Revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter

Medicintilskudsnævnet har modtaget bidrag fra følgende:

- 2care4 ApS
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Cardiologisk Selskab
- Foreningen af Kroniske Smertepatienter
- Gigtforeningen
- Norpharma A/S

Medicintilskudsnævnet, den 19. december 2013

Medicintilskudsnævnet
DKMA

2care4 ApS
Tlf.: +45 75 15 29 00
Fax: +45 75 15 29 10
Mail: info@2care4.eu
VAT no: DK28964080

Esbjerg, 1. November 2013

Indlæg til Revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter

Med henvisning til Sundhedsstyrelsens meddelelse om revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter, fremsender 2care4 hermed kommentarer i denne første indledende høringsrunde.

2care4 er indehaver af produktet Etodolac 2care4, der er en generisk version til Todolac markedsført i ATC gruppe M01AB08.

Den udarbejdede rapport er lavet på Engelsk. Såfremt en dansk version ønskes, kan denne fremsendes per forespørgsel.

Med venlig hilsen,

2care4 ApS

Henrik Knudsen
CEO

Expert report on the suitability of reimbursement status for:

Etodolac, 200 and 300 mg film-coated tablets

Danish Health and Medicines Authority (DHMA)

October 2013

Introduction

Etodolac, indicated in rheumatic diseases and other inflammatory disorders, is accordingly classified as ATC group M01AB 08 – non-steroid anti-inflammatory/anti-rheumatic agents (NSAIDs).

Etodolac 200 and 300 mg film-coated tablets have been available in several European countries for almost two decades. In Denmark, etodolac was approved under the brand name of Todolac® in 1995, and was subsequently granted a full reimbursement status.

Notwithstanding, the Danish Health and Medicines Authority (DHMA) plans to start work on reassessment of the reimbursement status of NSAIDs and drugs for mild pain (ATC group M01A) at the end of 2013 or early 2014.

In September 2013 launched a generic version of Etodolac tablets and this present report provides a discussion on the main factors supporting the suitability of full reimbursement status for etodolac.

Discussion

Etodolac is a well-established medication that has been thoroughly investigated since its clinical debut more than two decades ago. It was the first of a new class of NSAIDs (i.e, the pyranocarboxylic acids), with a fast onset of action and favourable risk/benefit ratio. The drug has been widely used in the treatment of inflammatory and degenerative arthritis such as rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, gout and in osteoarthritis (OA) and has been shown to be efficacious and well tolerated (Burgos-Vargas 1990). Indeed, it offers several advantages over other drugs in this therapeutic group, which are briefly summarized below.

Selectivity for COX-2

It is generally accepted that the principal mechanism of action of most NSAIDs is the inhibition of the biosynthesis of prostaglandins (PG), a proinflammatory mediator, from arachidonic acid via an effect on the cyclooxygenase (COX) enzyme. COX enzyme exists in two isoforms: COX-1 and COX-2. Whereas COX-1 performs homeostatic (or constitutive) functions and is of particular importance in regulating gastric mucosal function and renal perfusion, COX-2 mediates the synthesis of PG responsible for pain and inflammation (Bellamy 1997; Vane and Botting, 1998). The antiinflamatory and analgesic effects of NSAID's are thus related with inhibition of COX-2.

Notwithstanding, most currently available NSAIDs have a relatively non-selective effect on COX-1 and COX-2 isoforms, as evident from the brief classification of NSAIDs that is provided below based on COX specificity:

1. Classic NSAIDs as non-specific inhibitors of COX: Aspirin, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, piroxicam, naproxen and chemical relatives.
2. COX-1 inhibitors: flurbiprofen, ketorolac
3. Selective COX-2 inhibitors: celecoxib, etoricoxi, rofecoxib, valdecoxib and relatives
4. Preferential COX-2 inhibitors: etodolac, nimesulide, nabumetone, meloxicam and relatives. These are products that are not exclusive COX-2 antagonists but exhibit a preferential selectivity towards this isoform, even if also inhibiting COX-1 to a degree.

The presence of the two COX isozymes and their interaction with NSAIDs may help to explain the varying profiles of NSAIDs. A series of human and veterinary trials have shown that drugs preferentially or selectively inhibiting COX-2 have a lower incidence of gastric side effects and kidney damage when compared with nonselective COX inhibitors, while continuing to improve clinical signs associated with arthritis (Khan and McLean, 2012; Davis et al., 2007; Abdel Salam et al., 2001; Dvornik and Lee, 1989). This has led to the postulation that gastrointestinal (GI) side effects of NSAIDs are mediated by inhibition of COX-1 and that the therapeutic effects seen are mediated by inhibition of COX-2.

Therefore, development of preferential COX-2 inhibitors appears as a better choice for prolonged treatment, such as for rheumatoid arthritis, compared to "gold standard" non-selective NSAIDs (e.g., ibuprofen, naproxen or salicylates), in order to reduce their GI complications to undetectable levels even in chronic administration. However, cases of severe cardiovascular adverse events (rofecoxib) as well as some improper clinical use of injectable products have deflated initial enthusiasm with selective COX-2 inhibitors. In this sense, development of preferential COX-2 inhibitors that preferentially inhibit COX at sites of inflammation rather than in the internal organs, while offering the advantage of preserving some of the constitutive actions of COX-1, may hold some promise. One of such is etodolac, a structurally distinct NSAID which is thought to meet the criterion for an ideal NSAID (i.e. inhibition of the PG synthesis at the site(s) of inflammation but not in gastric mucosa), based on both experimental and clinical data (Dvornik and Lee, 1989).

Concretely, etodolac shown an approximately 10-fold greater inhibitory effect on COX-2 than COX-1, as opposed to other NSAIDs such as naproxen, diclofenac or indomethacin, which demonstrated no preference or a slight preference for inhibition of COX-1 (Neuman et al., 1987; Glaser, 1995; Riendeau et al., 1997; Jones, 1999).

Safety and tolerability data

As suggested by controlled double-blind clinical trials, etodolac is comparably effective to other NSAIDs (e.g., piroxicam, diclofenac, or naproxen) and superior to placebo, in the treatment of RA, OA and various forms of soft-tissue rheumatism (Platt, 1989; Briancon, 1989). It is recognised that NSAIDs generally tend to be similar in efficacy, particularly if titrated to achieve maximum response. For this reason, factors such as tolerability, convenience of administration and cost play an important role in prescribing. The good tolerability of etodolac, as demonstrated in extensive clinical and pre-clinical studies, particularly when considering its low potential for adverse GI effects, appears to represent an important therapeutic advantage in this sense. As a consequence of the selectivity for COX-2 over COX-1, etodolac, in comparison with other NSAIDs, shows preferential inhibition of PG synthesis at sites of inflammation contrasted with reduced propensity to induce gastric irritation by selective sparing of gastric and renal PG synthesis, thus standing out as a generally safe and well-tolerated NSAID (Jones, 1999).

Indeed, public domain knowledge indicates that etodolac (600 to 1200 mg/day) induces no clinically important (>1.5 mL/day) microbleeding or visible gastric injury (Lanza and Arnold, 1989). 98% of healthy men treated with etodolac had GI blood loss less than the upper limit of normal (approximately 1.0 mL/day). Further, there was no apparent increase in blood loss with increasing doses of etodolac, and gastric duodenal injury scores of subjects treated with two to three times the recommended dose of etodolac were not significantly different from those of the pretreatment period or from scores under placebo.

The effects of etodolac therapy on GI microbleeding and on changes in the gastric and duodenal mucosa have been compared with the effects of placebo and with those of several other NSAIDs. Results of these studies demonstrated that etodolac is significantly less irritating to the GI tract than aspirin, indomethacin, ibuprofen, naproxen, or piroxicam, and compares favorably with diclofenac (Lanza and Arnold, 1989).

In double-blind studies, mean GI microbleeding associated with etodolac was statistically indistinguishable from that seen with placebo while significantly less than that associated with other commonly used NSAIDs, such as ibuprofen, indomethacin, piroxicam, and naproxen. In fact, there were no significant differences in the incidences of new patient complaints except for indigestion between etodolac-treated groups and placebo-treated groups. On the contrary, naproxen, ibuprofen, and indomethacin produced statistically significant and clinically important increases in GI and in endoscopic studies (Zvaifler, 1989; Lanza and Arnold, 1989). Similarly, etodolac, unlike naproxen, did not suppress gastric and duodenal PGE_2 and PGI_2, in 4-week trials in patients with rheumatoid arthritis, while the anti-inflammatory therapeutic benefit was similar. The proportion of subjects with mucosal injury and/or ulcers was also significantly greater with naproxen than with placebo or etodolac (Russell, 1990; Laine et al., 1995).

This view seems to be supported by the observation that long-term daily administration of etodolac at effective antiinflammatory dosages in rats and humans with RA (3 mg/kg and 600 mg, respectively) had no effect on PGF2 and prostacyclin levels in gastric mucosa, as opposed to the significant decreases in gastric PG levels found with antiinflammatory doses of aspirin, naproxen, and piroxicam (Dvornik and Lee, 1989).

