

Er brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere associeret med en øget risiko for blødning?

Reservelæge Michael Dall & professor Jesper Hallas

Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S og Medicinsk afdeling C, og Syddansk Universitet, Odense, Institut for Klinisk Farmakologi

Resume

I nyere studier er der blevet rejst mistanke om en øget risiko for blødning ved indtagelse af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)-præparater. I denne oversigtsartikel gennemgås de foreliggende epidemiologiske arbejder. Ved brug af SSRI er der fundet en overhyppighed af flere forskellige klinisk betydende blødningsmanifestationer. I to studier er der fundet en multiplikativ interaktion ved kombineret brug af nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og SSRI-præparater. Der er også i Danmark et stort forbrug af denne gruppe antidepressiva. Vi mener, at man bør undgå at ordinere SSRI til personer, der har en høj risiko for at få blødningskomplikationer.

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) har i de senere år fundet en betydelig anvendelse i behandlingen af depression og en række andre psykiatriske lidelser [1]. Dette kan skyldes deres fordelagtige bivirkningsprofil og den relativt lette administration, som gør dem særdeles anvendelige i primærsektoren.

I nyere studier er der rejst mistanke om, at SSRI kan forårsage blødning og trombocytopeni [2-9]. Grundlaget for denne effekt skulle være, at serotonin er nødvendigt for trombocytens aggregation [10]. SSRI-præparater nedsætter trombocytternes mulighed for at optage serotonin [11], og da trombocytterne ikke har nogen kerne og ikke selv syntetiserer serotonin, medfører det en nedsat aggregationsevne.

Formålet med denne oversigtsartikel er at gennemgå og diskutere de kliniske studier, hvori man har belyst denne lægemiddelvirkning.

Materiale og metoder

Litteratursøgningen er udført via Pub-Med og Cochrane-databaserne. Følgende søgeord er anvendt: *selective serotonin reuptake inhibitors*, *bleeding*, *hemorrhage* og *antidepressants*. Litteraturhenvisningerne i de fundne arbejder er blevet gennemgået og vurderet. Inklusionen ophørte i marts 2005.

Der er ved søgningen fundet 40 kasuistikker og kasuistikserier omhandlende blødningmanifestationer såsom urogenitale blødninger, epistaxis, forskellige former for slimhin-

deblødning, spontane kutane blødninger og hæmatemese. Derudover blev der fundet otte større, kontrollerede, observationelle studier, enten kohortestudier eller case-kontrolstudier [2-9]. Disse otte studier er gennemgået i detaljer nedenfor, inddelt efter det beskrevne slutmål (**Table 1**). Hvor det har været muligt, har vi beregnet og udtrykt sammenhængen mellem SSRI-brug og blødning ved brug af *number needed to harm* (NNH) [12]. Vi har anvendt den variant, hvor NNH beregnes som den reciprokke værdi af incidensratedifferencen mellem eksponeret og ikkeeksponerede persontid. Dermed udtrykker NNH det antal personår, hvori der teoretisk skal gives behandling med et SSRI-præparat for at fremkalde et blødningstilfælde.

