

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Polyfarmaci og behandlingsprioritering »Vovede eksempler« 2. del

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

Case 3

77-årig kvinde med type 2 diabetes, KOL og hyperthyreose (nodøs toksisk struma).

Tendens til hævede ben og let forhøjet blodtryk, 150/90 mmHg. Patienten er tidligere ryger.

Indlagt på grund af fald med sammenfald i columna (lavenergifraktur). Ikke tidligere lavenergifraktur.

Vægt: 80 kg.

BMD viser: T-score i ryg: -2,6 og i hofte: -1,8. HbA1c er 7,3 %. Normale thyreoidea-tal. FEV₁: 1,11.

Behandles fast med 9 præparater og 2 ved behov:

- Alendronat 70 mg ugl.
- Kalciumtilskud + D-vitamin (10 µg)
- Furosemid 40 mg x 2 og Kaleorid 750 mg x 2
- Trandolapril 2 mg x 1
- Metformin 500 mg x 2 dgl.
- Thycapsol 15 mg x 1
- Budesonid 400 µg x 2
- Terbutalin p.n.

* Bispebjerg Hospital, klinisk farmakologisk afd.

** Holbæk Sygehus, medicinsk afd.

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

**** Gentofte Hospital, lungemedicinsk afd.

- Paracetamol 1 g x 4
 - Tramadol 50 mg p.n., max x 4
- Oplyser nu, at hun ikke kan tage al den medicin.

Hvilke 4 præparater er de vigtigste?

Svar på case 3

Den antihypertensive behandling søges primært optimeret. Furosemid, Kaleorid og trandolapril erstattes af en ACE-hæmmer i kombination med et tiaziddiuretikum, fx ramipril eller lisinopril i kombination med et diuretikum – altså fra 6 tabletter til 2. Furosemid er uhensigtsmæssigt i forhold til tiaziddiuretikum, dels pga. øget frakturrisiko (bl.a. pga. en øget calciumudskillelse i urinen) dels pga. et uhensigtsmæssigt diuresemønster.

Endvidere prioriteres behandlingen af osteoporose højt, idet en 77-årig kvinde har en 41 % risiko for symptomgivende fraktur inden for de næste 10 år, yderligere øget af diabetes og hyperthyreose til 67 % samt en 14 % risiko for hoftebrud i løbet af de næste 10 år, og yderligere øget af diabetes og hyperthyreose til 32 %.

Risikoen for død efter et hoftebrud i

Danmark er gennemsnitlig 20 % ét år efter hoftebruddet, svarende til en betydende overdødelighed. For at reducere antallet af tabletter erstattes alendronat og calcium af zolendronsyre (Aclasta) 5 mg 1 gang årligt som i.v. infusion i hospitalsregi. Der gives samtidig dagligt vitamin D- og Ca-tilskud, helst i kombinationstablet og helst en dosis på minimum 800 IE (20 µg) vitamin D, der ikke er dyrere end en dosis på 400 IE (10 µg) vitamin D.

For yderligere at reducere antallet af tabletter seponeres Thycapsol. I stedet forsøges radiojodbehandling, der også er indiceret på indikationen nodøs toksisk struma. Da patientens diabetes ikke er optimalt reguleret, fortsættes med metformin 500 mg x 2, hvor dosis ved behov kan øges, såfremt patientens nyrefunktion er normal, også på trods af alder.

Medmindre der er hyppige exacerbationer (mere end 2 om året), kan budesonid seponeres og erstattes med en langtidsvirkende β₂-agonist, eller Spiriva (tiotropium), hvis det virker symptomatisk. Ellers bør denne behandling også seponeres.

Ved behov for smertestillende be-

handling tilbydes patienten i første omgang tbl. paracetamol 500 mg max 1 g × 4. Ved behov for yderligere analgetika er det mest hensigtsmæssigt at supplere med morfin/tramadol i små doser. Endelig medicinstatus med prioritering af 4 præparater bliver således:

- Antihypertensivum (ramipril eller lisinopril, evt. i kombination med et diuretikum)
- Ca- og vitamin D-tilskud (fx 1 Unikalk Forte [19 µg vitamin D og 400 mg calcium] eller 2 Unikalk Silver [i alt 20 µg vitamin D og 800 mg calcium] dagligt. Ved anvendelse af førstnævnte vil kost-calcium supplere resten (fx giver 1 glas mælk ca. 200 mg calcium))
- 1 årlig injektion med zolendronsyre for osteoporose
- Tbl. metformin 500 mg × 2

*Alternativt kan gives

1. Kolos (håndkøb, 30 µg vitamin D og 360 mg calcium) som 1. valg eller
2. Mega-D3 (35 µg D-vitamin, ingen kalk)
3. Som ultimo refugium kan gives injektion Kalciferol-olie (vitamin D₂), der dog absorberes dårligere end tabletter. Kalciferololien kan indtages oralt i stedet for at blive injiceret. Endeligt kan der alternativt gives D-dråber, der almindeligvis anvendes til børn.

