



Arbeids – og velferdsetaten

Kontrollrapport

Legers forskrivning på blå resept

Kontroll 4/2007

Sykdomspunkt 33e

Annengenerasjons antihistaminer tul systemisk bruk



Utarbeidet av: NAV Helsetjenesteforvaltning

Innholdsfortegnelse

1	SAMMENDRAG.....	3
2	INNLEDNING	5
	2.1 BAKGRUNN FOR KONTROLLEN	5
	2.2 VILKÅR FOR REFUSJON.....	5
	2.3 OMSETNINGSTALL	6
	2.4 EFFEKTMÅLING.....	7
3	METODE.....	8
	3.1 KONTROLLPUNKT	9
	3.1.1 Diagnose.....	9
	3.2 UTPLUKK	9
	3.3 INNHENTING AV DOKUMENTASJON	10
	3.4 UTVALG AV KONTROLLGRUPPER	10
	3.4.1 Valg av studiedesign.....	10
	3.4.2 Sammenlikning av eksperiment- og kontrollgruppen.....	11
4	RESULTATER OG DISKUSJON.....	12
	4.1 INNSENDT DOKUMENTASJON.....	12
	4.1.1 Innsendt dokumentasjon - eksperimentgruppen	12
	4.1.2 Innsendt dokumentasjon - kontrollgruppen	13
	4.2 ETTERLEVELSE AV REGELVERKET.....	13
	4.2.1 Etterlevelse av regelverket – alle forskrivninger	13
	4.2.2 Etterlevelse av regelverket i henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppen	14
	4.2.3 Fordeling av brudd på de ulike kontrollpunktene.....	15
	4.2.4 Tungtveiende medisinske grunner.....	16
	4.3 TRENDMÅLING.....	17
5	NÆRMERE OM EFFEKTMÅLING	19
	5.1 FORSKJELL MELLOM EKSPERIMENT- OG KONTROLLGRUPPEN.....	19
	5.2 VURDERING AV MULIGE FEILKILDER.....	19
	5.2.1 Forskjell i erfaring mellom legene i eksperiment- og kontrollgruppen	20
	5.2.2 Forskjell i forskrivningsprofil mellom legene i eksperiment- og kontrollgruppen.....	21
	5.2.3 Andre forskjeller mellom eksperiment- og kontrollgruppen	23
	5.2.4 Blinding.....	23
	5.2.5 Andre feilkilder	23
6	INNSPILL OG KOMMENTARER	24

1 SAMMENDRAG

Formålet med blåreseptkontrollene er å bidra til bedre etterlevelse av blåreseptforskriften gitt med hjemmel i folketrygdloven § 5-14. Det er utviklet en metode for å kontrollere legers forskrivning på blå resept og for å øke legers forståelse for ordningen og regelverket. Informasjon er en viktig del av dette arbeidet.

Myndighetene innførte i 2006 regler om foretrukket legemiddel ved behandling av allergiske lidelser i øvre luftveier, øyne og tarm. Foretrukket legemiddel er en ordning for legemidler på blå resept som pålegger legene å forskrive de mest kostnadseffektive legemidlene ved behandling av bestemte sykdommer. NAV Helsetjenesteforvaltning har kontrollert om legene følger de nye reglene.

Effektmåling

Kontroll 4/2007 er den andre kontrollen NAV Helsetjenesteforvaltning gjennomfører på sykdomspunkt 33e. Denne kontrollen hadde også som formål å framskaffe kunnskap om, og i hvilken grad, det å bli underlagt blåreseptkontroll påvirker legenes etterlevelse av refusjonsvilkårene.

Metode

Kontrollstrategien er basert på vurderinger av risiko. Høye omsetningstall og mistanke om feil forskrivning er normalt bakgrunnen for kontroll av legers forskrivning av legemidler. I dette tilfellet var det ønskelig å undersøke om de nye reglene om foretrukket legemiddel ble fulgt.

For å finne ut om blåreseptkontroll påvirker legers etterlevelse av refusjonsvilkårene, ble en gruppe leger som tidligere hadde vært kontrollert (eksperimentgruppen), sammenliknet med en gruppe leger som aldri tidligere hadde vært utsatt for blåreseptkontroll (kontrollgruppen). Legene i eksperimentgruppen ble identifisert ut fra at de deltok i tilsvarende kontroll på sykdomspunkt 33e i 2006.

Det ble etterspurt dokumentasjon for forskrivninger av legemidlene Aerius og Kestine. Forskrivende lege ble tilskrevet for innhenting av relevante journalopplysninger. Forskrivningene ble deretter kontrollert mot innsendt dokumentasjon, og vurdering ble gjort for hver forskrivning. Farmasøytene i NAV Helsetjenesteforvaltning, eventuelt i samråd med rådgivende lege, vurderte så om de enkelte forskrivningene oppfylte kriteriene for refusjon etter blåreseptordningen.

Resultater

Det ble etterspurt dokumentasjon for 927 forskrivninger, én forskrivning per lege. 323 forskrivninger tilhørte leger i eksperimentgruppen, mens 604 forskrivninger tilhørte leger i kontrollgruppen.

Det kom svar i form av journalopplysninger og/eller epikrise for 651 forskrivninger. Det forelå utilstrekkelig dokumentasjon til å kunne konkludere i 26 tilfeller. Dermed kunne vi konkludere for til sammen 625 forskrivninger. For begge grupper av kontrollerte leger var

refusjonsvilkårene oppfylt i 142 tilfeller (23 %), mens refusjonsvilkårene ikke var oppfylt i 483 tilfeller (77 %).

Fordelingen mellom de to gruppene var slik: I eksperimentgruppen var vilkårene oppfylt i 77 tilfeller (35 %). I kontrollgruppen var vilkårene oppfylt i 65 tilfeller (16 %). Det var signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på etterlevelse av refusjonsvilkårene ($p < 0,01$). Funnet støtter antagelsen om at blåreseptkontroll påvirker legenes etterlevelse av regelverket.

Manglende etterlevelse av refusjonsvilkårene skyldtes i all hovedsak at ingen, eller kun ett, av de foretrukne legemidlene var forsøkt.

Oppfølging av kontroller

Det blir ikke fattet vedtak i sakene, men legen mottar brev fra NAV Helsetjenesteforvaltnings regionkontor med vurderinger av hvorvidt legen har etterlevd regelverket for forskrivning. Rapporten fra kontrollen videreformidles til overordnede myndigheter og publiseres på <http://www.nav.no/1073749547.cms>.

NAV Helsetjenesteforvaltning vil i samråd med Arbeids- og velferdsdirektoratet vurdere ytterligere oppfølgingstiltak.

2 INNLEDNING

Formålet med blåreseptkontrollene er å bidra til bedre etterlevelse av blåreseptforskriften gitt med hjemmel i folketrygdloven § 5-14. Kontrollstrategien er basert på vurdering av risiko. NAV Helsetjenesteforvaltning velger kontrollpunkter ut fra mistanke om feil forskrivningspraksis, høye omsetningstall for det aktuelle sykdomspunktet, strategiske føringer fra overordnet myndighet og om det er kontrollerbare kriterier knyttet til legemidlene og sykdomspunktet. Dette er ikke en kontroll av medisinske vurderinger, men om kriteriene for refusjon er oppfylt og dokumentert.

2.1 Bakgrunn for kontrollen

Myndighetene innførte i 2006 regler om foretrukket legemiddel ved behandling av allergiske lidelser i øvre luftveier, øyne og tarm. Foretrukket legemiddel er en ordning for legemidler på blå resept som pålegger legene å forskrive de mest kostnadseffektive legemidlene ved behandling av bestemte sykdommer.

De nye reglene trådte i kraft 1. mai 2006. NAV Helsetjenesteforvaltning startet deretter opp en kontroll i august samme år. Kontrollen skulle undersøke om legene, i tiden etter regelverksendringen, valgte foretrukket legemiddel ved første fornying av resept, eller ved oppstart av behandling av allergiske lidelser i øvre luftveier, øyne og tarm. Ettersom legemidlene Aerius og Kestine var de minst kostnadseffektive antihistaminene, ble det valgt ut forskrivninger av disse to preparatene (Aerius og Kestine) til kontroll.

Kontroll 4/2007 er den andre kontrollen som gjennomføres på sykdomspunkt 33e. Også i denne kontrollen har forskrivninger av Aerius og Kestine blitt plukket ut til kontroll. Formålet er å undersøke om refusjonsvilkårene er oppfylt ved forskrivning av de ikke foretrukne legemidlene. I tillegg har denne kontrollen som formål å framskaffe kunnskap om, og i hvilken grad, det å bli underlagt blåreseptkontroll påvirker legers etterlevelse av refusjonsvilkårene.

