

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

Polyfarmaci og behandlingsprioritering »Vovede eksempler« 1. del

Af Lene Reuther* i samarbejde med Jens Peter Kampmann*, Hanne R. Christensen*, Tage Lysbo Svendsen**, Peter Vestergaard***, Niels Seersholm**** og Jørgen Rungby***

Der har de seneste år været fokus på polyfarmaci og complianceproblemer, samt hvordan man som praktiserende læge løser dette i en travl klinisk hverdag. Evidensen for og kravet til behandling stiger i næsten alle specialer, og sygdomme som hypertension, diabetes, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), hjerteinsufficiens og osteoporose er blot eksempler på, at man ofte – og ifølge guidelines – ender med at behandle med et betydeligt antal lægemidler.

Det er forbundet med complianceproblemer, og prioritering kan komme på tale. Men hvordan? Flere studier viser, at compliance nedsættes ved behandling med mere end 3 lægemidler daglig samt ved dosering mere end 2 gange daglig. Derfor rejser der sig spørgsmål som:

- Hvad kan det bedst betale sig at behandle?
- Én sygdom til bunds eller lidt af hver?
- Hvor meget får vi ud af at tillægge det 10. lægemiddel, og hvorledes

vil dette så påvirke compliance af anden behandling?

Vi har valgt at diskutere disse problemfelter i 4 sygehistorier.

Vi mener, det ideelle er at behandle alle patienter optimalt og følge guidelines inden for alle sygdomme, og at patienten er fuldstændig compliant. Sådan er det imidlertid ikke. I mange tilfælde lades den praktiserende læge tilbage uden værktøjer til prioritering mht. optimal behandling. Dette forsøger denne artikel at adressere.

Selvom man kunne komme igennem med den tilsyneladende mest optimale behandling, må det dog indrømmes, at man ikke kender sandheden, når alle guidelines skal følges på tværs af sygdomme og på tværs af patienter, og man kan ikke afvise, at de forskellige behandlingsregimer vil kunne påvirke hinanden på en indtil nu ikke kendt måde.

Yderligere må det erindres, at forebyggende indsatser, der har stor gavnlige effekt på populationen, ikke altid tilbyder enkeltindivider nogen sundhedsgevinst.

Vi bad 4 videnskabelige selskaber (Dansk Hypertensionsselskab, Dansk

Knoglemedicinsk Selskab, Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Lungemedicinsk Selskab) om at udpege en kontaktperson mhp. at opnå af en konsensusløsning specialerne imellem, idet flere sygdomme er til stede i hver sygehistorie. Behandlingsforslag fra GOBSAT (*good old boys sitting around the table*) kan være gode, selv om evidensen til tider er mangelfuld.

Det er oplagt, at forslagene til en vis grad er subjektive, og at en anden gruppe kunne have valgt anderledes. Det skal også indrømmes, at praktiserende læger pga. omstændighederne i en del tilfælde er tvunget til at behandle på en anden måde end specialisterne. Ikke desto mindre er dette dog et forsøg på at imødekomme et gentaget ønske om en sådan artikel fra praktiserende læger, hvor ømfindigt det end måtte være.

Som referencer er der overvejende angivet primær litteratur, men også sekundær litteratur (fx vejledninger fra Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)) er anvendt, hvor det er fundet relevant.

Til hjælp for forståelse af gruppens prioritering af lægemiddelbehandling i de 4 cases, indeholder artiklen en oversigt (Tabel 1) med angivelse af

* Bispebjerg Hospital, klinisk farmakologisk afd.

** Holbæk Sygehus, medicinsk afd.

*** Århus Sygehus, med. endokrin. afd.

**** Gentofte Hospital, lungemedicinsk afd.

forskellige terapigrupperes effekt, vurderet som *number needed to treat* (NNT: antal patienter, der behandles i observationsperioden, for at én patient undgår én uønsket hændelse).

