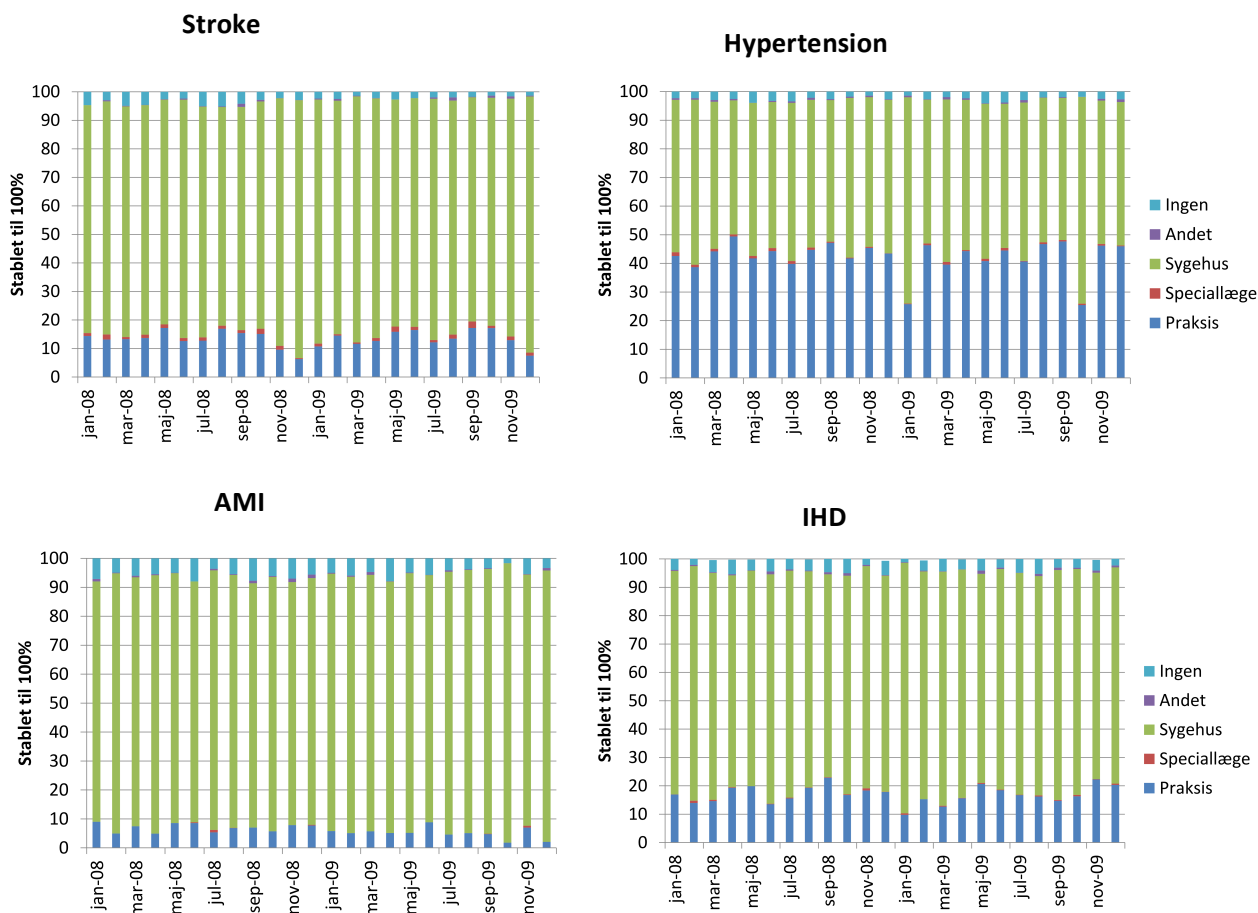


Figur R27 illustrerer antallet af henvisninger til ambulant kontrol fra 2005 til 2011, den stillede diagnose er enten stroke, hypertension, IHD eller AMI (uagtet hvad henvisningsdiagnosen måtte være fra henvisende instans). Der har i alt været ca. 62.000 henvisninger, hvor aktionsdiagnosen var stroke, ca. 30.000 var AMI, ca. 88.000 var hypertension og ca. 52.000 var IHD. Figur R27 illustrerer, at der i perioden for revurdering I har været en stigning i antal henvisninger for

hypertension og IHD, herunder i perioden oktober 2008 til januar. 2009 – og igen en stigning fra juli 2009 til oktober 2009. Tidsmæssigt er der sammenfald med Medicintilskudsnetnets supplerende indstilling i september 2008 sammen med informationen givet fra Lægemiddelstyrelsen (Sundhedsstyrelsen d.d.) om indkomne høringsvar i slutningen af oktober 2008. Det øgede antal henvisninger i perioden juli 2009 til oktober 2009 er første periode efter ikrafttrædelse af tilskudsændringerne, hvorfor patienter, der har haft problemer med medicinskiftet, henvises efter ophør af tilskud til deres medicin. Der er ligeledes en lille stigning i antal henvisninger, hvor den ambulante kontakt fører til diagnoserne stroke, hypertension eller IHD under revurdering II fra juli 2010 til december 2010.

En henvisning kan registreres som kommende fra almen praksis, fra speciallæger, fra "andet" (fx udlandet) eller fra sygehuset (eget eller anden afdelings ambulatorie/sengeafsnit – herunder tilsyn gået under indlæggelser). Der kan også være kontakter uden henvisning (fx kald 112). Herunder ses fordelingen af henvisninger sendt fra almen praksis, sygehus, speciallæger og andet/ingen for de respektive måneder i 2008 og 2009, hvor henvisningen resulterede i en kontakt med henholdsvis diagnosen stroke, hypertension, AMI eller IHD.

Figur R28. Fordeling af henvisninger de respektive måneder fra almen praksis, speciallæger, sygehus og andet/ingen, hvor diagnosen for kontakten bliver stroke, hypertension, AMI eller IHD.



Størstedelen af henvisningerne stammer fra sygehusafdelingerne – enten fra egen afdeling eller fra anden sygehusafdeling. Denne klassifikation dækker også henvisninger fra andre sygehusafdelinger på samme sygehus, hvor der ønskes tilsyn mht. kontrol for enten stroke, hypertension, AMI eller IHD under indlæggelsen. Andelen af henvisningerne fra almen praksis holder sig forholdsvis konstant gennem hele 2008-2009, hvorfor revurderingerne ikke umiddelbart har medført, at en større andel af de patienter, der er henvist, er henvist fra almen praksis.

Faktaboks 13

Henvisning til sygehus før og under revurderingen

I revurdering 1 har der været en stigning i antal henvisninger for hypertension og IHD, herunder i perioden okt. 2008 til jan. 2009 – og igen fra juli 2009 til okt. 2009.

