

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

Tilskudsstatus ændret for lipidsænkende lægemidler

Af Elisabeth Thomsen*

Den 23. april 2007 blev tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler ændret. Ændringen omfattede alle lipidsænkende lægemidler, der var godkendt den 15. marts 2007, dvs. grupperne med statiner, anionbyttere, nikotinsyrederivater, fibrater samt ezetimibe og kombinationen af simvastatin og ezetimibe. Den nye tilskudsstatus kan ses i tabellen.

Lægemiddelstyrelsen skal over en 5 års periode revurdere tilskudsstatus for alle lægemidler, tilskudsberettigede såvel som ikke tilskudsberettigede, og de lipidsænkende lægemidler er den første gruppe, der er gennemgået.

Beslutningen om ændring betyder en overordnet lempelse af tilskudsstatus og vil understøtte behandling med lipidsænkende lægemidler, når patienten har medikamentelt behandlingskrævende hyperlipidæmi, jf. Rationel Farmakoterapi nr. 11/2006. Samtidig vil den ændrede tilskudsstatus tilskynde til anvendelse af de generelt tilskudsberettigede billigere statiner, hvor dette er muligt, alene eller i kombination med et af de øvrige lipidsænkende stoffer.

Statinerne effekt er vidtgående en klasseeffekt, og opdelingen af statinerne i 2 grupper med generelt tilskud – henholdsvis med og uden klausule-

Tabel. Tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler per den 23. april 2007.

Lægemiddelstof	Tilskudsstatus
Simvastatin Lovastatin Pravastatin	Generelt <i>uklausuleret</i> tilskud.
Fluvastatin Atorvastatin Rosuvastatin	<i>Klausuleret</i> tilskud, dvs. at der gives tilskud, når lægemidlerne ordineres til følgende: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler.
Colestyramin Colestipol	Lægen skal påtegne recepten med »tilskud«.
Acipimox Ezetimibe	
Simvastatin og ezetimibe i kombination	
Gemfibrozil	<i>Klausuleret</i> tilskud, dvs. at der gives tilskud, når gemfibrozil ordineres til følgende: Patienter med isoleret svær forhøjelse af triglycerid eller patienter med kombineret hyperlipidæmi evt. i kombination med statin. Lægen skal påtegne recepten med »tilskud«.

ring – er begrundet i lægemidternes tilskudspriser. Kun tilskudspriserne for simvastatin, pravastatin og lovastatin står efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse mål med den behandlingsmæssige værdi til den store gruppe af patienter, og mange vil kunne behandles med et af disse stoffer alene. (Priserne på en række generiske produkter indeholdende simvastatin er efterfølgende hævet markant. Disse prisændringer giver ikke grundlag for at ændre afgørelsen, men Lægemiddelstyrelsen vil følge prisudviklingen.)

Statinerne simvastatin, pravastatin og lovastatin kan nu ordineres med tilskud uden påtegning af recepten. Ved ordination af alle de øvrige lipidsænkende lægemidler skal lægen vurdere, om patienten er omfattet af klausulen og – når dette er tilfældet – påtegne recepten med »tilskud«.

I princippet vil der ikke længere skulle søges enkelttilskud, og det er derfor vigtigt, at det klausulerede tilskud anvendes efter formålet. I »Ugeskrift for Læger« nr. 17, 23. april 2007 er en artikel om klausuleret til-

* Lægemiddeløkonomi
Lægemiddelstyrelsen

skud og den praktiske anvendelse af ordningen. En mere uddybende udgave af artiklen bl.a. med oplysning om, hvor klausuleringsstøkkerne kan findes, kan ses i netudgaven af Ugeskrift for Læger af samme dato.

Tilskudsændringen er som nævnt en lempelse, og det er Lægemedel-

styrelsens intention, at overgangen for patienter, læger og apoteker sker så smidigt som muligt. Apoteket kan derfor ekspedere recepter, som er udstedt før den 23. april 2007, efter enten de nye regler eller de gamle regler indtil udløbet af receptens gyldighedsperiode. Apoteket skal vælge det,

som er mest fordelagtigt for patienten.

