

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

## PrEP – et forebyggende tilbud mod HIV-infektion

Asja Kunøe<sup>1</sup>, Gitte Kronborg<sup>2</sup> og Susan Cowan<sup>3</sup>

HIV *Pre-Exposure Prophylaxis* (PrEP) er indført som et forebyggende tilbud mod HIV til personer med særlig høj risiko for HIV-smitte. PrEP er ikke en behandling, der kan tilbydes i almen praksis, men derimod på infektionsmedicinske afdelinger. Henvisning til en infektionsmedicinsk afdeling er nødvendig, hvis man i almen praksis har en patient, for hvem man tror, at PrEP kunne være en mulighed. Derfor er det relevant, at alment praktiserende læger kender til tilbuddet om PrEP for at kunne foretage relevant visitation.

### Faktaboks 1. Hvad er PrEP?

- PrEP er en effektiv medicinsk forebyggelse af HIV.
- PrEP er et supplement til den generelle forebyggelsesindsats mod HIV med fokus på sikker sex, tidlig opsporing og effektiv behandling.
- PrEP tilbydes af regionerne i et aktuelt behandlingstilbud i målgrupper med høj risiko for HIV-smitte.

1) Enhed for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen  
 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Amager-Hvidovre Hospital  
 3) Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut

### Generelt om PrEP

PrEP er betegnelsen for en forebyggende behandling mod HIV-infektion med antiretroviral medicin – se Faktaboks 1. Medicinen tages før eventuel udsættelse for HIV. Dette er især relevant for en afgrænset mindre gruppe personer med en seksuel adfærd, der gør dem særligt udsatte for smitte med HIV.

De præparater, der anvendes til PrEP, bruges også i behandlingen af HIV, og de virker ved at hæmme det HIV-specifikke enzym revers transkriptase, således at HIV ikke kan reproducere sig selv [1].

PrEP vurderes som værende et centralt farmakologisk supplement til den eksisterende forebyggelsesindsats mod HIV. En indsats, der har fokus på sikker sex, tidlig opsporing og effektiv behandling [2, 3].

PrEP er en effektiv forebyggelse mod HIV-smitte med meget begrænsede sikkerhedsrisici og bivirkninger, som vurderes acceptable i forhold til effekten af behandlingen [4-6].

De aktive antiretrovirale stoffer i PrEP udskilles gennem nyrerne og kan – omend sjældent – give nyreskade. Nyrefunktionen vurderes derfor ved start af og løbende under behandlingen [1, 7].

### Regionalt forebyggende behandlingstilbud mod HIV

Regionerne har på baggrund af en anbefaling fra Sundhedsstyrelsen [3] besluttet, at PrEP kan tilbydes til personer med særligt høj risiko for HIV-smitte – se Faktaboks 2 [7]. Tilbuddet

trådte i kraft den 31. januar 2019 og skal evalueres efter et år med henblik på justering. Tilbuddet om PrEP-behandling varetages af regionerne inden for Sundhedsstyrelsens gældende specialeplan. Behandlingen skal varetages af en speciallæge i infektionsmedicin via de infektionsmedicinske afdelinger. Som supplement kan den enkelte region vurdere mulighederne for at tilrettelægge behandlingstilbuddet som en udgående funktion fra den infektionsmedicinske afdeling, fx i samarbejde med en klinik for kønssygdomme, AIDS-Fondets checkpoints mv.

### Faktaboks 2. Hvilke målgrupper kan være omfattet af behandlingstilbuddet om PrEP?

Personer tilhørende gruppen af MSM eller gruppen af transkvinder eller transmænd, der har sex med mænd.

*Nedenstående kriterier kan bruges som pejlemærker for risikoadfærd*

- Personen har haft ubeskyttet analt samleje med mindst to mandlige partnere inden for de sidste 12 uger, fast kendt HIV-negativ partner tælles ikke med.
- Personen har haft syfilis inden for de sidste 24 uger.
- Personen har haft klamydia eller gonorré inden for de sidste 24 uger.

Læger i almen praksis kan henvise personer, som vurderes at være i målgruppen, til de infektionsmedicinske afdelinger. Det er speciallægen på den infektionsmedicinske afdeling, der sammen med den pågældende person vurderer, om PrEP-behandling er relevant. Forud for igangsætning af behandlingen gennemgår personen et planlagt undersøgelsesprogram, hvor blandt andet lever- og nyrefunktion kontrolleres.

