
Farmakoepi-Nyt

Juli

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi's nyhedsbrev

2004

No. 21

MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Meddelelser fra bestyrelsen..... 2

Temamødet om NSAID og COX-2-hæmmere;
baggrund for og formål med mødet den 18.
maj 2004..... 3

Abstracts fra temamødet..... 4

ORIENTERING

Indstilling til ændring af tilskudsstatus for se-
lektive COX-2-hæmmere 10

AUTOREFERATER

Ingebjørg Buajordets doktordisputats den 26.
marts 2004 11

Merete Willemoes Niensens ph.d.-afhandling
den 23. april 2004 12

MØDER OG KURSER

Danmark og udlandet..... 13

Sæt kryds i kalenderen:

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi
afholder

Årsmøde

Torsdag den 18. november 2004

1. Temasession om børn og medicin
2. Temasession om risikobegrebet
3. Frie foredrag

Nærmere oplysninger følger senere

Deadline for abstracts er 1. september 2004

Sekretariat: Klinisk Farmakologi

Syddansk Universitet, Winsløwparken 19, 3. sal, 5000 Odense C
Tlf.: 6550 3788. Fax: 6591 6089. Giro: 091-2425. www.farmakoepi.dk

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi

Farmakoepidemiologi er en relativt ny gren af epidemiologien. Som navnet antyder, drejer det sig om anvendelse af epidemiologiske principper på lægemiddelrelaterede problemstillinger. Deskriptive undersøgelser af lægemiddelforbrug, kvalitative undersøgelser af holdninger til brug af medicin, farmakoøkonomiske vurderinger, og analytiske epidemiologiske studier af lægemiddelvirkninger omfattes alle af farmakoepidemiologi og illustrerer dens bredde.

Formålet med Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi er at fremme udviklingen af denne disciplin i Danmark. Selskabet er åbent for alle, som interesserer sig for farmakoepidemiologi inden for sundhedssektoren, de akademiske institutioner og industrien.

Selskabet afholder mindst ét årligt videnskabeligt møde, udgiver desuden et nyhedsbrev og samarbejder med tilsvarende udenlandske og internationale organisationer.

Vedtægter og indmeldelsesblanket kan rekvireres ved henvendelse til selskabets sekretariat; adresse ses på forsiden af Nyhedsbrevet. Årskontingentet er 250 kr.

Bestyrelsen består efter generalforsamlingen i november 2003 af projektmedarbejder, ph.d. (pharm.) *Pia Knudsen*, Pharmakon (formand); Director Central Pharmacovigilance, cand.med. *Jens Peter Balling*, Nycomed Pharma, Roskilde (kasserer); praktiserende læge, ph.d. *John Larsen* (sekretær); overlæge, dr.med. *Jesper Hallas*, Medicinsk afd. C, Odense Universitetshospital og konst. overlæge, ph.d. *Bente Nørgård*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital. Selskabets revisor er afdelingschef, cand.oecon. *Kjeld Christensen*, AstraZeneca og revisorsuppleant er cand.med., ph.d. *Jens Søndergaard*, Almen Medicin, Syddansk Universitet – Odense.

Redaktion: *John Larsen*

Materiale, som ønskes optaget i nyhedsbrevet bedes sendt til adressen på forsiden, eller via mail til hhomeberg@health.sdu.dk

Oplysninger om adresseændringer, indmeldelser og lignende sker til selskabets sekretær, læge John Larsen, Almen Medicin - SDU, tlf. 6550 3739/3788, e-mail: jlarsen@health.sdu.dk

Farmakoepi-Nyt

Vi vil her benytte lejligheden til at efterlyse indlæg fra medlemmerne. Vi vil for eksempel gerne besvare faglige spørgsmål og formidle kontakter mellem medlemmer med nært beslægtede interesser. Kritik og forslag modtages også gerne.

Pia Knudsen



MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Sæt kryds i kalenderen:

**Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi
afholder**

10. årsmøde

Torsdag den 18. november 2004

Programmet vil blandt andet indeholde:

1. Temasession om børn og medicin
2. Temasession om risikobegrebet
3. Frie foredrag

Vi vil opfordre alle – medlemmer som ikke-medlemmer – til at komme med indlæg. Tilmelding af disse foregår ved at indsende et abstract senest 1. september 2004 til selskabets formand Pia Knudsen på majgren@tiscali.dk Spørgsmål til arrangementet rettes ligeledes til Pia Knudsen.

Det endelige program med angivelse af tid og sted for afholdelse vil blive meddelt senere.

Temamøde om NSAID og COX-2-hæmmere

Den 18. maj 2004 afholdt selskabet på Danmarks Farmaceutiske Universitet et temamøde med titlen

NSAID og COX-2 hæmmere – gennembrud eller hvad?

