

Rationel FARMAKOTERAPI

3

Lægemidler som forebyggelse



Hvordan bliver vi informeret, og hvordan vejleder vi patienterne?

I videnskabelige tidsskrifter publiceres resultater af kontrollerede undersøgelser ofte med *relativ risikoreduktion* for en uønsket hændelse som effektmål. Effekter i størrelsesordenen 25-40% er gennemgående ved forebyggende behandling af fx hypertension, dyslipidæmi og osteoporose. Det er omdiskuteret, om den prognostiske information, som relativ risikoreduktion rummer, er brugbar, når man skal vejlede den enkelte patient.

Absolut risikoreduktion og begrebet *number needed to treat* (NNT) (tekstboks 1) giver et mere genemskskeligt indtryk af den forventelige gevinst af en given behandling, når den uønskede hændelse er forholdsvis sjælden.

Her skal begreberne NNT og *number needed to harm* (NNH) omtales som velegnede redskaber i den kliniske beslutningsproces ud fra et aktuelt praktisk eksempel. NNT er den reciprokke værdi af *absolut risikoreduktion*. NNH er tilsvarende den reciprokke værdi af *absolut risikøkøgn* for en specifik bivirkning.

Tekstboks 1.

NNT: Antal patienter, der skal behandles for at én patient undgår én uønsket hændelse.
NNH: Antal patienter, der skal behandles, for at én patient får en specifik bivirkning.

Prognostisk anvendelse af NNT og NNH forudsætter kendskab til den absolutte risiko for hændelsen hos ubehandlede (*baseline risk*) og behandlingens varighed i det bagved liggende studie.

Raloxifen og osteoporose

Raloxifen (Evista) nedsætter risikoen for vertebral fraktur – bedømt radiologisk – hos postmenopausale kvinder med tidligere brud af denne type (tertiær profylakse) og/eller lav knoglemineraltæthed i ryg eller hofte (sekundær profylakse). Der er ingen signifikant effekt på forekomsten af andre osteoporotiske brud. Væsentligste bivirkning er øget risiko for dyb venetrombose (DVT). Aktuelle risiko- og effektmål fremgår af Tabel 1.

Det ses, at den *relative risikoreduktion* er nogenlunde den samme i de to patientpopulationer, nemlig henholdsvis 31% og 47%. Den observerede forskel er ikke statistisk signifikant.

Risikoreduktionen i den samlede population var 35% (21-47%).

Den *absolutte risikoreduktion* er størst blandt patienter med en høj frakturrisiko (P_F). I gruppen med tidligere fraktur skal man behandle 16 kvinder i 3 år for at undgå én fraktur. Hos raske kvinder med lav knogletæthed er det tilsvarende antal 47.

DVT forekom hos 1,0% af de raloxifenbehandlede og hos 0,3% i placebogruppen. Det svarer til en *relativ risikøkøgn* på 215% (42-597%), en *absolut risikøkøgn* på 0,7% (0,2-1,1%) og NNH 150 (91-436).

NNT og risikostatus

NNT (og NNH) afhænger af risikoen for en hændelse uden behandling (*baseline risk*). Hvis den *relative risikoreduktion* er uafhæn-

MARTS 2002

Lægemidler

som forebyggelse side 1

**Medicintilskudsordningen –
en støtte til rationel lægemiddel-
anvendelse side 3**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
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.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

gig af risikostatus, kan man umiddelbart beregne NNT for enhver patientpopulation med kendt frakturrisiko. Hvis risikoen i en given population er f gange større end værdien (P_P) i en af de to populationer i Tabel 1, skal den tilhørende NNT divideres med f . NNT ved sekundær profylakse hos kvinder med 3-års frakturrisiko på 9,0% ($f=2$) er 23,5. Chansen for gevinst af behandling er størst, hvis patientens baseline risk er høj og omvendt.

NNT og behandlingens varighed
NNT (og NNH) afhænger af behandlingens varighed. Man kan ikke, selv om det ofte bliver gjort, omregne NNT til antal patienter, der skal behandles i ét år eller »patientår«. Denne omregning forudsætter, at den relative risikoreduktion er uafhængig af behandlingens varighed, og det vil sjældent være tilfældet de første 6-12 måneder af en forebyggende behandling. I de fleste situationer er der en vis latenstid, før effekten bliver målbar.

Man kan heller ikke med nogen sikkerhed ekstrapolere udover den observationstid, der er i de kliniske studier. Man ved jo netop ikke, om den relative risikoreduktion vil ændre sig med tiden.