Case 4

65-årig mand med diabetes og tidligere apopleksi uden sequelae.

For år tilbage gastrokopiverificerede erosioner i ventrikelslimhinden.

Har lettere artrosmerter fra begge knæ. Møder til rutinekontrol af BS og BT.

Synes, at han tager for meget medicin og vil gerne kunne ophøre med noget af det.

HgbA1c: 7,1 %; Faste-BS: 8 mmol/l; BT: 140/85 mmHg; S-kolesterol: 6,2 mmol/l

Patienten er i behandling med 8 præparater fast (12 tabletter daglig) og 1 ved behov i form af:

- Simvastatin 40 mg dgl.
- Dipyridamol (Persantin Retard) 200 mg × 2 dgl.
- Metformin 1 g × 3 dgl.
- Glimepirid 2 mg × 1 dgl.
- Ramipril 2,5 mg × 1 dgl.
- Acetylsalicylsyre 75 mg × 1 dgl.
- Pantoprazol 40 mg × 1 dgl.
- Tramadol 50 mg × 2 dgl.
- Diclofenac 75 mg p.n.

Hvilken medicin skal seponeres? (Patienten vil ikke undvære tramadol).

Svar på case 4

Patienten er allerede i behandling med 8 lægemidler fast (12 tabletter) og 1 ved behov, og det vurderes efter længere samtale, at patienten højst kan overkomme at tage 4 lægemidler.

Pga. tidligere apopleksi og diabetes prioriteres den antihypertensive behandling højst og søges optimeret (mål-blodtryk 130/80) med dosisøgning af ramipril eller skift til lisinopril i ækvieffektiv dosis, da begge kan doseres × 1 dgl. Alternativt en kombination af ACE-hæmmer og et diuretikum.

Patienten vil ikke undvære tramadol, og det vælges derfor at fortsætte behandlingen med tbl. tramadol 50 mg × 2 + 50 mg p.n. højst × 2.

Da patientens diabetes ikke er velreguleret på maksimaldosis af metformin og moderat dosis glimepirid, kan det forventes, at patienten vil få symptomer på hyperglykæmi, hvis den antidiabetiske behandling reduceres. Derfor prioriteres en optimering af den antidiabetiske behandling med en kombination af metformin og en DDP-IV-hæmmer oralt (Galvus, Januvia eller Onglyza) 1 × 2 dgl.; dermed reduceres antallet af tabletter samt doseringshyppigheden af den antidiabetiske behandling fra × 3 dgl. til × 2 dgl.

Da patienten opfylder indikationen for både antitrombotisk behandling og lipidregulerende behandling, men kun kan overkomme at tage 4 lægemidler,

må der vælges mellem disse to behandlingsmodaliteter.

Den antitrombotiske behandling vurderes her mest effektiv (se Tabel 1; Rationel Farmakoterapi 2010;9) mht. forebyggelse af endnu en apopleksi, hvorfor denne behandlingsmodalitet vælges frem for den lipidregulerende behandling.

Da patienten tidligere har haft gastrokopiverificerede erosioner i ventrikelslimhinden, seponeres ASA. Af samme årsag seponeres NSAID-behandlingen (diclofenac). Da patienten aktuelt ikke har gastrointestinale gener, og da ASA seponeres, seponeres samtidig PPI (pantoprazol)-behandlingen.

Da antitrombotisk behandling er prioriteret frem for lipidregulerende behandling, og da patienten ikke skal have ASA, vælges behandling med tbl. clopidogrel 75 mg med samtidig seponering af dipyridamol (Persantin Retard).

Hvis patienten senere kan motivere for lipidregulerende behandling, prioriteres denne herefter fortsat som sekundær profylakse. Da behandlingsmålet for denne patient er et serumkolesterol under 4.5 mmol/l og jvf. ovenstående, bør der skiftes til et andet statin i højere dosis.

Endelig medicinstatus, hvor antallet af præparater er reduceret fra 8 til 4, bliver således:

- Antihypertensivum (ramipril eller lisinopril, evt. i kombination med et diuretikum)
- Kombinationen af metformin og en DDP-IV-hæmmer oralt 1 × 2 dgl.,
- Tbl. clopidogrel 75 mg × 1 dgl.
- Tbl. tramadol 50 mg × 2 + 50 mg p.n. højst × 2.