Gruppen er opmærksom på, at en direkte sammenligning af terapigruppernes effekt ikke er mulig, da studierne har forskellige inklusionskriterier, effektmål, observationsperiode etc. Trods dette repræsenterer det dog den almindelige hverdagsituation.

Ved valg af lægemidler er der som udgangspunkt kun angivet lægemidlers aktive indholdsstof. Hvis der kun findes et lægemiddel med det aktive indholdsstof, er handelsnavnet angivet.

Case 1

67-årig mand med hypertension og blodtryk (BT) på ca. 150/100 mmHg (ubehandlet) og længerevarende diabetes mellitus. Overvægtig med et BMI på 30, ryger ca. 20 cigaretter om dagen og drikker angiveligt 2-3 øl per dag. Har nu et persisterende fasteblodsukker på 12 mmol/l. HbA1c på 8 %, S-kolesterol: 6,5 mmol/l og LDL: 4,5 mmol/l.

Der er påvist mikroalbuminuri på

250 mg per døgn og en urinalbumin/kreatinin-ratio over 2,5 mg/mmol.

Lungefunktionen viser FEV₁ på 1,2 l (FVC er 2,5 l) svarende til en svær KOL.

Der er behov for at behandle både patientens hypertension, diabetes (fedme), KOL og hyperkolesterolemie.

Hvis patienten kan »klare alt«, hvordan skal de forskellige behandlinger da prioriteres? Hvorledes skal rygeafvænnning og rygeafvænningsmidler prioriteres?

Svar på case 1

Non-farmakologisk behandling bør altid forsøges og vil kunne reducere BT med 7-10/2-3 mm Hg.

Behandling med lipidregulerende midler og antihypertensiva skønnes i dette tilfælde lige effektive mht. forebyggelse af morbiditet og mortalitet (se faktaboks), men generelt er det ved antihypertensiva apopleksier, der reduceres, mens det ved brug af lipidregulerende midler er AMI, der reduceres. Da apopleksi for den enkelte og for samfundet skønnes at være forbundet med større gene og omkostninger, prioriteres det at forebygge apopleksi før AMI, og antihypertensiv behandling vælges derfor

primært frem for lipidregulerende behandling.

Monoterapi med en ACE-hæmmer, der kan doseres 1× dagligt vælges (fx ramipril eller lisinopril), evt. i kombination med et diuretikum. Selv om behandlingsmålet ikke helt nås, vælges det at gå videre med et statin (fx simvastatin 40 mg) som lipidregulerende middel frem for at nå det eksakte behandlingsmål for BT.

Generelt antages det, at det er mere effektivt at behandle »toppen« af flere sygdomme end én sygdom »i bund«.

To nyere studier har vist, at der ikke er indikation for acetylsalicylsyre (ASA) hos en patient med diabetes uden tidligere hjerte-karsygdom (primær profylakse), men da denne patient ud over diabetes også har hypertension og hyperkolesterolemie, bør han behandles med ASA 75 mg. dgl. ASA kan vælges enten før eller efter statin-behandlingen.

Herefter prioriteres behandling med metformin 1 g×2.

Regulering af blodglukose prioriteres relativt lavt, idet bl.a. et nyligt randomiseret studie til belysning af værdien af at sænke blodglukose hos patienter med længerevarende dårligt

Tabel 1. med angivelse af forskellige terapigrupperes effekt (NNT).

Effektmål/hændelse	Effekt af antihypertensiva*	Effekt af lipidregulerende midler** (højrisikopatienter)**	Effekt af lipidregulerende midler (middlerisikopatienter)***	Effekt af antitrombotisk behandling v. tidligere AMI****	Effekt af antitrombotisk behandling v. tidligere apopleksi****
Apopleksi (total stroke)	77/4,7 år	71/5 år	250/4,1 år	200/2 år	40/3 år
Kardiovaskulær død	125/4,7 år	67/5 år	Ikke analyseret	71/2 år	59/3 år
Koronar hjertesygdom	142/4,7 år	47/5 år	82/4,1 år	55/2 år	166/3 år
Total mortalitet	111/4,7 år	56/5 år	172/4,1 år	83/2 år	66/3 år

NNT (*number needed to treat*) er antallet af patienter, der skal behandles i observationstiden for at forebygge én hændelse.

