

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

Faldgruber ved tolkning af information om bivirkninger i lægemiddelreklamer

Maija Bruun Haastrup¹, Jesper Hallas^{1,2}

Som læge er man jævnligt eksponeret for lægemiddelreklamer. I reklamerne vil producenten ofte fremstille data om bivirkninger af lægemidlet i et så positivt lys som muligt. Selv om argumentationen er faktisk korrekt, kan den i nogle tilfælde have karakter af manipulation, som kan være vanskelig at gennemskue. Vi vil her give nogle eksempler på sådanne faldgruber, som vi har observeret ved konsulentbesøg eller set i litteraturen. Vi har intet ønske om at hænge nogen ud og tager derfor udgangspunkt i et fiktivt nyt NSAID, xbrufen, som er omkring ti gange så dyrt som ibuprofen, men ifølge producenten giver færre mavesårskomplikationer.

Studier med utilstrækkelig statistisk styrke

»Ved et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med xbrufen inkluderende over 2.500 deltagere i tre måneder finder man en hyppighed af alvorlige mavesårsblødninger på niveau med

placebo. Alle andre NSAID har en vel-dokumenteret risiko for at fremkalde mavesårsblødninger.«

Normalt har man ingen interesse i at argumentere ud fra studier med utilstrækkelig statistisk styrke, dvs. at studiet er dimensioneret for småt, således at der på trods af klinisk betydende forskelle mellem præparaterne eller over for placebo ikke opnås statistisk signifikans. Producenterne vil gerne kunne argumentere for, at deres produkt er signifikant bedre end placebo eller relevante komparatorer til at opnå den intenderede effekt af lægemidlet, fx smertelindring, blodtrykssænkning eller bedring af lipidprofil. Men med bivirkninger kan det forholde sig omvendt; såfremt studiet har utilstrækkelig statistisk styrke til at påvise bivirkninger, vil man være ude af stand til at påvise, at lægemidlet er værre end placebo, og det kan vendes til en fordel.

I dette fiktive eksempel mangler studiet klart statistisk styrke. Incidensen af alvorlig mavesårsblødning er omkring 60 per 100.000 per år [1], svarende til ca. 3.500 tilfælde årligt i Danmark, hvoraf ca. 40%, eller 1.400 tilfælde er brugere af NSAID på blødningstidspunktet [1]. Til sammenlig-

ning er der i Danmark omkring 800.000 brugere af receptindløst NSAID hvert år [2], og dermed vil kun 1,75 ud af 1.000 NSAID-brugere inden for et år opleve en alvorlig blødning. Med 2.500 patienter inkluderet i dette studie, hvoraf halvdelen får xbrufen, vil kun 1-2 forventes at få en mavesårsblødning. Selv om de skulle falde i xbrufengruppen, vil det ikke opnå statistisk signifikans, og producenten vil konkludere, at der er alvorlige bivirkninger på niveau med placebo.

Brug af surrogatmål

»Ved en stor dobbeltblind klinisk afprøvning af xbrufen mod ibuprofen fandtes gastritisforandringer hos 30% af xbrufenbrugerne mod 50% af ibuprofenbrugerne ($p < 0,05$). Den gastrointestinale mikrobledning var henholdsvis 2,2 og 4,9 g hæmoglobin/dag ($p < 0,01$).«

Surrogatmål som outcome benyttes i mange studier i stedet for hårde endemål. Dette kan være velbegrunnet, eksempelvis hvor det ikke er muligt at afvente hårde endemål som død. Imidlertid rummer surrogatmål den faldgrube, at man ekstrapolerer fra noget målbart til noget mindre målbart og/eller sjældnere forekom-

¹ Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

² Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk farmakologi og farmaci, Syddansk Universitet

mende. Hvis dette skal give mening, skal der være en relation mellem surrogatmålet og det egentlige endemål, hvad der i en del tilfælde ikke er. Velkendte eksempler på brug af surrogatmål er sænkning af HbA1c ved behandling af type 2-diabetes eller blodtrykssænkning hos patienter med forhøjet blodtryk. Begge mål virker umiddelbart klinisk oplagte, men i virkeligheden er vi som læger og vore patienter jo mere interesserede i, om en sænkning af blodsukkeret eller blodtrykket udskyder komplikationer til grundsygdommen eller i sidste ende døden.