Baggrunden for temamødet var dén diskussion, der gennem nogen tid har fundet sted vedrørende de nyere præparaters virknings- og bivirkningsprofil set i relation til den samfundsborne økonomiske byrde som disse præparater har medført. De væsentligste og mest alvorlige bivirkninger ved længerevarende anvendelse af NSAID er gastrointestinale. COX-2-hæmmerne har rejst forventninger om en NSAID-behandling med færre gastrointestinale bivirkninger. Hvorvidt dette er opfyldt, diskuteres stadig, ligesom der er rejst spørgsmål ved, om COX-2-hæmmerne kan have uheldige kardiovaskulære bivirkninger. Formålet med temamødet var at give en oversigt over forbruget sat i forhold til vor aktuelle viden om effekter og bivirkninger for disse lægemidler.

Temamødet var velbesøgt med knap 40 deltagere. I fravær af selskabets formand, Pia Knudsen, bød bestyrelsesmedlem Jesper Hallas velkommen, hvorefter emnet blev belyst fra forskellige vinkler med efterfølgende diskussion.

På de følgende sider præsenteres 5 abstracts fra temamødets indlæg. Et manglende abstract fra Søren Påske Johnsen, Århus Universitetshospital er erstattet af et kortfattet referat.



NSAID og COX-2-hæmmere; bruges det rationelt?

Jesper Hallas, overlæge, dr.med., Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, Odense

Baggrund:

COX-2-hæmmerne har en veldokumenteret lavere tilbøjelighed til at fremkalde mavesårskomplikationer end konventionelle NSAID men er væsentlig dyrere. En cost-effectiv anvendelse forudsætter derfor, at de udskrives til højrisikopatienter. Der foreligger i øvrigt kun få analyser af forbrugsmønstret for NSAID.

Materiale og metoder:

Analysen er baseret på et udtræk fra Odense Universitets Pharmacoepidemiologiske Database 2003 vedrørende samtlige brugere af NSAID eller COX-2-hæmmere sammen med deres co-medicinering. Materialet blev analyseret ud fra tidligere udviklede skabeloner for individ-baseret forbrugsstatistik, herunder, terapeutisk intensitet, prævalens, incidens, Lorenz-diagrammer og ventetidsfordelinger. Derudover blev det i analysen vurderet, om COX-2-hæmmere i rimeligt omfang gives til patienter der er i høj risiko for ulcuskomplikationer eller har dokumenteret fordel af COX-2-hæmmere frem for konventionelle NSAID.

Resultater:

Det samlede forbrug var 40,5 DDD/1000/dag, fordelt på 72569 forskellige brugere (15,4% af befolkningen). 57% af brugerne var kvinder, og gennemsnitalder var 51,5 år.

De tre mest solgte NSAID var ibuprofen, rofecoxib og celecoxib i den rækkefølge. Ved Lorenz-kurver blev der påvist en udpræget skæv fordeling af forbruget. Ventetidsanalyserne viste et mønster med overvejende kortvarige behandlinger og recidivtilbøjelighed, mest udtalt for konventionelle NSAIDs. 60% af forbruget af COX-2-hæmmere kunne henføres til personer som enten var unge, brugte lavdosis acetylsalicylsyre eller protonpump hæmmere.

Konklusioner:

Forbruget er karakteriseret ved valg af præparater med lav risiko for ulcuskomplikationer. Kun en mindre del af forbruget gives i fast dosering til kroniske tilstande. Hovedparten af COX-2-hæmmerne gives til patienter hvor gevinsten ved at give disse frem for konventionelle NSAID er tvivlsom.

COX-2-hæmmere

Nina H. Bjarnason, Klinisk Farmakologisk Afd., Rigshospitalet

Celecoxib (Celebra) og rofecoxib (Vioxx) er såkaldte COX-2-hæmmere, som forårsager selektiv hæmning af enzymet cyklooxygenase 2, hvilket angives at medføre hæmning af prostaglandinsyntesen primært i inflammert væv. De traditionelle uspecifikke NSAIDs hæmmer udover cyklooxygenase 2 også cyklooxygenase 1, som findes i ventrikelslimhinden og i trombocytter.

Ækvivalente doser af uspecifikke NSAIDs og COX-2-hæmmere har sammenlignelig analgetisk effekt. Således er der efter sufficient dosisjustering ingen analgetisk fordel i at anvende den ene behandling frem for den anden.

VIGOR- og CLASS-studierne evaluerede høje doseringer af COX-2-hæmmere med høje doseringer af udvalgte, uspecifikke NSAIDs for at belyse sikkerhedsforholdene mht. ulcuskomplikationer, dvs. blødning, perforation og obstruktion.

VIGOR-studiet sammenlignede rofecoxib 50 mg x 1 med naproxen 500 mg x 2 hos 8.076 forsøgspersoner i et år. Forsøgspersonerne havde reumatoid artrit og var enten > 40 år og i samtidig peroral kortikosteroid-behandling eller over 50 år. Behov for ASA, fx pga. kendt hjerte-karsygdom var et eksklusionskriterium. Man fandt i rofecoxibgruppen en signifikant lavere risiko for ulcuskomplikationer med NNT på ca. 200. I en posthoc subgruppe analyse blandt patienter uden samtidig oral kortikosteroidbehandling var der ingen signifikant forskel i risiko for ulcuskomplikationer mellem grupperne (hvilket støtter klausuleringen for enkelttilskud). Omkring 70% af patienterne gennemførte studiet.

