

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Glukosamin til osteoartrose: bordet fanger?

Af Henning Bliddal*, Robin Christensen*

Osteoartrose (OA) kan i princippet ramme alle synovialled i kroppen, men med ret forskellige sygdomsbilleder. Forløbet af OA varierer således fra led til led i fingre, tæer, knæ, hofte eller ryggenes led, og for den enkelte person veksler symptomerne ikke kun med fysiske forhold omkring belastninger, men også med en idiopatisk inflammatorisk præget aktivitet i sygdommen. Den inflammatoriske komponent kan være baggrund for anvendelsen af NSAID, men en del patienter med OA har ikke bedre effekt af NSAID end af paracetamol og bør slet ikke behandles med NSAID. Generelt vil bivirkningsprofilen ved disse medikamenter føre til ønske om at benytte andre veje til smertelindring.

Ikke-medikamentel behandling

I den sammenhæng må enhver lejlighed benyttes til at gøre opmærksom på, at langt de fleste personer med lettere gener fra OA bør søge at klare sig uden medicin. Der er f.eks. meget gunstige resultater af træning ved lettere OA i hofte eller knæ, og vægttab er absolut rekommanderet som førstevalg ved samtidig fedme og knæOA.

* Frederiksberg Hospital, Parker Institutet

Glukosamin

Glukosamin er et middel med meget få og ret harmløse bivirkninger, og specielt er bekymringen omkring mulig påvirkning ved diabetes manet i jorden. Midlet har vundet indpas som en form for ekstra behandling af OA, men evidensen udvikler sig med tiden. Det er således blevet tiltagende klart, at glukosamin *Chlorid* ikke har påviselig effekt sammenholdt med placebo, hvilket efterlader glukosamin *Sulfat* som den eneste relevante kemiske glukosaminforbindelse til behandling af OA. Afprøvningsresultaterne af dette produkt har imidlertid efterladt visse litteraturmæssige gråzoner, idet kun studier med glukosaminsulfat produceret af et bestemt firma, Rottapharm|Madaus, har kunnet påvise en effekt. Andre afprøvningsresultater, dvs. studier med glukosaminsulfat fra anden producent, har været negative. Diskussionen har bølget frem og tilbage omkring *bias* i forbindelse med firmasponsorering, men i en leder har Reginster, som er førsteforfatter til et af de store studier med positivt resultat, påpeget, at kun sådanne studier har en passende størrelse og kvalitet. Den foreløbige konklusion bliver derfor, at glukosamin kan have en vis effekt, såfremt det gives som *sulfat* og vel at mærke det sulfat, som er pro-

duceret af Rottapharm|Madaus. Det er den slags problemer, der har givet anledning til en artikel i PLoS Medicine: Why Most Published Research Findings Are False.

Problemerne omkring mulig publikationsbias kan ikke diskuteres i fuldt omfang her, men er velkendte inden for artroseforskning.

Det kan være uoverskueligt at finde frem til Rottapharm|Madaus' produktnavne, men den italienske direktør har over for forff. bekræftet, at deres produktformulering ikke findes på det danske marked. Det må således betragtes som evident, at alle glukosaminformuleringer i handelen i Danmark ikke har dokumenteret effekt, og der er holdepunkt for at stille sig spørgende omkring tilskud til de såkaldte generiske glukosaminprodukter, der er lanceret på det danske marked.

En anden afledt konklusion bliver, at det er tiltagende nødvendigt at gennemføre studier af f.eks. glukosamin, som ikke er industridrevne, et forhold der i øvrigt gør sig gældende for en hel del andre kostprodukter. Den nyeste internationale meta-analyse mener således, at man bør afstå fra offentlig støtte til produkter som glukosamin, chondroitin og kombinationer heraf.

År	Tilskud i millioner kroner
2006	60,1
2007	57,9
2008	55,6
2009	58,6
2010	50,1*

*Obs: 2010 er uden sidste kvartal.

Kun knæOA

Langt de fleste eksperimentelle erfaringer omkring OA stammer fra knæene, hvor man i behandlingsmæssig sammenhæng typisk tager udgangspunkt i reduktion af smerte – det er disse studier, der førte til generelle anbefalinger som den citerede af glukosaminsulfat. Det må derfor anføres, at der ikke er nogen form for evidens for anvendelse af glukosamin – uanset formulering – til OA andre steder; helt specifikt er der intet, der tyder på effekt på hofteOA. Forbindelsen mellem

OA og low-back pain har også ført til brug af glukosamin på denne indikation, hvilket ikke svarer til evidensen: glukosamin virker ikke på funktion eller smerter hos rygpatienter.