2.2 Vilkår for refusjon

Refusjonsvilkårene til blåreseptforskriftens punkt 33e, annengenerasjons antihistaminpreparater til systemisk bruk, er som følger:

- Allergi skal være påvist.
- Ved oppstart av behandling skal cetirizin eller loratadin prøves først.
- Forskrivning av andre annengenerasjons antihistaminer kan bare initieres når cetirizin og loratadin er forsøkt i minst to uker hver for seg uten tilfredsstillende resultat eller når andre tungtveiende medisinske grunner tilsier dette. Dette skal dokumenteres i journalen.

Kontroll 4/2007

- Flytende formuleringer, for pasienter som ikke kan innta tabletter, er unntatt fra restriksjonene nevnt over.
- Alle pasienter som bruker andre annengenerasjons antihistaminer skal, ved første fornying av resept, bytte til cetirizin eller loratadin. Unntatt fra dette er pasienter der det kan dokumenteres at kravene spesifisert for bruk av andre annengenerasjons antihistaminer allerede er oppfylt.

2.3 Omsetningstall

Prisforskjellene mellom de foretrukne legemidlene på punkt 33e og legemidlene som ble plukket ut til kontroll vises i tabellen nedenfor.

Virkestoff	Pris pr. døgn	Prisforskjell pr. døgn i forhold til rimeligste alternativ	
		NOK	%
Cetirizin 10 mg	1,09		
Loratadin 10 mg	1,87	0,78	71,6
Ebastin 10 mg (Kestine)	3,60	2,53	232,1
Desloratadin 5 mg (Aerius)	3,91	2,82	258,7

Tabell 1: Døgndosepriser og prisforskjell mellom foretrukne og ikke foretrukne legemidler.¹

Statens legemiddelverk anslo i forkant av regelverksendringen på punktet at det ved innføring av cetirizin og loratadin som foretrukket legemiddel ville frigjøres ca. 40 millioner kroner. De nye reglene trådte i kraft 1. mai, og omsetningen av Aerius og Kestine gikk noe ned i 2006, jf. tabellen nedenfor.

	2005	2006
Omsetningen av legemidler i Norge ²	16 300'	16 700'
Total omsetning av antihistaminpreparater til systemisk bruk (inklusive forskrivninger på punkt 31 og resepter uten refusjon) ³	222,5'	211,9'
Omsetningen av Aerius	98,6'	77,8'
Omsetningen av Kestine	25,5'	23'

Tabell 2: Noen omsetningstall for 2005 og 2006. Tallene er angitt i millioner kroner.

Oversikt fra NAV Helsetjenesteforvaltning på disse to legemidler viser at det har vært en tendens til reduksjon i refusjon på disse to legemidler over årene (tabell 3).

Refusjon utbetalt etter blåreseptordning ⁴	2005	2006	2007
Refusjon av Aerius	72,4'	57,1'	43,7'
Refusjon av Kestine	18,8'	16,8'	14,6'

Tabell 3: Refusjon utbetalt av NAV Helsetjenesteforvaltning. Tallene er angitt i millioner kroner.

¹ Opplysningene er hentet fra Legemiddelverkets høringsnotat om antihistaminer.

² Opplysningene er hentet fra Norsk Medisinaldepots nettsted Legemiddelforbruket i Norge.

³ Opplysningene er hentet fra Folkehelseinstituttets nettsted Reseptregisteret.

⁴ Opplysninger er hentet fra APOK, refusjon utbetalt etter blåreseptordningen.

2.4 Effektmåling

Et delmål med denne kontrollen er å vurdere om blåreseptkontroll fører til bedre etterlevelse av refusjonsvilkårene. Det ble tatt utgangspunkt i leger som var inkludert i tilsvarende kontroll fra 2006. Disse legenes forskrivninger utgjør eksperimentgruppen. For å isolere effekten av kontrolltiltaket fra alle andre mulige variabler som kan ha påvirket forskrivningsmønsteret (generell trend blant leger, andre informasjonskampanjer, tiden som har gått til å sette seg bedre inn i nye refusjonsvilkår, «jungeltelegrafene» etc.), har vi samtidig kontrollert leger som aldri tidligere har vært utsatt for blåreseptkontroll. Disse legenes forskrivninger utgjør kontrollgruppen.

Dermed har vi to grupper som kontrolleres i kontroll 4/2007:

- Eksperimentgruppen, som består av forskrivningene til leger som tidligere har vært kontrollert på punkt 33e i 2006 og eventuelt også tidligere.
- Kontrollgruppen, som består av forskrivningene til leger som aldri tidligere har vært kontrollert.

Kontrollen skulle undersøke om det er forskjell i etterlevelse av refusjonsvilkårene mellom leger som tidligere har vært utsatt for kontroll (eksperimentgruppen) og leger som ikke har vært utsatt for kontroll tidligere (kontrollgruppen). Hypotesen er at leger som tidligere har vært utsatt for kontroll i større grad oppfyller vilkårene for refusjon, enn leger som aldri tidligere er kontrollert. Det er også et delmål for denne kontrollen å forsøke å anslå størrelsen på effekten av det å bli kontrollert.

3 METODE

Metoden som er blitt fulgt i denne kontrollen skiller seg fra den som vanligvis følges ved gjennomføring av blåreseptkontroller. Grunnen til dette er at det i tillegg til å kontrollere forskrivningspraksis, ønskes å måle effekten av et kontrolltiltak. Kontrollordningen har fra første stund hatt som effektmål at den skulle bidra til atferdsendring hos legene, nærmere bestemt å bedre etterlevelsen av refusjonsvilkårene. I sluttrapporten fra kontrollordningens prosjektfase⁵ blir det konkludert med at det er indikasjoner på at ordningen har hatt en atferdsendrende effekt. Men det framkommer også at det må underbygges ytterligere om kontrollordningen faktisk har en slik effekt eller ikke. Vi har forsøkt å utforme den aktuelle kontrollen slik at den kan underbygge påstanden om at kontrollordningen har en atferdsendrende effekt. Utformingen av kontrollen diskuteres i avsnitt 3.4.1.

Avviket i metode ligger dels i utvelgelsen av forskrivninger til kontroll og dels i sammenlikningen mellom eksperimentgruppen og kontrollgruppen. Det gjøres nærmere rede for det alternative utplukket i avsnitt 3.2. Metoden for sammenlikning av gruppene blir gjennomgått i avsnitt 3.4.2. Nedenfor beskrives standard metode for blåreseptkontroll, som i sin helhet ble fulgt ved den første antihistaminkontrollen.

Ut fra varierende kriterier søker de enkelte regionene⁶ etter forskrivninger i APOK.⁷ Et tilfeldig utvalg forskrivninger blir trukket ut til kontroll og de fysiske reseptene blir plukket ut,⁸ 100 resepter for hver region. Etter utplukket blir rekvirerende lege tilskrevet for innhenting av relevante journalopplysninger. Journalføringen av forskrivningen skal blant annet vise hvilken diagnose som ligger til grunn for forskrivningen. Øvrige kontrollpunkt varierer avhengig av hvilket sykdomspunkt vi kontrollerer.

Selve kontrollen består av en gjennomgang av innsendt dokumentasjon tilknyttet den aktuelle forskrivningen, for å kunne fastslå om regelverket er fulgt. Farmasøytene i NAV Helsetjenesteforvaltning, eventuelt i samråd med rådgivende lege, vurderer om de enkelte forskrivningene oppfyller kriteriene for refusjon etter blåreseptordningen.

Det blir ikke fattet vedtak i sakene, men legen mottar brev fra NAV Helsetjenesteforvaltning med en vurdering av hvorvidt legen har etterlevd regelverket for forskrivning av det aktuelle legemidlet på blå resept. I brevet får legen også informasjon om regelverket for refusjon.

⁵ Blåreseptprosjektet varte fra september 2003 til ut 2005. Fra 1. januar 2006 ble blåreseptkontrollene en del av den ordinære virksomheten til Rikstrygdeverket og deretter ble virksomheten, fra 1. juni 2006, overført til Arbeids- og velferdsetaten ved NAV Helsetjenesteforvaltning.

⁶ Kontrollene utføres av NAV Helsetjenesteforvaltnings seks regionkontor.

⁷ APOK er et elektronisk overleveringsystem for oppgjør mellom Arbeids- og velferdsetaten og apotekene.

⁸ I noen kontroller plukkes det ikke fysiske resepter. Opplysninger om de enkelte forskrivninger hentes da fra apotekenes registreringsdata i APOK.

3.1 Kontrollpunkt

Med utgangspunkt i refusjonsvilkårende ble følgende kontrollert:

- Hvorvidt allergi er påvist.
- Hvorvidt det ved forskrivning av andre annengenerasjons antihistaminer til systemisk bruk er journalført at loratadin og cetirizin er forsøkt i to uker hver uten tilfredsstillende resultat, eller at andre tungtveiende medisinske grunner tilsier at foretrukket legemiddel ikke kan benyttes.

