

- the CD28 pathway is associated with cyclosporine – resistant interleukin 2 gene expression. *Mol Cell Biol* 1987;7:4472-81.
3. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF et al. A new member of the immunoglobulin super family-CTLA-4. *Nature* 1987;328:267-70.
 4. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR et al. Long term survival of xenogenetic pancreatic islet grafts induced by CTLA4-ig. *Science* 1992;257:789-92.
 5. Parker DC, Greiner DL, Phillips NE et al. Survival of mouse pancreatic islet allografts in recipients treated with allogenic small lymphocytes and antibody to CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9560-4.
 6. Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature* 1996;381:434-8.
 7. Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN et al. CTLA4-ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8789-94.
 8. Kirk AD, Burckley LC, Batty DS et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in non-human primates. *Nat Med* 1999;5:686-93.
 9. Kenyon NS, Fernandez LA, Lehmann R et al. Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8132-7.
 10. Harlan MD, Kirk AD. Promise of co-stimulatory pathway modifying reagents for transplantation. *Curr Opin Org Transpl* 2000;5:90-5.

Lægemeddelomkostninger på intern medicinske afdelinger

En analyse af udgifter for patienter og afdelinger

ORIGINAL MEDDELELSE

Rasmus Rabøl, cand.polit. Anne Kolbye & Stig Ejdrup Andersen

Resumé

Introduktion: Formålet var at opgøre medicinske patienters lægemiddeludgifter, vurdere hvorledes en indlæggelse påvirker disse udgifter og at opgøre afdelingernes besparelsepotentiale ved konsekvent overholdelse af hospitalets rekommandationer.

Materiale og metoder: I alt 113 patienter fra to medicinske afdelinger indgik i undersøgelsen. Alle lægemiddelordinationer blev registreret ved gennemgang af journaler og ved telefoninterview efter udskrivelsen.

Resultater: Patienternes daglige lægemiddeludgifter steg med 11,95 kr. fra indlæggelsen til udskrivelsen (95% CI: 5,41-18,49 kr.), $p = 0,0004$. Ved udeladelse af tidsbegrænsede ordinationer fandtes ingen signifikant forskel. En måned efter udskrivelsen var de daglige lægemiddeludgifter på niveau med udgifterne ved indlæggelsen. Afdelingernes gennemsnitlige lægemiddeludgifter pr. indlæggelse var 302,72 kr. (95% CI: 209,07-396,37 kr.). I alt 31% og 28% af lægemidlerne kunne substitueres med rekommanderede synonyme lægemidler, hvilket indebar en potentiel besparelse på 8,66 kr. (95% CI: 4,61-12,72 kr.) pr. indlæggelse.

Diskussion: Patienternes lægemiddeludgifter stiger signifikant i forbindelse med en indlæggelse, hvilket kan tilskrives ordinationen af tidsbegrænsede behandlinger. Selv om næsten en tredjedel af alle ordinationerne ikke er rekommanderede, medfører konsekvent generisk substitution kun en besparelse på 2,9% af afdelingens lægemiddeludgifter.

Lægemeddeludgifterne er stadig stigende (1), fra 10,7 mia. kr. i 1999 eller 5,70 kr. pr. person pr. dag (2), til 12,5 mia. kr. i 2001. Hospitalerne tegner sig for 19% af udgifterne. Forbruget svarer til 944 definerede døgndoser pr. 1.000 personer pr. dag – heraf 4% på hospitalerne. Lægemeddeludgifter udgør kun en mindre del af sundhedsvæsenets totale omkostninger, men der er et stigende krav om at tænke på prisen ved ordination af lægemidler.

Lægemeddeludgifter er en af de mest synlige sundhedsudgifter for patienter (3). Indlæggelse medfører ofte præparatændringer, og yderligere ændringer foretages i perioden efter udskrivelsen (4-7). I få studier har man fokuseret på ændring i patienters lægemiddeludgifter under indlæggelse, og resultaterne er ikke entydige. I en undersøgelse viste man, at patienternes udgifter blev fordoblet, primært pga. et øget antal lægemidler (8). I andre studier er der enten ikke vist nogen ændring (9), eller vist et fald i udgifterne og i antallet af lægemidler (7, 10).