Mere om baggrunden og begrundelsen for Medicintilskudsrådets indstilling og Lægemedelstyrelsens beslutning kan ses på www.laegemiddelstyrelsen.dk → Læger → Tilskudssystemet → Revurdering af tilskudsstatus.

Behandling med aromatasehæmmere øger risikoen for knoglebrud

Af Nina H. Bjarnason* og Henning Mouridsen**

Hidtil har den adjuverende endokrine behandling af primær højrisiko østrogenreceptor positiv cancer mammae bestået af 5 års behandling med tamoxifen. Denne terapi er under forandring, idet kliniske studier hos postmenopausale kvinder har vist effektfordele af regimer baseret på aromatasehæmmere. Der er aktuelt tre aromatasehæmmere, som har markedsføringstilladelse i Danmark, nemlig *anastrozol* (Arimidex), *letrozol* (Femar) og *exemestan* (Aromasin).

Aromataseenzymet (der aromatiserer eller omdanner en cyklohexanring til en benzenring) omdanner androstendion til østron, som videreomdannes til østradiol. Endvidere omdanner aromataseenzymet testosteron til østradiol. Aromatasehæmmerne hæmmer aromataseenzymet, og hos postmenopausale kvinder, hos hvem østrogen overvejende hidrører fra enzymatisk omdannelse af androgen syntetiseret i binyrerne, reduceres det cirkulerende østrogen med > 97%. Dette har som konsekvens en øget risiko for knoglebrud, som dokumenteret i flere store randomiserede forsøg.

I ATAC studiet, som bl.a. omfattede 5.216 kvinder randomiseret til 5 års behandling med tamoxifen eller anastrozol, var der følgende fraktion af patienter med fraktur efter 33 måneder: 3,7% (tamoxifen) vs. 5,9% (anastrozol) og efter 68 måneder:

7,7% (tamoxifen) og 11% (anastrozol). Forskellene er i begge tilfælde signifikante.

Det kombinerede ARNO 95/ABCSG 8 studie blandt 3.224 kvinder, som efter 2-3 års behandling med tamoxifen blev randomiseret til yderligere 2-3 års behandling med tamoxifen versus 2-3 års behandling med anastrozol, viste med 28 måneders opfølgning en risiko for klinisk betydningsfuld fraktur på 1% i tamoxifengruppen mod 2% i anastrozolgruppen. Også denne forskel var signifikant.

I BIG 1-98 forsøget indrulleredes 7.063 patienter (heraf ca. 1.400 fra Danmark) til 5 års behandling med tamoxifen versus letrozol. Efter mediant 26 måneder var der signifikant flere patienter med kliniske frakturer i letrozolgruppen (5,7%) i sammenligning med tamoxifengruppen (4%).

IES studiet evaluerede 4.742 kvinder, som efter 2-3 års tamoxifenbehandling blev randomiseret til yderligere 2-3 års behandling med enten exemestan eller tamoxifen. Efter 56 måneders opfølgning fik 7% af patienterne fraktur under exemestanbehandling sammenlignet med 4,9% under tamoxifenbehandling. Denne forskel var også signifikant.

MA-17 studiet omfattede 5.187 kvinder, som havde fået 5 års behandling med tamoxifen og derefter blev randomiseret til letrozol eller placebo. Her var der efter 30 måneders opfølgning ikke signifikant flere patienter med fraktur i letrozol gruppen (5,3% på letrozol vs. 4,6% på pla-

cebo). Imidlertid forekom selvrapporteret osteoporose signifikant hyppigere på letrozol end på placebo.