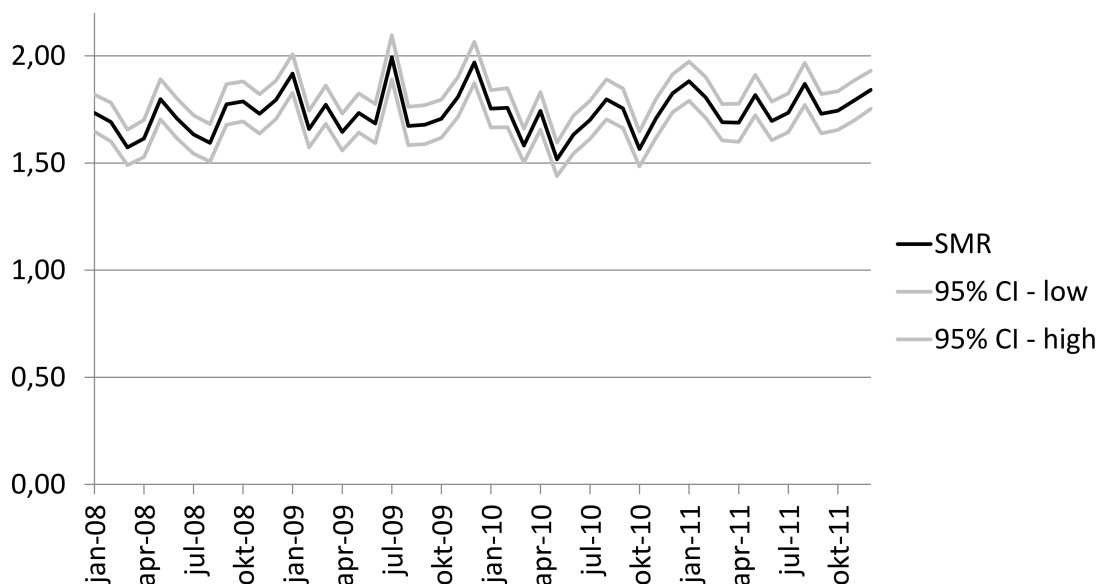
Der er ligeledes en lille stigning i henvisninger, hvor den ambulante kontakt fører til diagnosen stroke, hypertension eller IHD i revurdering II perioden fra juli 2010 til dec. 2010.

Andelen af henvisningerne fra almen praksis holder sig forholdsvis konstant gennem hele 2008-2010, hvorfor revurderingerne ikke umiddelbart har medført, at en større andel af de patienter, der er henvist, er henvist fra almen praksis.

Forekomsten af død blandt patienter behandlet med revurderingsmedicin

Figuren nedenfor illustrer dødelighed blandt patienter i alderen 30-80 år, som har indløst en recept på medicin med ATC-kode C08 eller C09 i perioden 2005-2012.

Figur R29. SMR for patienter, som indløste en recept på C08 eller C09 medicin i perioden 2005-2012



Dødeligheden i patientpopulation i forhold til dødeligheden i resten af den danske befolkning er gennemgående højere i hele perioden på trods af, at SMR (Standard Mortalitetets Ratio) er justeret for alder og køn. Denne øgning i dødelighed generelt ville imidlertid være at forvente i en risikopopulation som den aktuelle. Patienterne er i behandling med medicin inden for C08 og C09, enten fordi de har en sygdom, der skal behandles, og som gør, at deres risiko for død fortsætter med at stige med tiden, eller fordi deres risikoprofil giver så stor en risiko for CVD-event eller død, at det kræver medicinsk behandling med C08 og C09. Ved inklusion i januar 2005 bestod populationen af 18 % patienter i alderen 70-79 år og 12 % i alderen >80 år. Mange af disse patienter vil i løbet af en periode på 7 år (2005-2012) opnå en alder/fysisk tilstand, hvor forekomsten af død er naturlig høj, hvilket der dog er justeret for i modellen.

Der ses en stigning i SMR fra en ratio på 1,68 (CI: 1,59-1,78) i juni 2009 til 1,99 (CI: 1,89-2,10) i juli 2009. I august 2009 falder SMR igen til 1,67 (CI: 1,58-1,76).

Denne stigning på 18 % i dødelighed fra juni 2009 til juli 2009 er sammenfaldende med sidste frist for revurdering I i juli måned 2009 og det største antal medicinskift i juli og august måned 2009. I andre år (2005-2011) ses ikke en øget dødelighed i juli måned. Ligeledes ses en øgning i dødelighed i forhold til kurvens tidligere udvikling i november og december 2009.

Det skal bemærkes, at der også ses relativt store udsving i SMR på andre tidspunkter, og der er ikke tale om nogen permanent ændring i dødeligheden. Hvorvidt den forbigående forøgede dødelighed er tilfældig, eller om den kan relateres til det øgede antal indlæggelser med aktionsdiagnoserne stroke og AMI i oktober-november-december 2009 (Figur R24-26) kan ovenstående analyse af SMR ikke vise, og data til at belyse en sådan sammenhæng i herværende rapport er ikke tilgængelige. Der er tale om et tidsmæssigt sammenfald, og det kan ikke af ovenstående konkluderes, at de forbigående stigninger i dødeligheden er en konsekvens af revurderingerne.

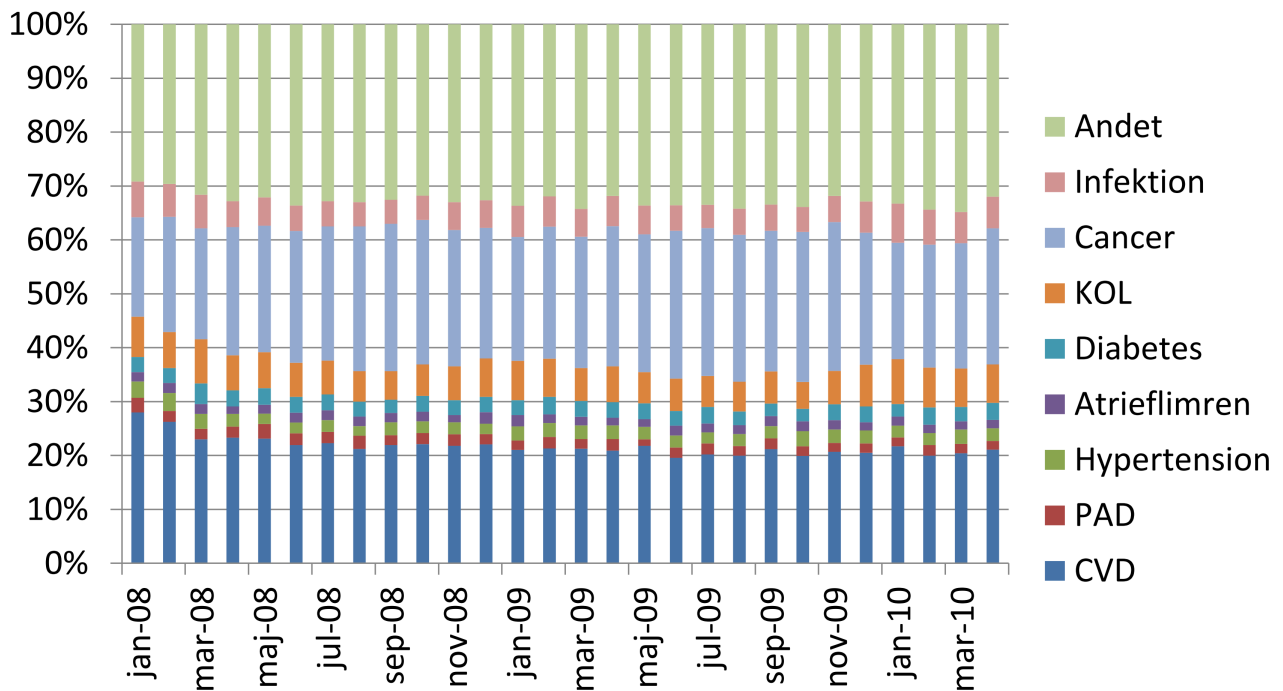
En mere avanceret tidsafhængig analyse i registerdata ville yderligere kunne belyse en mulig association mellem ændringer i medicineringen og mortalitet med justering for andre faktorer såsom patienternes øvrige sygdomme (comorbiditet), men en vurdering af årsagsvirkningssammenhæng er ikke mulig, og en sådan analyse falder uden for rammerne af denne rapport. Et registerstudie baseret på diagnoser for indlæggelse i Landspatientregistret eller dødsårsager i Dødsårsagsregistret rummer ikke fyldestgørende information om dynamik og hændelser forud for indlæggelsen. Selv med avancerede analyser og en journalgennemgang på patienter, der døde i perioderne for revurderingen, ville man dog ikke kunne udtale sig sikkert om en årsagssammenhæng.