Den anbefalede forebyggende medicin består af et kombinationspræparat indeholdende to aktive antiretrovirale stoffer, fx emtricitabin og tenofoviridisoproxil, men andre antiretrovirale kombinationer kan også anvendes. Disse lægemidler har udleveringsbestemmelsen »BEGR« (begrænset) og er således hospitalsforbeholdt. Behandlingen består af én daglig tablet. Behandlingen skal i langt de fleste tilfælde fortsætte, så længe man ønsker effekt, og den udleveres vederlagsfrit [1, 7].

PrEP tages vanligvis dagligt, men kan i nogle tilfælde anvendes *on demand* – altså intermitterende – efter nøje individuel instruks/information og vejledning af speciallæge i infektionsmedicin.

Hvis PrEP påbegyndes, indgår personen i et forløb med regelmæssig kontrol for seksuelt overførte sygdomme inklusive HIV samt løbende kontrol af nyrefunktion. Dette vil for praktiske formål være ensbetydende med fremmøde hver tredje måned til blodprøver, podning og medicinudlevering [7]. Eventuelle øvrige seksuelt overførte sygdomme, der diagnosticeres, behandles på infektionsmedicinsk afdeling. PrEP-behandling fremgår af det fælles medicinkort.

#### Hvorfor er et behandlingstilbud med PrEP indført?

Danmark har gennem mange år haft en velfungerende indsats med at overvåge, forebygge, opspore og behandle HIV. I 2018 blev der anmeldt

159 personer med nydiagnosticeret HIV, hvoraf 84 var mænd, der har sex med mænd (MSM) [8]. Disse tal har ligget nogenlunde stabilt i de sidste mange år, men de er nu faldende. PrEP er både internationalt og nationalt anbefalet som en effektiv forebyggelsesstrategi for grupper med særlig høj risiko for HIV-smitte. I London er der siden muligheden for udlevering af PrEP i Dean Street-klinikken, som er en klinik for seksuelt overførte sygdomme og primært rettet mod MSM, set et betydeligt fald i antallet af nye HIV-infektioner [9, 10]. Med indførelsen af PrEP som behandlingstilbud forventes også i Danmark et betydeligt fald i det årlige antal ny-smittede med HIV [3].

#### Korrespondance

Asja Kunøe  
eub@sst.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

## Loperamid har misbrugspotentiale

Terese Matthesen Kamronn<sup>1</sup>

Loperamid er et håndkøbslægemiddel mod diarré. Salget er ikke apoteksforbeholdt. Loperamid findes i pakninger med op til 100 stk. á 2 mg [1]. I terapeutiske doser (4-16 mg/døgn) har loperamid affinitet til tarmens  $\mu$ -opioid receptorer, hvorved transittiden øges.

I anbefalede doser virker loperamid ikke i CNS pga. meget lav systemisk biotilgængelighed (0,3%) og begrænset passage over blod-hjerne barrieren. Den begrænsede passage skyldes bl.a. transportproteinet P-glykoprotein, der under normale forhold transporterer loperamid ud af CNS [2]. I meget høje doser kan loperamid, evt. i kombination med en hæmmer af P-glykoprotein, dog krydse blod-hjerne barrieren og binde til opioid-receptorerne i hjernen. Det kan medføre både eufori og respirationsdepression. Samtidig administration af en hæmmer af CYP3A4 og/eller CYP2C8 medfører risiko for øget plas-

makoncentration af loperamid. Det øger potentielt risikoen for central effekt [2, 3].

Kasuistisk er beskrevet EKG-forandringer og arytmier efter brug af loperamid i supratherapeutiske doser [4]. Årsagen er måske blokade af kardielle K<sup>+</sup>- og Na<sup>+</sup>-kanaler, som er påvist in vitro [5]. I USA advarede Food & Drug Administration senest i 2018 mod misbrug af loperamid. Årsagen var et stigende antal indberetninger af alvorlige kardiovaskulære komplikationer inkl. synkope, QT-forlængelse, ventrikulære arytmier og dødsfald relateret til både overforbrug og misbrug af loperamid. I 2019 blev pakningerne af loperamid i USA begrænset til højst at indeholde 48 mg [6].

I Danmark rapporterer Apotekerforeningen om stigende salg af loperamid i detailhandlen i perioden 2014-2018 [7]. En del af stigningen kan måske dække over et øget misbrug af loperamid, om end omfanget ikke kendes. Giftlinjen har kendskab til ét sikkert tilfælde af misbrug af loperamid. Det kan dog ikke udelukkes, at flere tilfælde har fundet sted,

som Giftlinjen ikke har fået kendskab til.

Lægemiddelstyrelsen har bedt Lægemiddelnævnet om at vurdere, om det vil være relevant at gennemføre ændringer i fx pakningsstørrelser, eller om udleveringsbestemmelsen for loperamid skal revurderes [7].

