

Hovedfagsoppgave i farmakologi

**En analyse av rofekoksib-brukere i Norge før og etter
tilbaketrekningen av rofekoksib (Vioxx[®]) fra
verdensmarkedet – en reseptregisterstudie**



Sabina Duratovic

Avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt
og

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt,
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo

November 2007

Forord

Denne hovedfagsoppgaven er utført i tilknytning til avdeling for legemiddelepideologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt i perioden november 2006 til november 2007.

Først og fremst vil jeg takke to personer som i mine øyne har en stor del av æren for at jeg har avsluttet denne oppgaven. Begge to har hjulpet meg med opplæring, analyser og skriving av hovedfagsoppgaven: Kari Furu og Svetlana Skurtveit. Stor takk for god veiledning, stort engasjement og imøtekommenhet.

Jeg vil også takke Espen Molden for å ha gjort det mulig for meg å gjøre denne hovedfagsoppgaven på Folkehelseinstituttet. Takk for de gode og raske tilbakemeldingene.

Takk alle dere på Avdelingen for legemiddelepideologi for at dere har tatt så godt vare på meg dette året.

Til slutt vil jeg takke min familie: mamma, pappa og min kjære mann. Takk for at dere har trodd på meg.

Oslo, november 2007

Sabina Duratovic

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Innholdsfortegnelse	3
Sammendrag.....	5
Forkortelser og definisjoner	7
1. Innledning.....	10
1.1 Bakgrunn for oppgaven.....	10
1.2 Målet med oppgaven	10
1.3 NSAIDs	10
1.3.1 Virkningsmekanisme.....	10
1.3.2 Tradisjonelle NSAIDs og selektive COX-2-hemmere.....	11
1.3.3 Koksiber	12
1.3.4 Rofekoksib	13
1.3.5 Refusjon av koksiber i Norge.....	14
1.3.6 Trend i bruk av NSAIDs	15
1.4 Revmatiske sykdommer	16
1.4.1 Artrose.....	17
1.4.2 Revmatoid artritt	18
1.4.3 Medikamentell behandling ved revmatiske sykdommer.....	18
1.5 Farmakoepidemiologiske datakilder og klassifikasjonssystemer	20
1.5.1 Reseptregisteret	20
1.5.2 Klassifisering av legemidler.....	21
2. Materiale og metode.....	23
2.1 Variabler fra Reseptregisteret.....	23
2.2 Analyseverktøy, begreper og beregninger	24
2.3 Avgrensning av materiale.....	25
2.4 Etikk	26
3. Resultater.....	29
3.1 Karakteristika av rofekoksib-brukere.....	29
3.2 Rofekoksib på hvit resept	33
3.3 Rofekoksib på blå resept	35
3.3.1 Bruk av andre legemidler før og etter tilbaketrekningen	37
3.4 Refusjonspunkt 17.....	40
3.5 Refusjonspunkt 35.....	43
3.6 Ingen smertestillende behandling i 2 år etter tilbaketrekningen	46
3.7 Tendens i bruk av smertestillende behandling.....	48
4. Diskusjon.....	49
4.1 Oppsummering av hovedfunn	49
4.2 Metodologiske forhold	49
4.3 Prevalens - alder, kjønn, geografi og mengde utlevert.....	51
4.4 Legemiddelbruk sammen med rofekoksib	53
4.5 Legemiddelbruk i oppfølgingsperioden	53
4.5.1 Smertebehandling.....	53
4.5.2 Støtte- og tilleggsbehandling.....	55
4.5.3 Ingen medikamentell behandling	57
4.6 Fremtidig forskning.....	58
5. Konklusjon	59
6. Referanselisten	61
7. Appendiks.....	69
Appendiks I.....	71

Appendiks II	72
Appendiks III.....	73
Appendiks IV	74
Appendiks V.....	76
Appendiks VI	77
Appendiks VII.....	78
Appendiks VIII.....	79
Appendiks IX	80

Sammendrag

Bakgrunn

Den 30.9.2004 ble den selektive COX-2-hemmeren rofekoksib trukket tilbake fra verdensmarkedet etter at flere studier hadde gitt holdepunkter for at bruk av rofekoksib medførte økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Dette førte til en generell advarsel mot rutinemessig bruk av selektive COX-2-hemmere, og fra den 1.5.2005 ble det ikke lenger mulig å forskrive disse midlene på blå resept. Hensikten med denne oppgaven er å identifisere de personer som brukte rofekoksib i Norge i 2004 og analysere forskrivning av andre legemidler til disse før og etter tilbaketrekningen av rofekoksib den 30.9.2004. Studien vil spesielt legge vekt på de pasientene som fikk rofekoksib utlevert på blå resept. Prevalensene vil sammenlignes med hensyn på kjønn, alder og geografisk tilhørighet i Norge.

Materiale og metode

Opplysninger om rofekoksib-bruk i perioden 1.1.2004-30.9.2004 ble hentet fra en anonym forskningsfil fra Reseptregisteret. Denne inneholdt data om alle legemidler ekspedert fra norske apotek basert på resept til den enkelte pasient. Datafilen ble brukt for å karakterisere brukere og deres bruk av legemidler i andre legemiddelgrupper. Kjønn- og aldersspesifikk prevalens av bruk av rofekoksib ble beregnet for 9 måneder før 30.9.2004. Annen legemiddelbruk til tidligere rofekoksib-brukere som fikk rofekoksib ekspedert på blå resept ble sammenlignet for periodene 3, 15 og 24 måneder etter denne datoen. SPSS var brukt for å analysere filen og beregne resultater.

Resultater

I løpet av de første 9 månedene i 2004 fikk totalt 160 897 personer utlevert rofekoksib (tilsvarende 3,5 % av befolkningen). Halvparten av brukere var over 52 år og kvinnene utgjorde ca 60 % av brukere. Blant barn og unge under 18 år var det ca 0,2 % som fikk forskrevet rofekoksib i samme periode. Ca 30 % av alle brukere fikk rofekoksib forskrevet på blå resept (betegnet som kroniske brukere). Gjennomsnittsalder for disse var 64 år og kvinnene utgjorde to tredjedeler av blå resept-brukere. I løpet av de 3 første månedene etter avregistreringen av rofekoksib, økte prevalensen for forskrivning av andre koksiber blant kroniske pasienter fra 12,4 % til 39,7 %, men etter denne perioden var det bare mindre økninger (43,4 % ved 24 måneders prevalens). Prevalens for forskrivning av tradisjonelle NSAIDs (tNSAIDs) økte også etter avregistreringen av rofekoksib. Økning i tNSAIDs var spesielt markant fra 3 til 24 måneder etter avregistreringen (25,7 % ved 3 måneders prevalens, 68,5 % ved 24 måneders prevalens). Av tidligere rofekoksib-brukere som fortsatt levde i 24 måneder etter avregistreringen, hadde 10,2 % ikke fått noe smertestillende behandling. Resultatene viste også at det var større andel artrosepasienter som ikke fikk smertestillende behandling (10,5 %) sammenlignet med andelen blant revmatoid artritt-pasientene (8,3 %).

Oppsummering og konklusjon

Etter at rofekoksib ble trukket tilbake har bruken av andre selektive COX-2-hemmere økt. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib ble ca 40 % av tidligere rofekoksib-brukere behandlet med et annet selektiv COX-2-hemmer (koksib). I samme tidsperiode benyttet ca 70 % av rofekoksib-brukere tNSAIDs til sammenligning med ca 25 % i perioden før. Ca 10 % av tidligere rofekoksib-brukere, som vi regner som kronikere, fikk ingen form for smertestillende behandling i 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib. Endringer i forskrivningsmønster og det at mange ikke ble behandlet med smertestillende behandling, kan tyde på at det har vært et overforbruk av rofekoksib og dermed også av koksiber blant det norske befolkningen. At det var større andel av artrosepasienter som ikke fikk smertestillende

behandling i 24 måneder etter avregistreringen kan enten tyde på at revmatoid artritt-pasienter har mer smerter eller at artrosepasientene var overmedisinert i perioden før rofekoksib ble trukket tilbake.

Forkortelser og definisjoner

AA	Arakidonsyre
Anonym forskningsfil	Anonym forskningsfil er fil der opplysninger som navn, fødselsdag, personnummer og andre personentydige kjennetegn er fjernet, slik at opplysningene ikke lenger kan knyttes til en enkeltperson. Det eksisterer heller ikke et løpenummer som kan fungere som koblingsnøkkel til originalfilen. I praksis er det lagt til grunn at hvis antallet personer innen en gruppe er færre enn fem, skal resultatene ikke vises. Det må imidlertid foretas en konkret vurdering av typer variable.
APROVe	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx
ATC	Anatomisk-Terapeutisk-Kjemisk Klassifikasjonssystem
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
COX	Cyklooksigenase
CRP	C-reaktiv protein
DDD	Definerte døgndoser. Teknisk verdi av den antatte gjennomsnittlige døgndosen brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. DDD fastsettes av WHO. Brukes for å kunne sammenlikne ulike legemidler.
DMARD	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (<u>eng.</u> "Disease modifying antirheumatic drugs")
Farmakoepidemiologi	Studiet av bruk og effekter av legemidler i store, uselekterte befolkninger etter at legemidlet er markedsført og tatt i bruk. Man ønsker å beskrive, forklare, kontrollere og predikere bruk og effekter av legemiddelbehandling innen en gitt tid, sted og befolkning. Det brukes i stor grad epidemiologisk tankegang og klassiske epidemiologiske metoder. Et viktig redskap i farmakoepidemiologien er store registre over befolkningens legemiddelbruk, med mulighet for å koble til data om utfall hos den enkelte bruker.
FHI	Folkehelseinstituttet
GI	Gastrointestinal; mage-/ tarmsystem
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysakkarid

Middelfolkemengde	Gjennomsnittlig folketall for en tidsperiode når man regner ut det totale antall personår i nevner
NSAIDs	Ikke steroide-antiinflammatoriske legemidler (<u>eng.</u> "Non steroidal anti-inflammatory drugs")
PG	Prostaglandiner
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostacyklin I ₂
PLA ₂	Fosfolipase A ₂ -enzym
PPI	Protonpumpehemmer
Pseudonyme data	Pseudonyme helseopplysninger er opplysninger der identitet er kryptert eller skjult på annet vis. Hvert individ har sitt eget pseudonym som gir personetydighet. Pseudonymet skal ikke kunne tilbakeføres til identiteten. I dag er det kun Reseptregisteret som inneholder pseudonymer for rekvirenter av resepter og for pasienter som mottar resept.
TNF	Tumor nekrose faktor
tNSAIDs	Tradisjonelle NSAIDs
TXA ₂	Tromboksan A ₂
VIGOR	Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

1. Innledning

1.1 Bakgrunn for oppgaven

Den 30.9.2004 trakk Merck (I Norge: Merck Sharp & Dohme eller bare MSD) rofekoksib (Vioxx[®]) fra verdensmarkedet (1). Grunnen var økt forekomst av kardiovaskulære hendelser hos rofekoksib-brukere. Tilbaketrekningen var basert på resultater fra den da upubliserte APROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)-studien (2). I denne studien ble 2 586 pasienter med tykktarmspolypyper (gjennomsnittsalder på 59 år) tilfeldig fordelt til å få enten 25 mg rofekoksib (1 287 pasienter) eller placebo (1 299 pasienter). Studien viste økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos rofekoksib-brukere i forhold til placebo ved behandling i mer enn 18 måneder. Det var da registrert 46 alvorlige kardiovaskulære hendelser i rofekoksib-gruppen og 26 i placebo-gruppen (P-verdi 0,008). På denne bakgrunn anbefalte studiens sikkerhetskomité den 23.9.2004 at studien burde stoppes (1;2).

Resultatene av en epidemiologisk undersøkelse publisert i det medisinske tidsskriftet Lancet antydte at et betydelig antall pasienter kan ha blitt skadelidende av Vioxx[®] i USA (3). I denne artikkelen hadde Graham og medarbeidere gjort beregninger som viste at mellom 88 000 og 140 000 ekstra tilfeller av hjerteinfarkt kan ha oppstått som følge av bruk av rofekoksib. Forfatterne antydte videre at av dem som hadde fått koronarsykdom kunne om lag 44 % være døde i USA.

Basert på epidemiologisk undersøkelse gjort av Graham og medarbeidere (3), antok Statens legemiddelverk i Norge at om lag 1 000 mennesker kan ha blitt skadelidende og om lag 400 mennesker kan være døde i Norge (4) som følge av rofekoksib-bruk.

Rofekoksib har stått på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåking siden det fikk markedsføringstillatelse (5). I følge Statens legemiddelverket har det i den perioden rofekoksib var på markedet i Norge vært meldt 27 kardiovaskulære bivirkninger hos pasienter som har vært behandlet med rofekoksib, hvorav 1 dødsfall og 16 andre alvorlige bivirkninger.

1.2 Målet med oppgaven

I Norge foreligger det lite informasjon om omfang av bruken av rofekoksib ved tilbaketrekningstidspunktet. Hensikten med denne oppgaven er å identifisere de personer som brukte rofekoksib i Norge i 2004 og analysere forskrivning av andre legemidler til disse før og etter tilbaketrekningen av rofekoksib den 30.9.2004. Studien vil spesielt legge vekt på de pasientene som fikk rofekoksib ekspedert på blå resept.

Delmål:

- Karakterisere rofekoksib-brukere med hensyn på utlevert mengde i DDD, alder, kjønn og geografisk tilhørighet i Norge
- Studere rofekoksib-brukernes legemiddelforbruk før avregistrering
- Studere rofekoksib-brukernes legemiddelforbruk i 3, 15 og 24 måneder etter avregistrering

1.3 NSAIDs

NSAIDs (eng. "Non steroidal anti-inflammatory drugs") er ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter med forskjellige kjemiske strukturer og lignende farmakologiske egenskaper. De virker febernedsettende, betennelsesdempende og smertestillende (2;6), og er en stor gruppe legemidler som har vært tilgjengelige i mange år (7). Undergrupper av NSAIDs inkluderer eddiksyrederivater (f.eks. diklofenak), oksikamer (f.eks. piroksikam), propionsyrederivater (f.eks. ibuprofen), koksiber (f.eks. rofekoksib), fenamater (f.eks. tolfenamsyre) og andre (f.eks. glukosamin).

Hovedindikasjonen til NSAIDs er artrose, revmatiske lidelser preget av betennelse, som kronisk revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom, urinsyregikt og idrettsskader (6). Dette er vanlig brukte legemidler og hører derfor til den legemiddelgruppen som meldes hyppigst til Bivirkningsnemnda (6). De vanligste bivirkningene er komplikasjoner i øvre del av mage-tarmsystemet. Mest alvorlige er ulcuskomplikasjoner som i hovedsak dreier seg om blødninger, men også perforasjoner og obstruksjoner. I sjeldne tilfeller kan disse bivirkningene være livstruende (6;7).

1.3.1 Virkningsmekanisme

Virkningsmekanisme til NSAIDs ble første gang beskrevet i 1971. Det var Sir John Vane som oppdaget at disse substansene hemmet prostaglandinproduksjon (8). Prostaglandinene (PG) dannes fra arakidonsyrer (AA) i de fleste kroppens celletyper, inkludert inflammatoriske celler. NSAIDs hemmer syntesen av disse ved å blokkere enzymet cyklooksygenase (COX) (9). Ved celledstimulering frigjøres AA fra fosfolipidene i cellemembranen ved hjelp av enzymet fosfolipase A₂ (PLA₂) (10). COX omdanner da de frie AA først til PGG₂ og deretter til ustabile sykliske endoperoksid-intermediater (PGH₂). Videre omdannes PGH₂ til bioaktive lipider som prostanoider (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} og PGI₂) og tromboksaner (TXA₂). Produktene som dannes fra AA bidrar til blant annet inflammasjonsrespons, betennelsestilstander, feber og smerte, men også til regulering av blodplatenes og endotelcellenes normalfunksjoner (11-13).

I 1991 ble det kjent at cyklooksygenaseenzymet finnes i minst to isoformer, cyklooksygenase-1 (COX-1) og cyklooksygenase-2 (COX-2) (11). Disse enzymene skiller seg i hovedsak fra hverandre i deres regulering, utbredelse og mengde (9;11;14).

COX-1 er konstitutivt til stede i mange celler og vev, inkludert gastrointestinal (GI)-mukosa og blodplater (15). Dette enzymet fører til økt produksjon av blant annet TXA₂ som øker blodplateaggregering. Dessuten øker produksjonen av prostaglandiner med beskyttende og regulerende effekter i mageslimhinnen (PGE₂) (15). Hemming av COX-1 påvirker balansen mellom beskyttende og skadelige faktorer i slimhinnen. Konsekvenser av COX-1-hemming er redusert blodplateaggregering og redusert mengde av GI-beskyttende prostaglandiner. Dette fører til økt blødningstendens og økt risiko for magesår, gastrointestinale blødninger og gastroduodenal perforasjon (11;15;16). COX-1-hemming utnyttes også i forebyggende behandling mot trombose (13).

COX-2 er også ansvarlig for dannelse av prostaglandiner og spiller dermed en viktig fysiologisk rolle i mange av kroppens reaksjoner. COX-2 finnes i mange vev men i meget

lave konsentrasjoner, bortsett fra i hjernen, nyrene og forplantningsorganene hvor verdien av COX-2-uttrykket er noe høyere (12). COX-2 er et induserbart enzym som oppreguleres ved for eksempel inflammasjon og smerte, men kan også være konstitutivt uttrykt i blant annet nyrer og vaskulært endotel. Mediatorer som kan stimulere til COX-2-induksjon er bakterielle endotoksiner (lipopolysakkarider, LPS), frie radikaler, interleukin-1 (IL-1), tumor nekrose faktor (TNF), vekstfaktorer og cytokiner (13-17). Økt ekspresjon av COX-2 kan også ses i synoviale vev hos revmatoid artritt-pasienter (17). COX-2 kan også spille en rolle i legingen av magesår hos forsøksdyr, og selv om COX-2 har blitt identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, er relevansen for leging av magesår hos mennesker ikke kartlagt. Selektive COX-2-hemmere hemmer dette enzymet selektivt og har ellers samme virkningsmekanisme som tradisjonelle NSAIDs.

Hos friske personer har de fleste prostaglandiner mange fordelaktige funksjoner. De viktigste er trolig beskyttelse av GI (PGE_2 og PGI_2), renal homeostase (PGE_2 og PGI_2), vaskulær homeostase (PGI_2 og TXA_2), regulering av kroppstemperaturen (PGE_2), og i forbindelse ved fødsler ($\text{PGF}_{2\alpha}$) (11;14). På den andre siden er PGE_2 hovedmediator for feber og inflammatorisk respons (11). Hemming av prostaglandinsyntese ved hjelp av NSAIDs kan dermed gi både terapeutiske fordeler og bivirkninger (17). Den terapeutiske effekten skyldes COX-2-hemming i inflammatoriske vev, mens GI-bivirkninger er assosiert med hemmingen av COX-1 i mageepitel (14). Selve COX-2-ekspresjon kan hemmes av glukokortikoider (12).

1.3.2 Tradisjonelle NSAIDs og selektive COX-2-hemmere

NSAIDs inkluderer både tradisjonelle NSAIDs (tNSAIDs) og selektive COX-2-hemmere (9). Den vesentlige forskjellen mellom disse to NSAIDs-undergruppene er forskjellen i COX-selektivitet. De selektive COX-2-hemmere har lavere risiko for gastroduodenale sår og blødninger (13;14). På den andre siden har ikke tNSAIDs den samme kardiovaskulære bivirkningsrisiko som selektive COX-2-hemmere har.

Tradisjonelle NSAIDs (tNSAIDs) er hemmere av både COX-1 og COX-2 med varierende grad av selektivitet (13). Legemidlene i denne gruppen reduserer inflammasjon, men virker også hemmende på blodplateaggregeringen, nyrenes normalfunksjon og GI-mukosa. Bivirkningene som kan oppstå ved bruk av disse midler er som nevnt tidligere forbundet med hemmingen av COX-1-enzymet.

Selektive COX-2-hemmere (koksiber) hemmer i større eller mindre grad bare COX-2-enzymet (6;12;14). De har nesten ingen eller liten effekt på COX-1-enzymet i terapeutiske doser og gir dermed lavere risiko for utvikling av magesår. De hemmer heller ikke aggregeringen av blodplatene. Hemmingen av COX-2 medfører nedsatt produksjon av prostaglandiner som initierer smerte og er en viktig forklaring på antiinflammatoriske og analgetiske effekter av alle NSAIDs (15). Hemming av COX-2 medfører også til økt risiko for utvikling av kardiovaskulære hendelse. Mekanismen for denne effekten av er trolig større hemming av dannelsen av prostacykliner (COX-2-mediert) enn av tromboksaner (COX-1-mediert) i små kar, noe som i så fall kan tilsi at trombotiske kardiovaskulære bivirkninger er en klasseeffekt for alle COX-2-selektive NSAIDs (9;18).

Det finnes en rekke forskjellige metoder for måling av COX-selektivitet, og disse kan gi varierende resultater (tabell 1.1). COX-selektivitet beregnes vanligvis som konsentrasjonsratio som er nødvendig for å hemme COX-1 og COX-2 med 50 % (19). For å

illustrere hvordan selektivitet beregnes, kan følgende eksempel benyttes: Rofekoksib-konsentrasjonen som hemmer COX-1-aktiviteten med 50 % er 63 μM ($\text{IC}_{50(\text{COX-1})}=63 \mu\text{M}$), mens tilsvarende konsentrasjon som hemmer COX-2-aktiviteten med 50 % er 0,84 μM ($\text{IC}_{50(\text{COX-2})}=0,84 \mu\text{M}$) (20). Settes $\text{IC}_{50(\text{COX-2})}$ i nevner og $\text{IC}_{50(\text{COX-1})}$ i teller, får man en ratio på ca. 75. Dette betyr at rofekoksib hemmer COX-2- 75 ganger sterkere enn COX-1 ved samme konsentrasjon. Alle stoffer som oppnår en ratio over 1 klassifiseres som COX-2-selektive. Motsatt blir stoffer som oppnår en ratio under 1 klassifisert som COX-1-selektive.

Graden av COX-1 og COX-2 hemming varierer mellom ulike NSAIDs (15). Selv ulike tNSAIDs har en varierende grad av COX-2-selektivitet (19). Resultater fra en studie utført av Taconnelli og medarbeidere (21) viste at rofekoksib hadde høy selektivitet for COX-2, men selektiviteten av etorikoksib var enda høyere (26 % mer selektiv enn rofekoksib). Til tross for at flere andre koksiber var vesentlig mindre selektive (20-22), blir de likevel klassifisert som selektive COX-2-hemmere. Dette tyder på at det ikke finnes noe absolutt definisjon på COX-2-selektivitet og det er heller ingen klar grense mellom tNSAIDs og selektive COX-2-hemmere.

Tabell 1.1: Estimerte IC_{50} -verdier av 4 NSAIDs og rangering av de beregnede verdiene for COX-selektivitet (ratio>1=COX-2-selektiv). Tallene er hentet fra to ulike studier (20;22) som begge har basert testingen på humant fullblod. IC_{50} er konsentrasjonen av hemmer som er nødvendig for å hemme 50 % av enzymet.

NSAIDs	$\text{IC}_{50(\text{COX-1})}$ (μM)	$\text{IC}_{50(\text{COX-2})}$ (μM)	COX-selektivitet ($\text{IC}_{50(\text{COX-1})} / \text{IC}_{50(\text{COX-2})}$)	
Rofekoksib	63	0,84	75	Ref. (20)
Meloxicam	5,7	2,1	2,7	
Celekoksib	1,2	0,83	1,4	
Diklofenak	0,075	0,038	2	
Rofekoksib	18,8	0,53	35,5	Ref. (22)
Celekoksib	6,3	0,96	6,6	
Diklofenak	0,15	0,05	3	
Meloxicam	1,4	0,70	2	

1.3.3 Koksiber

Oppdagelse av COX-2 førte til utvikling av selektive COX-2-hemmere (13-15). Den nye typen NSAIDs hadde høy COX-2-selektivitet og ble ansett som gunstig for å redusere insidens av alvorlige GI-komplikasjoner i øvre del av mage-tarmsystemet sammenlignet med tNSAIDs (13). Førstegenerasjons koksiber gjennomgikk kliniske utprøvinger i 1995 (14). Resultatene viste at ved klinisk bruk av selektive COX-2-hemmere, beholdt man den betennelsesdempende, analgetiske og antipyretiske virkningen, altså samme effekt som tNSAIDs. Samtidig viste resultatene at man også beholdt de prostaglandinene som beskyttet mage- og tarmslimhinnen. Selektive COX-2-hemmere hadde ingen direkte effekt på

blodplatene og aggregeringen av disse, men senere studier har vist at disse medikamentene likevel kan ha en protrombotisk effekt (23;24).