* Tallene er middelværdier i 17 kontrollerede studier (RCT) med en gennemsnitlig observationstid på 4,7 år, omfattende 47.653 hypertensive patienter, hvor indgangsbloodtryk og alder er meget forskellig. Der er ikke lavet differentieret opgørelse på patienter med høj hhv. lav risiko for hændelse, men vælges en gruppe af patienter med en høj risikoprofil er NNT naturligvis mindre.

** Tallene stammer fra HPS-studiet (Heart protection study) med en gennemsnitlig observationstid på 5 år omfattende ca. 20.000 højrisikopatienter (tidligere kardiovaskulær sygdom eller diabetes).

*** Tallene stammer fra en metaanalyse med 10 kontrollerede studier med en gennemsnitlig observationstid på 4,1 år, omfattende ca. 70.000 patienter med risikofaktorer, men uden tidligere kardiovaskulær sygdom.

**** Tallene stammer fra en metaanalyse med en gennemsnitlig observationstid i gruppen med tidligere akut myokardieinfarkt (AMI) på 2 år; for patienter med tidligere apopleksi på 3 år. Da der er stor forskel i NNT afhængigt af, om patienterne tidligere har haft AMI eller apopleksi som inklusionskriterium, er de inddelt i 2 grupper i tabel 1.

Faktaboks med angivelse af forskellige trombocytfunktionshæmmende midlers anvendelse.

- Ved nonkardioembolisk apopleksi/TCI rekommanderes acetylsalicylsyre + dipyridamol ved flere risikofaktorer
- Ved allergi/intolerans over for acetylsalicylsyre og/eller dipyridamol anbefales clopidogrel
- Clopidogrel i monoterapi er kun bedre end acetylsalicylsyre i monoterapi hos patienter, der ud over apopleksien også tidligere har haft myokardieinfarkt/perifer arteriel lidelse
- Kombinationsbehandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre sammenlignet med disse præparater hver for sig giver ingen gavnlig effekt, men et øget antal blødninger
- Kombinationen af acetylsalicylsyre plus dipyridamol vs. clopidogrel i monoterapi er ligeværdige mht. at forebygge endnu en apopleksi

kontrolleret type 2-diabetes viste, at intensiv blodglukosekontrol ikke har signifikant effekt på kardiovaskulære hændelser, død eller mikrovaskulære komplikationer.

Et ikke uvæsentligt element i KOL-behandlingen er symptomlindring. Hvis patienten primært har henvendt sig med åndenød, er det oplagt, at man må begynde med dette. Der kan forsøgsvis behandles med en kort- eller langtidsvirkende β_2 -agonist, der seponeres efter ca. 1. måned, hvis symptomatisk effekt udebliver. Hvis behandlingen har effekt, kan den evt. udskiftes med formoterol (der både virker akut og langtidsvirkende bronkiedilaterende). Tiotropium (Spiriva) kan også forsøges, hvis patienten har mere end 2 eksacerbationer om året.

Ved simple gentagne opfordringer til rygestop vil 2-5 % ophøre med at ryge inden for et år. Såfremt non-farmakologisk behandling ikke er nok, bør motivation for rygestop forsøges understøttet af rygeafvænningsmidler (nikotinsubstitution, bupropion (Zyban) eller vareniclin (Champix)). Derved kan opnås ca. 20 % rygeophør på årsbasis.

Da effekten af rygestop på mortalitet og morbiditet oftest ligger mange år ud i fremtiden, og da compliance ofte er lav, prioriteres rygestop og rygeafvænningsmidler relativt lavt, spe-

cielt hvis patienten ikke skønnes motiveret. Dette kan der dog være forskellige holdninger til.