Ekstrapolerer man alligevel, vil fejlen næppe være stor ved statinbehandling af dyslipidæmi. I de store placebokontrollerede statinstudier er den relative risikoreduktion konstant efter de første to års behandling og indtil studiernes ophør 3-4 år efter. Noget lignende synes ikke at være tilfældet ved medikamen-

tel osteoporoseprofylakse, idet den relative risikoreduktion aftager med øget behandlingstid. Det er således muligt, at behandlingen på langt sigt ikke hindrer frakturer i at opstå, men at tidspunktet for den næste fraktur udsættes. I de store placebo-kontrollerede bisfosfonatstudier er tidsrammen omkring et år.

Hvordan opgøres effekten?

Effekt og bivirkninger af en given behandling skal vurderes på baggrund af sammenlignelige effektmål.

Det vil fx være misvisende at oplyse, at sekundær profylakse med raloxifen nedsætter risikoen for vertebral fraktur med 47%, og at DVT forekommer hos 1,0% af de aktivt behandlede og 0,3 % i kontrolgruppen.

Den korrekte formulering er: relativ risikoreduktion for fraktur er 47% og relativ risikoøgning for DVT 215%, eller absolut risikoreduktion for fraktur er 2,1% og absolut risikoøgning for DVT 0,7%, eller NNT for fraktur er 47 og NNH for DVT 150. Det svarer til ét tilfælde af DVT, hver gang tre patienter undgår en vertebral fraktur.

Egentlig udregning af ratio mellem NNT og NNH forudsætter, at effektmålet og bivirkningen tillægges samme kliniske betydning.

Det gælder ikke i aktuelle eksempel. Vertebral fraktur bestemt radiologisk er ikke et klinisk end-point, men en tilstand – erkendt ved analyse af røntgenbilleder – som uafhængigt af andre risikomarkører er forbundet med øget risiko for symptomgivende klinisk fraktur.

13% af de radiologiske frakturer i

Tabel 1 var kliniske, og NNT i tabellen skal derfor divideres med $f=0,13$ for at udregne NNT for klinisk vertebral fraktur. Det giver værdierne 123 ved tertiær profylakse og 362 ved sekundær profylakse. Sammenholdt med NNH 150 for DVT fører det til den måske noget overraskende erkendelse, at man ved behandling med raloxifen hos postmenopausale kvinder uden tidligere fraktur vil se 2-3 tilfælde af DVT for hver forebygget symptomgivende vertebral fraktur. Efter disse beregninger kan raloxifen næppe anbefales som osteoporoseprofylakse, medmindre frakturrisikoen er meget høj, og der er specielle overvejelser omkring brystkræft.

I det refererede studie nedsatte raloxifen hyppigheden af nydiagnosticeret brystkræft. NNT er 94 (62-193) i den seneste interimanalyse med 4 års opfølgning. Der var ingen effekt på total dødelighed.

NNT og indikationer for behandling
Ved hvilken NNT er det rationelt at påbegynde forebyggende behandling? Der er intet endegyldigt svar. Det afhænger bl.a. af alvoren af den uønskede hændelse.

I en nylig engelsk undersøgelse har man spurgt specialister, praktiserende læger, praksissygeplejersker og lægfolk, om de selv ville lade sig behandle med et antihypertensivum, som efter fem år forebygger ét dødsfald per 12, 33, 50, 100 eller 250 behandlede (NNT 12-250). Specialisterne svarede ja, hvis NNT var 100. De praktiserende læger satte grænsen ved NNT 50 og øvrige ved NNT 33. Specialisterne var således dobbelt så behand-

Tabel 1. Effekt efter 3 års behandling med placebo eller raloxifen 60 mg/dag på hyppigheden af vertebral fraktur hos postmenopausale kvinder. Beregning af risikoreduktion og NNT.

Risikostatus	Frakturhyppighed(%)		Relativ risikoreduktion (%) ($P_P - P_R$) / P_P	Absolut risikoreduktion (%) $P_P - P_R$	NNT $100 / (P_P - P_R)$
	Placebo P_P	Raloxifen P_R			
Tidligere fraktur (tertiær profylakse)	21,2	14,7	31 (14-45)	6,5 (2,7-10,3)	16 (10-37)
Rask, lav knogletæthed (sekundær profylakse)	4,5	2,3	47 (21-65)	2,1 (0,8-3,4)	47 (29-125)

JAMA 1999; 282: 637-45. Tal i parentes er 95% sikkerhedsgrenser. For NNT er værdierne de reciprokke af sikkerhedsgrenserne for absolut risikoreduktion.

lingsivrige som de praktiserende læger og tre gange mere ivrige end de øvrige adspurgte.

