

Rationel FARMAKOTERAPI

Nyt blad: Rationel Farmakoterapi

Rationel Farmakoterapi er et nyt månedsblad fra Institut for Rationel Farmakoterapi, der 1. oktober 1999 blev oprettet under Lægemedelstyrelsen. Baggrunden er et ønske om endnu bedre lægemiddelbehandling. Det er derfor besluttet at bruge ca. 0,08% af de ca. 6 milliarder årligt anvendte kroner til offentligt lægemiddeltilskud til at informere lægerne om rationel farmakoterapi. Beslutningen skal ses på baggrund af en kombination af fortsat voksende lægemiddeludgifter og introduktion af mange nye midler, hvor det er vigtigt tidligt at få disse korrekt placeret i det terapeutiske hierarki og således målrette behandlingen til de patienter, der får mest gavn af præparaterne.

Bag Institut for Rationel Farmakoterapi står en styregruppe, der skal følge og vejlede Instituttet i dets arbejde. Styregruppen består af repræsentanter for Lægeforeningen, Apotekerforeningen, Amtsrådsforeningen, Københavns og Frederiksberg Kommuner, Sygesikringens Forhandlingsudvalg, Sundhedsstyrelsen, Forbrugerrådet, Sundhedsministeriet, Lægemedelstyrelsen og Lægemedelindustriforeningen. Dette sidste rokker dog ikke ved informationens uafhængighed af producentinteresser, idet disse i lighed med andre ikke får mulighed for at påvirke bladets detaljerede oplysninger, der først og fremmest skal bygge på randomiserede undersøgelser. Mange nye lægemidler repræsenterer et stort terapeutisk fremskridt, mens

mange andre er overflødige lige-gyldigheder. De europæiske registreringsregler er ikke udformet således, at de i alle tilfælde kan skelne mellem disse yderpunkter. Der er derfor behov for et aktuelt informationsblad, der på neutral og konkret måde sætter skel mellem det brugbare og lige-gyldige. De nye midler skal kun anvendes, hvis de i bred forstand er udgiften værd. Både patienter og det offentlige skal have maksimalt udbytte af lægemiddeludgifterne. Medicinindustrien har erklæret sig som tilhænger af rationel farmakoterapi, og informationen skal videreføres i denne ånd.

Lægemedelområdet har stor politisk og befolkningsmæssig betydning. Dette er ikke så mærkeligt. Det drejer sig om 10 milliarder kroner årligt samt et stort eksportoverskud, og alle mennesker kommer før eller senere i berøring med lægemidler. Det kommende år bliver ingen opmærksomhedsskabende undtagelse. Der er introduceret et nyt tilskudssystem, og der planlægges tilskudslicitation over synonyme midler. Rationel Farmakoterapi vil oplyse afbalanceret om disse forhold og forsyne alle danske læger med opdateret, konkret og klinisk værdifuld lægemiddelinformation.

Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

MARTS 2000

Nyt blad: Rationel

Farmakoterapi 1

Rofecoxib – et nyt NSAID 2

Acetylcystein 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemedelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.dkma.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.

Rofecoxib – et nyt NSAID

Rofecoxib er en selektiv cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor markedsført med indikationen: Symptomlindring hos patienter med osteoartrose. Den anbefalede dosis er 12,5 mg, men øgning til 25 mg kan være nødvendig. Aktuelt findes ingen kontrollerede undersøgelser af præparatets virkning ved andre reumatologiske sygdomme, og rofecoxib bør i øjeblikket ikke anvendes på andre indikationer.

Farmakokinetik

Absorptionen er næsten fuldstændig og påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Det meste af den absorberede mængde omdannes i leveren til inaktive metabolitter. Halveringstiden er ca. 17 timer. Nedsat hepatisk omsætning ses hos personer > 65 år samt hos patienter med selv lettere leverinsufficiens.