3.1.1 Diagnose

Diagnosen som er godkjent for refusjon under punkt 33e er allergiske lidelser i øvre luftveier, øyne og tarm. Aerius og Kestine har begge allergisk rhinitt som godkjent indikasjon. Allergisk rhinitt er en IgE-betinget inflammatorisk sykdom i nesen. Kliniske kjennetegn er nysing, rennende nese, kløe og tetthet i nesen.

3.2 Utplukk

Utplukket av forskrivninger ble gjort ved hjelp av APOK. Det ble ikke plukket ut fysiske resepter, men det ble benyttet fullt og helt elektroniske data. Dette ble understreket i brevene til legene. Videre måtte utplukket gjøres ulikt for eksperiment- og kontrollgruppen. Eksperimentgruppen skulle bestå av de samme legene som ble kontrollert i tilsvarende kontroll i 2006, mens kontrollgruppen skulle bestå av et tilfeldig utvalg leger som aldri hadde vært kontrollert tidligere. Følgende kriterier var likevel likt for begge gruppene:

- Forskrivninger hjemlet i blåreseptforskriften § 9, pkt. 33e.
- Forskrivninger ekspedert i apotek i perioden 01.05.2007 - 30.06.2007.
- Forskrivninger utstedt av lege i perioden 01.02.2007 - 30.06.2007.
- Forskrivninger av enten Aerius (5 mg, 100 pk.) eller Kestine (10 mg, 100 pk.).
- Alle forskrivninger (både ferdigekspederte og ikke ferdig ekspederte).
- Forskrivninger uten individuelt vedtak.
- Utplukk av én forskrivning per lege.
- Forskrivninger til pasienter født før 1936 ble ikke tatt med i kontrollen.

Der dette var mulig, ble det brukt samme kriterier som for tilsvarende kontroll i 2006. Når det gjelder begrensningen med hensyn på alder, har vi i tidligere kontroller erfart at det fra legens side kan oppleves urimelig å kreve at eldre pasienter skal bytte preparater de har brukt i en årrekke. Vi valgte derfor å trekke grensen ved fylte 70 år, slik det ble gjort i tilsvarende kontroll fra 2006.

Til sammen ble 485 leger kontrollert i 2006. Det ble funnet igjen forskrivninger fra 323, eller 67 %, av disse legene. Dette er legene som utgjør eksperimentgruppen. For kontrollgruppens del ble det trukket et tilfeldig utvalg av legene som aldri tidligere har vært utsatt for

blåreseptkontroll. De ble plukket ut 604 forskrivninger til kontrollgruppen. Dette tallet ble bestemt delvis på bakgrunn av statistiske beregninger, og delvis av ressurshensyn.

3.3 Innhenting av dokumentasjon

Etter utplukk av resepter, ble rekvirerende lege tilskrevet for innhenting av relevante journalopplysninger. Det ble presisert at NAV Helsetjenesteforvaltning ønsket utskrift av relevante deler av journal og/eller kopi av relevante deler av epikriser som viste følgende:

- Journalføring av den aktuelle forskrivningen.
- Journalføring som dokumenterer at allergi er påvist.
- Journalføring som viser at loratadin og cetirizin er forsøkt uten tilfredsstillende resultat eller at de ikke kan brukes av tungtveiende medisinske grunner.

3.4 Utvalg av kontrollgrupper

3.4.1 Valg av studiedesign

Fokus har vært på å undersøke den generelle effekten av det å bli utsatt for blåreseptkontroll. Dette fokuset har hatt betydning for utformingen av kontrollen.

Ved sammenlikning av to ulike grupper er det et metodisk krav at gruppene skal være mest mulig like på alle andre måter enn variabelen man undersøker. For å kunne si noe om den generelle effekten av det å bli utsatt for blåreseptkontroll, er variabelen «tidligere kontrollert eller ikke», valgt.

En konsekvens av dette valget er at eksperimentgruppens forskrivningspraksis ikke har kunnet følges over tid, ved å sammenlikne resultatene fra kontroll 5/2006 og kontroll 4/2007. Sammenlikningen ville krevd at kontrollgruppen var lik eksperimentgruppen i alle andre henseender enn å ha vært utsatt for kontrolltiltak 5/2006. Funnene fra en slik sammenlikning ville ikke sagt noe særlig om den generelle effekten av det å bli utsatt for blåreseptkontroll, men snarere fortalt om effekten av å bli utsatt for *ett* spesifikt kontrolltiltak.

En annen grunn til å sammenlikne eksperiment- og kontrollgruppen på *ett* gitt tidspunkt, heller enn å følge eksperimentgruppen over tid, for så å korrigere for funnene fra kontrollgruppen, er at det prinsipielt så vel som i praksis er vanskelig å ha oversikt og kontroll over alle faktorer som påvirker utfallet av en blåreseptkontroll. Dersom eksperimentgruppen skulle blitt fulgt over tid, måtte den første kontrollen reproduseres til minste detalj. Alle forhold tatt i betraktning, ble det konkludert med at det ikke med sikkerhet kunne sies at kontroll 4/2007 ville bli gjennomført på en slik måte at den ble tilstrekkelig lik kontroll 5/2006.

En ytterligere grunn til å sammenlikne de to gruppene på *ett* gitt tidspunkt, for derigjennom å finne ut om blåreseptkontroll har effekt for riktig forskrivning, er at det finnes en veletablert, anerkjent og håndterlig metodikk for slike sammenlikninger. Framgangsmåten er skissert i det følgende.

3.4.2 Sammenlikning av eksperiment- og kontrollgruppen

Undersøkelsen dreier seg altså om kontrolltiltaket har hatt noen effekt på andelen leger som forskriver riktig. Ved sammenlikning av eksperiment- og kontrollgruppen er det brukt standard statistisk metode for sammenlikning av to uavhengige andeler. For å fastslå om blåreseptkontrollen har effekt på forskrivningspraksis, ses det ikke på eksperimentgruppens forskrivningsmønster over tid, men sammenlikner andelen riktige forskrivninger hos henholdsvis eksperimentgruppen og kontrollgruppen. Alle forskrivningene er gjort innenfor samme tidsrom (mai-juni 2007).

Det tas utgangspunkt i to hypoteser. Nullhypotesen sier at det ikke er noen forskjell mellom gruppene med hensyn til andelen leger som forskriver riktig. Inntil det motsatte er sannsynliggjort, holdes denne hypotesen for å være sann. Den alternative hypotesen, at andelen leger som forskriver riktig er større i eksperimentgruppen, er den som ønskes undersøkt. For denne undersøkelsen settes signifikansnivået til 5 %. Det innebærer at dersom resultatene viser at det er forskjell mellom gruppene, og dersom den statistiske analysen viser at det er mindre enn 5 % sannsynlighet for at den observerte forskjellen skyldes tilfeldigheter, må nullhypotesen forkastes. Konsekvensen av at nullhypotesen forkastes er at vi kan påstå at det er signifikant forskjell mellom legene i eksperiment- og kontrollgruppen med henblikk på å forskrive riktig.

Følgende formel brukes for å regne ut hvor statistisk signifikant forskjellen mellom gruppene er:

$$z = \frac{|p_1 - p_2| - \{1/(2n_1) + 1/(2n_2)\}}{\sqrt{\{p(1-p)(1/n_1 + 1/n_2)\}}}, \quad p = \frac{r_1 + r_2}{n_1 + n_2}$$

Forklaringer:

$|p_1 - p_2|$ = størrelsesforskjell uavhengig av
fortegn
 n_1 = antall, f.eks. leger i eksperimentgruppen
 n_2 = antall, f.eks. leger i kontrollgruppen

r_1 = andel, f.eks. leger som har forskrevet
riktig i eksperimentgruppen
 r_2 = andel, f.eks. leger som har forskrevet
riktig i kontrollgruppen

Det er også ønskelig å anslå sannsynligheten for resultatet som fremkommer. Jo sikrere er resultatet, jo mindre vil det såkalte konfidensintervallet være. Jo bredere konfidensintervallet er, jo mer usikkert er det at resultatet representerer den faktiske tilstand. Med et konfidensnivå på 95 % vil det være 95 % sannsynlighet for at den faktiske tilstand ligger innenfor konfidensintervallets grenser.