Når patienten dør, skal lægen udfylde en dødsattest, og dødsårsagen indberettes til Dødsårsagsregisteret. Der er kun benyttet en dødsårsag som diagnose i herværende analyse, hvorfor patientens grundsygdom kun er med, såfremt det er denne, der er årsag til død.

Herunder ses i figur R30 dødsårsagerne for dødsfald i de respektive måneder for patienter i behandling med ACE, A2A og/eller CA i alderen 30-80 år.

Fordelingen af dødsårsager holder sig relativt konstant hen over månederne, hvor der specielt ikke i juli 2009 ses en øget forekomst af dødsfald forårsaget af CVD, hypertension eller atrieflimren.

Figur R30. Dødsårsag for patienter, som indløste en recept på C08/C09-medicin i perioden 2005-2012



Havde der været en øget procentandel af patienter, som var død af CVD i juli måned 2009 sammenholdt med den registrerede overdødelighed på 18 % for denne patientpopulation, havde det været bekymrende. Det ser dog ikke ud til at en større andel af patienter er død af sygdomme relateret til kardiovaskulær medicin i juli 2009 sammenlignet med de foregående måneder.

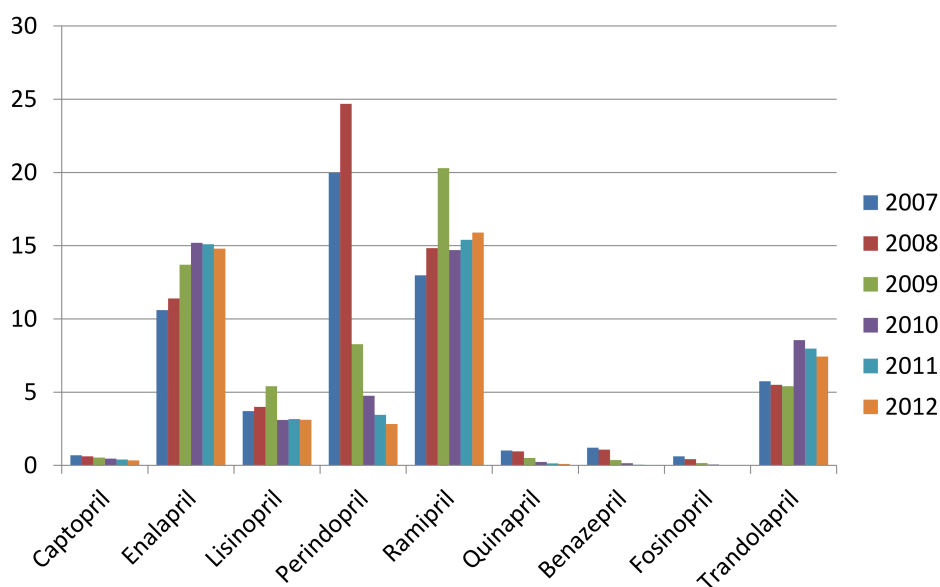
Prisudvikling

En tablet af ACE "billig" kunne i 2008 fås helt ned til kr. 0,36 i døgnet, som gennemsnitlige laveste behandlingspris. Derimod kostede en ACE "dyr" mellem kr. 3,80 og 22,76 i døgnet (laveste behandlingspris) og A2A mellem kr. 5,29 og 11,01 (Bilag 11+12). Udgifterne til den dyre medicin (ACE "dyr" og A2A) er dog også høje i 2008 set i lyset af, at der er færre patienter i behandling med disse midler end med ACE "billig" samlet. Fx er der i juli til december 2008 ca. 108.561 patienter i behandling med enalapril (forbrug 316,7 mio. DDD), hvilket giver en samlet omkostning på 11,4 mio. kr. vurderet ud fra den laveste gennemsnitlige behandlingspris. Når den gennemsnitlige laveste behandlingspris anvendes, betyder det, at de faktiske udgifter kan være højere, men ikke nødvendigvis at de er det. For de 37.287 patienter, som indløste en recept på perindopril (ACE "dyr", laveste gennemsnitlige behandlingspris er kr. 3,8-7,60) i juli-december 2008, var udgifterne på i alt kr. 24,68 mio. (DDD forbrug: 64,9 mio.). Dvs. behandling med perindopril alene kostede i

juli-december 2008 kr. 13 mio. mere end behandlingen med enalapril trods det, at der var 70.000 flere patienter i behandling med enalapril.

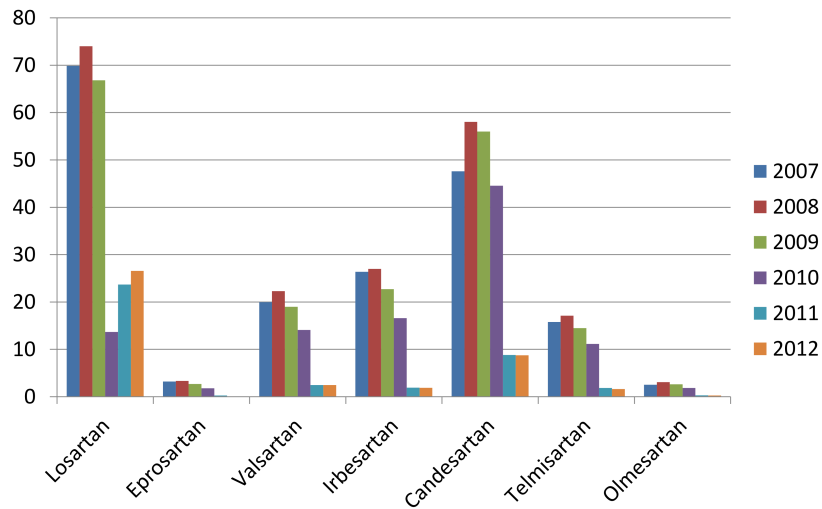
Udgifter til medicin inden for ACE var i juli-december 2008 i alt kr. 86,5 mio., mens det i 2009 faldt til kr. 71,8 mio. Af nedenstående figur ses det, at udgifterne til perindopril var knap kr. 25 mio. i juli-december 2008, men det falder til kr. 8,3 mio. i 2009 og fortsætter med at falde til kr. 2,83 mio. i juli-december 2012. Tilsvarende steg udgifterne til ramipril med kr. 6 mio. fra 2008 til 2009, hvorefter niveauet har holdt sig konstant.

Figur R31. Udvikling i udgifter til ACE-lægemidler i juli-december for årene 2007-2012 i mio. kr.