Kliniske undersøgelser med rofecoxib's farmakodynamik

Osteoarthrose

Rofecoxib's analgetiske virkning er undersøgt i flere dobbeltblinde randomiserede undersøgelser, hvoraf desværre kun en enkelt er publiceret. De resterende informationer findes som abstracts samt i de danske og amerikanske produktresumeer. Virkningen er undersøgt på ca. 3.900 patienter med osteoartrose i knæ eller hofte og sammenlignet med effekten af konventionelle NSAID over 6 uger til 12 måneder. 12,5 eller 25 mg rofecoxib udviser samme analgetiske effekt som henholdsvis ibuprofen 800 mg×3, diclofenac 50 mg×3 eller nabumeton 1.500 mg dgl.

Akutte smertetilstande

Efter tandekstraktion udviser rofecoxib 50 mg samme analgetiske effekt som ibuprofen 400 mg, men

har en signifikant længere virkningsvarighed. Ved primær dysmenoré har 50 mg rofecoxib efterfulgt af 25 mg dgl. samme analgetiske effekt som naproxen 550 mg×2.

Antipyretisk effekt

Rofecoxib 25 mg har samme antipyretiske virkning som ibuprofen 400 mg i op til 6 timer.

Kliniske undersøgelser af rofecoxib's bivirkninger

Generelle bivirkninger

Frasat de gastrointestinale bivirkninger medfører behandling med rofecoxib bivirkninger af samme art og hyppighed som andre NSAID. Hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske undersøgelser er diaré, hovedpine, kvalme og øvre luftvejsinfektion optrædende med en frekvens på under 10%. Transaminasestigning (> 3 gange øvre normal grænse) ses hos ca. 1% af patienterne. Samme frekvenser ses hos patienter i behandling med konventionelle NSAID. Der er ikke rapporteret alvorlige allergiske reaktioner ved brugen af rofecoxib.

Gastrointestinale bivirkninger

En undersøgelse med 170 raske forsøgspersoner randomiseret til henholdsvis rofecoxib 250 mg (!) ×1, ibuprofen 800 mg×3 eller placebo i 7 dage viste ingen signifikant forskel i forekomsten af erosioner i ventrikel- og duodenalslimhinden mellem rofecoxib og placebo, men en signifikant højere forekomst ved behandling med ibuprofen.

Gastroskopi af 742 osteoartrose patienter efter 12 og 24 uger randomiseret til rofecoxib 25 eller 50 mg×1, ibuprofen 800 mg×3 eller placebo viste en forekomst af ulcera på placeboniveau ved behandling med rofecoxib, hvorimod

forekomsten var signifikant højere ved behandling med ibuprofen. Subgruppeanalyse viste, at alder > 65 år, tidligere perforation, ulcus eller blødning (PUB) samt gastroduodenal erosion ved inklusionen var en risikofaktor for udvikling af ulcus ved behandling med rofecoxib.

En kombineret analyse af 8 fase II/III studier af rofecoxib på osteoartrose patienter viste en signifikant lavere forekomst af dyspepsi de første 6 måneder af behandlingen med rofecoxib end ved konventionelle NSAID (23,5% versus 25,5%), men forskellen er næppe klinisk relevant. Den kumulative incidens af PUB var også signifikant lavere blandt rofecoxib behandlede end blandt NSAID behandlede (1,3% versus 1,8%), men desværre er incidensen ved placebo uoplyst. Risikoreduktionen betyder, at for hver 100 patienter, som behandles i et år med rofecoxib fremfor konventionelle NSAID, undgås et tilfælde af PUB.

COX-2 inhibition forsinket ophelelsen af gastroduodenale ulcera samt colitisforandringer hos dyr. COX-2 er også konstitutivt udtrykt i disse væv hos mennesket, hvorfor undersøgelser på relevante patienter er nødvendig for fuldstændigt at belyse rofecoxib bivirkningsprofil.

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

Ved behandling med rofecoxib gælder samme kontraindikationer og forsigtighedsregler som ved andre NSAID. Desuden er behandling af patienter med inflammatoriske tarmsygdomme kontraindiceret.

Graviditet, amning og børn

Rofecoxib har ingen teratogen virkning i laboratorietests. Præparatet

må ikke benyttes i 3. trimester samt af kvinder, som planlægger graviditet. Ved anvendelse i 1. og 2. trimester skal fordele klart opveje risici. Rofecoxib må ikke anvendes i ammeperioden eller til børn.