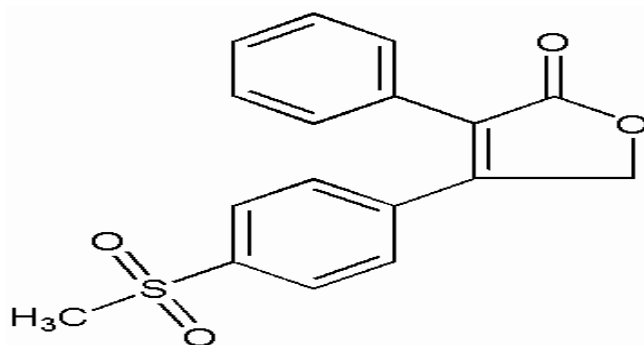
Markedsføringen av koksiber ble gjort på bakgrunn av publiserte prospektive, randomiserte studier VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (25) og CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) (26). Koksibene hadde ikke en bedre klinisk antiinflammatorisk effekt enn tNSAIDs. Hovedargumentet for bruk av selektive COX-2-hemmere når disse kom på markedet var at de ga redusert forekomst av magesårkomplikasjoner sammenlignet med tNSAIDs (27). Dette er grunnen til at koksibene også ble introdusert til det norske markedet våren 2000, og deretter også satt på listen over legemidler som kunne dekkes etter refusjonsordningen (blå resept) (28). Dette var også grunnen til at en del pasienter som gikk på tNSAIDs gikk over til å bruke koksiber når de kom på markedet.

Den første selektive COX-2-hemmeren som ble markedsført i Norge var celekoksib (Celebra). Kort tid etter fulgte rofekoksib (Vioxx) og de andre koksibene. I alt var det registrert 5 forskjellige selektive COX-2-hemmere på det norske markedet i 2004. Disse var, i tillegg til de to nevnte, valdekoksib (Bextra), etorikoksib (Arcoxia) og parekoksib (Dynastat). Terapi anbefalingene anbefalte at bare de pasientene som hadde fått GI-plager skulle bruke disse medikamentene, samt kortikosteroidbrukere og brukere av antikoaguleringsmidler.

Nyere data har gitt økende bekymring for en økt fare for kardiovaskulære hendelser for legemidler i koksib-legemiddelgruppen. Mukherjee og medarbeidere (23) argumenterte den økte forekomsten av trombotiske hendelser med at selektive COX-2-hemmere hadde en protrombotisk effekt. Etter gjennomgang av tilgjengelige data har det europeiske legemiddelverket (EMA) i februar 2005 konkludert at det er økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av alle legemidler i koksib-gruppen (29). Selektive COX-2-hemmere har, i tillegg til de overnevnte, en del av de samme bivirkninger som tNSAIDs (f.eks. hypertensjon, ødemdannelse og hudbivirkninger) (24;26).

1.3.4 Rofekoksib

Rofekoksib (figur 1.1) er en selektiv COX-2-hemmer som har vært assosiert med signifikant færre GI-bivirkninger sammenlignet med tNSAIDs (25). Legemidlet ble første gang markedsført i USA i mai 1999 (14) og har siden blitt markedsført i 80 land. Ved tilbaketrekningsstidspunktet var det estimert at ca 80 millioner mennesker verden over brukte rofekoksib.



Figur 1.1: Struktur av rofekoksib (15).

I Norge ble rofekoksib markedsført den 22.2.2000 (30). Den godkjente indikasjonen i første omgang var symptomlindrende behandling av artrose og ikke ved revmatoid artritt. Effektmessig tilførte rofekoksib ikke noe ny behandling av artrose, men ble markedsført på bakgrunn av redusert hyppighet av GI-bivirkninger sammenlignet med tNSAIDs (31). Sikkerhetsprofilen til rofekoksib har imidlertid vært diskutert siden VIGOR-studien (25) som ble publisert i 2000. Studien inkluderte 8 076 pasienter med revmatoid artritt som ble randomisert til å få enten rofekoksib (4 047) eller naproksen (4 029). Resultatene viste relativt lavere risiko for GI-komplikasjoner i rofekoksib-gruppen. Samtidig hadde fem ganger flere pasienter fått kardiovaskulære hendelser sammenlignet med naproksen-gruppen. På dette tidspunktet var det uklart om den økte risikoen for kardiovaskulære hendelser av rofekoksib i forhold til naproksen skyldtes en beskyttende effekt av naproksen eller en negativ effekt av rofekoksib. Først da resultatene fra APROVe-studien forelå, ble det klart at den økte risiko for kardiovaskulære hendelse skyldtes rofekoksib (2).

1.3.5 Refusjon av koksiber i Norge

Ut fra *Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr* (Blåreseptforskriften) (32) defineres refusjon som dekning av utgifter til anskaffelse av et bestemt legemiddel etter bestemte satser. Statens legemiddelverk i Norge bestemmer hvilke legemidler som skal omfattes av refusjonsordningen. Det er Folketrygden (NAV) som yter stønad til dekning av utgifter til preparater som inngår i de legemiddelgrupper som er nevnt i forbindelse med de enkelte sykdommer i listen i § 9 i Blåreseptforskriften (32). Ordningen innebærer at trykdesystemet dekker det meste av det legemidlene koster.

De fleste legemidler som refunderes er skrevet ut på blå resept. Et vilkår for refusjon av legemidler på blå resepter er at pasientene har behov for langvarig behandling, det vil si at behandlingen må vare i minst tre måneder i løpet av ett år (33).

I Norge ble koksibene, og dermed også rofekoksib, godkjent til forskrivning på blå resept fra 1.7.2001 (28;33). Disse kunne forskrives på generell refusjon etter to refusjonspunkter:

- 17: Polyarthritis chronica og morbus Bechterew
- 35: Alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose

Hos pasienter som falt inn under indikasjonene overfor skulle minst ett av kriteriene nedenfor også være til stede for at generell refusjon kunne gis (33):

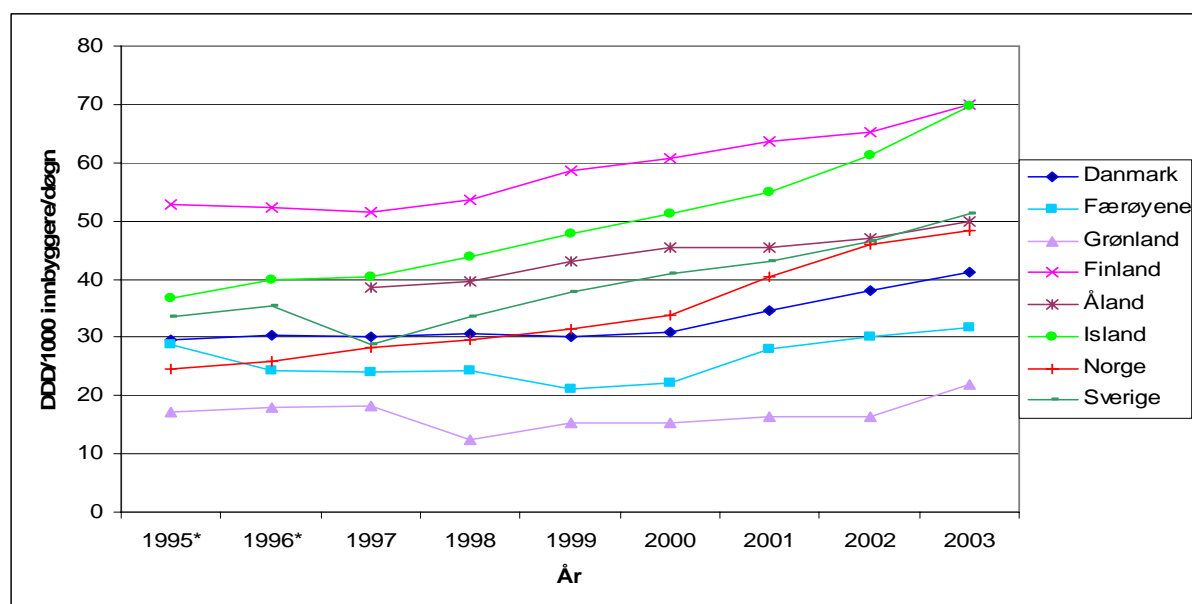
- Tidligere behandlingstrengende magesår eller annen alvorlig gastrointestinal bivirkning
- Samtidig behandling med steroider, DMARD eller andre legemidler som øker risiko for eller alvorligheten av gastrointestinale bivirkninger
- Betydelig nedsatt allmenn tilstand.

I forbindelse med avregistrering av rofekoksib ble regelverket for forskrivning av koksiber på blå resept endret fra 1.5.2005 (34). Etter denne dato kan koksibene ikke lenger refunderes etter Blåreseptforskriften § 9. Pasientene kan fremdeles få refundert preparatene etter individuell søknad.

1.3.6 Trend i bruk av NSAIDs

NSAIDs hører til de mest brukte legemidler i Norge (6). Salget av disse legemidlene har økt jevnlig de siste årene, hvis man ser bort fra avregistreringen av to av selektive COX-2-hemmere i 2004 og 2005, henholdsvis rofekoksib og valdekoksib. Tall fra Grossiststatistikken viser at forbruket av NSAIDs i 2004 var over 50 DDD/1 000 innbyggere/døgn. I 1999, før koksibene kom på markedet, var forbruket 31 DDD/1 000 innbyggere/døgn. Forbruket har økt med nær 70 % fra tidspunktet før koksibene kom på markedet. Fullstendige tall kan studeres i appendiks I.

Forbruket av NSAIDs i de nordiske landene har også økt jevnt i perioden 1995-2003 (Figur 1.2). Forbruket i Norge ligger på gjennomsnittsnivå av de nordiske nabolandene. Fullstendige opplysninger kan studeres i appendiks II.



Figur 1.2: Forbruket av NSAIDs (M01A) i de nordiske landene i perioden 1995-2003. *Åland er ikke med. Kilde: Helsestatistikk for de nordiske landene 2000 og NOMESCO sine web-sider:

<http://www.nom-nos.dk/>

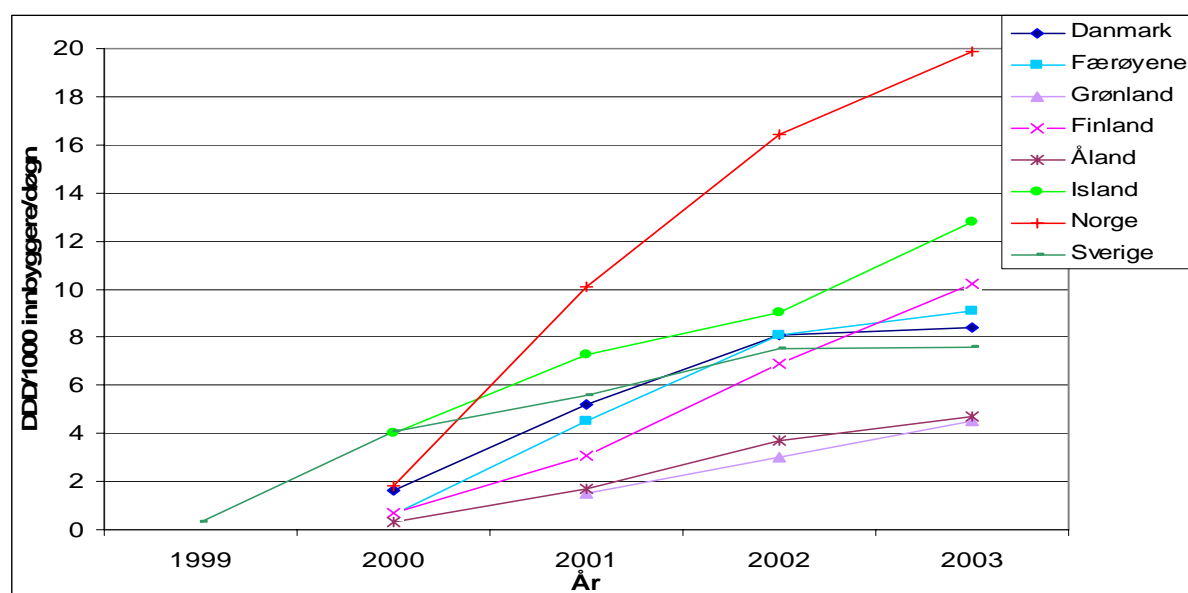
Det har også vært en kraftig vekst i bruken av koksiber i Norge fra introduksjonen og helt til avregistreringen av rofekoksib i 2004. I 2004 var forbruket av koksiber totalt 21,8 DDD/1 000 innbyggere/døgn, noe som utgjør i overkant av 42 % av totalsalg av NSAIDs målt i antall doser. Av dette var 5,73 DDD/1 000 innbyggere/døgn forbruket av rofekoksib. Forbruket ville sannsynligvis vært enda større hvis rofekoksib ikke ble avregistrert siste kvartal dette året. Fullstendige opplysninger kan studeres i appendiks I.

Siden introduksjonen av rofekoksib til det norske markedet har det vært en stor vekst i forbruket av dette medikamentet. I 2000 var antall definerte døgndoser (DDD) per 1 000 innbyggere per døgn for NSAIDs-preparater og selektive COX-2-hemmere totalt 33,8 hvorav 1,8 DDD/1 000 innbyggere/døgn (5,4 %) skrev seg fra de selektive COX-2-hemmere og 0,7 DDD/1 000 innbyggere/døgn fra rofekoksib (2,2 % av det totale antall DDD i M01A). For fullstendige tall se i appendiks I. I år 2001 hadde antall DDD per 1000 innbyggere per døgn

økt til 40,5, hvorav 10 DDD/1 000 innbyggere/døgn (25 %) skrev seg fra de selektive COX-2-hemmerne og 3 DDD/1 000 innbyggere/døgn (7,6 %) fra rofekoksib.

I 2001 var kostnadene for M01A-preparater 291 millioner kroner (apotekenes innkjøpspris, AIP), sammenlignet med 141,7 millioner for selektive COX-2-hemmere (salgsdata fra FHI, Grossistbasert legemiddelstatistikk). Introduksjon av selektive COX-2-hemmere hadde altså foreløpig i 2001 ført til en økning i overkant av 20 % i det totale NSAID-forbruket. De selektive COX-2-hemmerne stod i 2001 for i underkant av halvparten av omsetningen blant M01A-preparatene, og totalkostnadene økte med mer enn 65 % fra året før.

Forbruket av selektive COX-2-hemmere i de nordiske landene er angitt i Figur 1.3. Forbruket øker jevnt med årene. Figuren viser også at forbruket i Norge er høyest blant de nordiske landene. I tillegg viser figuren at forbruket av koksiber ikke er så stort i Danmark og Sverige, nesten halvparten av forbruket i Norge. Fullstendige tall kan studeres i appendiks III.



Figur 1.3: Forbruket av koksiber i de nordiske landene i perioden 1999-2003. Kilde: Helsestatistikk for de nordiske landene 2000 og NOMESCO sine web-sider: <http://www.nom-nos.dk/>

1.4 Revmatiske sykdommer

Revmatiske sykdommer defineres, i følge WHO, som kroniske sykdommer og smertefulle tilstander i bevegelsesapparatet (ledd, skjelett og muskelsystemet) og bindevev. Lidelsene omfatter over 200 forskjellige sykdommer og diagnoser (35), hvor revmatoid artritt og artrose er de mest vanlige. Det finnes derimot ikke noe klare grenser mellom disse forskjellige sykdommene og de fleste overlapper hverandre. Et fellestrekk for de mest vanlige revmatiske sykdommene er at brusken mellom knoklene i et eller flere ledd er ødelagt, slik at bein gnisser mot hverandre og fører til smerter og stivhet (35).

Revmatiske sykdommer varierer fra person til person. Noen er stabile over lengre tid, andre lidelser forverrer seg, raskt eller gradvis. De er allikevel typiske kroniske lidelser som ofte varer livet ut. Ofte svinger tilstanden mellom hvilende perioder og perioder med større plager.

Sykdommen kan bryte ut på alle alderstrinn. Blant de vanligste formene av sykdommen er det derimot vanlig at insidensen og prevalensen øker med økende alder.

Samlet er de revmatiske sykdommene ofte omtalt som muskel- og skjelettsykdommer (36). Disse sykdommene er en av de mest kostnadskrevene helseproblemene for det norske samfunnet. 46 % av alt sykefravær er relatert til muskel- og skjelettlidelser (37). Revmatisme er den vanligste årsaken til at mennesker oppsøker helsevesenet og til at mennesker blir langvarig sykemeldt og uføretrygdet (36). Norsk Revmatikerforbund, en interesseorganisasjon for revmatikere, har anslått at 800 000 (17 % av befolkningen) nordmenn vil bli rammet av en eller annen form for revmatisme i løpet av livet (37). Det kan med rette sies at revmatisme er en folkesykdom.

1.4.1 Artrose

Artrose (slitasjegikt) er den hyppigst forekommende leddsykdom etter fylte 60 år (38). Sykdommen medfører oppsmuldring av brusken, endring av subkondrale bein og nydannelse av bein langs leddene. Symptomer er smerter, stivhet og innskrenket bevegelighet i ledd. I ekstremitetsleddene forekommer sykdommen hyppigst i hofter, knær og fingerledd (39). Selve årsaken til artrose er ukjent, men det er antydning at det kan skyldes en feil i bruskcellenes funksjon (38;39).

I Norge er det beregnet at ca 10 % av befolkningen mellom 25 og 75 år har symptomgivende artrose og 80 % av alle over 75 år har røntgenologisk artrose (38). I følge Norsk Revmatikerforbund har ca 300 000 personer (6,5 %) i Norge diagnosen artrose. Siden sykdommen ikke kan reverseres øker forekomsten med alderen.

I 2000 ble det estimert at ca 3,8 % av den voksne danske befolkningen hadde fått diagnostisert sykdommen (40). Halvparten av alle over 40 år og så mange som alle over 60 år hadde artrose dette året. På verdensbasis estimeres det at 9,6 % av menn og 18 % av kvinner over 60 år har symptomer på artrose. Menn under 45 år er mer utsatt for sykdommen enn kvinner, mens kvinner er oftere utsatt etter fylte 55 år (41). Generelt er artrose mer prevalent i Europa og USA enn i resten av verden (41).

Insidensen av sykdommen varierer ut fra kjønn, alder og i hvilket ledd sykdommen forekommer. Antall nye tilfeller med sykdommen i Norge er ukjent, men i følge Nasjonalt Ryggnettverk (38) har insidensen av uførepensjon pga artrose økt fra 1968 til 1997. I 2002 hadde 4 % av alle uføre diagnosen artrose og diagnosen utgjorde 6,6 % av alle nye uførepensjonister samme år.

Behandlingen av artrose består hovedsakelig i å redusere pasientens plager og bedre fysisk og sosial funksjon. Det finnes ingen behandling som kan reversere sykdommen og normalisere leddet. Den medikamentelle behandlingen kan gis ved behov, i perioder eller kontinuerlig avhengig av pasientens grad av plager. Legemiddelbehandlingen (39) består av milde analgetika som paracetamol, tNSAIDs, selektive COX-2-hemmere, lokale glukokortikoid-injeksjoner og glukosamin. Når plagene og smertene blir uutholdelige gjøres det kirurgiske inngrep der leddene erstattes av proteser.

1.4.2 Revmatoid artritt

Revmatoid artritt (leddgikt) er en kronisk autoimmun sykdom som kjennetegnes av smerter, stivhet og hevelse i bindevev i affiserte ledd (38;42). Dette er den vanligste formen av revmatiske sykdommer (35). Sykdommen gir inflammasjon i synovialhinnen som finnes i leddkapsler, senekjeder og slimposer. Denne inflammasjonen er forbundet med blant annet økt ekspresjon av COX-2, TNF- α og IL-1 (17;42). Inflammasjonen i synovialvev fører vanligvis til økt vaskularisering, celleproliferasjon og invasjon av mononukleære celler som lymfocytter (hvite blodlegemer) og makrofager (43). Dette utvikler til smerte og betennelsessymptomer samt ødeleggelse av brusk og beinsubstans (ledd) som igjen kan føre til funksjonshemming. Karakteristisk for sykdommen er symmetrisk leddbetennelse (42-44). Ledd i armene er hyppigst involvert tidlig.

Selv om den første systematiske beskrivelsen av sykdommen er fra det 19. århundre (45) er årsaken til sykdommen fortsatt ukjent. Mye tyder på at det er en sammenfall av arvelige faktorer og miljø (38;44). Diagnosen stilles på bakgrunn av funn ved klinisk undersøkelse hvor man påviser leddbetennelse av minst 6 ukers varighet. I tillegg kan man understøtte diagnosen med røntgenundersøkelser (destruktive leddforandringer) og blodprøver. Den vanligste laboratoriefunnet er høy blodsenkning og CRP-verdi samt påvisning av antistoff mot citrullinerte peptider (anti CCP) og revmatoid faktor (forekommer ikke i alle tilfeller) (43;44).

Sykdommen kan ramme alle og i alle aldre. Den vanligste alder for sykdomsdebut er ca 60 år (38). I Norge forekommer sykdommen hos ca 0,5-1 % av befolkningen og det er omtrent 2-4 ganger så mange kvinner som menn som blir rammet. Barn kan få leddgikt, og det kalles for *juvenil* revmatoid artritt. Ca 5 % av alle tilfeller av revmatoid artritt oppstår før 15 års alderen. I Norge diagnostiseres ca 1 000 nye tilfeller av revmatoid artritt hvert år (38). 100-150 barn blir rammet av sykdommen årlig, noe hyppigere blant jenter.

Det anslås at mellom 0,3-1 % av den befolkningen i de industrialiserte land har revmatoid artritt (41). Både insidens og prevalens øker opp til 70 års alderen. I Danmark er det estimert at 80 % av befolkningen får sykdommen i alderen 30-50-årsalderen, hvorav 3 av 4 som utvikler sykdommen er kvinner (45).

Behandlingen av revmatoid artritt består av symptom- og sykdomsmodifiserende medikamenter og i noen tilfeller kirurgiske inngrep. Symptommodifiserende medikamenter reduserer smerter, stivhet og subjektive symptomer og består av NSAIDs, analgetika og glukokortikoider. Sykdomsmodifiserende behandlingen hindrer sykdomsutvikling og består av DMARD (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler) (42;43).

1.4.3 Medikamentell behandling ved revmatiske sykdommer

tNSAIDs er de mest brukte legemidlene i behandlingen av revmatiske sykdommer. De har en raskt innsettende effekt og gir redusert hevelse, stivhet og smerte (39). Behandlingen bør gis med minste effektive dose siden risiko for gastrointestinale blødninger og utvikling av magesår øker med økende dose. Hos personer som bruker tNSAIDs sammenhengende over lengre tid, kan det være aktuelt å bruke beskyttende medisiner for å hindre magesår (46;47). Disse finnes i tre legemiddelgrupper: **protonpumpehemmere (PPI)**, **misoprostol** og **histamin₂ (H₂)-reseptor antagonister**. Disse brukes som tilleggsbehandling i tillegg til tNSAIDs. Flere studier tyder på at disse medikamentene forebygger tNSAIDs-relaterte

magesår (47). Disse legemidlene reduserer syreproduksjon i magesekken og gir økt slimproduksjon. Dermed beskyttes magetarmslimhinnen og magesår forebygges. De reduserer også risiko for gjentakelse av magesår forårsaket av tNSAIDs-bruk. PPI brukes ellers ved sure oppstøt, misoprostol er en prostaglandin-analog som erstatter gastroprotektive prostaglandiner mens H₂-antagonister reduserer tNSAIDs-relatert dyspepsi (46;47).

Selektive COX-2-hemmere gir den samme symptomlindrende effekt som tNSAIDs. Selektiviteten gjør at de er mer skånsomme mot magen og gir derfor ikke den samme bivirkningsprofil i mage-tarmsystemet. På bakgrunn av de nyeste avsløringene om bivirkninger forbundet med selektive COX-2-hemmere, har Statens legemiddelverk bestemt å endre preparatomtalene til disse legemidlene (48). Det anbefales å forskrive minste effektive dose i kortest mulig tid. Videre anbefales det ikke bruk av disse legemidlene hvis pasienten har aterosklerotisk hjertesykdommer og samtidig bruker lavdose acetylsalisylsyre (**Antitrombotiske midler**) (48;49). Antitrombotiske midler brukes i tillegg av pasienter som er i risikogruppen for å få kardiovaskulære hendelser.

Analgetika varierer i styrke og brukes for å redusere smerter, stivhet og andre subjektive symptomer. **Milde analgetika**, som paracetamol og høydose acetylsalisylsyre, og sterke analgetika (**opioider**), som tramadol og kodein og dekstropropoksyfen i kombinasjon med paracetamol, er de mest brukte analgetika av pasienter som lider av revmatiske sykdommer (43). Disse medikamentene brukes som tilleggsmedikasjon ved smerter som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med NSAIDs.

