

## **Angiotensin II antagonist:** **ordineres lægemidlerne til de rigtige patienter ?**

### **RESUMÉ**

Højt blodtryk, hjerteinsufficiens og kroniske nyresygdomme kan blandt andet behandles ved påvirkning af renin-angiotensin-systemet med enten ACE-hæmmere eller de ligeværdige angiotensin II antagonist. Ved start af en behandling anbefales det dog, at ACE-hæmmere almindeligvis er første præparatvalg. En angiotensin II antagonist er derefter et muligt alternativ, hvis ACE-hæmmeren ikke tåles.

I perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004 var knap 140.000 patienter i vedvarende behandling med angiotensin II antagonist; heraf var ca. 60 pct. startet med en angiotensin II antagonist uden først at have fået ordineret en ACE-hæmmer. Patienternes alder og anvendelse af øvrige lægemidler til hjerte- og kredsløbssygdomme og til diabetes giver ingen mulige forklaringer på, at så mange patienter ikke har afprøvet ACE-hæmmere. Og de ca. 60 pct. af patienterne, der ikke havde afprøvet ACE-hæmmere, kunne teoretisk set have haft lige så meget gavn af de billigere ACE-hæmmere. Havde disse patienter i stedet fået ACE-hæmmere i ækvieffektive doser, ville sygesikringen teoretisk set have sparet 140 mio. kr. og patienterne 70 mio. kr i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004.

Siden introduktionen af de første angiotensin II antagonist i 1994 har mellem 50 og 70 pct. af alle angiotensin II antagonist-førstegangsordinationerne været til patienter, der ikke har afprøvet ACE-hæmmere. Angiotensin II antagonist blev således ofte foretrukket fremfor ACE-hæmmere ved start af behandling også i 1990'erne - en periode, hvor effekten af ACE-hæmmere ellers var bedre dokumenteret end effekten af angiotensin II antagonist. Derfor formodes det, at markedsføring spiller en væsentlig rolle for valget af angiotensin II antagonist.

Der er forskel på ordinationsmønsteret mellem amterne. I den ene ende ligger seks amter, hvor omkring 6 ud af 10 angiotensin II antagonist -førstegangsordinationer går til patienter, der ikke har afprøvet ACE-hæmmere. I den anden ende ligger to amter, hvor det er 3-4 ud af 10 førstegangsordinationer.

## INDLEDNING

Lægemidlerne angiotensin II antagonist (AIIA) blev i 1990'erne introduceret til behandling af forhøjet blodtryk. I de senere år er indikationen udvidet til også at omfatte hjerteinsufficiens og kroniske nyresygdomme. Siden introduktionen er forbruget af AIIA steget støt og i 2003 var 101.173 patienter i behandling med AIIA og 57.490 i behandling med AIIA-kombinationspræparater i kortere eller længere tid<sup>1</sup>. I 2003 var den samlede omsætning for AIIA 393 mio. kr. i den primære sundhedssektor.

De seks markedsførte AIIA'ere hører til i gruppen "Lægemidler med virkning på renin-angiotensin-systemet" (RAS). Til den samme gruppe hører de ni markedsførte ACE-hæmmere (ACE) (se Tabel 1). I både AIIA- og ACE-gruppen betragtes lægemidlerne som analoge, og der er normalt ikke er belæg for at vælge et lægemiddel frem for et andet i hverken AIIA- eller ACE-gruppen. Desuden anses AIIA og ACE for at være terapeutisk ligeværdige. Ved første ordination af et lægemiddel inden for RAS anbefales det almindeligvis at vælge en billig ACE først og eventuelt senere at ordinere AIIA, hvis ACE ikke tåles<sup>2,3,4</sup>.

Det anbefalede førstevalg af ACE er omdrejningspunktet for det foreliggende arbejde, som er inddelt i tre afsnit: 1) Først ses der kort på udviklingen i antallet af patienter i vedvarende AIIA-behandling. 2) Derefter undersøges forskellige forhold hos de patienter, der var i vedvarende AIIA-behandling fra oktober 2003 til september 2004. 3) Til sidst ses der på samtlige AIIA-førstegangsordinationer og forskelle på ordinationsmønsteret mellem amterne. I alle tre afsnit suppleres der med oplysninger om ACE-forbruget.

## **METODER OG RESULTATER**

### **GENERELLE OPLYSNINGER**

#### **Datakilde**

Undersøgelsen bygger på indberetninger om salg af lægemidler i den primære sundhedssektor fra 1994 til september 2004 til Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister.

#### **Førstegangsordinationer**

Når "førstegangsordinationer" af AIIA til patienter nævnes i rapporten menes det, at de pågældende patienter ikke tidligere har fået ordineret lægemidlet. Den første AIIA-ordination blev registreret i november 1994. Lægemiddelstatistikregisteret har data tilbage til januar 1994. Derfor har al ordination af AIIA været til rådighed for den foreliggende analyse.

#### **Dosis og præparater**

Den laveste anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis (DVD) til hypertension<sup>2</sup> blev anvendt til beregning af mængdeforbruget af lægemidlerne. DVD blev foretrukket frem for WHO's definerede døgndoser (DDD). DVD er bedre egnet til sammenligning af forbruget mellem AIIA og ACE, da én anbefalet dosis af AIIA svarer til 1 DDD imens én dosis ACE svarer til 2 DDD i runde tal. Både AIIA og ACE fås i kombination med et diuretikum (Tabel 1). I analysen opgøres forbruget af AIIA-præparater med eller uden kombination under ét og ACE-præparater med eller uden kombination under ét. Samme princip bruges til opgørelser af antallet af patienter i behandling med AIIA eller ACE.