Konklusion

Hele området omkring glukosamin til OA venter på uvildige forskningsresultater til enten at understøtte eller rekommandere imod brugen af glukosamin. Med de overvejende negative data, som foreligger for produkterne på det danske marked – vil vi rekommandere imod brug af glukosamin. Det skal anføres, at der ikke er betydelige sikkerhedsproblemer ved brug af disse lægemidler, og godt tilfredse patienter kan uden fare fortsætte med at benytte glukosamin. Dog mener vi, at tilskudsordningen bør genovervejes – bordet behøver ikke at fange.

Det er ganske store beløb, der udbetales i tilskud til glukosamin. Det er sandsynligt, at disse beløb kan anvendes

på en mere konstruktiv måde til fremme af sundheden.

Resumé:

1. Glukosamin *Chlorid* er uden effekt
2. Glukosamin *Sulfat* har mulig effekt på knæOA, men kun hvis det er produceret af Rottapharm|Madaus; dette produkt er ikke på det danske marked
3. Et andet glukosamin *Sulfat*-præparat er ligeledes testet ved low-back pain uden fund af effekt
4. Rottapharm|Madaus' glukosaminpræparat har kun påviselig effekt ved knæOA. Der er påvist ikke-effekt ved hofteOA, og der er manglende dokumentation ved OA i andre led
5. Der savnes stadig uvildige, dvs. ikke firmasponsorerede, studier på glukosaminpræparater

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Irrationelt brug af stærke opioider

Af Hanne Lomholt Larsen*, Helle L. Johansen** og Dorte Glintborg*

Forbruget i primærsektoren af stærke opioider er de sidste ti år (2000-2009) steget med 19 %.

Størst stigning ses for oxycodon, buprenorfin og fentanyl, mens forbruget af morfin og ketobemidon er faldet.

Stigningen har været størst blandt de ældre brugere. Der er også sket en stigning i forbruget af de svage opioider, fx er forbruget af tramadol steget med 22 %.

Lægemedelstyrelsen udgav i juli 2010 rapporten »Brugen af og udgifter til stærke smertestillende midler er stigende«, og der er netop publiceret to nye analyser, der uddyber forbruget blandt de ældre samt beskriver

receptudskriverne, behandlingstid og forbruget blandt storforbrugere, særligt med fokus på oxycodon. I det følgende kommenteres nogle af de mest interessante tendenser.

Uhensigtsmæssigt forbrug af smertepastre til ældre

Forbruget af stærke opioider er øget med stigende alder, men i de sidste 10 år er der sket en betydelig stigning blandt personer over 70 år. Den stigning er særligt iøjnefaldende for de ældste, over 90 år, hvor forbruget næsten er fordoblet på 10 år (figur 1). Stigningen skyldes primært, at der er blevet flere brugere.

Forbruget af buprenorfinplastre er de sidste 5 år steget med mere end 100 % for personer over 85 år (figur 2).

De praktiserende læger stod for 75 % af alle ordinationer til nye fentanylbrugere og for 85 % af alle ordinationer til nye buprenorfinbrugere i 2009.

IRF mener:

- Der er ingen rationel begrundelse for den store stigning i forbrug af smertepastre hos de ældre. Der er en række muligheder for utilsigtede hændelser:
 - o ordination af forkert dosisinterval
 - o forkert styrke
 - o at man overser eller glemmer at fjerne det gamle smertepaster med risiko for overdosering).
- Der er næppe på 5 år blevet så mange flere ældre, der ikke er i stand til at indtage tabletter.

* IRF

** Lægemedelstyrelsen

Smertepلاstre bør forbeholdes de få, der absolut ikke kan indtage tabletter, og som har så stærke opioidkrævende smerter, at det kræver døgndækkende behandling med et stærkt opioid.

Stor stigning i forbrug af oxycodon

Forbruget af oxycodon er steget kraftigt i de sidste 10 år, og godt halvdelen af alle brugere af stærke opioider brugte i 2009 oxycodon mod kun 5 % i år 2000.

Oxycodon er det mest anvendte stærke opioid.

Skæv fordeling af forbruget

5 % af oxycodonbrugerne står for halvdelen af forbruget, og heriblandt er der en mindre gruppe, der køber svarende til 750 mg oxycodon dagligt. Knap halvdelen (46 %), havde i 2009 et lille forbrug, hvor de købte 1 eller 2 pakker og ofte kun en lille pakke i mindste dosering.