Følgende formel brukes for å anslå konfidensintervallet:

$$K.I = p_1 - p_2 \pm 1,96\sqrt{\{p_1(1 - p_1/n_1 + p_2(1 - p_2/n_2)\}}$$

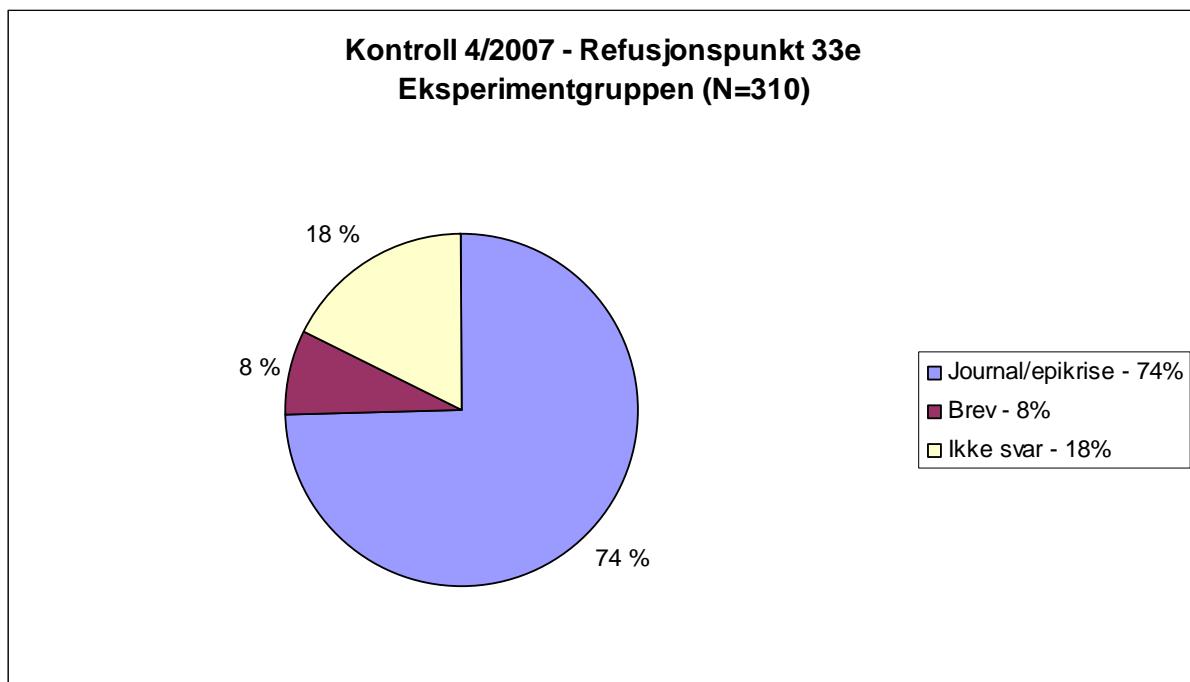
4 RESULTATER OG DISKUSJON

4.1 Innsendt dokumentasjon

Det ble etterspurt dokumentasjon for 927 forskrivninger, én forskrivning per lege. 323 forskrivninger tilhørte leger i eksperimentgruppen (tidligere kontrollert på samme punkt), mens 604 forskrivninger tilhørte leger i kontrollgruppen (ikke tidligere kontrollert). Av 927 forskrivninger utgikk 53 fra kontroll (6 %). Dette skyldtes i 18 tilfeller at legen hadde ukjent adresse, i 15 tilfeller feil ved utplukk, i seks tilfeller at legen var pensjonert, permittert eller sluttet, og i 14 tilfeller diverse andre årsaker. 13 av forskrivningene som utgikk fra kontroll tilhørte eksperimentgruppen (det vil si 4 % av forskrivningene i eksperimentgruppen), mens 40 forskrivninger tilhørte kontrollgruppen (det vil si 7 % av forskrivningene i kontrollgruppen).

4.1.1 Innsendt dokumentasjon - eksperimentgruppen

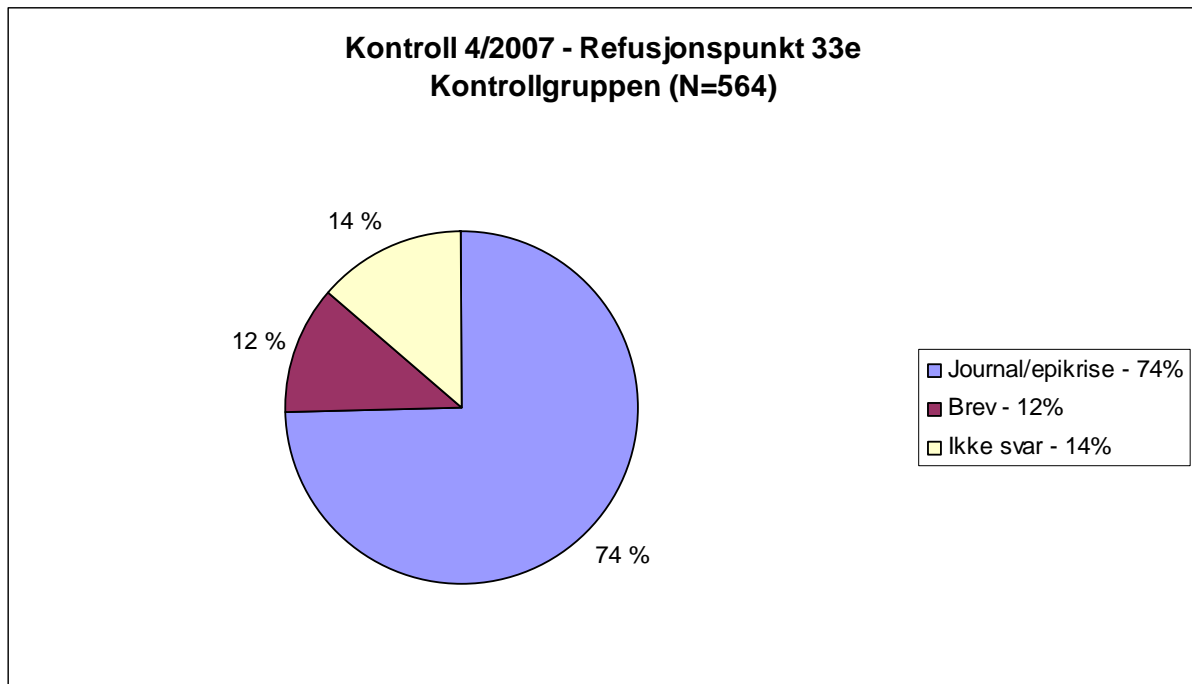
55 leger i eksperimentgruppen (18 %) unnlot å sende inn dokumentasjon til tross for purring. Av de resterende 255 forskrivningene, kom det svar i form av journalopplysninger og/eller epikrise i 231 tilfeller (74 %). 24 leger sendte inn opplysninger i form av brev (8 %), noe som ikke ble ikke godtatt som gyldig dokumentasjon. I åtte av brevene forklarte legene selv at refusjonsvilkårene ikke var oppfylt.



Figur 1: Prosentvis fordeling - innsendt dokumentasjon i eksperimentgruppen.

4.1.2 Innsendt dokumentasjon - kontrollgruppen

77 leger i kontrollgruppen (14 %) unnlot å sende inn dokumentasjon til tross for purring. Av de resterende 487 forskrivningene, kom det svar i form av journalopplysninger og/eller epikrise i 420 tilfeller (74 %). 67 leger sendte inn opplysninger i form av brev (12 %). I 34 av brevene forklarte legene selv at refusjonsvilkårene ikke var oppfylt.



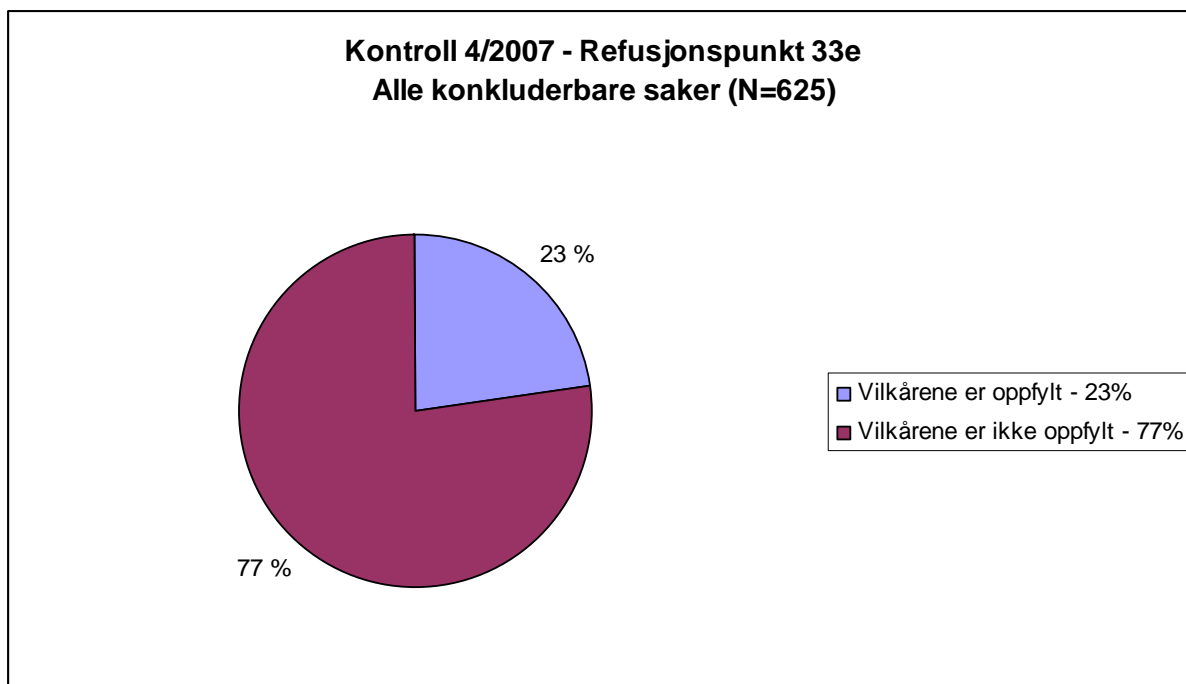
Figur 2: Prosentvis fordeling - innsendt dokumentasjon i kontrollgruppen.