## AFSNIT 1

### FORBRUGET AF AIIA og ACE, 1994 - 2003

Det første salg af AIIA blev registreret i november 1994 (se Tabel 1), og i 1995 var i alt 6.886 patienter i vedvarende behandling med AIIA ( $\geq 180$  daglige vedligeholdelsesdoser (DVD) per år). Derefter er antallet steget støt og i 2003 anvendte 125.153 patienter AIIA vedvarende (Tabel 2). Til sammenligning steg antallet af ACE-brugere noget mindre: i 1995 anvendte 45.616 patienter ACE vedvarende ( $\geq 180$  DVD per år) og i 2003 var antallet steget til 113.382. Til opgørelsen af ACE-brugere er det vigtigt at bemærke, at grænsen på 180 DVD formodes at udelukke en mindre del af de patienter, der udelukkende behandles med ACE for hjerteinsufficiens, da der til denne indikation anvendes lidt lavere dosis end til hypertension<sup>4</sup>.

Tabel 1. Markedsførte angiotensin II antagonist (AIIA) og ACE-hæmmere (ACE): lægemiddel, mindste anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis<sup>2</sup> (DVD) til hypertension og lægemidlernes markedsføringsår. Den anbefalede dosis af diuretika (kombinationspræparaterne) vises ikke.

AIIA				ACE			
Generisk navn	DVD (mg)	AIIA (år)	AIIA i kombination* (år)	Generisk navn	DVD (mg)	ACE (år)	ACE i kombination* (år)
Losartan	50	1994	1996	Captopril	100	1982	1987
Eprosartan	600	1997	1998	Enalapril	20	1985	1988
Valsartan	80	1996	2000	Lisinopril	20	1989	1990
Irbesartan	150	1997	2001	Perindopril	8	1989	2002
Candesartan	8	1997	2002	Ramipril	5	1990	1995
Telmisartan	40	2000		Quinapril	20	1990	
				Benazepril	20	1990	
				Fosinopril	40	1993	
				Trandolapril	4	1993	

\*: I kombination med thiazid undtagen ramipril, der er i kombination med indapamid.

Tabel 2. Patienter i vedvarende behandling med henholdsvis AIIA og ACE. DVD = Daglige vedligeholdelsesdoser<sup>2</sup> anbefalet til hypertension.

Lægemiddelgruppe	Patienter i vedvarende behandling								
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
AIIA ( $\geq 180$ DVD)	6.886	13.497	23.410	38.645	55.274	66.858	80.520	102.536	125.153
ACE ( $\geq 180$ DVD)	45.616	52.894	57.434	61.132	64.864	71.729	84.142	98.265	113.382

## AFSNIT 2

### PATIENTER I VEDVARENDE AIIA-BEHANDLING, 4. KVT. 2003 - 3. KVT. 2004

Det nuværende AIIA-forbrug identificeres ved at undersøge forbruget hos patienter i vedvarende AIIA-behandling i 12 måneders perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004. I perioden anvendte 138.556 patienter AIIA vedvarende ( $\geq 180$  DVD). En undersøgelse af disse patienters øvrige medicinforbrug tilbage til 1994 viser, at 87.866 (63 pct.) ikke havde afprøvet ACE inden start med AIIA og 50.690 (37 pct.) havde anvendt ACE inden start med AIIA (Tabel 3). Med tidligere anvendelse af ACE menes, at en patient havde indløst mindst én recept på ACE inden start med AIIA. AIIA-brugere, der ikke havde afprøvet ACE inden AIIA-start, kaldes herefter "*AIIA ÷ ACE*", og AIIA-brugere, der havde anvendt ACE, kaldes "*AIIA + ACE*". En mindre andel af patienterne i *AIIA ÷ ACE* (7 pct.) startede med AIIA-behandlingen på et sygehus. Det vides ikke, om nogle af disse patienter under hospitalsopholdet eventuelt afprøvede ACE først.

Til sammenligning med antallet af AIIA-brugerne anvendte 123.598 patienter ACE vedvarende ( $\geq 180$  DVD) i perioden (Tabel 3). Igen gøres der opmærksom på, at grænsen på 180 DVD ACE eventuelt udelukker en mindre del af patienterne i ACE-behandling for hjerteinsufficiens.

Ud af *AIIA ÷ ACE*-gruppen fik 4.799 patienter, efter starten med AIIA-behandlingen, også ordineret ACE i en kortere eller længere periode (Tabel 3). Der var tale om sammenlagt færre doser af ACE

end doser af AIIA: mere end 70 pct. af disse patienter fik mindre end 180 DVD ACE i et eller flere år samtidigt med forbruget af AIIA. Ud af *AIIA+ACE*-gruppen fik 6.745 patienter ACE i mindre eller større grad efter start med AIIA: 50 - 60 pct. fik mindre end 180 DVD ACE, og 40 - 50 pct. fik 180 DVD eller derover i et eller flere år samtidigt med AIIA-behandlingen.

Tabel 3. Antallet af patienter i vedvarende behandling i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004. Øverst ses AIIA-brugerne fordelt efter enten AIIA-start uden at have afprøvet ACE (*AIIA÷ACE*) eller AIIA-start efter anvendelse af ACE (*AIIA+ACE*). Nederst ses de ACE-brugere, som ikke fik AIIA sideløbende.

Vedvarende behandling	Patientgruppe	Antal patienter (>= 180 DVD) (pct.)	Sum
AIIA	<i>AIIA÷ACE</i>	87.866 (63)*	138.556
	<i>AIIA+ACE</i>	50.690 (37)**	
ACE	ACE-brugere	123.598 ***	123.598

\*: Heraf fik 4.799 patienter ACE efter start med AIIA.