Konklusion

I de anførte cases er der forsøgt en prioritering af behandlinger. Prioritering betyder i praksis at vælge fra (vælge til kan alle!). Det kan være svært, men er af hensyn til patient-compliance ofte nødvendigt.

Vi har ikke de studier og svar, vi

gerne ville have for at kunne prioritere optimalt mht. behandling af den enkelte patient, men vi har forsøgt at gøre behandlingsprioritering mere gennemskuelig og måske legal? Vi ved så lidt, men har gjort det bedste, vi kunne!

Forslag til forbedringer, rettelser og bemærkninger, venlige såvel som onde, modtages gerne.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

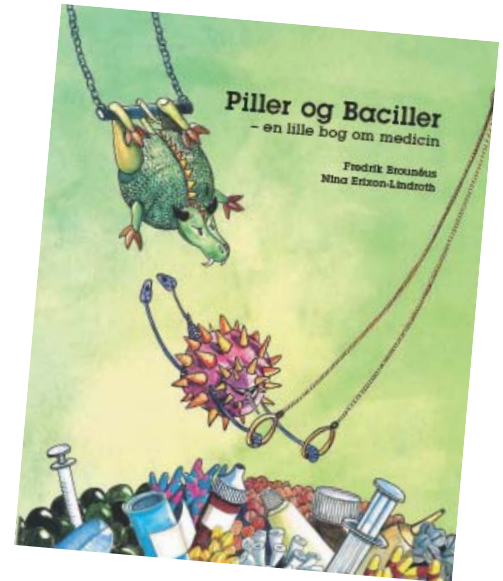
Piller og Baciller – en lille bog om medicin

Den svenske lægemiddelstyrelse har produceret denne bog, som henvender sig til børn i alderen 6-11 år og skal forsøge at vække deres interesse for medicin.

Nu har Lægemiddelstyrelsen fået bogen oversat til glæde for danske børn.

Bogen fortæller om medicin og om bakterier, virus, og svampe – hvad de gør, når de angriber kroppen, og hvad vi gør for at forsvare os – både med og uden medicin.

Bogen er på 38 sider med mange fine tegninger. Den koster 97,50 kr. og kan købes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.laegemiddelstyrelsen.dk.



Biosimilars – hvad er det?

Af Steffen Thirstrup, IRF

Betegnelsen »biologisk lægemiddel« betyder, at lægemidlet er produceret i et biologisk system, og at det er rettet mod et specifikt biologisk molekyle.

Biologiske lægemidler er ingen ny opfindelse – behandling med kommercielt fremstillet insulin eller væksthormon har været tilgængelig de sidste 30-50 år. Behandling med biologiske lægemidler har imidlertid tiltrukket sig stigende interesse efter fremkomsten af især monoklonale antistoffer som fx TNF α -hæmmere. De væsentligste årsager til denne interesse er dels de nye terapeutiske muligheder, som denne type lægemidler giver, og så især deres pris.

For traditionelle (kemiske) lægemidler er markedsføring af generika ofte det, som for alvor giver konkur-

rence og dermed faldende priser. Hidtil er de biologiske lægemidler ikke blevet mødt med konkurrence fra generika, da det rent teknisk og administrativt ikke har været muligt at fremstille og godkende generika af biologiske lægemidler. Dette forhold er imidlertid ændret en smule, efter at EU-lovgivningen siden 2004 har åbnet mulighed for godkendelse af såkaldte biosimilars. Biosimilars er ikke traditionelle generika, men lægemidler, som er sammenlignelige med det originale biologiske lægemiddel. Mere herom senere.

Godkendelse af generika

Begrebet generika anvendes kun for identiske kopier af kemiske lægemidler. For denne type lægemidler er det muligt at eftergøre fremstillingspro-

cessen for det originale lægemiddel således, at resultatet bliver nøjagtigt det samme lægemidlemolekyle. Det er lidt forenklet sagt bare et spørgsmål om organisk kemi. De efterfølgende kliniske undersøgelser, som skal dokumentere, at lægemidlets effektivitet og sikkerhed også er identisk med det originale, består ofte alene af bioækvivalensundersøgelser. Her dokumenteres det, at den aktive del af lægemidlet optages i såvel samme omfang som med samme hastighed som ved indtagelse af det originale produkt. Godkendelse af generika er tidligere blevet omtalt i månedsbladet (3/2006).

