

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

Nr. 1 • Januar 2008

Den nationale rekommandationsliste

Af Niels C Heebøll-Nielsen, IRF



Arbejdet med en national rekommandationsliste startede i foråret 2003.

Formålet med rekommandationslisten er at støtte lægers ordination i valget mellem analoge præparater. Der er tale om et fagligt hjælpemiddel, baseret på videnskabelig evidens.

Priser på lægemidlerne er ikke med i udvælgelseskriterierne.

Listen er ikke en behandlingsvejledning.

For hvert terapeutisk område blev de relevante medicinske specialselskaber bedt om at udpege 1-2 medlemmer til en specialistgruppe. Denne proces har været meget tidskrævende.

Anbefalingerne fra de enkelte terapiområder er blevet sendt til høring og endelig godkendelse af styregruppen.

Under høringsfasen har rekommandationerne været offentligt tilgængelige på www.irf.dk, og lægemiddelfirmaer har haft mulighed for at kommentere rekommandationerne.

Styregruppen har i samråd med specialistgruppen taget stilling til eventuelle korrektioner på baggrund af høringssvar.

Det indledende arbejde med den nationale rekommandationsliste er nu afsluttet. Det er planen, at listen skal revideres ca. 1 gang om året.

Basis for listens anbefalinger har været en vurdering af evidens for virkning og sikkerhed ved behandling med analoge præparater.

Rekommandationerne rangordnes i 3 niveauer:

1. Rekommanderet.
2. Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde.
3. Ikke rekommanderet.

1. Rekommanderede præparater vurderes som ligeværdige mht. effekt og bivirkninger. Prisforhold tages ikke i betragtning.

2. Præparater, som rekommanderes med forbehold, kan opdeles i 2 typer: Præparater, som pga. virkning, bivirkning eller praktiske/compliancemæssige årsager ikke er fundet ligeværdige med rekommanderede præparater, og præparater, som med fordel kan anvendes hos udvalgte patientgrupper.

3. Ikke rekommanderede præparater er præparater, hvor virkningen er marginal eller ringe dokumenteret i forhold til bivirkninger.

Rekommandationslisten angiver kun generiske navne på præparater, og listen bliver i første række et hjælpemiddel for regionale lægemiddelenheder, som kan udarbejde mere praktiske vejledninger for læger.

Listen kan også anvendes af den enkelte praktiserende læge, som kan udarbejde sin egen liste over foretrukne præparater under hensyntagen til pris mm.

Den nationale rekommandationsliste findes på IRF's hjemmeside, www.irf.dk.

Under hver ATC-gruppe er der på hjemmesiden anført et baggrundsnotat, som begrunder valget af præparater og uddyber problemstillingerne. Der angives referencer, og de personer, der har udarbejdet notatet, er anført.

Som et eksempel på rekommandationslisten kommer her anbefalingerne vedrørende ATC-gruppe C, Hjerte og kredsløb.

C01 HJERTETERAPI (NITRATER) Rekommandation

Gruppen består af digoxin (C01A), antiarytmika (C01B), hjertestimulerende midler (C01C) og vasodilatorer (C01D). Kun rekommandationer for nitrater til behandling af angina pectoris skal omtales her.

Nitrater (C01DA)

Nitraterne opdeles i akut og profylaktisk virkende.

Akut mod angina pectoris

Der er ikke væsentlige kliniske forskelle i effekten af de akuttvirkende formuleringer af glycerylnitrat, hvorfor alle kan rekommanderes.

Profylaktisk mod angina pectoris

Der er ikke fundet dokumenterede effekt- eller bivirkningsmæssige for-

skelle mellem de forskellige formuleringer. Pga. risiko for toleransudvikling og hensyn til compliance anbefales depottabletter med isosorbidmononitrat, som kun doseres 1 gang daglig, fremfor isosorbiddinitrat.

Rekommanderet

(med doseringsforslag):

Glycerylnitrat resoribletter 0,25-0,5 mg (akut)

Glycerylnitrat spray 0,4 mg (akut)

Isosorbidmononitrat 60-120 mg×1 (profylakse)

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Isosorbiddinitrat 40-80 mg×2 (profylakse)

Ikke rekommanderet

Glycerylnitrat tabletter

Glycerylnitrat depotplaster

Glycerylnitrat depotresoribletter

Baggrundsnotat

Lægemidler

Effekt

Bivirkninger

Interaktioner

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Gruppen består af digoxin (C01A), antiarytmika (C01B), hjertestimulerende midler (C01C), og vasodilatorer (nitrat) (C01D). Kun rekommandationer for de organiske nitrater (C01DA) ved akut og anfaldsprofylaktisk behandling af angina pectoris omtales her.