4.2 Etterlevelse av regelverket

4.2.1 Etterlevelse av regelverket – alle forskrivninger

Det kom svar i form av journalopplysninger og/eller epikrise for 651 forskrivninger. Det forelå utilstrekkelig dokumentasjon til å kunne konkludere i 26 tilfeller (13 tilfeller både i eksperiment- og kontrollgruppen). Dermed kunne det konkluderes for til sammen 625 forskrivninger. Av disse var refusjonsvilkårene oppfylt i 142 tilfeller (23 %), mens refusjonsvilkårene ikke var oppfylt i 483 tilfeller (77 %).

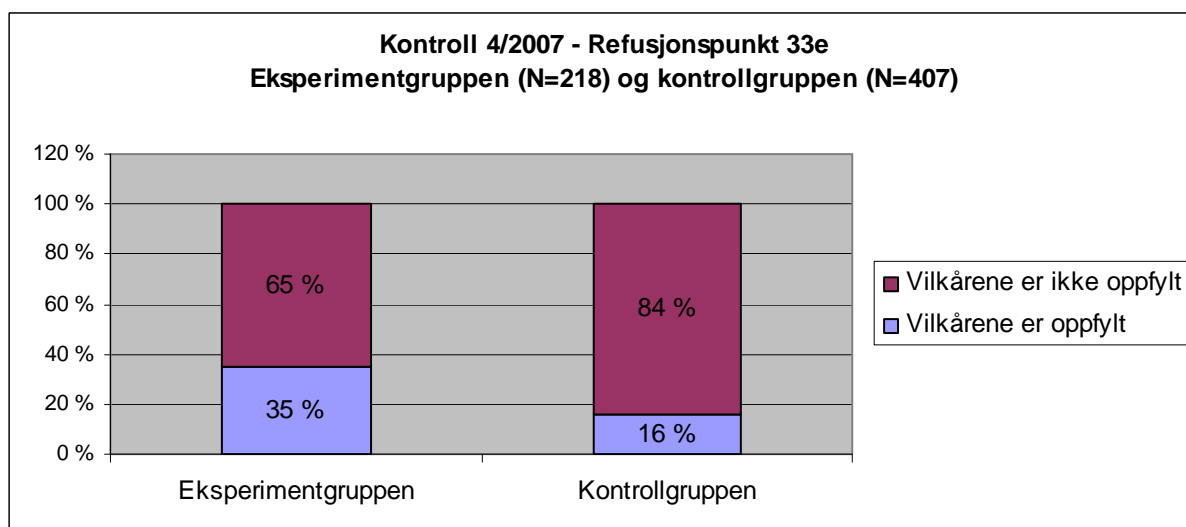
Kontroll 4/2007



Figur 3: Prosentvis fordeling - etterlevelse av regelverket for alle konkluderbare saker.

4.2.2 Etterlevelse av regelverket i henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppen

Antallet konkluderbare saker var 218 i eksperimentgruppen og 407 i kontrollgruppen. I eksperimentgruppen var vilkårene oppfylt i 77 tilfeller (35 %) og ikke oppfylt i 141 tilfeller (65 %). I kontrollgruppen var vilkårene oppfylt i 65 tilfeller (16 %) og ikke oppfylt i 342 tilfeller (84 %).

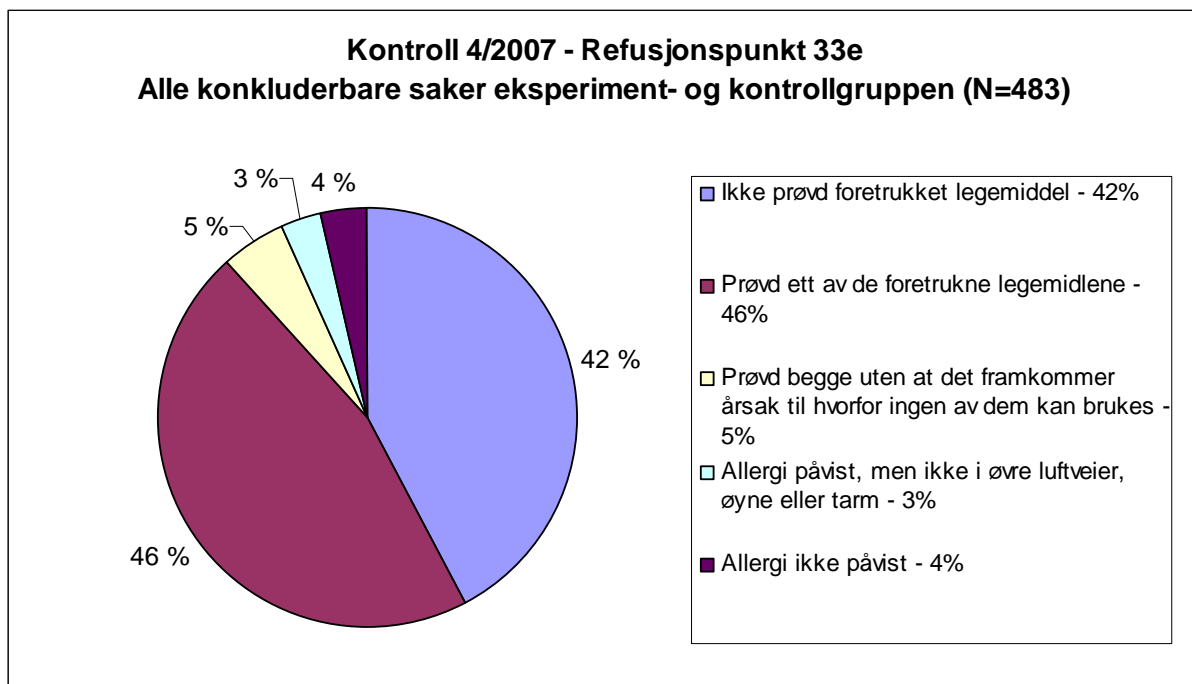


Figur 4: Prosentvis fordeling av etterlevelse av refusjonsvilkårene i henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppen.

Resultatene viser at tidligere kontrollerte leger etterlever regelverket i større grad enn leger som ikke er blitt kontrollert tidligere. Dette kan indikere at blåreseptkontroll har effekt på etterlevelsen av refusjonsvilkårene. Effektmålingen og mulige feilkilder diskuteres nærmere i kapitel 5.