DMARD er sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler som blant annet omfatter immunosuppressive legemidler, TNF-alfa-hemmere (TNF α -hemmere), hydroksyklorokin, sulfasalazin gullforbindelser og leflunomid (42-44). Det er klare forskjeller mellom midlene når det gjelder kjemi, farmakologiske effekter og bivirkninger. DMARD brukes ved aktive sykdomsformer hvor man forventer progresjon og utvikling av funksjonsproblemer og røntgenologiske strukturforandringer i ledd. Behandling med disse kan redusere eller forsinke utvikling av funksjonstap og irreversible skader forårsaket av revmatoid artritt og bør derfor igangsettes tidlig i prosessen. DMARD kan kombineres med NSAIDs, prednisolon eller analgetika (43;44). Effekten av DMARD på inflammasjon og symptomer kommer i tillegg til effekten av NSAIDs.

Metotreksat brukes ved alle typer av revmatoid artritt og regnes som standard DMARD-behandling ved denne sykdommen (44). Sulfasalazin, av og til hydroksyklorokin og auranofin, og ciklosporin brukes i tillegg til metotreksat ved de mildeste formene, mens metotreksat og leflunomid brukes ved mer alvorlige former av revmatoid artritt. De TNF α -blokkerende legemidlene adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel) og infliximab (Remicade) brukes ved aktiv sykdom når metotreksat eller annen DMARD-behandling ikke har hatt tilstrekkelig effekt (43;44;50).

Prednisolon tilhører en medikamentgruppe som kalles kortikosteroider eller bare steroider. Den kan både redusere betennelse og kontrollere kroppens betennelsesrespons ved å dempe normal funksjon av kroppens immunreaksjoner. I Norge kan dette virkestoffet brukes som et alternativ til NSAIDs (43). I følge terapianbefalinger for behandling av revmatoid artritt bør systemiske kortikosteroider unngås. Slike behandlinger kan gi bivirkninger (blant annet osteoporose) (44), vanskeliggjøre diagnostikken og være vanskelig å seponere. Anbefalinger sier også at lavest mulig dosering i kortest mulig periode skal etterstrebes, samt at slike

legemidler kun skal brukes ved høy inflammatorisk aktivitet og innen effekt av DMARD er oppnådd.

1.5 Farmakoepidemiologiske datakilder og klassifikasjonssystemer

Det finnes flere kilder for å kartlegge legemiddelbruk i den norske befolkningen: Grossiststatistikk, helseundersøkelser og Reseptregisteret. Grossiststatistikk inneholder informasjon om salg av alle legemidler, både reseptfrie og reseptpliktige, fra grossist til apotek og dagligvare. I denne oppgaven har Reseptregisteret blitt benyttet for å identifisere og beskrive rofekoksib-brukere.

1.5.1 Reseptregisteret

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Norwegian Prescription Database, NorPD) ble opprettet 1.1.2004 (51). Reseptregisteret er et sentralt og personentydig helseregister som er forankret i Helseregisterloven og hjemlet i egen forskrift (52). Folkehelseinstituttet er databehandlingsansvarlig for registeret. Reseptregisteret er basert på opplysninger om all utlevering av reseptpliktige legemidler fra norske apotek, og gir oss data om legemiddelbruk på individnivå, uten at det er mulig å identifisere personene.

Formålet med Reseptregisteret, slik det er formulert i forskriften (52) (§1-3), styrer hva det kan brukes til. Innsamling og behandling av data om legemiddelbruk er viktig for å:

- kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk
- gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging
- gi legemiddelrevirenter et grunnlag for intern kontroll og kvalitetsforbedring

Reseptregisteret dekker hele befolkningen (I 2006: 4.6 millioner individer) og gir dermed et godt grunnlag for beregning av flere epidemiologiske mål, blant annet insidens og prevalens av legemiddelbruk. Ut fra Reseptregisteret kan man registrere behandlingsvarighet og skjevhet i forskrivninger. Registret kan også brukes til å se endringer i legemiddelforbruket og til refusjonsanalyser.

Reseptregisteret inneholder opplysninger fra alle apotek om utleveringer til pasienter, leger og institusjoner. I Reseptregisteret registreres alle reseptpliktige legemidler uavhengig av refusjonsordning, men medisiner utlevert til institusjoner er ikke sporbare på individnivå. Siden Reseptregisteret er et apotekbasert system er det kun legemidler som ekspederes etter resept som blir registrert. Derfor mangler opplysninger om reseptfrie legemidler. Hver pasient får en unik kode slik at det er mulig å identifisere samme person over tid, uten å ha kjennskap til hvem dette er (pseudonym register) (51).

Opplysninger som inngår i registeret er blant annet informasjon om kjønn, alder, geografi, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering og informasjon om legemidler som er utlevert (generisk navn, produktnavn, pakningsstørrelse, antall pakninger, ATC-kode, DDD og pris). Fullstendig oversikt over variablene i Reseptregisteret finnes på: www.reseptregisteret.no.

1.5.2 Klassifisering av legemidler

Den moderne legemiddelforbruksstatistikken ble utviklet i Skandinavia på 70 tallet under ledelse av WHO's Drug Utilisation Research Group (53). To av de viktigste redskaper i den forbindelse var anatomisk-terapeutisk-kjemisk klassifikasjonssystem (ATC) og den definerte døgndose (DDD). Legemidler klassifiseres etter ATC-koder og legemiddelforbruket kan måles i DDD.

Alle legemidlene som selges i Norge er klassifisert i henhold til ATC-legemiddelregister. For hver ATC-kode er det fastsatt en DDD som er statistisk måleenhet. **ATC-systemet** er et hierarkisk system, hvor absolutt alle legemidlene klassifiseres etter deres målorgan, terapeutisk gruppe og kjemisk struktur i nevnt rekkefølge (53). Systemet inndeler legemidlene i grupper på 5 nivåer. På 1. nivå fordeles legemidlene på 14 anatomiske hovedgrupper. Det neste nivået (2. nivå) er en terapeutisk eller farmakologisk undergruppe. Det 3. og 4. nivået er terapeutiske, farmakologiske eller kjemiske undergrupper, mens nivå 5 representerer den kjemiske substansen.

En fullstendig klassifikasjon av rofekoksib med ATC koden M01AH02 kan illustrere oppbyggingen av ATC-systemet:

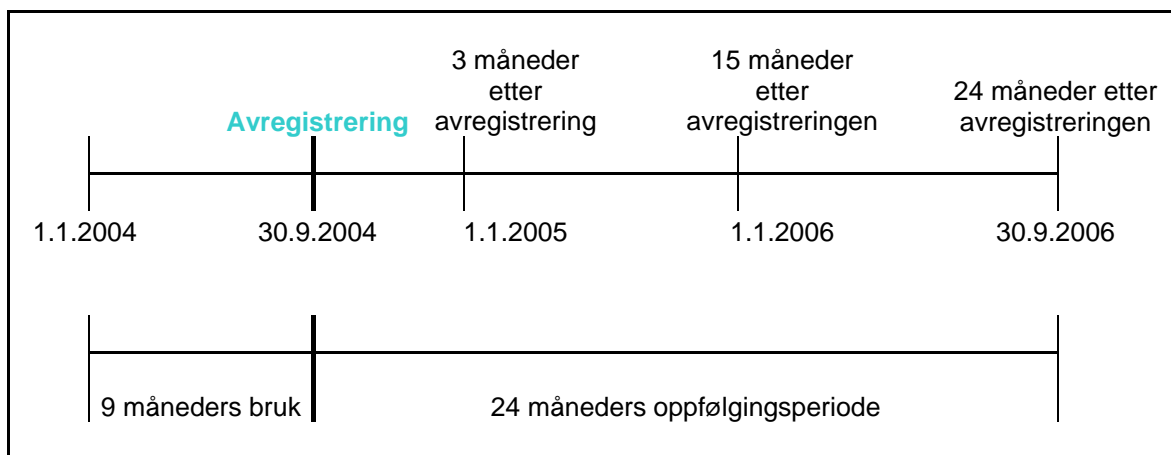
- M** Muskel-/skjelettsystem
(1. nivå, anatomisk hovedgruppe)
- 01** Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler
(2. nivå, terapeutisk undergruppe)
- A** Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskludert steroider
(3. nivå, farmakologisk undergruppe)
- H** Koksiber
(4. nivå, farmakologisk undergruppe)
- 02** Rofekoksib
(5. nivå, kjemisk substans)

Definerte døgndoser (DDD) er måleenhet som definerer den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdose for preparatet brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne (53). Døgndosene fastsettes av et ekspertpanel på bakgrunn av en vurdering av bruken internasjonalt, selv om de nasjonale terapitradisjonene kan variere fra et land til et annet (f.eks. bruksområde, doseringsanbefalinger). DDD må derfor betraktes som en teknisk verdi som ligger så nær som mulig opptil et gjennomsnitt av de dosene som benyttes. Legemiddelforbruket angis ofte som DDD per 1000 innbyggere per døgn

2. Materiale og metode

Materialet som er forsket på er en anonym forskningsfil med individdata fra Reseptregisteret. Forskningsfilen inkluderer alle utleveringer i perioden 1.1.2004-30.9.2006 til personer som har fått minst en resept med ATC-kode M01AH02 (rofekoksib) i 9-månedersperioden 1.1.2004-30.9.2004. Dataene er utlevert fra Avdeling for legemiddelepideemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Reseptregisteret gir oss informasjon om hvilke grupper av befolkningen som brukte rofekoksib på tilbaketrekningsstidspunktet. Dette gir en mulighet til å analysere rofekoksib-brukerne nærmere og hva disse pasientene fikk ekspedert etter at rofekoksib ble avregistrert. Figur 2.1 viser oppfølgingsplan av rofekoksib-brukere i 2 år etter avregistreringen. I figuren ses hvordan forskningsfilen har blitt splittet i perioder på 3, 15 og 24 måneder.



Figur 2.1: Tidsplan for oppfølging av rofekoksib-brukere etter avregistrering.

2.1 Variabler fra Reseptregisteret

Nedenfor er listet de variablene som er blitt brukt i denne oppgaven. Variablene er hentet fra forskningsfilen i Reseptregisteret.

- Pasientens løpenummer
- Pasientens fødselsår, fødselsmåned, døds måned og dødsår
- Bosteds fylkesnummer
- Pasient fiktiv
- Utleveringsdato
- Antall utleverte DDD ordinasjon
- Resept/rekvisisjonstype
- Refusjonspunkt hvis resepten er en blå resept
- Legemiddelpakningens varenummer
- Legemidlets ATC-nummer ned til 5. nivå

Pasientens løpenummer er et nummer som er generert fra pasientens fødselsnummer. Hver og en pasient har sitt unike nummer. Dette nummeret gjør at vi lett kan følge pasienten på individnivå uten å avsløre pasientens identitet.

Pasient fiktiv er pasienter som ikke kan kobles på grunn av manglende 11 sifferet fødselsnummer.

Ordinasjon er selve legemidlet som er utlevert. Resepten kan inneholde en eller flere ordinasjoner, det vil si en eller flere legemidler per resept.

Pasientens kjønn, fødselsår, fylke og dødsår ble valgt for å kunne karakterisere brukeren. ATC-kode ble tatt med for å kunne klassifisere enkeltsubstansene. Mengde legemiddel forskrevet fremgår av DDD utlevert til hver enkelt pasient.

Refusjonspunktkode gir en grov diagnosekoding for artrose (refusjonspunkt 35) og revmatoid artritt (refusjonspunkt 17). Det ble brukt også for å avgjøre hvor stor del av legemidlene som ble refundert.

En viktig opplysning på resepter var utleveringsdato, for beregning av blant annet insidens og prevalens.

2.2 Analyseverktøy, begreper og beregninger

Alle analyser ble gjennomført ved hjelp av statistikkpakke SPSS (Statistical Package for Social Science) versjon 14.0. Dataprogrammet ble brukt til å beregne summen, gjennomsnittlig DDD og median. DDD-verdi og ATC-kode var basert på den fastsatte verdien og klassifisering fra 2007 (54).

Tabellene og figurene ble utformet ved hjelp av Microsoft Excel 2003.

Aldersjustering blir brukt i oppgaven som en form for aldersstandardisering slik at man kan sammenligne forekomst av legemiddelbruk direkte mellom de ulike fylkene selv om de har en forskjellig alderssammensetning. Justeringer av denne typen er vanlig i epidemiologiske sammenligninger for å fjerne effekten av forstyrrende variabler (confounding variables), i dette tilfelle alder. I oppgaven var det brukt aldersjustering etter indirekte metode, hvor man finner forventet antall rofekoksib-brukere og en indeksverdi for forventet og faktisk antall. (55).

I oppgaven ble periodeprevalens eller forekomst i befolkningen beregnet i en gitt periode. Dette er den andel av befolkningen som til enhver tid er brukere av rofekoksib for perioden 1.1.2004-30.9.2004. Dette ble beregnet ved å summere alle brukere som har løst minst en rofekoksib-resept i løpet av denne perioden og dividert tallet med gjennomsnittlig befolkning i den aktuelle perioden (middelfolkemengden). Prevalensen måles alltid som andel av en befolkning og uttrykkes ofte per 1000 innbyggere. Tallene for middelfolkemengden var hentet fra Statistisk Sentralbyrå (SSB).

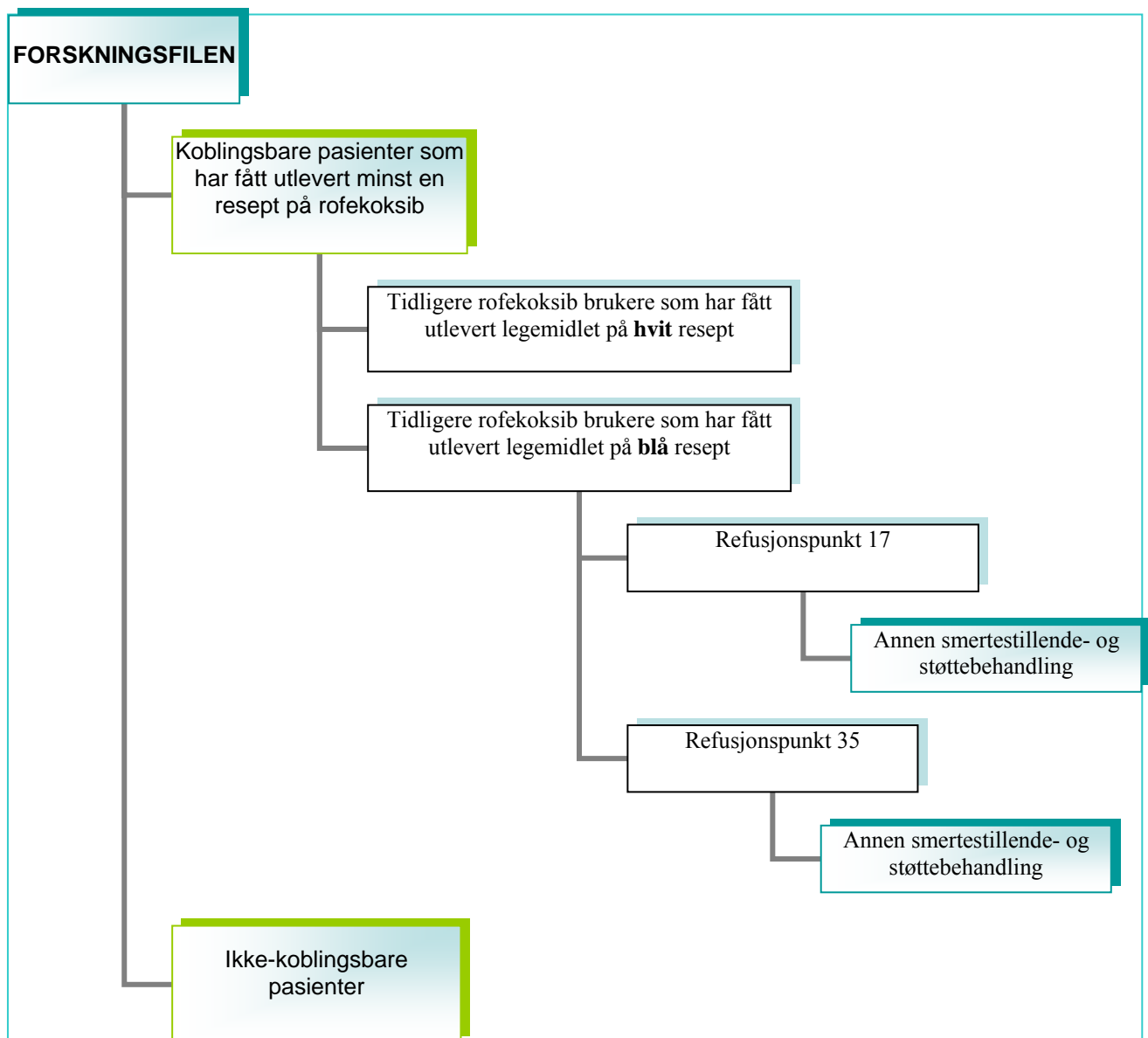
Mengde utlevert i DDD per person i en periode er et mål på mengde legemiddel en gjennomsnittlig bruker får utlevert i løpet av denne perioden. Mengde legemiddel ble angitt som antall definerte døgndoser (DDD). Resultatene ble oppgitt i sum, gjennomsnitt og median for disse periodene:

- 9-måneders periode før tilbaketrekningen (1.1.2004-30.9.2004)
- 3-måneders periode etter tilbaketrekningen (1.10.2004-31.12.2004)
- 15-måneders periode etter tilbaketrekningen (1.10.2004-31.12.2005)
- 24-måneders periode etter tilbaketrekningen (1.10.2004-30.9.2006)

Forbruk i 3 og 9 måneder ble henholdsvis definert som 90 og 270 DDD. Alderen til en person var beregnet som differansen mellom år 2004 og fødselsår.

2.3 Avgrensning av materiale

Hensikten med denne oppgaven var å identifisere tidligere rofekoksib-brukere og analysere forskrivning av andre legemidler til disse før og etter tilbaketrekningen av rofekoksib. Alle brukere av rofekoksib i 2004 ble identifisert i Reseptregisteret. Forskningsfilen var oppdelt som vist i figur 2.2. Individuer som på apoteket ikke var registrert med fullt fødselsnummer (11-sifferet) ble ekskludert. Disse representerte 9 476 ordinasjoner, 3,4 % av alle ordinasjoner på rofekoksib.



Figur 2.2: Oppdeling av forskningsfilen.

Av de som brukte rofekoksib før tilbaketrekningen i 2004, døde 5061 pasienter (3,1 %) i løpet av studieperioden. Rofekoksib-brukere ble inndelt i følgende aldersgrupper: 0-17, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 og 80+.

Hovedfagsoppgaven ble avgrenset til forbruket av utvalgte legemiddelgrupper som tidligere rofekoksib-brukere sto på. Fullstendig liste over ATC-koder kan ses i appendiks IV. De legemiddelgruppene som ble studert er:

- *Tradisjonelle NSAIDs (tNSAIDs)*: indometacin, sulindak, diklofenak, diklofenak i kombinasjon, ketorolac, aceklofenak, piroksikam, meloxicam, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, deksibuprofen, nabumeton og glukosamin.
- *Koksiber*: celekoksib, etorikoksib, valdekoksib og parekoksib.
- *Opioider*: kodein i kombinasjon med paracetamol, dekstropropoksyfen i kombinasjon med paracetamol og tramadol.
- *Milde analgetika*: høydose acetylsalisylsyre og paracetamol
- *Prednisolon*
- *Protonpumpehemmere, H₂-antagonister og/eller misoprostol*: cimetidin, ranitidin, famotidin, ranitidinvismutsitrat, misoprostol, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol og esomeprazol.
- *DMARD*: sulfasalazin, metotreksat, ciklosporin, mykofenolsyre etanercept, leflunomid, anakinra, adalimumab, azatioprin, metotreksat, natriumaurotiomalat, auranofin og hydroksyklorokin. Siden Reseptregisteret inneholder kun opplysninger som utleveres fra apoteket til enkeltindivider vil denne oppgaven ikke inneholde opplysninger om bruken av infliksimab. Dette er et pulver til infusjon og settes inn på sykehuset.
- *Antitrombotiske midler*: lavdose acetylsalisylsyre, warfarin, klopidogrel og tiklopidin.

I denne oppgaven har vi definert:

- Brukere som ikke fikk noen legemidler. Dette er tidligere rofekoksib brukere som ikke fikk noen legemidler listet i appendiks IV
- Brukere som ikke fikk smertestillende behandling. Dette er tidligere rofekoksib brukere som ikke fikk noen legemidler fra legemiddelgruppene: tNSAIDs, koksiber, milde analgetika eller opioider listet i appendiks IV

2.4 Etikk

Pasientens fødselsnummer er en av opplysningene som samles inn fra reseptene, men selve nummeret registreres ikke i Reseptregisteret. Fødselsnummeret omdannes i stedet til et løpenummer som er spesifikt for hver enkel legemiddelbruker, et såkalt pseudonym. Pseudonymet innebærer at identiteten til personer er kryptert, men allikevel individualisert, slik at det lar seg gjøre å følge en person gjennom helsesystemet uten at identiteten røpes. Lagrede reseptopplysninger tilbakeføres ikke til den enkelte legemiddelbruker og personopplysninger kan derfor ikke utleveres fra Reseptregisteret. Tildelingen av pseudonymer utføres av en tiltrodd tredje part, Statistisk sentralbyrå, før opplysningene registreres.

I henhold til forskriften (52) er det ikke mulig å reservere seg mot registrering i Reseptregisteret. Enhver som behandler opplysninger etter Reseptregisteret og dermed også indirekte etter Helseregisterloven (56), har taushetsplikt både etter Helsepersonelloven (57) og Forvaltningsloven (58). Bestemmelsene setter også en klar grense for hva registerets opplysninger kan benyttes til, og innebærer i realiteten et forbud mot annet bruk enn det som

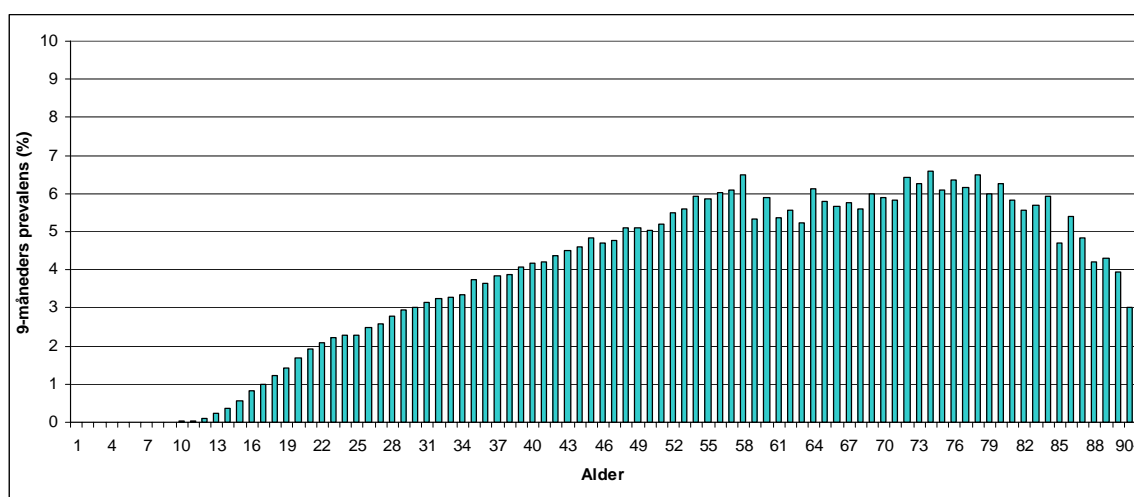
står i forskriften. Dette betyr at Helseregisterloven gir tillatelse til å forske på opplysninger som er registrert i Reseptregisteret, uten at det kreves samtykke fra hver enkel person. Sammen med bestemmelser om blant annet informasjonssikkerhet og taushetsplikt, bidrar pseudonymiseringsordningen til å ivareta hensyn til konfidensialitet og informasjonssikkerhet.