Selv om lægens vigtigste opgave er at yde en effektiv og sikker behandling, bør hensynet til udgifter og budgetter også indgå i overvejelserne (11). Økonomiske betragtninger har imidlertid lav prioritet, når læger ordinerer lægemidler (12). Der er gjort flere forsøg på at reducere udgifterne, f.eks. udarbejdelse af lister over rekommanderede lægemidler. Ud fra en teoretisk betragtning er der store besparelser knyttet til generisk ordination (13), men denne mulighed udnyttes sjældent optimalt (14).

Undersøgelsens formål er at opgøre de daglige udgifter til lægemidler for medicinske patienter, vurdere hvorledes indlæggelse påvirker disse udgifter og at undersøge muligheden for besparelser på afdelingens lægemiddeludgifter ved konsekvent generisk ordination i henhold til hospitalernes rekommandationer.

Materiale og metoder

Patienter, der blev indlagt på hverdage, blev inkluderet konsekutivt. Af hensyn til undersøgelsens generaliserbarhed

blev patienterne inkluderet fra to intern medicinske afdelinger i løbet af to treugers perioder i maj og august 1999. Patienter, der blev indlagt og udskrevet inden for 24 timer, blev ikke inkluderet. Patienter, som døde under indlæggelsen eller blev overflyttet til andre afdelinger, blev ekskluderet. Hver patient kunne kun indgå én gang. Afdelingerne brugte forskellige ordinationssystemer: medicinark til dokumentation af både ordination og administration, henholdsvis journal og sygeplejekardex. Læger på begge afdelinger havde adgang til en liste over rekommanderede lægemidler og var instrueret i at vælge disse lægemidler, hvis det var muligt.

Journalerne blev gennemgået efter patienternes udskrivelse. For hver ordination blev handelsnavn, generisk navn, styrke, dosis, antal doser pr. dag og behandlingsvarighed noteret. Lægemidler ordineret efter behov (p.n.), kosttilskud, naturmedicin, elektrolytvæsker og uidentificerede lægemidler, blev ikke inkluderet.

En måned efter udskrivelsen blev de patienter, som havde givet tilsagn, kontakttet telefonisk. Medicinstatus blev registreret som under indlæggelsen, og eventuelle ændringer efter udskrivelsen blev noteret.

Økonomisk analyse

Patienternes daglige udgifter blev beregnet som daglig dosis gange pris pr. dosis i henhold til Lægeforeningens Medicinfortegnelse 1999. Patienternes daglige udgifter blev beregnet ved indlæggelsen og udskrivelsen, samt en måned efter udskrivelsen. Tidsbegrænsede ordinationer blev defineret som ordinationer, hvor et tentativt tidspunkt for behandlingsophør var anført eksplicit.

Afdelingernes udgift til lægemidler for hver patient blev beregnet ved at gange dosis og behandlingsvarighed med hospitalsapotekets indkøbspris. Pris pr. dosis blev beregnet for billigste pakningsstørrelse. Beregningen blev gentaget efter substitution af alle ikkerekommanderede præparater, hvis det var muligt, med rekommanderede synonyme lægemidler. Analog substitution blev ikke foretaget.

Statistik

Students t-test, Mann-Whitney U-test og χ^2 -test blev anvendt. Følgende afhængige variable blev undersøgt i lineære regressionsmodeller: gennemsnitlig ændring i patienternes lægemiddeludgifter, afdelingens gennemsnitlige udgift pr. indlæggelse og afdelingens potentielle besparelse ved konsekvent generisk substitution. Følgende uafhængige variable blev inkluderet i modellerne: afdeling (kodet som 0 eller 1), alder (18-64 år eller over 65 år), køn, diagnose og patienternes udgifter til lægemidler ved indlæggelsen. Patienterne indgik som tilfældig effekt («random»). De uafhængige variable blev elimineret bagfra. Varianskomponentmodeller blev brugt til at estimere ændringer i patienternes daglige udgifter til lægemidler. Signifikansniveauet blev sat til 5%. SAS 6.2 blev brugt til regressionsanalyser og varianskomponentmodeller, mens Statistica 5.1 blev brugt til øvrige beregninger. Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner vurderede, at undersøgelsen ikke faldt inden for komiteens område. Undersøgelsen er anmeldt til Datatilsynet (1998-1200/98-560).