4.2.3 Fordeling av brudd på de ulike kontrollpunktene

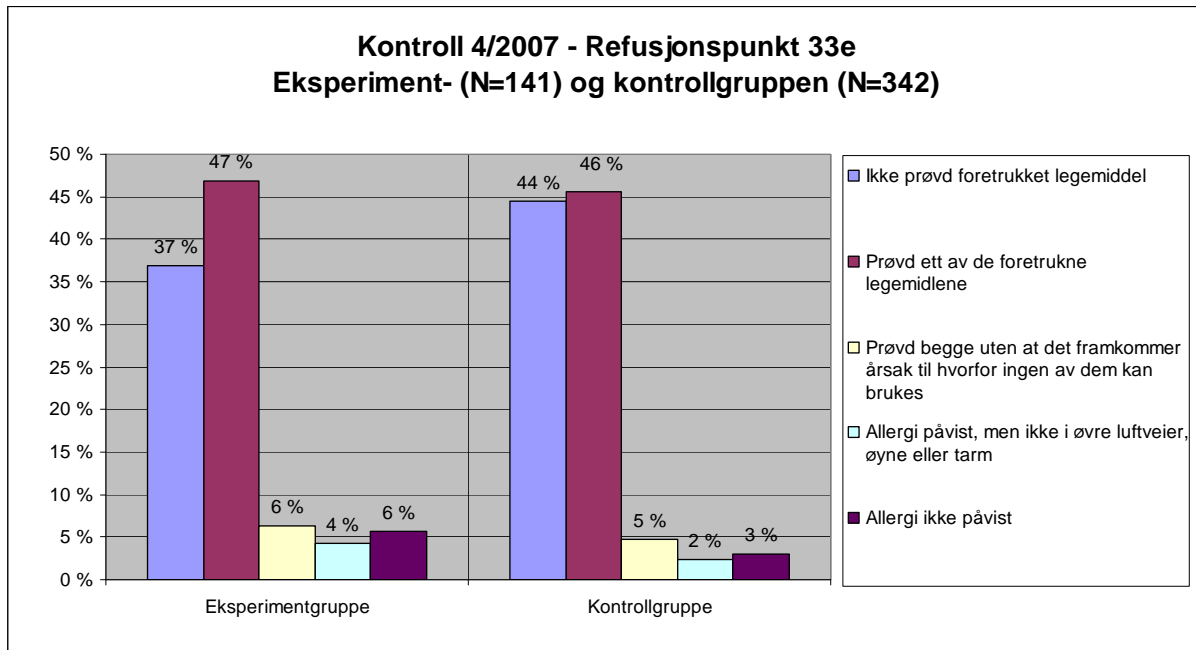
Manglende etterlevelse av refusjonsvilkårene skyldes i all hovedsak, at ingen eller kun ett av de foretrukne legemidlene, har vært forsøkt. For 25 forskrivninger er det dokumentert at begge de foretrukne legemidlene er forsøkt, men uten at det framkommer begrunnelser for hvorfor ingen av de foretrukne legemidlene kan brukes. Videre er diagnosen årsak til manglende etterlevelse av vilkårene i 32 tilfeller. I 18 tilfeller er allergi ikke dokumentert i det hele tatt, mens i 14 tilfeller er allergi påvist, men ikke i øvre luftveier, øyne eller tarm.



Figur 5: Prosentvis fordeling av brudd på de ulike kontrollpunktene – alle konkluderbare saker i både eksperiment- og kontrollgruppen.

Fordelingen av brudd på de ulike kontrollpunktene er ganske lik for eksperiment- og kontrollgruppen, som vist i Figur 6 nedenfor. Vi ser imidlertid at det for eksperimentgruppen er en noe lavere andel som ikke har prøvd foretrukket legemiddel.

Kontroll 4/2007



Figur 6: Prosentvis fordeling av brudd på de ulike kontrollpunktene i eksperiment- og kontrollgruppen – alle konkluderbare saker med brudd på refusjonsvilkårene.

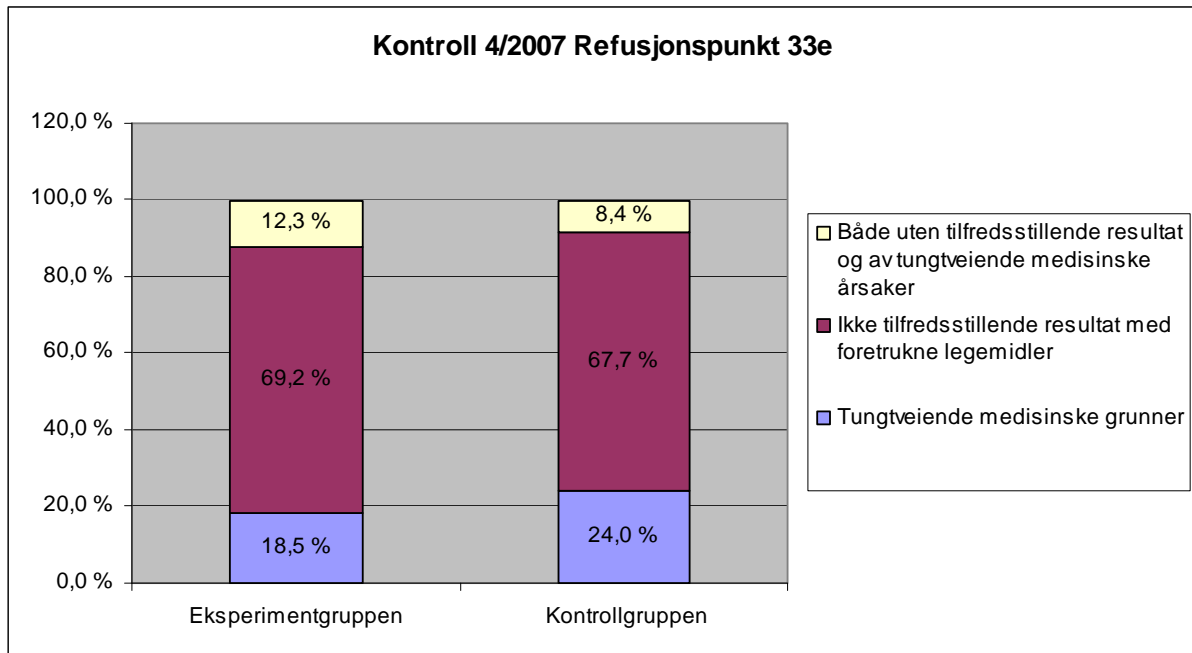
4.2.4 Tungtveiende medisinske grunner

I refusjonsteksten er følgende presisert:

«Forskrivning av andre annengenerasjons antihistaminpreparater kan bare initieres når cetirizin og loratadin er forsøkt i minst to uker hver for seg uten tilfredsstillende resultat eller når andre tungtveiende medisinske grunner tilsier dette. Dette skal dokumenteres i journalen.»

Av legene som i journal/epikrise begrunnet hvorfor pasienten ikke kunne bruke ett eller begge de foretrukne legemidlene, viste 68 % av legene til ”ikke tilfredsstillende resultat med foretrukket legemiddel”, 22 % viste til ”andre tungtveiende medisinske årsaker” og 10 % viste til både ”ikke tilfredsstillende resultat” og ”andre tungtveiende medisinske årsaker”.

En sammenlikning av eksperiment- og kontrollgruppen framgår av Figur 7 nedenfor.



Figur 7: Prosentvis fordeling av type begrunnelse for ikke å velge foretrukket legemiddel.

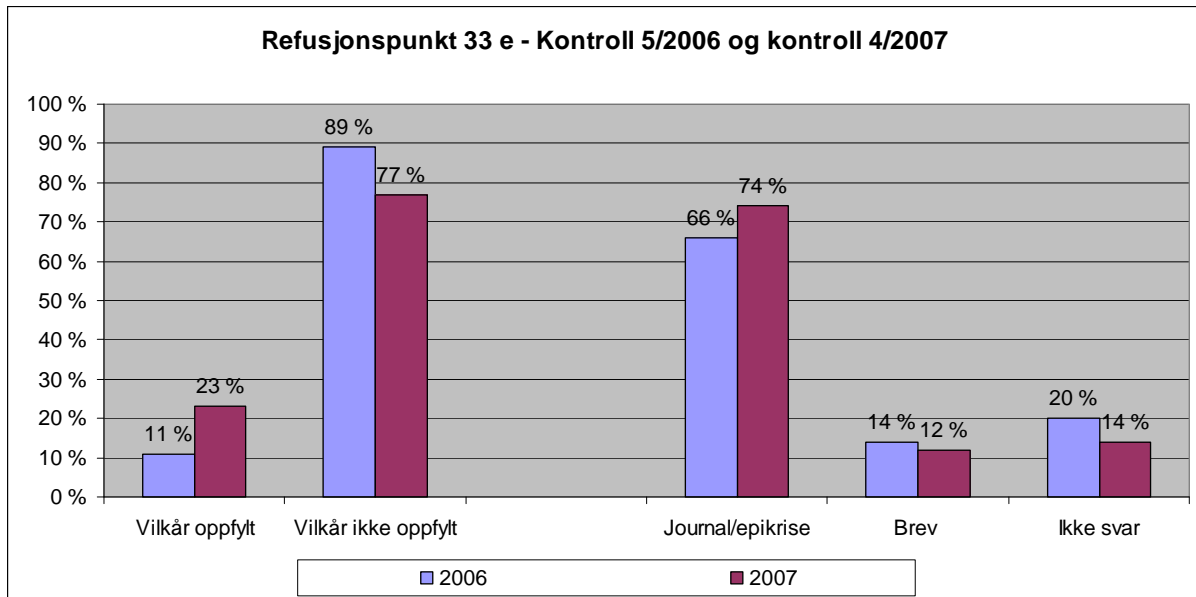
4.3 Trendmåling

I 2006 gjennomførte NAV Helsetjenesteforvaltning en tilsvarende kontroll av forskrivninger på punkt 33. En sammenligning indikerer en positiv utvikling ved det at refusjonsvilkårene var oppfylt i bare 11 % av tilfellene i 2006, mot 23 % av tilfellene i 2007. Førrige kontroll ble imidlertid gjennomført umiddelbart etter at endringen av refusjonsvilkårene trådte i kraft. Det er sannsynlig at noe av årsaken til den lave etterlevelsen av vilkårene i 2006 skyldes dette faktum.