Hvad nu, hvis det ikke er et dødsfald, som forebygges, men en vertebral fraktur, hvor kun en mindre andel giver kliniske symptomer? Ved hvilken NNT skal behandling indledes? Ingen kender svaret, og det kan ikke angives af læger alene, men kræver i virkelig-

heden omfattende sundhedsøkonomiske analyser, der skal dokumentere omkostningerne ved at undgå én uønsket hændelse. Men behandling ved NNT større end 50-100 over fem år vil i de engelske lægers tilfælde betyde, at forebyggelse af vertebrale frakturer prioriteres højere end kardiovaskulær død. Hvis man alene lægger vægt på frakturer, der giver symptomer,

er den tilsvarende grænse NNT lig med 50-100 gange $f=0,13$, dvs. omkring 10 ved effekt målet radiologisk vertebral fraktur.

Bjørn Krølner
Enheden for Rationel Farmakoterapi
København

Preben Holme Jørgensen
Almen praksis, Stenløse

Litteratur
Referenceliste fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk

Medicintilskudsordningen – en støtte til rationel lægemiddelanvendelse!



De fleste nye lægemidler er dyre, og nogle har kun en marginal effekt, eller de skal kun anvendes af en lille del af patienterne. Det er derfor nødvendigt, at medicintilskudsordningen understøtter rationel farmakoterapi. Her redegøres for de lovbestemte kriterier for dels generelt sygesikringstilskud dels enkelttilskud til lægemidler. Eksemplerne viser, hvorledes kriterierne i praksis administreres af Medicintilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsen.

Kriterier for generelt tilskud

Kriterierne for generelt (automatisk) tilskud, fremgår af Sundhedsministeriets bekendtgørelse om medicintilskud fra 1. marts 2000. Der ydes generelt tilskud til lægemidler med en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Prisen skal stå i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Samtidig siger bekendtgørelsen, at medmindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis:

- 1) lægemidlet har et bredt indikationsområde, og en del af indikationsområdet ikke berettiger til tilskud, fx kolesterolsænkende lægemidler
- 2) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlige undersøgelser, fx midler mod Alzheimer
- 3) der er risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation, fx bisfosfonater
- 4) lægemidlet overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra den offentlige sygesikring, fx anti-rygemidler
- 5) lægemidlets effekt ikke er dokumenteret, fx naturmedicin
- 6) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, fx anti-fedmemidler
- 7) det er uafklaret, hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg, fx visse nye gigtmidler
- 8) der er risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug, fx sovemedicin
- 9) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, fx anti-cancermidler eller
- 10) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv, fx injektions- og infusionsvæsker

I bemærkningerne til loven fremgår, at ved siden af det primære formål med at yde tilskud til lægemiddelbehandling har lovens bestemmelser også til formål at sikre

en hensigtsmæssig anvendelse af sygesikringsmidlerne og at tilskynde til rationel lægemiddelanvendelse.

Lægemiddelstyrelsen kan be-

stemme, at et generelt tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres mod bestemte sygdomme. Da dette såkaldte klausulerede tilskud indebærer, at skelnen mellem forskellige indikationer har afgørende tilskudsmæssige konsekvenser, er det endvidere en forudsætning, at det er rimeligt let at diagnosticere den relevante sygdom. For lægemidler med klausuleret tilskud udløses der tilskud, hvis recepten påføres »tilskud«.

Listen over lægemidler, der har generelt tilskud med eller uden klausulering, kan ses på Lægemiddelstyrelsens netsted (www.medicintilskud.dk).

Processen for ansøgning om generelt tilskud

Det er det markedsførende firma, der søger Lægemiddelstyrelsen om generelt tilskud. Lægemiddelstyrelsen træffer sin beslutning efter at have rådført sig med Medicintilskudsnævnet, der er Styrelsens faglige rådgiver i spørgsmål om medicintilskud. Det er kun ansøgninger om generelt tilskud til nye lægemiddelstoffer, der forelægges Medicintilskudsnævnet. Der er ikke fastsat nærmere regler for Medicintilskudsnævnets rådgivning. Lovgiver har overladt til Medicintilskudsnævnet at skønne. Skønnet er underkastet en række begrænsninger, som bl.a. kan udledes af lig-

hedsgrundsætningen (lige skal be-
handles lige). Endvidere er Medi-
cintilskudsnævnet forpligtet til kun
at varetage saglige hensyn, dvs.
hensyn som stemmer overens med
det overordnede formål med sy-
gesikringsloven og de opstillede
kriterier om medicintilskud. Næv-
net indstiller ca. halvdelen af ansøg-
ningerne til generelt tilskud.

Enkelttilskud til lægemidler

Lovgivers intentioner med enkelt-
tilskudsordningen er at yde enkelt-
tilskud til lægemidler, der ikke har
generelt tilskud, fx fordi lægemid-
lets anvendelse af faglige og øko-
nomiske grunde bør begrænses til
visse patientgrupper. Enkelttil-
skudsordningen giver den enkelte
patient mulighed for at få tilskud
til lægemidler uden generelt til-
skud, hvis lægemidlerne er værdi-
fulde og velindicerede for patienten.