Godkendelse af biosimilars

Biologiske lægemidler er først og fremmest karakteriseret ved deres

fremstillingsproces. Denne indbefatter en cellebank med genetisk modificerede celler (fx gærceller eller isolede cellelinjer fra pattedyr), som udtrykker det pågældende lægemiddel-molekyle. Lægemidlet vil være et polypeptid eller oftere et protein. Afhængigt af hvilken celletype der anvendes, vil det færdige lægemiddel kunne have lidt forskellig tredimensionel struktur og især forskellige grader af glykosylering. Glykosylering er små sidekæder af sukkerstoffer, som kobles til bestemte steder af molekylet under dets intracellulære syntese. Disse processer lader sig kun vanskeligt eftergøre, som det er tilfældet ved simpel organisk kemi. Derfor vil biosimilars have samme aminosyresekvens som det originale molekyle, mens der vil kunne være mindre forskelle i tredimensionel struktur og især glykosylering, som kan påvirke virknings- og bivirkningsprofilen.

Det er derfor et krav ved godkendelsen af et biosimilart lægemiddel, at producenten kan vise, at lægemidlet har sammenlignelig tredimensionel struktur samt glykosylering. Desuden kræves dyreeksperimentelle studier til at godtgøre, at det biosimilare produkt har samme farmakologiske angrebepunkt som det originale lægemiddel (fx en bestemt receptor), og at det ikke udviser andre effekter (fx immunologiske) end det originale lægemiddel. De kliniske undersøgelser bliver også nødt til at omfatte mere end blot en undersøgelse af bioækvivalens. Her vil man – afhængigt af hvilket lægemiddel der er tale om – ofte kræve sammenlignende undersøgelser af farmakokinetik og især farmakodynamik. Længerevarende kliniske undersøgelser, som i fase 3 for det originale lægemiddel, vil sjældent

komme på tale, men der vil være krav om korterevarende undersøgelser, som kan dokumentere, at det biosimilare lægemiddel og det originale lægemiddel har sammenlignelige effekter og bivirkninger. Det skal dog bemærkes, at der dels kan være forskelle i godkendte indikationer – og en systematisk off label use ikke er anbefalelsesværdig for denne type lægemidler – dels er det ikke muligt at udtale sig om de mere sjældne bivirkninger eksempelvis immunogeniciteten, før det biosimilære lægemiddel har været på markedet i nogen tid.

Det fælleseuropæiske lægemiddelagentur (EMA) videnskabelige komite for lægemidler til mennesker (CHMP) opstiller de nærmere krav til disse kliniske undersøgelser for hvert terapeutisk område og definerer grænserne for sammenlignelighed – enten gennem offentlige guidelines eller specifik rådgivning til de enkelte firmaer.

Substitution

I Danmark har apoteket de seneste 10 år kunnet foretage automatisk generisk substitution af hovedparten af generika, medmindre lægen har angivet andet på recepten. Det fungerer fint, og kun et lille mindretal af patienterne oplever terapeutiske problemer ved disse skift.

Biosimilars er imidlertid ikke generika, og vores viden om disse lægemidlers sikkerhed er på nuværende tidspunkt begrænset. Derfor vil automatiske og især hyppige skift mellem forskellige biosimilars være u hensigtsmæssigt, hvis vi systematisk skal kunne indsamle mere viden om disse lægemidlers sikkerhed. IRF ser intet problem i, at patienter permanent

skifter til et biosimilart produkt – med samme godkendte indikation – hvis dette eksempelvis er økonomisk mere favorabelt, men yderligere og især hyppige skift bør som udgangspunkt undgås. Ethvert skift bør dog overvejes i forhold til den enkelte patient og nøje overvåges af den behandlende læge. Desuden bør ikke kun bivirkninger, men også observerede forskelle i effekt registreres og indberettes til Lægemiddelstyrelsen, hvor produktnavn, producent og batchnummer fremgår af indberetningen.

Hvad bringer fremtiden?

Hidtil er der i EU alene godkendt en række biosimilars indeholdende væksthormon, epoetin alfa (EPO) og filgrastim. Disse lægemidler har hidtil kun fundet en begrænset indpas i daglig klinisk praksis i Danmark. De næste års udfordring bliver fremstilling og efterfølgende mulighed for godkendelse af biosimilars til nogle af de først godkendte monoklonale antistoffer. Her tænkes eksempelvis på rituximab (MabThera – omsætning 2009: 116 mio kr), trastuzumab (Herceptin – 143 mio kr), infliximab (Remicade – 305 mio kr) og etanercept (Enbrel – 270 mio kr).

KORREKTION

I sidste måneds case nr. 2 omhandler en patient med diabetes, kardiovaskulær sygdom og tidligere apoplexi var et forkert behandlingsmål for LDL anført. Det korrekte mål er LDL < 2,0 mmol/l. Vi beklager fejlen.