Øvre gastrointestinal blødning

De Abajo et al [2] publicerede i 1999 det første studie, hvori man påviste sammenhæng mellem indtagelse af SSRI og øvre gastrointestinal blødning (ØGB). Der var her tale om et case-kontrol-studie baseret på General Practitioner's Research Database [13]. Databasen indeholder oplysninger om receptindløsninger, diagnoser, henvisninger til speciallæger, hospitalindlæggelser og visse livsstilsfaktorer for ca. 4 mio. personer i Storbritannien [14]. I studiet blev der inkluderet 1.651 patienter med ØGB, 248 med perforeret mavesår og 10.000 alders- og kønsmatchedede kontrolpersoner. Patienter med øsofagusvaricer, cancersygdom, leversygdom, Mallory-Weiss læsioner, kronisk alkoholsyndrom og koagulations sygdom blev ekskluderet. De konfounder variable, som indgik i analysen var køn, alder, kalenderår, forudgående gastrointestinale sygdomme, rygning, brug af nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID), acetylsalisylsyre (ASA), antikoagulationsbehandling (AK-behandling) og brug af steroidpræparater. Blandt ØGB-patienterne fik 52 (3,1%) SSRI-præparater mod 95 i kontrolgruppen (1%). Justeret odds-ratio (OR) var 3,0 (konfidensinterval (KI) = 2,1-4,4) for ØGB og 1,3 (KI = 0,4-3,7) for mavesårsperforation. Derudover blev der fundet en multiplikativ interaktion mellem brugen af NSAID og SSRI med en justeret OR på 15,6 ved kombineret brug af SSRI og NSAID. Der blev ikke fundet nogen øget risiko for blødning ved brug af andre typer antidepressiva og efter ophør med brug af SSRI.

I et større dansk kohortestudie, der er foretaget af *Dalton et al* [3] og baseret på det nordjyske receptregister The Pharmacoepidemiologic Prescripion Database of North Jutland (PDNJ) [15], er der påvist lignende resultater som dem, der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over epidemiologiske studier af sammenhængen mellem brug af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) og forskellige blødningsmanifestationer.

Organsystem	Slutmål	Studie	Design	Aldersgruppe, år	Vigtigste fund	Number needed to harm
Gastrointestinalt	Øvre gastrointestinal blødning eller perforeret ulcus	<i>De Abajo et al</i> , 1999 [2]	Case-kontrol-studie	40-79	OR: 3,0 (KI 2,1-4,4) En blødning pr. 1.300 SSRI-brugere	Kan ikke beregnes
	Øvre gastrointestinal blødning	<i>Van Walraven et al</i> , 2001 [4]	Kohortestudie	>65	Risiko for indlæggelse med ØGB: 7,3/1.000 personår	244 personår
	Øvre gastrointestinal blødning	<i>Dalton et al</i> , 2003 [3]	Kohortestudie	17-105	SMR 3,6 (KI 2,7-4,7)	321 personår
Intrakranielt	Intrakranial hæmoragi	<i>De Abajo et al</i> , 2000 [5]	Case-kontrol-studie	18-79	OR: 0,8 (KI 0,3-2,3)	∞
	Intrakranial hæmoragi, thrombosis cerebri	<i>Bak et al</i> , 2002 [6]	Case-kontrol-studie	>20	OR: 1,0 (KI 0,6-1,6)	∞
Andet	Blødning	<i>Layton et al</i> , 2001 [7]	Kohortestudie, <i>prescription event monitoring</i>	49-60	Incidensrate: 2,77 pr. 1.000 personmåneder Rate-ratio 1,38 for første måned (KI 0,92-2,34)	163 personår
	Blødning, hovedsageligt gynækologisk	<i>Meijer et al</i> , 2004 [9]	Case-kontrol-studie	>18	OR: 2,6 (CI 1,4-4,8)	Kan ikke beregnes
	Blodtransfusioner ved ortopædkirurgiske indgreb	<i>Movig et al</i> , 2003 [8]	Kohortestudie	Gennemsnit 68	OR: 3,71; (KI 1,35-10,18)	9 personer ^a

OR: Odds-ratio; SMR: Standardiseret mortalitetsratio; KI: Konfidensinterval, 95% sikkerhedsinterval.

a) *Number needed to harm* er baseret på differencen i kumuleret risiko.

blev fundet af *de Abajo et al*. I dette studie opgjorde man indlæggelserne for ØGB-patienter i en kohorte på 26.005 antidepressivbrugere. Studiet er analyseret ved standardiseret mortalitetsratio (SMR)-teknik, hvor baggrundspopulationen uden brug af antidepressiva og andre disponerende faktorer for ØGB er brugt som reference. *Dalton et al* fandt en SMR for ØGB på 3,6 (KI = 2,7-4,7) hos brugere af SSRI, ingen sammenhæng mellem brugen af andre typer af antidepressiva og blødning og ingen øget blødningsrisiko forbundet med tidligere brug af SSRI. Kombinationen af NSAID og SSRI var forbundet med en stærkt øget blødningsrisiko (SMR = 12,2, KI = 7,1-19,5).