Lægen kan altså på patientens
vegne søge om enkelttilskud til alle
lægemidler, som ikke har generelt
tilskud.

Enkelttilskudsordningen kritise-
res ofte for at være bureaukratisk.
Det er Lægemedelstyrelsens op-
fattelse, at enkelttilskudsordningen
er med til at sikre en målrettet me-
dicinsk behandling af de patienter,
som har behov for behandling med
lægemidler, der ikke har generelt
tilskud.

Myndighederne anser enkelttil-
skudsordningen for nødvendig og
forsøger at gøre det så enkelt som
muligt for lægen at søge om en-
kelttilskud. For de lægemidler, hvor
der ofte søges om enkelttilskud,
har Lægemedelstyrelsen offentlig-
gjort kriterier fastlagt af Medicintil-
skudsnævnet. Kriterierne kan
læses på Lægemedelstyrelsens
netsted (www.medicintilskud.dk),
og endnu flere står nævnt i Læge-
foreningens Medicinfortegnelse.
Endvidere vedlægges kriterierne
som oftest i brevet til lægen i for-
bindelse med et afslag.

Medicintilskudsnævnet har fast-
lagt kriterier for bl.a. følgende
lægemidler: *Kolesterolsænkende
lægemidler til patienter uden iskæmisk
hjertesygdom, bisfosfonater og raloxi-
fen, lægemidler mod impotens, midler
mod fedme, glitazoner og trombocyt-
hæmmere.* Her skal nærmere omta-
les baggrunden for kriterierne for
tilskud til bisfosfonater og koleste-
rolsænkende lægemidler.

Bisfosfonater og raloxifen

Lægemedelstyrelsen mener ikke,
at der skal være generelt tilskud til
bisfosfonater og raloxifen og heller
ikke klausuleret tilskud til patien-
ter med manifest osteoporose do-
kumenteret ved forudgående lav-
energifraktur i hofte og/eller ryg.
Som det fremgår af artiklen i dette
nummer, er effekten af raloxifen
på patienter med lavenergifrak-
turer meget beskeden og anvendt
primær- og sekundærprofylaktisk
endnu mindre. Det har desuden
vist sig, at personer med lavener-
gifrakturer ikke umiddelbart er en
veldefineret gruppe af patienter.
Korrekt diagnosticering af lavener-
gifrakturer i ryggen kan erfarings-
mæssigt volde problemer. Det er
Lægemedelstyrelsens erfaring fra
enkelttilskudsansøgningerne, at
degenerative forandringer og hold-
ningsanomali ikke sjældent af
ansøgende læger tolkes som frak-
turer.

Kolesterolsænkende lægemidler

Lægemedelstyrelsen mener ikke,
at der skal være generelt tilskud
uden klausulering til kolesterol-
sænkende lægemidler. Det skyldes
frykten for et overforbrug, ikke
blandt hjertepatienter, dvs. an-
vendt sekundærprofylaktisk, men
blandt personer uden erkendt
iskæmisk hjertesygdom dvs. pri-
mærprofylaktisk. Disse personer
burde i stedet foretage ændring af
livsstil (fedtfattig kost, motion, ry-
geophør etc.).

Derimod mener Medicintil-
skudsnævnet og Lægemedelsty-
relsen, at de kolesterolsænkende
lægemidler anvendt sekundærpro-
fylaktisk, dvs. til patienter med
iskæmisk hjertesygdom, skal have
generelt klausuleret tilskud. Det be-
tyder, at lægen til disse patienter
blot skal skrive »tilskud« ud for or-
dinationen, for at patienten får til-
skud til det kolesterolsænkende
lægemiddel. Lægen skal søge om
enkelttilskud til alle andre patien-
ter med hyperlipidæmi.

Modsat bisfosfonaterne har de
kolesterolsænkende lægemidler
fået generelt klausuleret tilskud,
fordi der nu er dokumentation for
effekten på patientrelevante data.
Samtidig er der her tale om en vel-
defineret og let identificerbar
gruppe af patienter.

Afslutning

Lægemedelstyrelsen og Medicin-
tilskudsnævnet vil sammen med
Institut for Rationel Farmakoterapi
fortsat nøje følge udviklingen i for-
bruget af lægemidler og i omkost-
ningerne ved lægemiddelbehand-
ling med henblik på at allokere
ressourcerne til de patienter, der
har bedst gavn af behandlingen. I
sygesikringsloven er der givet mu-
lighed for også at fratage generelt
tilskud til lægemidler, hvis udvik-
lingen i forbruget har vist sig uhen-
sigtsmæssig. Lægemedelstyrelsen
har således tidligere frataget det
generelle tilskud til fx visse anti-
biotika og dextropropoxyfen.

Karen Kolenda
Lægemedelstyrelsen

Preben Holme Jørgensen
Almen praksis, Stenløse