In this line, a comparison of the potency of etodolac to inhibit the edema of primary inflammation of adjuvant arthritis in rats as well as its gastric irritation potency vs. seven other clinically established NSAIDs (phenylbutazone, aspirin, fenbufen, naproxen, sulindac, piroxicam and indomethacin) showed that the anti-inflammatory potency of etodolac lies between that of sulindac and piroxicam, as it was 2.8 and 4.5 times more potent than sulindac and naproxen, respectively, while 2.2 times less potent than piroxicam. Even if in general an increase in anti-inflammatory potency was associated with an increase in irritant activity, etodolac did not produce more gastric irritation than either naproxen or sulindac even though it showed greater anti-inflammatory potency. Moreover, among the drugs studied, etodolac had the highest safety margin as represented by the ratio between the gastric irritant median effective dose (ED_{50}) and the dose which inhibited inflammation by 50%, thus showing to be a potent anti-inflammatory drug with high gastric tolerance and low ulcerogenic activity. Again, the excellent gastric tolerance of etodolac was attributed to the relatively short-lived and weak inhibition of PG biosynthesis in the gastric mucosa (Martel and Klicius, 1982; Lee and Dvornik, 1985; Inoue et al. 1991).

An additional advantage of etodolac over other NSAIDs is that long-term etodolac administration appears to have less effect on coagulation (Luna et al., 2007).

Pharmacokinetic data

Etodolac displays predictable bi-phasic pharmacokinetics (PK). Racemic etodolac is absorbed almost entirely after oral administration, reaching maximum plasma concentrations approximately within 1-2 hours. The dose-concentration relationship is linear at the therapeutic dose range of 200 to 1600 mg. Therefore, over the range of doses used clinically, the elimination processes do not appear to become saturated. Multiple dosing of etodolac

leads to steady-state levels of etodolac which are slightly higher than those following single dose (Brocks and Jamali, 1994).

The extent of binding of etodolac to plasma proteins is elevated (~ 99%) and mostly independent of drug concentration (Ferdinandi et al., 1986; Cayen et al., 1981; Brocks and Jamali, 1994).

After administration of an oral dose of racemic etodolac, the mean apparent volume of distribution (Vd/F) is 0.3 – 0.5 L/kg (21–35 L on average), which is larger than for most other NSAIDs and suggests tissue perfusion (Brocks and Jamali, 1994), consistent with etodolac difussion into the synovial fluid (Brocks and Jamali, 1990). Sufficient levels of etodolac and the acyl-glucuronide are thus accumulated at the site of action to exert a potent anti-inflammatory action following therapeutic doses.

The drug is almost completely metabolized in the liver, and the metabolites are excreted in the urine together with a small proportion of unchanged etodolac. A small quantity of conjugated etodolac is excreted to the feces through the biliary tract. The elimination half-life ($t_{1/2}$) of racemic etodolac is of moderate duration with mean values of 6 to 8 hr (Dey et al., 1989; Brocks and Jamali, 1994).

Moreover, there are barely any disease induced changes in the kinetics of etodolac. In this sense, age, arthritis, cirrhosis or renal insufficiency of any degree seem not to affect the kinetics of etodolac. Clinically, major dose adjustment of etodolac in special populations (e.g., the elderly, renally or hepatically impaired patients) is therefore not required (Brater et al., 1989; Brocks and Jamali, 1994).

Disease-modifying effects

The sequence of anti-inflammatory events induced by etodolac treatment in the model of established adjuvant arthritis appeared to be initial inhibition of PG synthesis, followed by resorption of fluid (resulting in decreased edema volume) and then by decreased macrophage infiltration (Balfour and Buckley, 1991). Indeed, etodolac has been reported to inhibit the joint destruction associated with adjuvant arthritis and so may be considered to not only relieve symptoms but also show potential in slowing disease progression. Moreover, superiority of etodolac versus other NSAIDs within this indication seems to be demonstrated by the fact that etodolac, unlike the others, not only produced a dose-related inhibition of all arthritic changes and prevented further development of articular damage by arthritis, but actually caused a regression of previous lesion (Martel et al., 1984).

It has been suggested that the inflammatory mediator PGE2 is largely responsible for skeletal tissue involvement in adjuvant arthritis, and that the apparent disease-modifying effects of etodolac in this model are specifically mediated by PGE2 inhibition. Therefore, the ability of etodolac to inhibit the biosynthesis of PG was evaluated by a number of cell types in vitro; i.e., synoviocytes and chondrocytes, which contribute to inflammation of the articulating joint, and macrophages, which are present in inflammatory exudates. Although other anti-inflammatory drugs (i.e. indometacin, piroxicam and ibuprofen) were found to be equally active in all three cell types, etodolac was found to be 5- to 10-fold more potent in inhibiting PGE2 synthesis in chondrocytes and synoviocytes than in macrophages. This differential activity is quite important because PGs are believed to be involved in various aspects of the joint destruction process in arthritis, including bone resorption and inhibition of cartilage synthesis, thus leading to the speculation that etodolac is expected to show selective activity

against inflammatory disease of articulating joints (Neuman et al., 1987; Balfour and Buckley, 1991; Inoue et al., 1994).

Moreover, in vitro studies have suggested that, unlike a number of other NSAIDs (including indometacin), etodolac does not inhibit glycosaminoglycan, proteoglycan and type II collagen biosynthesis by chondrocytes in cultured human articular cartilage, even at concentrations 30-fold higher than those found in the synovial fluid of arthritic patients following administration of etodolac 200 mg b.i.d. for 7 days (Inoue et al., 1991; Balfour and Buckley, 1991). These data suggest that etodolac may differ from other NSAIDs with respect to its capacity to maintain cartilage matrix integrity in inflammatory joint disease (Balfour and Buckley, 1991).

Overall, these preliminary data imply important potential advantages of etodolac over other currently available NSAIDs in terms of cartilage and skeletal effects and long term tolerability, so that it should be considered a first-line agent when an effective anti-inflammatory drug is indicated.Conclusion:

Based on the presented overwhelming evidence supporting the potential advantages of etodolac over other well established NSAIDs, mainly as regards its comparatively high safety margin and low ulcerogenic effects, the full reimbursement status for this drug should be maintained.

Its pharmacotherapeutic efficacy can be explained by the proven selective inhibition of COX-2, amplified by its favorable tissular pharmacokinetics, while the sparing of COX-1 activity in gastric mucosa gives rise to etodolac's noted gastric tolerance. This leads to the favourable pharmacological properties of etodolac, combining potent anti-inflammatory analgesic effect with low ulcerogenic potential.

Moreover, etodolac's superior profile compared to other mostly non-selective NSAIDs has been demonstrated in not only blocking primarily inflammation related symptoms but also showing potential for reversing the damaging effect of the disease.

Reference list

Abdel Salam OM, El-Shenawy S, El-Batran S, Arbid MS, Mózsik G. The effect of etodolac on bile salt and histamine-mediated gastric mucosal injury in the rat. J Physiol Paris. 2001; 95(1-6):43-9.

Balfour JA, Buckley MM. Etodolac. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs. 1991; 42(2):274-99.

Bellamy N. Etodolac in the management of pain: a clinical review of a multipurpose analgesic. Inflammopharmacology 1997; 5(2): 139-152.

Brater DC, Lasseter KC. Profile of etodolac: pharmacokinetic evaluation in special populations. Clin Rheumatol. 1989; 8(suppl 1): 25-35.

Briancon D. International experience with etodolac therapy for rheumatoid arthritis: an interim report of comparative efficacy. Clin Rheumatol. 1989;8(suppl 1): 63-72.

Brocks DR, Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1994; 26(4): 259-74.

Brocks DR, Jamali F. The pharmacokinetics of etodolac enantiomers in the rat. Lack of pharmacokinetic interaction between enantiomers. Drug Metab Dispos. 1990; 18(4): 471-475.

Burgos-Vargas R. Etodolac: The role of a new NSAID in the management of arthritis and pain. Rheumatology International 1990;10(1 Suppl.):1.

Cayen MN, Kraml M, Ferdinandi ES, Greselin E, Dvornik D. The metabolic disposition of etodolac in rats, dogs, and man. Drug Metab Rev. 1981; 12(2):339-262.

Davis JL, Papich MG, Morton AJ, Gayle J, Blikslager AT, Campbell NB. Pharmacokinetics of etodolac in the horse following oral and intravenous administration. J Vet Pharmacol Ther. 2007; 30(1):43-8.

Dey M, Enever R, Marino M, Michelucci J, Smith D, Warner R, Weierstall R. Sustained-release etodolac bioavailability and dose proportionality: correlation between in vivo and in vitro performance. Int J Pharm. 1989; 49: 121-8

Dvornik D, Lee DK. Theoretical mechanism for the gastrointestinal safety of etodolac: Selective sparing of cytoprotective prostaglandins. Clin Rheumatol. 1989; Suppl 1:16-24.

Ferdinandi ES, Sehgal SN, Demerson CA, Dubuc J, Zilber J, Dvornik D, Cayen MN. Disposition and biotransformation of 14C-etodolac in man. Xenobiotica. 1986; 16(2): 153-166.

Glaser K, Sung ML, O'Neill K, Belfast M, Hartman D et al. Etodolac selectively inhibits human prostaglandin G/H synthase 2 (PGHS-2) versus human PGHS-1. Eur J Pharmacol. 1995; 281(1): 107-11.