3. Resultater

3.1 Karakteristika av rofekoksib-brukere

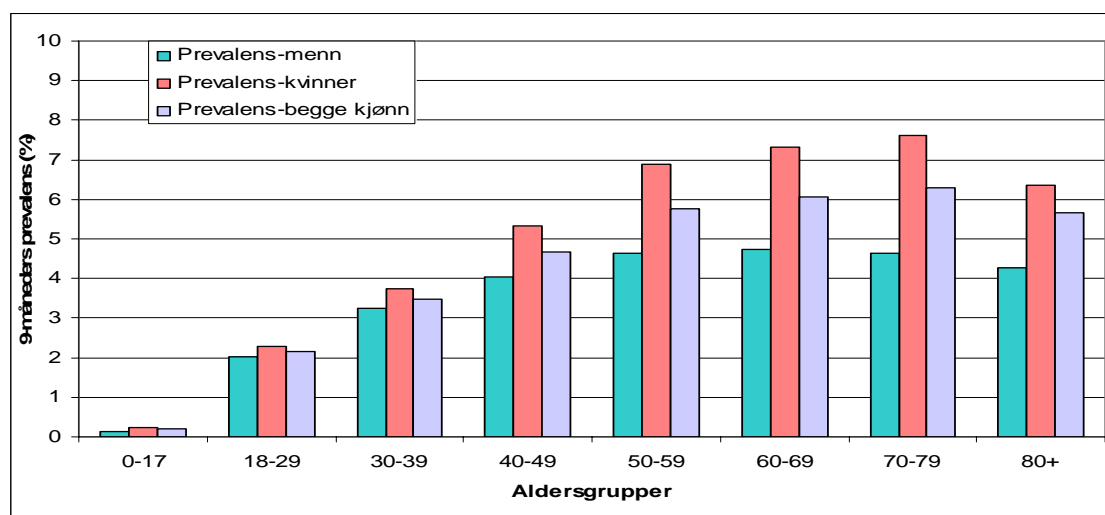
Totalt 160 897 personer (3,5 % av Norges befolkning) fikk ekspedert minst en resept på rofekoksib i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Kvinnene utgjorde 59,4 % av brukerne. Dette betyr at 4,1 % av alle kvinner i Norge hadde fått minst en resept på rofekoksib i denne perioden, mot 2,9 % av menn.

I Figur 3.1 vises 9-månedersprevalens fordelt på alder i 2004. Gjennomsnittsalder var 52,6 (50,1 år for menn, 54,4 år for kvinner), mens median var 52,0 år (50,0 år for menn, 54,0 år for kvinner). Den yngste pasienten som fikk rofekoksib i 2004 var en 1 år gammel jente og den eldste var en 104 år gammel dame. Totalt 158 942 av personer ≥ 18 år i Norge hadde hentet rofekoksib minst en gang i løpet av de 9 første månedene i 2004. Dette tilsvarer 4,5 % av den voksne befolkningen.



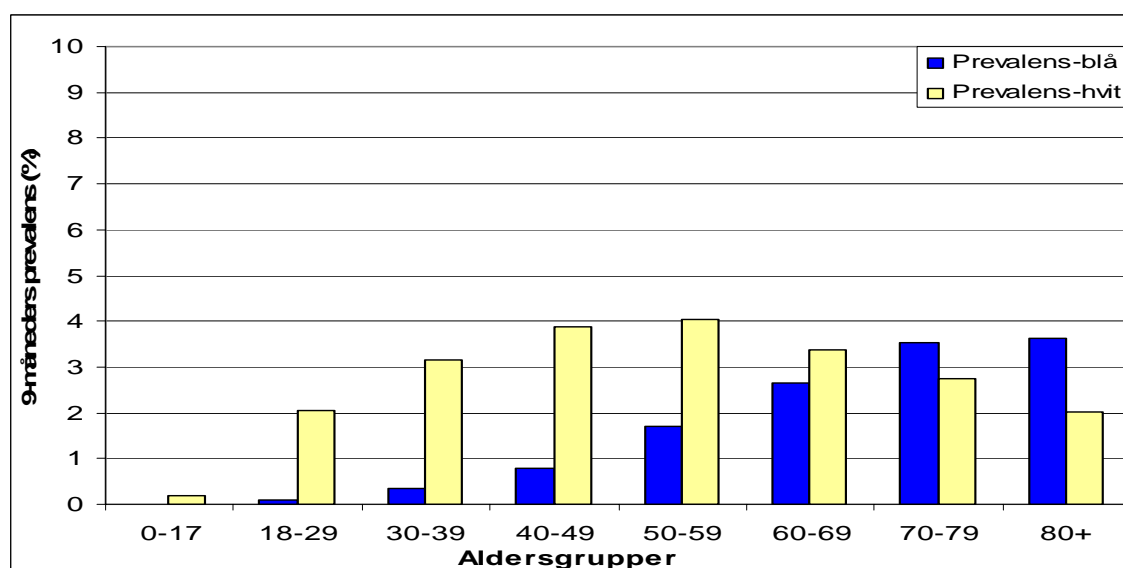
Figur 3.1: Prevalens fordelt på alder blant rofekoksib-brukere i Norge 1.1.2004-30.9.2004, N=160 897.

Alders- og kjønns spesifikk prevalens for bruk av rofekoksib er vist i Figur 3.2. Høyest andel brukere ble observert i aldersgruppen 70-79 år. I denne aldersgruppen fikk 6,3 % minst en resept på rofekoksib i de første 9 månedene i 2004. Lavest prevalens var blant barn og unge under 18 år der prevalensen var 0,18 % (1 955 brukere totalt). Bruken av rofekoksib økte jevnt med alderen, men avtok etter fylte 80 år. Fordeles brukere på de under og de over 60 år, viser resultatene at prevalensen var henholdsvis 3,3 % og 7,1 %. Prevalens var høyere hos kvinner i alle aldersgrupper. Fullstendige tall kan studeres i appendiks V.



Figur 3.2: Prevalens av rofekoksib-bruk i Norge i perioden 1.1.2004-30.9.2004, fordelt på aldersgrupper og kjønn, N=160 897.

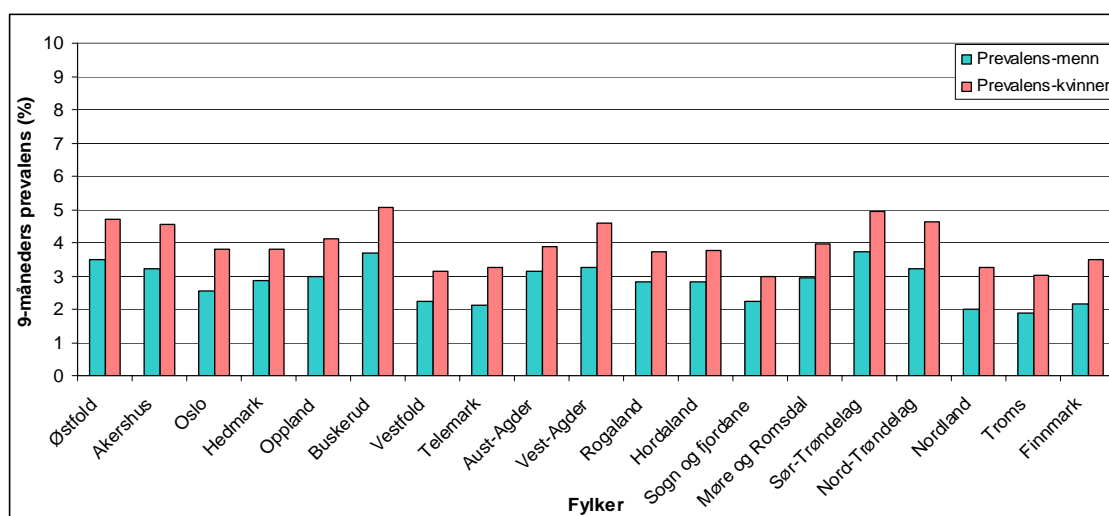
Større grad av eldre brukte rofekoksib på blå resept enn på hvit som figur 3.3 tydelig illustrerer. Gjennomsnittsalder for brukere som fikk rofekoksib på blå resept var noe høyere enn gjennomsnittsalder for rofekoksib-brukere som fikk det på hvit.



Figur 3.3: Prevalens av rofekoksib-bruk som har fått legemidlet ekspedert i perioden 1.1.2004-30.9.2004, fordelt på aldersgrupper og resepttype, N=160 897.

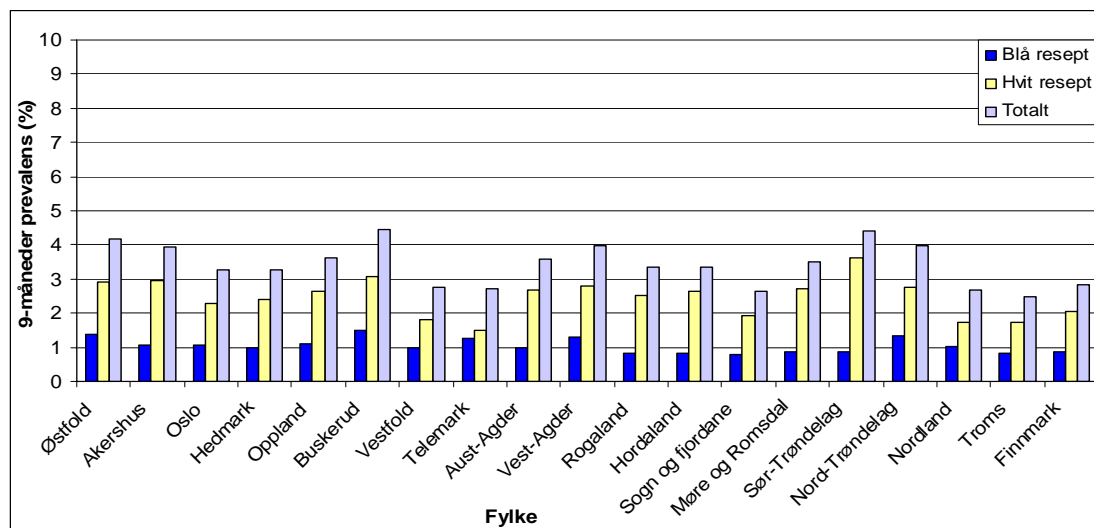
Rofekoksib-brukere fikk totalt 268 333 ordinasjoner på rofekoksib, det vil si 1,67 ordinasjoner per pasient i gjennomsnitt. Til sammen hadde brukere av rofekoksib fått utlevert 9 548 983 DDD eller gjennomsnittlig 35,6 DDD rofekoksib per rofekoksib-ordinasjon eller 59,4 DDD rofekoksib per pasient (median 20 DDD per pasient). Den maksimale DDD en pasient fikk i hele den 9 måneders perioden i 2004 var på 784, mens lavest DDD per pasient var på 0,49 DDD. I alt 7 865 av rofekoksib-brukere (4,9 %) hadde en samlet DDD per pasient på over 270 DDD.

Den største andelen av rofekoksib-brukere ble observert i Buskerud fylke, der 4,6 % av befolkningen i 2004 hadde fått minst en resept på rofekoksib (Figur 3.4). Lavest andel brukere var i Troms fylke. Her hadde i underkant av 2,5 % av befolkningen fått minst en resept på rofekoksib. I alle fylker var det flere kvinner enn menn som fikk rofekoksib. Detaljerte ujusterte og aldersjusterte prevalenstall i de forskjellige fylkene kan studeres i appendiks VI.



Figur 3.4: 9-måneders prevalens av rofekoksib-brukere i 2004 fordelt på fylke og kjønn, N=160 897. Aldersjustert ved indirekte metode.

Figur 3.5 viser fordelingen av rofekoksib-brukere etter fylke og resepttype. I Telemark var det nesten like mange brukere av rofekoksib på blå som på hvit resept. Til sammenligning var det i Sør-Trøndelag ca 4 ganger flere pasienter som fikk rofekoksib på hvit resept enn på blå resept.



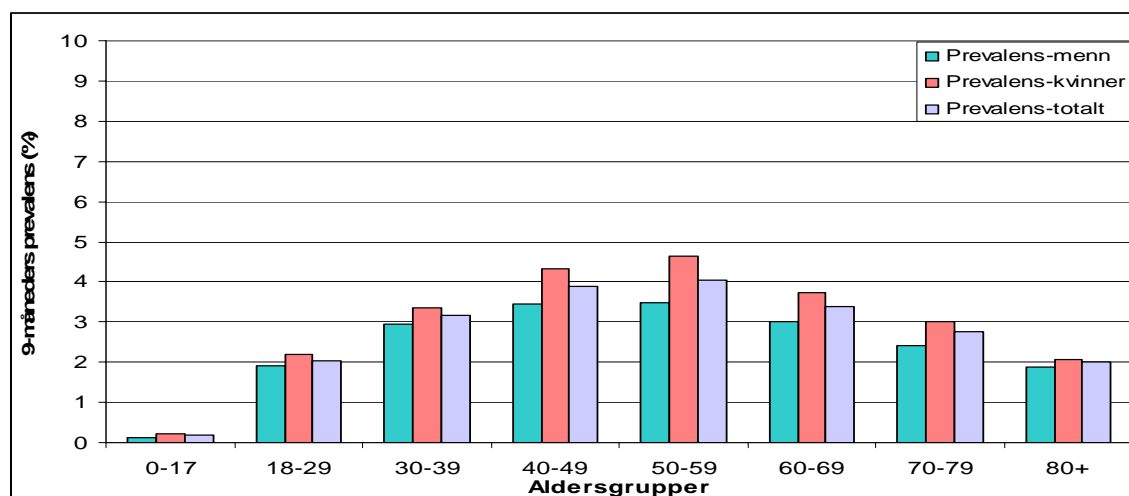
Figur 3.5: Prevalens av rofekoksib-bruk i perioden 1.1.2004-30.9.2004, fordelt på fylke og resepttype, N=160 897. Aldersjustert ved indirekte metode.

3.2 Rofekoksib på hvit resept

I alt 113 112 pasienter hadde i perioden 1.1.2004-30.9.2004 fått rofekoksib ekspedert på hvit resept (2,4 % av Norges befolkning). Kvinnene utgjorde 55,5 % av brukerne.

Gjennomsnittsalder var 47,9 år (46,9 år for menn, 48,7 år for kvinner) mens median var 47,0 år (46,0 for menn, 48,0 for kvinner).

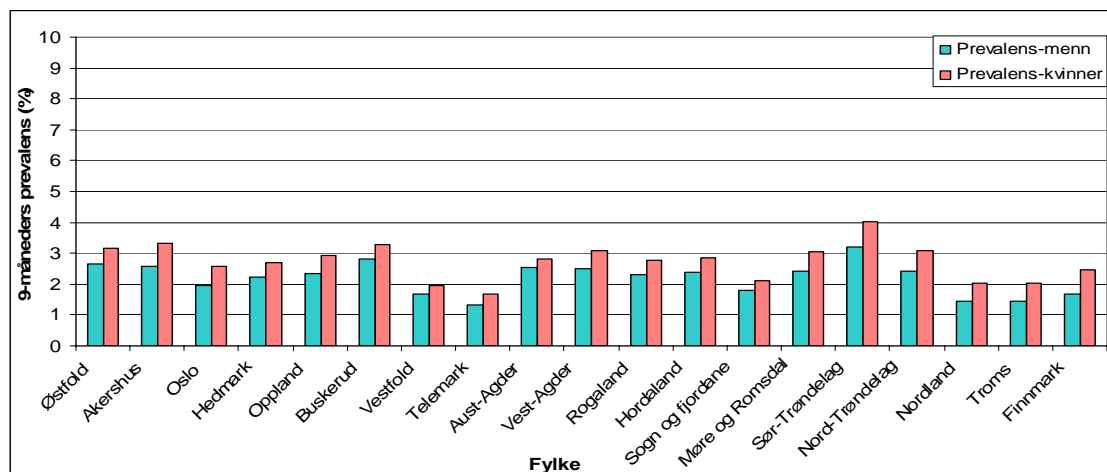
Figur 3.6 viser prevalens fordelt etter aldersgruppe og kjønn for rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på hvit resept. Prevalensen var høyere hos kvinner i alle aldersgrupper generelt. Høyest andel brukere var i aldersgruppen 50-59 år.



Figur 3.6: Prevalens fordelt på aldersgrupper og kjønn blant rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på hvit resept i Norge i perioden 1.1.2004-30.9.2004, N=113 112.

Disse pasientene hadde i gjennomsnitt fått utlevert 17,2 DDD rofekoksib per rofekoksib-ordinasjon. Totalt hadde pasientene, som fikk rofekoksib på hvit resept i 2004, fått 2 910 649 DDD, eller 24,6 DDD per pasient. Maksimumsverdi for DDD per pasient i hele perioden var på 392, mens den laveste var på 3,5 DDD per pasient. Største delen av rofekoksib-brukere fikk små mengder rofekoksib i 2004, medianen var på 20,0 DDD per pasient.

Fordelingen i fylker i denne pasientgruppen (Figur 3.7) var forskjellig fordelt sammenliknet med fordelingen for alle rofekoksib-brukere uavhengig av resepttype. Det største forbruket av rofekoksib på hvit resept ble observert i Sør-Trøndelag (3,6 %), mens færrest andel brukere var i Telemark (1,5 %). Detaljerte aldersjusterte prevalenstall for andre fylker kan studeres i appendiks VII.



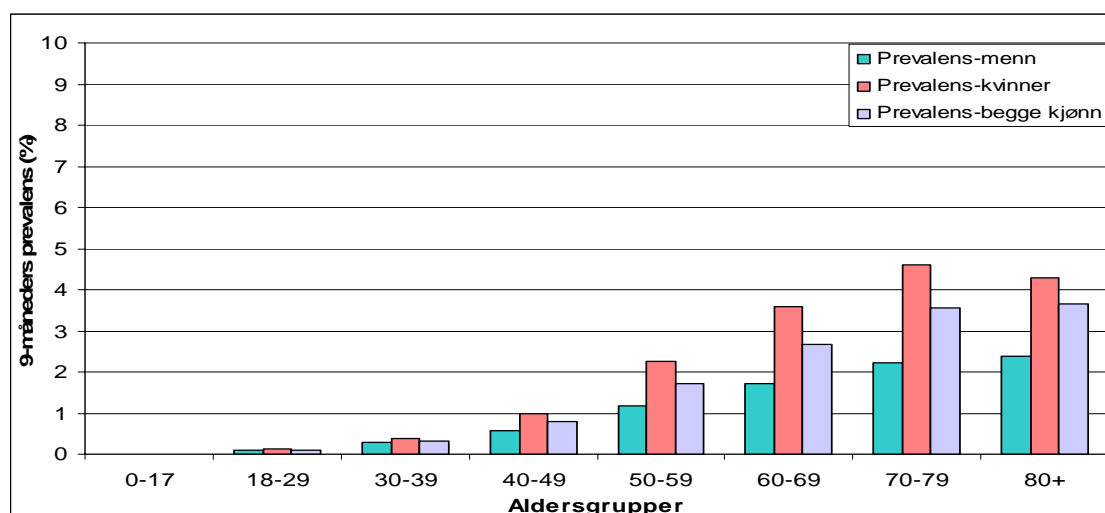
Figur 3.7: Prevalens av rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på hvit resept i perioden 1.1.2004-30.9.2004 fordelt på fylke og kjønn, N=113 112. Aldersjustert ved indirekte metode.

3.3 Rofekoksib på blå resept

Totalt hadde 47 785 pasienter fått ekspedert rofekoksib minst en gang på blå resept (1 % av Norges befolkning). Dette tilsvarer 29,7 % av alle rofekoksib-brukere som fikk legemidlet i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Blant disse var det 3 947 pasienter som fikk rofekoksib utlevert på hvit i tillegg til blå resept. Kvinnene utgjorde 68,5 % (32 724) av brukerne. Prevalensen blant kvinner var større enn prevalensen blant menn i alle aldersgrupper.

Gjennomsnittsalder for rofekoksib-brukere som fikk legemidlet på blå resept var 63,9 år mens medianen var 64,0 år. I alt 47 666 pasienter (99,8 %) som fikk rofekoksib ekspedert på blå resept var 18 år eller eldre.

Figur 3.8 viser prevalens fordelt etter aldersgruppe og kjønn for rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept. Høyest andel brukere var i aldersgruppen 70-79 år. Halvparten av personene som fikk rofekoksib på blå resept i 2004 var mellom 54 og 76 år, og 68,5 % av disse var kvinner.



Figur 3.8: Prevalens fordelt på aldersgrupper og kjønn blant rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept i Norge i perioden 1.1.2004-30.9.2004, N=47 785.

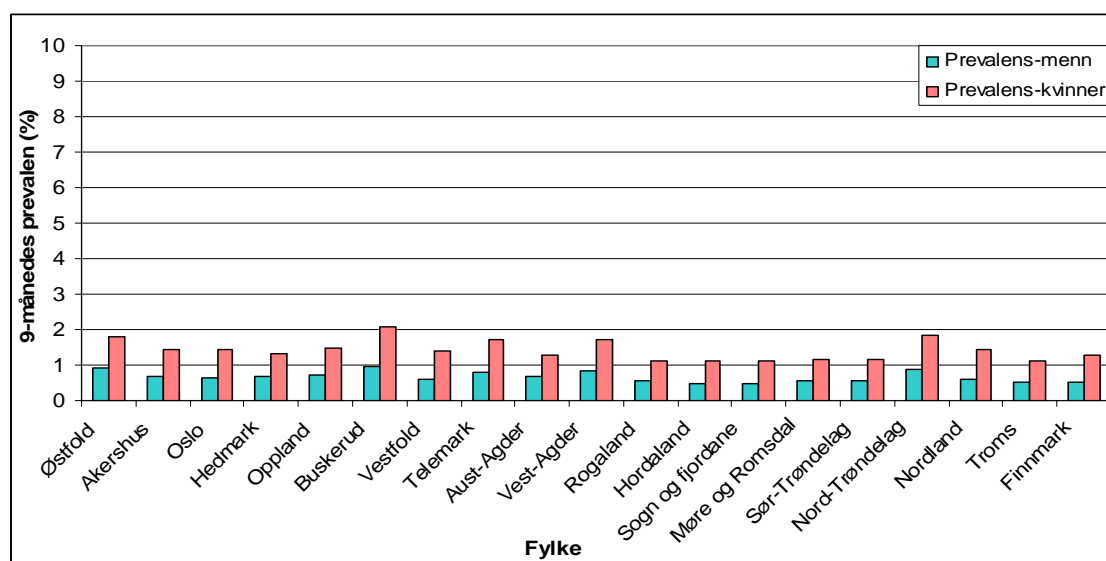
I gjennomsnittet hadde brukere av rofekoksib, ekspedert på blå resept, hatt et forbruk på 67 DDD per rofekoksib-ordinasjon (median er på 56 DDD per ordinasjon) eller 139 DDD per pasient. Totalt hadde disse pasientene fått utlevert 6 638 335 DDD. Maksimumsverdi for DDD per pasient var på 784 mens lavest var 0,49 DDD per pasient. Halvparten av rofekoksib-brukere fikk under 98 DDD per pasient. Dette tilsvarer et forbruk av rofekoksib på 3 måneder i løpet av en 9-måneders periode.

Totalt 99 099 ordinasjoner av rofekoksib ble ekspedert på blå resept. De fleste reseptene var skrevet på refusjonspunkt 17 (27 321 (27,6 %) av alle ordinasjonene på blå resept) og 35 (68 631 (69,3 %) av alle ordinasjonene på blå resept). I alt 1 171 av ordinasjonene (1,2 %) var skrevet på refusjonspunkt 9 som omfatter behandling av forskjellige krefttyper. Totalt 1 926 (1,9 %) av ordinasjonene manglet refusjonspunkt, mens 50 var skrevet på andre ikke-gyldige refusjonspunkter.

I alt 14 202 (29,7 %) av tidligere rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept fikk det på refusjonspunkt 17. 31 785 (66,5 %) fikk det på punkt 35. De som fikk det både på punkt 17 og 35 telte bare i punkt 17.

I alt 3 038 (6,4 %) av rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept døde i løpet av studietiden, det vil si enten i løpet av de 9 månedene før rofekoksibs tilbaketrekning eller i løpet av 2 år etter tilbaketrekning.

Figur 3.9 viser prevalens av brukere som fikk rofekoksib ekspedert på blå resept fordelt på kjønn og fylke. Blant de norske fylkene ble høyest prevalens funnet i Buskerud (1,5 %). Lavest prevalens var i Sogn og fjordane (0,8 %). For detaljerte aldersjusterte prevalenstall i de forskjellige fylkene se appendiks VIII.



Figur 3.9: Prevalens av rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept i perioden 1.1.2004-30.9.2004 fordelt på fylke og kjønn, N=47 785. Aldersjustert ved indirekte metode.

3.3.1 Bruk av andre legemidler før og etter tilbaketrekningen

Av de 47 785 pasienter som fikk rofekoksib på blå resept i 2004 før tilbaketrekningen, var det 9 787 (20,5 %) som hentet legemidler i tNSAIDS-gruppen minst en gang i samme periode. Tabell 3.1 viser de aktuelle legemiddelgruppene som tidligere rofekoksib-brukere har fått i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da flere bruker ulike legemidler samtidig. Tabellen viser også antall pasienter som fikk de forskjellige legemiddelgruppene og antall pasienter som ikke fikk noe av utvalgte legemidler. Hver tredje rofekoksib-pasient brukte opioider. Nesten en fjerdedel av rofekoksib-brukere fikk antitrombotisk behandling i tillegg til rofekoksib. I alt 20 746 (43,4 %) pasienter fikk ingen aktiv smertebehandling utenom rofekoksib i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Totalt 12 787 (26,8 %) av rofekoksib-brukere fikk heller ikke forskrevet andre aktuelle legemidler i den samme perioden.