For A2A var udgifterne på i alt kr. 343,54 mio. i juli-december 2008, og de faldt til kr. 301,5 mio. i juli-december 2009. Den største ændring i udgifter ses fra 2009 til 2010, hvor patent på losartan udløber, og prisen derfor falder væsentlig. Her reduceres udgifterne til losartan med godt kr. 95 mio. (115,80–20,35 mio.). Figur R32 nedenfor illustrerer udgifterne over tid for single præparater med A2A (dvs. kombinationspræparater med diuretika ikke er taget med).

Figur R32. Udvikling i udgifter til A2A-lægemidler i juli-december for årene 2007-2012 i mio. kr.



De samlede omkostninger til medicin med ATC-kode C08 og C09 er fra juli 2008 til –december 2012 faldet fra kr. 477,31 mio. til kr. 168,98 om året.

Tablet R25. Udvikling i udgifter til ACE, A2A og CA i juli-december for årene 2007-2012 i mio. kr.

År	ACE	A2A	CA	i alt
2005	63,09	242,52	41,20	346,81
2006	68,75	270,7	42,50	381,95
2007	75,24	308,32	45,00	428,56
2008	86,47	343,54	47,30	477,31
2009	71,84	301,5	47,10	420,44
2010	58,61	159,58	52,30	270,49
2011	56,80	56,81	53,00	166,61
2012	55,13	59,15	54,7	168,98

Fra 2008 til 2009, hvor effekten af revurdering I trådte i kraft, faldt medicinudgifterne med i alt kr. 56,87 mio.

Fra 2009 til 2010, hvor effekten af revurdering II trådte i kraft, og patent på losartan udløb, faldt udgifterne med kr. 150 mio.

Besparelsen på udgifterne til ACE som konsekvens af revurdering I må ud fra ovenstående Tabel R25 konkluderes at være på ca. kr. 28 mio. årligt (86,5-58,6 mio.). Besparelsen må også forventes fremadrettet, idet udgifterne til ACE uden revurdering I må antages at havde holdt sig på de kr. 86,5 mio. årligt.

For A2A er besparelsen som konsekvens af revurdering I på kr. 42 mio. årligt (343-301 mio.). Denne besparelse forventes også fremadrettet. Hvor stor en indflydelse revurdering II har haft på udgifterne til A2A er umiddelbart sværere at vurdere, idet patentet til losartan udløb, og det er den væsentligste årsag til faldet i udgifterne til A2A. Imidlertid er udgifterne til de andre A2A faldet med kr. 50 mio. fra 2010 til 2012, hvorfor dette må betragtes som værende den besparelse, revurdering II som minimum har resulteret i.

Samlet estimeres den årlige besparelse fremadrettet fra 2011 til at være omkring kr. 120 mio. (28 mio.+ 42 mio.+ 50 mio.).

Faktaboks 14

Udvikling i omkostninger til medicin

De samlede omkostninger til medicin med atckode C08 og C09 er faldet fra kr. 477,31 mill. i juli-dec. 2008 til kr. 168,98 mill. i 2012.

Fra 2008 til 2009, hvor effekten af revurdering I trådte i kraft faldt medicin-udgifterne (C08; C09) med i alt 56,87 mill.kr.

Fra 2009 til 2010 hvor effekten af revurdering II trådte i kraft og patent på losartan udløb faldt medicin-udgifterne (C08; C09) med 150 mill. kr.

Besparelsen på udgifterne til ACE, som konsekvens af revurdering I, estimeres at være på ca. kr.28 mill. årligt. For A2A estimeres besparelsen, som konsekvens af revurdering I, til 42 mil. Kr. årligt. og til kr. 50 mill. årligt, som konsekvens af revurdering II.

Samles estimeres den årlige besparelse fremadrettet fra 2011 og frem på kr.120 mill. som konsekvens af revurderingen af kardiovaskulær medicin.

Omkostninger forbundet med revurdering I og II

Ambulante kontakter til sygehusvæsenet

Prisen for et ambulante besøg på sygehuset afhænger af flere faktorer – bl.a. besøgets form og diagnose samt procedurer, der foretages etc. Et ambulante kontrolbesøg anslås til at koste ca. kr. 2.000 for en gennemsnitlig person (mand, 60 år) for diagnoserne hypertension og IHD, mens et ambulante besøg for stroke koster 2.500 kr., når der anvendes DRG-takster. Hvis patienten samtidig har flere lidelser, der kræver yderligere procedurer, kan taksten stige alt efter kompleksiteten af sygdomsbilledet

Af figur R24-26 ses det, at det især er i perioden december 2008 til august 2009, at antallet af kontakter er markant forøget, hvilket følger den naturlige tidslinje for revurdering I. Hvis man skal se udviklingen i de samlede udgifter til denne patientpopulation hen over revurdering I og II, analyseres kontakterne i perioden december-august de pågældende år jf. andre internationale undersøgelser foretaget inden for området.^{19-21, 54} Ud fra regressionsmodellen estimeres det forventede antal ambulante kontroller i december 2008 til august 2009 ud fra udviklingen set i december-august i årene 2005-2008. I de økonomiske estimater kan en ambulante kontakt kun indgå en gang. Hvis der er givet flere diagnoser inden for stroke, AMI, hypertension og/eller IHD, prioriteres aktionsdiagnosen før bidiagnoser (uagtet at alvorligheden af en bidiagnose kan være højere end aktionsdiagnosen, fx aktionsdiagnose hypertension, bidiagnose stroke). Hvis ikke aktionsdiagnosen er relateret til stroke, hypertension, AMI eller IHD, prioriteres bidiagnoser ved samme indlæggelse i følgende orden (begrundet i alvorligheden af sygdommen): stroke, AMI, IHD og hypertension.

For diagnosen stroke var der en stigning på 1.659 ambulante kontakter (DRG-takst kr. 2.500) i 2009 i forhold til det forventede antal kontakter, mens der var henholdsvis 1.348, 3.671 og 7.471 flere kontakter for AMI (DRG-takst kr. 2.000), IHD (DRG-takst kr. 2.500) og hypertension (DRG-takst kr. 2.500). Omregnet giver det en merudgift for ambulante kontakter på 29,1 mio. kr. Udgiften for ambulante kontakter er således forøget med kr. 9,6 mio. i forhold til den forventede udgift i april-december 2010 sammenlignet med omkostningerne i 2005-2008.

Tabel R26. Udvikling i merudgifter (mio. kr.) til ambulante kontakter i forhold til forventet for patienter behandlet med ACE, A2A og CA.

År	Ambulant
2009	29,1 mio.
2010	9,6 mio.

Kontakter til almen praksis

Der er et øget antal kontakter til almen praksis i perioden 3-4 måneder før et skifte, måneden omkring skiftet og op til 8 måneder efter et skifte/beslutning om fortsat behandling med "dyr" medicin. For revurdering I foregik de fleste medicinskift i juli og august måned 2009, men der var generelt et øget antal præparatskift fra marts 2009 frem til december 2009 sammenlignet med tidligere år. Da patienten er nødt til at kontakte egen læge, inden patienten fx skifter i marts 2009, undersøges udviklingen i udgifter til almen praksis ved at sammenligne perioden februar-november 2009 med samme periode de foregående år.