Van Walraven et al [4] fulgte 383.911 antidepressivbrugere >65 år i Ontario, Canada, i perioden fra juni 1992 til april 1998 med hensyn til udvikling af ØGB. Antidepressiva blev inddelt som havende henholdsvis høj, intermediær og lav affinitet for serotoninoptagelsestransportøren. Personerne var karakteriseret på baggrund af registeroplysninger med hensyn til alder, køn, diabetes, tidligere ulcusblødning og brug af henholdsvis acetylsalicylsyre, glukokortikoider, antikoagulantia, NSAID og mavesårsmidler. Studiet er atypisk analyseret. Kontrasten mellem ekspositioner er baseret udelukkende på ovennævnte inddeling af antidepressivas hæmningsgrad for serotonintransportøren, og studiets hoved-effektmål er udtrykt som den gradvise ændring i ØGB-incidens ved stigende hæmning. Konfounderne blev kontrolleret en ad gangen.

Forfatterne fandt en signifikant trend med 7-11% stigning i ØGB-incidensen for hvert trin i hæmningsgraden, når der blev kontrolleret for alder, tidligere ulcusanamnese, diabetes og kalenderår. For gruppen af 80+-årige kunne ses en øgning af risikoen for ØGB fra 10,6/1.000 personår i den laveste serotoninaffinitetsgruppe til 14,7/1.000 personår i den højeste serotoninaffinitetsgruppe. Det betyder, at for hver 244 personårs behandling med antidepressiva med høj serotonintransportoraffinitet vil man se en ekstra blødningsepisode i forhold til, hvis man havde valgt et antidepressivum med lavere affinitet.

Apopleksia cerebri

Både *de Abajo et al* [5] og *Bak et al* [6] har beskæftiget sig med, om der kunne være en sammenhæng med intrakranielle blødninger og indtagelse af SSRI-præparater. Begge studier er *nested* case-kontrol-studier baseret på store registre [13, 16].

De Abajo et al [5] brugte samme datakilde, som man gjorde i ovennævnte originalarbejde [2]. Man opsporede 65 tilfælde af idiopatisk intrakranial blødning (29 intracerebrale blødninger, 30 subaraknoidale blødninger (SAH), tre subdurale blødninger og tre blødninger uden specifikation) sammenholdt med 247 kontrolpersoner matchet for alder, køn, inklusionsdato og lægepraksis. Man fandt, at syv patienter (10,8%) og 24 kontrolpersoner (9,7%) var aktuelle brugere af SSRI, hvilket gav en justeret OR for SSRI-brugere på 0,80 (KI = 0,3-2,3) og

Selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) har en trombocytthæmmende virkning

Der er øget risiko for forskellige blødningsmanifestationer ved SSRI-behandling

Risikoen er særlig høj ved samtidig indtagelse af SSRI og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID)

Sammenhængen kan vanskeligt forklares ved konfunderende faktorer

Indikationen for SSRI bør overvejes grundigt ved behandling af patienter, der har en høj risiko for at få blødningskomplikationer

for brugere af »andre typer« antidepressiva på 0,7 (KI = 0,3-1,6). På den baggrund konkluderede man, at der ikke var nogen sammenhæng mellem brugen af SSRI og intrakranielle blødninger.

Bak et al [6] studerede sammenhængen mellem brug af SSRI og intrakranielle blødninger (n = 659) eller iskæmisk trombose (n = 2.717). Blandt de 659 patienter med intrakraniell blødning fandt man 21 aktuelle brugere af SSRI. OR justeret for alder, køn og inklusionsdato var 1,0 (KI = 0,6-1,6). Ud af 2.717 patienter med iskæmisk trombose var 100 aktuelle brugere af SSRI, og den justerede OR var 1,1 (KI = 0,9-1,4). Man konkluderede, at indtagelse af SSRI ikke øgede risikoen for intrakraniell blødning og næppe heller reducerer risikoen for iskæmisk trombose.