Ifølge »Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler« har læger pligt til at være opmærksomme på, om der foreligger risiko for afhængighed, når visse obsterende midler ordineres, samt at informere patienten herom [8]. Dette synes at gælde for loperamid. Praktiserende læger opfordres til opmærksomhed på loperamids misbrugspotentiale.

#### Korrespondance

Terese Matthesen Kamronn  
t.matthesen@rn.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

1) Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital

# Ændret tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blære-syndrom – udvikling i forbrug før og efter

Signe Livbjerg<sup>1</sup>

Når lægemidler ændrer tilskudsstatus, og især når generelt uklausuleret tilskud bortfalder, er det hensigtsmæssigt at revurdere indikationen for fortsat behandling. Systematisk revurdering af behandling kan dog være en udfordring.

I november 2018 mistede de dyrere, antikolinerge lægemidler til behandling af overaktiv blære-syndrom generelt tilskud. Kun tolterodin bevarede generelt uklausuleret tilskud og blev derfor førstevalg ved behov for farmakologisk behandling af overaktiv blære-syndrom. Mirabegron fik klausuleret tilskud til patienter, hvor behandling med tolterodin ikke er mulig. De øvrige orale lægemidler mistede generelt tilskud.

Igangværende behandling med de lægemidler, der mistede generelt tilskud, skulle som udgangspunkt sepo-

begron være opfyldt. Da lægemidlerne har begrænset og ligeværdig effekt, og der er risiko for bivirkninger, ville mange patienter formentlig have gavn af, at lægemidlerne blev seponeret.

Oftest vil den praktiserende læge stå for vurdering og evt. omlægning af behandling. En omlægning vil kræve en konsultation (evt. telefonisk) og ofte også en efterfølgende kontakt.

En analyse af forbruget af tilskudsberettigede lægemidler mod overaktiv blære-syndrom i Danmark hhv. før og efter ændringen i tilskudsstatus i juli-oktober 2018 vs. februar-maj 2019 viser et fald i det samlede antal personer i behandling på 18%. I samme periode faldt forbruget af mirabegron med beskedne 2%, mens antallet af personer i behandling med tolterodin

vis er væsentligt mindre end de angivne 18%.

Regionernes udgift, dvs. tilskudsbeløbet, faldt samtidig med 35%, hvorimod patienternes egenbetaling pga. forbrug af ikke-tilskudsberettigede lægemidler steg med 11%.

For at understøtte en systematisk og rationel håndtering af ændringen i tilskudsstatus gennemførte Regionsklinikken Øster Jølby i Region Nordjylland med ca. 5.900 patienter en sygeplejerskestyret, fokuseret indsats. Ekstra sygeplejersketid blev bevilget af regionen. Alle i aktuel behandling med et lægemiddel mod overaktiv blære-syndrom (39 patienter), blev ringet op og opfordret til fire ugers pause mhp. efterfølgende seponering. Ved fortsat behandlingsbehov blev mirabegron som udgangspunkt omlagt til tolterodin. Alle patienter blev hånd-

**Tabel 1.** Forbrug af og udgifter til lægemidler mod overaktiv blære-syndrom i Danmark før og efter ændring i tilskud.

	<b>2018 4 måneder* Antal personer</b>	<b>2019 4 måneder** Antal personer</b>	<b>Relativ ændring</b>	<b>2018 4 måneder* Tilskudsbeløb (DKK)</b>	<b>2019 4 måneder** Tilskudsbeløb (DKK)</b>	<b>Relativ ændring</b>
Oxybutynin	62	65	1,05	96.061	77.864	0,81
Tolterodin	6.507	12.109	1,86	536.858	2.920.481	5,44
Solifenacin	8.372	792	0,09	9.637.696	537.805	0,06
Tropium	2.039	89	0,04	1.051.022	50.114	0,05
Darifenacin	361	24	0,07	252.436	20.941	0,08
Fesoterodin	1.778	164	0,09	2.495.855	114.367	0,05
Mirabegron	15.818	15.520	0,98	14.691.539	14.846.277	1,01
Total	33.300	27.442	0,82	28.787.036	18.624.467	0,65

\*) Juli-oktober. \*\*) Februar-maj.

neres eller omlægges. Behandling med mirabegron skulle enten seponeres eller omlægges til tolterodin, hvis lægen vurderede, at dette kunne anvendes. Men havde patienten fx tidligere haft bivirkninger til tolterodin, ville tilskudsklausulen for mira-