Når man ser på kontakter til almen praksis for patienter behandlet med revurderingsmedicin, er der en stigning i antallet af konsultationer og e-mail-kontakter til praksis i forhold til, hvad man ville have forventet. Der ses ca. 158.000 flere konsultationer og 71.000 flere e-mail-kontakter end vanligt. Fra 2006 kunne de praktiserende læger benytte en ydelseskode for planlagte forebyggelseskonsultationer. Honoraret for en forebyggelseskonsultation var højere end for en almindelig konsultation (kr. 214,31 mod kr. 128,77). Da honoraret for forebyggelseskonsultationer var nyt i 2006, vil modellen estimere en fortsat stigning i forebyggelseskonsultationer i 2009 og senere i 2010, hvilket dog ikke skete. Derfor er meromkostningen til almen praksis på 12,4 mio. kr. i 2009 sammenholdt med estimatet på baggrund af perioden 2005-2008. Tages forebyggelseskonsultationerne ud af modellen, vil meromkostningen til almen praksis være på 20,8 mio. kr. i perioden februar-november 2009.

For 2010 er antal konsultationer, telefonkonsultationer og planlagte forebyggelseskonsultationer lavere end forventet. Udgifterne til almen praksis for denne patientpopulation er derfor 22,0 mio. kr. lavere i perioden for revurdering II end forventet.

Baseret på antagelsen, at en stigning i antal kontakter til sygehuset alene er relateret til revurderingen, vil der have været en meromkostning i forhold til hvad man kunne forvente for kontakter som følger:

Under revurdering I på kr. 29,1 mill. (ambulant) i perioden dec.08.-august 2009.
Under revurdering II på kr. 9,6 mill. (ambulant) i perioden april-dec. 2010,

Udgifterne til almen praksis er:
Steget med kr. 12,4 mill. under revurdering I
Faldet med kr. 22,0 mill. under revurdering II

Samlet økonomisk vurdering

Der er metodemæssigt kun medregnet første ambulant kontakt for de respektive diagnoser, da data oprindeligt ikke indeholdt datoer for efterfølgende ambulante besøg. Det betyder, at udover den første ambulante kontakt, vil der i reglen være efterfølgende kontroller/besøg i samme ambulatorie for at monitorere behandlingen af sygdommen. Så hvis hver enkelt ambulante kontakt medfører i gennemsnit 4-5 ekstra ambulante kontroller, skal udgifterne til ambulant kontakt ganges med en faktor 4-5. Derfor kan den reelle udgift til ambulante kontakter til sygehus være væsentlig højere end aktuelle beregning viser.

Besparelserne til medicinudgifter kan reelt også være højere, idet effekten af revurdering II og tab af patent på losartan på samme tid kan være vanskelige at skille ad. Hvis vi medregner den samlede effekt af både revurdering I og II samt losartans patentudløb, vil den samlede årlige besparelse fra år 2011 og frem være på 300 mio. kr. årligt. Det giver en samlet besparelse på 800 mio. kr. fra 2008 til 2012.

I ovenstående er alene medtaget besparelser til medicinudgifter samt udgifter i forbindelse med øget kontakt til almen praksis og ambulante sygehuskontakter, herunder tilsyn. Analyserne er foretaget ud fra en regressionsmodel, der rummer den antagelse at der ikke er andre faktorer end revurderingen samt en tidsmæssig trend der har betydning. Alle kontakter er medtaget, hvilket svarer til at patienter kan have en ekstra kontakt uanset om den resulterer i ændringer i medicineringen eller ej.

En samlet sundhedsøkonomisk vurdering burde ideelt også medtage mulige helbredsmæssige konsekvenser af medicinskift eller medicinophør i forbindelse med revurderingerne. I figurerne R24-R26 ses også ændringer i antallet af indlæggelser for stroke, AMI og IHD under perioderne for

revurderingerne og disse hændelser kan sundhedsøkonomisk være forbundet med omkostninger. En simpel regressionsmodel, der anvender udviklingen af indlæggelser over tid i den samlede population vurderes imidlertid ikke egnet til at undersøge denne sammenhæng. For at belyse en sammenhæng mellem indlæggelser og ændringer i den enkelte patients medicinering (og dermed revurderingen) er det nødvendigt at gennemføre en individbaseret epidemiologisk analyse, som rummer betydelige metodeproblemer. Dels er det vanskeligt at definere behandlingsophør og dels skal der justeres for en række faktorer, såsom patienternes kardiovaskulære risiko, andre samtidige sygdomme og anden medicinanvendelse (comorbiditet og comedicinering). Endelig vil de sundhedsøkonomiske konsekvenser være afhængige af, om der er tale om nyopstået sygdom (incidente tilfælde), sværhedsgraden af sygdommen (f.eks. stroke) og hvilken behandling, der er udført (f.eks. koronarinterventioner ved IHD og AMI). En kompliceret sundhedsøkonomisk analyse som tager højde for disse faktorer, falder derfor uden for denne rapports rammer.

Opsummering af resultater

Forskelle i uddannelses og indkomst niveau

Før revurderingerne fandt vi forskelle i uddannelses- og indkomstniveau inden for behandlingen af patienter med kardiovaskulær medicin. Der var flere patienter med lang uddannelse/høj indkomst, som var i behandling med dyr "ACE" eller A2A sammenlignet med patienter med kort uddannelse/lav indkomst.

Uanset om vi antager, at der er klasseeffekt eller ej, så må det vurderes som et problem, der eksisterede allerede forud for revurderingerne. Hvis der er klasseeffekt inden for ACE og A2A, virker behandlingen lige godt. Dvs. vi må forvente, at patienter med kort og lang uddannelse rent medicinsk er behandlet lige godt, og at der derfor ikke er forskelle i den reelle behandling, men kun i de uddannelses- og/eller indkomstmæssige forhold. At patienter med lav indkomst ikke er i behandling med dyr medicin, må vurderes som samfundsøkonomisk hensigtsmæssigt, da patienter, som ikke har råd til dyr medicin, i stedet køber et billige ligeværdigt alternativ. Hvad skulle så være begrundelsen for, at patienter med længere uddannelse/højere indkomst skulle behandles med dyr medicin? Måske fordi de ønsker det, har råd til at betale, mener det virker bedre eller fordi det har færre bivirkninger?. Hvis lægen imidlertid mener, at det billige produkt er lige så godt som det dyre, så er der ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv umiddelbart ingen grund til at behandle med det dyre.

Et argument for at bruge den dyre medicin kunne dog være, at læge og/eller patient mener, at der fx er færre bivirkninger eller bedre effekt af det dyre lægemiddel. Hvis dette er årsagen til indkomst- og uddannelsesmæssige forskelle i behandlingen, er der et problem. Således vil patienter med lav socioøkonomisk status blive behandlet med produkter, som har flere bivirkninger og dårligere effekt.

Hvad der er årsagen til indkomst- og uddannelsesmæssige forskelle inden revurderingen, kan data i herværende rapport ikke beskrive.

De indkomst- og uddannelsesmæssige forskelle inden for kardiovaskulær medicinsk behandling stiger formentlig som konsekvens af revurderingen. Der er flere patienter med kort uddannelse/lav indkomst, som skifter til det billige produkt, og denne forskel øges signifikant

under revurderingen. Umiddelbart betragtet er det godt, at patienter, som ikke har mange penge til rådighed, skifter til et billigere præparat. Men hvis medicinskiftet har helbredsmæssige konsekvenser, eller hvis holdningen er, at det dyre produkt er bedre end det billige, så er problemet øget under revurderingen. Det er også et problem, at et medicinskifte ser ud til at "ramme" de patienter, som i forvejen har færrest ressourcer. Der skal ressourcer til for enten at fortsætte med at købe den dyre medicin eller til fx at søge om enkelttilskud. Selv om det inden for et enkelt skift (A2A til ACE "billig") så ud til, at forskellen mellem lang/kort uddannelse eller lav/høj indkomst blev mindsket henover revurderingen (op til 22 % - kun for mænd), forøges de indkomst- og uddannelsesmæssige forskelle (op til 60 %) inden for de andre medicinskift.