\*\* : Heraf fik 6.745 patienter ACE efter start med AIIA.

\*\*\*: Heraf havde 9.755 patienter tidligere anvendt AIIA.

Henholdsvis 54 og 59 pct. af patienterne i *AIIA÷ACE* og *AIIA+ACE* anvendte udelukkende AIIA-præparater uden kombination i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004. De resterende henholdsvis 46 og 41 pct. af patienterne anvendte både AIIA-præparater med og uden kombination, hvoraf kombinationspræparaterne udgjorde 93-95 pct. af AIIA-mængden. Disse data indikerer, at kun få patienter skifter mellem de to præparatyper.

### AIIA - start, årstal

Der er ingen markant forskel på, hvornår patienterne i henholdsvis *AIIA÷ACE* og *AIIA+ACE* startede i behandling med AIIA. I begge grupper fik ca. ¼ af patienterne den første AIIA-ordination i årene 1994 - 1998 og ¾ af patienterne den første ordination i årene 1999 - 2004 (Tabel 4). Efter den første AIIA-ordination har ca. 93 pct. af patienterne i både *AIIA÷ACE* og *AIIA+ACE* siden kontinuerligt anvendt mindst 180 DVD AIIA hvert år.

Tabel 4. Patienter med et vedvarende AIIA-forbrug i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004 fordelt efter år, hvor de fik ordineret AIIA første gang.

	Førstegangsordination af AIIA fordelt procentvist											
Patient-gruppe	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Sum
<i>AIIA÷ACE</i> *	0	4	4	6	11	11	9	12	18	17	7	100
<i>AIIA+ACE</i> *	1	5	4	7	10	9	8	11	17	19	10	100

\*: *AIIA÷ACE*: start med AIIA uden at have afprøvet ACE; *AIIA+ACE*: start med AIIA efter anvendelse ACE.

### AIIA - start, patienternes alder

I Tabel 5 ses fordelingen af AIIA-brugerne på fem aldersgrupper. Da patienterne blev sat i behandling med AIIA var patienterne i *AIIA÷ACE* signifikant yngre end patienterne i *AIIA+ACE*. Forskellen på de to patientgrupper kan udtrykkes med, at kumuleret odds ratio var 1,25 for, at en patient i *AIIA÷ACE* tilhørte en yngre aldersgruppe end en patient i *AIIA+ACE* (95 % konfidensinterval: [1,23 ; 1,27] ). Odds er justeret for køn og beregnet med tærskelmodellen inden for logistisk regressionsanalyse<sup>5</sup>. Medianalderen i henholdsvis *AIIA÷ACE* og *AIIA+ACE* var 60 og 62 år.

Tabel 5. Patienter med et vedvarende AIIA-forbrug i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004: patienternes alder, da AIIA-behandlingen blev startet.

	Alder ved første AIIA-ordination					
	Antal patienter					
Patientgruppe	12 - 51 år	52 - 58 år	59 - 65 år	66 - 72 år	73 år +	Sum
<i>AIIA÷ACE</i> *	20.870	18.737	16.864	14.715	16.680	87.866
<i>AIIA+ACE</i> *	9.643	10.223	10.452	9.667	10.705	50.690

\*: *AIIA÷ACE*: start med AIIA uden at have afprøvet ACE; *AIIA+ACE*: start med AIIA efter anvendelse ACE.

## AIIA - start, tidligere anvendelse af lægemidler

Eventuel anvendelse af øvrige lægemidler til hjerte- og kredsløbssygdomme inden starten på AIIA-behandlingen blev undersøgt på lægemiddelgruppe-niveau. I Tabel 6 ses lægemiddelgrupperne udvalgt til undersøgelsen. Grupperne blev udvalgt med det formål at give et indblik i, om niveauet for behandling af hjertesygdomme var anderledes i *AIIA ÷ ACE* end i *AIIA + ACE*. Anvendelsen af ACE i *AIIA + ACE* indgik ikke i opgørelsen.

Ca. 45 og 29 pct. af patienterne i henholdsvis *AIIA ÷ ACE* og *AIIA + ACE* havde ikke været i behandling med lægemidler fra lægemiddelgrupperne nævnt i Tabel 6 inden de startede med AIIA-behandlingen. De resterende 55 og 71 pct. havde anvendt lægemidler fra én eller flere af grupperne. Diuretika var det oftest anvendte; derefter fulgte betablokkere og calciumantagonister; færre havde anvendt lægemidler til hjerteterapi og få blodtryksmedicin (Tabel 6). Med anvendelse af en lægemiddelgruppe menes, at patienten havde indløst mindst én recept på et lægemiddel inden for den pågældende lægemiddelgruppe. I forbindelse med tallene i Tabel 6 skal det bemærkes, at en patient kan tælle med i mere end én lægemiddelgruppe. I Bilag 1 vises alle 31 kombinationsmuligheder af de fem nævnte lægemiddelgrupper anvendt inden start med AIIA.

Tabel 6. Patienter med et vedvarende AIIA-forbrug i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004: anvendelse af lægemidler fra fem (udvalgte) lægemiddelgrupper inden AIIA-behandlingen startede.

	Lægemiddelgrupper anvendt inden AIIA-start				
	Andel af patientgruppen (pct.)				
Patientgruppe	Diuretika	Beta-blokkere	Calcium-antagonister	Hjerteterapi**	Blodtryksmedicin***
<i>AIIA ÷ ACE</i> *	43	28	28	11	4
<i>AIIA + ACE</i> *	62	43	46	21	8

\*: *AIIA ÷ ACE*: start med AIIA uden at have afprøvet ACE; *AIIA + ACE*: start med AIIA efter anvendelse ACE.