CLASS-studiet omfattede 8.059 forsøgspersoner og bestod af 2 substudier: celecoxib 400 mg x 2 versus ibuprofen 800 mg x 3 og celecoxib 400 mg x 2 versus diklofenak 75 mg x 2. Forsøgspersonerne i CLASS havde enten osteoartrose eller reumatoid artrit, og brug af ASA var tilladt (forekom hos ca. 20%). Populationen i CLASS var således mere heterogen end VIGOR-populationen. I analysen af resultaterne har der været rejst mistanke om datamanipulation, dels fordi de 2 studier (og dermed ibuprofen- og diklofenakgrupperne) blev slået sammen, og dels fordi publikationen omhandlede et kombineret endepunktsmål (ulcuskomplikationer plus symptomatiske ulcera) efter 6 måneder, hvorimod der ikke var signifikant forskel m.h.t. det primære protokoldefinerede endepunkt (ulcuskomplikationer efter 12 måneder). Extrapolation af data fra CLASS kompliceres endvidere af, at kun 15% af forsøgsdeltagerne fuldførte studiets planlagte 12 måneder. Ibuprofen 800 mg x 3 var valgt som komparator i det ene studie, men dette regime vurderes som en høj og risikabel dosering, som i Danmark kun er godkendt til kortere tids anvendelse (4-6 uger). Ser man alene på det andet studie i CLASS, celecoxib versus diklofenak, var der ingen signifikante forskelle i risikoen for ulcuskomplikationer og symptomatiske mavesår, hverken efter 6 måneder eller i hele follow-up perioden (12 måneder), uanset om patienterne fik lavdosis ASA eller ikke.

Observationelle data fra Canada sammenlignede forekomsten af indlæggelser for øvre gastrointestinal blødning hos personer behandlet med uspecifik NSAID (5.391), diklofenak + misoprostol (5.087), celecoxib (18.908) og rofecoxib (14.583) overfor en ubehandlet kontrolgruppe (100.000). Relativ til kontrolgruppen forekom indlæggelser for gastrointestinal blødning hyppigere med en faktor 4.0 (2.3-6.9) for uspecifik NSAID, 3.0 (1.7-5.6) for diklofenak + misoprostol og 1.9 (1.3-2.8) for rofecoxib. For celecoxib var der ingen forskel (1.0 (0.7-1.6)). Disse observationelle data antyder, at alvorlig øvre gastrointestinal blødning forekommer hyppigere hos NSAID behandlede end hos patienter i behandling med COX-2-hæmmere selv om de, der behandles med COX-2-hæmmere, har flere risikofaktorer for gastrointestinal blødning end de, der behandles med uspecifik NSAID. I alt var der 187 indlæggelser, hvilket

viser, at der trods alt var tale om relativt sjældne hændelser. Andre epidemiologiske studier har vist en lavere risiko ved ibuprofen end and NSAIDs. Observationelle data er imidlertid altid behæftet med en vis usikkerhed.

I et randomiseret 6-måneders studie af celecoxib 400 mg versus 150 mg diklofenak + 20 mg omeprazol i 287 *Helicobacter*-negative patienter, som tidligere havde haft gastrointestinal blødning under NSAID behandling fandt man ingen forskel imellem de 2 regimer mht risikoen for recidiv-blødning, som var ca. 5% i begge grupper.

VIGOR-studiet beskrev en signifikant højere risiko for alvorlige kardiovaskulære komplikationer (specielt AMI) under behandling med rofecoxib 50 mg sammenlignet med naproxen 1000 mg. Dette var den primære forklaring på, at der var en signifikant højere risiko for alvorlige hændelser i rofecoxibgruppen sammenlignet med naproxen, dog uden signifikant forskel i mortaliteten.

Som mulig baggrund har det været nævnt, at patienter med behov for ASA måske alligevel var blevet inkluderet, og at naproxen, ligesom ASA, hæmmer trombocytfunktionen. Det har også været nævnt, at rofecoxib muligvis hæmmer karvæggens prostacyklinsyntese i højere grad end naproxen. Forklaringen til den signifikante forskel i alvorlige kardiovaskulære hændelser mellem de 2 grupper kan således være at naproxen reducerer risikoen, at rofecoxib øger risikoen eller en kombination af begge faktorer.

I et senere retrospektivt observationsstudie på en kohorte af 180.000 NSAID-brugere fandt man ingen kardioprotektiv effekt af naproxen eller af andre NSAID. Gennemgang af samme database viste en ganske let øgning i risikoen for kardiovaskulære hændelser under behandling med rofecoxib 50 mg, hvorimod rofecoxib 25 mg behandling ikke fandtes associeret med øget kardiovaskulær risiko.