Compliance

Medicin compliance faldt under revurderingen. Det var mere problematisk at skifte fra en lægemiddelgruppe til en anden (A2A til ACE "billig") end at skifte inden for samme lægemiddelgruppe (ACE "dyr" til ACE "billig"). Det kunne man tage højde for ved fremtidige revurderinger. Derudover kan man ved compliance analyser *inden* en revurdering få et indtryk af, hvilke patienter der bliver behandlet med hvilke lægemiddelgrupper. Fx kunne analysen i tabel R1 fortælle, at patienter behandlet med perindopril havde en anden profil mht. comorbiditet end de fleste andre lægemidler inden for ACE. Der var flere patienter behandlet med perindopril, som havde hjerteinsufficiens (24,5 %), atrieflimmer (18,8 %) og CVD (56,0 %) end den samlede gruppe af ACE og end de fleste ACE "billig" præparater. Det kunne have begrundet en mulig klausulering af behandlingen af sådanne patienter, da de ud fra et klinisk perspektiv ikke er nemme at skifte i kardiovaskulær medicinsk behandling.

Compliance analyser sammen med patientkarakteristika forud for en revurdering kan kvalificere beslutningerne omkring en revurdering og understøtte en mulig klausulering for at forebygge problemer i forbindelse med et medicinskift.

Blodtryksskontrol

Der var en højere andel af patienter med velreguleret blodtryk blandt de patienter, som skiftede medicin. Dermed har lægerne formentlig nøje udvalgt de patienter, som, de mente, var i stand til at tåle et skift rent behandlingsmæssigt.

I vores data var der ikke flere patienter, der opnåede velreguleret blodtryk, som konsekvens af revurderingen. I en kort periode (op til 3 måneder) efter et skifte var der flere patienter, der gik fra at have haft velreguleret blodtryk til ikke at have det i intervallet mellem 1. og 2. kontrol. Det er problematisk, hvis blodtrykket stiger til faretruende værdier selv i kortere perioder, da patienten som konsekvens kan få et CVD-event. Andelen af patienter med velreguleret blodtryk nåede op til samme niveau som før revurderingen ved 2. blodtryksmåling, og der var ingen vedvarende forværringer af andelen af patienter med velreguleret blodtryk som konsekvens af revurderingen.

Kontakter til praksis og sygehus

Der var væsentlig flere kontakter til almen praksis og ambulante kontakter til sygehuse (heri medregnet tilsyn) end forventet. Det har givet en øget arbejdsbelastning – både i almen praksis og på sygehusene og økonomiske konsekvenser.

Der var væsentlig flere henvisninger til ambulans kontrol for stroke, AMI, IHD og hypertension i perioden op til og under revurderingen. Umiddelbart er de fleste henvisninger på patienter, som allerede følges i sygehusregi, da de fleste henviste patienter kommer fra sygehusafdelingerne. Fordelingen af henvisende instans er dog uændret hen over revurderingen, det totale antal henvisninger er blot forøget. Det ser ikke ud til, at de praktiserende læger har henvist en større andel patienter end vanligt, hvorfor både almen praksis og sygehuse må vurderes til at have løftet opgaven med medicinskift i forbindelse med revurderingen, som de plejer – dog med et større flow af patienter.

Generaliserbarhed

Der har ligeledes været revurderinger inden for områder som syrerelateret medicin, angst og depressionsmedicin, stærke smertestillende og senest antidiabetika (november 2013). Den nyeste revurdering, der netop er sendt ud til de praktiserende læger, er antiepileptika med frist pr. 12. maj 2014.

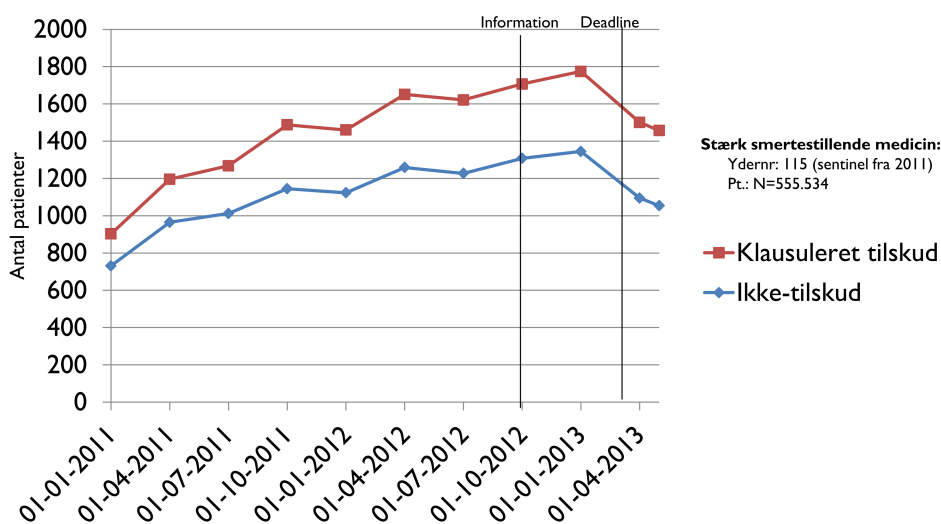
Ovenstående analyser er baseret på revurderingen af kardiovaskulær medicin. Kardiovaskulær medicin bruges til behandling af kroniske sygdomme som hypertension, hjerteinsufficiens, angina (brystkræmper) o.l. Disse sygdomme kræver vedvarende medicinsk behandling og regelmæssige besøg i almen praksis til kontrol og optimering af behandlingen. Har sygdommen en vis

sværhedsgrad, kan patienten også kontrolleres regelmæssig i ambulatorieregi på sygehuset. De fleste patienter i behandling med kardiovaskulær medicin har hypertension. Det kliniske effektmål for optimal behandling af hypertension er blodtrykket i form af blodtryksreduktion og blodtrykskontrol. Mange andre kroniske sygdomme har tilsvarende kliniske effektmål. Fx har diabetes effektmålet HbA1c, mens depression/angst har bestemte depressionsscorer etc. I herværende rapport vurderes, hvordan revurdering af tilskudsstatus inden for kardiovaskulær medicin påvirker compliance, blodtrykskontrol og kontakter til sygehus/almen praksis. Analyserne viser påvirkning af disse parametre som konsekvens af ændret tilskudsstatus. Inden for andre kroniske sygdomme vil der sandsynligvis være tilsvarende sammenhænge, da compliance og sygdomskontrol primært er associeret med personkarakteristika og ydre omstændigheder fremfor med den enkelte sygdom. Der foreligger ikke undersøgelser, der indikerer, at fx utryghed ved medicinskift og de deraf afledte konsekvenser (ophør, forvirring, forkert behandling,/dosering mv.) er sygdomsafhængige.