Tabell 3.1: Antall pasienter og andel (%) som har fått annen symptomatisk eller sykdomsmodifiserende behandling, ingen smertebehandling eller ingen legemiddelbehandling blant tidligere rofekoksib-brukere (blå-resept) ekspedert i perioden 1.1.2004-30.9.2004, N=47 785. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da brukere kan opptre i flere grupper.

Behandling	Legemiddel- grupper	ATC-kode	01.01.2004-30.09.2004	
			Antall pasienter	%
Smerte-	tNSAIDs	M01A*	9787	20,5
	Andre koksiber	M01AH	5917	12,4
	Opioider	N02A N02AC54 N02AX02	16208	33,9
	Milde analgetika	N02BA01 N02BE01	8598	18,0
Støtte-/ tilleggs-	DMARD**	L04A++	2992	6,3
	Prednisolon	H02AB06	4903	10,3
	PPI/H2/ misoprostol	A02B***	9136	19,1
	Antitrombotiske midler**	B01A	11273	23,6
Ingen smerte- ****			20746	43,4
Ingen legemiddel- ****			12787	26,8
* Uten M01AG og M01AH ** Fullstendig liste over hvilke preparater som inngår er å finne i Appendiks IV *** Unntatt A02BX **** Pasientene som ikke har fått noen legemidler eller smertestillende legemidler listet i Appendiks IV, men som likevel har fått rofekoksib i samme periode				

Av 47 785 rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept hadde 19,1 % hentet minst en resept på protonpumpehemmere (PPI), H₂-antagonister og/eller misoprostol. Pasienter som fikk de overnevnte medisinene sammen med tNSAIDs (1 848 pasienter, 3,9 %)

var noe eldre enn pasienter som bare fikk tNSAIDs (gjennomsnitt /median 63 år versus gjennomsnitt /median 61 år).

Etter tilbaketrekingen av rofekoksib ble forbruket av andre legemiddelgrupper forandret i forhold til forbruket før tilbaketrekingen. Tabell 3.2 viser prosentvis andel og antall pasienter som fikk støtte- og/eller smertebehandling i 3, 15 og 24 måneder etter tilbaketrekingen. Tabellen viser også prosentvis andel og antall pasienter som ikke fikk noe smerte- eller legemiddelbehandling. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres siden flere pasienter bruker ulike legemidler samtidig.

Tabell 3.2: Antall pasienter (%) som har fått annen smertestillende behandling, støtte-/tilleggsbehandling, ingen smertebehandling eller ingen legemiddelbehandling blant tidligere rofekoksib-brukere (blå-resept), 3, 15 og 24 måneder etter at rofekoksib ble avregistrert, 30.9.2004, N=47 785. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da brukere kan opptre i flere grupper.

Behandling	Legemiddel-grupper	ATC-kode	01.10.2004-31.12.2004 (3 måneder)		01.10.2004-31.12.2005 (15 måneder)		01.10.2004-30.09.2006 (24 måneder)	
			Antall pasienter	%	Antall pasienter	%	Antall pasienter	%
Smerte-	tNSAIDs	M01A*	12273	25,7	29051	60,8	32732	68,5
	Andre koksiber	M01AH	18959	39,7	20474	42,8	20760	43,4
	Opioider	N02A	9838	20,6	18953	39,7	22419	46,9
		N02AC54 N02AX02						
Milde analgetika	N02BA01 N02BE01	5699	11,9	12685	26,5	15537	32,5	
Støtte-/tilleggs-	DMARD**	L04A++	2401	5,0	3582	7,5	3901	8,2
	Prednisolon	H02AB06	3004	6,3	6043	12,6	7506	15,7
	PPI/H2/misoprostol	A02B***	6897	14,4	10955	22,9	12669	26,5
	Antitrombotiske midler**	B01A	8934	18,7	12759	26,7	13999	29,3
Ingen smerte-****			15753	33,0	7911	16,6	6088	12,7
Ingen legemiddel-****			11252	23,5	4993	10,4	3766	7,9
* Uten M01AG og M01AH								
** Fullstendig liste over hvilke preparater som inngår er å finne i Appendiks IV								
*** Unntatt A02BX								
**** Pasientene som ikke har fått noen legemidler eller smertestillende legemidler listet i Appendiks IV								

Totalt 44 019 av pasientene (92 %) hadde hentet minst en resept på et legemiddel i de aktuelle legemiddelgruppene i løpet av de to årene etter avregistreringen. Ut fra tabellen ses at tilbaketreking av rofekoksib førte til økt forskrivning av andre koksiber. Ca 40 % av tidligere kroniske rofekoksib brukere fikk minst et legemiddel fra denne legemiddelgruppen i de 3 første månedene etter avregistreringen. Etter denne perioden var det en liten økning i forskrivning av disse. Ut fra tabell 3.2 fremkommer det at 1 801 nye tidligere brukere av rofekoksib fikk andre koksiber i perioden 1.1.2005-30.9.2006.

Parallelt med økningen i bruk av andre koksiber ses også en økning i tNSAIDs-gruppen etter avregistreringen av rofekoksib (tabell 3.2). Økningen i tNSAIDs er størst fra 1.1.2005. I løpet av 15 og 24 måneder etter avregistreringen av hadde tidligere rofekoksib-brukere, som ble regnet som kronikere, fått flest ekspederinger i tNSAIDs-gruppen. I løpet av 24 måneder hadde andelen som fikk minst en tNSAIDs økt til over 68 %.

Ca 20 % av tidligere rofekoksib-brukere hadde hentet legemidler i opioid-gruppen i perioden etter avregistreringen i 2004 (tabell 3.2). I løpet av 2005 økte denne andelen til nesten det dobbelte. Fra tabell 3.2 fremkommer det at det var nesten dobbelt så mange pasienter som fikk forskrevet andre koksiber enn pasienter som fikk forskrevet opioider de første 3 månedene etter avregistreringen av rofekoksib. I perioden 1.1.2005-30.9.2006 var det allikevel flere nye brukere som hentet opioider enn koksiber.

Det var i underkant av 12 % av tidligere rofekoksib-brukere som fikk milde analgetika de første 3 månedene etter avregistrering av rofekoksib. I perioden etter økte andelen brukere med over det dobbelte. Ut fra tabell 3.2 fremkommer det at 9 838 nye tidligere brukere av rofekoksib fikk milde analgetika i perioden 1.1.2005-30.9.2006.

Bruk av støtte- og tilleggsbehandling økte også (tabell 3.2). Størst andel brukere i alle tre periodene etter avregistreringen var i legemiddelgruppen med antitrombotiske midler. I løpet av 24 måneder var det nesten 30 % av rofekoksib-brukere som brukte legemidler i denne gruppen. Bruk av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol var også høy, nesten 15 % av brukere i løpet av tre måneder etter avregistrering. I løpet av 24 måneder etter avregistrering var det 26,5 % av pasienter som fikk denne type behandling. Andelen brukere som fikk DMARD og prednisolon i 2004 etter avregistreringen av rofekoksib var lav, henholdsvis 5,0 % og 6,3 %. Bruk av disse legemidler økte også i hele perioden etter avregistreringen. 8,2 % av pasienter fikk DMARD og 15,7 % fikk prednisolon i løpet av 24 måneder etter avregistrering av rofekoksib.

Totalt 33 % av pasientene fikk ikke noe smertebehandling i perioden 1.10.2004-31.12.2004 (tabell 3.2). Av disse hadde over 70 % (11 252) ikke fått noen av de aktuelle legemidlene i det hele tatt. Over tid var det færre pasienter som ikke fikk forskrevet smertestillende behandling. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib var det allikevel fortsatt 12,7 % som ikke fikk noen smertestillende behandling. Av disse hadde derimot 3 766 (62 %) ikke fått noen legemidler listet i Appendiks IV i det hele tatt. Noen av disse pasientene som ikke fikk smerte- og/eller legemiddelbehandling døde i løpet av forskningsperioden.

I alt 1 875 pasienter (3,9 %) fikk kombinasjonsbehandling av tNSAIDs og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. I løpet av 24 måneder etter avregistrering av rofekoksib steg antall brukere av denne kombinasjonsbehandlingen til 9 278 (19,4 %). I alle disse periodene varierer andelen av kvinner mellom 72,3 % og 72,7 %.

I alt 3 306 (7 %) av pasientene fikk kombinasjonsbehandling av koksiber og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. I løpet av 24 måneder etter avregistrering av rofekoksib fikk 6 385 (13,4 %) av pasientene legemidler i begge disse to legemiddelgruppene.

Legemiddelgrupper som brukes i smertebehandlingen ble rangert i synkende rekkefølge: tNSAIDs, koksiber, opioider og milde analgetika. Hvis pasientene ordnes slik at de telles bare

i en av disse gruppene, sies det at pasientene er ordnet på overordnet nivå. Pasienter som er brukere av legemidler i flere legemiddelgrupper teller bare i den gruppen som er overordnet. I denne oppgaven var pasienter som var brukere av tNSAIDs, koksiber, opioider og/eller milde analgetika rangert i tNSAIDs gruppen. Videre var brukere av koksiber, opioider og/eller milde analgetika rangert i koksib-gruppen. Gruppen med milde analgetika inneholdt pasienter som bare fikk milde analgetika og ingen andre smertestillende legemidler. Når pasientene ordnes på denne måten ses tendensen av bruken. Tabell 3.3 viser både prosentvis andel og antall pasienter som fikk smertebehandling i 3, 15 og 24 måneder etter tilbaketrekningen av rofekoksib fordelt på overordnet nivå. Tabellen viser at det var størst økning i tNSAIDs gruppen, det vil si at pasientene til slutt havnet på en eller annen type tNSAIDs. Bruk av koksiber avtok over tid, mens bruk av legemidler i de to andre smertestillende gruppene holdt seg stabilt.

Tabell 3.3: Antall pasienter (%) som har fått andre legemiddelgrupper blant tidligere rofekoksib-brukere (blå-resept), 3, 12 og 24 måneder etter at rofekoksib ble avregistrert i 30.9.2004 i 2004 ordnet på overordnet nivå, N=47 785.

Behandling	Legemiddelgrupper	ATC-kode	1.10.2004-31.12.2004 (3 måneder)		1.10.2004-31.12.2005 (15 måneder)		1.10.2004-30.9.2006 (24 måneder)	
			Antall pasienter	%	Antall pasienter	%	Antall pasienter	%
Smerte- stillende	tNSAIDs	M01A*	12273	25,7	29051	60,8	32732	68,5
	Koksiber**	M01AH	15271	32	6299	13,2	4797	10
	Opioider***	N02AA59 N02AC54 N02AX02	3262	6,8	3406	7,1	3175	6,6
	Milde analgetika****	N02B	1226	2,6	1118	2,3	993	2,1

* Uten M01AG og M01AH
 ** Pasienter som ikke har fått tNSAIDs
 *** Pasienter som ikke har fått tNSAIDs eller koksiber
 **** Pasienter som ikke har fått tNSAIDs, koksiber eller opioider

3.4 Refusjonspunkt 17

Totalt 14 202 pasienter fikk rofekoksib på refusjonspunkt 17 i perioden 1.1.2004.-30.9.2004. Dette tilsvarte 29,7 % av alle rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept. Kvinnene utgjorde 67 % (9515) av brukere. Den totale prevalensen for begge kjønn er 0,3 % (3/1000 innbyggere).

Både gjennomsnittsalder og median for disse pasientene var 58 år, da begge var noe høyere for kvinner, henholdsvis 60 og 59 år. I alt 14 120 av pasientene (99,4 %) var over 18 år. De som fikk rofekoksib utlevert på punkt 17 i 2004 før avregistreringen av rofekoksib, var noe yngre enn de øvrige som fikk det på blå resept.

Andelen av brukere økte med alderen. Høyest andel brukere var i aldersgruppen 70-79 år. 0,77 % av befolkningen i denne aldersgruppen fikk rofekoksib forskrevet på punkt 17. Flest

antall pasienter (3 630) var derimot i aldersgruppen 50-59 år. Lavest prevalens var i aldersgruppen under 18 år der prevalensen var 0,078/ 1000 innbyggere.

Til sammen hadde brukere av rofekoksib, ekspedert på punkt 17, fått utlevert 2 199 481 DDD eller gjennomsnittlig 155 DDD per pasient (median 100 DDD per pasient). I alt 2 689 (19 %) av brukere på punkt 17 hadde en samlet DDD per pasient på over 270. Prevalens av rofekoksib, ekspedert på punkt 17, var annerledes fordelt i fylker enn fylkesfordelingen for blå resepter totalt. Blant de norske fylkene var prevalensen høyest i Buskerud (0,2/1000 kvinner og 0,009 /1000 menn). Lavest var den i Troms (0,1/1000 kvinner og 0,05/1000 menn).

Tabell 3.4 viser prosentvis andel og antall pasienter som fikk støtte- og/eller smertebehandling i 3, 15 og 24 måneder etter tilbaketrekingen. Tabellen viser også prosentvis andel og antall pasienter som ikke fikk noe smerte- og/eller legemiddelbehandling. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres siden flere bruker ulike legemidler samtidig.

Tabell 3.4: Antall pasienter (%) som har fått annen smertestillende behandling, støtte-/tilleggsbehandling, ingen smertebehandling eller ingen legemiddelbehandling blant tidligere rofekoksib-brukere (punkt 17), 3, 15 og 24 måneder etter at rofekoksib ble avregistrert, 30.9.2004, N=14 202. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da brukere kan opptre i flere grupper.

Behandling	Legemiddel-grupper	ATC-kode	01.10.2004-31.12.2004 (3 måneder)		01.10.2004-31.12.2005 (15 måneder)		01.10.2004-30.09.2006 (24 måneder)	
			Antall pasienter	%	Antall pasienter	%	Antall pasienter	%
Smerte-	tNSAIDs	M01A*	3912	27,6	9346	65,8	10406	73,3
	Andre koksiber	M01AH	6496	45,7	6972	49,1	7052	49,7
	Opioider	N02A N02AC54 N02AX02	3085	21,7	5728	40,3	6734	47,4
	Milde analgetika	N02BA01 N02BE01	1623	11,4	3570	25,1	4376	30,8
Støtte-/tilleggs-	DMARD**	L04A++	1953	13,8	2841	20,0	3049	21,5
	Prednisolon	H02AB06	1652	11,6	2853	20,1	3369	23,7
	PPI/H2/misoprostol	A02B***	2119	14,9	3444	24,3	3991	28,1
	Antitrombotiske midler**	B01A	2102	14,8	2989	21,0	3288	23,2
Ingen smerte-****			3980	28,0	1818	12,8	1383	9,7
Ingen legemiddel-****			2709	19,1	1069	7,5	787	5,5
* Uten M01AG og M01AH ** Fullstendig liste over hvilke preparater som inngår er å finne i Appendiks IV *** Unntatt A02BX **** Pasientene som ikke har fått noen legemidler eller smertestillende legemidler listet i Appendiks IV								

Totalt 13 415 (94,5 %) pasienter, som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 17, fikk ekspedert minst en resept i løpet av to år etter avregistreringen. Ut fra tabellen over ses at

tilbaketrekingen av rofekoksib førte til økt forskrivning av andre koksiber. Ca 46 % av tidligere rofekoksib-brukere, som fikk legemidlet ekspedert på punkt 17, fikk minst et legemiddel fra denne legemiddelgruppen i løpet av de siste 3 månedene i 2004. Etter denne perioden var det liten økning i forskrivning av disse. Ut fra tabell 3.4 fremkommer det også at 556 nye tidligere brukere av rofekoksib fikk andre koksiber i perioden 1.1.2005-.30.9.2006. Dette var i samsvar med rofekoksib-brukere som fikk legemidlet forskrevet på blå resept generelt.

Over tid var det størst økning i bruk av tNSAIDs. Over 27 % fikk forskrevet tNSAIDs i de 3 første månedene etter avregistrering. I løpet av 15 måneder hadde andelen av de som fikk minst en tNSAIDs økt til over 65 %.

Ca 22 % av tidligere rofekoksib-brukere hentet legemidler i opioid-gruppen i perioden etter avregistreringen i 2004 (tabell 3.4). I løpet av 2005 økte denne andelen til over det dobbelte. Fra tabell 3.4 fremkommer det at det var over dobbelt så mange pasienter som fikk forskrevet andre koksiber enn pasienter som fikk forskrevet opioider de første 3 månedene etter avregistreringen av rofekoksib. Det var allikevel flere nye pasienter som hentet opioider i perioden 1.1.2005-30.9.2006 enn de som hentet andre koksiber.

I overkant av 11 % av tidligere rofekoksib-brukere hentet milde analgetika i perioden etter avregistreringen i 2004. Dette var i samsvar med andelen som fikk disse medisinene blant kronske pasienter. I perioden etter økte andelen av brukere med over det dobbelte. Ut fra tabell 3.4 fremkommer det at 2 753 nye tidligere brukere av rofekoksib fikk milde analgetika i perioden 1.1.2005-30.9.2006.

Økning i bruk ses også i bruken av støtte- og tilleggsbehandling (tabell 3.4). Størst andel brukere i alle tre perioder etter avregistreringen var i legemiddelgruppen med PPI, H₂-antagonister og misoprostol. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib hadde ca 28 % av pasientene brukt legemidler fra denne legemiddelgruppen. Bruk av antitrombotiske midler var også høy, nesten 15 % av rofekoksib-brukere i løpet av de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. I løpet av 24 måneder etter avregistrering var det ca 23 % av tidligere rofekoksib-brukere som fikk denne type behandling. Andelen brukere som fikk DMARD og prednisolon i 2004 etter avregistreringen var også høy for denne pasientgruppen, henholdsvis 13,8 % og 11,6 %. Bruk av disse legemidler økte også i hele perioden etter avregistreringen. 21,5 % av pasienter fikk DMARD og 23,7 % fikk prednisolon i løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib.

Totalt 28 % av pasientene fikk ingen smertebehandling i 2004 etter avregistreringen av rofekoksib. Av disse hadde 2 709 (68 %) ikke fått noe form for medikamentell behandling i det hele tatt. Over tid var det færre pasienter som ikke fikk forskrevet smertestillende behandling. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib var det allikevel 9,7 % som ikke fikk noen smertestillende behandling. Av disse hadde derimot 57 % (787) ikke fått noe legemiddelbehandling i det hele tatt. Noen av disse pasientene som ikke fikk smerte- og/eller legemiddelbehandling døde i løpet av forskningsperioden.

I alt 651 pasienter (4,6 %) fikk kombinasjonsbehandling av tNSAIDs og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre første månedene etter avregistreringen av rofekoksib. I løpet av 24 måneder steg antall brukere av denne kombinasjonsbehandlingen til 3 114 (22 %) pasienter.

Totalt 1 135 (8 %) pasienter fikk utlevert kombinasjonsbehandling av koksiber og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. I løpet av 24 måneder hentet 2 237 (15,8 %) pasienter legemidler fra begge disse legemiddelgruppene.

3.5 Refusjonspunkt 35

Totalt 31 785 pasienter fikk rofekoksib på refusjonspunkt 35 i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Dette tilsvarer 66,5 % av alle rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept. Kvinnene utgjorde 70 % (22 241) av brukere. Den totale prevalensen for begge kjønn var 0,7 % (7/1000 innbyggere).

Gjennomsnittsalder for disse pasientene var 66,6 år, mens medianen var 67 år, da begge var noe høyere for kvinner. Nesten samtlige (31 766) av pasientene var over 18 år. De som fikk rofekoksib utlevert på punkt 35 i 204 før avregistreringen av rofekoksib, var noe eldre enn de øvrige som fikk det blå resept.

Også i denne gruppen økte andelen av brukere med alderen. Høyest andel brukere var i aldersgruppen 70-79 år, det samme som ble funnet for brukere som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 17. Totalt 2,65 % av befolkningen i denne aldersgruppen fikk rofekoksib forskrevet på punkt 35. Lavest prevalens var det blant barn og unge under 18 år der prevalensen var 0,017/ 1000 innbyggere.

Til sammen hadde brukere av rofekoksib, ekspedert på punkt 35, fått utlevert 4 337 827 DDD eller gjennomsnittlig 136,5 DDD per pasient. Medianen var 98 DDD per pasient. I alt 4 611 (14,5 %) av brukere som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 35 hadde en samlet DDD per pasient på over 270 DDD.

Prevalens er rofekoksib ekspedert på punkt 35 var nesten lik fylkesfordelingen blant de som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 17. Blant de norske fylkene var prevalensen høyest i Buskerud (0,2/1000 kvinner og 0,009 /1000 menn). Lavest var den i Sogn og Fjordane (0,1/1000 kvinner og 0,04/1000 menn).

Tabell 3.5 viser prosentvis andel og antall pasienter som fikk støtte- og/eller smertebehandling 3, 15 og 24 måneder etter tilbaketrekningen av rofekoksib. Tabellen viser også prosentvis andel og antall pasienter som ikke fikk noe smerte- og/eller legemiddelbehandling. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da brukere kan opptre i flere grupper.

Tabell 3.5: Antall pasienter (%) som har fått annen smertestillende behandling, støtte-/tilleggsbehandling, ingen smertebehandling eller ingen legemiddelbehandling blant tidligere rofekoksib-brukere (punkt 35), 3, 15 og 24 måneder etter at rofekoksib ble avregistrert, 30.9.2004, N=31 785. Antall brukere i de forskjellige gruppene kan ikke summeres da brukere kan opptre i flere grupper.

Behandling	Legemiddel-grupper	ATC-kode	01.10.2004-31.12.2004 (3 måneder)		01.10.2004-31.12.2005 (15 måneder)		01.10.2004-30.09.2006 (24 måneder)	
			Antall pasienter	%	Antall pasienter	%	Antall pasienter	%
Smerte-	tNSAIDs	M01A*	8123	25,6	19079	60,0	21539	67,8
	Andre koksiber	M01AH	12231	38,5	13217	41,6	13408	42,2
	Opioider	N02A N02AC54 N02AX02	6474	20,4	12691	39,9	15067	47,4
	Milde analgetika	N02BA01 N02BE01	3839	12,1	8701	27,4	10683	33,6
Støtte-/tilleggs-	DMARD**	L04A++	441	1,4	724	2,3	834	2,6
	Prednisolon	H02AB06	1264	4,0	3023	9,5	3932	12,4
	PPI/H2/misoprostol	A02B***	4568	14,4	7182	22,6	8300	26,1
	Antitrombotiske midler**	B01A	6591	20,7	9440	29,7	10347	32,6
Ingen smerte-****			10666	33,6	5349	16,8	4086	12,9
Ingen legemiddel-****			7635	24,0	3326	10,5	2478	7,8

* Uten M01AG og M01AH
 ** Fullstendig liste over hvilke preparater som inngår er å finne i Appendiks IV
 *** Unntatt A02BX
 **** Pasientene som ikke har fått noen legemidler eller smertestillende legemidler listet i Appendiks IV

Totalt 29 307 (92,2 %) pasienter, som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 35, fikk ekspedert minst en resept i løpet av to år etter avregistreringen. Ut fra tabellen over ses at tilbaketrekningen av rofekoksib førte til økt forskrivning av andre koksiber i perioden rett etter avregistreringen. Ca 38 % av tidligere rofekoksib-brukere, som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 35 i perioden 1.1.2004-30.9.2004, fikk andre koksiber i løpet av de siste 3 månedene i 2004. Etter denne perioden var det liten økning i forskrivning av disse. Ut fra tabell 3.5 fremkommer det at 1 177 nye tidligere brukere av rofekoksib, fikk andre koksiber i perioden 1.1.2005-30.9.2006.

Over tid var det størst økning i bruk av tNSAIDs, det samme som kunne observeres blant brukere som fikk rofekoksib på punkt 17. Over 25 % fikk forskrevet tNSAIDs i de 3 første månedene etter avregistrering. I løpet av 15 måneder hadde andelen som fikk minst en tNSAIDs økt til ca 60 %.

Ca 20 % av tidligere rofekoksib-brukere hentet legemidler i opioid-gruppen i 2004 etter avregistreringen av rofekoksib (tabell 3.5). I løpet av 2005 økte denne andelen til ca det dobbelte. Fra tabell 3.5 fremkommer det at det var over dobbelt så mange pasienter som fikk forskrevet koksiber enn pasienter som fikk forskrevet opioider de 3 første månedene etter avregistreringen av rofekoksib. Det var allikevel flere nye pasienter som hentet opioider i perioden 1.1.2005-30.9.2006 enn de som hentet andre koksiber.

Ca 12 % av tidligere rofekoksib-brukere fikk milde analgetika i 2004 etter avregistreringen av rofekoksib (tabell 3.5). Dette var i samsvar med andelen som fikk disse medisinene blant kroniske pasienter. I perioden etter økte andelen med over det dobbelte. Ut fra tabell 3.5 fremkommer det at 6 844 nye tidligere brukere av rofekoksib fikk milde analgetika i perioden 1.1.2005-30.9.2006.