Resultater

I alt 74 og 78 patienter blev screenet, 39 blev ekskluderet: 14 døde, 23 blev overflyttet, og i to tilfælde manglede der journal eller epikrise. Demografiske data fremgår af **Tabel 1**. Patienterne fra de to afdelinger havde forskellig alder (median 77 år vs. 70 år, $p = 0,003$). Mediant 32 dage efter udskrivelsen blev 51 patienter (45%) interviewet: Tredive kunne ikke kommunikere, 23 ville eller kunne ikke gennemføre interviewet, to var genindlagt, to havde ikke længere telefon, en var død, tre svarede ikke, og en kunne ikke redegøre for sin medicin. De interviewede patienter var yngre end de patienter, som ikke blev interviewet (median 69,5 vs. 78 år, $p = 0,01$) (**Tabel 2**).

Under indlæggelsen steg patienternes daglige lægemiddeludgifter med 11,95 kr. (95% CI: 5,41-18,49 kr.), $p = 0,0004$ (**Tabel 3**). Udgifterne steg for 86 patienter (76%) og faldt for 23 (20%) patienter. Der var ingen forskel på udgifterne før og efter indlæggelsen efter subtraktion af tidsbegrænsede ordinationer. En måned efter udskrivelsen var patienternes udgifter på samme niveau som ved indlæggelsen (Tabel 3). Ændringen i patienternes udgifter var omvendt proportional med udgifterne ved indlæggelsen, men uafhængig af hospi-

Tabel 1. Patientkarakteristika.

	Afdeling A (n=56)	Afdeling B (n=57)	Test	p-værdi
Median alder (spændvidde)	77 (35-95)	70 (20-90)	MWU	0,003
Antal mænd (%)	21 (38)	24 (42)	χ^2	0,6
Median indlæggelsesvarighed, dage (spændvidde)	8 (1-27)	8 (1-32)	MWU	0,45
Median antal lægemidler ved indlæggelse (spændvidde)	3 (0-14)	4 (0-14)	MWU	0,81
Median antal lægemidler ved udskrivelse (spændvidde)	5 (1-13)	5 (0-17)	MWU	0,70

MWU: Mann-Whitney U test. χ^2 : Chi-square test.

Tabel 2. Patientkarakteristika for interviewgruppen sammenlignet med gruppen, som ikke blev interviewet.

	Interview (n=51)	Intet interview (n=62)	Test	p-værdi
Median alder, år (spændvidde)	69,5 (20-95)	78 (20-95)	MWU	0,01
Antal mænd (%)	23 (45)	22 (35)	χ^2	0,44
Median indlæggelsesvarighed, dage (spændvidde)	8 (1-32)	8 (1-27)	MWU	0,20
Median antal lægemidler ved indlæggelse (spændvidde)	3 (0-14)	4 (0-13)	MWU	0,32
Median antal lægemidler ved udskrivelse (spændvidde)	5 (2-17)	6 (0-15)	MWU	0,90
Median antal lægemidler ved interview (spændvidde)	4 (0-14)	-	-	-

MWU: Mann-Whitney U test. χ^2 : Chi-square test.

Tabel 3. Patienternes daglige udgifter til lægemidler.