MSD foretog en meta-analyse af sammenhængen mellem rofecoxib behandling og kardiovaskulær risiko i egne 23 studier med mere end 28.000 forsøgspartagere. Resultaterne viste, at der samlet var signifikant forskel på rofecoxib og naproxen (primært drevet af data fra *VIGOR*), men ikke på rofecoxib og placebo eller på rofecoxib og andre uspecifikke NSAIDs (diclofenak, ibuprofen og nabumeton). Disse data kunne antyde, at det er naproxen, som sænker risikoen for kardiovaskulær sygdom og ikke rofecoxib, som øger den. Desværre var størsteparten af de rofecoxib-behandlede eksponeret for doser under 50 mg, som jo netop var den dosis, der var mistanke til. Endvidere var studievarigheden hyppigst på 6 måneder eller kortere, hvilket ikke belyser evt. problemer med langtidsbehandling. Det er derfor alligevel vanskeligt at frigøre sig fra mistanken om en negativ kardiovaskulær virkning af langtidsbehandling med rofecoxib i høj dosering.

M.h.t. celecoxib er der ikke beskrevet kardiovaskulære bivirkninger, men grundlaget for dataopsamling i *CLASS* skønnes dog også mindre robust end i *VIGOR*.

En generel anvendelse af COX-2-hæmmere til brede grupper af højrisikopatienter synes altså ikke helt velbegrunderet. Der kan derimod være individuelle patientforløb, hvor COX-2-hæmmere kan anvendes rationelt.

NSAID og COX-2-hæmmere – den gastrointestinale vinkel

Jane Møller Hansen, Med. afd. M, gastroenterologisk sektion, Amtssygehuset i Glostrup

Behandling med NSAID er forbundet med en øget risiko for udvikling af ulcus og ulcus-komplikationer (blødning og perforation). Prævalensen af ulcus under NSAID-behandling er op til 30% og risikoen for ulcuskomplikation er øget med OR 4-7. Da ulcuskomplikationer er relativt sjældne forekommende er risikoen for den enkelte patient ikke stor, men på baggrund af det meget udbredte forbrug af NSAID er forekomsten af NSAID-relaterede ulcuskomplikationer ret betydeligt. En række risikofaktorer for udvikling af NSAID-relateret ulcuskomplikation er identificeret (høj alder, mænd, dyspepsi, specielt dyspepsi relateret til NSAID-behandling, ulcusanamnese, tidligere ulcuskomplikation, rygning, hjertesygdom).

Randomiserede endoskopistudier har samstemmende vist at forekomsten af ulcus under behandling med COX-2-hæmmere er lavere end under NSAID-behandling (RR 0,29). Af to store randomiserede studier fandt det ene (VIGOR: 8076 pt.: rofexocib vs naproxen) at risikoen for ulcuskomplikation var signifikant lavere for COX-2-hæmmerbehandlede pt., medens det andet studie (CLASS: 8059 pt.: celecoxib vs ibuprofen eller diclofenac) ikke kunne påvise en sådan forskel ved 1 års opfølgningen. Observationelle studier har vist en lavere risiko for ulcuskomplikation for brugere af COX-2-hæmmere end for NSAID-brugere. Post hoc analyser tyder på at forekomsten af nedre gastrointestinale komplikationer (blødning, ulcera, stenoser) er lavere ved behandling med COX-2-hæmmere end ved behandling med NSAID.

COX-2 og NSAID – Den cardiovaskulære vinkel

Referat af Søren Paaske Johnsens indlæg

Baggrund. I VIGOR studiet var anvendelsen af rofecoxib associeret med en tre gange øget risiko for MI sammenlignet med naproxen (0,4% vs 0,1%) blandt patienter med reumatoid arthritis. Dette resultat kunne skyldes en øget risiko ved COX-2-hæmmeren, en beskyttende effekt af naproxen, interaktion med et ikke opfyldt behov for behandling med lavdosis ASA eller en interaktion med sygdommen.

Kliniske og/eller epidemiologiske studier der indikerer en øget risiko:

- Mukherjee et al (JAMA 2001;286:954-9) beskriver i en metaanalyse over studierne VIGOR og CLASS en højere incidens af MI end i kontrolgrupperne fra fire ASA primærpræventions undersøgelser.
- Ray et al (Lancet 2002;360:1071-3) beretter i et observationelt follow-up studie om øget risiko for MI eller hjertesygdom blandt brugere af højdosis rofecoxib (50 mg/dag) sammenlignet med ikke-brugere /RR=1,70; 95%CI: 0,98-2,95). Man fandt ikke øget risiko ved lavdosis rofecoxib eller andre NSAIDs.
- Solomon et al (Circulation 2004;109:2068-73) fandt for langtidsbrugere af rofecoxib en øget relativ risiko for MI sammenlignet med anvendelse af celecoxib og ingen anvendelse af NSAID. Doser på >25mg var associeret med højere risiko end doser <25mg. Risikoen var forhøjet i de første 90 dage af behandlingen, men ikke derefter.

Kliniske og/eller epidemiologiske studier, der ikke indikerer en øget risiko:

- Konstam et al (Circulation 2001;104:2280-88); Reicin et al (Am J Cardiol 2002;89:204-9) Metaanalyser af RCTs vedr. rofecoxib incl VIGOR. Højere risiko sammenlignet med naproxen, men ikke ved sammenligning med placebo eller andre NSAIDs.
- White et al (Am J Cardiol 2002;89:425-30) (reanalyse af CLASS. Ingen øget risiko ved anvendelse af rofecoxib).
- Mamdani et al (Arch Int Med 2003;163:481-6) Observationelt follow-up studie: ingen øget risiko ved anvendelse af selektive COX-2-hæmmere eller nogen anden NSAID.