Glycerylnitrat findes både i hurtigvirkende (sublingualspray, resoribletter, tabletter) og langtidsvirkende virkende formuleringer (depotplaster, depotresoribletter). Isosorbidnitraterne er fortrinsvis langtidsvirkende (depottabletter, depotkapsler). Indikationen er overvejende angina pectoris, men nitrater anvendes dog også i forskellige formuleringer ved akut og kronisk hjertesvigt.

Effekt

Hurtigvirkende nitrater

Resoribletter nedbrydes, når de udsættes for luft, og skal derfor altid op-

bevares i original emballage. Holdbarheden ved korrekt opbevaring er 2 år, men i praksis anbefales det ofte at udskifte resoribletterne efter 1 år. Forskelle i opløselighed af forskellige resoribletter resulterer tilsyneladende ikke i klinisk relevante forskelle i virkningshastighed. Spray virker marginalt hurtigere end resoribletter og må sædvanligvis anbefales fremfor resoribletter pga. den bedre holdbarhed (stabil i 3 år). Det endelige valg må også afhænge af patientens præferencer.

Langtidsvirkende nitrater

Toleransudvikling opstår hurtigt (efter ca. 24 timer), hvorfor man tilstræber et glycerylnitratfrit interval på minimum 8 timer på et døgn, uafhængigt af formuleringstype

Isosorbiddinitrat (fx Cardopax Retard) undergår en betydelig first pass metabolisme, hvor det nedbrydes til de aktive metabolitter isosorbid-5-mononitrat og isosorbid-2-mononitrat. Risikoen for toleransudvikling gør, at disse præparater, som doseres 2 gange daglig, skal indtages med max. 8 timers interval, hvilket må antages at kunne påvirke compliance. Almindelige tabletter skal doseres 3 gange daglig og er derfor mindre egnet til profylaktisk behandling. Isosorbidmononitrat kan derimod doseres 1 gang daglig, da det har ringe first pass effekt.

Depotplaster med glycerylnitrat virker potentielt i 24 timer, hvorfor det er vigtigt, at plasteret fjernes efter 12-16 timer. Depotresoribletter, som skal opbevares i mundhulen i 3-5 timer, synes ikke hensigtsmæssige.

Bivirkninger

Ingen klinisk relevante forskelle mellem de forskellige formuleringer.

Interaktioner

Ingen klinisk relevante forskelle mellem de forskellige formuleringer.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Bo Christensen (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Anders Junker (Dansk Cardiologisk Selskab)

- Preben Holme Jørgensen (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Anne-Lise Kamper (Dansk Nefrologisk Selskab)
- Michael Røder (Dansk Endokrinologisk Selskab)
- Tage Lysbo Svendsen (Dansk Hypertensions Selskab)

Referencer

- Cohn JN. Review Article. The Management Of Chronic Heart Failure. N Engl J Med 1996;335: 490-498.
- Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, Bokhari A, Solodky A, Canetti M, Wani OR, Karaalp IS. DoubleBlind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Organic Nitrates in Patients With Chronic Heart Failure Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Circulation. 1999;99:2652-2657.
- Parker JD, Parker JO. Review Article. Nitrate Therapy For Stable Angina Pectoris. N Engl J Med 1998;338:520-531.

C03 VANDDRIVENDE MIDLER (DIURETIKA)

Rekommandation

Hypertension

Thiazidernes effekt ved hypertension er ligeværdig med effekten af andre antihypertensiva (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin-2-antagonister, calciumblokkere). Ved utilstrækkelig antihypertensiv effekt af thiazid tillægges et andet antihypertensivum fremfor at øge dosis af thiazid.

Rekommanderet

(med doseringsforslag)

Bendroflumethiazid med og uden kalium 1,25-2,5 mg.

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Indapamid 1,5-2,5 mg

Spironolacton 25-100 mg

Amilorid 5 mg x 1-2

Amilorid i kombination med andre diuretika

Ikke rekommanderet

Clopamid

Hjerteinsufficiens

Diuretika anvendes, med undtagelse af spironolacton og eplerenon, til kontrol af væskeretention og som oftest samtidig med en ACE-hæmmer og evt. en betablokker. Spironolacton (25 mg) anvendes primært med henblik

på at reducere risikoen for hjertedød og hospitalsindlæggelser hos moderat til svært syge patienter (NYHA-klasse III-IV), men kan også anvendes som kaliumbesparende diuretikum i kombination med furosemid/bumetamid. Eplerenon (25-50 mg) anvendes udelukkende efter nyligt AMI og samtidig klinisk tegn på hjertesvigt i max. 16 måneder.