Inoue K, Fujisawa H, Sasaki Y, Nishimura T, Nishimura I, Inoue Y, Yokota M, Masuda T, Ueda F, Shibata Y, et al. Pharmacological properties of the new non-steroidal anti-inflammatory agent etodolac. Arzneimittelforschung. 1991; 41(3):228-35.

Inoue K, Fujisawa H, Motonaga A, Inoue Y, Kyoi T, Ueda F, Kimura K. Anti-inflammatory effects of etodolac: comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Biol Pharm Bull. 1994; 17(12):1577-83.

Jones RA. Etodolac: an overview of a selective COX-2 inhibitor. Inflammopharmacology. 1999;7(3): 269-75.

Khan SA, McLean MK. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012; 42(2):289-306.

Laine L, Sloane R, Ferretti M, Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. Gastrointest Endosc. 1995; 42(5): 428-433.

Lanza FL, Arnold JD. Etodolac, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug: gastrointestinal microbleeding and endoscopic studies. Clin Rheum. 1989; 8 (Suppl): 5-15.

Lee D, Dvornik D. Etodolac: effect on prostaglandin concentrations in gastric mucosa of rats. Life Sci. 1985; 36(12):1157-62.

Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. Am J Vet Res. 2007; 68(3):258-64.

Martel RR, Klicius J. Comparison in rats of the anti-inflammatory and gastric irritant effects of etodolac with several clinically effective anti-inflammatory drugs. Agents Actions. 1982; 12(3):295-7.

Martel RR, Klicius J, Metcalf G. Effect of etodolac on articular and bone pathology associated with adjuvant arthritis in rats: a comparison with aspirin and naproxen. Agents Actions. 1984; 14(2):257-64.

Neuman RG, Wilson BD, Barkley M, Kimball ES, Weichman BM, Wood DD. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by etodolac. I. Selective activities in arthritis. Agents Actions. 1987; 21(1-2):160-6.

Platt PN. Recent clinical experience with etodolac in the treatment of osteoarthritis of the knee. Clin Rheumatol. 1989; 8 (suppl 1): 54-62.

Riendeau D, Percival MD, Boyce S, Brideau C et al. Biochemical and pharmacological profile of a tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor. Br J Pharmacol. 1997; 121(1):105-17.

Russell RI. Endoscopic evaluation of etodolac and naproxen, and their relative effects on gastric and duodenal prostaglandins. Rheumatol Int. 1990; 10 Suppl: 17-21.

Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. Inflamm Res. 1998; 47(suppl 2):S78-87.

Zvaifler N. A review of the antiarthritic efficacy and safety of etodolac. Clin Rheumatol. 1989; 8(suppl 1): 43-53.

Danmarks Apotekerforening
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Til Medicintilskudsnævnet

22. oktober 2013
GHE/610/00005

Medicintilskudsnævnets kommende revurdering af tilskudsstatus for NSAID´er og lægemidler mod svage smerter.

Medicintilskudsnævnet har den 24. september 2013 meddelt, at revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod svage smerter og NSAID´er forventes påbegyndt i slutningen af 2013 eller starten af 2014. Apotekerforeningen m.fl. er i den forbindelse inviteret til at indsende eventuelle synspunkter, som kan være af betydning for Medicintilskudsnævnets drøftelser.

Medicintilskudsnævnet oplyser, at revurderingen vil omfatte lægemidler i ATC-gruppe M01A (NSAID), M02A (NSAID til udvortes brug), N02BA (salicylsyre-derivater), N02BB (forskellige kombinationer) og N02BE (paracetamol).

Apotekerforeningen finder helt generelt, at de svage smertestillende midler har en vigtig og relevant plads i behandlingen af smerter, uanset om der er tale om kroniske smerter eller forbigående smerter. Der bør derfor fortsat være mulighed for, at de patienter, som har et veldokumenteret behov for at kunne få behandlet kroniske smerter, kan opnå tilskud til deres behandling, for så vidt angår de præparater i gruppen, der har en veldokumenteret og tidssvarende effekt og bivirkningsprofil.

I 2013 har de svage smertestillende midler været omfattet af to væsentlige regelændringer, som begge har haft indflydelse på salg og udleveringsmønstre. Det kan gøre det vanskeligt på nuværende tidspunkt at danne sig et overblik over, hvordan forbrugsmønstret af svage smertestillende midler vil fordele sig, herunder både de receptordinerede og salget i håndkøb.

Pr. 1. januar 2013 bortfaldt pensionisters klausulerede tilskud til en række håndkøbslægemidler, herunder også svage smertestillende midler. På ikraftrædelsestidspunktet var det forventet, at op mod 1 mio. borgere ville blive berørt af ændringerne.

Sundhedsstyrelsen ændrede pr. 30. september 2013 desuden udleveringsbestemmelserne for flere af de lægemidler, der er omfattet af den kommende revurdering. Alle pakninger med et samlet indhold på over 10 gram paracetamol, acetylsalicylsyre eller fenazoner, eller 4 gram ibuprofen er nu receptpligtige.

Formålet med den indførte receptpligt for de store pakninger er at forebygge selvmord, især blandt unge piger, og samtidig generelt at sænke forbruget af de svage smertestillende midler.

Apotekerforeningen kan konstatere, at der i perioden op til receptpligten for de store pakninger trådte i kraft, har været et øget salg, som må betyde, at der i øjeblikket og en periode fremover findes relativt store mængder smertestillende tabletter hjemme i husholdningerne. Det betyder, at salget af de svage smertestillende i en periode efter den 30. september 2013 må forventes *ikke*

at afspejle det reelle forbrug, hverken på recept eller i håndkøb.

Selvom regelændringerne ikke umiddelbart berører de kroniske smertepatienter, som i forvejen har fået ordineret svage smertestillende midler på recept, vil den nye receptpligt forventeligt afdække en gruppe patienter, som tidligere selv har købt midlerne i håndkøb, men som er omfattet af muligheden for at få dem ordineret på recept og med tilskud.

Tilsvarende er det et spørgsmål, om forbruget af NSAID til udvortes brug vil ændre sig, i takt med at borgerne og lægerne bliver mere opmærksomme på andre måder at behandle lokale smerter på. I den forbindelse kunne det overvejes, om tilskud til udvortes behandling skal sidestilles med tilskuddet til den systemiske behandling.

Medicintilskudsnævnet anvender oplysninger om forbrugsmønstret, herunder antal patienter i behandling og antal udleverede pakninger som en del af beslutningsgrundlaget for sit forslag til den fremtidige tilskudsstatus. Med henvisning til de nævnte regelændringer, som begge er trådt i kraft inden for det seneste år, anbefaler Apotekerforeningen at lade revurderingen af tilskud for de svage smertestillende lægemidler afvente, at udleveringsmønstrene på såvel receptpligtige som håndkøbslægemidler i gruppen har stabiliseret sig på et nyt niveau.

Svage smertestillende midler med indhold af paracetamol og ibuprofen har i dag generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen "kroniske smerter". Med indførelsen af receptpligten for de store pakninger tilkendegiver myndighederne, at store pakninger er forbeholdt patienter med et lægeligt behov. Dette lægelige behov bør også afspejles i præparaternes tilskudsstatus, således at når behovet er vurderet at være til stede, afspejles dette i tilskuddet. De patienter, som ikke har en lægelig begrundelse for behovet, vil ikke være berettiget til tilskud, og bør i stedet henvises til apoteket som hidtil.

Som følge heraf, opfordrer vi Medicintilskudsnævnet til at overveje muligheden for fremover at tildele de receptpligtige pakningsstørrelser generelt uklausuleret tilskud. Dermed vil der kunne fjernes en ekstra administrativ procedure for lægen i forbindelse med ordinationen, og smertepatienterne slipper for at stå i den uheldige situation, som opstår, når tilskuddet ikke, som det kræves ved klausuleret tilskud, er angivet korrekt på recepten.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner

Revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter

Med e-mail af 24/9 2013 har Sundhedsstyrelsen anmodet om synspunkter på eller erfaringer med lægemidler i ATC-gruppe M01A (NSAID), M02A (NSAID til udvortes brug), N02BA (salicylsyre-derivater), N02BB (forskellige kombinationer) og N02BE (paracetamol) til brug for Medicintilskudnævnets drøftelser vedr. tilskudssats for NSAIDér og lægemidler mod svage smerter.

Bekymrende stort forbrug
NSAID er hyppigt anvendt blandt befolkningen.(1, 2) De har længe været kendt for deres gastrointestielle bivirkninger i form af mavesår og blødninger. Det sidste årti har der endvidere været øget forkus på kardielle bivirkninger. Flere studier har sålede vist, at både raske individer, men i særligt grad patienter med etableret kardiovaskulær sygdom, har en øget kardiovaskulær risiko ved brug af NSAID.(3) I 2007 kom den amerikanske hjerteforening (American Heart Association) med guidelines, der fraråder brug af NSAID til patienter med kendt hjertekarsygdom.(4) I 2009 udgav Dansk Cardiologisk Selskab lignende holdningspapir, der fremsendes vedhæftet. Forbruget blandt befolkningen herhjemme er dog fortsat stort, hvilket Dansk Cardiologisk Selskab finder stærkt bekymrende.