Endelig medicinstatus i prioriteret rækkefølge bliver således:

- Antihypertensiva (ramipril eller lisinopril, evt. i kombination med et diuretikum)
- Lipidregulerende middel (simvastatin 40 mg)
- Tbl. ASA 75 mg
- Tbl. metformin 1 g x 2
- Kort- eller langtidsvirkende β_2 -agonist, hvis effekt
- Spiriva, hvis patienten har mere end 2 eksacerbationer om året
- Nonfarmakologisk behandling af rygning

Evt. rygeafvænningsmidler

Case 2

75-årig kvinde ryger ca. 3 cigaretter dgl. Har tidligere haft en mindre apopleksi, der kun har efterladt let styringsbesvær i de højresidige ekstremiteter.

Blodtrykket umiddelbart efter apopleksien for 3 år siden var 180/105 mmHg, men er nu efter behandling med Centyl m. KCl 1 tbl. dgl., amlodipin 5 mg dgl. og ramipril 5 mg x 1 nede på 145/80 mmHg.

Fik efter apopleksien kombinations- tabl. med dipyridamol + ASA 200+25 mg 1x2 dgl. og escitalopram 10 mg dgl.

Har desuden diabetes med faste-blodglukose-værdier omkring 7 mmol/l, HbA1c på 6 % og S-kreatinin på 150 mmol/l, mikroalbuminuri på 300 mg per døgn og en urinalbumin/kreatinin-ratio over 2,5 mg/mmol.

Patienten behandles med metformin 1 g x 2 dgl.

Har efter behandling med simvastatin 40 mg. dgl. et LDL-kolesterol på 3 mmol/l.

Har endelig i mange år som sove-medicin fået zolpidem 5 mg.

Erklærer nu, at hun ikke så regelmæssigt tager disse tabletter, der i alt er 10 om dagen, og at antallet af tabletter må reduceres. Hvilke lægemidler skal prioriteres højest?

Svar på case 2

Patientens diabetes er velreguleret (HbA1c på 6 %), og der er forhøjet serum-kreatinin (150 mmol/l), hvorfor metformin bør seponeres under kontrol af HbA1c. Ved behov kan behandling med et sulfonylurinostof (glimepirid x 1 dgl.) institueres.

Da patienten ud over en tidligere apopleksi har hypertension og diabetes, prioriteres den antihypertensive behandling (mål-BT er 130/80) med dosisøgning af fx ramipril til 10 mg x 1 dgl. eller lisinopril i ækvieffektiv dosis, da begge kan doseres x 1 dgl. Alternativt en kombination af ACE-hæmmer og et diuretikum.

Kombinationsbehandling med ASA 25 mg x 2 eller 75 mg dagligt plus dipyridamol 200 mg x 2 dagligt er vurderet over for ASA som monoterapi.

Det er signifikant bedre til at forebygge nye iskæmiske tilfælde fraset akut myokardieinfarkt (AMI). Kombinationsbehandlingen ser dog kun ud til at være bedre end ASA alene, når patienten, som i aktuelle sygehistorie, har flere risikofaktorer.

Effekten af clopidogrel 75 mg dagligt er undersøgt over for ASA som monoterapi, og her fandtes en beskedent signifikant risikoreduktion for kombinationen af død, AMI og apopleksi på 0,5 % til fordel for clopido-

grel alene. Risikoreduktionen er størst hos patienter, der ud over apopleksien tidligere havde haft et myokardieinfarkt eller perifer arteriel lidelse (PAD). Kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA sammenlignet med hvert af disse præparater for sig gav ingen gavnlige effekt, men et øget antal blødninger. Et nyere studie (PROFESS) har sammenlignet kombinationen af ASA (25 mg) plus dipyridamol 200 mg \times 2 dagligt med clopidogrel 75 mg og fandt de 2 behandlingsregimer ligeværdige mht. at forebygge endnu en apopleksi og med færre blødningskomplikationer hos de clopidogrel-behandlede end hos de patienter, der blev behandlet med ASA plus dipyridamol.