Sammenfatning: Der eksisterer en mulig prothrombotisk risiko associeret med brugen af selektive COX-2-hæmmere, men en sådan risiko er sandsynligvis begrænset til udvalgte patientgrupper, f.eks. brugere af højdosis rofecoxib og patienter med et uopfyldt behov for lavdosis ASA.

Søren Johnsen redegjorde herefter for præliminære resultater af projektet *Selective COX-2 inhibitors and risk of acute myocardial infarction: a population-based case-control study*.

Materiale og metode. Designet er en populationsbaseret case-control studie. Materialet består af befolkningen i Nordjylland, Viborg og Århus amter (ca 1,4 mill. Indb.) gennem perioden 2000-2003. Cases (n=10.280): alle patienter udskrevet med AMI som 1. diagnose i det regionale patientregister. Kontroller (n=102.297): 10 køns- og aldersmatchede kontroller for hver case fundet ved "risk set sampling". Exposure data (recepter på COX-2-hæmmere og andre NSAIDs i området i studieperioden) fra den Nordjyske receptdatabase. Confounder data fra dels det regionale patientregister (tidligere udskrivningsdiagnoser vedr. karsygdomme og PCI/CABG) og dels receptdatabase (co-medicinering med insulin og orale antidiabetika, antihypertensiva, kolesterolsænkende midler, ASA og orale antikoagulantia). **Konklusion.** Præliminære resultater fra det relativt store populationsbaserede case-kontrol studie indikerer ingen overordnet øget kortsigtet risiko hos brugere af celecoxib, rofecoxib eller andre COX-2-hæmmere sammenlignet med brugere af naproxen eller andre non-ASA NSAIDs.

COX-2 og NSAID – cancervinklen

Søren Friis, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Non-steroidale antiinflammatoriske farmaka (NSAID) har formentlig en forebyggende effekt over for en række cancerformer. Der er evidens for, at aspirin og andre NSAID-præparater kan reducere antallet og størrelsen af kolorektal adenomer og forebygge udvikling af kolorektal cancer. Der er også stigende evidens for, at regelmæssig NSAID-brug påvirker risikoen for andre cancerformer i mave-tarm-kanalen, herunder øsofagus- og ventrikelcancer. Effekten på andre cancerformer, herunder brystcancer, er mere sparsomt belyst.

De biologiske mekanismer bag den anti-karcinogene effekt af NSAID er ikke kendt i detaljer, men der er eksperimentel evidens for, at effekten i det mindste delvist skyldes hæmning af COX-2-enzymet, som dannes i en lang række præmaligne og maligne læsioner. Effekten er gældende for både konventionelle NSAID-præparater og de nyere COX-2-selektive inhibitorer.

NSAID har potentiale som både primær og sekundær profylakse hos udvalgte risikogrupper og som adjuverende behandling hos patienter med manifesteret cancersygdom. Alligevel er det for tidligt at anbefale rutinemæssig brug, idet der foreligger en række uafklarede spørgsmål omkring bivirkninger, kontraindikationer, og effekt af forskellige typer af NSAID. Ydermere hersker der tvivl om, hvilken dosis af NSAID og behandlingsvarighed, der er nødvendig for at opnå en cancerforebyggende og terapeutisk effekt.

En øget forståelse af den potentielle cancerforebyggende effekt af NSAID udgør et vigtigt forskningsområde, som gør en mulig effektiv cancerprofylakse for udvalgte risikogrupper realistisk inden for en overskuelig tid. Specielt bliver det vigtigt at veje gavnlige effekter op mod bivirkninger af NSAID-behandling.

På mødet gives en oversigt over den eksisterende viden på området og perspektiver for den fremtidige forskningsindsats.

ORIENTERING

Indstilling til ændring af tilskudsstatus for selektive COX-2-hæmmere

Den 28. maj 2004 indstillede Medicintilskuds-nævnet til Lægemiddelstyrelsen, at man fjerner COX-2-hæmmerne fra listen over tilskudsbe-rettigede lægemidler. Indstillingen er frem-kommet på baggrund af CPMP's (det Europæi-ske Lægemiddelagentur, EMEA's faglige råd-givningsprogram for lægemidler) seneste vur-dering af de selektive COX-2-hæmmere.

Det fremgår af CPMP's vurdering af COX-2-hæmmerne, at **virningen** ved kroniske led-sygdomme er større end placebos og **svarer til virningen** af klassiske NSAIDs i sammenlig-nende kliniske undersøgelser med ækvipotent dosering og samme behandlingsvarighed.

Hvad angår lægemidternes **sikkerhed**, er der generelt **ikke** blevet påvist **væsentlige, vedva-rende fordele** med hensyn til alvorlige bivirk-ninger fra mavetarmkanalen af COX-2-hæmmerne sammenlignet med konventionelle NSAIDs.