Det er naturligt, at forskellen mellem aromatasehæmmer og placebo er mindre end forskellen mellem aromatasehæmmer og tamoxifen, da tamoxifen har en lille positiv effekt på knoglebetabolismen. Den mest relevante sammenligningsgruppe må dog nok siges at være tamoxifen, da det er den behandling, patienterne ville have fået, hvis de ikke havde fået aromatasehæmmere.

Det kan konkluderes, at aromatasehæmmerbehandling øger risikoen for knoglebrud. Selv om der er forskelle mellem studierne, ser effekten på knoglerne ud til at gælde for alle tre aromatasehæmmere. Forskellene mellem aromatasehæmmere og tamoxifen/placebo støttes af mindre studier af ændringer i knoglemasse (BMD). Studier har endvidere vist, at bisfosfonater modvirker aromatasehæmmer-induceret tab af BMD, men der foreligger ikke data, som dokumenterer frakturprofylakse under bisfosfonatbehandling. Imidlertid kan man sige, at der er grundlag for ekstrapolation, idet flere bisfosfonatregimer har dokumenteret frakturprofylakse ved postmenopausal osteoporose, og at biologien bag aromatase-induceret knogletab svarer til biologien bag postmenopausal knogletab. Et bisfosfonat vil således foreløbig være et rationelt valg til den behandlingskrævende patient.

Der er aktuelt ca. 4.000 patienter i

* Klinisk Farmakologisk Enhed, Gentofte Hospital

** Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet

aromatasehæmmerbehandling i Danmark. Derudover skønnes det, at der vil være ca. 1.200 nye tilfælde årligt. Med den forbedrede overlevelse, der er for patienter med primær højrisiko receptorpositiv cancer mammae, bør man overveje at udrede patienter, som skal behandles adjuverende med aromatasehæmmere, med BMD-måling. På denne måde vil man få mulighed for at tage stilling til evt. anti-osteoporotisk behandling med bisfosfona-

ter hos patienter med særlig høj frakturrisiko, da BMD-måling til en vis grad predikerer udviklingen af frakturer. Aktuelt samarbejder Dansk Knoglemedicinsk Selskab og Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) om dette.

Det skal anføres, at begge behandlinger er lige effektive; men mens øget osteoporosetendens altså ses ved aromatasehæmmerne, kan der ved tamoxifenbehandling ses dyb

tromboflebitis og evt. udvikling af corpus cancer.

Medicintilskudsnævnet har tilføjet behandling med aromatasehæmmere til listen over risikofaktorer for udvikling af osteoporotisk fraktur. Således vil enkelttilskud til forebyggende behandling mod osteoporose normalt kunne imødekommes blandt personer i behandling med aromatasehæmmer, hvor BMD-måling på ryg og/eller hofter har vist T-score < -2,5.

Priscirkus på statiner

Af Jens P. Kampmann og Dorte Glintborg

Rationel Farmakoterapi plejer normalt ikke at fokusere på prisdiskussioner, men de voldsomme prisforhøjelser, der på det seneste er set for flere simvastatinpræparater, må bryde denne kutyme (se figur). Prisstigningerne er meget massive og egentlig ikke begrundet. Dette er heller ikke påkrævet, men ville selvfølgelig have været moralsk passende.

Tabellen giver en oversigt over prisstrukturen for statinerne i sammenlignelige ækvivalente doser. I grove træk koster atorvastatin, rosuvastatin og fluvastatin nogenlunde det samme, og de er fortsat dyrere end simvastatin. Derimod er lovastatin og pravastatin i øjeblikket meget billige. Pravastatin 40 mg, som er den højeste godkendte dosis, kan dog ikke helt regnes for ækvieffektivt med simvastatin 40 mg og bør derfor ikke være det umiddelbare alternativ. De øvrige statiner regnes for lige effektive i de i tabellen angivne doser, men der kan være forskel på interaktionsrisiko (se Den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk).