Det diskuteres ofte, hvorvidt anvendelse af acetylsalicylsyre 50 mg er sufficient, men de fleste patienter med tidligere apopleksi har også en eller anden grad af aterosklerose i det kardiovaskulære system, hvor anvendelse af acetylsalicylsyre 75 mg rekommanderes. Undersøgelser over effekten af acetylsalicylsyre 75 mg + dipyridamol 400 mg vs. ASA 50 mg + dipyridamol 400 mg hos patienter

med tidligere apopleksi, der kunne belyse dette, mangler.

Da der er behov for at reducere antallet af tabletter, vælges behandling med tbl. clopidogrel 75 mg (der har samme blødningstendens som ASA og nu er tilskudsberettiget og prismæssigt nærmer sig ASA – ca. 1,43 kr./DDD vs. 0,81 kr./DDD) – medførende en reduktion fra 2 til 1 tablet daglig). Alternativt kan vælges tbl. ASA 75 mg. Se faktaboksen.

Lipidregulerende behandling (simvastatin 40 mg) fortsættes. Hvis en yderligere reduktion i LDL (til 2,5 mmol/l) ikke kan opnås på denne behandling, bør der skiftes til et andet statin i højere doser.

Da patientens apopleksi er 3 år gammel, og escitalopram-behandlingen påbegyndt umiddelbart herefter (til behandling af depression og patologisk gråd, der optræder hos ca. 50 % af apopleksipatienterne), er der en vis sandsynlighed for, at patienten kan undvære behandlingen, som derfor søges seponeret/aftrappet over nogle uger.

Endvidere forsøges det at seponere/aftrappe patientens sovemedi-

cin, jf. den nye vejledning fra Sundhedsstyrelsen.

Endelig bør patienten selvfølgelig anbefales rygestop.

Endelig medicinstatus, hvor antallet af lægemidler er reduceret fra 8 til 3, og antallet af tabletter er reduceret fra 10 til 3 med dosering \times 1 dagligt ift. tidligere \times 2 dagligt, bliver således:

- Antihypertensiva (ramipril eller lisinopril, evt. i kombination med et diuretikum)
- Tbl. ASA 75 mg dgl.
- Lipidregulerende middel (simvastatin 40 mg)

Prioriteringen af lægemidlerne er udført efter bedste skøn, og en anden prioritering mellem disse 3 lægemidler vil også findes rimelig, da forskellen mellem de anførte NNT i Tabel 1 (for en patient med tidligere apopleksi) ikke er stor.

(Fortsættes i næste nummer af månedsbladet.)

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Blisterpakket medicin

IRF har fået flere henvendelser fra personer, der er kede af blisterpakket medicin.

Mange ældre personer og personer med gigt har besvær med at presse tabletter ud af blisterpakningen, og hjemmesygeplejersker fortæller, at de bruger uforholdsmæssig meget tid på at dosere medicinen.

Problemet er beskrevet i bladet Sygeplejersken, hvor det er beskrevet,

at hjemmesygeplejersker får skader i hænder og arme af at trykke piller ud af blisterpakninger, men problemet er endnu ikke anerkendt som en erhvervssygdom. Dansk Sygeplejeråd opfordrer til, at sygeplejersker lokalt gør medicinproducenterne opmærksomme på problemet.

Der produceres et apparat, som kan lette udtrykningen af tabletter og kapsler fra blisterpakninger (pris

3.999 kr.), og der findes en langt billigere blisterpack-pen, som kan anvendes til at åbne den folie, der indkapsler medicinen. Denne pen kan købes på apoteket til en pris af ca. 50 kr.

En anden mulighed er at få apoteket til at dosisdispensere medicinen, såfremt patienten i øvrigt er egnet til det.