
Farmakoepi-Nyt

August

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi's nyhedsbrev

2005

No. 24

Sæt kryds i kalenderen:

MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme 2

AUTOREFERAT

Cand.med. Palle Mark Christensens ph.d.:
Pharmacoeconomic aspects of osteoporosis:
Communication of treatment effects and economic evaluation of interventions 3

MILJØ

the Uppsala Monitoring Centre 4

ORIENTERING

Interessante artikler 5

MØDER OG KURSER

Danmark og udlandet 5

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi

afholder

Årsmøde

Torsdag den 17. november 2005 i Århus

**Tema: Metoder til påvirkning af
medicinordination**

Se annoncen bagest i nyhedsbrevet

Deadline for abstracts er 5. september 2005

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 2004 af overlæge, ph.d. *Bente Nørgård*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital (formand); Director Central Pharmacovigilance, cand.med. *Jens Peter Balling*, Nycomed Pharma, Roskilde (kasserer); praktiserende læge, ph.d. *John Larsen*, Almen Medicin, Syddansk Universitet – Odense (sekretær); professor, overlæge, dr.med. *Jesper Hallas*, Syddansk Universitet – Odense og OUH; og adjunkt, ph.d. *Merete W. Nielsen*, Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet. 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.

Bente Nørgård



MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme

Kære medlem.

COX-2 inhibitorer, traditionelle NSAIDs og hjertet

Der er ikke meget der tyder på en hurtig afklaring af COX-2 inhibitorer og de traditionelle NSAIDs rolle når det drejer sig om risikoen for kardiovaskulære hændelser, og bekymringen går på om en kardiotoxisk virkning er en klasseeffekt, som kan tillægges alle COX-2 inhibitorer – eller nonaspirin NSAIDs i det hele taget.

I en leder i British Medical Journal (BMJ) i juni 2005 (vol. 330), blev der givet en samlet vurdering af udvalgte studier omhandlende den kardiovaskulære risiko ved anvendelse af

COX-2 inhibitorer og traditionelle NSAIDs, og forslag til hvordan der kan tilvejebringes yderligere evidens på dette område.

Som bekendt blev rofecoxib i september 2004 trukket tilbage fra markedet, efter at Vioxx (APPROVe) studiet viste en øget risiko for kardiovaskulære hændelser hos kolorektal adenom-patienter randomiseret til Vioxx, sammenlignet med placebo. Flere bekymrende data fra placebo-kontrollerede trials er senere kommet til: i) anvendelse af valdecoxib efter koronar bypass-operation fandtes associeret til en øget incidens af kardiovaskulære hændelser, ii) i APC-studiet (the adenoma prevention with celecoxib trial) fandt man en øget risiko for kardiovaskulære hændelser efter brug af celecoxib – som er kendt for at være mindre COX-2 selektiv end rofecoxib og valdecoxib, og iii) man har fundet en beskedent øget risiko for myokardieinfarkt efter brug af lumiracoxib.

I det omtalte nummer af BMJ blev der publiceret to observationelle studier. I det ene studie (kohorte-studie) fandt man blandt patienter med hjerteinsufficiens en lavere mortalitet hos patienter, der blev behandlet med celecoxib sammenlignet med rofecoxib eller traditionelle NSAIDs. I det andet studie (nested case-control-studie) fandt man næsten den samme risiko for myokardieinfarkt blandt brugere af celecoxib, rofecoxib, ibuprofen og naproxen, men en højere risiko hos brugere af diclofenac. Disse observationelle studiers resultater bør imidlertid tages med forbehold, idet estimererne kan være biased af 'confounding by indication', og fordi man i begge studier havde meget begrænsede muligheder for konfounderjustering. Der vil ofte være metodologiske problemer/begrænsninger i observationelle studier, og det blev sagt meget ligefremt i forbindelse med en diskussion om utilsigtede hændelser ved anvendelse af calciumantagonister for hypertension, at "observational studies simply cannot test definitely whether there are small to moderate risks or benefits of a class of drugs when the factors associated with prescription of a particular drug are difficult to control and perhaps even uncontrollable" (Buring JE et al. JAMA 1995;274: 654-5).

Med baggrund i ovenstående efterlyser man i BMJ-lederen, at alle data om alvorlige, utilsigtede hændelser fra kliniske, kontrollerede trials gøres tilgængelige for uafhængige forskere, således at der kan udføres analyser i et tidsmæssigt perspektiv. Dette belært af sagen omkring rofecoxib, hvor kumulativ metaanalyse af trials viste, at en øget risiko for myokardieinfarkt var til stede allerede fra år 2000.