		Daglige udgifter i kr. til lægemidler	Ændring i kr.
Alle patienter (n=113)	Ved indlæggelsen	21,03 (16,40-25,66)	
	Ved udskrivelsen		
	inkl. tidsbegrænsede ord. ekskl. tidsbegrænsede ord.		11,95 (5,41-18,49) ^a 1,44 (-5,10-7,97)
Interviewede patienter (n=51)	Ved indlæggelsen	25,98 (15,39-30,56)	
	Ved udskrivelsen		
	inkl. tidsbegrænsede ord. ekskl. tidsbegrænsede ord.		15,57 (4,90-26,24) ^b 2,81 (-7,87-13,48)
	Ved interviewet		1,89 (-8,78-12,56)

a) $p=0,0004$, 335 frihedsgrader. b) $p=0,0045$, 199 frihedsgrader. I parentes er angivet 95% CI. Tidsbegrænsede ordinationer er ordinationer med eksplicit angivet tidspunkt for ophør af behandling.

Tabel 4. Regressionsanalyse.

Afhængige variable	Uafhængige variable	Koefficient	SE	p	R ²
Ændring i patienters daglige udgifter til lægemidler fra indlæggelse til udskrivelse (kr.)	Skæringspunkt	17,04	2,91	0,0001	0,04
	Daglige udgifter ved indlæggelse (kr.)	-0,20	0,010	0,04	
Afdelingens udgift pr. indlæggelse (kr.)	Skæringspunkt	23,99	90,22	0,79	0,26
	Indlæggelsesvarighed (dage)	22,74	6,59	0,008	
	Køn (mand=0; kvinde=1)	-178,51	84,96	0,04	
	Daglige udgifter ved indlæggelse (kr.)	8,79	1,82	0,0001	
Besparelsespotentialer ved konsekvent ordination i henhold til rekommandationer (kr.)	Skæringspunkt	-3,57	3,72	0,34	0,14
	Indlæggelsesvarighed (dage)	0,68	0,30	0,03	
	Daglige udgifter ved indlæggelse (kr.)	0,29	0,08	0,007	

R²: justeret R² for modellen.

tal, alder, køn eller diagnose (Tabel 4). Under indlæggelsen steg den gennemsnitlige pris pr. lægemiddel pr. dag med 1,02 kr. (95% CI: 0,03-2,02 kr.) fra 4,73 kr. til 5,75 kr., $p = 0,04$.

Afdelingernes gennemsnitlige lægemiddeludgifter pr. indlæggelse var 302,72 kr. (95% CI: 209,07-396,37 kr.). Udgifterne hang sammen med patienternes daglige lægemiddeludgifter ved indlæggelsen, indlæggelsesvarigheden og kønnet, men ikke med hospitalet eller alderen (Tabel 4).

I alt 55% (227/413) og 60% (285/473) af ordinationerne fulgte rekommandationerne, $p = 0,13$. Andelen af ordinationer, som kunne substitueres generisk, var 31% (126/413) og 28% (134/473), $p = 0,20$. Herved kunne der opnås en gennemsnitlig besparelse på 8,66 kr. (95% CI: 4,61-12,72 kr.) pr. indlæggelse, svarende til 2,9% af afdelingernes lægemiddeludgifter. Besparelsen ved konsekvent generisk substitution hang sammen med indlæggelsesvarigheden og patienternes lægemiddeludgifter ved indlæggelsen, men ikke med hospitalet, alderen eller kønnet (Tabel 4).

Under antagelse af en gennemsnitsbelægning på 85%, og en indlæggelsestid på otte dage, kan der ved konsekvent generisk substitution opnås en årlig reduktion af lægemiddeludgifterne pr. seng på 336 kr. (95% CI: 179-493 kr.).