I eksemplet nævnes surrogatmålene gastritisforandringer og mikroblødning. Det første vil skulle diagnosticeres ved endoskopi, og selv om omkring 30% af patienter i langtidsbehandling med NSAID udvikler endoskopisk verificerbare ventrikelulcerationer, er der kun ringe korrelation mellem patienternes symptomer og endoskopifund [3]. Mikroblødning har ligeledes heller ikke den store kliniske betydning. Det, som bør have patienternes og lægernes interesse i stedet, er klinisk betydende endemål, eksempelvis symptomgivende gastritis, mavesår og klinisk betydende blødning fra gastrointestinkanalen. Det er dog givet, at hvis det nye lægemiddel havde en bedre risikoprofil i forhold til de hårde endemål end konkurrentens, ville denne pointe have været det primære salgargument.

Brug af usammenlignelige doser

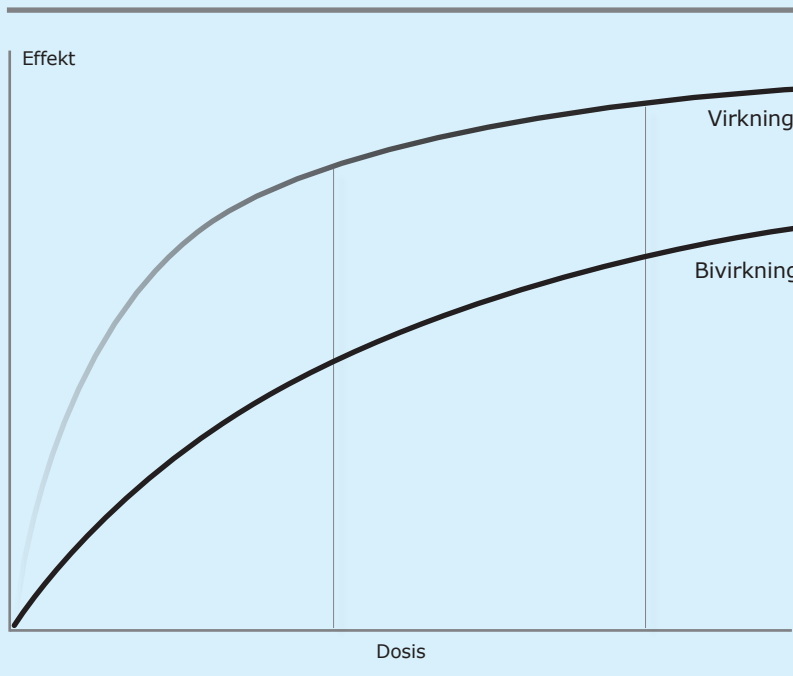
»Ved en stor dobbeltblind afprøvning af xbrufen over for ibuprofen finder man en signifikant nedsat risiko for mavesårsblødning for xbrufen, men samme gavnlige effekt på ledsmerter.«

Det lyder umiddelbart besnærende; færre bivirkninger og samme lægemiddelgavn. Her er det dog væsentligt at være opmærksom på, hvilke doser der er sammenlignet. Resultatet vil fx kunne opnås ved at bruge særligt høje doser ibuprofen, fx 800 mg x 3, sammenlignet med standarddoser xbrufen. Det kan forklares

ved at dosis-respons-kurverne for gavnlige virkninger og bivirkninger ikke har samme form. I det konkrete tilfælde med højdosisibuprofen er der mætning ved almindeligt brugte doser, fx 400 mg x 3, og en yderligere øgning vil ikke give større smertelindring. Derimod er der ikke mætning, hvad angår risikoen for mavesårskomplikationer, og den høje dosis ibuprofen vil derfor give flere mavesårskomplikationer end xbrufen, hvis dette gives i standarddosis (se figur).

gerne have en halvering af risikoen for alvorlige ventrikelblødninger under brug af NSAID? Det, som gemmer sig bag tallene, er imidlertid, at den absolute risiko for alvorlige ventrikelblødninger ved brug af NSAID ikke er ret høj. Med den absolute risiko forstås således, hvor mange patienter i absolute tal per fx 1.000, der ville opleve bivirkningen, hvis de alle blev behandlet med NSAID. Dvs. at en halvering af denne risiko bliver beskeden og berettiger måske ikke, at man for-

Figur. Dosis-respons for virkning og bivirkning.