Lignende analyser efterspørges nu for de andre COX-2 inhibitorer. FDA (the US Food and Drug Administration) og andre tilsvarende licensgivende myndigheder spiller en central rolle i opbevaring af værdifulde oplysninger, idet myndighederne bedømmer kliniske, kontrollerede studier før eventuel markedsføring. Desværre er der angiveligt flere eksempler på, at værdifulde informationer er blevet udeladt af FDA – det drejer sig om manglende inklusion af alle relevante trials i visse rapporter og eksempler på, at visse patientkarakteristika og beskrivelser af utilsigtede hændelser ikke har været "gennemsigtige", slet ikke til stede, eller "gjort konfidentielle".

Det er ikke sikkert, at metaanalyser, efter adgang til alle data over utilsigtede hændelser, vil kunne give en løsning på problemet, men det vil formentlig hjælpe i beslutningen omkring nødvendigheden af yderligere klinisk kontrollerede studier.

*Bente Nørgård
formand*

Klummen er forfattet af formanden, men repræsenterer ikke nødvendigvis den øvrige del af bestyrelsen.

AUTOREFERAT

Pharmacoeconomic aspects of osteoporosis: Communication of treatment effects and economic evaluation of interventions.

Osteoporose er en tilstand med øget risiko for frakturer med deraf følgende nedsat livskvalitet og evt. nedsat levetid. Flere lægemidler kan reducere risikoen for frakturer. Beslutning om brug af disse lægemidler afhænger af, på hvilket niveau beslutningen skal tages.

På det kliniske niveau mellem lægen og patienten vil lægen forsøge at informere patienten om den kvantitative effekt af disse lægemidler. Effekten kan udtrykkes forskelligt, f.eks. som absolut risikoreduktion, relativ risikoreduktion og numbers needed to treat (NNT). Alternativet til disse risikoreduktionsmål er udskydelse af den uønskede hændelse, f.eks. et hoftebrud. Udskydelse beregnes ved at se på forskellen mellem frakturfrie leveår i kontrolgruppen og i interventionsgruppen.

I nærværende afhandling blev en udskydelse af hoftebrud beregnet ved hjælp af Markov-simulering af 10.000 danske kvinder i forskellige aldersgrupper (50-90-årige) og ved forskellige behandlingsvarigheder (1-10 år). Kvinderne havde omtrent syv gange øget risiko for hoftebrud sammenlignet med baggrundsbeholdningen. Det blev antaget, at behandling ville indebære en relativ risikoreduktion på 50%. Den gennemsnitlige udskydelse blev beregnet til 12 dage ved behandling af en 50-årig i et år og 23, 55, 90 og 74 dage, hvis behandlingen blev iværksat i en alder af henholdsvis 60, 70, 80 eller 90 år. Ved en behandlingsvarighed på 10 år var effekten henholdsvis 146, 260, 369, 373 og 167 dage.

For at teste, om udskydelse af hoftebrud kunne forstås af lægfolk, adspurgtes et repræsentativt udsnit på 1000 danskere. De adspurgte blev oplyst om osteoporose og muligheden for behandling med et lægemiddel, som reducerede risikoen for brud. Effekten af lægemidlet blev herefter ved lodtrækning enten angivet som udskydelse af hoftebrud (1 måned, 6 måneder, 1 år eller 4 år) eller som numbers needed to treat (NNT) (NNT=10, 50, 100 eller 400). Slutteligt blev de spurgt, om de ville tage lægemidlet. Undersøgelsen viste, at blandt lægfolk informeret om NNT-værdi på henholdsvis 10, 50, 100 eller 400 var andelen der ønskede denne behandling henholdsvis 65%, 61%, 63% og 57%. Med en stigende værdi af NNT var der ikke nogen statistisk sammenhæng med faldende andel der ønskede behandlingen ($\chi^2_{trend}=0.75$, $p=0.39$, $DF=1$). Omtrent 50% af de adspurgte anførte, at de havde problemer med at forstå betydningen af NNT. Når behandlingseffekten blev formidlet i form af udskydelse af hoftebrud på henholdsvis 1 måned, 6 måneder, 12 måneder, 1 år og 4 år, var andelen, der ønskede behandlingen, 25%, 40%, 39% og 57%. Med stigende varighed af udskydelse af hoftebruddet var der en statistisk sammenhæng med en større andel der ønskede behandlingen ($\chi^2_{trend}=20.09$, $p<0.001$, $DF=1$).

Samfundets ressourcer er begrænsede. Samfundet må derfor kritisk vurdere, om de begrænsede ressourcer skal bruges til forebyggelse af brud eller på andre sundhedsfremmende foranstaltninger. Sådanne vurderinger kan understøttes af cost-effectiveness analyser (CEA) og cost-utility analyser (CUA), hvor omkostninger sættes i forhold til effekten ved en given intervention.