Rekommandation (med ækvieffektive doser)

Bendroflumethiazid med og uden kalium 5-10 mg
Furosemid 40-80 mg
Bumetamid 1-2 mg

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Spironolacton
Eplerenon

Ikke rekommanderet

Amilorid
Amilorid i kombination med andre diuretika

Baggrundsnotat

Lægemidler

Effekt

Bivirkninger

Interaktioner

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Diuretika anvendes fortrinsvis ved hypertension, hjerterinsufficiens og generaliserede ødemer. De inddeles i midler med:

- I Middelkraftig virkning: Thiazider (C03A), clopamid og indapamid (C03B)
- II Kraftig/hurtigt indsættende virkning: Loop-diuretika (bumetanid og furosemid) (C03C)
- III Kaliumbesparende diuretika: Amilorid og spironolacton (C03D)
- IV Kaliumbesparende diuretika i kombination med andre diuretika (C03E).

Effekt

Thiazidpræparater foretrækkes fremfor de øvrige diuretika, såfremt de giver tilstrækkelig effekt. En meget flad

dosis-responskurve gør, at der kun vindes meget lidt ved at øge dosis. Thiaziderne er generelt ikke effektive ved en creatininclearance under 0,5 ml/s.

Loop-diuretika har en stejl dosis-responskurve, hvilket giver dem et bredt, terapeutisk interval. Den maksimale effekt af loop-diuretika er ca. 3 gange højere end den maksimale effekt af thiaziddiuretika. De anvendes derfor overvejende ved utilstrækkelig effekt af thiazider samt ved nyrefunktionsnedsættelse.

Kaliumbesparende diuretika har kun en svag diuretisk effekt og anvendes derfor normalt kun i kombination med thiazider eller loop-diuretika.

Hypertension

Flere thiazider har vist effekt på hårde endpoints samt ligeværdig effekt sammenlignet med flere andre lægemiddelgrupper. I ALLHAT-studiet fandt man fx ingen forskel mellem thiazid (chlorthalidon), calciumantagonist (amlodipin) og ACE-hæmmer (lisinopril) for de primære effektmål (dødelig koronarsygdom og ikke-dødeligt AMI) (ALLHAT 2002). Chlorthalidon er ikke markedsført i Danmark, men da der i tidligere studier ikke er fundet væsentlige forskelle på thiaziderne, er det specialistgruppens vurdering, at effekten af chlorthalidon kan ekstrapoleres til andre thiazider.

Indapamid i kombination med en ACE-hæmmer har vist en sekundær profylaktisk effekt på apopleksi (4% absolut risikoreduktion i forhold til placebo) (PROGRESS 2001). Der er dog ikke grund til at antage, at indapamid skulle have nogen særlig fordel mht. apopleksi i forhold til andre diuretika. Forskellen kan nemlig forklares med, at kombinationen af de to stoffer (forventeligt) resulterede i et større blodtryksfald end ACE-hæmmer alene. For clopamid findes ingen kliniske endepunktstudier.

Furosemid kommer først og fremmest på tale ved hypertension, når der er nedsat nyrefunktion. Amilorid og spironolacton har ingen særlig blodtryksreducerende effekt, og anvendes derfor alene som kaliumbesparende diuretika i kombination

med thiazid og loop-diuretika. Bivirkningerne (primært gynækomasti) er mindre for amilorid end for spironolacton. Der findes ikke kliniske endepunktstudier for furosemid/bumetanid og kaliumbesparende diuretika givet på indikationen hypertension.

Hjerterinsufficiens

Ingen patienter med hjerterinsufficiens er velbehandlede på et diuretikum alene. Basisbehandling er en ACE-hæmmer og/eller en betablokker, som skal modvirke sygdomsprogression. Diuretika bruges således primært til symptomkontrol, hvor loop-diuretika er 1. valg. Ved behov for lave doser (svarende til max. 60 mg furosemid) kan et thiazid eventuelt anvendes i stedet. Indapamid anbefales ikke til hjerterinsufficiens, da den diuretiske effekt er usikker.

Spironolacton i lav dosis (fx 25 mg×1) reducerer risikoen for død og hospitalisering hos svært symptomatiske patienter (NYHA III og IV) (Pitt 1999). Eplerenon, som er en nyere og mere selektiv aldosteronantagonist, har vist mortalitetsreducerende effekt hos post-AMI patienter med ventrikulær dysfunktion som add-on behandling i op til 16 måneder (absolut risikoreduktion 2,3 %) (NEJM 2003). Eplerenon og spironolacton er ikke sammenlignet, men har formentlig samme effekt. Disse effekter er ikke vist for amilorid, og der er derfor ikke grundlag for at anbefale dette stof eller eventuelle kombinationspræparater ved hjerterinsufficiens.