Kardiovaskulær risiko
NSAID har sin virkning via hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som har to isoenzymer (COX1 og COX2). Særligt de selektive COX-2 hæmmere er forbundet med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom, og denne risiko er mere udtalt for patienter med erkendt hjertekarsygdom eller individer med ufavorabel kardiovaskulær risikoprofil. Nye studier har imidlertidigt vist, at også de traditionelle non-selektive NSAID , i særligt grad de mere COX-2 hæmmende non-selektive NSAID (eks. diclofenac) er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko.(5-8) Lavest risiko er blandt de mere COX-1 hæmmende NSAID (eks. naproxen og Ipren). Risikoen er ikke kun øget ved langvarig behandling, men også ved kortvarige behandlingsforløb, under en uges behandling for diclofenac.(9, 10)

Anbefaling
Der foreligger efterhånden solid dokumentation omkring forskellig kardiovaskulær risikoprofil for individuelle NSAID præparater og derfor er brug for at begrænse brug af NSAID som er forbundet med høj kardiovaskulær risiko, eks. med variabel tilskudsstatus for de individuelle NSAID. Det kan have stor folkesundhedsmæssig betydning pga. det høje forbrug af NSAID i Danmark. Dansk Kardiologisk Selskab anbefaler derfor, at status for diclofenac og COX-2 selektive NSAID ændres således, at der skal søges enkelttilskud til disse lægemidler. På den måde kan man styre forbruget af NSAID, og således sikre at man i højere grad anvender de mindre kardiovaskulære toksiske NSAID eks. ibuprofen og naproxen i stedet for diclofenac og selective COX-2 hæmmere.

Referencer

1. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(8):822-33.
2. Olsen AM, Gislason GH, Fosbol EL**.** Time-perspective in cardiovascular risk of NSAID use after first-time myocardial infarction. Curr Opin Cardiol. 2013;28(6):683-8.
3. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(2):190-7.
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA**.** Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2007;115(12):1634-42.
5. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation. 2006;113(25):2906-13.
6. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med. 2009;169(2):141-9.
7. McGettigan P, Henry D**.** Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011;8(9):e1001098.
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C**.** Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Bmj. 2006;332(7553):1302-8.
9. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126(16):1955-63.
10. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation. 2011;123(20):2226-35.

Anvendelse af NSAID hos patienter med erkendt hjertekarsygdom

I januar 2009 nedsatte Dansk Cardiologisk Selskabs bestyrelse en arbejdsgruppe med henblik på at udarbejde et holdningspapir om NSAID behandling af patienter med erkendt hjertekarsygdom. Arbejdsgruppen består af følgende 8 medlemmer:

Afdelingslæge, PhD Gunnar *H. Gislason* (formand), Kardiologisk afdeling P, Gentofte Hospital
Cand.med. *Emil Loldrup Fosbøl,* Kardiologisk afdeling P, Gentofte Hospital
Overlæge, Dr.med. *Per Grande,* Kardiologisk klinik B, Rigshospitalet – DCS arbejdsgruppe for akut koronart syndrom.
Overlæge, PhD *Ilan Raymond,* Kardiologisk afdeling, Frederiksberg Hospital – DCS arbejdsgruppe for hjerteinsufficiens.
1. Reservelæge, PhD *Anne Merete Boas Soja* (sekretær), Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet. – DCS arbejdsgruppe for hjerterehabilitering og forebyggelse.
Klinikchef, Dr.med. *Søren Jacobsen,* Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet.
Professor, PhD *Bo Christensen,* Almen Medicin, Århus Universitet og Dansk Selskab for Almen Medicin
Professor, Dr.med. *Henrik Enghusen Poulsen,* Klinisk Farmakologisk Laboratorium, Rigshospitalet

Arbejdsgruppen havde nedenstående kommissorium:

1. At fastlægge evidensgrundlaget for den kardiovaskulære risiko forbundet med anvendelse af selektive COX-2 hæmmere og non-selektiv NSAID hos patienter med hjertekarsygdom.
2. At give anbefalinger for brug af disse lægemidler hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og patienter med hjertesvigt
3. At anvise alternative behandlingsmuligheder til disse patienter såfremt behandling med selektive COX-2 hæmmere og non-selektive NSAID præparater frarådes.

Indledning

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) har i flere århundreder været anvendt for deres smertestillende og antiinflammatoriske egenskaber og er blandt de mest brugte lægemidler på verdensplan. I Danmark er anvendelsen også udbredt. Et dansk studium viste at i en 8 årig periode havde næsten 60 % af den voksne danske befolkning indløst en eller flere recepter på NSAID-præparater[1]. Andre danske undersøgelser har vist, at anvendelsen af NSAID-præparater blandt hjertesyge er høj, idet hhv. 34 % og 36 % af patienter med kendt hjerteinsufficiens eller tidligere myokardieinfarkt havde indløst en recept på et NSAID-præparat.[1-3] NSAID-præparater sælges desuden som håndkøb på apoteker, benzinstationer og supermarkeder[4]. I Danmark er det udelukkende ibuprofen i lavere doser, der forhandles i håndkøb. De mest almindelige bivirkninger ved NSAID behandling har været relateret til den gastrointestinale irritabilitet[5-6]. For at mindske dette problem blev der igennem 1990'erne udviklet en ny generation af NSAID-præparater, som selektivt hæmmede COX-2 receptoren. Det blev dog tidligt erfaret, at behandling med de selektive COX-2 hæmmere medførte en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, hvilket senere er blevet bekræftet i flere randomiserede undersøgelser og metaanalyser.[7-13] Den kardiovaskulære risiko ved de selektive COX-2 hæmmere har medført en øget opmærksomhed omkring sikkerheden ved de traditionelle non-selektive NSAID-præparater, som tidligere har været anvendt forholdsvist ukritisk uden hensynstagen til tilstedeværende hjertesygdom.

Man har længe vidst, at NSAID-præparater øger salt- og væskeretentionen i kroppen og derigennem kan forårsage ødemer og forværre hjerteinsufficiens. Generelt har man frarådet NSAID-behandling til patienter med hjerteinsufficiens.[14-19] Hvilke eventuelle uhensigtsmæssige sidevirkninger der kunne gøre sig gældende hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, har hidtil været ukendt. Nylige resultater fra flere observationelle studier samt metaanalyser har vist, at de non-selektive NSAID-præparater også er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko hos såvel den raske som den hjertesyge befolkning. Flere studier tyder på, at der er en forskel på risiko for kardiovaskulær sygdom mellem de enkelte NSAID-præparater og at denne risiko er dosisrelateret.[12-13, 20-24] Endvidere ser det ud til, at patienter med erkendt hjertekarsygdom har en endnu større risiko for kardiovaskulære komplikationer til NSAID-behandling sammenlignet med den hjerteraske befolkning. [2-3, 25-26]

På grund af den udbredte anvendelse af NSAID-lægemidler blandt såvel den hjerteraske som den hjertesyge befolkning, er det af stor betydning for folkesundheden, at der udarbejdes generelle vejledninger og anbefalinger til sundhedsfagligt personale. DCS har derfor taget initiativ til udarbejdelsen af et holdningspapir omkring brugen af NSAID-præparater hos patienter med erkendt hjertesygdom.

Den fysiologiske effekt af NSAID

NSAID-lægemidler bliver hovedsageligt anvendt for deres smertelindrende, antiinflam-matoriske og antipyretiske virkning. Den primære effekt af NSAID-præparater er en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX) som fremmer syntesen af prostaglandiner fra arakidonsyre. COX-enzymet har to isoformer, COX-1 og COX-2, og de individuelle NSAID- præparater har forskellig affinitet for hæmning af disse to isoformer, der også afspejler den risikoprofil de individuelle NSAID-præparater har (Tabel 1).[27-30] De to isoformer af cyclooxygenase findes udbredt i hele kroppen og det er balancen mellem de to isoformer der bl.a. synes relateret til den kardiovaskulære risiko. Endothelet indeholder primært COX-2 isoformen, som er relateret til produktionen af prostaglandin I_2 (prostacyclin PGI_2) og som er kraftigt vasodilaterende, hindrer trombocytaggregation, reducerer kardiel og vaskulær remodellering og reducerer optagelsen af kolesterol. COX-2 har en beskyttende effekt på endothelet og COX-2 receptoren bliver f.eks. opreguleret ved øget vaskulær tonus (shear-stress) og i atherosklerotiske plaques. Trombocytter indeholder kun COX-1, som er ansvarlig for produktionen af thromboxan A_2 (TXA_2), der stimulerer trombocytag-gregationen, er vasokonstrikterende samt øger vaskulær og kardiel remodellering. Den kardioprotektive virkning af lav dosis acetylsalicylsyre er via en hæmning af COX-1 i trombocytterne som inaktiveres irreversibelt. Derudover øger TXA_2 væske- og saltresorption i nyrerne, øger det systemiske blodtryk og sti-

Tabel 1. Almindelig anvendte NSAID i Danmark, COX-1 og COX-2 selektivitet og terapeutiske doser.