Interaktioner

Der foreligger ingen publicerede interaktionsstudier, hvorfor oplysningerne her er fra det danske og amerikanske produktresumé. Rofecoxib er fundet at være en svag induktor af tarmens CYP3A4 samt en mulig inhibitor af leverens CYP1A2. De kliniske konsekvenser af disse forhold er indtil videre ubelyste.

Den antihypertensive effekt af benazepril nedsættes af rofecoxib,

og interaktionen antages at gælde for andre ACE-inhibitorer, ligesom virkningen af diuretika og β -blokkere også forventes nedsat. Kombinationen af rofecoxib og ACE-inhibitorer forventes at øge risikoen for nyrefunktionsnedsættelse.

Patienter i behandling med metotrexat bør monitoreres for bivirkninger, og INR bør følges tæt hos patienter i warfarin behandling, når rofecoxib behandling indledes. Litium udskillelsen forventes nedsat. Rifampicin øger omsætningsgraden af rofecoxib, og her bør 25 mg overvejes som startdosis.

Der er ikke fundet interaktioner mellem rofecoxib og henholdsvis ketokonazol, cimetidin, antacida,

digoxin, prednison/prednisolon og p-piller.

Hvem bør behandles med rofecoxib?

Effekten af rofecoxib er kun undersøgt på patienter med osteoartrose, og behandling af andre patientgrupper må afvente nærmere dokumentation. NSAID er ikke førstevalgspræparater til artrosepatienter, overvejende på grund af deres bivirkningsprofil, men for rofecoxib er prisen også en væsentlig hindring (Tabel 1). Fraset en lavere frekvens af PUB samt endoskopisk påviselige erosioner synes anvendelse af rofecoxib at være forbundet med bivirkninger af samme type og hyppighed (inklusive dyspepsi) som andre NSAID. Rofecoxib bør ikke være rutine-NSAID, men kan overvejes til patienter, hvor konventionelle NSAID suppleres med ulcus profylakse. Prisen skal her sammenlignes med de billigste ækvieffektive behandlinger med andre NSAID kombineret med ulcus profylakse (Tabel 1).

Steffen Thirstrup

Institut for Rationel Farmakoterapi

Tabel 1. Prissammenligning mellem rofecoxib 12,5 mg dgl. og henholdsvis de to billigste ækvieffektive kombinationer af NSAID og ulcus profylakse samt Arthrotec.

Priser for perioden 21.-29.02.2000.

Præparat	Dosis	Pris pr. døgn
Rofecoxib Vioxx 12,5 mg; 98 stk	12,5 mg×1	12,83 kr.*
Diclofenac/misoprostol Arthrotec 50 mg/0,2 mg; 100 stk	50 mg/0,2 mg×2	8,71 kr.*
Ibuprofen Ibumetin 400 mg; 250 stk. Ibureumin 400 mg; 250 stk	400 mg×4	2,75 kr.*
Naproxen Bonyl 250 mg + 500 mg; 200 stk	750 mg×1	2,51 kr.*
Misoprostol Cytotec 0,2 mg; 112 stk	0,2 mg×3	11,41 kr.*
Omeprazol Losec 20 mg; 280 stk	20 mg×1	16,57 kr.*
Ibuprofen + misoprostol	400 mg×4 + 0,2 mg×3	14,16 kr.*
Ibuprofen + omeprazol	400 mg×4 + 20 mg×1	19,32 kr.*
Naproxen + misoprostol	750 mg×1 + 0,2 mg×3	13,92 kr.*
Naproxen + omeprazol	750 mg×1 + 20 mg×1	19,08 kr.*

* Generelt tilskudsberettiget.

REFERENCER

- Ehrich EW et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. J Rheumatol 1999; 26: 2438-47.
- Laine L et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology 1999; 117: 776-83.
- Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282: 1929-33.
- Lanza FL et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 761-7.

Fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til Institutet.