For øvrig ble det i større grad sendt inn relevant dokumentasjon i form av journal og epikriser i kontrollen i 2007.

En sammenlikning av kontrollene er oppsummert i figur 8 nedenfor.

Kontroll 4/2007



Figur 8: Kontroll 5/2006 og kontroll 4/2007 sammenliknet med hensyn på etterlevelse av refusjonsvilkår og type dokumentasjon innsendt.

5 NÆRMERE OM EFFEKTMÅLING

5.1 Forskjell mellom eksperiment- og kontrollgruppen

Et mål for kontrollen har vært å undersøke om det er forskjell i etterlevelse av refusjonsvilkårene mellom leger som har vært kontrollert tidligere og leger som aldri tidligere har vært inkludert i blåreseptkontroll. I 3.2.2 framgår det at 35 % av legene i eksperimentgruppen oppfyller refusjonsvilkårene, mot 16 % av legene i kontrollgruppen. For å undersøke sannsynligheten for at denne observerte forskjellen skyldes tilfeldigheter bruker vi formelen fra 3.4.2:

$$z = \frac{|p_1 - p_2| - \{1/(2n_1) + 1/(2n_2)\}}{\sqrt{\{p(1-p)(1/n_1 + 1/n_2)\}}}, \quad p = \frac{r_1 + r_2}{n_1 + n_2}$$

Resultatet er en p-verdi < 0.01. Om det hadde blitt gjort en rekke undersøkelser av samme type med samme størrelse og utvalg, forteller p-verdien oss hvor ofte dette resultatet vil kunne opptre bare på grunn av slump. En p-verdi < 0.01 betyr derfor at det er mindre enn 1 % sjanse for at den observerte forskjellen skyldes tilfeldigheter.

Videre ønsker vi å uttale oss om størrelsen på den observerte forskjellen. Da brukes formelen for konfidensintervall fra 3.4.2:

$$K.I = p_1 - p_2 \pm 1,96 \sqrt{\{p_1(1 - p_1/n_1) + p_2(1 - p_2/n_2)\}}$$

Konfidensnivået settes til 95 %. Det vil dermed være 95 % sannsynlighet for at den faktiske tilstand ligger innenfor konfidensintervallets grenser.

Ved hjelp av formelen blir konfidensintervallet 12-26 %. Sannsynligheten for at en lege som har vært kontrollert før ikke bryter refusjonsvilkårene, anslås derfor til å være mellom 12 % og 26 % høyere enn for leger som aldri tidligere har vært kontrollert.

5.2 Vurdering av mulige feilkilder

Det er imidlertid ulike forhold ved metodikken som krever nærmere diskusjon. Ikke minst forutsetter en troverdig sammenlikning at eksperiment- og kontrollgruppen er mest mulig like på andre måter enn variabelen «tidligere kontrollert eller ikke».

5.2.1 Forskjell i erfaring mellom legene i eksperiment- og kontrollgruppen

Ettersom legene i eksperimentgruppen har vært kontrollert én eller flere ganger før, var det rimelig å tro at dette var leger som hadde praktisert lenger enn legene i eksperimentgruppen. For å undersøke dette, ble alle de kontrollerte legene i en utvalgt region (vest) sjekket med hensyn på dato for autorisasjon. Data ble hentet fra nettdatabasen til Statens autorisasjonskontor for helsepersonell. En normaltest viste signifikant forskjell på gruppene ($p < 0.002$, KI (95 %) = 1,8-8,2). Dette betyr at en lege i eksperimentgruppen (med 95 % sannsynlighet) har vært autorisert i gjennomsnitt 1,8-8,2 år lengre enn en lege i kontrollgruppen.

Forskjellen i antall år med praksis, utgjorde derfor en potensiell konfunderende faktor. Konfundering er et uttrykk for at den observerte forskjellen mellom gruppene egentlig representerer sammenhengen mellom en annen variabel og endepunktet. Det er med andre ord tenkelig at den observerte forskjellen i etterlevelse av refusjonsvilkårene ikke har utspring i det at legen har vært kontrollert før eller ikke, men i at erfaringen som lege er ulik. For å se om ulik erfaring var en mulig årsak til den observerte forskjellen mellom eksperiment- og kontrollgruppen, ble det foretatt en lagdelt analyse av resultatene i gruppene. Til dette formålet ble det valgt å gjøre en direkte standardisering.

Direkte standardisering er en statistisk metode for å korrigere for virkningen av ulik sammensetning i to observerte grupper. Ved hjelp av denne metoden finnes standardiserte *ikke brudd*-rater. De standardiserte ratene gir et riktigere bilde av forholdet gruppene imellom ettersom det korrigeres for den ulike sammensetningen av dem. De standardiserte ratene finnes ved først å dele gruppene lagvis inn i mindre grupper sortert etter når legen fikk autorisasjon. Deretter dannes en standardpopulasjon ved å legge sammen eksperiment- og kontrollgruppen. Videre finnes den forventede prevalens i standardpopulasjonens strata gitt *ikke brudd*-ratene for henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppen. Ved å dividere den summerte prevalens med antall leger i standardpopulasjonen, finnes de standardiserte ratene, jf. Tabell 4.

Autorisasjon	Eksperimentgruppen (E)			Kontrollgruppen (K)			Standardpopulasjon (E+K)		
	Totalt	Ikke brudd (IB)	IB rate i %	Totalt	Ikke brudd (IB)	IB rate i %	Totalt	Forventet IB gitt E-rater	Forventet IB gitt K-rater
< 1980	30	12	40,0	81	11	13,6	111	44,4	15,1
1980-84	23	11	47,8	40	7	17,5	63	30,1	11,0
1985-94	60	22	36,7	85	15	17,6	145	53,2	25,6
1995-03	63	20	31,7	104	19	18,3	167	53,0	30,5
2004-07	42	12	28,6	97	13	13,4	139	39,7	18,6
Totalt	218	77	35,3	407	65	16,0	625	220	101

Standardisert rate (i %)

35,3

16,1

Tabell 4: Standardiserte rater - korrigert for ulik sammensetning av gruppene.

Den direkte standardiseringen viser at antall år med praksis er en faktor som har liten betydning for den observerte forskjellen mellom eksperiment- og kontrollgruppen, jf. Tabell 5.

	Observert IB-rate	Standardisert IB-rate	Observert bruddrate	Standardisert bruddrate
Eksperimentgruppen	35,3	35,3	64,7	64,7
Kontrollgruppen	16	16,1	84	83,9

Tabell 5: Observerte og standardiserte rater for brudd og ikke brudd i eksperiment- og kontrollgruppen.

Ved hjelp av Mantel-Haenszel χ -kvadrat test undersøkes om forskjellen mellom de justerte prevalensratene er signifikant.

Denne testen gjøres med utgangspunkt i togangerto-tabeller hvor det settes inn resultater for de fem strataene, som eksperiment- og kontrollgruppen er delt inn i, jf. Tabell 6.

Stratum	E-gruppe	K-gruppe	Totalt
Ikke brudd	a	b	e
Brudd	c	d	f
Totalt	g	h	n

Tabell 6: Mal for stratifiserte togangerto-tabeller.

Variablene som inngår i Mantel-Haenszel χ -kvadrat test, er:

- Den observerte verdi, a .
- Den forventede verdi av a , $E_a=eg/n$
- Variansen av a , $V_a=efgh/[n^2(n-1)]$

Formelen for beregning av χ -kvadrat verdien er:

$$\chi^2_{MH} = \frac{(|\sum a - \sum E_a| - 0,5)^2}{\sum V_a}, \text{ d.f.} = 1$$

Resultatet er en p-verdi < 0.01 . Det betyr at selv når det korrigeres for den konfunderende faktoren, at legene i eksperimentgruppen i gjennomsnitt har vært autorisert lengre enn legene i kontrollgruppen, er det en signifikant forskjell mellom gruppene.