NSAID (generisk navn)	Handelsnavn	COX selektivitet		Terapeutiske doser (daglig dosis)		
		COX-1	COX-2	Lav dosis	Høj dosis	Max dosis
Acetylsalicylsyre	Magnyl, Aspirin, Idiotyl, Treo	+++++	+	≤ 500 mg	> 2000 mg	6000 mg
Naproxen	Bonyl, Naproxen	+++++	+	≤ 500 mg	> 500 mg	1000 mg
Ibuprofen	Ibumetin, Brufen, Ipren	++++	+	≤ 1200 mg	> 1200 mg	2400 mg
Diclofenac	Voltaren, Diclon, Diclodan	+	+++++	< 100 mg	≥ 100 mg	300 mg
Indometacin	Confortid	+++++	+	≤ 50 mg	> 100 mg	200 mg
Ketoprofen	Orofen, Orudis	+++++	+	≤ 100 mg	> 200 mg	300 mg
Piroxicam	Pirom, Felden Piroxicam	++	++++	≤ 20 mg	> 20 mg	40 mg
Meloxicam	Meloxicam	+	+++++	≤ 7,5 mg	> 7,5 mg	15 mg
Celecoxib	Celebra, Celebrex	+	+++++	≤ 200 mg	> 200 mg	800 mg
Etodolac	Todolac		++++++	≤ 200 mg	≥ 300 mg	600 mg
Etoricoxib	Arcoxia		++++++	≤ 60 mg	≥ 90 mg	120 mg

mulerer intrakardial fibrose, hvorimod PGI_2 er med til at sænke det systemiske blodtryk, øger væske- og saltudskillelse i nyrerne og kan forårsage kardioprotektion via prækonditionering.[31-32]

Ligevægten mellem produktionen af TXA_2 og PGI_2 er essentiel for et velfungerende kredsløbssystem og behandling med et NSAID-præparat kan i varierende grader være med til at ændre balancen mellem TXA_2 og PGI_2 og dermed øge den kardiovaskulære risiko. De individuelle NSAID-præparater har forskellig affinitet for hæmning af COX-1 og COX-2. De selektive COX-2 hæmmere har hovedsagelig COX-2 hæmmende virkning, men også i nogen grad virkning via en hæmning af COX-1. Ligeledes udviser de non-selektiveNSAID-præparater forskellig grader af hæmning af COX-1 og COX-2. Diclofenac har f.eks. en højere affinitet for hæmning af COX-2 end COX-1, selvom den traditionelt klassificeres som et non-selektive NSAID-præparat. NSAID-præparater med hovedsagelig COX-1 inhiberende effekt er f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen og naproxen. Studier har vist, at NSAID- præparater som har højere COX-2 selektivitet også har en højere risiko for kardiovaskulære bivirkninger, hvorimod de NSAID-præparater som hovedsagelig er COX-1 selektive, har en højere risiko for gastrointestinale bivirkninger.[28, 30]

Iskæmisk hjertesygdom og NSAID

Fra randomiserede studier foreligger der efterhånden en solid dokumentation for, at behandling med selektive COX-2 hæmmere øger risikoen for tromboemboliske hændelser. Denne dokumentation er mest omfattende for rofecoxib (Vioxx®), hvorimod resultaterne for celecoxib (Celebra®) har været mindre entydige. For de non-selektive NSAID-præparater foreligger der ligeledes dokumentation for en øget kardiel risiko fra flere store observationelle studier og meta-analyser. Evidensen for en øget risiko for akut myokardieinfarkt eller andre tromboemboliske hændelser er dog stort set kun baseret på studier, der ikke primært har været designet til at undersøge den kardiovaskulære risiko. Der foreligger flere randomiserede studier, der har sammenlignet selektive COX-2 hæmmere med placebo eller andre non-selektive NSAID-præparater. Ingen af disse studier har fokuseret på non-selektive NSAID-præparater sammenlignet med placebo hos hjertesyge patienter. Desuden har de fleste studier ekskluderet patienter med øget kardiovaskulær risiko eller kendt hjertekarsygdom. Der foreligger kun ét randomiseret studium, der primært har undersøgt patienter med erkendt hjertekarsygdom. Dette studium undersøgte effekten af COX-2 hæmmeren valdecoxib sammenlignet med placebo til smertebehandling efter CABG. Studiet blev afbrudt før tid pga. en kraftig øgning af kardiovaskulære hændelser efter kort tids behandling med valdecoxib.[33]

VIGOR studiet var den første undersøgelse, der satte fokus på den kardiovaskulære risiko ved de selektive COX-2 hæmmere. Studiet sammenlignede rofecoxib med naproxen med henblik på gastrointestinale bivirkninger. Man fandt en mindre forekomst af alvorlige gastrointestinale hændelser i rofecoxib-gruppen men en fem gange øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser.[11] En sammenligning af celecoxib med ibuprofen og diclofenac med hensyn til risikoen for gastrointestinale bivirkninger

blev foretaget i CLASS studiet. Studiet viste ingen forskel med hensyn til forekomsten af kardiovaskulære hændelser mellem de tre behandlingsgrupper.[34] I en senere analyse af både VIGOR og CLASS studierne fandt man dog at event raten for kardiovaskulære events var højere i behandlingsgrupperne i begge studier sammenlignet med en tilsvarende aldersmatchet population. Patienter med en høj kardiovaskulær risiko havde tillige en større risiko ved behandling med rofecoxib sammenlignet med lavrisiko patienter.[9]

To studier fra 2004 sammenlignede COX-2-hæmmerne rofecoxib og celecoxib med placebo hos patienter med gastrointestinale polypper. Begge studier blev afbrudt før tid pga. en øget kardiovaskulær risiko ved behandling med COX-2 hæmmerne. I APPROVe studiet fandt man en 2-3 gange øget risiko for tromboemboliske hændelser (APTC events) og akut myokardieinfarkt.[11] I APC studiet forårsagede celecoxib behandling i høje doser (400 mg dgl) en tredobling af risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser.[10] En senere analyse af to studier (APC og PreSAP) viste en klar dosisafhængig øgning i risikoen ved celecoxib behandling og endvidere større risiko hos patienter, der i forvejen havde øget kardiovaskulær risiko.[35-36] To studier har ikke kunnet påvise nogen forskel i den kardiovaskulære risiko mellem COX-2 hæmmere som lumiracoxib og etirocoxib sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater som naproxen, ibuprofen og diclofenac.[37,38] ADAPT studiet undersøgte ældre patienter (>70 år) som blev randomiseret til celecoxib, naproxen eller placebo med henblik på forebyggelse af demens. Studiet blev stoppet før tid da man fandt en øget kardiovaskulær risiko forbundet med naproxen behandling.[39]

Der foreligger flere observationelle studier, der har fokuseret på den kardiovaskulære risiko ved anvendelsen af såvel de selektive COX-2 hæmmere som de non-selektive NSAID-præparater. Der er en klart øget kardiovaskulær risiko ved behandling med rofecoxib mens resultaterne for celecoxib har været mere tvetydige. Generelt er den kardiovaskulære risiko øget ved anvendelsen af de fleste non-selektive NSAID-præparater og denne risiko synes særlig markant ved høje doser.[20-21, 23, 40-44] I ingen af de observationelle studier indgår der analyser specifikt for patienter med tidligere myokardieinfarkt. Et canadisk case-control studie fandt kun øget risiko ved celecoxib behandling hos patienter med tidligere myocardieinfarkt, samt større risiko for behandling med rofecoxib hos patienter med tidligere myocardieinfarkt sammenlignet med patienter uden myocardieinfarkt.[25] Et dansk kohorte studium inkluderede dog patienter, der havde gennemlevet deres første myokardieinfarkt og fandt en betydelig dosisafhængig øget risiko for død og reinfarcering ved behandling med såvel rofecoxib som celecoxib.[2] Samme studium viste ligeledes, at behandling med ibuprofen og diclofenac i høje doser var forbundet med en øget risiko. En post-hoc analyse af ExTRACT-TIMI 25 trombolysestudiet viste, at behandling med et NSAID-præparat i ugen op til et STEMI øgede risikoen for død og reinfarkt samt for udviklingen af svær hjerteinsufficiens og kardiogent shock.[26] To andre case-control studier fandt dog ingen tegn til større risiko ved NSAID behandling hos patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom i forhold til patienter uden iskæmisk hjertesygdom. [22, 45]

Der foreligger flere meta-analyser der har inkluderet resultater fra såvel randomiserede som observationelle studier. Kearney et al analyserede randomiserede studier og fandt en signifikant øget risiko for alle kardiovaskulære hændelser ved behandling med selektive COX-2 hæmmere sammenlignet med placebo. I studier der havde sammenlignet selektive COX-2 hæmmere med non-selektive NSAID-præparater var der ingen signifikant forskel i den kardiovaskulær risiko. Dog var der interaktion med naproxen og i studier som havde sammenlignet selektive COX-2 hæmmere med naproxen, var den kardiovaskulære risiko lavest i naproxen gruppen. I studier hvor der indgik analyser af non-selektive NSAID-præparater sammenlignet med placebo var risikoen for kardiovaskulære events øget for ibuprofen og diclofenac men ikke for naproxen. Der var en dosisafhængig øgning i den kardiovaskulære risiko for diclofenac, ibuprofen, celecoxib og rofecoxib. McGettigan et al publicerede en meta-analyse af observationelle studier og fik tilsvarende resultater som Kearney for rofecoxib og diclofenac, men fandt ikke forhøjet risiko forbundet med celecoxib, ibuprofen eller naproxen.