Bivirkninger

Eplerenon binder sig i langt mindre grad end spironolacton til androgenreceptorer og giver derfor mindre gynækomasti.

Interaktioner

NSAID hæmmer effekten af furosemid og bumetanid, og det kan derfor være nødvendigt at øge dosis.

For kaliumbesparende diuretika er der risiko for forhøjet serum-kalium ved samtidig behandling med kaliumpræparater. Kalium bør endvidere følges tæt, når spironolacton og eplere-

non suppleres til ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister hos patienter med hjertesvigt. Især ved samtidig nedsat nyrefunktion.

Spironolacton og eplerenon må ikke anvendes samtidig. Da stofferne har forskellig indikation, kan der optræde særlige situationer, hvor der må træffes et valg her imellem.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Bo Christensen (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Anders Junker (Dansk Cardiologisk Selskab)
- Preben Holme Jørgensen (Dansk Selskab for Almen Medicin)

- Anne-Lise Kamper (Dansk Nefrologisk Selskab)
- Michael Røder (Dansk Endokrinologisk Selskab)
- Tage Lysbo Svendsen (Dansk Hypertensions Selskab)

Desmopressin nasalt eller per os?

Af Niels C Heebøll-Nielsen, IRF

Desmopressin er en veletableret behandling af enuresis nocturna. I maj 2007 kom Lægemiddelstyrelsen med anbefaling af, at børn med enuresis sættes i oral behandling med desmopressin frem for nasalspray. Intranasal opløsning desmopressin blev introduceret i 1972. Tabletter blev introduceret i 1987 og smeltetabletter i 2005.

Salgstal viser, at indtil november 2005 er omkring 10 millioner børn behandlet med desmopressin, 5 millioner nasalt og 5 millioner med tabletter, selv om tabletterne ikke har været tilgængelige så længe som nasalspray.

Lægemiddelstyrelsens anbefaling skulle minimere den ret sjældne bivirkning ved behandling med desmopressin, vandintoksikation, som kan føre til hyponatriæmi. Symptomerne ved hyponatriæmi omfatter hovedpine, kvalme, opkastning, ændret bevidsthed og kramper.

Det ser ud til, at tabletbehandling med desmopressin medfører lavere incidens af hyponatriæmi end behandling med nasalspray, men der mangler undersøgelser, der underbygger udsagnet.

I undersøgelsen af Robson og medarbejdere har man indsamlet oplysninger om desmopressin givet na-

salt og oralt. Der er fundet 172 rapporter om hyponatriæmi, 145 i post-marketing data og yderligere 27 i MEDLINE, alle efter nasal administration af desmopressin. Der er kun fundet 6 rapporter om hyponatriæmi efter tabletbehandling. Da der er behandlet samme antal børn med nasalspray og tabletter/smeltetabletter, synes risikoen størst efter nasal administration.

Årsager til problemet

Det antages, at indtagelse af større dosis end beregnet hyppigere finder sted ved brug af nasalspray end ved tabletter. Forældre kan være usikre på, om barnet får den dosis, der er beregnet og kan for en sikkerheds skyld give en ekstra dosis.

En anden grund til den øgede risiko kan være forskel i farmakodynamisk profil mellem nasal behandling og tabletter. Desmopressin absorberes hurtigt til blodbanen uanset formuleringen. Tablet eller smeltetablet giver antidiuretisk virkning med nedsat urinproduktion i løbet af 30 min. mod 1-2 timer efter nasal administration.

Varigheden af den antidiuretiske effekt hos børn øges med dosis. En dosis af desmopressin, som giver

længere virkningstid, øger risikoen for antidiurese og dermed risikoen for hyponatriæmi.

Smeltetabletter med en dosis på 120-360 µg svarer til tabletter med 200-600 µg. Det giver antidiuretisk virkning på 6-8 timer. Der findes ingen tilsvarende beregninger for nasalt indgivet desmopressin. Oral behandling giver således et bedre grundlag for beregning af virkningstiden.

Indtagelse af store væskemængder er en risikofaktor for udvikling af hyponatriæmi. Det anbefales derfor, at væskeindtagelse minimeres efter indtagelse af desmopressin.

Konklusion

Det anbefales, at børn med enuresis behandles med desmopressin tabletter eller smeltetabletter i stedet for næsespray.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Desmopressin pris pr. defineret døgndosis

	Pris pr. DDD
Smeltetabletter	63,42-69,45 kr.
Tabletter	35,27-40,19 kr.
Næsedråber	22,87 kr.
Næsespray	11,73-50,48 kr.