Diskussion

Patienternes daglige lægemiddeludgifter steg med 57% under indlæggelse, og stigningen var omvendt proportional med udgifterne ved indlæggelsen. Dette betyder, at patienterne med de højeste lægemiddeludgifter får reduceret udgifterne under hospitalsopholdet. Stigningen i lægemiddel-

udgifterne kan tilskrives tidsbegrænsede ordinationer. En måned efter udskrivelsen var patienternes daglige lægemiddeludgifter på niveau med udgifterne ved indlæggelsen. I tidligere arbejder har man ikke skelnet mellem midlertidige og længerevarende ændringer. McCormack *et al* (8) fandt en stigning i patienternes daglige lægemiddeludgifter på 1 £ under indlæggelse, men undersøgte ikke de tidsbegrænsede ordinationers andel af udgiftsstigningen og lavede ikke followup. Kruse *et al* (7) fandt, at antallet af lægemidler tre måneder efter udskrivelsen fra en geriatrisk afdeling var på samme niveau som ved indlæggelsen.

Lægerne afgør suverænt, hvilke præparater som skal ordineres, og viden om lægemidlers pris kan påvirke ordinationen (12). Men lægerne kender ofte ikke præparaternes pris (12, 15, 16). Rekommandationslister er udarbejdet til støtte for præparatvalget under hensyntagen til både effektivitet, sikkerhed og pris. De rekommanderede lægemidler er således ikke altid de billigste. Det er dog intentionen, at brug af rekommanderede lægemidler skal minimere udgifterne, uden at behandlingskvaliteten forringes. Generisk substitution i primærsektoren er forbundet med et besparelsespotentialer på op til 12% (17). Vi fandt, at selv om næsten en tredjedel af ordinationerne kunne substitueres til rekommanderede synonyme lægemidler, reduceredes afdelingens lægemiddeludgifter kun med 2,9%. Den beskedne besparelse skyldes, at prisforskellen mellem rekommanderede og ikkerekommanderede præparater var marginal på en stor gruppe hyppigt brugte præparater. Det kan derfor diskuteres, om en forstærket og målrettet indsats for udbredelsen

af generisk ordination i sekundærsektoren er omkostnings-effektiv. Væsentlige økonomiske parametre er imidlertid ikke medregnet, f.eks. den økonomiske gevinst ved optimeret lagerstyring og reduceret spild. Ydermere har effekten af analogsubstitution på udgifter til lægemidler ikke været målet for denne undersøgelse.

Resultaterne skal fortolkes med forsigtighed. For eksempel kunne kun de yngste og mest velfungerende patienter interviewes. Selvrapporeret lægemiddelforbrug kan føre til en fejlvurdering af de faktiske udgifter, da kun en ud af seks patienter tager lægemidlerne som foreskrevet (18). Oplysninger fra praktiserende læger ville næppe have minimeret den mulige bias i interviewene, fordi praktiserende lægers optegnelser ofte ikke omfatter alle lægemidler, som patienterne tager (19). Eksklusionskriterierne (død og overflytning) og årstidsvariation i lægemiddelforbruget er potentielle bias. Patienterne blev inkluderet fra to hospitaler i samme geografiske område, men alderssammensætningen var forskellig på de to afdelinger. Dette har næppe haft indflydelse på resultatet, fordi patienternes alder hverken havde sammenhæng med afdelingernes eller patienternes udgifter. Ikke overraskende fandtes en sammenhæng mellem afdelingernes udgifter og patienternes lægemiddeludgifter samt indlæggelsesvarigheden. Sammenhængen mellem patienternes køn og afdelingernes udgifter er derimod sværere at forklare. Der kan være tale om et tilfældigt fund, fordi køn ikke har sammenhæng med polyfarmaci, kompliance (19) eller fejlagtig brug af lægemidler (20). Vi er ikke bekendt med studier af sammenhængen mellem køn og afdelingers lægemiddeludgifter.

Vi konkluderer, at patienternes daglige lægemiddeludgifter steg med 57% i forbindelse med indlæggelse på en medicinsk afdeling, hvilket kan tilskrives tidsbegrænsede ordinationer. Selv om yderligere næsten en tredjedel af de lægemidler, som ordineres under indlæggelse, kan substitueres generisk, indebærer dette kun en potentiel besparelse på 2,9%, sammenlignet med gældende praksis.