En del af denne afhandling er en CUA, hvor det blev fundet, at omkostningerne ved at behandle 71-årige danske kvinder med en fordob-

ling af risikoen for brud i forhold til baggrundsbeholdningen med alendronat i 3 år var ca. 125.000 kr. per vundet kvalitetsjusteret leveår og 374.000 kr. per vundet leveår sammenlignet med ingen behandling. Behandling med alendronat blev omkostningsbesparende 1) hvis behandlingen blev udvidet til 5 år, 2) hvis risikoen for brud var fire-doblet i forhold til baggrundsrisikoen, 3) hvis effekten af behandlingen fortsatte i 3 år efter at behandlingen var ophørt, 4) hvis en større andel havde svære mén efter et hoftebrud, 5) ved at behandlingen først blev påbegyndt i en alder af 77 år.

På baggrund af de oven for nævnte empiriske studier konkluderes:

- Udskydelse af brud er et alternativ til risikoreduktion til at udtrykke effekten af osteoporose-interventioner. Udskydelse af brud varierer betydeligt afhængig af varigheden af behandlingen, alder ved start af behandlingen, baggrundsrisikoen for brud og risikoreduktionen af interventionen.
- Lægfolk er sensitive over for effekten af interventionen, når den gives som udskydelse af brud, men ikke når den gives som NNT.
- Behandlingen med alendronate til ældre danske kvinder med en øget risiko for brud er sammenlignelig med andre etablerede behandlinger vurderet ud fra omkostnings-effektiviteten.

Palle Mark Christensen

(erhvervede ph.d.-graden 31. marts 2005)

MILJØ

the Uppsala Monitoring Centre

I kølvandet på thalidomid-sagen opstod ønsket om at udvikle et system til at samle information om alvorlige bivirkninger af lægemidler hos nationale sundhedsmyndigheder. The WHO Programme for International Drug Monitoring blev stiftet i 1968. En international database blev etableret i Geneve i 1971 og flyttede til Uppsala i 1978. *the Uppsala Monitoring Centre (UMC)* er ansvarlig for de tekniske aspekter ved det internationale samarbejde

mellem medlemslandene af the WHO Programme for International Drug Monitoring.

Systemets primære opgaver er at samle og evaluere informationen fra sundhedsmyndigheder omkring bivirkninger, specielt alvorlige og uventede bivirkninger. Formålet er at detektere potentielle farer ved lægemidler og distribuere denne information.

Der var sidste år 75 medlemslande i samarbejdet, og Danmark har været medlem helt fra begyndelsen i 1968. Landene rapporterer løbende deres nationale bivirkningsrapport til bivirkningsdatabasen kaldet Vigibase. I indrapporteringerne indgår lægemidler, biologiske produkter (inkl. blodprodukter og vacciner), naturlægemidler og traditionel medicin.

I begyndelsen af 2004 indeholdt Vigibase over 3 millioner bivirkningsrapporter, og der rapporteres årligt mere end 250.000 bivirkninger til databasen fra medlemslandene. Rapporterne består af seks dele:

- En administrativ del, herunder land, dato for den oprindelige rapport
- Information om patienten, herunder, køn, alder, udfaldet af reaktionen, indlæggelse
- Information om lægemidlet, herunder navn, behandlingsperiode, indikation
- Information om reaktionen, herunder benævnelse, dato
- Information om hvem der rapporterede hændelsen (sundhedspersonale, andre)
- Link mellem lægemiddelstoffet og reaktionen, varighed, vurdering af kausalitet

Indberetningerne anvendes til at generere såkaldte signaler. WHO definerer et signal som et hidtil ukendt og udokumenteret, muligt kausalt forhold mellem en bivirkning og et lægemiddel. Der kræves normalt flere rapporter for at generere et signal.

En automatiseret procedure identificerer kombinationer af lægemiddelstof og bivirkninger der adskiller sig statistisk fra hele baggrundsmaterialet i den enorme database. Et internationalt panel af eksperter modtager kvartalsvis lister med de fremkomne associationer og gennemgår dem. Interessante associationer udvælges og eksperterne modtager herefter relevante case-reports herom. På baggrund af disse bestemmes det, hvorvidt den fremkomne association er et såkaldt signal.

UMC offentliggør jævnligt signaler, blandt andet i publikationen SIGNAL, der sendes til medlemslandene. Herefter kan de rele-

vante myndigheder vurdere, hvordan de ønsker at agere på baggrund af de rapporterede signaler.

Efter thalidomid-sagen har der heldigvis ikke været bivirkningssager af sammenligneligt omfang og alvor. Men på trods af advarsler og rådgivning er der alligevel ikke fundet store ændringer i raten af sygdom og død forårsaget af komplikationer i forbindelse med lægemiddelbehandling.

Man kan læse mere om UMC på deres hjemmeside, www.who-umc.org.

Artiklen er baseret på publikationen "Viewpoint, part 2", som er tilgængelig på http://www.who-umc.org/pdfs/Viewpoint_2_lowres.pdf.