\*\* : Antiarytmika, hjertestimulerende midler og midler mod angina

\*\*\*: Antiadrenerge midler



I Tabel 7 er AIIA-brugerne fordelt efter, hvor mange af de fem ovenfor nævnte lægemiddelgrupper de har været i behandling med inden første AIIA-ordination. Patienterne i *AIIA ÷ ACE* havde anvendt signifikant færre af lægemiddelgrupperne i forhold til *AIIA + ACE*. Det kan beskrives med, at kumuleret odds ratio var 2,30 [2,26; 2,35] for at en patient i *AIIA ÷ ACE* havde anvendt én lægemiddelgruppe mindre end en patient i *AIIA + ACE*. Anvendelse af en lægemiddelgruppe er defineret ovenfor. Det skal tilføjes, at nævnte odds var 2,33 [2,29; 2,38], hvis betingelsen sættes til anvendelse af mindst 180 definerede døgndoser (DDD, WHO) fra de nævnte lægemiddelgrupper i mindst et år i stedet for indløsning af mindst én recept. Odds er beregnet med tærskelmodellen inden for logistisk regressionsanalyse<sup>5</sup> og justeret for køn og alder samt justeret for, om første ordination enten var et AIIA-præparat med eller uden kombination.

Tabel 7. Patienter med et vedvarende AIIA-forbrug i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004 fordelt efter antallet af (udvalgte) lægemiddelgrupper anvendt inden start med AIIA. De udvalgte fem lægemiddelgrupper, der indgår, ses i Tabel 6.

Patientgruppe	Antal lægemiddelgrupper anvendt inden AIIA-start						Sum
	Antal patienter (pct.)						
	0	1	2	3	4	5	
<i>AIIA ÷ ACE</i> *	39.790 (45)	16.471 (19)	16.152 (18)	10.466 (12)	4.544 (5)	443 (1)	87.866 (100)
<i>AIIA + ACE</i> *	14.574 (29)	7.432 (15)	10.380 (20)	10.823 (21)	6.606 (13)	875 (2)	50.690 (100)

\*: *AIIA ÷ ACE*: start med AIIA uden at have afprøvet ACE; *AIIA + ACE*: start med AIIA efter anvendelse ACE.

### **Teoretisk besparelspotentiale, AIIA**

Den billigste standardbehandling med AIIA koster knap 6-7 kr. per dag, og niveauet har ligget på 6-8 kr. de sidste 6 - 7 år (Tabel 8). Til sammenligning er prisen for den billigste standardbehandling med ACE ændret væsentligt siden 1998; prisen er faldet gradvist fra omkring 7 kr. i 1998-1999 til at være mindre end 1 krone siden efteråret 2002 (Tabel 8).

Tabel 8. Eksempler på priser for én standardbehandling med AIIA og ACE i sidste uge af september i årene 1998-2004.

Lægemiddel-gruppe	År	Generisk navn	Produkt	Pris <sup>6</sup> per mindste anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis <sup>2</sup> (kr.).
AIIA	2004	Candesartan	Atacand "Paranova Danmark", 98 stk., 8 mg	6,79
	2003	Candesartan	Atacand "Paranova Danmark", 98 stk., 8 mg	7,03
	2002	Losartan	Cozaar®, 98 stk., 50 mg	7,88
	2001	Losartan	Cozaar®, 98 stk., 50 mg	8,23
	2000	Losartan	Cozaar®, 98 stk., 50 mg	7,99
	1999	Losartan	Cozaar®, 98 stk., 50 mg	7,84
	1998	Losartan	Cozaar®, 98 stk., 50 mg	7,94
ACE	2004	Enalapril	Enalapril "NM", 98 stk., 20 mg	0,74
	2003	Enalapril	Enalapril "NM", 98 stk., 20 mg	0,75
	2002	Enalapril	Enalapril "NM", 98 stk., 20 mg	0,94
	2001	Enalapril	Enalapril "NM", 98 stk., 20 mg	2,02
	2000	Enalapril	Enalapril "NM", 98 stk., 20 mg	2,29
	1999	Enalapril	Alacor "Durascan", 100 stk., 10 mg	7,43
	1998	Enalapril	Alacor "Durascan", 100 stk., 10 mg	6,67

Et teoretisk besparelsespotential for anvendelsen af AIIA i perioden 4. kv. 2003 – 3. kv. 2004 er beregnet. I beregningen indgår kun AIIA-forbruget i  $AIIA \div ACE$ -gruppen, da patienterne her teoretisk set kunne have fået lige så meget gavn af ACE. Beregningen begrænses yderligere til kun at gælde de patienter i  $AIIA \div ACE$  (95 pct.), som ikke senere sideløbende fik ordineret ACE (se Tabel 3). Denne afgrænsede patientgruppe fik i perioden 40 mio. DVD af AIIA, som gav en samlet omsætning på 247 mio. kr. Den samme mængde DVD af ACE kunne i perioden fås for 35 mio. kr., hvis AIIA'erne var blevet erstattet med den til en hver tid billigste ACE. Det giver et besparelsespotential på 212 mio. kr. for omsætningen, hvoraf sygesikringens andel erfaringsmæssigt ville udgøre omkring 140 mio. kr.