Ordinationsvaner

På landplan var det kun 8,4 % af brugerne, der tidligere havde indløst en recept på morfin inden skift til oxycodon.

Godt 1/3 af patienterne får den første oxycodonrecept på sygehuset. I stort set resten af tilfældene står den praktiserende læge for den første ordination, som dog kan være forudgået af en ordination på oxycodon under indlæggelse. Samlet set står de praktiserende læger for 98,5 % af alle oxycodonordinationerne.

IRF mener:

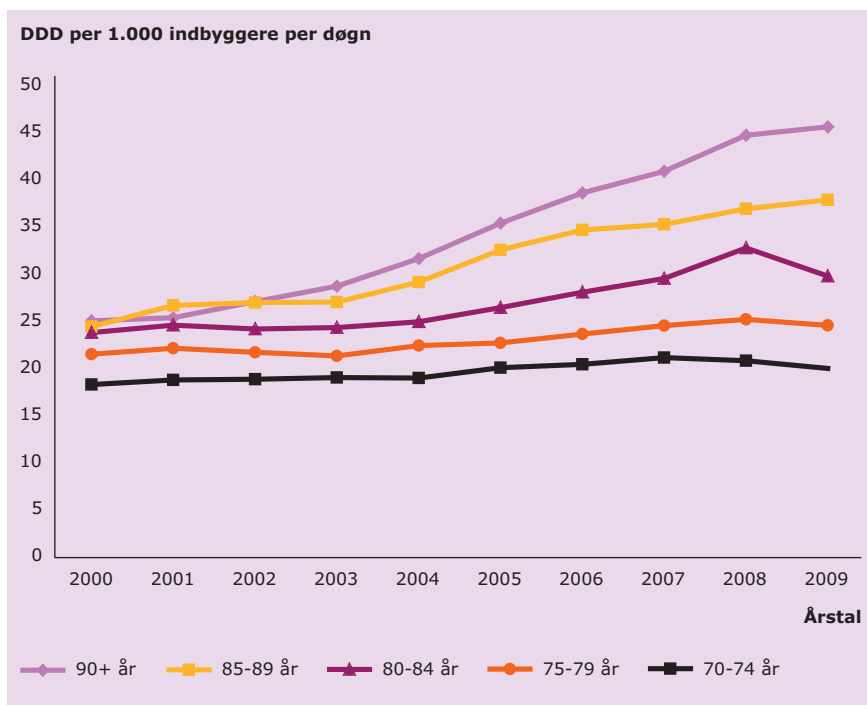
- Det er ikke rationelt, at mere end 90 % ikke har prøvet morfin, før de sættes i behandling med oxycodon.
- Morfintabletter bør være første valg til smerter, hvor man overvejer at anvende et stærkt opioid. Morfin er ligeværdigt med oxycodon mht. effekt og bivirkninger og er ca. 3 gange så billigt.
- Forbrugsmønstret er mere uhenigtsmæssigt sammenlignet med

de øvrige stærke opioider. Det er alarmerende specielt set i lyset af, at opioidafhængige formentlig foretrækker oxycodon frem for andre opioider.

I den forbindelse skal nævnes, at 120 mg OxyContin-tabletter blev markeds-

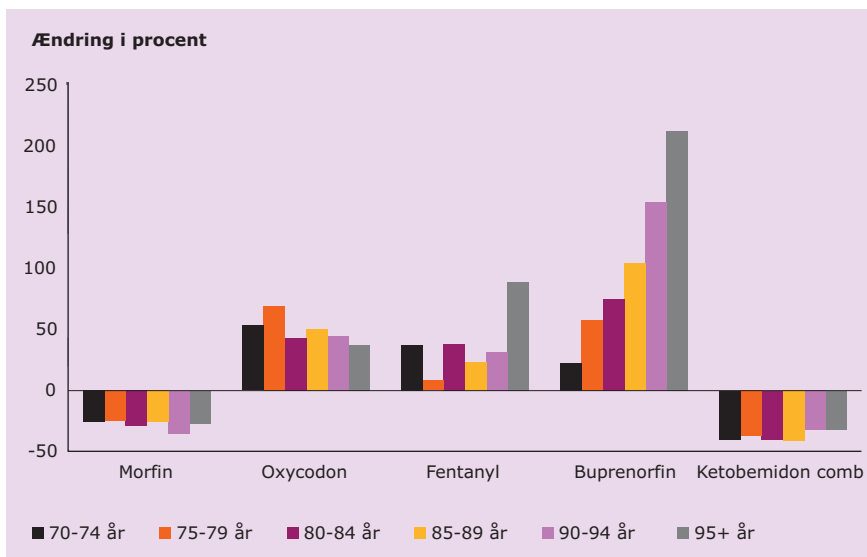
ført i DK i februar 2011. Det er specielt tankevækkende, da man i USA i 2001 valgte at tage styrken 160 mg af markedet pga. af det stigende misbrug af OxyContin. 80 mg er den største styrke tilgængelig i USA og var det indtil for nyligt også i DK.