Andre blødninger

Layton et al [7] undersøgte 50.150 SSRI-brugere i et *prescription event monitoring*-studie, hvori de studerede risikoen for alle former for patologisk blødning hos brugere af SSRI-paræparater sammenlignet med hos en gruppe patienter, som fik andre typer af psykotrope lægemidler, og en tredje gruppe, som kun fik lægemidler, der ikke bruges ved psykiatriske lidelser (non-centralnervesystem (CNS)-lidelser). Patienterne blev fulgt i en periode på seks måneder. De beregnede incidensrater pr. 1.000 patientmåneder var 2,77 (KI = 2,53-3,04) for SSRI, 2,41, (KI = 2,21-2,76) for andre psykotrope lægemidler og 2,26 (KI = 2,07-2,48) for non-CNS-lægemidler. Forskellene var nonsignifikante efter kontrol for alder og køn. Studiet svækkedes betydeligt af, at kun 51% af undersøgernes spørgeskemaer, som var blevet udsendt til praktiserede læger, blev returneret, og af, at man kun i ret begrænset omfang har kunnet kontrollere for konfoundere.

Movig et al har i et opfølgingsstudie af 520 patienter belyst sammenhængen mellem brug af SSRI og det perioperative blodtab i forbindelse med ortopædkirurgiske indgreb (hofte-, knæ- og rygimplantater) [8]. Brugere af SSRI havde større blodtab end ikkebrugere af antidepressiva (1.019 ml vs. 582

ml; p = 0,001). Efter justering for alder, køn, brug af methotrexat, brug af NSAID og operationstype fandt man en OR for blodtransfusion på 3,71 (KI = 1,35-10,18) ved sammenligning af brugere og ikkebrugere af SSRI. Der blev ikke fundet en øget risiko hos patienter, som blev behandlet med non-SSRI-antidepressiva, vitamin K-antagonister, calciumkanalblokkere eller kortikosteroider.

I et nyt arbejde har *Meijer et al* [9] gennemført et *nested* case-kontrol-studie baseret på en kohorte af over 64.000 nye brugere af antidepressiva. Deres slutmål var alle typer af blødninger, som førte til indlæggelse. En stor del af blødningerne var gynækologiske, 93 ud af 196 tilfælde. Antidepressiva blev inddelt efter graden af serotoninoptagelseshæmning som tidligere beskrevet [4]. Forfatterne fandt, at der ved middel serotoninoptagelseshæmning var en OR på 1,9 (KI = 1,1-3,5) og ved høj serotoninoptagelseshæmning var en OR på 2,6 (KI = 1,4-4,8), når den laveste grad af hæmning blev brugt som reference. I analysen er der kontrolleret for alder, køn, tidligere blødningsepisoder og brug af blandt ASA, NSAID, antikoagulantia, glukokortikoider og østrogener.

Diskussion

Ud fra ovennævnte arbejder står det fast, at brugere af SSRI har en overhyppighed af klinisk betydende blødninger. Hvorvidt dette er en genuin biologisk effekt af SSRI eller blot er udtryk for særlige karakteristika hos brugerne, bør diskuteres. Argumenterne for en genuin skadeeffekt af SSRI er, at den beskrevne overhyppighed er fundet at være næsten konsistent i alle studier, den er fundet i vidt forskellige studiepopulationer, den er specifik for SSRI i forhold til andre antidepressiva, og der synes at være en dosis-respons-sammenhæng mellem stigende grader af serotoninoptagelseshæmning og stigende risiko for blødning.