Der foreligger således god dokumentation fra randomiserede studier om at behandling med de selektive COX-2 hæmmere er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære hændelser og at disse primært er af tromboembolisk art. I observationelle studier er denne sammenhæng også fundet for de non-selektive NSAID-præparater. Det er væsentligt at bemærke, at i flere af de randomiserede undersøgelser hvor selektive COX-2 hæmmere er sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater, har risikoen for kardiovaskulære hændelser været i den samme størrelsesorden. Dette kunne tyde på, at den kardiovaskulære risikoprofil for de non-selektive NSAID og de selektive COX-2 hæmmere er ens.

NSAID og hjerteinsufficiens

NSAID-præparater er kontraindiceret til patienter med hjerteinsufficiens og såvel internationale guidelines som Lægemiddelstyrelsen fraråder anvendelsen til denne patientgruppe. Idet NSAID-præparater er væskeretinerende, kan behandlingen inducere eller forværre lungestase og perifere ødemer. Patienter med hjerteinsufficiens er ligeledes i høj risiko for at udvikle samtidig nyreinsufficiens og behandling med NSAID-præparater kan netop præcipitere dette.

Ingen studier over anvendelsen af NSAID-præparater har inkluderet patienter med kendt hjerteinsufficiens og evidensen er således primært baseret på post-hoc analyser af randomiserede og observationelle studier. Tilgængelige data tyder på, at der er en signifikant øget risiko for forværring af tilstanden hos hjerteinsufficiens patienter, der anvender NSAID-præparater og at denne synes at være dosisafhængig. Resultaterne er dog ikke helt entydige og der synes tillige at være forskel på risikoen ved anvendelse af forskellige præparater. Den øgede risiko understøttes af en meta-analyse af hhv. observationelle og af randomiserede studier.

I randomiserede studier har man i APROVe studiet fundet en firedoblet øget risiko for udviklingen af hjerteinsufficiens ved mindre end 5 måneders behandling med rofecoxib sammenlignet med placebo. [11] En samlet analyse af APC, PreSAP og 4 mindre studier har vist at celecoxib fordoblede hyppigheden af hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.[35-36] I et andet

studie fandt man, at behandling med etiracoxib i høje doser (> 90 mg) var forbundet med en øget forekomst af hjerteinsufficiens sammenlignet med diclofenac.[46] I ADAPT studiet fandt man at behandling med COX-2 hæmmeren cellecoxib sammenlignet med placebo ikke øgede risikoen for hjerteinsufficiens omend naproxen udviste en tendens hertil.[39] I et andet studium så man ingen forskel mellem lumiracoxib og ibuprofen eller naproxen i risiko for udvikling af hjerteinsufficiens.[37, 47]

Der foreligger flere observationelle studier som fokuserer på risikoen for hjerteinsufficiens ved behandling med NSAID-præparater. Hos patienter med ikke erkendt hjertekarsygdom var risikoen for indlæggelse grundet hjerteinsufficiens mere end fordoblet ved behandling med NSAID-præparater. Ved kendt hjertekarsygdom var den samme risiko mere en 10-fold højere sammenlignet med patienter, der ikke var i behandling med NSAID-præparater. [19, 48] Lignende resultater er fundet ved behandling med rofecoxib og non-selektive NSAID-præparater hvor risikoen for indlæggelse grundet hjerteinsufficiens er øget med hhv. 80% og 40%.[16] I et andet studium blev risikoen for hjerteinsufficiens fordoblet hos patienter der samtidig var i behandling med diuretika.[49] Blandt patienter med hjerteinsufficiens, synes der desuden at være en forskel mellem de enkelte NSAID-præparater i risikoen for indlæggelse for hjerteinsufficiens eller for død, hvor rofecoxib og non-selektive NSAID-præparater udviste en større risiko end celecoxib.[18]

Et dansk kohorte studium inkluderede patienter efter første indlæggelse for hjerteinsufficiens og fandt en øget risiko for død, myokardieinfarkt og genindlæggelse for hjerteinsufficiens ved behandling med rofecoxib, celecoxib og diclofenac og i høje doser for ibuprofen og naproxen.[50] Kun ét studium kunne ikke påvise en øget risiko for indlæggelser for hjerteinsufficiens hos patienter der blev behandlet med celecoxib.[16]

I en meta-analyse hvori der indgik resultater fra såvel randomiserede som observationelle studier, viste Scott et al en ikke signifikant tendens til en øget risiko for hjerteinsufficiens på 1.36 (0.99-1.85) i observationelle studier og en signifikant øget risiko i randomiserede studier (HR 2.31; 1.34-4.00).[51]

Hypertension og NSAID

Fra randomiserede og observationelle studier foreligger der en solid dokumentation for effekten af NSAID behandling på blodtrykket. Generelt er NSAID behandling associeret med stigning i blodtryk og destabilisering af blodtryksregulering hos patienter med arteriel hypertension. I en meta-analyse viste Aw et al at selektive COX-2 hæmmere forårsager en gennemsnitlig øgning af det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 3.9 mmHg og 1.1 mmHg. Non-selektive NSAID-præparater øger gennemsnitligt det systoliske og diastoliske blodtryk med hhv. 2.8 mmHg og 1.3 mmHg.[52] I APC og PreSAP observerede man en stigning i blodtrykket på 2-4 mmHg ved behandling med celecoxib sammenlignet med placebo.[35] I APPROVe studiet havde rofecoxib gruppen en stigning i systolisk og diastolisk blodtryk på hhv. 3.4 og 0.9 mmHg.[11] I ADAPT studiet var risikoen for opstart af antihypertensiv behandling 56% højere i celecoxib gruppen og 40% højere i naproxen gruppen sammenlignet med placebo.

Konklusion

På baggrund af de foreliggende data finder arbejdsgruppen, at behandling med alle COX-2 hæmmere generelt frarådes hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og hos patienter med særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi). Særlig forsigtighed bør også udvises ved NSAID behandling hos patienter patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens. Desuden bør der udvises tilbageholdenhed med anvendelsen af NSAID-præparater hos patienter som besidder de klassiske risikofaktorer for at udvikle kardiovaskulær sygdom såsom arteriel hypertension, hyperlipidæmi og diabetes. Forsigtighed bør også udvises over for tilstande, hvor der er fundet indikation for forebyggende behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (Faktaboks 1).

Alternativer til NSAID behandling bør tage udgangspunkt i den enkelte patient og dennes øvrige sygdomstilstande og kan indeholde analgetiske alternativer som f.eks. paracetamol og/eller ikke-farmakologiske tiltag som vægttab, fysioterapi og motion. Påkrævet anvendelse af NSAID-præparater i behandlingen af comorbide tilstande hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom må betragtes som en ekspertopgave og henvisning til specialist indenfor pågældende sygdomsområde skal overvejes med henblik på yderligere vurdering og behandling. Herunder kan samråd på tværs af specialer (eks. reumatologi, kardiologi og evt. smerteklinik) blive en nødvendighed (Faktaboks 2).

Faktaboks 1: NSAID og kardiovaskulær risiko

COX-2 hæmmer behandling frarådes generelt hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og hos patienter med særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi).

Særlig forsigtighed bør også udvises ved NSAID behandling hos patienter patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens. Risiko afvejning bør foretages før NSAID behandling gives til patienter, som besidder en særlig risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (eks. diabetes, arteriel hypertension, hyperlipidæmi).

Selektive COX-2 hæmmere har været associeret med en øget kardiovaskulær risiko i flere randomiserede studier. Data fra flere observationelle undersøgelser tyder også på en øget kardiovaskulær risiko ved behandling med andre non-selektive NSAID-præparater.

Sammenlignet med hjerteraske, har patienter med tidligere myokardieinfarkt og hjerteinsufficiens en særlig øget risiko for kardiovaskulære hændelser ved behandling med NSAID-præparater

NSAID behandling øger blodtrykket og er forbundet med en destabilisering af igangværende blodtryksbehandling.

Faktaboks 2: Alternativer til NSAID behandling

Alternative behandlingsmuligheder til NSAID behandling bør altid være førstevalg hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller hos patienter som besidder en øget kardiovaskulær risikoprofil.

Alternativer til NSAID behandling bør altid være baseret på et individuelt skøn hvor fordele skal overstige den potentielle kardiovaskulære risiko.

Hvis anvendelsen af NSAID-præparater findes uundgåelig, kan det overvejes at henvise patienten til en specialist inden for det pågældende speciale hvortil behandlingen findes påkrævet. Herunder kan samråd på tværs af specialer (eks. reumatologi, kardiologi og evt. smerteklinik) være nødvendig.

Bivirkningsfrekvensen ved NSAID-behandling øges med stigende doser uden at den terapeutiske effekt tilsvarende øges. Der er ikke overbevisende dokumentation for betydende terapeutiske forskelle mellem de forskellige NSAID-præparater men der er forskel på bivirkningsprofilerne, idet diclofenac og de selektive COX-2 hæmmere udviser en særlig ufordelagtig bivirkningsprofil. De velkendte bivirkninger er gastrointestinal blødning, udviklingen af kronisk nyresygdom ved langvarig brug og risikoen for spontan abort. Nyligt publicerede undersøgelser påpeger en risiko for pludselig hjertedød ved både selektive COX-2 hæmmere og ved flere non-selektive NSAID (Faktaboks 3).

Faktaboks 3: Risikovurdering af individuelle NSAID-præparater

Generelt er den kardiovaskulære risiko øget ved anvendelsen af alle NSAID præparater og denne risiko synes særlig markant ved behandling i høje doser.