I vurderingen af **sikkerheden af kombinationen af COX-2-hæmmere og acetylsalicylsyre (ASA)** konkluderer CPMP, at det er uvist, om den gastrointestinale toksicitetsprofil af COX-2-hæmmere anvendt sammen med ASA er rin-gere end af konventionelle NSAIDs anvendt sammen med ASA, men intet tyder på, at den skulle være bedre. Hertil kommer, at COX-2-hæmmere kan anses at have lidt større kardio-vaskulær risiko end konventionelle NSAIDs. Endelig var **hyppigheden af hudreaktioner**, specielt udslæt, **betydeligt højere** ved behan-dling med COX-2-hæmmere sammenlignet med NSAIDs.

Tidligere havde Nævnet indstillet, at COX-2-hæmmerne blev flyttet fra gruppen af tilskuds-berettigede lægemidler til gruppen af lægemid-ler med generelt klausuleret tilskud. Det klausulerede tilskud skulle omfatte patienter med osteoarthrose eller rheumatoid arthritis, som havde behov for kronisk smertebehandling, og med tidligere erkendt ulcus. Enkelttilskud til COX-2-hæmmere skulle endvidere kunne be-villiges til patienter med osteoarthrose eller rheumatoid arthritis, som havde behov for kro-nisk smertebehandling, og som var i særlig ri-siko for udvikling af mavesår på billigere NSAID-præparater. Dette omfattede tillige pa-

tienter i behandling med anden medicin, der kunne øge risikoen for ulcus (f.eks. systemiske glukokortikoider).

På baggrund af CPMP's faglige vurdering og udmelding fandt Medicintilskudsnævnet imid-ler tid ikke længere, at de selektive COX-2-hæmmere opfyldte klausuleringsteksten, og dette så meget mere sammenholdt med Euro-pa-Kommissionens beslutning om særlige ad-varsler og forsigtighedsregler vedrørende bru-gen af COX-2-hæmmere herunder specielt, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at ud-vikle gastrointestinale komplikationer i forbin-delse med NSAIDs: ældre patienter, som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig eller patienter, der tidligere har haft gastroin-testinal sygdom som f.eks. ulcera og gastroin-testinal blødning.

Nævnet fandt således, at prisen for COX-2-hæmmerne ikke står i et rimeligt forhold til de-res behandlingsmæssige værdi, som er det overordnede kriterium for generelt sygesik-ringstilskud – vurderet på såvel effekt som bi-virkninger sammenlignet med konventionelle NSAID præparater på baggrund af dels den vi-den, der i dag findes om de selektive COX-2-hæmmere, dels kortlægningen af det voldsomt store forbrug af disse. Hvis der er en ganske særlig grund til at en patient med osteoarthrose eller rheumatoid arthrit med behov for kronisk smertebehandling (og som ikke er i behandling med ASA) ikke kan behandles med et billigere NSAID præparat, kan lægen søge enkelttilskud til en selektiv COX-2-hæmmer.

John Larsen

AUTOREFERATER

Ingebjørg Buajordet
Doktorgradsavhandling
Disputas 26. mars 2004
ved
Universitetet i Oslo

“Investigation of adverse drug events in different patient populations”

Studiene er utført ved:

Klinisk kjemisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Medisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Akershus

Bakgrunn

Hos norske pasienter er få epidemiologiske studier av legemiddelbivirkninger gjennomført. I dette doktorarbeidet er forekomst av legemiddelbivirkninger studert i ulike pasientpopulasjoner hvor totalt 2 700 pasienter inngår. Den viktigste populasjon representerer et to års materiale hvor forekomst av legemiddelrelaterte dødsfall er studert i en indremedisinsk avdeling (1,2). Videre inngår det en systematisk kartlegging av bivirkninger hos barn innlagt i sykehus (3) og en studie over uønskede hendelser hos pasienter som har fått prehospital antidotbehandling (naloxone) etter opiat-overdoser (4). I avhandlingen inngår også en studie for å identifisere legemiddelrelaterte hendelser via en screeningmetode (5).

Metoder

Forekomst av legemiddelrelaterte dødsfall (FADEs), bivirkninger (ADEs) og uheldige hendelser (AEs) ble studert i prospektive observasjonsstudier der legemiddelrelaterte hendelser ble observert via intensivt overvåking, stimulert rapportering og ved gjennomlesing av pasientjournaler. Årsaksvurdering ved mistanke om legemiddelrelaterte dødsfall var basert på årsakskriterier beskrevet av Henrik Wulff og endelig bestemt ved diskusjon i en tverrfaglig konsensusgruppe. I de øvrige studiene ble kausalitetsvurdering gjort ved bruk av Naranjo's algoritme.

Metoden for å identifisere bivirkningshendelser var basert på screening av laboratoriesvar, der screeningkriterier var valg ut i den hensikt å identifisere hematologiske, hepatiske og renale bivirkninger.