Økning i bruk ses også i bruken av støtte- og tilleggsbehandling (tabell 3.5). Størst andel brukere i alle tre perioder etter avregistreringen var i legemiddelgruppen med antitrombotiske midler. Bruken av denne legemiddelgruppen var i samsvar med bruken av blant kroniske brukere (blå resept) generelt. I løpet av 24 måneder etter avregistrering av rofekoksib hadde over 30 % av tidligere rofekoksib-brukere brukt legemidler fra denne gruppen. Bruk av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol var også høy. Ca 14 % av rofekoksib-brukere fikk legemidler fra disse gruppene de første 3 månedene etter avregistreringen av rofekoksib. I løpet av 24 måneder etter avregistrering hadde ca 26 % av tidligere rofekoksib-brukere fått denne type behandling. Andelen brukere som fikk DMARD og prednisolon i 2004 etter avregistreringen var lav for denne pasientgruppen, henholdsvis 1,4 % og 4 %. Bruk av disse legemidler økte også i hele perioden etter avregistreringen. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen fikk 2,6 % av tidligere rofekoksib-brukere DMARD, mens 12,4 % fikk prednisolon.

Hele 33,6 % av pasientene fikk ingen smertebehandling de 3 første månedene etter avregistreringen av rofekoksib. Av disse hadde 7 635 (71,6 %) ikke fått noe form for medikamentell behandling i det hele tatt. Over tid var det færre pasienter som ikke fikk forskrevet smertestillende behandling. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib var det fortsatt 12,9 % som ikke fikk noen legemidler mot smerter. Av disse hadde derimot 60,6 % (2 478) ikke fått noe legemiddelbehandling i det hele tatt. Noen av disse pasientene fikk ikke noen form for behandling fordi de døde i løpet av forskningsperioden. Andelen brukere som ikke fikk noe smertestillende- og/eller legemiddelbehandling er større enn i gruppen som fikk forskrevet rofekoksib på punkt 17.

I alt 1 185 pasienter (3,7 %) fikk kombinasjonsbehandling av tNSAIDs og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre siste månedene i 2004. I løpet av 24 måneder steg antall brukere av denne kombinasjonsbehandlingen til 5 959 (18,7 %).

Til sammen 2 126 pasienter (6,7 %) fikk utlevert kombinasjonsbehandling av koksiber og PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i løpet av de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. I løpet av 24 måneder hentet 4 039 pasienter (12,7 %) legemidler i begge disse legemiddelgruppene.

3.6 Ingen smertestillende behandling i 2 år etter tilbaketrekningen

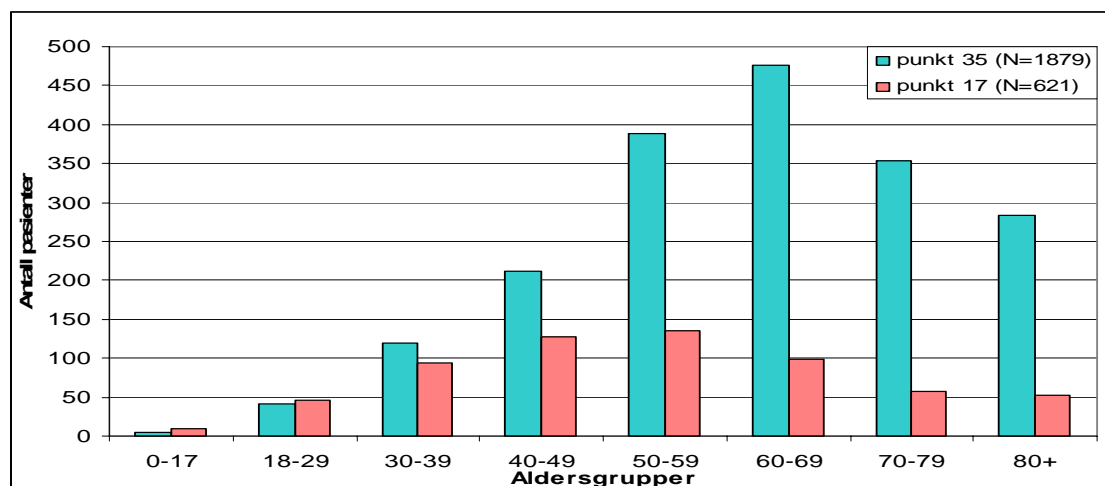
Antall pasienter som ikke fikk smertestillende behandling etter avregistreringen avtok over tid. Allikevel var det 6 088 (12,7 %) av pasienter som fikk rofekoksib på blå resept, dvs. kronikere, som ikke fikk noen form for smertebehandling etter tilbaketrekningen. Dette betyr at de ikke fikk noe i legemiddelgruppene opioider, milde analgetika, tNSAIDs eller andre koksiber. Når de som døde i forskningsperioden tas bort, var det totalt 4 870 kroniske pasienter (10,2 %) som ikke fikk smertestillende behandling i det hele tatt i løpet av 24 måneder etter avregistreringen.

Av de pasientene som ikke fikk smertestillende behandling i løpet av 24 måneder etter avregistrering av rofekoksib, var det noen som fikk støtte- og tilleggsbehandling i samme periode. Rett etter avregistreringen var det 1 385 (28,4 %) pasienter som fikk denne type behandling. Av disse pasientene hadde 173 (3,6 %) fått utlevert prednisolon, 132 (2,7 %) hadde fått utlevert DMARD og 411 (8,4 %) fikk utlevert PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol selv om de ikke fikk hentet tNSAIDs. I alt 874 (18 %) av pasientene fikk medisiner som var gruppert som antitrombotiske midler. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen var prevalensen for bruk av støtte- og tilleggsbehandling 43,8 % (2 133 pasienter). Av disse hadde 385 (7,9 %) pasienter hentet prednisolon, 187 (3,8 %) fikk hentet DMARD, 751 (15,4 %) fikk hentet PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol og 1 334 (27,4 %) fikk antitrombotiske midler.

Resultatene viser at 1 383 pasienter (9,7 %), som fikk rofekoksib på punkt 17, ikke fikk noe smertestillende behandling i to år etter avregistreringen (tabell 3.4). I alt 198 pasienter (14,3 %) fikk ikke smertebehandling fordi de døde i løpet av forskningsperioden. Av de 1 185 (8,3 %) gjenværende pasientene hadde 564 (47,6 %) fått en annen støtte- og tilleggsbehandling i den samme perioden. Totalt 621 (52,4 %) av gjenværende pasientene i denne gruppen fikk ingen medikamentell behandling etter avregistreringen av rofekoksib. Dette betyr at 4,4 % av pasientene som fikk rofekoksib utlevert på punkt 17 ikke brukte noen legemidler i oppfølgingsperioden. Av disse var 349 (56,2 %) kvinner.

Resultatene viser også at 4 086 pasienter (12,9 %) som fikk rofekoksib på punkt 35 ikke fikk noe smertestillende behandling i to år etter avregistreringen (tabell 3.5). I alt 736 pasienter (18 %) fikk ikke smertestillende behandling fordi de døde i løpet av forskningsperioden. Av de 3 350 (10,5 %) gjenværende pasienter hadde 1 471 (43,9 %) fått en annen støtte- og tilleggsbehandling i den samme perioden. Totalt 1 879 (56,1 %) av gjenværende pasientene i denne gruppen fikk ingen medikamentell behandling etter avregistreringen av rofekoksib. Dette betyr at 5,9 % av pasientene som fikk rofekoksib utlevert på punkt 35 ikke brukte noen legemidler i oppfølgingsperioden. Av disse var 1 214 (64,6 %) kvinner.

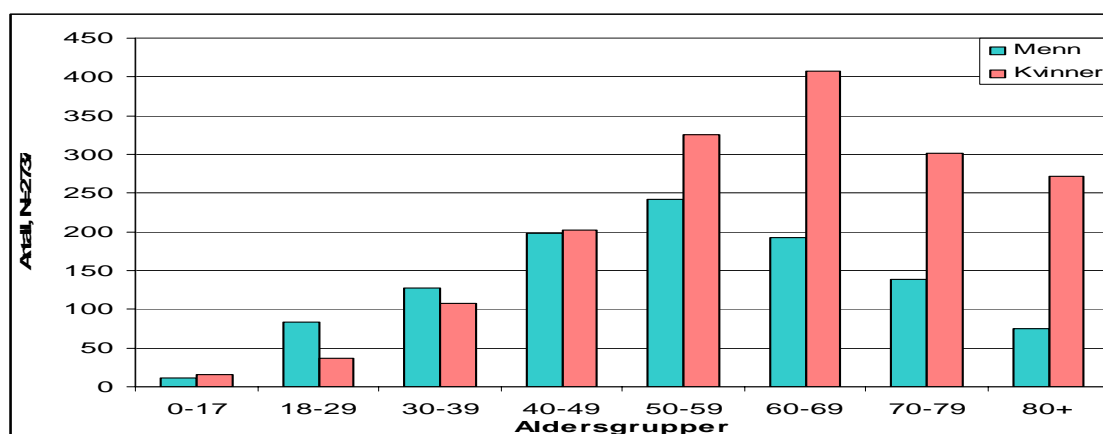
Figur 3.10 viser aldersfordelingen samt antall pasienter som ikke fikk noe legemiddelbehandling i løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib. Figuren viser forskjellen i aldersfordelingen blant pasienter som fikk forskrevet rofekoksib på punkt 17 og punkt 35. Det var flere artrosepasienter (punkt 35) som ikke fikk medikamentell behandling enn det var revmatoid artritt-pasienter (punkt 17). Ut fra grafen fremkommer det også at det var langt flere eldre artrosepasienter som ikke fikk medikamentell behandling i hele oppfølgingsperioden enn det var revmatoid artritt-pasienter.



Figur 3.10: Antall pasienter (blant tidligere rofekoksib-brukere) som ikke har fått noen form for medikamentell behandling i perioden 1.10.2004-30.9.2006, fordelt på aldersgrupper og refusjonspunkt.

En liten aldersforskjell ble observert mellom kroniske brukere som fikk/ikke fikk smertebehandling 2 år etter avregistreringen (median med smertebehandling 64 år, median uten smertebehandling 68 år). Hvis man sammenligner alder blant rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på punkt 17, på de som fikk smertebehandling og de som ikke fikk det i 2 år etter avregistreringen, ses det en liten forskjell i aldersfordelingen i de to gruppene. Medianen for de som fikk smertebehandling var 58 år, mens medianen for de som ikke fikk det var 61 år. Gjøres det samme rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på punkt 35 ses det også her en liten forskjell i aldersfordelingen i de to gruppene. Medianen for de som fikk smertebehandling var 67 år, mens medianen for de som ikke fikk det var 71 år.

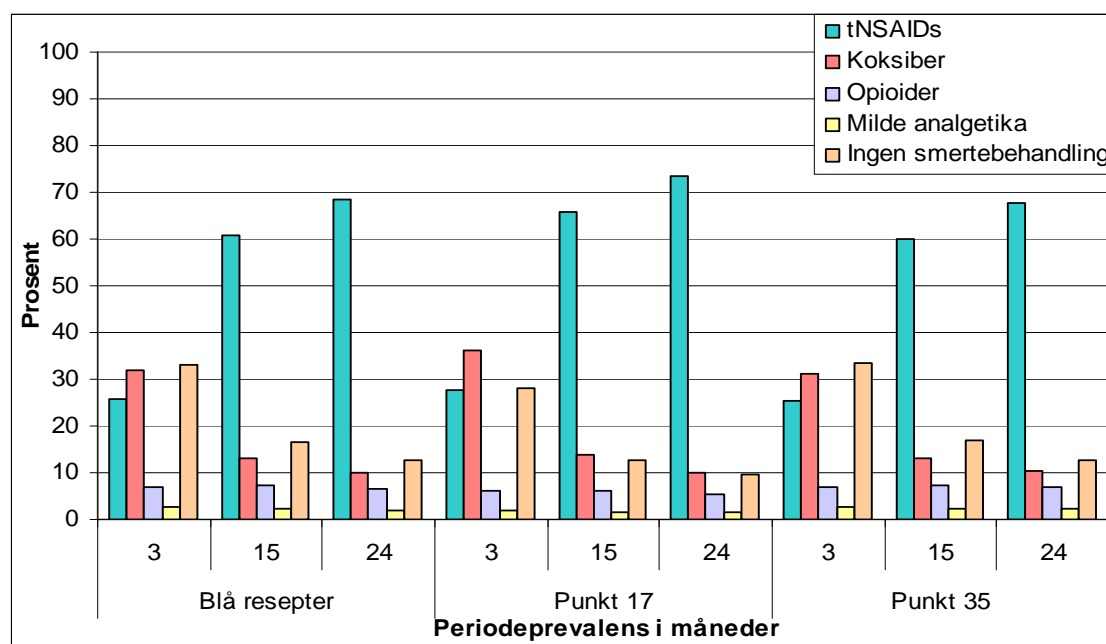
Totalt var det 2 737 pasienter, 1 669 (61 %) kvinner og 1 068 (39 %) menn, som ikke fikk noen behandling fra utvalgte legemiddelgrupper i to år etter avregistreringen av rofekoksib. Dette tilsvarer 5,7 % av de pasientene som regnes som kronikere. Figur 3.11 viser alder- og kjønnsfordelingen samt antall pasienter som ikke fikk noe legemiddelbehandling fra utvalgte legemiddelgrupper etter avregistreringen av rofekoksib. Det var bare i aldersgruppene 18-29 og 30-39 at det var flere menn enn kvinner som ikke fikk denne type behandling. Antall kvinner som ikke fikk behandling etter avregistreringen økte med alderen og avtok etter fylte 70 år.



Figur 3.11: Antall rofekoksib pasienter som ikke har fått noe legemiddelbehandling fra utvalgte legemiddelgrupper i perioden 1.10.2004-30.9.2006, fordelt på aldersgrupper og kjønn.

3.7 Tendens i bruk av smertestillende behandling

Som nevnt tidligere hadde 14 202 pasienter fått rofekoksib på punkt 17 og 31 785 pasienter hadde fått den på punkt 35. Sammenlignes forbruket av smertestillende legemidler på overordnet nivå (figur 3.12) blant disse 2 pasientgruppene med forbruket av smertestillende legemidler blant pasienter som fikk rofekoksib på blå resept observeres det ikke store avviker i mellom de forskjellige pasientgruppene. Detaljerte prosenter kan studeres i appendiks IX.



Figur 3.12: Overordnet forbruk av legemidler av tidligere rofekoksib-brukere som har fått legemidlet på blå resept. Figuren viser deres forbruk av andre smertestillende midler fordelt på refusjonspunkt og måneder etter tilbaketrekningen.

Figuren viser at det var størst økning i tNSAIDs gruppen. Dette ses hos pasienter uansett refusjonsvilkår. Andelen av pasienter som fikk tNSAIDs og som hadde fått rofekoksib på punkt 17 var så vidt høyere enn i de andre to gruppene. Videre var prevalens i bruken av opioider noe høyere blant pasientene som fikk rofekoksib forskrevet på punkt 35.

Lavest andel analgetika-bruk var det hos pasienter som fikk rofekoksib forskrevet på punkt 17, men andelen avtok i alle grupper og over tid.

Andelen av koksib-bruk på overordnet nivå ble redusert over tid, og i løpet av 24 måneder var det ca 10 % av pasientene som var brukere av denne legemiddelgruppen uten å bruke tNSAIDs. Det var ikke noe forskjell blant pasienter som fikk disse medikamentene på de forskjellige refusjonspunktene.

Andelen av de som ikke fikk noe smertestillende behandling ble redusert over tid. Det er verdt å nevne at pasienter som fikk rofekoksib på punkt 17 hadde lavest andel av de som ikke fikk smertestillende behandling.

4. Diskusjon

4.1 Oppsummering av hovedfunn

Totalt 160 897 pasienter fikk ekspedert rofekoksib minst en gang i perioden 1.1.2004-30.9.2004. Dette tilsvarer 3,5 % av Norges befolkning. Prevalens i bruk økte med økende alder. Dette gjaldt for både kvinner og menn. Ca to tredjedeler av rofekoksib brukere var kvinner uavhengig av resepttype. Aldersmessig var det flere eldre som fikk rofekoksib på blå resept, mens yngre fikk det i større grad på hvit. Fylkesmessig var det størst prevalens i Buskerud (4,6 %), mens Troms (2,5 %) hadde lavest prevalens.

Til sammen 47 785 pasienter hadde fått rofekoksib ekspedert på blå resept. Av disse hadde 14 202 (29,7 %) pasienter fått ekspedert legemidlet på refusjonspunkt 17 og 31 785 (66,5 %) på refusjonspunkt 35. Pasientene som fikk rofekoksib ekspedert på blå resept ble regnet som kroniske brukere i oppgaven, men det er verdt å merke seg at gjennomsnittlig DDD per pasient var på 139. Dette tilsvarer 4,5 måneders kontinuerlig forbruk av DDD/dag og kan tyde på at rofekoksib-pasienter brukte legemidlet i perioder der smertene var plagsomme.

Etter at rofekoksib ble trukket tilbake har bruken av andre selektive COX-2-hemmere økt. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib ble ca 40 % av tidligere rofekoksib-brukere behandlet med en annen selektiv COX-2-hemmer (koksib). I samme tidsperiode benyttet ca 70 % av rofekoksib-brukere tNSAIDs sammenlignet med ca 25 % i perioden før. Ca 10 % av kroniske rofekoksib-brukere fikk ingen form for smertestillende behandling i 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib. Endringer i forskrivningsmønster og det at mange ikke ble behandlet med smertestillende behandling, kan tyde på at det har vært et overforbruk av rofekoksib og dermed også av koksiber blant den norske befolkningen. At det var større andel av artrosepasienter som ikke fikk smertestillende behandling i 24 måneder etter avregistreringen, kan enten tyde på at revmatoid artritt-pasienter har mer smerter eller at artrosepasientene var overmedisinert i perioden før rofekoksib ble trukket tilbake.

4.2 Metodologiske forhold

Denne oppgaven er en type kohortstudie der en definert gruppe (kohort) følges over tid i en gitt tidsperiode. Fordelen med denne type studie er at mange variabler kan undersøkes og metodene standardiseres. En annen fordel med denne type studie er at vi kan beregne insidenser, dvs. antall nye brukere av ulike legemidler.

Det er mange fordeler med å bruke Reseptregisteret. Siden denne type informasjonskilde dekker hele Norges befolkning, unngår vi seleksjonsbias og informasjonsbias. En annen fordel er at forskningen kan utføres raskt og billig fordi datainnsamlingen allerede er gjort.

Reseptregisteret er representativt for hele populasjonen, og absolutt alt som blir utlevert på resept i norske apotek registreres. Ved så store mengder data som er tilgjengelig i Reseptregisteret, er det derfor mulig å studere sjeldne eksponeringer, og gjøre langtidsoppfølgninger av enkeltpersoner. Langtidsoppfølgninger gir oss mulighet til å oppdage skjevheter i legemiddelforbruket, og følge opp endringer i for eksempel terapianbefalingene eller kriterier for refusjon. De gir oss også mulighet for å oppdage skjevheter i legenes forskrivninger.

Reseptregisteret gir oss mulighet til en presis beregning av insidens og prevalens av legemiddelbruk, og dette kan i enkelte tilfeller være en indikator på sykdomsbilde i befolkningen. Dataene gir oss også mulighet til å beregne behandlingsvarighet, siden stedfestelse av nøyaktig dato for utlevering er mulig. Ulempen er at Reseptregisteret ikke inneholder data fra perioden før opprettelsen 1.1.2004. I praksis betyr det at vi ikke har informasjon om rofekoksib-bruken før denne dato.

For å kunne følge pasientene på individnivå forutsettes det at pasientens fødselsnummer (11-sifferet) er oppgitt. Fra høsten 2003 skulle alle resepter til enkeltpasienter inneholde pasientens fødselsnummer. I perioden 1.1.2004-30.9.2004 manglet likevel fødselsnummer på 9 476 av forskrivningene av rofekoksib. Dette betyr at 3,4 % av rofekoksib-forskrivningene ikke var mulig å følge videre i oppfølgingsperioden.

En av ulempene med Reseptregisteret er at det bare er legemidler forskrevet i primærhelsetjenesten eller poliklinisk som er sporbare på individnivå. I praksis betyr det at legemiddelbehandlingen til pasienter som er på institusjoner (sykehus og sykehjem) ikke er mulig å følge på individnivå. Eldre mennesker som i løpet av forskningsperioden innlegges vil sannsynligvis slutte å hente medisiner sine på apoteket. Denne type feil er særlig viktig for dataene knyttet til resultatdelen som viser hvor mange pasienter som ikke får noe legemiddelbehandling i 2 år etter avregistreringen. I 2004 var det registrert 30 985 personer over 80 år på institusjoner (59). Dette tilsvarer til 13,8 % av alle eldre over 80 år.

En annen ulempe med Reseptregisteret er at det ikke gir oss informasjon om salg av reseptfrie legemidler på individnivå. For å kartlegge bruk av reseptfrie legemidler på individnivå, er helseundersøkelser den eneste metoden. I Norge er visse tNSAIDs og PPI og H₂-antagonister unntatt fra reseptplikt i bestemte doser, styrker, pakningsstørrelser og legemiddelformer. Tidligere rofekoksib-brukere som kjøper slike midler reseptfritt på eller utenom apoteket vil ikke bli registrert som brukere av disse midler. Forbruket av disse legemidlene kan derfor ha blitt underestimert. På den andre siden vil kroniske brukere vanligvis få lege til å forskrive disse medikamentene i større pakninger siden dette er billigere for pasienter som må bruke disse legemidlene.

Dataene fra Reseptregisteret er basert på tall som viser hva pasientene har hentet på apoteket. Forutsetningene er at pasientene tar disse medisinene som forskrevet. Det samme gjelder falske resepter der reseptene som er utskrevet står i en annens navn. Medisiner som ekspederes på slike resepter vil automatisk bli registrert i det navnet resepten sto på. Dette kan gi falsk forbruk på pasienter hvis navn har blitt misbrukt. Det finnes ikke oversikt over omfanget av dette, men antallet antas å være lavt.

ATC-systemet er et veletablert og velakseptert klassifikasjonssystem for legemidler, men har sine begrensninger:

- legemiddel som har to eller flere like viktige indikasjoner kan bare ha en ATC-kode
- noen legemidler kan ha ulik kode hvis terapeutisk bruk er assosiert med doseringsform eller styrke
- faste kombinasjoner
- naturlegemidler har ikke ATC-kode

En ulempe med denne type klassifisering er at diklofenak i kombinasjon ble klassifisert som tNSAIDs. Dette er en fast kombinasjon som i tillegg inneholder misoprostol (PGE₁-analog). Misoprostol ble klassifisert i gruppen med PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol. Pasientene

som bruker denne faste kombinasjonen er ekskludert fra gruppen med PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol. Dette vil gi feil i resultatene der vi beregner andel og antall pasienter som bruker PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol og i beregningen som viser andel og antall pasienter som bruker PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol men ikke tNSAIDs.

4.3 Prevalens - alder, kjønn, geografi og mengde utlevert

Prevalens av rofekoksib-brukere i Norge på ethvert tidspunkt vil variere med tidsperiode som er undersøkt og hvilke aldersgrupper som er involvert. I denne studien ble alle aldersgrupper de første 9 månedene i 2004 inkludert. Resultatene viste at prevalens for bruk av rofekoksib i denne perioden var 3,5 %. Dette er høyt tall for et enkelt medikament, men et poeng er at de fleste brukerne ikke brukte rofekoksib til enhver tid.

Sammenligner vi forbruket av koksiber i Norge med de andre nordiske landene i perioden 1999-2003 (figur 1.3), ser vi at forbruket i Norge var høyest i Norden med nesten 20 DDD/1000 innbyggere/døgn. En av årsakene til det høye forbruket i Norge kan være forskjellige holdninger og tradisjoner til nye legemidler og nye regimer blant forskrivere. Man kan spekulere om norske leger er mer tilbøyelige til å forskrive nye legemidler enn leger i våre naboland.

En studie utført i Danmark viste at det var registrert 88 426 koksib-brukere i 2004 (60). Resultatene i denne oppgaven viser dermed at det i Norge var dobbelt så mange personer som fikk rofekoksib sammenlignet med den totale koksib-bruken i Danmark. Hadde alle brukere som fikk koksiber blitt tatt med, ville forskjellen vært enda større.

Prevalens blant rofekoksib-brukere som fikk legemidlet utlevert på punkt 17 og 35 var henholdsvis 0,3 % og 0,7 % av den norske befolkningen. Hvis man sammenligner disse prevalensene med sykdomsforekomsten av revmatoid artritt (0,5-1 %) og artrose (6,5 %) i Norge (38), kan man konkludere at de fleste revmatoid artritt-pasienter var brukere av rofekoksib i 2004. Tilsvarende indikerer resultatene at det bare var ca 10 % av artrosepasientene som brukte rofekoksib i 2004.