#### **Patienter i vedvarende ACE-behandling, 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004**

Som supplement blev enkelte karakteristika for de 123.598 patienter i vedvarende ACE-behandling ( $\geq 180$  DVD, Tabel 3) undersøgt. Disse patienters ACE-forbrug gennem årene efter ACE-start var knapt så stabilt som AIIA-brugernes AIIA-forbrug gennem årene efter AIIA-start (se ovenfor): ca. 72 pct. af ACE-brugerne var i vedvarende behandling med ACE ( $\geq 180$  DVD) i det 1. år efter første ACE-ordination. Denne procentsats steg jo flere år der gik efter første ACE-ordination: ca. 85 pct.

af de patienter, der har været i ACE-behandling i mere end otte år, var i vedvarende ACE-behandling i det 8. år. Samlet set indikerer tallene, at der er større sandsynlighed for at en påbegyndt AIIA-behandling resulterer i et vedvarende AIIA-forbrug end, at påbegyndt ACE-behandling resulterer i et vedvarende ACE-forbrug. Angående procentsatserne for forbruget af ACE gennem årene skal det bemærkes, at forbruget hos de godt 25.000 patienter, der fik den første ACE-ordination før 1995, ikke indgår i beregningerne, da tidspunktet for første ACE-ordination her ikke kendes.

Sammenligning af alder og medicinforbrug mellem ACE-brugerne og patienterne i *AIIA+ACE*-gruppen (defineret ovenfor) gav ingen nærliggende forklaringer på, at patienterne i *AIIA+ACE* i sin tid skiftede fra ACE til AIIA. De to patientgrupper havde samme aldersprofil (medianalder på 65 år) og anvendte lige mange lægemidler fra hovedgruppen "Lægemidler til hjerte- og kredsløbssygdomme" i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004 (lægemiddelgrupperne inkluderet i undersøgelsen ses i Tabel 6).

### **AFSNIT 3**

#### **SAMTLIGE AIIA-FØRSTEGANGSORDINATIONER**

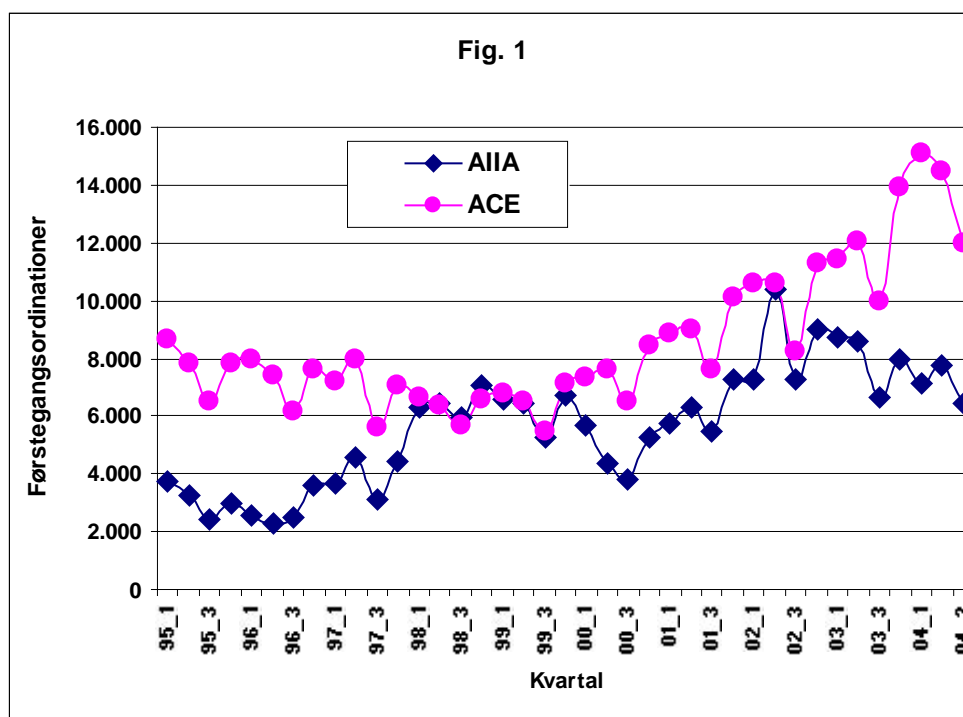
I afsnit 2 blev det undersøgt, hvordan patienterne i vedvarende AIIA-behandling startede med AIIA, og hvilken konsekvens det teoretisk set har fået for de aktuelle udgifter til AIIA. Som supplement undersøges her alle AIIA-førstegangsordinationer. Det betyder blandt andet, at de sidste nye ordinationer inddrages således, at de patienter, der først er startet i AIIA-behandling inden for de sidste måneder (til og med september 2004), indgår. Til orientering medtages data for ordinationen af ACE.

#### **Førstegangsordinationer af AIIA og ACE, 1995 - 2004**

I 1995-1997 var der 2 - 3 gange flere patienter, der fik en ACE-førstegangsordination end patienter, der fik en AIIA-førstegangsordination (Figur 1). I 1998-1999 var der omtrent lige mange

førstegangsordinationer af henholdsvis ACE og AIIA. Fra 2000 til 2003 var der mellem 1,3 og 1,8 gange flere ACE-førstegangsordinationer i ti kvartaler og omtrent lige mange førstegangsordinationer af ACE og AIIA i to kvartaler. I de første tre kvartaler af 2004 startede ca. dobbelt så mange patienter med ACE i forhold til patienter, der startede med AIIA. Ved læsning af Figur 1 er det vigtigt at være opmærksom på, at tallene ikke er sæsonkorrigerede.