Brug af relative frem for absolute risici

»Ved en stor dobbeltblind klinisk afprøvning af xbrufen mod ibuprofen i sammenlignelige doser fandtes færre alvorlige ventrikelblødninger hos xbrufenbrugere end hos ibuprofenbrugere (OR = 0,5 (CI 0,3-0,8)). Derfor bør man rutinemæssigt bruge xbrufen.«

Her ses en anden klassiker i forhold til præsentation af data, der kan lede til overestimering af en sammenhæng, nemlig det relative risikoestimat. Umiddelbart ser resultatet meget tilforladeligt ud, og hvem vil ikke

søger at sælge lægemidlet med dette som argument. Den relative risiko (RR) og dertil hørende relative risikoreduktion (RRR) benyttes flittigt i studier og salgsmateriale om nye lægemidler. Som det også blev gennemgået i en tidligere artikel i Rationel Farmakoterapi »Læger og tolkning af statistiske oplysninger« fra 2011 [4], vil disse effektmål have tendens til at oversælge budskabet til klinikerne. Intuitivt vil man tænke, at der er tale om en stor effekt, når et lægemiddel er vist kun at have den halve risiko for en alvorlig bivirkning sammenlignet med et andet, men den kliniske be-

tydning af dette fremgår ikke altid. Man bør altid ved læsning af sådanne tal kigge efter den absolutte risiko (AR) og tilhørende absolutte risikoreduktion (ARR), idet disse tal ikke så let misforstås.

I dette sidste eksempel er der en reel om end lille absolut forskel i forekomsten af alvorlige ventrikelblødninger mellem præparaterne. Ofte er nye markedsførte lægemidler dyrere end eksisterende lægemidler, og det er i sidste ende et økonomisk spørgsmål, om den præsenterede gevinst er merud-

giften værd. En generel brug af præparatet, som producenten lægger op til, er næppe berettiget, men der kan være særlige risikogrupper, hvor det vil være rimeligt.

Konklusion

Ved enhver gennemlæsning af en række faglige tidsskrifter bliver man præsenteret for markedsføringsmateriale for lægemidler. Det er i producentens interesse at fremstille sit præparat i så gunstigt et lys som muligt. Så som udgangspunkt kan

man regne med, at man altid bliver udsat for den mest fordelagtige fortolkning af data som muligt. Det er der ikke nødvendigvis noget odiøst i, men man bør som læser – og særligt som læge med ansvar for at udskrive lægemidler til patienter – altid udvise almindelig sund fornuft og skepsis, hvor det er relevant. Hvis noget lyder for godt til at være sandt, er det det nok også.

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Majja Bruun Hastrup
mail: mhastrup@health.sdu.dk

Farmakologisk behandling af præmatur ejakulation

Af Thomas Øhlenschläger¹

Præmatur ejakulation (PE) er karakteriseret ved, at en mand får sædafgang kort tid (< 1 min) efter initiering af seksuel aktivitet (penetration). PE ses hos 10–30 % af adspurgte mænd, men kun 2–5 % oplever det som et permanent problem. Den eksakte patofysiologiske mekanisme bag PE er ukendt, men er antageligt en kombination af organiske og psykogene forhold, og problemet aftager oftest med alderen [1].

Mænd med erhvervet eller mere situationsbetinget PE kan forsøge adfærdsterapeutiske øvelser som start-stop-teknik og klemmeteknik. Disse er ikke godt videnskabeligt dokumenteret, men har effekt hos nogle mænd. Ved vedvarende PE anbefales farmakoterapi og psykoedukation [2].

Farmakologisk behandling

Der anvendes i dag en række forskellige lægemidler til behandling af PE: lokalanæstesi, phosphodiesterase-5-hæmmere (PDE5), antidepressiva

samt tramadol, men kun enkelte af disse er godkendt til indikationen PE, uden dog aktuelt at være markedsført i Danmark. Som læge kan man dog ansøge Lægemiddelstyrelsen om udleveringstilladelse til disse [3].

Lokalanæstesi

Anvendelse af lokalanæstesi på glans er formentlig den ældste kendte form for behandling af PE [1].

Fortacin®

Fortacin® er en kutan spray, der indeholder lidocain og prilocain og er godkendt til behandling af PE i EU. Effekten af Fortacin® er blevet undersøgt i studier, hvor den gennemsnitlige intravaginale ejakulation latenstid (IELT), dvs. tiden mellem starten af penetrerende vaginalt samleje og mandlig ejakulation, steg fra 0,6 til 3,2 min (angivet som geometrisk gennemsnit) i Fortacin®-gruppen mod en stigning til 0,9 min i placebogruppen, svarende til en placebojusteret gevinst på ca. 2 min [4]. Fortacin® er aktuelt ikke markedsført i Danmark, men kan udleveres med tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Cremer og gel

I Danmark er der markedsført flere cremer, der indeholder lidocain + prilocain (Emla®, Lipricain®, Tapin) samt lidocain formuleret som gel (Xylocain® 2 %) [5, 6, 7, 8].