Resultater

Forekomsten av legemiddelrelaterte dødsfall ble funnet å være 9,5 per 1000 innlagte pasienter. Legemiddelbruk ble vurdert å ha betydning for 18 % av dødsfallene; og ble funnet å være direkte årsak til dødsfall i 48 % av disse tilfellene og medvirkende i 52 %. Antiastmatika (26/133), kardiovaskulære (30/133) og antitrombotiske legemidler (31/133) var oftest involvert. I 50 % av tilfellene ble varierende grad av feilbehandling identifisert, særlig knyttet til feiltolkninger av akutte medisinske tilstander, som bidro til gal diagnose og valg av feil medikament. Overdosering ble funnet i 18 % av de legemiddelrelaterte dødsfallene, hvilket tyder på at alvorlige interaksjoner blir oversett og på at bruk av legemiddelanalyser er mangelfull. Resultatene tyder på at forekomst av legemiddelrelaterte dødsfall kan reduseres ved å ha større fokus på rett diagnose, rett legemiddel, rett dose og interaksjonsproblematikk.

Legemiddelbivirkninger ble funnet hos 28 % av barn innlagt i sykehus, 7 % hadde bivirkninger ved innleggelse, 18 % under innleggelsen og 9 % etter utskrivning. Bivirkninger ble hyppigst sett hos barn som fikk cytostatika (100 %), antiinfektiva (19 %) og antiastmatika (15 %). Vanligste bivirkninger var reaksjoner fra sentralnervesystemet, gastrointestinale reaksjoner og hudreaksjoner. Nitten prosent av reaksjonene var alvorlige. Sentralnervøse reaksjoner var hyppigere enn forventet.

Uønskede hendelser ble observert i 45 % av overdose-episodene (hovedsakelig forårsaket av heroin) som ble behandlet med naloxone administrert av paramedisinsk helsepersonell. De fleste hendelsene kunne relateres til reversering av opiat-effekten (65 %) og hypoksi (25 %) framkalt av alvorlig intoksikasjon, men kunne også skyldes effekt av andre stoffer inntatt samtidig med opiater. Hendelsene var overveiende lite alvorlige (99.7 %) og prehospital antidotadministrasjon synes å være en sikker og effektiv behandling av opiatoverdoser.

Studiene tyder på at uønskede legemiddelrelaterte hendelser er hyppig og at de til en viss grad kan skyldes uheldig bruk av legemidler. En del av disse kunne derfor vært unngått. I slikt forebyggende arbeid er det viktig å registrere alle uønskede hendelser slik at de kan gi grunnlag for lærdom og identifisering av uheldige rutiner. Det er derfor behov for metoder som systematisk kan identifisere legemiddelrelaterte uheldige hendelser. Vi prøv-

de en screeningmetode til dette formål. Metoden havde en lav positiv prediktiv verdi (0,17), men erfaring fra andre land viser at metoden kan effektiviseres ved modificering av screening kriterier og ved bruk av elektronisk pasientjournal, inklusive elektronisk forskrivning av legemidler.

Konklusjon:

Legemiddelrelaterte hendelser er hyppig i ulike pasientpopulasjoner og kan til dels være årsak til dødsfall. En del skyldes uheldig legemiddelbruk. Det bør forskes videre på metoder for systematisk identifisering av legemiddelrelaterte hendelser med tanke på å utvikle verktøy som kan redusere grad av uheldig legemiddelbruk og alvorlige bivirkninger.

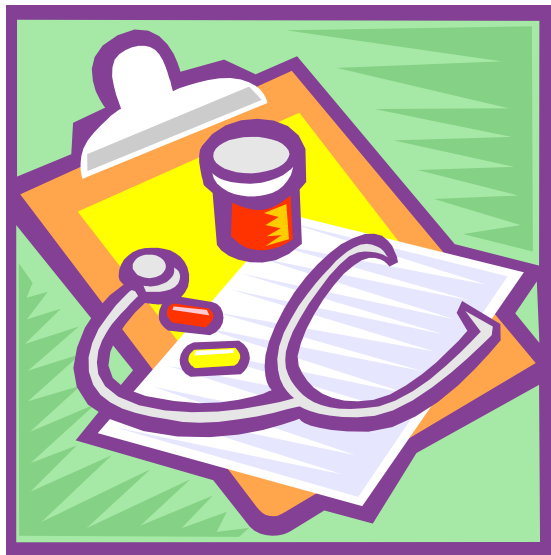
Ingebjørg Buajordet

ingebjorg.buajordet@legemiddelverket.no

Statens legemiddelverk

Sven Oftedalsvei 8

0950 Oslo



**Cand.pharm. Merete Willemoes Nielsen
forsvarede sin ph.d.-afhandling
den 23. april 2004**

”Studies on medicine use and socio-economic position at the population level”

Prosjektet blev udført ved Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet.

Formålet med dette projekt var at analysere forskellige typer af lægemiddelanvendelse i socio-økonomiske grupper. Fokus var på den voksne danske befolkning.

Problemstillingerne var:

- Hvordan er den selvrapporterede anvendelse af håndkøbslægemidler og receptpligtige lægemidler associeret med forskellige mål for socio-økonomisk position (SEP) i befolkningen?
- I hvilken grad er mønsteret for befolkningens anvendelse af forskellige terapeutiske lægemiddelgrupper i overensstemmelse med mønsteret for de relaterede sygdomme, på tværs af uddannelsesgrupper?
- I hvilken grad er mønsteret for befolkningens anvendelse af forskellige typer psykofarmaka i overensstemmelse med mønsteret for relaterede sygdomme, på tværs af uddannelsesgrupper?
- Hvordan er befolkningens selvrapporterede anvendelse af naturlægemidler associeret med tre mål for SEP?
- Hvordan er de socio-økonomiske karakteristika for patienter, der får udskrevet et nyt introduceret lægemiddel?