Sammenlagt var der omkring 50 pct. flere ACE- end AIIA-førstegangsordinationer fra 1995 til 2004. Dette set i forhold til, at der nu er flere i vedvarende behandling med AIIA end med ACE (Tabel 3) indikerer, at der er større sandsynlighed for, at AIIA-start medfører en vedvarende AIIA-behandling end, at ACE-start medfører en vedvarende ACE-behandling.

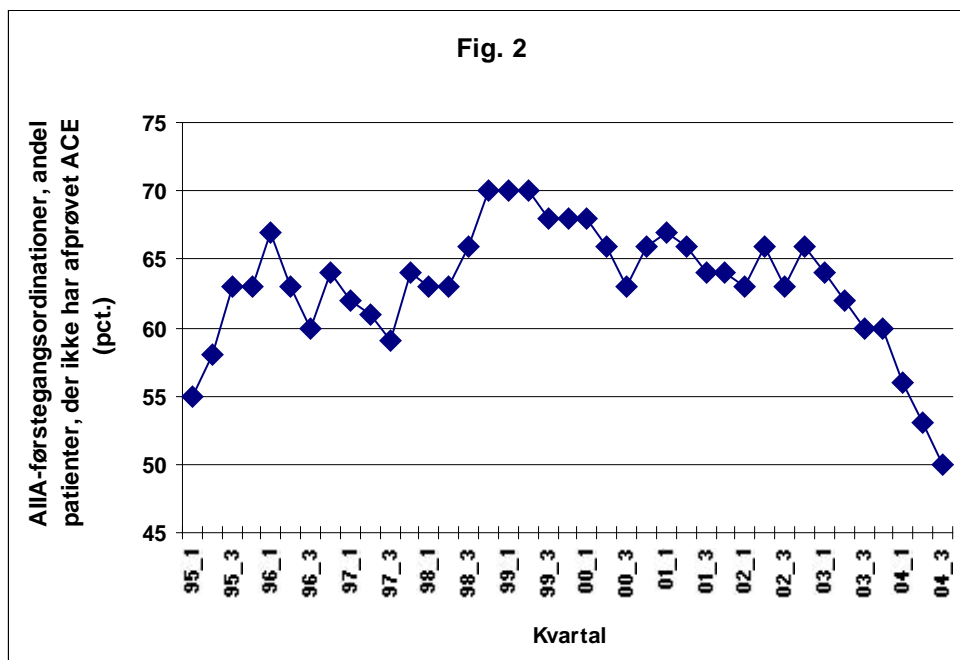


Figur 1. Alle førstegangsordinationer af henholdsvis AIIA og ACE.

### AIIA-førstegangsordinationer, 1995 - 2004: tidligere anvendelse af ACE

Når der ses på AIIA-førstegangsordinationerne har andelen af modtagere, der ikke har afprøvet ACE, altid ligget på 50 - 70 pct. De sidste nye tal viser, at andelen er mindre i sammenligning med tidligere: i 3. kv. 2004 udgjorde andelen 50 pct., hvorimod andelen i fx 1998-2000 udgjorde 68-70

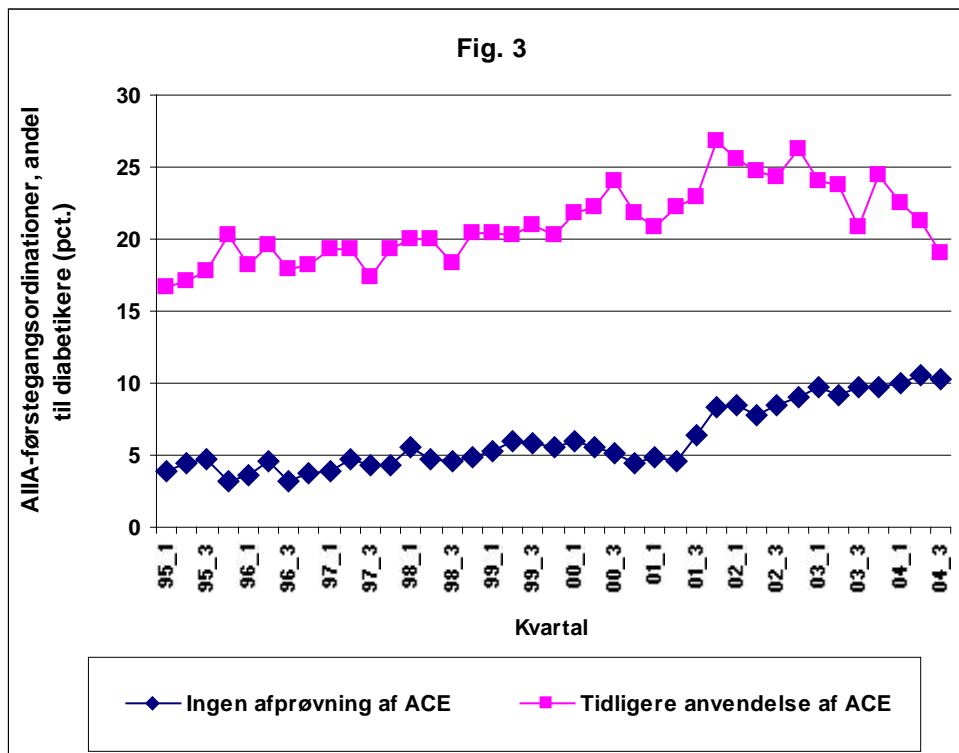
pct. (Figur 2). På grund af sæsonudsving er det vanskeligt at tolke, hvilken grad af tendens faldet til de 50 pct. i 3. kvrt. 2004 afspejler.



Figur 2. Andel af alle AIIA-førstegangsordinationer, der gik til patienter, som ikke først har afprøvet ACE.