Legemiddelforbruket generelt øker sterkt med alderen. Prevalensen for rofekoksib-bruk hos pasienter over 60 år er 7,1 %, som er over dobbelt så høyt som for de under 60 år (prevalensen 3,3 %). Hadde man tatt med de brukere som var på institusjoner, ville sannsynligvis prevalensen blant de over 60 år vært enda høyere og forskjellen enda større.

Sammenligner vi aldersfordelingen blant rofekoksib-brukere generelt med de som fikk legemidlet ekspedert på blå resept, ser vi at prevalensen avtar etter fylte 80 år hos begge gruppene. Årsaken til redusert prevalens blant disse pasientene er trolig at mange i denne aldersgruppen flytter på institusjoner.

Gjennomsnittsalder for kronikere (blå-resept) var høyere enn gjennomsnittsalder for rofekoksib-brukere som fikk legemidlet på hvit resept, henholdsvis 63,9 og 47,9 år. Dette kan indikere på at pasienter som får rofekoksib på hvit resept var yngre pasienter som ikke brukte legemidlet kontinuerlig. Sammenligner vi gjennomsnittsalder av revmatoid artritt-pasienter (punkt 17) med gjennomsnittsalder for artrosepasienter (punkt 35), finner vi at artrosepasienter var mye eldre enn revmatoid artritt-pasienter. Dette har sannsynligvis sammenheng med alder for sykdomsdebut. Insidens og prevalens av revmatoid artritt øker

med alderen fram til 70 år og avtar deretter (41). Artrose øker derimot jevnt med alderen og er den hyppigst forekommende leddsykdom etter fylte 60 år (38).

Fordeling mellom kvinner og menn som fikk forskrevet rofekoksib er i overensstemmelse med utenlandske undersøkelser (61-63) som viser at kvinner sto for ca to tredjedeler av rofekoksib-bruken. Andelene er også i overensstemmelse med forekomsten av disse to sykdommene blant kvinner og menn i befolkningen. Forekomsten (38;41;64) av disse sykdommer er dobbelt så høy blant kvinner enn blant menn. I en nederlandsk studie utført av Mosis og medarbeidere (65) viste resultatene at koksibene var forskrevet stort sett til eldre pasienter. Aldersfordelingen blant disse pasientene var $58,3 \pm 17,0$ mot $46,10 \pm 17,7$ blant tNSAIDs-brukere. Også Usher og medarbeidere (66) fant at typiske koksib-brukere både før og etter tilbaketrekingen av rofekoksib var eldre kvinner (≥ 65 år). Slike funn er i overensstemmelse med funn i denne oppgaven, som viser at hovedtyngden av kroniske rofekoksib brukere var eldre, kvinnelige pasienter.

Preparatomtalen til rofekoksib anbefalte ikke forskrivning til pasienter under 18 år, siden rofekoksib ikke hadde blitt undersøkt på barn. Det er grunn til å merke seg at 1 955 (0,18 %) barn og unge under 18 år fikk forskrevet rofekoksib i 2004. Det var imidlertid flere yngre mennesker som fikk rofekoksib på hvit resept enn det var som fikk det på blå. Dette kan tyde på at disse pasientene hadde akutte skader og trengte legemidlet i kortere perioder. På bakgrunn av advarselen i preparatomtalen, kunne man imidlertid spekulere i om disse heller burde ha fått noen andre smertestillende medikamenter i stedet.

Det var langt flere pasienter som fikk rofekoksib utlevert på hvit resept enn på blå resept. Kjønnfordelingen er også forskjellig avhengig av resepttype. Blant kroniske brukere (blå-resept) var det nesten dobbelt så mange kvinner som fikk rofekoksib enn menn. Denne store forskjellen er ikke så tydelig blant de som fikk rofekoksib på hvit resept. I denne pasientgruppen var det nesten like mange menn som kvinner som fikk forskrevet rofekoksib 2004. Disse funnene støtter antagelsene om at rofekoksib på blå resept ble brukt i behandlingen av artrose og revmatoid artritt, siden disse sykdommene har en overvekt av kvinner (41).

Ser vi nærmere på fylkesfordeling for kronikere (blå resept), finner vi Buskerud og Sogn og fjordane med henholdsvis høyest og lavest prevalens for bruk av rofekoksib i 2004. Begge fylkene hadde lignende bruksmønster med hensyn på forholdet mellom kjønn og aldersgrupper. Uttaket av rofekoksib var høyere i Buskerud enn i Sogn og fjordane. Altså skrives det jevnt over ut mer til alle aldersgrupper i Buskerud. Fylkesforskjellene kan i noen studier delvis skyldes ulik alderssammensetning i de ulike fylkene. I denne oppgaven ble det foretatt aldersjustering på den fylkesdelte prevalensen. Forskjellene før og etter aldersjusteringen var små.

Fylkesforskjeller når det gjelder legemiddelbruk er noe som går igjen i mange studier av legemiddelbruk i Norge (67-69). Mange har prøvd å finne årsaken til dette uten å komme med den ene riktige forklaringen. Et moment er legedekningen (legeårsverk per 10 000 innbyggere) i de forskjellige fylkene. Noen fylker kan også ha allmennleger som er utdannet i andre land og er vant med andre forskrivningsvaner. En annen forklaring kan være at mennesker i de ulike fylkene er forskjellige med hensyn på blant annet holdninger til legemiddelbruk (68). Årsaker som apotekdekning, antall leger per innbygger, sykehusdekning og tilgjengelighet av helsetjenester kan også forklare noe av fylkesforskjellene i prevalens.

Ved å studere mengde utlevert både per forskrivning og per pasient, kan man lettere se trender i forskrivning. Mengde utlevert rofekoksib i løpet av 9 måneder var gjennomsnittlig 59,4 DDD per pasient (median 20 DDD per pasient). Dette kan indikere at det er enkeltpasienter som brukte store mengder rofekoksib. Kroniske pasienter fikk utlevert i gjennomsnitt 139 DDD i løpet av 9 måneders periode. Dette tilsvarer et forbruk på ca 4,5 måneder. Vi kunne forvente at kroniske brukere var daglig brukere av rofekoksib, men vi vet også at mange pasienter med artrose og revmatoid artritt bruker disse legemidlene i perioder/ved behov, og ikke nødvendigvis kontinuerlig.

4.4 Legemiddelbruk sammen med rofekoksib

Til sammen 27 039 av kroniske pasienter fikk andre smertestillende legemidler sammen med rofekoksib. I praksis betyr det at over halvparten av kroniske rofekoksib-brukere ikke hadde god nok effekt bare av rofekoksib-behandlingen. Hver tredje rofekoksib-pasient brukte opioider sammen med rofekoksib, mens 20 % brukte tNSAIDs. Ca 20 % av pasientene var også brukere av PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol. Dette er lav andel sammenlignet med resultater av studie gjort av Teeling og medarbeidere (70). I denne studien hadde 41,6 % av rofekoksib-pasientene brukt PPI før tilbaketrekningen av rofekoksib. Det mest interessante er derimot at de fleste av PPI, H₂-antagonist og/eller misoprostol-brukere ikke brukte tNSAIDs i samme periode.

I alt 18 % av kroniske rofekoksib-brukere fikk milde analgetika i tillegg til rofekoksib i 2004. Som nevnt tidligere registreres ikke forbruk av reseptfrie legemidler i Reseptregisteret. Hadde det vært mulig å inkludere forbruk av reseptfrie legemidler i studien, ville sannsynligvis forbruket av milde analgetika vært enda høyere.

Det som også er viktig å legge merke til er andelen brukere som fikk andre koksiber i tillegg til rofekoksib. Over 12 % av rofekoksib-brukere fikk også andre koksiber i samme periode. Spørsmålet man kan stille oss er om disse pasientene heller burde ha fått tNSAIDs eller annen støtte- og tilleggsbehandling i stedet?

Om lag 1 av 4 rofekoksib-brukere var brukere av antitrombotiske legemidler. I utgangspunktet kan vi regne med at disse pasientene har høyere risiko for utvikling av hjerte-kar sykdom enn de som ikke bruker disse medikamentene. I nyhetsbrev fra Statens legemiddelverk står det at koksibene ikke bør forskrives sammen med lavdose acetylsalisylsyre, hvis pasienten bruker legemidlet på grunn av aterosklerotisk hjerte-kar sykdom (49). Spørsmålet vi må stille oss i ettertid er om disse pasientene burde ha fått rofekoksib i det hele tatt?

4.5 Legemiddelbruk i oppfølgingsperioden

4.5.1 Smertebehandling

Rett etter avregistreringen av rofekoksib var det totale legemiddelforbruket lavere enn i de senere periodene. Dette kan skyldes at pasientene har rofekoksib-pakninger som de har hentet rett før avregistreringen og som de ikke har brukt opp enda. De tre månedene etter avregistrering er også en overgangstid hvor det skjer en del utbytting i legemiddelbruken. Bruk av koksiber er den eneste gruppen som øker markant de tre første månedene etter

avregistrering. I løpet av denne perioden var forbruket av andre koksiber høyt. Selv om man skal være forsiktig med å trekke konklusjoner på bakgrunn av tall basert på en så kort periode, er denne økningen bemerkelsesverdig med tanke på kardiovaskulær risiko assosiert med COX-2-hemmere. En studie utført av Williams og medarbeidere i Skottland (71) viste samme trend i bruk av andre koksiber etter tilbaketrekningen av rofekoksib.

Resultater fra denne og andre studier (70-74) viser imidlertid at økningen i koksib-bruken ikke varte lenge. Relativt stabil forskrivning av legemidler i denne legemiddelgruppen i 2 år etter avregistreringen skyldes antageligvis legenes skepsis til disse medikamentene. En annen grunn kan være at de som fikk andre koksiber kort tid etter avregistreringen er de som virkelig trengte selektive COX-2-hemmere. I 2005 var det bare 1 515 nye brukere av koksiber mens det i 2006 kun var 286 nye brukere. Den lille tilveksten i antall brukere gjenspeiles i den stabile andelen av brukere ved 15 og 24 måneder etter avregistrering. Dette gjelder både for pasienter som fikk rofekoksib forskrevet på punkt 17 og punkt 35.

Retningslinjer for bruk av koksiber (49) utgitt av Statens legemiddelverket kan være en av årsakene til at forskrivning på koksiber har holdt seg stabilt i 2005 og 2006. Retningslinjene anbefaler å forskrive koksiber bare hvis pasienten har artrose eller leddgikt og samtidig har vært behandlet for magesår eller sure oppstøt. Hos andre pasienter (de fleste) anbefales bruk av tNSAIDs i kombinasjon med PPI eller PG-analoger. I februar 2005 konkluderte EMEA med at den økte kardiovaskulære risikoen assosiert med rofekoksib trolig er en klasseeffekt av alle koksiber (29). Økt informasjon om bivirkningsprofilen til koksiber kan være en årsak til at legene i større grad valgte å forskrive tNSAIDs framfor koksiber fra tre måneder etter avregistreringen av rofekoksib. Et annet moment kan være at regelverket for forskrivning av koksiber på blå resept ble endret den 1.5.2005 (34). Fra denne datoen kunne disse legemidlene ikke lenger forskrives på blå resept. Dette innebærer trolig at de mange kroniske pasienter velger andre legemidler som forskrives via blåreseptsystemet.

Revmatoid artritt-pasienter (punkt 17) regnes som pasienter med langvarige og periodevis mye smerter sammenlignet med artrosepasienter (punkt 35). Det er generelt faglig enighet om at revmatoid artritt-pasienter skal bruke tNSAIDs som primærbehandling (75). Likevel fikk disse pasientene oftere forskrevet koksiber i de tre første månedene etter avregistreringen av rofekoksib. Andelen i forskrivning av koksiber var høyere hos revmatoid artritt-pasienter enn hos pasienter med artrose. Dette gjaldt i alle tre perioder etter avregistreringen av rofekoksib. Det var likevel langt flere pasienter som fikk disse legemidler ved artrose enn ved revmatoid artritt.

Bruk av tNSAIDs blant kroniske pasienter økte med tiden (74). Fra 2005 steg forbruket av legemidler i denne legemiddelgruppen hos rofekoksib-brukere til tross for at bruken av selektive COX-2-hemmere holdt seg stabilt. Over tid gikk mange tidligere rofekoksib-brukere fra koksib- til tNSAIDs-bruk (tabell 3.3). Tall fra Reseptregisteret bekreftet at avregistrering av rofekoksib førte til en rekke nye brukere av tNSAIDs høsten 2004. Det er likevel bemerkelsesverdig at kun 26 % av rofekoksib-brukere skiftet til tNSAIDs i de tre første månedene etter avregistrering av rofekoksib. Tendensen til heller å gå over til tNSAIDs enn til koksiber over tid kan skyldes legenes usikkerhet om rofekoksibs bivirkningsprofil og om denne var en klasseeffekt som gjaldt alle koksiber. Størst økning over tid i tNSAIDs-gruppen ses hos revmatoid artritt-pasienter. Dette er ikke overraskende siden disse pasientene er belastet med mest smerter.

Publiserte retningslinjer for farmakoterapi av artrose rangerer paracetamol som førstevalg (75) i behandlingen av denne type sykdom. Det var likevel i underkant av 12 % som fikk milde analgetika forskrevet rett etter avregistreringen av rofekoksib. Dette var tilfelle både hos kronikere generelt og hos revmatoid artritt- og artrosepasienter. Sammenliknet med andelen vanedannende opioider, må andelen milde analgetika betraktes som lav, selv om bruk av sistnevnte er underestimert på grunn av reseptfritt kjøp. Større forbruk av opioider kan tyde på at pasientene var plaget med mye sterke smerter. På bakgrunn av resultater kan man konkludere med at hver annen kroniske rofekoksib-pasient hadde så mye smerter i løpet av 2 års oppfølgingsperiode at han måtte ty til opioider.

Kort oppsummert kan vi si at denne reseptregisterstudien har vist at tNSAIDs var den vanligste legemiddelgruppen tidligere rofekoksib-brukere fikk forskrevet i oppfølgingsperioden. Deretter fulgte opioider og andre koksiber. Hver tredje pasient fikk milde analgetika. Økt prevalens i tNSAIDs-bruk ga ikke like økt prevalens i bruk av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol noe som kan tyde på at mange rofekoksib-brukere i utgangspunktet kanskje ikke hadde bruk for rofekoksib.

4.5.2 Støtte- og tilleggsbehandling

Bruk av tNSAIDs er assosiert med 2-3 ganger økt risiko for utvikling av GI-komplikasjoner som blødninger, magesår og perforasjoner sammenliknet med bruk av selektive COX-2-hemmere (65). Ulcuskomplikasjoner kan oppstå også ved bruk av antikoaguleringsmidler som acetylsalisylsyre og warfarin, og ved bruk av kortikosteroider (47). Det finnes flere strategier for å redusere risiko for GI-bivirkninger i forbindelse med tNSAIDs-bruk (47). Disse inkluderer bruk av tNSAIDs i lavest effektive dose, bruk av syrehemmende midler som PPI eller H₂-antagonister eller bruk av misoprostol.

I følge anbefalte retningslinjer skal man overveie forebyggende behandling av personer med økt risiko for utvikling av magesår. Andelen i forebyggende behandling skal neppe være 100 % da det er mulig at legen i første omgang har valgt å behandle de personene som har symptomer på magesår. Det er også mulig at legen ikke forskrev noe forebyggende behandling til en person, dersom vedkommende ikke tidligere har hatt GI-plager i forbindelse med tNSAIDs-behandling. Kriterier som skulle vært oppfylt for at koksibene skulle forskrives på blå resept, var blant annet at pasienten skulle tidligere ha hatt et behandlingstrengende magesår eller annen alvorlig gastrointestinal bivirkning (33). Ser vi på forskrivning av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol sammen med rofekoksib, finner vi at 19 % av pasientene var brukere av disse medikamentene. Man kan spekulere om disse er risikopasienter som sto i fare for å utvikle tNSAIDs-relaterte GI-komplikasjoner. I så fall var det kanskje bare ca 1 av 5 av opprinnelige rofekoksib-brukere som faktisk hadde behov for COX-2-hemmer på grunn av sårbarhet for GI-bivirkninger.

Resultatene viser at forskrivning av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol ikke er godt korrelert med tNSAIDs-forskrivningen. PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol skulle forskrives med tNSAIDs for å forebygge mageproblemer, og man kunne forvente at bruken av disse medikamentene skulle opphøre ved seponering av tNSAIDs. Resultatene viser at dette ikke er tilfelle. Overraskende ble det observert at 10,5 % av kroniske pasienter som brukte PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol i 2004 rett etter avregistreringen av rofekoksib, ikke hadde fått tNSAIDs-behandling i samme periode. Med andre ord fortsatte disse pasientene å bruke PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol, selv om de kanskje ikke

hadde behov for det. På den andre siden kan vi spekulere om de samme pasientene hadde GI-problemer som trengte kronisk behandling.

I løpet av 24 måneder hadde antall pasienter som var brukere av PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol uten å bruke tNSAIDs blitt redusert til ca 7 % blant kroniske brukere. Her er det verdt å nevne at diklofenak i kombinasjon med misoprostol ble klassifisert som tNSAIDs. Dette betyr at andelen som bruker PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol, men ikke tNSAIDs, er enda lavere enn 7 %. Resultatene tyder også på at andelen pasienter som brukte denne kombinasjons-behandlingen økte over tid. I løpet av 24 måneder etter avregistreringen hadde hver fjerde rofekoksib-pasient brukt denne kombinasjons-behandlingen. Dette er i overensstemmelse med en utenlandsk studie utført av Sun og medarbeidere (76), som viser at forskrivning av NSAIDs og PPI økte signifikant etter avregistreringen av rofekoksib og valdekoksib. Andelen brukere av denne kombinasjons-behandlingen er noe høyere blant revmatoid artritt-pasienter enn blant artrosepasienter. Dette kan forklares med at det også er større andel av revmatoid artritt-pasienter som er brukere av tNSAIDs sammenlignet med artrosepasienter.

Noen utenlandske studier (62;65) har vist at PPI oftere blir forskrevet med koksiber enn med tNSAIDs. Koksibene ble imidlertid markedsført som en legemiddelgruppe uten GI-bivirkninger. Rasjonelt sett bør det derfor vært motsatt; nemlig at PPI blir oftere forskrevet med tNSAIDs enn koksiber. Dette er i tråd med resultatene i denne studien der 19,4 % av brukere fikk PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol sammen med tNSAIDs, mens 13,4 % fikk disse legemidlene sammen med koksiber i løpet av oppfølgingsperioden. Det er grunn til å stille spørsmål om disse koksib-brukere som i tillegg fikk PPI, H₂-antagonister og/eller misoprostol hadde behov for forebyggende behandling i det hele tatt, og at offentlige myndigheter kan ha blitt påført unødvendige utgifter knyttet til PPI-bruk. Resultatene kan imidlertid også tolkes som at legene var i tvil om koksibene faktisk hadde en forbedret gastroprotektiv effekt.

Sammenlignet med refusjonsreglene for tNSAIDs, var kriteriene for refusjon av koksiber på blå-resept strengere. Refusjonsforskriftens tilleggskriterium om ”betydelig redusert allmenntilstand” var basert på legens skjønn og ikke uten videre enkelt å etterprøve. Kravet om nedsatt allmenntilstand bidro trolig til at pasienter med spesiell risiko for kardiovaskulære bivirkninger i større grad fikk forskrevet rofekoksib. Dette kan indirekte ses fra forbruket av antitrombotiske midler. I 2004, før avregistrering av rofekoksib, hadde 23,6 % av tidligere rofekoksib-brukere fått ekspedert legemidler fra gruppen med antitrombotiske midler. Bruk av antitrombotiske midler er bare en indikasjon på om pasientene er i risikogruppen for hjerte-kar bivirkninger. Vi har derimot ingen informasjon om det er flere potensielle risikofaktorer som røyking, bruk av alkohol eller andre hjerte-/kar risikofaktorer. I praksis betyr det at det kan være flere pasienter som er i risikogruppen enn de som får antitrombotiske legemidler.

Prevalens av artrose og revmatoid artritt øker med alderen (41), og det samme gjør forekomsten av hjerte- karsykdommer. Sammenlignet med artrosepasienter, har revmatoid artritt-pasienter større risiko for å utvikle hjerte-karsykdommer (77-80). Hovedårsaken til hjertesykdommer ved revmatoid artritt er aterosklerose som igjen kan skyldes systemisk inflammasjon (79). Forhøyede CRP-verdier hos disse pasienter er også en av prediktorene for fremtidig koronar sykdom. CRP virker proinflammatorisk og protrombotisk (79) og er også forhøyet hos pasienter med hjerte-kar sykdommer (81). Det bør derfor legges større vekt på kardiovaskulær profylakse hos disse pasienter. Resultatene viser at dette ikke er tilfelle blant revmatoid-artritt pasienter (punkt 17) som tidligere brukte rofekoksib. Bare 23 % fikk

antitrombotisk behandling i løpet av oppfølgingsperiode. Blant artrosepasientene (punkt 35) var det over 30 % som fikk denne behandlingen.

Behandlingen av revmatoid artritt inkluderer både symptomatisk- og sykdomsmodifiserende behandling (43). Den sykdomsmodifiserende behandling består av DMARD. Selv om denne type behandling ikke er å finne i anbefalinger i behandlingen av artrose, fikk 2,6 % av disse artrosepasienter DMARD i løpet av oppfølgingsperioden. Andelen pasienter som brukte DMARD var som forventet mye høyere (over 29 %) hos revmatoid artritt-pasienter.

Prevalens i bruk av prednisolon økte med tiden i oppfølgingsperioden og denne prevalensen var høyere hos revmatoid artritt-pasienter enn hos artrosepasienter. I følge norske retningslinjer bør revmatoid artritt-pasienter tilstrebe en så lav dose prednisolon som mulig grunnet alvorlige bivirkninger (43). Dette er et alternativ til NSAIDs og bør helst ikke brukes i kombinasjon med NSAIDs. Nesten en fjerdedel av rofekoksib-brukere som fikk rofekoksib ekspedert på punkt 17, var brukere av prednisolon i oppfølgingsperioden. Av de som fikk det på punkt 35 var 12,4 % av pasientene brukere av prednisolon.

Behandlingsregimer (39) for artrose nevner ikke bruk av systemske kortikosteroider hos disse pasienter. Allikevel hentet drøyt 12 % av artrosepasienter ut prednisolon i løpet av oppfølgingsperioden. Dette kan være en indikasjon på at prednisolon har god effekt i behandlingen av artrose hos enkelte pasienter, selv om forskrivningen av prednisolon ikke er i tråd med retningslinjer for behandling av artrose.

4.5.3 Ingen medikamentell behandling

Antall pasienter som ikke fikk smertestillende behandling reduseres over tid. I løpet av hele oppfølgingsperioden var det rundt 10 % som ikke fikk denne type behandling. Det kan være to mulige årsaker til at det var så mange pasienter som ikke fikk noe form for smertestillende behandling. Det ene stiller spørsmål ved om disse pasientene egentlig var kronikere, og om det var nødvendig med rofekoksib-behandling i det hele tatt. Så høy andel av pasienter som ikke fikk noe smertestillende behandling i to år etter avregistreringen av rofekoksib kan tyde på at rofekoksib ikke kunne ha vært anvendt til artrose og revmatoid artritt som var hovedindikasjonen. Alternativt kan man stille spørsmål om disse pasientene ikke har fått adekvat behandling i oppfølgingsperioden.

Totalt 5,7 % av kroniske pasienter som ikke fikk noe form for smertestillende behandling i løpet av 24 måneder etter avregistreringen av rofekoksib, fikk heller ikke andre studert legemidler i samme periode. Andelen er noe lavere for revmatoid artritt-pasienter (4,4 %) enn for artrosepasienter (5,9 %). Dette kan indikere at revmatoid artritt-pasienter har mer smerte og dermed er andelen brukere som ikke fikk noen form for legemiddelbehandling lavere sammenlignet med artrosepasienter.

Det var en overvekt av eldre pasienter, særlig blant artrosepasienter og kvinner, som ikke fikk noe legemiddelbehandling i perioden etter avregistrering av rofekoksib. Grunnen til at disse pasientene ikke fikk ekspedert noen legemidler fra apoteket, kan helt eller delvis forklares med at disse har blitt institusjonspasienter (fanges ikke opp i Reseptregisteret). Når det gjelder de yngre pasientene, er sannsynligheten liten for at de legges inn på institusjoner er ganske liten, kan konklusjonen være at disse ikke var syke i utgangspunktet. Blant disse kan det være at behandlingsbehovet i utgangspunktet var begrenset.