Kardiovaskulær sygdom er valgt som fokusområde i herværende projekt, da der dels er et stort volumen af patienter i Danmark, som har fået ændret medicin pga. en revurdering (prævalensen af fx hypertension er 25.7 % i Danmark), og fordi effektmålet (blodtrykket) er systematisk tilgængeligt for analyser i Dansk AlmenMedicinsk Database.

Hvis ovenstående resultater skal generaliseres til de andre revurderinger må karakteristika ved de enkelte sygdomme tages i betragtning. Fx skete revurderingen inden for syrerelateret medicin samtidigt med revurdering II af kardiovaskulær medicin. Syrehæmmende medicin bruges primært til at beskytte mavesækken mod for meget mavesyre, til symptombehandling eller til forebyggende behandling mod mavesår. Hvis en sådan revurdering har kostet et øget antal kontakter til praksis for at få ændret den medicinske behandling, og hvis det har ført til behandlingsophør, eller ændringerne har ført til fejl og forvirring så patienten bliver underbehandlet og efterfølgende udvikler mavesår, vil problemerne ved en sådan revurdering have konsekvenser, som minder om de just beskrevne for revurdering af kardiovaskulær medicin. Man kunne også forestille sig, at lægen og patienten ønskede en ny vurdering af patientens mavesyre-problem ved ændring/ophør af syrerelateret medicin, hvilket ville medføre et øget antal kontakter til ambulatorier herunder et stigende antal gastroskopier i perioden for revurderingen.

I forbindelse med revurderingen af stærk smertestillende medicin har vi analyseret på data fra DAMD. Her har vi fundet, at antallet af patienter, som fik udskrevet en recept på stærk smertestillende medicin, som enten blev klausuleret eller helt mistede sit tilskud, faldt efter deadline den 4. marts 2013.



Stærk smertestillende medicin: Antal unikke patienter, der har fået udskrevet en recept på det pågældende lægemiddel i den indeværende måned

Årsagerne til behandling med stærk smertestillende medicin kan være utallige med forskellige bagvedliggende grundsygdomme. Afhængig af grundsygdommen kan et medicinskifte være relativt simpelt, men det er muligt, at mange patienter har måttet indlægges mhp. at tilrettelægge den nye smertestillende medicinske behandling, så den havde samme smertedækkende effekt som den gamle. Hvis en ændring af tilskudsstatus kræver indlæggelse, for at patienten kan klare at ændre behandlingen, stiger udgifterne tilsvarende i forbindelse med en revurdering.

Inden for hver lægemiddelgruppe, der er blevet revurderet, vil der være mulige kliniske situationer med udvikling af følgesygdomme som konsekvens af ændret behandling. De beskrevne mekanismer i herværende rapport er gældende for kardiovaskulære sygdomme og følgesygdomme relateret hertil. Der må forventes, at mulige lignede mekanismer gør sig gældende for de andre lægemiddelgrupper, som er blevet revurderet. Det afgørende ved fremtidige revurderinger er at identificere de sårbare patientgrupper, som man må forvente vil være i øget risiko for udvikling af følgesygdomme – dels for at forhindre øgede omkostninger, men ligeledes

for at forhindre, at et medicinskift som følge af tilskudsændringer fører til følgesygdomme hos patienten.

Styrker/svagheder

Det er en styrke, at vi har mulighed for at inkludere samtlige patienter behandlet med medicin, som er indgået i de enkelte revurderinger. Det er ligeledes en styrke, at oplysninger om comorbiditet, kontakter til praksis/sygehus og socioøkonomi kan kobles i analyserne, og at disse oplysninger kan suppleres med kliniske oplysninger som blodtryk. Det retrospektive design muliggør analyserne af udvikling over tid efter en revurdering, således at besparelsen af revurderingerne måles ud over de første år.

Da vi flere steder kigger på kontraster mellem den population af patienter, som skifter medicin, sammenlignet med den population af patienter, som ikke skifter, har vi ikke anvendt en kontrolgruppe. Det er ikke så meget afvigelsen fra normalen, vi ønskede at belyse, men kontrasten mellem de, der skifter, og de, der ikke skifter. Ligeledes har vi estimeret antallet af kontakter til ambulatorier/almen praksis ud fra en model, der tager højde for, at der er en naturlig stigning i sygelighed i en population, som herværende studie undersøger.

Vi mangler oplysninger om, hvilke mekanismer lægen har lagt vægt på i deres vurdering af et medicinskift, og hvad der kan være årsagen til den dokumenterede forskellige medicinske behandling jf. patienternes sociale forhold. De kliniske data (blodtryk) dækker kun data for 20 % af patientpopulationen behandlet med ACE/A2A, hvorfor disse analyser står lidt svagere end de andre analyser generelt. Vi mangler oplysninger om årsagerne til den øgede ambulante kontakt til sygehuset. Desuden har vi gjort den simple antagelse, at antallet af kontakter udover estimatet for "normalen", kan tilskrives revurderingen.

Yderligere kan flere patienter end de, vi kender til, være ophørt eller på vej til at ophøre deres medicinske behandling, idet vi ikke kan se aftaler om evt. seponering i registerdata. Hvis patienten har indløst en recept på 100 tabletter, vil han først blive betragtet som ophørt efter de 100 dage, selv om han reelt kan være stoppet allerede efter 15 dage. Vi kan heller ikke vide, om patienterne reelt har indtaget de tabletter, som de har købt på apoteket.

Til analyse af antallet af mulige ekstra kontakter til almen praksis og ambulante kontakter til sygehus (herunder tilsyn), der kunne være en konsekvens af revurderingerne, er der anvendt en regressionsmodel, der alene tager højde for det tidsmæssige forløb og ikke inddrager andre faktorer, der kunne påvirke kontaktmønsteret. Resultaterne må derfor tages med forbehold. Desuden indgår kun den første ambulante kontakt og ved beregning af omkostningerne er anvendt et gennemsnit.

Reference List

- (1) Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003 September;21(9):1635-40.
- (2) Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011 March;29(3):610-8.
- (3) Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006 April;12(3):239-45.
- (4) Lægemiddelstyrelsen-Sektion for medicintilskud, Person ref.:Karen Kolenda. Nyheder - Lægemiddelstyrelsen - Revurdering II. 19-4-2010.
- (5) Lægemiddelstyrelsen-Sektion for medicintilskud, Person ref.:Karen Kolenda. *Nyheder - Lægemiddelstyrelsen - revurdering 1*. 2009.
- (6) Dansk Selskab for Almen Medicin, Christensen B. *Forebyggelse af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i almen praksis*. 3. udgave ed. [Kbh.]: Dansk selskab for almen medicin; 2007.
- (7) Dansk H, Hjerteforeningen, Bang LE, Bruun NE, Lodberg Christensen K, Lysbo Svendsen T. *Hypertensio arterialis: behandlingsvejledning*. Dansk Hypertensionsselskab. Hjerteforeningen; 2004.
- (8) Dansk Selskab for Almen Medicin, Fonden for Tidsskrift for Praktisk Lægegering. *Type 2-diabetes i almen praksis: en evidensbaseret vejledning*. 6. udgave ed. [Kbh.]: Dansk selskab for almen medicin; 2004.
- (9) Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk ES, Lægemiddelstyrelsen. Institut for Rationel Farmakoterapi. *Guidelines for type 2-diabetes: en fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål*. [S.I.]: Dansk Endokrinologisk Selskab; 2011.
- (10) Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 September;25(9):1751-62.
- (11) Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
- (12) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 December;32(23):2999-3054.
- (13) Moth G, Vedsted P, Olsen F. Kontakt- og Sygdomsmønsterundersøgelsen KOS 2008. Århus. Forskningsenheden for Almen Praksis. 2010. 2010.