Alle studierne er helt eller delvis baseret på registre. Fordele herved er de imponerende talstørrelser og et forholdsvis beskedent resurseforbrug ved studierne. De fleste af registrene er af god kvalitet og har dokumenteret en god dækning af de rapporterede variable [13, 15, 16]. Der er ingen grunde til at tro, at registeroplysninger og lægemiddelbrug er mindre valide end lægemiddelforbrugsoplysninger fra andre kilder, f.eks. interview [17]. Den væsentligste ulempe ved brug af registre er, at man ikke har kunnet redegøre for livsstilsfaktorer og for brug af håndkøbslægemidler, som begge kan have en vis betydning for blødningsrisikoen. *Bak et al* har beskrevet livsstilsfaktorer hos brugere af SSRI [6] blandt en stikprøve af tvillinger. OR for rygning og for højt alkoholforbrug var hhv. 2,1 og 3,3 ved sammenligning mellem brugere og ikkebrugere af SSRI. Dermed kan sammenhængen mellem SSRI og blødning i nogen grad være forklaret ved SSRI-brugernes rygevaner. Netop rygning er fundet at være en vigtig determinant for ØGB [18]. Hvorvidt SSRI-brugere er fra lavere socialklasse end andre, er ikke belyst i nogen af studierne. Infektion med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Helicobacter pylori (Hp) viser en stærk sammenhæng med social deprivation [19] og kunne dermed også betinge en non-kausal sammenhæng mellem SSRI og maveblødning. Endelig kan indikationen for SSRI spille en rolle; depression er associeret med kroniske smerter [20], som kunne betinge et højt forbrug af ASA eller NSAID fra håndkøb [21]

Disse indvendinger modsiges til dels af visse af studierne observationer: Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem SSRI-brug og perforeret ulcus. Det taler mod en væsentlig konfunderende effekt af rygning, Hp-infektion eller brug af håndkøbsanalgetika og tyder på, at overhyppigheden af ØGB netop beror på en hæmostasepåvirkning. Tilsvarende argumentation kan fremføres for fundet af blødningskomplikationer ved ortopædkirurgiske operationer. Der er rapporteret om højere komplikationsrate hos rygere end hos ikkerygere [22]. Men da associationen mellem SSRI-brug og rygning kun er svag-moderat kan denne konfounder ikke forklare en OR på 3,7 for behov for transfusion. Af indlysende grunde kan man næppe heller forklare et øget transfusionsbehov ved ortopædkirurgiske indgreb ud fra særlige alkoholvaner eller ved Hp-infektion hos brugere af SSRI.

Derudover er virkningen tilsyneladende specifik for SSRI. I det omfang andre antidepressiva ordineres til samme patientkategorier, ville det forventes at medføre samme konfounderproblemer og dermed en tilsyneladende sammenhæng mellem tricykliske antidepressiva og blødning. En sådan sammenhæng er ikke påvist i nogen af studierne. Endelig har man samstemmende fundet, at tidligere brug af SSRI ikke er associeret med øget blødningsrisiko [2, 3]. Dermed er det ikke sandsynligt, at SSRI-ØGB-associationen beror på Hp-infektion, alkohol- og rygevaner eller social deprivation, idet effekten af disse faktorer måtte forventes at række langt ud over den konkrete behandlingsperiode.

Hvis SSRI virker trombocythæmmende, kunne man forvente visse gavnlige sideeffekter heraf, for eksempel en beskyttende effekt mod myokardieinfarkt eller iskæmisk betinget apopleksi. En sådan svagt beskyttende effekt mod akut myokardieinfarkt (AMI) er da også fundet i to observationelle studier [23, 24], men man har ikke kunnet bekræfte det i andre studier [25, 26]. Med hensyn til apopleksi er der som beskrevet [6] ikke fundet nogen beskyttende effekt. Der må dog tages det forbehold, at ovennævnte livsstilsfaktorer hos SSRI-brugerne kunne tænkes at maskere en svag beskyttende effekt. Ligeledes er depression i sig selv en potent risikofaktor for AMI [27-29], hvorved indikationen for SSRI i sig selv bidrager til at skjule en potentiel beskyttende effekt. Det er herudover vist i eksperimentelle studier [30], at SSRI har en vasodilaterende effekt på koronarcar. En sådan effekt kunne bidrage til en beskyttende effekt mod AMI. Hvorvidt en generel kardilaterende effekt bidrager til blødningstendensen hos SSRI-brugere er usikkert.