4.6 Fremtidig forskning

I denne oppgaven har pasienter som var brukere av antitrombotiske midler blitt registrert, men det kunne ha vært interessant å inkludere andre legemiddelgrupper i tillegg for å få et bedre bilde av kardiovaskulær risiko hos pasientene som ble behandlet med rofekoksib. Dette gjelder f.eks. kolesterolsenkende midler, antihypertensiva og antidiabetes midler.

Et annet aspekt som ville vært interessant er å sammenlikne trender etter avregistrering av andre legemidler med observasjoner i denne oppgaven. Etter avregistrering av rofekoksib ble en annen selektiv COX-2-hemmer (valdekoksib) også avregistrert, og en sammenligning av bruk hos pasienter som sto på valdekoksib eller rofekoksib kan være en aktuell oppfølging av oppgaven. Videre hadde det vært interessant å studere mer inngående de som ikke fikk noe legemiddelbehandling i perioden etter avregistreringen av rofekoksib. Man kunne tatt for seg andre legemiddelgrupper enn de som ble inkludert i denne studien og undersøkt om disse pasientene brukte noen av disse.

5. Konklusjon

I løpet av de første 9 månedene i 2004 fikk totalt 160 897 personer utlevert rofekoksib (tilsvarende 3,5 % av befolkningen). Halvparten av brukere var over 52 år og kvinnene utgjorde ca 60 % av brukere. Ca 30 % av alle brukere fikk rofekoksib forskrevet på blå resept (betegnet som kroniske brukere).

På bakgrunn av observasjoner fra Reseptregisteret er det rimelig å hevde at tilbaketrekningen hadde stor effekt på salg og bruk av tNSAIDs. Resultatene viser at tNSAIDs er den legemiddelgruppen som flest rofekoksib-brukere skiftet til etter avregistrering. Samtidig var det en betydelig økning i forskrivning av koksiber.

Om lag 1 av 10 tidligere blå resept-brukere av rofekoksib fikk ingen form for smertestillende behandling i 2 år etter avregistreringen. Dette kan tyde på at det har vært et overforbruk av rofekoksib. Resultatene viser også at unge pasienter som ikke fikk legemiddelbehandling i 24 måneder etter avregistreringen trolig har vært unødig medisinert i perioden før rofekoksib ble avregistrert.

6. Referanselisten

1. Alvorlige bivirkninger i studie: Vioxx trekkes fra markedet. Nyhetsbrev fra 30.09.2004 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17388.aspx.
2. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
3. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
4. Madsen S. Artikkelen antyder et stort antall alvorlige bivirkninger av Vioxx i USA. Nyhetsbrev fra 26.01.2005 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60045.aspx.
5. Vioxx (rofecoxib) - risiko for kardiiovaskulære bivirkninger. Nyhetsbrev fra 12.11.2004 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17389.aspx.
6. Rugstad HE. COX-2-inhibitors. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:1398.
7. Maxwell SR, Webb DJ. COX-2 selective inhibitors--important lessons learned. *Lancet* 2005;365:449-51.
8. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature - New Biology* 1971;231:232-5.
9. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
10. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 1989;259:315-24.
11. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:779-88.
12. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:4-13.
13. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2007;82:85-94.
14. Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1-14.

15. Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity?[erratum appears in *Ann Intern Med* 2000 Jun 20;132(12):1011. *Ann Intern Med* 2000;132:134-43.
16. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-25.
17. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:272-7.
18. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
19. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
20. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7563-8.
21. Tacconelli S, Capone ML, Sciulli MG, Ricciotti E, Patrignani P. The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res Opin* 2002;18:503-11.
22. Chan CC, Boyce S, Brideau C, Charleson S, Cromlish W, Ethier D, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:551-60.
23. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
24. Pomp E. A critical evaluation of side effect data on COX-2 inhibitors. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:476-80.
25. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2002;343:1520-8.
26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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.
27. Revurdering av cox-2-hemmere: Ikke lenger på generell refusjon. Nyhetsbrev fra 15.04.2005 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_21452.aspx.

28. Forskrift om endring i forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr [Sosialdepartementet]. [updated 2007]
29. EMEA [European Medicines Agency]. [updated 2007]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/>.
30. Vioxx "MSD", rofekoksib [Nytt om legemidler]. Statens Legemiddelverk;23(3):59-62. [updated 2000]
31. Eriksen SA, Nilsen JS, Spigset O, Slordal L. Selective COX-2 inhibitors--attitudes and prescription habits among general practitioners. Tidsskr Nor Laegeforen 2003;123:1334-7.
32. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr. [Helse- og omsorgsdepartementet]. [updated 2007]
33. Kriterier for refusjon av cox-2-hemmere. Nyhetsbrev fra 23.09.2003 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_21549.aspx.
34. Kriterier for tryggere behandling med NSAIDs og Cox-2-hemmere. Nyhetsbrev fra 04.05.2005 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_21569.aspx.
35. Ulike typer revmatisme [Norske Revmatikerforbund]. [updated 2007]
36. Strand R. Lev godt-Revmatisme. 2006.
37. Brutte løfter gir flere sykemeldte! [Norske Revmatikerforbund]. [updated 2006 Feb 15]
38. Plager flest - koster mest - muskel-skjelettlidelser i Norge. Nasjonalt Ryggnettverk; 2004. 1.
39. Artrose [Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [updated 2007]. Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/>.
40. Forekomst af slidgigt [The Danish Rheumatism Association]. [updated 2007]. Available from: <http://www.gigtforeningen.dk/slidgigt/forekomst>.
41. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003;81:646-56.
42. Smith RJ. Therapies for rheumatoid arthritis: hope springs eternal. Drug Discovery Today 2005;10:1598-606.
43. Revmatoid artritt [Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [updated 2007]. Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no>.

44. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjeneste; 2006. 12-2006.
45. Forekomst af leddegigt [The Danish Rheumatism Association]. [updated 2007 Jun 22]. Available from: <http://www.gigtforeningen.dk/Forekomst-af-leddegigt>.
46. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;18:1137-47.
47. Graumlich JF. Preventing gastrointestinal complications of NSAIDs. Risk factors, recent advances, and latest strategies. *Postgrad Med* 123;109:117-20.
48. Viktig informasjon til pasienter og leger: Endringer i preparatomtalene for alle cox-2-hemmere. Nyhetsbrev fra 19.02.2005 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15006.aspx.
49. Pasienter med hjerte-karsykdom bør ikke bruke COX-2-hemmere. Nyhetsbrev fra 20.12.2004 [Statens Legemiddelverk]. [updated 2007]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17380.aspx.
50. Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler [Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [updated 2007]. Available from: www.legemiddelhandboka.no.
51. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk [Norsk Epidemiologi];14(1):53-55. [updated 2004]
52. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) [Helse- og omsorgsdepartementet]. [updated 2007]. Available from: <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20031017-1246.html>.
53. Rønning M. Coding and classification in drug statistics - From national to global application [Norsk Epidemiologi];11(1):37-40. [updated 2001]
54. ATC index with DDDs [WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology]. [updated 2007]. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
55. Dag S.Thelle. Innføring i epidemiologi. Cappelen akademisk forlag; 1998.
56. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) [Helse- og omsorgsdepartementet]. [updated 2007]
57. **Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven)** [Helse- og omsorgsdepartementet]. [updated 2007]
58. Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven) [Justis- og politidepartementet]. [updated 2007]
59. Statistikkbanken [Statistisk sentralbyrå]. [updated 2007]. Available from: <http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/>.

60. Rosenzweig M, Nielsen AS. The use of analgesics in Denmark, 2000-2004. *Ugeskr Laeger* 2006;168:1975-81.
61. Velentgas P, West W, Cannuscio CC, Watson DJ, Walker AM. Cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and other non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2006;15:641-52.
62. Teeling M, Bennett K, Feely J. Have COX-2 inhibitors influenced the co-prescription of anti-ulcer drugs with NSAIDs? *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:337-43.
63. Arellano FM, Yood MU, Wentworth CE, Oliveria SA, Rivero E, Verma A, et al. Use of cyclo-oxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in UK and USA populations. Implications for COX-2 cardiovascular profile. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2006;15:861-72.
64. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:Suppl-12.
65. Mosis G, Stijnen T, Castellsague J, Dieleman JP, van der LJ, Stricker BH, et al. Channeling and prevalence of cardiovascular contraindications in users of cyclooxygenase 2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2006;55:537-42.
66. Usher C, Bennett K, Teeling M, Feely J. Characterizing new users of NSAIDs before and after rofecoxib withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:494-7.
67. Furu K, Skurtveit S, Rosvold EO. Self-reported medical drug use among 15-16 year-old adolescents in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:2759-61.
68. NOU 1999, Kvinnens helse i Norge [Statens forvaltningstjeneste].;13 [updated 1999 Jan 28]
69. Hartz I, Sakshaug S, Furu K, Engeland A, Eggen AE, Njolstad I, et al. Aspects of statin prescribing in Norwegian counties with high, average and low statin consumption - an individual-level prescription database study. *BioMed Central* 2007;
70. Teeling M, O'Connor H, Feely J, Bennett K. What therapies have replaced rofecoxib in Ireland? *Br J Clin Pharmacol* 2007;0:???
71. Williams D, Singh M, Hind C. The effect of the withdrawal of rofecoxib on prescribing patterns of COX-2 inhibitors in Scotland. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:366-8.
72. Thiebaud P, Patel BV, Nichol MB. Impact of rofecoxib withdrawal on cyclooxygenase-2 utilization among patients with and without cardiovascular risk. *Value in Health* 2006;9:361-8.
73. Sukel MP, van der Linden MD, Chen C, Erkens JA, Herings RM. Large-scale stopping and switching treatment with COX-2 inhibitors after the rofecoxib withdrawal. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2007;

74. Barozzi N, Tett SE. What happened to the prescribing of other COX-2 inhibitors, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs when rofecoxib was withdrawn in Australia? *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2007;
75. Reikvam A, Hexeberg S, Kvien TK, Slordal L, Aabakken L, Engebretsen L, et al. Clinical use of COX inhibitors--a consensus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006;126:591-5.
76. Sun SX, Lee KY, Bertram CT, Goldstein JL. Withdrawal of COX-2 selective inhibitors rofecoxib and valdecoxib: impact on NSAID and gastroprotective drug prescribing and utilization. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1859-66.
77. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
78. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
79. Hollan I, Mikkelsen K, Forre O. Rheumatoid arthritis--a risk factor of ischemic heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:3259-62.
80. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
81. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.

7. Appendiks

Appendiks I

Forbruket av M01A-legemiddelgruppen angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn i Norge for årene 1997-2006 basert på omsetning av legemidler fra legemiddelgrossister til apotek, sykehus og dagligvarehandel.

ATC	virkestoff	Salg av M01A angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn									
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
M01AB01	Indometacin	0,73	0,7	0,66	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4
M01AB02	Sulindak	0,27	0,22	0,19	0,15	0,11	0,09	0,07	0,06	0,07	0,06
M01AB05	Diklofenak	2,7	3,5	4,65	5,05	4,97	5,16	5,28	5,43	7,68	8,68
M01AB15	Ketorolac	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02
M01AB16	Aceklofenak			0,04	0,24	0,21	0,14	0,09	0,08	0,08	8E-04
M01AB55	Diklofenak i kombinasjon	0,59	1,5	1,86	1,99	1,47	1,07	0,81	0,7	1,16	1,18
M01AC01	Piroksikam	5,5	5,3	5,06	5,03	4,67	4,24	3,84	3,7	4,52	4,74
M01AC06	Meloxicam	0,09	0,5	0,65	0,78	0,82	0,82	0,77	0,86	1,77	1,79
M01AE01	Ibuprofen	6,4	6,9	7,82	8,7	9,45	10,36	10,93	12,48	13,99	15,2
M01AE02	Naproxen	8,4	7,7	7,3	6,73	6,13	5,5	4,81	4,27	4,63	4,5
M01AE03	Ketoprofen	2,2	2	1,9	1,7	1,45	1,18	0,98	0,9	1,04	1,05
M01AE14	Deksibuprofen								0,02	0,02	0,02
M01AG02	Tolfenamysyre					0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
M01AH01	Celekoksib				1,07	7,06	10,54	10,57	10,31	2,19	0,7
M01AH02	Rofekoksib				0,74	3,07	5,86	8,15	5,73		
M01AH03	Valdekoksib							0,38	2,63	0,25	
M01AH04	Parekoksib						0,002	0,003	0,006	0,003	0,003
M01AH05	Etorikoksib							0,83	3,14	1,39	0,74
M01AX01	Nabumeton	1,3	1,3	1,17	0,99	0,56	0,39	0,34	0,39	0,86	0,82
M01AX05	Glukosamin								0,49	3,78	5,21
Totalt		28,2	29,64	31,32	33,8	40,5	45,89	48,29	51,64	43,86	45,13

Appendiks II

Forbruket av M01A-legemiddelgruppen angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn i de nordiske landene for årene 1995-2003.

M01A	Danmark	Færøyene	Grønland	Finland	Åland	Island	Norge	Sverige
1995*	29,7	28,8	17,1	52,7		36,7	24,6	33,6
1996*	30,3	24,4	17,9	52,3		39,8	25,8	35,3
1997	30,2	23,9	18,1	51,5	38,5	40,5	28,2	28,8
1998	30,6	24,2	12,3	53,5	39,7	43,8	29,6	33,6
1999	30,2	21,2	15,4	58,5	43,1	47,8	31,4	37,7
2000	31	22,3	15,4	60,6	45,5	51,3	33,8	40,9
2001	34,5	27,9	16,4	63,5	45,4	55	40,5	43,1
2002	38,1	30,1	16,3	65,3	47,1	61,2	45,9	46,5
2003	41,1	31,7	21,9	70	50	69,6	48,3	51,1

Kilde: Helsestatistikk for de nordiske landene 2000 og NOMESCO sine web-sider:

<http://www.nom-nos.dk/>

Appendiks III

Forbruket av M01AH-legemiddelgruppen angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn i de nordiske landene for årene 1999-2003.

Koksiber								
År	Danmark	Færøyene	Grønland	Finland	Åland	Island	Norge	Sverige
1999								0,3
2000	1,6	0,6		0,7	0,3	4	1,8	4,1
2001	5,2	4,5	1,5	3,1	1,7	7,3	10,1	5,6
2002	8,1	8,1	3	6,9	3,7	9	16,4	7,5
2003	8,4	9,1	4,5	10,2	4,7	12,8	19,9	7,6

Appendiks IV

Liste over utvalgte legemiddelgrupper som tidligere brukere av rofekoksib fikk forskrevet i sammen med rofekoksib og i perioden etter avregistreringen. Listen inneholder bare de legemiddelgruppene som jeg har valgt å se nærmere på i oppgaven min. Listen viser legemiddelgruppe, ATC-kode og virkestoffnavnet på de aktuelle legemidlene.

Legemiddelgrupper	ATC-nummer	virkestoff
COX-2-hemmere	M01AH01	Celekoksib
	M01AH03	Valdekoksib
	M01AH04	Parekoksib
	M01AH05	Etorikoksib
Tradisjonelle NSAIDs (unntatt selektive COX-2- hemmere)	M01AB01	Indometacin
	M01AB02	Sulindak
	M01AB05	Diklofenak
	M01AB15	Ketorolac
	M01AB16	Aceklofenak
	M01AB55	Diklofenak i kombinasjon
	M01AC01	Piroksikam
	M01AC06	Meloxicam
	M01AE01	Ibuprofen
	M01AE02	Naproksen
	M01AE03	Ketoprofen
	M01AE14	Deksibuprofen
	M01AX01	Nabumeton
M01AX05	Glukosamin	
Lette analgetika	N02BA01	Acetylsalisylsyre
	N02BE01	Paracetamol
Sterke analgetika	N02AA59	Kodein i kombinasjon
	N02AC54	Dekstropropoksyfen i kombinasjon
	N02AX02	Tramadol
Kortikosteroider	H02AB06	Prednisolon
DMARD	A07EC01	Salazopyrin
	L01BA01	Metotreksat (Metoject)
	L04AA01	Ciklosporin
	L04AA06	mykofenolsyre
	L04AA11	Etanercept
	L04AA13	Leflunomid
	L04AA14	Anakinra
	L04AA17	Adalimumab
	L04AX01	Azatioprin
	L04AX03	Metotreksat
	M01CB01	Myokrisin
	M01CB03	Auranofin
	P01BA02	Hydroksyklorokin
PPI og H₂-antagonister	A02BA01	Cimetidin
	A02BA02	Ranitidin
	A02BA03	Famotidin
	A02BA07	Ranitidinvismutsitrat
	A02BB01	Misoprostol
	A02BC01	Omeprazol

Forts. PPI og H2-antagonister	A02BC02	Pantoprazol
	A02BC03	Lansoprazol
	A02BC05	Esomeprazol
Antitrombotiske midler	B01AA03	Warfarin
	B01AC06	Acetylsalisylsyre (Albyl-E)
	B01AC04	Klopidogrel
	B01AC05	Tiklopidin

Appendiks V

Antall pasienter og prevalens i % blant de som hentet minst en resept på rofekoksib i 2004 kjønnsfordelt og i 10-årsaldersgrupper.

Aldersgrupper	Antall menn	Prevalens- menn	Antall kvinner	Prevalens- kvinner	Antall totalt	Prevalens- totalt
0-17	771	0,14	1184	0,23	1955	0,18
18-29	6858	2,01	7591	2,29	14449	2,15
30-39	11489	3,25	12787	3,74	24276	3,49
40-49	13306	4,04	16898	5,32	30204	4,67
50-59	14195	4,65	20374	6,90	34569	5,75
60-69	9223	4,73	14767	7,32	23990	6,05
70-79	6197	4,65	12534	7,62	18731	6,29
80+	3302	4,27	9421	6,37	12723	5,65
Totalt	65341		95556		160897	

Appendiks VI

Prevalens (%) blant tidligere rofekoksib-brukere i perioden 1.1.2004-30.9.2004 fordelt på kjønn og fylke, N=160 897. Den øverste tabellen viser indirekte aldersjusterte prevalenser mens den nederste tabell viser ujusterte prevalenser.

Aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	4,70	3,48	4,16
Akershus	4,55	3,20	3,93
Oslo	3,81	2,56	3,27
Hedmark	3,79	2,87	3,29
Oppland	4,14	3,00	3,62
Buskerud	5,06	3,70	4,46
Vestfold	3,15	2,23	2,74
Telemark	3,24	2,11	2,73
Aust-Agder	3,89	3,13	3,56
Vest-Agder	4,58	3,26	4,00
Rogaland	3,74	2,81	3,33
Hordaland	3,78	2,83	3,36
Sogn og fjordane	2,99	2,22	2,65
Møre og Romsdal	3,98	2,93	3,51
Sør-Trøndelag	4,93	3,71	4,39
Nord-Trøndelag	4,63	3,22	3,98
Nordland	3,25	2,02	2,68
Troms	3,00	1,88	2,48
Finnmark	3,49	2,15	2,84

Ikke aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	5,02	3,55	4,33
Akershus	4,54	3,15	3,87
Oslo	3,89	2,58	3,28
Hedmark	4,21	2,80	3,54
Oppland	4,52	3,13	3,86
Buskerud	5,33	3,77	4,60
Vestfold	3,32	2,26	2,82
Telemark	3,48	2,16	2,85
Aust-Agder	4,01	3,13	3,60
Vest-Agder	4,59	3,17	3,91
Rogaland	3,58	2,66	3,14
Hordaland	3,80	2,77	3,31
Sogn og fjordane	3,08	2,21	2,67
Møre og Romsdal	4,14	2,94	3,57
Sør-Trøndelag	5,02	3,69	4,39
Nord-Trøndelag	4,82	3,24	4,06
Nordland	3,42	2,04	2,75
Troms	3,05	1,88	2,47
Finnmark	3,46	2,14	2,81

Appendiks VII

Prevalens (%) blant tidligere rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på hvit resept i perioden 1.1.2004-.30.9.2004 fordelt på kjønn og fylke, N=113 112. Den øverste tabellen viser indirekte aldersjusterte prevalenser mens den nederste tabell viser ujusterte prevalenser.

Aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	3,16	2,64	2,91
Akershus	3,31	2,59	2,96
Oslo	2,58	1,96	2,27
Hedmark	2,70	2,21	2,40
Oppland	2,94	2,35	2,64
Buskerud	3,30	2,82	3,06
Vestfold	1,95	1,68	1,82
Telemark	1,68	1,34	1,51
Aust-Agder	2,82	2,54	2,68
Vest-Agder	3,11	2,48	2,80
Rogaland	2,78	2,29	2,54
Hordaland	2,85	2,39	2,62
Sogn og fjordane	2,11	1,78	1,94
Møre og Romsdal	3,05	2,41	2,72
Sør-Trøndelag	4,02	3,20	3,62
Nord-Trøndelag	3,08	2,42	2,75
Nordland	2,03	1,45	1,74
Troms	2,04	1,43	1,74
Finnmark	2,44	1,69	2,06

Ikke aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	3,23	2,68	2,98
Akershus	3,32	2,57	2,96
Oslo	2,63	2,03	2,36
Hedmark	2,78	2,14	2,48
Oppland	3,01	2,40	2,73
Buskerud	3,35	2,86	3,13
Vestfold	1,97	1,69	1,85
Telemark	1,70	1,35	1,54
Aust-Agder	2,82	2,53	2,70
Vest-Agder	3,03	2,42	2,75
Rogaland	2,67	2,21	2,45
Hordaland	2,79	2,35	2,59
Sogn og fjordane	2,05	1,74	1,91
Møre og Romsdal	3,01	2,39	2,72
Sør-Trøndelag	4,00	3,20	3,63
Nord-Trøndelag	3,05	2,39	2,74
Nordland	2,02	1,45	1,75
Troms	2,05	1,43	1,75
Finnmark	2,42	1,69	2,06

Appendiks VIII

Prevalens (%) blant tidligere rofekoksib-brukere som fikk legemidlet ekspedert på blå resept i perioden 1.1.2004-.30.9.2004 fordelt på kjønn og fylke, N=47 785. Den øverste tabellen viser indirekte aldersjusterte prevalenser mens den nederste tabell viser ujusterte prevalenser.

Aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	1,81	0,93	1,38
Akershus	1,44	0,67	1,06
Oslo	1,44	0,65	1,06
Hedmark	1,33	0,66	0,98
Oppland	1,47	0,71	1,09
Buskerud	2,06	0,95	1,51
Vestfold	1,38	0,60	1,00
Telemark	1,73	0,81	1,28
Aust-Agder	1,29	0,67	0,98
Vest-Agder	1,72	0,84	1,29
Rogaland	1,12	0,56	0,84
Hordaland	1,13	0,49	0,81
Sogn og fjordane	1,12	0,49	0,80
Møre og Romsdal	1,17	0,57	0,87
Sør-Trøndelag	1,15	0,57	0,86
Nord-Trøndelag	1,82	0,87	1,34
Nordland	1,42	0,61	1,02
Troms	1,12	0,50	0,81
Finnmark	1,27	0,50	0,87

Ikke aldersjustert

Fylke	Prevalens-kvinner	Prevalens-menn	Prevalens Totalt
Østfold	1,93	0,98	1,47
Akershus	1,35	0,64	1,01
Oslo	1,36	0,60	1,00
Hedmark	1,53	0,72	1,14
Oppland	1,65	0,80	1,24
Buskerud	2,14	0,99	1,58
Vestfold	1,44	0,62	1,05
Telemark	1,87	0,87	1,39
Aust-Agder	1,30	0,68	1,00
Vest-Agder	1,68	0,81	1,25
Rogaland	1,00	0,51	0,76
Hordaland	1,09	0,47	0,79
Sogn og fjordane	1,16	0,51	0,84
Møre og Romsdal	1,22	0,60	0,91
Sør-Trøndelag	1,13	0,56	0,85
Nord-Trøndelag	1,90	0,92	1,42
Nordland	1,51	0,64	1,08
Troms	1,09	0,50	0,80
Finnmark	1,19	0,49	0,84

Appendiks IX

Overordnet forbruk av legemidler blant tidligere rofekoksib-brukere som har fått legemidlet ekspedert på blå resept. Tabellen viser deres forbruk av andre smertestillende midler fordelt på refusjonspunkt og måneder etter tilbaketrekningen. N for blå resepter er 160 897, N for punkt 17 er 14 202 og N for punkt 35 er 31 785

	Blå resepter			Punkt 17			Punkt 35		
	3	15	24	3	15	24	3	15	24
NSAIDs	25,7	60,8	68,5	27,6	65,8	73,3	25,6	60,0	67,8
Koksiber	32,0	13,2	10,0	36,3	13,7	10,0	31,2	13,2	10,2
Opioider	6,8	7,1	6,6	6,1	6,1	5,6	7,0	7,4	7,0
Analgetika	2,6	2,3	2,1	2,0	1,6	1,4	2,7	2,5	2,2
Ingen smertebehandling	33,0	16,6	12,7	28,0	12,8	9,7	33,6	16,8	12,9