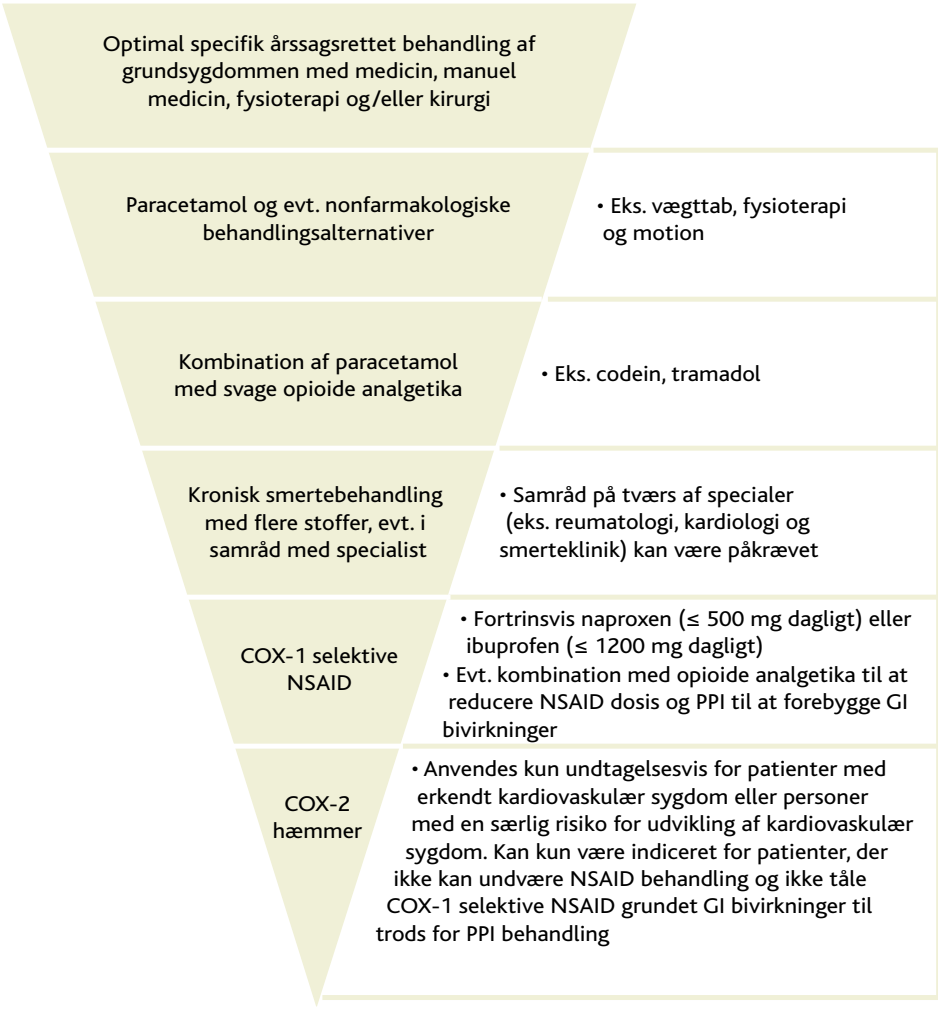
NSAID-præparater som overvejende udviser COX-2 selektive egenskaber såsom roficoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam, meloxicam må betragtes som havende en højere kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater som f.eks. acetylsalicylsyre (højdosis), naproxen og ibuprofen.

Der er en klar dosisrelateret øgning i risikoen ved NSAID behandling, hvorimod den terapeutiske og smertestillende effekt af behandlingen ikke tilsvarende øges.

Hvis NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom er nødvendig, bør man vælge et mere COX-1 selektivt NSAID-præparat og behandle med mindst mulige dosis (eks. naproxen ≤ 500 mg dgl. eller ibuprofen ≤ 1200 mg dgl.) i så kort en periode som mulig.

Behandling med alle typer af NSAID-præparater kan potentielt medføre en øget risiko for kardiovaskulære hændelser. NSAID-præparater med overvejende COX-2 hæmmende virkning som rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam og meloxicam udviser en mere uhensigtsmæssig kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater som acetylsalicylsyre, naproxen og ibuprofen. Denne opdeling skal dog kun betragtes som vejledende og kan ikke retfærdiggøre anvendelse af NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom uden at andre behandlingsmuligheder først er afprøvet. Anvendelsen af NSAID-præparater i behandlingen af patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom må altid være baseret på et individuelt skøn og kun ud fra grundig vurdering af fordele frem for risici ved behandlingen. I de tilfælde hvor NSAID behandling ikke kan undværes, bør overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater foretrækkes og i så fald kun i den laveste terapeutiske dosering (eks. naproxen ≤ 500 mg dgl. og ibuprofen ≤ 1200 mg dgl.) og i så kort en behandlingsperiode som muligt. For patienter med en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger, bør NSAID-behandlingen kombineres med en protonpumpe hæmmer (PPI). Hvad angår gastrointestinale bivirkninger, er gevinsten ved anvendelsen af selektive COX-2 hæmmere sammenlignet med non-selektive NSAID-præparater ret beskeden og meget tvivlsom hos patienter som samtidig indtager en lav dosis acetylsalicylsyre. Et forslag til praktisk trinvis tilgang til behandling af smerter i bevægelsesaparatet hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller personer med særlig risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom er angivet i Figur 1.

Figur 1.
Trinvis tilgang til farmakologisk behandling af smerter i bevægeapparatet hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom eller personer med særlig risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom. Øverst i den omvendte pyramide fokuseres på tiltag som medfører mindst kardiovaskuær risiko og bør være førstevalg for de fleste patienter. Eftersom man kommer trinvis nedad i pyramiden bør altid foregå grundig vurdering af fordele frem for risici ved behandlingen og tilsvarende være færre patienter i de nederste behandlingstrin.



Denne behandlingsalgoritme er kun vejledende og det understreges at der altid bør foregå en individuel vurdering i henhold til den tilgrundliggende sygdomstilstand som kræver behandling og til de behandlingsvejledninger, som foreligger indenfor det pågældende speciale.

Referencer

1. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:822-33.
2. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:2906-13.
3. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med 2009;169:141-9.
4. Hensrud DD, Engle DD, Scheitel SM. Underreporting the use of dietary supplements and nonprescription medications among patients undergoing a periodic health examination. Mayo Clin Proc 1999;74:443-7.
5. Cryer B, Kimmey MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;105:20S-30S.
6. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-8.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021-9.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. Jama 2001;286:954-9.
10. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-80.
11. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.
12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Bmj 2006;332:1302-8.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-44.
14. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
15. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.
16. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. Lancet 2004;363:1751-6.
17. Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: A class effect? Arthritis Care & Research 2007;57:516-23.
18. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. Bmj 2005;330:1370-6.
19. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. Heart 2006;92:1610-5.
20. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005;365:475-81.
21. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2005;165:978-84.
22. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. Bmj 2005;330:1366-73.
23. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27:1657-63.
24. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy individuals: a nationwide study. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2008;In Press.
25. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. Heart 2007;93:189-94.
26. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. J Thromb Thrombolysis 2009;27:11-7.
27. Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. Thrombosis and haemostasis 2006;96:393-400.
28. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. The Journal of clinical investigation 2006;116:4-15.
29. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. Circulation 2005;112:759-70.
30. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
31. Francois H, Athirakul K, Howell D, et al. Prostacyclin protects against elevated blood pressure and cardiac fibrosis. Cell Metab 2005;2:201-7.
32. Timmers L, Sluijter JPG, Verlaan CWJ, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibition Increases Mortality, Enhances Left Ventricular Remodeling, and Impairs Systolic Function After Myocardial Infarction in the Pig. Circulation 2007;115:326-32.
33. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005;352:1081-91.
34. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Jama 2000;284:1247-55.
35. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. Circulation 2006;114:1028-35.
36. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Circulation 2008;117:2104-13.
37. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and

ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:675-84.

38. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006;368:1771-81.

39. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). PLoS Clinical Trials 2006;1:e33.

40. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004;109:2068-73.

41. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107:1303-7.

42. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2002;162:1099-104.

43. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. Clin Pharmacol Ther 2009;85:190-7.

44. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW. Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. Clin Ther 2006;28:1827-36.

45. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:1950-7.

46. Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. Eur J Heart Fail 2009;11:542-50.

47. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk patients with osteoarthritis treated with Ibuprofen, Naproxen, or Lumiracoxib. Ann Rheum Dis 2007;66:764-70.

48. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med 2000;160:777-84.

49. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med 1998;158:1108-12.

50. Bretler DM, Jorgensen CH, Olesen JB, Gislason GH, Hansen PR. [Peripartum cardiomyopathy]. Ugeskrift for laeger 2009;171:53-5.

51. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. Eur J Heart Fail 2008;10:1102-7.

52. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. Arch Intern Med 2005;165:490-6.

FAKS

Foreningen af
Kroniske Smertepatienter
...Også For Pårørende !

Til Medicintilskudsnævnet

Virum, den 15. oktober 2013.

Vedr. revurdering ATC-gruppe M01A, M02A, N02BA, N02BB samt N02BE.