En metaanalyse med pooled data fra to RCT (n = 49) viste, at påføring af lidocain-prilocain creme < 20 minutter før seksuel aktivitet forlængede den gennemsnitlige IELT med 6,4 min i forhold til en placebo creme [9]. Et andet studie med lidocaingel 2,5% påført glans penis 15 min før seksuel aktivitet viste, at den gennemsnitlige IELT blev signifikant forlænget med 3,3 min i forhold til placebo (en multivitamin-tablet), og der var en lille, men signifikant, forlængelse på 1,5 min i forhold til behandling med paroxetin. Der sås ikke signifikante forskelle i IELT mellem grupperne behandlet med tramadol, sildenafil og lidocaingel [10].

En international guideline anbefaler spray frem for creme/gel ved lokalbehandling på grund af færre bivirkninger hos både manden og partneren, da anvendelse af creme-/gelbaseret lokalanæstesi på penis er relateret til signifikant hypæstesi, hvilket, hos

¹ Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital.

kvinden, kan resultere i transvaginal absorption og anorgasme, medmindre der bliver brugt kondom [1]. Kondomer med lokalanæstesi er kommercielt tilgængelige.

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere

Mænd, som er diagnosticerede med både PE og erektil dysfunktion bør som førstevalg behandles med PDE5-hæmmere (avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil) for først at behandle det erektil problem. Dette vil i nogle tilfælde kurere PE-problemet. Effekten blandt patienter med PE og normal erektil funktion er sparsomt dokumenteret [1].

Antidepressiva

Forsinket ejakulation er en kendt bivirkning til behandling med antidepressiva, og disse har på den baggrund været anvendt i årtier i flere europæiske lande samt USA. De fleste anbefalinger vedrører brugen af de klassiske SSRI i fast daglig dosering (fluoxetin, paroxetin, sertralin) eller det tricykliske antidepressivum (TCA) klomipramin, men i Danmark har disse lægemidler ikke behandlingsindikationen PE [1].

Dapoxetin (Priligy)

Dapoxetin, et korttidsvirkende SSRI, er det eneste antidepressivum med indikationen PE i Danmark. Dapoxetin er aktuelt ikke markedsført i Danmark, men kan udleveres med tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Den farmakokinetiske profil af dapoxetin passer godt til p.n.-behandling af PE, da den er hurtigvirkende og har en kort halveringstid [11].

En metaanalyse har undersøgt behandling af PE med IELT som primært effektmål. Analysen inkluderede SSRI'er, tramadol, lokalanæstetiske cremer og PDE5-hæmmere. Alle disse behandlinger var mere effektive end placebo. Det var dog kun for dapoxetin 30 mg og 60 mg, at data var tilstrækkeligt homogene, og effekten er derfor aktuelt bedst dokumenteret for

dapoxetin. Det konkluderes, at selvom metaanalysen viste en statistisk signifikant øget IELT hos patienterne, som brugte dapoxetin, i forhold til placebo, så var forbedringen moderat med en forskel i middelværdien på 1,39 min. Resultatet betyder ikke nødvendigvis, at dapoxetin er mere effektiv end de andre lægemidler, men at dapoxetin, som det eneste lægemiddel, er blevet testet i større studier [12].

Der er risiko for lægemiddelinteraktioner ved behandling med dapoxetin, da dapoxetin metaboliseres af flere enzymesystemer i leveren, primært CYP2D6 og CYP3A4. Kombination med lægemidler, som er potente hæmmere af CYP2D6 og CYP3A4 (f.eks. metoprolol, tramadol, amlodipin, simvastatin) kan derfor øge plasmakoncentrationen af dapoxetin. Meget almindelige bivirkninger af dapoxetin er hovedpine, svimmelhed og kvalme. I lighed med de klassiske SSRI'er er erektil dysfunktion en almindelig bivirkning [11].