### AIIA-førstegangsordinationer, 1995 - 2004: diabetikere

I det sidste års tid har diabetikere udgjort mellem 10-11 pct. af den patientgruppe, der sættes i gang med en AIIA-behandling uden først at have afprøvet ACE. Denne andel var 4 pct. i slutningen af 1994 og er siden steget langsomt til det nuværende niveau (Figur 3). I patientgruppen, hvor en AIIA-behandling først startede efter anvendelse af ACE, har andelen af diabetikere udgjort 19-24 pct. det sidste års tid. Denne andel har altid været markant større end andelen af diabetikere i patientgruppen, der fik AIIA som førstevalg (Figur 3). I undersøgelsen blev en patient defineret som diabetiker, når der var blevet indløst mindst én recept på insulin eller på et peroralt antidiabetikum inden første AIIA-ordination.



Figur 3. Samtlige AIIA-førstegangsordinationer, 1994-2004: andel, der gik til diabetikere (pct.).

### AIIA-førstegangsordinationer, 4. kvrt. 2003 - 3. kvrt. 2004: forkelle i amterne

På landsplan blev omkring otte ud af ti AIIA-behandlinger påbegyndt i almen lægepraksis. I de enkelte amter er der forskel på, hvor stor en andel af AIIA-behandlingerne, der startes i almen lægepraksis: andelen er størst i Bornholms Amt (94 pct.) og Sønderjyllands Amt (87 pct.) og lavest i Københavns Kommune (70 pct.) og Frederiksberg Kommune (72 pct.) (Tabel 9). Den faktuelle andel, der udgøres af almen lægepraksis, kan være få procentpoint lavere, da enkelte ekspeditioner af sygehusrecepter og recepter fra speciallæger kan være registreret under egen læge.

Ses der på ordinationerne i almen lægepraksis er der i amterne forskel på, hvor stor en andel af AIIA-førstegangsordinationerne, der går til patienter, som ikke har afprøvet ACE. Andelen er lavest i Bornholms Amt (29 pct.) og Sønderjyllands Amt (36 pct.) og højest i Vestsjællands Amt (61 pct.), Frederiksberg Kommune (63 pct.) og Viborg Amt (64 pct.) (Tabel 9).

Tabel 9. AIIA-førstegangsordinationer i amterne i perioden 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004.

Amt	Andel af startede AIIA-behandlinger (pct.) *		Andel af påbegyndte AIIA-behandlinger, hvor ACE ikke var afprøvet (pct.)
	Almen lægepraksis	Hospitalsæger	Almen lægepraksis
Bornholms Amt	94	6	29
Sønderjyllands Amt	87	13	36
Ringkøbing Amt	85	14	53
Roskilde Amt	80	19	53
Vejle Amt	87	12	54
Frederiksborg Amt	76	9	55
Fyns Amt	86	12	55
Ribe Amt	83	16	55
Storstrøms Amt	87	18	56
Nordjyllands Amt	87	12	58
Århus Amt	79	14	59
Københavns Amt	75	21	59
Københavns Kommune	70	24	59
Vestsjællands Amt	81	17	61
Frederiksberg Kommune	72	21	63
Viborg Amt	82	18	64

\*: Andelen af AIIA-behandlinger startet hos speciallæger spænder fra næsten 0 pct. til 15 pct i de enkelte amter.

## DISKUSSION

Angiotensin II antagonisterne (AIIA) har siden markedsføringen af de første produkter i midten af 1990'erne været anbefalet som et muligt alternativ til ACE-hæmmere (ACE), hvis ACE ikke tåles. I de første 6-8 år hænger anbefalingerne af ACE som førstevalg sammen med, at dokumentationen for evidens af effekten af AIIA var afgørende mindre udbygget end dokumentationen for ACE<sup>3</sup>. Denne dokumentation er nu udbygget for AIIA, så den bedre matcher dokumentationen for ACE, men stadig anbefales det, at ACE almindeligvis bør være førstevalg<sup>2</sup>.

Resultaterne i det foreliggende arbejde viser, at anbefalingerne ofte ikke følges, og at der nu er flere patienter i vedvarende behandling med AIIA end med ACE (opgjort på baggrund af dosis anbefalet til hypertensionsbehandling). En stor del af de patienter, der sættes i behandling med AIIA har ikke afprøvet ACE. Lige siden den første markedsføring af AIIA er 50-70 pct. af AIIA-førstegangsordinationerne gået til patienter, der ikke forinden har fået ACE. Og 63 pct. af de

patienter, der har anvendt AIIA vedvarende det sidste års tid, startede med AIIA uden først at have afprøvet ACE.

Det blev undersøgt, om førstevalg af AIIA fremfor et førstevalg af ACE især blev anvendt til de ældre og dem, der tidligere havde anvendt andre lægemidler til hjerte- og kredsløbssygdomme. Men med resultaterne i det foreliggende arbejde kan det afvises, at AIIA-førstevalg går til de ældre og mest medicinerede.

Markedsføringen af AIIA formodes at have en betydning for præparatvalget. Ikke mindst set i lyset af, at omkring 2/3 af AIIA-førstegangsordinationerne i anden halvdel af 1990'erne, hvor evidensen for effekten af AIIA var mindre udbygget end for ACE, gik til patienter, der ikke havde afprøvet ACE. Men markedsføringens effekt kan ikke dokumenteres på baggrund af data i Lægemiddelstatistikregisteret.