- (14) Munck Anders G-HD. *Audit om "Forebyggelse i Almen Praksis", svarrapport. Samlet resultat for 394 praktiserende læger.* Audit Projekt Odense (APO). Forskningsenheden for Almen Praksis Odense.; 2005.
- (15) Paulsen MS, Andersen M, Thomsen JL et al. Multimorbidity and blood pressure control in 37 651 hypertensive patients from Danish general practice. *J Am Heart Assoc* 2013 February;2(1):e004531.
- (16) Kronborg CN, Hallas J, Jacobsen IA. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark. *J Am Soc Hypertens* 2009 January;3(1):19-24.
- (17) Sehestedt T, Ibsen H, Jorgensen T. Awareness, treatment and control of hypertension in Denmark. The Inter99 study. *Blood Press* 2007;16(5):312-9.
- (18) Paulsen MS, Sondergaard J, Reuther L et al. Treatment of hypertension in general practice: a cross-sectional study of 5413 hypertensive patients. *Fam Pract* 2011 May 19.
- (19) Wettermark B, Godman B, Neovius M, Hedberg N, Mellgren TO, Kahan T. Initial effects of a reimbursement restriction to improve the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. *Health Policy* 2010 March;94(3):221-9.
- (20) Schneeweiss S, Walker AM, Glynn RJ, Maclure M, Dormuth C, Soumerai SB. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 2002 March 14;346(11):822-9.
- (21) Schneeweiss S, Soumerai SB, Glynn RJ, Maclure M, Dormuth C, Walker AM. Impact of reference-based pricing for angiotensin-converting enzyme inhibitors on drug utilization. *CMAJ* 2002 March 19;166(6):737-45.
- (22) Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003 November 8;362(9395):1527-35.
- (23) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 December 14;360(9349):1903-13.
- (24) Coca A, Messerli FH, Benetos A et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke* 2008 February;39(2):343-8.
- (25) Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000 November;18(11):1691-9.
- (26) Vegter S, Nguyen NH, Visser ST, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ, Boersma C. Compliance, persistence, and switching patterns for ACE inhibitors and ARBs. *Am J Manag Care* 2011 September;17(9):609-16.
- (27) Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006 June;24(6):1193-200.

- (28) Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 November;14(11):795-803.
- (29) Andersen M, Elberg K, Foged A, Sondergaard J. Generisk substitution. Indflydelse på medicinbrugernes tryghed og kompliance. 28-8-2009. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, København 2009.
- (30) Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008 April;26(4):819-24.
- (31) Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002 August;16(8):569-75.
- (32) Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005 August;19(8):607-13.
- (33) Larsen J, Vaccheri A, Andersen M, Montanaro N, Bergman U. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2000 May;49(5):463-71.
- (34) Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998. *Br J Clin Pharmacol* 2002 April;53(4):375-8.
- (35) Inkster ME, Donnan PT, MacDonald TM, Sullivan FM, Fahey T. Adherence to antihypertensive medication and association with patient and practice factors. *J Hum Hypertens* 2006 April;20(4):295-7.
- (36) Schroeder K, Fahey T, Hay AD, Montgomery A, Peters TJ. Relationship between medication adherence and blood pressure in primary care: prospective study. *J Hum Hypertens* 2006 August;20(8):625-7.
- (37) Di MM, Veronesi C, Degli EL et al. Adherence to antihypertensive drug treatment and blood pressure control: a real practice analysis in Italy. *J Hum Hypertens* 2008 January;22(1):51-3.
- (38) Bautista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens* 2008 February;21(2):183-8.
- (39) Mant J, McManus RJ. Does it matter whether patients take their antihypertensive medication as prescribed? The complex relationship between adherence and blood pressure control. *J Hum Hypertens* 2006 August;20(8):551-3.
- (40) Paulsen MS, Andersen M, Munck AP et al. Socio-economic status influences blood pressure control despite equal access to care. *Fam Pract* 2012 January 10.
- (41) Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 2011 July;39(7 Suppl):38-41.

- (42) Lyng E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011 July;39(7 Suppl):30-3.
- (43) Jensen VM, Rasmussen AW. Danish Education Registers. *Scand J Public Health* 2011 July;39(7 Suppl):91-4.
- (44) Baadsgaard M, Quitzau J. Danish registers on personal income and transfer payments. *Scand J Public Health* 2011 July;39(7 Suppl):103-5.
- (45) Schroll H, Christensen B, Andersen JS, Sondergaard J. [Danish General Medicine Database--future tool! The Danish Society of General Medicine]. *Ugeskr Laeger* 2008 March 17;170(12):1013.
- (46) Hofmans-Okkes IM, Lamberts H. The International Classification of Primary Care (ICPC): new applications in research and computer-based patient records in family practice. *Fam Pract* 1996 June;13(3):294-302.
- (47) Okkes I, Jamouille M, Lamberts H, Bentzen N. ICPC-2-E: the electronic version of ICPC-2. Differences from the printed version and the consequences. *Fam Pract* 2000 April;17(2):101-7.
- (48) Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008 February 15;167(4):492-9.
- (49) Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009 September;25(9):2303-10.
- (50) Rasmussen JN, Rasmussen S, Gislason GH et al. Persistent socio-economic differences in revascularization after acute myocardial infarction despite a universal health care system-a Danish study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007 December;21(6):449-57.
- (51) Bang LE. *Diagnostisk blodtryksmåling - på døgnbasis, hjemme og i konsultationen*. [Kbh.]: Dansk Hypertensionselskab; 2006.
- (52) Svendsen RP, Paulsen MS, Larsen PV et al. Associations between reporting of cancer alarm symptoms and socioeconomic and demographic determinants: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012;12:686.
- (53) Holm LV, Hansen DG, Larsen PV et al. Social inequality in cancer rehabilitation: a population-based cohort study. *Acta Oncol* 2013 February;52(2):410-22.
- (54) Schneeweiss S, Dormuth C, Grootendorst P, Soumerai SB, Maclure M. Net health plan savings from reference pricing for angiotensin-converting enzyme inhibitors in elderly British Columbia residents. *Med Care* 2004 July;42(7):653-60.

Oversigt over bilag

Bilag 1. Spørgsmål og svar på S 2849

Bilag 2. Medicintilskudsnettets indstilling januar 2008

Bilag 3. Medicintilskudsnettets supplerende indstilling september 2008

Bilag 4. Lægemiddelstyrelsens afgørelse C08 og C09 januar 2009

Bilag 5. Blodtryksbarometer

Bilag 6. Medicintilskudsnettets indstilling marts 2010

Bilag 7. Lægemiddelstyrelsens afgørelse april 2010

Bilag 8. IRF – skift fra A2A til ACE

Bilag 9. Meddelelse fra Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med revurdering januar 2009

Bilag 10. Meddelelse fra Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med revurdering april 2010

Bilag 11. Prisoversigt C08 og C09, år 2008

Bilag 12. Prisoversigt C09, år 2009

Bilag 13. Brev til patienten vedrørende tilskudsændring januar 2009

Bilag 14. Brev til patienten vedrørende tilskudsændring april 2010