Vi kan konkludere, at der er god klinisk epidemiologisk evidens for en sammenhæng mellem brug af SSRI og blød-

ninger. Sammenhængen støttes af delobservationer i studierne. Den væsentligste anke er, at alle studierne er registerbaserede, hvorved man ikke tilfredsstillende har kunnet reddegøre for de livsstilsfaktorer, som kunne tænkes at udøve en konfunderende effekt. Taget for pålydende er der tale om en væsentlig sygdomsfremkaldende faktor: Associationen er lige så stærk som for NSAID og ØGB [31]. Ifølge oplysninger fra Lægemiddelstyrelsen brugte 242.256 danskere SSRI i 2003, af disse var 52.434 75 år eller ældre [32].

Ud fra det foreliggende bør man indtil videre vise forsigtighed med at ordinere SSRI til personer, der har en høj risiko for at få blødningskomplikationer.

Korrespondance: Michael Dall, Margrethes Allé 17, DK-5250 Odense SV.
E-mail: mdall@health.sdu.dk

Antaget: 19. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Gram L. Fluoxetine. *N Engl J Med* 1994;331:1354-61.
2. De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
3. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
4. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323:655-8.
5. De Abajo FJ, Jick H, Derby L et al. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:43-7.
6. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke. *Stroke* 2002;33:1465-73.
7. Layton D, Clark DW, Pearce GL et al. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:167-76.
8. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003;163:2354-8.
9. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004;164:2367-70.
10. Li N, Wallen NH, Ladjevardi M et al. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:517-23.
11. Ross SB, Aperia B, Beck-Friis J et al. Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo. *Psychopharmacology* 1980;67:1-7.
12. Bjerre LM, LeLorier J. Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies. *BMJ* 2000;320:503-6.
13. Garcia Rodriguez LA, Gutthann SP. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-25.
14. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991;302:766-8.
15. Nielsen GL, Sorensen HT, Zhou W et al. The Pharmacoepidemiologic Prescription Database of North Jutland: a valid tool in pharmacoepidemiological research. *Int J Risk Safe Med* 1997;10:203-5.
16. Gaist D, Sorensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bul* 1997;44:445-8.
17. West SL, Strom BL, Poole C. Validity of pharmacoepidemiology drug and diagnosis data. I: Strom BL, red. *Pharmacoepidemiology*. 3rd edition. Chichester: Wiley and Sons, 2000:661-706.
18. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506.
19. Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol* 2002;31:624-31.
20. Abdel-Nasser AM, Abd El-Aziz S, Taal E et al. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients *Br J Rheumatol* 1998;37:391-7.

21. Dickinson T, Malhi S, Painter S et al. Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2000;320:1406.
22. Møller AM, Villebro N, Pedersen T et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications. *Lancet* 2002;359:114-7.
23. Schlienger RG, Fischer LM, Jick H et al. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf* 2004; 27:1157-65.
24. Monster TBM, Johnsen SP, Olsen ML et al. Antidepressants and risk of first time hospitalization for myocardial infarction. *Am J med* 2004;117:732-7.
25. Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:179-84.
26. Tata LJ, West J, Smith C et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart* 2005;91:465-71.
27. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:3123-9.
28. Hippisley-Cox J, Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men. *BMJ* 1998;316:1714-9.
29. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:4-11.
30. Van Melle JP, Buikema H, van den Berg MP et al. Sertraline causes strong coronary vasodilation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:441-7.
31. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
32. Lægemedelstyrelsen. www.lægemedelstyrelsen.dk/marts 2005.