5.2.2 Forskjell i forskrivningsprofil mellom legene i eksperiment- og kontrollgruppen

Videre er det grunn til å undersøke om legene i de to gruppene har ulik forskrivningsprofil med hensyn på antihistaminer. Hvis det er slik at eksperimentgruppen generelt forskriver mer antihistaminer enn kontrollgruppen, kan det bety at forskjellen i etterlevelse av refusjonsvilkårene egentlig skyldes ulik grad av befatning med de aktuelle legemidlene. Det

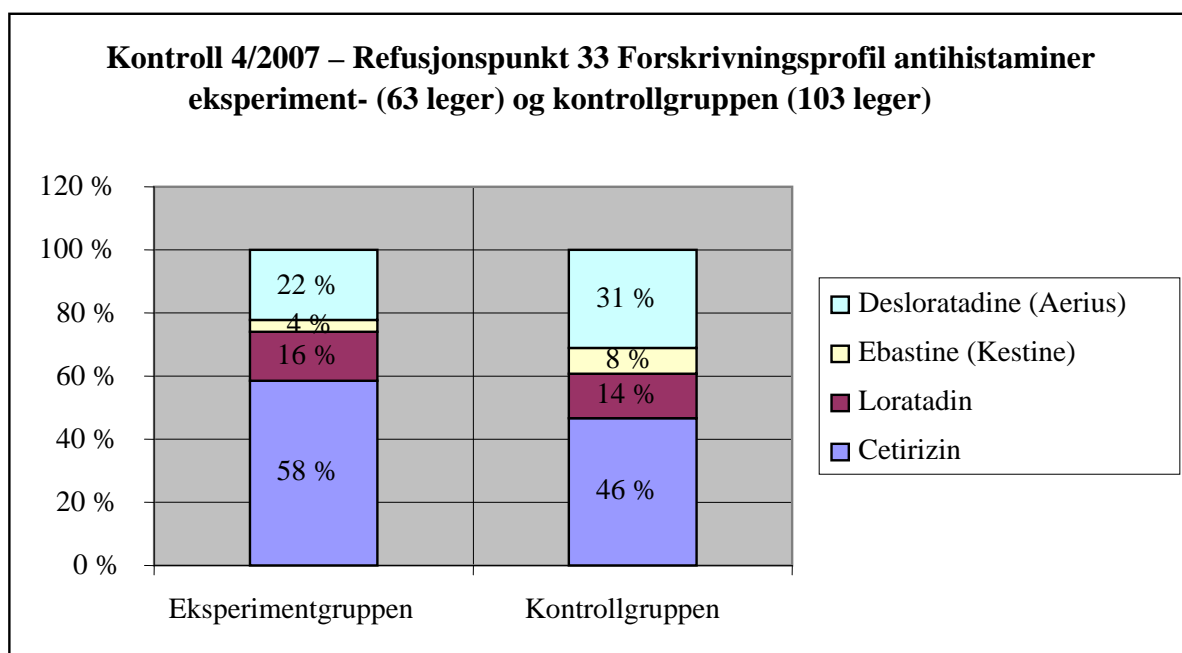
Kontroll 4/2007

antas da at en sterkere befatning med antihistaminer også kan bety mer erfaring med refusjonsvilkårene. Dette forholdet representerer derfor en potensiell konfunderende faktor.

For å undersøke forholdet, ble det sett på antallet ekspedisjoner av de aktuelle antihistaminene i apotek, på bakgrunn av rekvisisjoner fra leger i de to gruppene. Dette ble gjort ved hjelp av APOK. Forskrivningsprofilen i region vest ble undersøkt. De samme utplukkskriteriene som tidligere (se avsnitt 3.2) ble benyttet, med unntak for kulepunkt fire (vi søkte på alle ekspedisjoner av både foretrukne og ikke foretrukne antihistaminer til systemisk bruk) og kulepunkt syv (se avsnitt 3.2). Fokus var på de kontrollerte legene og de foretrukne antihistaminene. Øvrige antihistaminer utgjør til sammenlikning en ubetydelig del av den totale mengden antihistaminer forskrevet på punkt 33.

Gjennomsnittet for antall ekspedisjoner i eksperimentgruppen var 35,3 (standardavvik 23,9), mens tilsvarende tall for kontrollgruppen var 31,9 (standardavvik 23,0) ($p > 0,4$). Det finnes altså ikke signifikant forskjell mellom gruppene. Den observerte forskjellen er uansett liten. Det er derfor usikkert i hvilken grad forskjell i forskrivningsprofil representerer en konfunderende faktor.

Samtidig ble det ønsket å undersøke om gruppene skilte seg med hensyn på hvilke antihistaminer de forskriver. Ettersom eksperimentgruppen tilsynelatende etterlever refusjonsvilkårene i større grad ved forskrivning av Aerius og Kestine, burde det forventes at disse legene også forskriver mer foretrukket legemiddel. Tallene fra region vest bekrefter denne antakelsen. Figur 9 nedenfor viser at for eksperimentgruppens del er 74 % av ekspedisjonene av de aktuelle antihistaminene på punkt 33 foretrukket legemiddel, mot 60 % for kontrollgruppens del. Forskjellen er signifikant ($p < 0,0001$).



Figur 9: Forskrivningsprofil for utvalgte antihistaminer eksperiment- og kontrollgruppen – region vest. Totalt antall ekspedisjoner er lik 2226 for eksperimentgruppen, mot 3285 i kontrollgruppen.

5.2.3 Andre forskjeller mellom eksperiment- og kontrollgruppen

For øvrig viser resultatene at gruppene er svært like med hensyn på hva slags dokumentasjon som er sendt inn, og hvordan fordelingen av brudd er på de ulike kontrollpunktene. Gruppene bruker også i stor grad samme begrunnelse for valg av ikke foretrukket legemiddel. Ingenting av dette tyder derfor på at gruppene er svært ulike i andre henseender enn om de har vært kontrollert tidligere eller ikke.

5.2.4 Blinding

Det skyldes å gjøre oppmerksom på at en svakhet ved effektmålingen er at ingen blinding er foretatt. Farmasøytene som har trukket konklusjoner i sakene, har hatt tilgang til opplysninger om hvilke leger som tilhører henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppen. Det samme har farmasøyten med ansvar for å kvalitetssikre resultatene. Videre har også region vest, som har tolket og analysert resultatene, hatt full oversikt over hvilke leger som tilhører hvilke grupper. Dette er derfor mulige kilder til bias, det vil si feil som kan trekke resultatene i en bestemt retning.

5.2.5 Andre feilkilder

Legene i kontrollen er, som tidligere nevnt, hentet fra seks ulike regioner. Regionene er ulike i blant annet størrelse og innslag av vikarierende leger. Utvalget er ikke desto mindre innhentet uavhengig av den enkelte regions særegenheter. Dette er også standard kontrollmetodikk for blåreseptkontroll. Utvalget reflekterer derfor ikke den enkelte regions «tyngde» i universet av forskrivninger som oppfylte utplukkskriteriene. Det er usikkert om dette har betydning for resultatene.

Ellers er det slik at legene i eksperimentgruppen, har vært kontrollert på punkt 33e tidligere. De kan også ha vært kontrollert på andre refusjonspunkter, men det varierer både om og hvor mange kontroller legene har vært utsatt for. Det er derfor relevant å spørre om resultatene lar seg reproducere med eksperimentgruppeleger hvor tidligere kontroll på andre refusjonspunkt enn 33e er et utplukkskriterium. Videre er det interessant å vite om det er forskjell på legene i eksperimentgruppen ut fra om de har vært kontrollert én, to eller flere ganger tidligere. Det har ikke vært prioritert å gjøre ei slik kartlegging i denne kontrollen.

6 INNSPILL OG KOMMENTARER

Hvis foretrukne legemidler ikke gir tilfredsstillende resultat for pasienten, fremgår det av regelverket at disse likevel skal være forsøkt i minst to uker hver for seg, før annet antihistamin dekkes på blå resept. Det viser seg at legene oppfatter dette kravet delvis som uklart, og delvis som urimelig i mange tilfeller. I tillegg er det vanskelig å håndtere dette kravet i kontrollene. I denne kontrollen ble det akseptert at legen byttet til Aerius eller Kestine hvis det var dokumentert at årsaken skyldtes manglende effekt av foretrukne legemidler, selv om det ikke eksplisitt framgikk at hvert legemiddel var forsøkt i minst fjorten dager.

Videre ser vi at en rekke leger begrunnet valget av Aerius med legemiddelets antiinflammatoriske egenskaper. Legene mente at denne egenskapen gjorde Aerius til et bedre valg, i tilfeller hvor nesetetthet var et uttalt symptom. Det følger av refusjonsvilkårene at det ikke er tilstrekkelig dokumentert forskjell i effekt mot nesetetthet mellom Aerius og de foretrukne antihistaminene, til at dette skulle få betydning for utformingen av vilkårene. Legene fikk også tilbakemelding om dette.