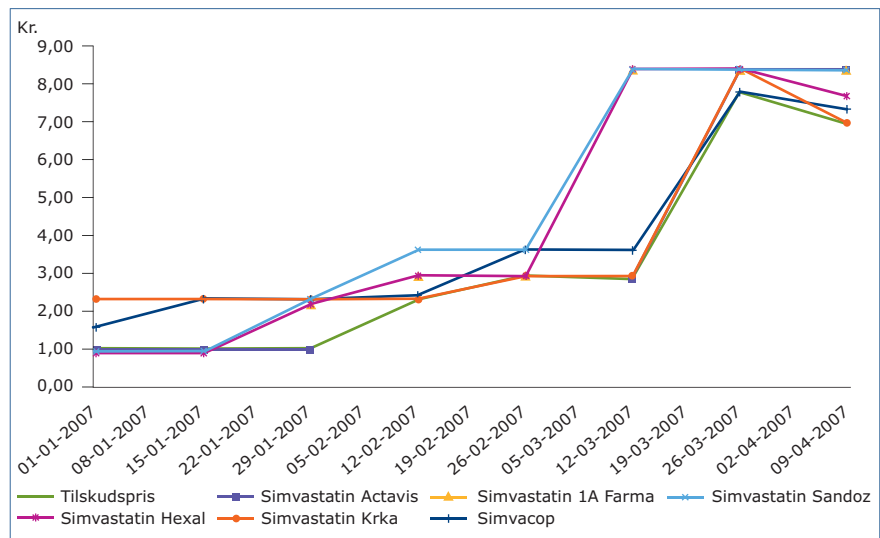
Finurlig prisstruktur på forskellige pakningsstørrelser

Hvis man den 9. april købte simvastatin i 28 eller 30 stk. frem for 98 eller 100 stk., blev prisen per tablet 2,70 kr. *billigere*. Det kan man da kalde omvendt mængderabat! Apoteket må

dog gerne udlevere 3x30 stk. (Det er dog ikke længere aktuelt, se tabel). Apoteket må ikke udlevere 20 eller 80 mg i stedet for 40 mg, selvom det vil medføre en væsentlig besparelse. Det kræver en ny recept. Hvad der ikke er vist i tabellen er, at det i øjeblikket bedst kan betale sig at købe 20 mg simvastatin (2 x 1,39 kr. = 2,77 kr.) eller Simvastatin Hexal 80 mg med delekærv (½ x 2,18 kr. = 1,09 kr.). Om man vil tage en halv eller to tabletter i stedet for en, er en afvejning af økonomi versus tabletantal og compliancehensyn.

Hvad skal lægen gøre, indtil næste markante ændring indtræder?

Priserne ændrer sig med 14 dages interval, men for de patienter, der for tiden skal have fornyet recepter eller starte behandling, er det en god idé allerede nu at diskutere, om de vil betale 2-4 gange så meget for deres medicin frem for at skifte til lovastatin, tage 2 tabletter à 20 mg simvastatin eller ½ tablet à 80 mg simvastatin, men at kalde dette cirkus et fornuftigt bidrag til sundhedssektoren er nok at overdrive.



Figur. Prisudvikling på simvastatinkopier.

Tablet. Pris per tablet for billigste kopi (per 7. maj 2007).

Statin	28/30 stk.	98/100 stk.	250 stk.
Simvastatin 40 mg	7,49 kr.	4,07 kr.	3,62 kr.
Rosuvastatin 5 mg	9,90 kr.	9,35 kr.	-
Atorvastatin 10 mg	12,20 kr.	11,13 kr.	-
Fluvastatin 80 mg	11,12 kr.	10,26 kr.	-
Lovastatin 40 mg	1,02 kr.	1,68 kr.	-
Pravastatin 40 mg	2,23 kr.	1,23 kr.	-

Dine patienter kan læse om
 medicin på
www.medicinmedfornuft.dk

Ordiprax – et værktøj for læger og regioner

Af Keld Vægter* og Jens Peter Kampmann*

Ordiprax er et internetbaseret præsentations- og feedbackværktøj for lægemiddelordinationer i almen praksis. Ordiprax er udviklet af IRF, Lægemiddelstyrelsen og IT-firmaet Kronholm Kommunikation.