Orphan drugs – lægemidler til patienter med sjældne sygdomme

Læge Desirée Thielke, læge Jacob Pontoppidan Thyssen & læge Bo Jesper Hansen

Lægehuset, Nivå, Amtssygehuset i Gentofte, Dermatologisk Afdeling, og Swedish Orphan International AB

Maroteaux-Lamys syndrom, Fabrys sygdom og Lennox-Gastauts syndrom er nogle af mere end 5.000 sjældne sygdomme og tilstande defineret som sygdomme med prævalens på færre end en ud af 2.000 mennesker [1]. Sjældne sygdomme er forbundet med væsentlige medicinske og menneskelige konsekvenser, idet en korrekt diagnose ofte stilles sent, og behandlerekspertisen er spredt. Internationalt anvendes betegnelsen *orphan drugs* (OD) for lægemidler til behandling af sjældne sygdomme. Lægemedelindustrien (LI) har traditionelt udviklet få OD, da udgifter til forskning og udvikling ofte ikke dækkes som følge af markedets begrænsede størrelse. Konsekvensen er langvarige udrednings- og behandlingsforløb samt øget morbiditet og mortalitet. For at tilbyde patienter med sjældne sygdomme adgang til kvalificeret diagnostik og behandling er det bl.a. afgørende, at LI får yderligere incitamenter til forskning, udvikling og markedsføring af egnede lægemidler [2].

I denne artikel beskrives kort grundlaget for og udformningen af de forskellige tiltag, der skal fremme udviklingen af OD. Desuden belyses foreløbige resultater af den øgede fokus på OD.

Baggrund

I 1983 vedtog man i USA en særlig lovgivning, The Orphan Drug Act (ODA), hvori den amerikanske stat valgte at støtte udviklingen af OD gennem særlige ordninger og tilskud [2]. En lignende europæisk forordning blev indført i EU i 2000 [3].

Godkendelsesproceduren for OD i Europa følger samme retningslinjer som for almindelige lægemidler dog med en række særlige lempelser. Den centrale europæiske myndighed under Det Europæiske Lægemedelagentur (EMA) tilbyder protokolassistance, og der er mulighed for nedsættelse af både ansøgningsafgift og den årlige afgift, der opkræves efter godkendelse og udstedelse af markedsføringstilladelse. Endvidere tilbydes producenterne mulighed for central godkendelse, hvilket indebærer, at registrerede produkter får udstedt markedsføringstilladelse til alle EU's 25 medlemslande. I forordningen findes desuden et påbud til de enkelte medlemslande om at støtte udviklingen og tilgængeligheden af OD vha. individuelle, lokalt udformede tiltag. I forordningen er LI's væsentligste incitament til udvikling af OD ti års markeds eksklusivitet på godkendte lægemidler. For at hindre misbrug af vedtægten er eksklusiviteten begrænset til substansen og den terapeutiske indikation, der ligger til grund for godkendelsen. Markeds eksklusiviteten kan brydes eller afkortes til fem år, såfremt indehaveren samtykker eller i øvrigt ikke er i stand til at producere tilstrækkelige mængder af lægemidlet. Derudover brydes eksklusiviteten, hvis andre ansøgere kan påvise, at deres lægemiddel er sikrere, mere effektivt eller på anden vis markant klinisk overlegent. Endelig kan eksklusivitetsperioden forkortes, såfremt det fastslås, at kriterierne for OD-status ikke længere er opfyldt, eller hvis et medlemsland kan påvise, at det økonomiske udbytte er tilstrækkelig højt til, at det ikke længere berettiger til eksklusivaftalen.

Alle ansøgninger behandles og vurderes af The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Såfremt kravene til OD-status er opfyldt, indstiller COMP til Europa-Kommissionen at præparatet tildeles OD-status, hvormed producenten får adgang til ovennævnte støttemuligheder. Modsat ODA, som er en lovgivning, er den europæiske model en forord-