Tramadol

Tramadol har ikke PE som godkendt indikation. Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, *cross-over*-studie viste, at alm. tablet tramadol 50 mg eller 100 mg indtaget 2-3 timer før seksuel aktivitet øgede IELT signifikant med hhv. 1,1 min og 3,2 min i forhold til placebo. Forekomsten af bivirkninger (bl.a. kvalme, opkastninger og forstoppelse) øgedes signifikant med stigende dosering [13]. Tilsvarende resultater fandtes i et systematisk review, hvor behandling med tramadol øgede IELT med 2,8 min i forhold til placebo (dosering 25-89 mg givet som alm. tablet eller parenteral administration) [14].

En international guideline anbefaler, at tramadol kan overvejes til behandling af PE, men på grund af bivirkningsprofilen dog kun, såfremt andre behandlingstiltag ikke har haft den ønskede effekt [1]. Og grundet stort afhængighedspotentiale frarådes brug af tramadol som *off label*-behandling i Danmark.

Generelt: Der er skærpet indberetningspligt for tramadol ved bivirkninger. Ved administration p.n. samt de første tre uger i stabil depotformulering indebærer behandling kørselsforbud.

Konklusion

Da PE er en ufarlig tilstand, anbefales som førstevalg kondomer med lokalbedøvende midler, da disse ikke har direkte negativ effekt på partneren og kan købes uden recept.

Mange par ønsker ikke brug af kondom, og der kan derfor være indikation for behandling med et lægemiddel. Man bør så vælge det lægemiddel, som har mindst risiko for at forårsage bivirkninger for både mand og partner. Det vil aktuelt være lokalanæstesi med lidocain og/eller prilocain, som kan købes uden recept i formulering som creme eller gel. Spray, som indeholder lidocain-prilocain (Fortacin®) har en mere gunstig bivirkningsprofil for både manden og partneren, men kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Herudover kan *off-label*-behandling med SSRI'et sertralin overvejes (mere gunstig bivirkningsprofil i forhold til paroxetin, fluoxetin samt klomipramin), måske især til mænd med fast partner. Denne behandling er etableret i praksis, men kræver daglig behandling, da den fulde terapeutiske effekt først indtræder efter 2-3 uger [1]. Det er vigtigt at informere patienten om, at evt. kontinuerlig (*off label*) SSRI-behandling ikke må seponeres abrupt pga. risiko for seponeringsyndrom.

Dapoxetin (Priligy) p.n. taget 1-3 timer før seksuel aktivitet kan overvejes til patienter med skiftende partnere, såfremt lokalbehandling er uvirksom eller uhensigtsmæssig. Effekten er dog fundet beskedent.

Tramadol benyttes undertiden *off label*, men bør som anført tidligere undgås på grund af risiko for afhængighed og misbrug.

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Thomas Øhlenschläger, drthomas@dadlnet.dk

Referencer til Faldgruber ved tolkning af information om bivirkninger i lægemiddelreklamer

1. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):726.
2. www.medstat.dk.
3. Brøsen K et al. (red.). Basal og klinisk farmakologi, 5. udg. FADL's Forlag 2014, kap. 50.
4. Heebøll-Nielsen NC. Læger og tolkning af statistiske oplysninger. *Rationel Farmakoterapi* 12, 2011. Institut for Rationel Farmakoterapi, www.irf.dk.

Referencer til Farmakologisk behandling af præmatur ejakulation

1. Althof SE et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med*. 2014 Jun;2(2):60-90
2. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/tilstande-og-sygdomme/seksuelle-dysfunktioner/preamatur-ejakulation>
3. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsblandet/2015/rationel-farmakoterapi-8,-2015/off-label-magistrelle-og-udleveringstilladelser>
4. Fortacin. Summary of Product Characteristics. The European Medicines Agency (Citeret 28-09-2017)
5. Emla®. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen (www.produktresume.dk) (Citeret 28-09-2017)
6. Lipricain. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen (www.produktresume.dk) (Citeret 28-09-2017)
7. Tapin. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen (www.produktresume.dk) (Citeret 28-09-2017)
8. Xylocain® 20 mg/g. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen (www.produktresume.dk) (Citeret 28-09-2017)
9. Martyn-St James M et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2016 Apr;13(2):114-23
10. Gameel TA et al. On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Arab J Urol*. 2013 Dec;11(4):392-7
11. Priligy. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen (Citeret 28-09-2017)
12. Castiglione F et al. Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):904-16
13. Kurkar A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of "on-demand" tramadol for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann*. 2015 Apr-Jun;7(2):205-10
14. Wu T et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2012 Sep;80(3):618-24