Som tidligere indeholder ORDIPRAX to hovedmenuer, en regions- og en lægepraksismenu, men kommunalreformen har nødvendiggjort et lidt ændret design.

Regionsmenuen præsenterer data på regionsniveau som afløsning for den tidligere amtsmenu. For sammenlignelighedens skyld er data kvartals-

vis 3 år »tilbageført«, idet lægemiddelforbruget er beregnet ud fra personernes bopæl, hvis regionerne havde eksisteret dengang. Oplysningerne gives som tidligere på både mængde- og prisniveau. Som tidligere findes også en opgørelse korrigeret for alder og køn.

Lægepraksismenuen viser som tidligere variationerne i ordinationsadfærd og prisniveau mellem de forskellige lægepraksis, men nu inden for den enkelte region. Baggrunden er også som tidligere opdelt i 3 farvetoner, der angiver henholdsvis 25% og 75%'s percentiler for regionen, så den enkelte lægepraksis direkte kan se eget

niveau i forhold til regionen. Adgang til lægemenuen kræver en ydernummerrelateret PIN-kode, som administreres af IRF. Lægemenueen viser kun egne ordinationer til egne patienter.

ORDIPRAX præsenterer de store datamængder i Lægemiddelstyrelsens lægemiddelstatistikregister på en overskuelig og informativ måde. Da regionsmenuen er umiddelbart tilgængelig for alle med internetadgang, eksisterer der ikke længere nogen undskyldning for ikke at kende forbruget af ethvert lægemiddel i detaljer.

ORDIPRAX kan ses på www.ordiprax.dk eller via link fra IRFs hjemmeside (www.irf.dk).

* Institut for Rationel Farmakoterapi

DTCA: Direct To Consumer Advertising

Af Marianne Møller* og Jens Peter Kampmann*

En omfattende oversigt over problemerne vedrørende DTCA kom i efteråret 2005 (Qual Saf Health Care 2005; 14: 246-50), hvorfra hovedkonklusionerne kort skal refereres.

Fra 2.853 potentielle rapporter og artikler overlevede 4 studier kravet om undersøgelser, der enten var randomiserede eller blot kontrollerede, inklusiv »før-og-efter-undersøgelser« eller studier som tids-serier.

Tre af studierne er fra USA – heraf ét sammenlignet med Canada, hvor der ikke er DTCA – og det sidste er fra Holland og handler om oplysninger med specifikt sygdomssigte.

Hovedkonklusionerne er, at DTCA

giver øget lægemiddelsalg inden for de omtalte produkter samt påvirker lægens udskrivningsopførsel og patientkrav. Men først og fremmest er der overhovedet ingen information vedrørende sundhedstegn og symptomfravær. Dette er simpelthen ikke sufficient undersøgt.

Vi ved med andre ord meget lidt sikkert. Tilhængere af DTCA slår på større patientbevidsthed, mindre underbehandling, forbedret læge-patientforhold og konkordans samt ultimativt bedre sundhedsforhold, mens modstanderne slår på en skævvridning mod nyere produkter, overbehandling, negligering af non-farmakologisk behandling, uimodståeligt pres – herunder prispres – på lægerne ud fra ikke-videnskabelige motiver og en

underminering af forsøg på at fremme rationel farmakoterapi.

Et hovedpunkt – som artiklen ikke adresserer – er den afgørende skelnen mellem information og reklame. Information er ikke forbudt, men det er reklame i EU over for offentligheden om receptpligtige lægemidler. Om dette skal ændres eller opretholdes, er selvfølgelig et politisk spørgsmål, men det skader ikke at kende litteraturen inden for området. Man får næsten lyst til at bruge den forslidte frase: flere undersøgelser er påkrævet.

Læs anmeldelser af studier og nye præparater på www.irf.dk

* Institut for Rationel Farmakoterapi