Merete W. Nielsen

ORIENTERING

Interessante artikler

High Rates of Adverse Drug Events in a Highly Computerized Hospital

Jonathan R. Nebeker; Jennifer M. Hoffman; Charlene R. Weir; Charles L. Bennett; John F. Hurdle

Arch Intern Med 2005;165 1111-1116

<http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/165/10/1111?etoc>

MØDER OG KURSER

Danmark:

PhD Course:

Journal Club in Pharmacotherapy and Pharmacoepidemiology

The course objectives are to train participants in critical reading of scientific articles with fo-

cus on pharmacotherapy and pharmacoepidemiology.

Course directors: Professor Ebba Holme Hansen, Professor Helmer Ring-Larsen and Associate Professor Janne Rømsing, The Danish University of Pharmaceutical Sciences

Place: The Danish University of Pharmaceutical Sciences

Duration: The course is conducted in three-hour afternoon sessions on the following days: In 2005: 14 November, 12 December. In 2006: 9 January, 6 February, 6 March, 3 April, 8 May, 12 June

Application deadline: 1 September 2005

Course fee: DKK 5,400, of which operating costs amount to: DKK 1,100 (lunch excluded). Participation is free for PhD students from most Danish universities.

PhD Course:

Critical Literature Scrutiny and Article Writing in Pharmacotherapy and Pharmacoepidemiology

The course objectives are to equip participants with tools and skills to critically read and assess scientific papers in the field of pharmacotherapy and pharmacoepidemiology. The course will also train participants in drafting a scientific article in this field.

Course directors: Professor Ebba Holme Hansen, Professor Helmer Ring-Larsen and Associate Professor Janne Rømsing, The Danish University of Pharmaceutical Sciences

Place: The Danish University of Pharmaceutical Sciences

Duration: 24-28 October 2005

Application deadline: 1 September 2005

Course fee: DKK 10,900, of which operating costs amount to: DKK 1,400. Participation is free for PhD students from most Danish universities.

Masterkurser på Danmarks Farmaceutiske Universitet – Efteråret 2005

- Sundhedsfaglig dokumentation, 8-11/8 + 26/9 (26/9 på SDU)
- QA, QC, GXP for Pharmaceutical Production, 3-7/10
- Formulation and Quality Aspects of Drug Dosage Forms, 24-28/10
- Pharmacology, 7-11/11

- Fra idé til projekt – kvalitetssikret lægemiddel-anvendelse, 14-18/11
- Clinical Pharmacology – Phase I-III, 21-25/11

Yderligere oplysninger

<http://www.dfuni.dk/enkeltkurser/> og ved henvendelse til masteradministrationen på master@dfuni.dk

Danish Clinical Intervention Research Academy Courses (DIRAC-kurser)

Tid: Afvikles løbende hele året.

Nærmere oplysninger: www.diracforsk.dk

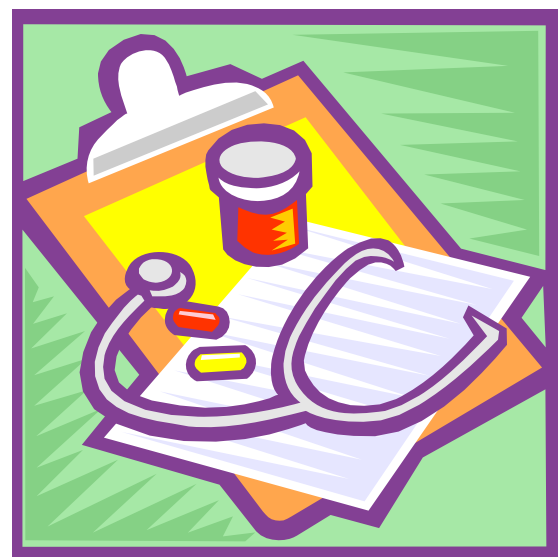
Udlandet:

ISPE Conference

Tid: 21.-24. august 2005.

Sted: Nashville, Tennessee.

Nærmere oplysninger: www.pharmacoepi.org





Dansk Selskab for FarmakoEpidemiologi

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 holder Årsmøde 2005

Torsdag den 17. november 2005, kl. 10:00-16:00
Auditoriehuset, bygning 250, auditorium 3, Universitetsparken, 8000 Århus C

Tema:

Metoder til påvirkning af medicinordination

Program:

1. Keynote lecture om patientsikkerhed
2. Diverse temaforedrag
3. Generalforsamling
4. Frie foredrag

Der er endnu plads til enkelte frie foredrag.
Medlemmerne - og andre - opfordres til at indsende abstract (inden 5/9-05) til
formand for DSFE, Bente Nørgaard, e-mail bn@dce.au.dk.

Endeligt program udsendes senere.

www.farmakoepi.dk