Da AIIA og ACE anses for terapeutisk ligeværdige til behandling af hjerteinsufficiens og hypertension kunne de fleste af de patienter, der aldrig har afprøvet ACE, teoretisk set have fået lige så meget gavn af ACE. Herved kunne patienterne have sparet 70 mio. kr og sygesikringen 140 mio. kr. på årsbasis. Beløbene er i sagens natur fiktive. Der tages fx ikke højde for potentielle skift fra ACE til AIIA, hvis ACE ikke tåles og de tilfælde, hvor AIIA bør være førstevalg. Men meget taler for, at der er et stort besparelspotentiale, fordi de høje udgifter til behandling med AIIA hænger sammen med, at AIIA i stort omfang er førstevalg fremfor ACE. Og incitamentet til senere at skifte fra AIIA til ACE forventes at være meget beskedent.

AIIA har inden for de sidste få år været anbefalet som førstevalg fremfor ACE til type II diabetikere med kronisk nyresygdom<sup>2</sup>. Men diabetes har ikke hidtil haft nævneværdig indflydelse på, at AIIA er blevet valgt fremfor ACE ved start af behandling. Og hertil skal det nævnes, at en AIIA (telmisartan) og en ACE (enalapril) for nyligt er fundet ligeværdige til behandling af type II diabetikere med kronisk nyresygdom<sup>7</sup>.



Andelen af AIIA-førstegangsordinationer til patienter, der ikke har anvendt ACE, er mindre nu end tidligere. Men den aktuelle andel på omkring 50 pct. synes stadig høj på baggrund af anbefalingerne. Hvis AIIA-førstevalget ikke afstemmes bedre med anbefalingerne må det forventes, at en stor del af udgifterne til AIIA fremover stadig vil gå patienter, der teoretisk set kunne have lige så stor gavn af de langt billigere ACE.

Omfanget af påbegyndte AIIA-behandlinger uden afprøvning af ACE i almen lægepraksis i de fleste amter synes at ligge væsentligt over det AIIA-anbefalingerne lægger op til. Og det foreliggende arbejde i sin helhed viser, at rådgivning fra de regionale myndigheder om ordination af AIIA og ACE er vigtig.

## LITTERATUR

- 1 Lægemiddelstatistik 1999-2003, Lægemiddelstyrelsen.
- 2 ACE-hæmmere vs. AT-II-antagonister -hvilken behandling skal man vælge?. Institut for Rationel Farmakoterapi, oktober 2004, [www.irf.dk](http://www.irf.dk).
- 3 Angiotensin II antagonister: Sjældent indiceret. Institut for Rationel Farmakoterapi, april 2000, [www.irf.dk](http://www.irf.dk).
- 4 Behandling af systolisk hjerteinsufficiens. Institut for Rationel Farmakoterapi, september 2002, [www.irf.dk](http://www.irf.dk).
- 5 McCullagh, P. Regression models for ordinal data. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, 42: 109-127, 1980.
- 6 Lægemiddelstyrelsens Specialitetstakst.
- 7 Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The New England Journal of Medicine, vol. 351, no. 19, s. 1952, 2004.

## BILAG 1

Patienter i vedvarende AIIA-behandling, 4. kv. 2003 - 3. kv. 2004: anvendelse af udvalgte lægemiddelgrupper inden for hovedgruppen "Lægemidler til hjerte- og kredsløbssygdomme" inden patienternes start med AIIA. En lægemiddelgruppe tælles med, når der var blevet indløst mindst én recept på et lægemiddel inden for pågældende gruppe. "AIIA÷ACE": ingen afprøvning af ACE inden AIIA-start; "AIIA+ACE": anvendelse af ACE inden AIIA-start. AIIA = angiotensin II antagonister; ACE = ACE-hæmmere.

Lægemiddelgruppe* (ATC-kode)					Antal patienter		Andel af patienter (pct.)	
C01	C02	C03	C07	C08	AIIA÷ACE	AIIA+ACE	AIIA÷ACE	AIIA+ACE
					39.790	14.574	45,3	28,8
		x	x	x	6.078	6.392	6,9	12,6
		x			10.133	4.983	11,5	9,8
x		x	x	x	3.351	4.589	3,8	9,1
		x		x	5.951	4.448	6,8	8,8
		x	x		5.928	3.318	6,7	6,5
	x	x	x	x	953	1.736	1,1	3,4
x		x	x		1.379	1.707	1,6	3,4
x		x		x	1.394	1.325	1,6	2,6
				x	2.598	1.243	3,0	2,5
			x		3.196	1.020	3,6	2,0
			x	x	1.663	917	1,9	1,8
x	x	x	x	x	443	875	0,5	1,7
x		x			1.047	826	1,2	1,6
x			x	x	659	497	0,8	1,0
	x	x		x	401	476	0,5	0,9
x			x		609	343	0,7	0,7
	x	x	x		349	254	0,4	0,5
	x	x			334	215	0,4	0,4
x				x	367	190	0,4	0,4
x	x	x		x	108	141	0,1	0,3
x					380	128	0,4	0,3
	x		x	x	125	119	0,1	0,2
x	x	x	x		88	92	0,1	0,2
	x			x	111	63	0,1	0,1
	x				164	58	0,2	0,1
	x		x		130	58	0,1	0,1
x	x		x	x	44	48	0,1	0,1
x	x	x			43	31	0,0	0,1
x	x			x	17	14	0,0	0,0
x	x		x		21	8	0,0	0,0
x	x				12	2	0,0	0,0
I alt					87.866	50.690	100	100

\*: C01= 'Hjerteterapi' (antiarytmika, hjertestimulerende midler og midler mod angina), C02 = Blodtryksmedicin (antiadrenerge midler),

C03 = Diuretikum, C07 = Beta-blokkere, C08 = Calciumantagonister