Figur 1. Det samlede forbrug af stærke opioider fordelt på aldersgrupper, målt i DDD per 1.000 indbyggere per døgn, 2000-2009.



Kilde (1)

Figur 2. Den procentvise ændring af forbruget fra 2005 til 2009 i de respektive aldersgrupper, målt i DDD per 1.000 indbyggere per døgn.



Kilde (4)

Stort besparelspotentiale ved skift til morfin

Der er sket mere end en fordobling i udgifter til de stærke opioider fra år 2000 til 2009.

I 2009 var de samlede udgifter på 460 millioner kr. Heraf var sygesikringens udgifter 376,5 millioner kr.

Den store stigning i udgifter skyldes næsten udelukkende forbruget af oxycodon, buprenorfin og fentanyl. Hvis bare halvdelen af buprenorfin-, fentanyl- og oxycodonforbruget blev erstattet af morfin eller tramadol

skønnes det, at patienter og samfund tilsammen kunne spare omkring 150 millioner kroner om året.

IRF mener:

- Der er for tiden et ordinations- og forbrugsmønster af stærke opioider, som ikke synes rationelt, og som koster samfundet og patienterne dyrt.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

IRF – hvem betaler?

Af Institutchef, Steffen Thirstrup

I den offentlige debat stilles til tider spørgsmålstejn ved Lægemedelstyrelsens finansiering. Lægemedelstyrelsen er – som lægemiddelmyndigheder i de fleste andre vestlige lande – overvejende finansieret gennem gebyrer, og kun en mindre del af midlerne kommer fra finanslovsloven. Der er altså tale om brugerbetaling og afgift for de ydelser, Lægemedelstyrelsen leverer, i lighed med det man kender mange andre steder i samfundet, uden at det de pågældende steder anfægter sagsbehandlingens uafhængighed og habilitet.

Institut for Rationel Farmakoterapi er alene finansieret gennem en finanslovsbevilling på aktuelt små 10 mio kr. årligt. IRF modtager ingen gebyrer eller ekstra midler fra Lægemedelstyrelsen, men betaler »husleje« til dækning af diverse driftsudgifter inklusiv IT, lønadministration, rengøring osv. At IRF på denne lidt særegne måde er en del af Lægemedelstyrelsen, er en politisk beslutning, som stammer til-

bage fra etableringen i 1999. Det vil derfor også til enhver tid være en politisk afgørelse, om IRF fortsat skal ligge i Lægemedelstyrelsen, et helt andet sted – eller slet ikke eksistere længere.

IRF's styrke er, at vi på en troværdig måde kan kommentere medicinske sundhedsforhold uden indflydelse fra industrien eller fra offentlige institutioner.

Set fra min chefstol har IRF's placering i Lægemedelstyrelsen aktuelt flere fordele.

Godt nok giver vores placering visse begrænsninger i, hvor kritisk vi kan forholde os til eksempelvis godkendelse af nye lægemidler eller andre af Lægemedelstyrelsens myndighedsopgaver. Omvendt har vi med vores placering mulighed for et tæt og udbytterigt samarbejde med Lægemedelstyrelsen på statistikområdet, ligesom vi kan dele andre vigtige informationer med Lægemedelstyrelsen.

Dette muliggør, at vi hurtigt kan informere lægerne om eksempelvis nye præparater samt give vejledning i medicinlægning i forbindelse med leveringsvanskeligheder eller tilskudsændringer.

Flere detaljer om vores organisation og finansiering kan findes på vores hjemmeside og i vores årsrapporter.

Rettelse

I artiklen om Medicin i Lægetasken i januar dette år manglede anbefaling om, at lægetasken skal indeholde acetylsalisylsyre 75 mg til brug ved mistanke til akut koronasyndrom, ustabil angina pectoris, akut myokardieinfarkt. Anbefalingen er, at der initialt gives 150 mg.

Preben Holme