Data fra den danske Sundheds- og sygelighedsundersøgelse 2000 blev analyseret ved belysning af de første fire problemstillinger. I arbejdet med den anden problemstilling blev disse data suppleret med yderligere en datakilde, nemlig data fra en tværnsundersøgelse udført i Fyns Amt og koblet til Syddansk Universitets Farmakoepidemiologiske Database (OPED). Den sidste problemstilling blev undersøgt ved analyse af data fra The Second Dutch National Survey of General Practice.

Alle analyser blev udført ved hjælp af logistisk regression og indirekte standardisering. De omfattede adskillige mål for lægemiddelanvendelse samt flere mål for SEP.

Resultaterne opnået ved analyser på den voksne danske befolkning indikerede, at de dårligst stillede har adgang til lægemidler, deriblandt lægemidler uden tilskudsberettigelse, som for eksempel anxiolytika, hypnotika og naturlægemidler. For de fleste typer af lægemidler

gjaldt det, at de laveste socio-økonomiske grupper havde den højeste prævalens af anvendelse, hvilket var overens-stemmende med en højere prævalens af helbredsproblemer i disse grupper. Efter kontrol for helbredsproblemer, blev der alligevel fundet nogle sociale forskelle i lægemiddelanvendelse. Disse kan skyldes forskelle i sundheds- og sygdomsadfærd i socio-økonomiske grupper.

I Holland blev det fundet, at den selektive udskrivning af et nyligt introduceret lægemiddel ikke kunne relateres til forskelle i købekraft, men måske kunne skyldes, at nogle lægemidler har "høj status" i en begrænset periode efter lanceringen på markedet.

Afhandlingen kan rekvireres hos Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet, Universitetsparken 2, 2100 København Ø.

MØDER OG KURSER

Danmark:

Pharmacoepidemiology and outcomes in Health care (International PhD Course, aimed at PhD students in health care professions, and also for health care professionals and PhD students in the economic, political, social, and human sciences with an interest in the evaluation of health care inputs).

Tid: 15.-20. august 2004.

Sted: Kystgården, Nyborg.

Yderligere oplysninger:

<http://www.dfuni.dk/phd/courses/descriptions/courses20032004/Pharmacoepioutcomes.htm>

DRA-symposiet Optimizing Pharmacotherapy in Practice: The Research Foundation

Symposiet er arrangeret i samarbejde med Forskningscenter for Kvalitetssikret Lægemiddelanvendelse (FKL) og Danmarks Farmaceutiske Universitet (DFU).

Tid: 16. september 2004, kl. 13-17.

Sted: Danmarks Farmaceutiske Universitet, Benzon-auditoriet.

Symposiet er åbent for alle, og der er ingen tilmelding.

Kursus i Farmakoepidemiologi

Tid: 3. + 10. + 11. november 2004.

Sted: Lægemiddelindustriforeningen.

Undervisere: Speciallæge Morten Andersen, læge Søren Friis, overlæge Jesper Hallas og læge Jens Peter Balling.

Yderligere oplysninger: LIF hjemmeside: www.lifdk.dk eller Helle Møller: hm@lif.dk

Udlandet:

39th Graduate Summer Session in Epidemiology

Tid: 11.-30. juli 2004.

Sted: University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, USA.

Yderligere oplysninger:

<http://www.sph.umich.edu/epid/GSS>

13th International Social Pharmacy Workshop.

Social pharmacy – Exploring theoretical and cultural perspectives

Tid: 19.-23. juli 2004

Sted: Malta

Yderligere oplysninger: www.mcphpnet.org

The 20th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (the 2004 ISPE Annual Meeting)

Tid: 22.-25. august 2004.

Sted: Bordeaux Convention Centre, Bordeaux, France.

Yderligere oplysninger:

<http://www.pharmacoepi.org/>

EuroDURG generalforsamling

Tid: 23. august 2004 kl. 18.00-19.00.

Sted: I tilslutning til ICPE, Bordeaux. Generalforsamlingen vil foregå i lok. F1 og F2 i Bordeaux Conference Centre.

Yderligere oplysninger:

Dagsorden kan fås ved henvendelse til DSFE's sekretær, John Larsen:

jlarsen@health.sdu.dk

IEA European Congress of epidemiology

Tid: 8.-11. september, 2004.

Sted: Porto, Portugal

Yderligere oplysninger:

<http://www.euroepi2004.org>

ESCP 33rd European Symposium of clinical Pharmacy. Risk Management in Pharmacotherapy

Tid: 20.-23. oktober 2004.

Sted: Prag.

Nordic School of Public Health, Sweden. Pharmacoepidemiology

Tid: 22. november – 3. december 2004.

Sted: Göteborg, Sverige.

Yderligere oplysninger:

http://www.nhv.se/index_e.html