I forbindelse med en revurdering af NSAID-grupperne vil vi i FAKS gerne fremhæve de erfaringer vi har gjort os med den tidligere revurdering af stærke smertestillende lægemidler samt de generelle betragtninger man må holde sig for øje når det kommer til behandling kroniske smertepatienter:

Vi kan i FAKS nu for alvor se resultaterne af revurderingen på de stærke smertestillende lægemidler der trådte i kraft den 4. marts 2013. Trods sundhedsstyrelsen udmelding, at man alene har en afslagsprocent på 2-4 %, så har virkeligheden vist sig at være en hel anden. 62.5 % har indtil den 6. september fået afslag.

FAKS's bekymring om at de praktiserende læger ikke kan, vil, har tid eller lyst til at lave enkelttilskudsansøgninger er ligeledes blevet bekræftet. Ifølge Sundhedsstyrelsens egne tal, var det godt 20.000 smertepatienter der skulle have omlagt deres medicin, men under 2.500 patienter har fået deres læge til at lave en enkelttilskudsansøgning.

Vi modtager i FAKS usædvanlig mange henvendelser fra smertepatienter der ikke kan få deres praktiserende læge til at lave ansøgningen. Mange af de der endelig har fået lægen til at skrive ansøgningen, får efterfølgende et afslag. Et afslag der ikke er lægeligt begrundet, et afslag uden ankemulighed.

Trods Sundhedsstyrelsens løfter om at ALLE hensyn tages med i overvejelserne ved tilkendelse af tilskud, så er også her virkeligheden en anden. Patienter der har kæmpet i årevis, med at finde det rette præparat har fået afslag. Mennesker i dyb depression, mennesker der er ved at miste arbejdet, har fået afslag.

NSAID-grupperne burde ikke være nogen som de kroniske smertepatienter er storforbrugere af, grundet det store bivirkningsniveau. Men har vi alligevel patienter i denne behandling, så er det

FAKS

Foreningen af Kroniske Smertepatienter ...Også For Pårørende !

formentlig fordi anden medicin ikke har kunnet bruges, enten grundet for lille effekt, eller for mange bivirkninger.

FAKS må derfor endnu engang henstille til at alle præparater i de ovennævnte ATC-grupper som minimum bliver tildelt *generelt klausuleret tilskud*. Dermed sikres det, at det er den behandlende læge som kender patienten, der tager stilling til den individuelle behandling.

FAKS må fastholde at smerter er en bio-psyko-social problemstilling, og medicinen og tilskud til denne kan ikke vurderes ud fra en enkelttilskudsansøgnings indskrænkede oplysningsmuligheder.

Vi må ligeledes som ved vores tidligere henvendelse vedr. de stærke smertestillende Opioider henstille til, at man forbedrer det generelle behandlingsniveau på smerte området. Dette drejer sig både om behandlingskapaciteten og vidensniveauet på smerteområdet, der trænger til et gevaldigt løft og samme prioritering som de andre store sygdomsområder får i kraft af forløbs programmer. Ved tidligere og korrekt indsats vil man i mange tilfælde helt kunne undgå eller i hvert fald mindske det medicinske forbrug hos mange patienter med smerter. Dette vil både være i samfundets økonomiske interesse og for det enkelte menneske med en smerteproblematik.

Finde Medicintilskudsnævnet det alligevel nødvendigt at fjerne tilskud fra et eller flere præparater, så er det et håb at man vil lade det gælde kommende patienter, således at patienter der allerede er i behandling, ikke skal igennem ødelæggende omlægninger.

Endnu engang stiller FAKS sig naturligvis til rådighed, hvis medicintilskudsnævnet har spørgsmål til patientens oplevelse af disse revurderinger.

Med venlig hilsen

Pia Frederiksen, formand for FAKS

Vangeledet 17, st.tv.

2830 Virum

Mail: pia.soendergaard@gmail.com

Mobil: 26 39 24 07

ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350
Sendt: 1. november 2013 08:40
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350
Emne: VS: Revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter
Vedhæftede filer: image001.gif; image001.gif

Sent to GoPro Portal: 0

Til Medicintilskudsnævnet

Tak for invitationen til at komme med synspunkter, inden nævnet starter på arbejdet med at revurdere tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter. Generelt er Gigtforeningens holdning, at der skal være et bredt sortiment af tilskudsberettiget medicin, men at dette tilskud samtidig skal bidrage til et mindre forbrug af medicin med stor risiko for alvorlige bivirkninger.

Når det gælder paracetamol mener Gigtforeningen, at tilskuddet til paracetamol skal fortsætte som klausuleret tilskud ligesom i dag, idet vi mener det er vigtigt at støtte paracetamol-ordination som generelt førstevalg for at undgå bivirkningsrisici, som forekommer ved anvendelse af NSAID (herunder kardiovaskulære og gastrointestinale).

I forbindelse med anvendelsen af NSAID mener foreningen, at tilskuddene skal understøtte Sundhedsstyrelsens retningslinjer for anvendelse heraf (http://www.irf.dk/dk/nyheder/irfs_anbefalinger_for_brug_af_nsaid.htm). Derfor kunne man overveje kun at give generelt tilskud til følgende to NSAID-lægemidler: naproxen og ibuprofen – som har den bedste risikoprofil. Man kunne overveje at indføre klausuleret tilskud diclofenac, som bl.a. anvendes til behandlingen af akutte nyrestenssmerter, og enkelttilskud efter ansøgning til de øvrige NSAIDs.

Med venlig hilsen

Lene Mandrup Thomsen
Fysioterapeut og projektleder | Social- og Sundhedspolitisk afdeling

Gigtforeningen | Gentoftegade 118 | 2820 Gentofte
Tlf. +45 3977 8000 | Dir. +45 3977 8034
lmthomsen@gigtforeningen.dk | www.gigtforeningen.dk

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Medicintilskudsnævnet

Hørsholm, 25. oktober 2013

Vedrørende: Revurdering af tilskudsstatus for NSAID'er og lægemidler mod svage smerter.

Som markedsføringsindehaver af Todolac® (etodolac) ønsker Norpharma A/S, at nedenstående information indgår som en del af den kommende proces i revurdering af tilskudsstatus for NSAID'erne (ATC-gruppe M01A).

Norpharma A/S anerkender ønsket om revurdering af tilskudsstatus for NSAID'erne således, at det sikres, at patienterne til enhver tid kan tilbydes en behandling med det mest virksomme lægemiddel med færrest mulige bivirkninger - under hensyntagen til omkostningerne.

Derfor foreslår Norpharma et ***generelt klausuleret tilskud*** til Todolac® og generika indeholdende etodolac med klausulen: *"til patienter der ikke tolererer ibuprofen og naproxen tabletter – såfremt der ikke er tale om generel hypersensitivitet for NSAID"*. Baggrunden for den foreslåede tilskudsklausul begrundes udelukkende i, at behandlingsprisen på etodolac indtil videre, er lidt højere end ibuprofen og naproxen tabletter.

Etodolac er kemisk forskellig fra de andre non-selective NSAID'er, men hæmmer ligesom alle NSAID'er prostaglandinsyntesen, ved at hæmme henholdsvis cyclooxygenase-1 og -2 enzymerne (COX-1 og COX-2) i forskellig grad. Netop disse egenskaber, menes at differentiere NSAID'erne fra hinanden med hensyn til udvikling af en kryds-hypersentivitet reaktion (1). Derfor vil patienter ikke nødvendigvis opleve samme bivirkninger ved behandling med etodolac som ved de andre NSAID'er (2;3).

Litteraturen om NSAID'erne er omfattende og har over tiden været divergerende. De seneste større metaanalyser dokumenterer, at etodolac generelt er bedre veltolereret end de non-selective NSAID'er, som ibuprofen og naproxen. Det betyder, at der generelt ses færre gastrointestinale såvel som ikke-gastrointestinale bivirkninger ved behandling med etodolac end ved de non-selective NSAID'er (2;3).

Ligeledes bekræftiger den seneste større datagennemgang, baseret på data fra 1985 til 2010, at etodolac har samme lave risiko for kardiovaskulære hændelser, som for ibuprofen og naproxen (4). Etodolac er derfor et godt alternativ til de patienter med hjertekarsygdomme, der ikke tolererer Naproxen, som er første valg ved erkendt hjertekarsygdom (5).

På baggrund af ovenstående, mener Norpharma A/S, at Todolac® bør tildeles ***generelt klausuleret tilskud***, således at patienter, der ikke tolererer den billigste førstelinie NSAID behandling har nem adgang til et reelt alternativ.

Norpharma A/S

Slotsmarken 15 · DK-2970 Hørsholm · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
Email: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR: 17 98 19 94

Vi står naturligvis til rådighed, såfremt der ønskes yderligere oplysninger.

Med venlig hilsen

Norpharma A/S

Anders Fogstrup
Country Manager

Dorthe Tvinnemose
D.V.M, Medicinsk Chef

Referencer:

(1) Pergolizzi JV, Jr., Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Ben-Joseph R, Ohsfeldt R, Summers KH. Economic impact of potential drug-drug interactions among osteoarthritis patients taking opioids. Pain Pract 2012 Jan;12(1):33-44.

(2) Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2008;12(11):1-196.

(3) Todolac Produktresumé, 2008.

(4) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med 2011 Sep;8(9):e1001098.

(5) IRF, Sundhedsstyrrelsen.