Summary

Rasmus Rabøl, Anne Kolbye & Stig Ejdrup Andersen: Drug costs in general internal medicine wards. An analysis of drug costs for patients and wards.

Ugeskr Læger 2002;165:1565-8.

Introduction: The aim of the study was to compute the daily cost of drugs for patients admitted to internal medicine wards and to determine the impact of hospitalization on these costs. Secondly, the aim was to estimate the potential savings on ward drug expenses if the drug prescription was done in accordance with hospital recommendations.

Material and methods: A total of 113 patients from two general internal medicine wards were included consecutively. Drug information was obtained from the case records and through post-discharge telephone interviews.

Results: The patients' daily drug costs increased from admission to discharge by DKK 11.95 (95% CI: DKK 5.41-18.49), $p = 0.0004$. When prescriptions with explicitly determined end dates were excluded, no increment was observed.

Post discharge interviews ($n = 51$) revealed that patients' daily drug costs were similar to the level at admission. The average ward drug expenses per admission were DKK 302.72 (95% CI: DKK 209.07-396.37). A total of 31% and 28% of the prescriptions could have been replaced by drugs in accordance with the hospital drug policy. The average potential amount which could be saved by using a consistent generic prescription was DKK 8,66 (95% CI: DKK 4.61-12.72) per admission.

Conclusion: The patients' daily drug costs increased significantly from admission to discharge, but the cost increment did not exist one month after discharge. Although roughly one third of the prescriptions could have been substituted, the potential percentage saved only amounted to 2.9.

Reprints: *Stig Ejdrup Andersen*, Klinisk Farmakologisk Enhed, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.

Antaget den 12. februar 2003.

H:S Bispebjerg Hospital. Klinisk Farmakologisk Enhed, og Muusmann Research & Consulting.

Litteratur

1. Udfordringer på lægemiddelområdet. Betænkning afgivet af Sundhedsministeriets Medicinudvalg. København: Sundhedsministeriet, 1998. (<http://www.im.dk/publikationer/udford/index.htm/> sept. 2002).
2. Salg af lægemidler, 1997-2001 (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/lm.asp/> sept. 2002).
3. Avorn J. The prescription as final common pathway. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11:384-90.
4. Omori DM, Potyk RP, Kroenke K. The adverse effects of hospitalization on drug regimens. *Arch.Intern.Med.* 1991;151:1562-4.
5. Abrams J., Andrews K. The influence of hospital admission on long-term medication of elderly patients. *J R Coll Physicians Lond* 1984;18:225-7.
6. Himmel W, Tabache M, Kochen MM. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:253-7.
7. Kruse W, Rampmaier J, Frauenrath-Volkers C et al. Drug-prescribing patterns in old age. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:441-7.
8. McCormack PM, Feely J. The impact of hospitalisation on prescribing costs for medical patients returning to the community. *Ir Med J* 1997;90:99-100.
9. Beers MH, Dang J, Hasegawa J et al. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:679-83.
10. Sheehan J, Reardon M, Twomey C et al. The effects of hospital admission on drug prescribing in an elderly population. *Ir Med J* 1996;89:115.
11. Barber N. What constitutes good prescribing? *BMJ* 1995;310:923-5.
12. Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. Do physicians take cost into account when making prescribing decisions? *Pharmacoeconomics* 1995;8:282-90.
13. Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ* 2000;321:1-5.
14. Pearce MJ, Begg EJ. Hospital drug therapy cost containment through a preferred medicines list and drug utilisation review system. *N Z Med J* 1994;107:101-4.
15. Conti G, Dell'Utri D, Pelaia P et al. Do we know the costs of what we prescribe? *Intensive Care Med* 1998;24:1194-8.
16. Schnurrer JU, Stichtenoth DO, Troost R et al. Drug expenditure in hospitals: what do German physicians know? *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:342-4.
17. Bijl D, van Sonderen E, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription changes and drug costs at the interface between primary and specialist care. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:333-6.
18. Urquhart J. Role of compliance in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:202-15.
19. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.
20. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R et al. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2129-34.