Acetylcystein

Acetylcystein blev markedsført i Danmark 1983. Praktisk afløste det bromhexin, der ikke virkede på noget som helst (udover mb. Sjögren). Selvom acetylcystein heller ikke er noget vidunderlægemiddel, solgtes der alligevel i 1998 for over 52 millioner kroner svarende til ca. 10 millioner definerede døgndoser, og Sygesikringen betalte 2,8 mio. kr. i tilskud.

Meget acetylcystein bliver formentlig brugt til behandling af akutte bronkitis-lignende gener. Her har man aldrig vist nogen virkning. Dette er derimod tilfældet ved mere kronisk anvendelse. I en nylig Cochrane-rapport findes, at brug af acetylcystein i 3-6 mdr. i gennemsnit reducerer hyppigheden af exacerbationer med ca. 20%. De fleste patienter i undersøgelse var i øvrigt karakteriseret ved en ret høj hyppighed af exacerbationer, nemlig over 5 per år, og deres lungefunktion var kun moderat nedsat (> 50% af det normale for FEV1). Bivirkningerne er negligable, dog kan ses gastrointestinale ubehag.

På grund af bl.a. en relativ ringe virkning har præparatet ikke generelt tilskud. Derimod kan man – som til alle andre midler uden generelt tilskud – søge Lægemiddelstyrelsen om enkelttilskud. En ordning, der bl.a. er indført for at tilgodese specielle behov hos udvalgte patienter, en biologisk nødvendighed i et ellers stramt tilskudssystem.

Kriterierne for enkelttilskud står i Medicinfortegnelsen. Almindeligvis opnås tilskud ved middelsvær til svær kronisk bronkit med patologisk sejt sekret. Det er en forudsætning, at behandling med acetylcystein har medført reduceret forekomst af exacerbationer, fx

over en 2-3-måneders periode før og efter brug af præparatet. Et yderligere krav har indtil nu været, at patienten skulle være ikke-ryger. Acetylcystein virker ikke anderledes hos rygere end hos ikke-rygere.

Dette krav, hvis begrundelse har været, at rygeophør virker bedre end acetylcystein, er blevet opfattet som forskelsbehandling, og det vil ikke blive krævet i fremtiden. Rygning kan være så vanedannende, at kravet for mange patienter kan være urealistisk. Selv om rygere så skubbes mindre i retning af rygeophør, kan de dog få et om end beskedent udbytte af behandlingen. I fremtiden kan man derfor for rygere på lige fod med for ikke-rygere opnå enkelttilskud til acetylcystein. Det er fortsat en forudsætning, at man ved behandlingsforsøg har vist en virkning i form af reduceret forekomst af akut opblussen af febril, kronisk bronkitis. Den ændrede praksis bør i øvrigt absolut ikke fratage hverken læger eller patienter incitamentet til at sætte alt ind på rygeophør, hvorfor det ved ansøgning om tilskud også forudsættes, at rygeophør er forsøgt, og at man, hvis dette har været uopnåeligt, har gjort patienten opmærksom på, at effekten af acetylcystein på sekretproblemerne er negligabel sammenlignet med rygeophør, og at der ikke kan forventes effekt på lungefunktionen. Rygeophør er uændret den eneste virkelig effektive behandling af patienter med rygerlunger.

Konklusion

Acetylcystein virker ekspektorende og kan ved kronisk anvendelse i beskedent omfang nedsætte antal exacerbationer hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (rygerlunger), fx fra 3 til ca. 2½

exacerbation om året. Acetylcystein har ikke generelt tilskud. Rygere kan nu på lige fod med ikke-rygere opnå enkelttilskud. Det er dog en forudsætning, at behandlingsforsøg over flere måneder har vist en mærkbar effekt i form af færre exacerbationer. I mange tilfælde vil behandlingen ikke være hverken omkostningerne eller besværet værd. Effekten af akut brug af acetylcystein på exacerbationer er ikke bevist og derfor meningsløs. Rygeophør er og bliver den mest effektive behandling af disse patienter.

Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

Karen Kolenda Lægemiddelstyrelsen,
Juridisk afdeling

Poole PJ & Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis. Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software