(førstevalg) steg med 86% (Tabel 1). Antal personer i behandling med ikke-tilskudsberettigede lægemidler, hvor enkelttilskud ikke er bevilget, opgøres ikke. Forbruget af de ikke-tilskudsberettigede lægemidler udgjorde dog i februar-maj 2019 en betydelig andel af det samlede mængdeforbrug: 22% målt i definerede døgndoser (DDD). Det betyder, at det samlede fald i antal personer i behandling sandsynlig-

teret via telefon eller e-mail, og kun få blev videregivet til læge. 95% af patienterne, der modtog en opringning, accepterede pausering, og hos halvdelen kunne behandlingen efterfølgende seponeres. Ingen blev skiftet til mirabegron.

Opgøres klinikens forbrug som ovenfor beskrevet, ses til sammenligning et fald i det samlede antal patienter i behandling på 38% og et fald

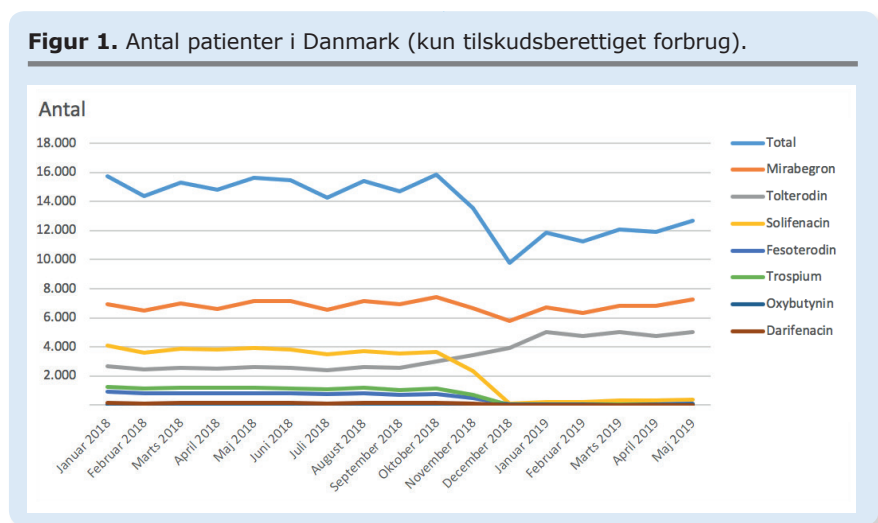
1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aalborg/Aarhus Universitetshospital

i antal patienter i behandling med mirabegron på 47%. Udgiften i tilskuds-kroner faldt med 61%, og der var in-tet forbrug af ikke-tilskudsberettigede lægemidler mod overaktiv blære-syn-drom.

Det bemærkes, at den gennem-snitlige pris pr. DDD på tolterodin i juni 2019 var steget med en faktor 3,5 i forhold til prisen før tilskudsæn-dringen, hvilket er årsag til, at til-skudsbeløbet til tolterodin er steget mere end svarende til antallet af nye patienter i behandling.

En ændring i tilskudsstatus havde således i sig selv kun begrænset gen-nemslagskraft, hvad angår ordinati-onsmønsteret (Figur 1). Den be-skrevne indsats i Region Nordjylland er et eksempel på, hvordan en syste-matisk tilgang kan fremme hensigts-mæssig anvendelse af lægemidler.

På baggrund af et fald i behand-lingsprisen på solifenacin ændrede Lægemiddelstyrelsen tilskuddet den 7. oktober 2019. Således gives nu gene-relt uklausuleret tilskud til både solife-



nacin og tolterodin. Pr. 30. oktober 2019 er solifenacin billigst (< 1 kr. pr. dag). Tolterodin koster ca. 4 kr. pr. dag, og mirabegron koster 11-13 kr. pr. dag afhængig af styrke.

#### Korrespondance

Signe Livbjerg  
sli@biomed.au.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

## National antibiotikakampagne om blærebetændelse

Den 18. november var det Europæisk Antibiotikadag. Her blev årets nationale antibiotikakampagne lanceret. Kampagnen er borgerrettet og henvendt til kvinder i alderen 60 til 80+ år. Tema og hovedelementer i kampagnen er at forebygge blærebetændelse og at undgå antibiotika, med mindre det er nødvendigt. Temaet om urinvejsinfektioner er valgt, fordi behandling af urinvejsinfektioner er et af de områder, hvor der ses størst forbrug af antibiotika. Særligt i de ældre aldersgrupper fra 60 år og op efter og særligt hos kvinder. Kampagnen indeholder gode råd om forebyggelse af blærebetændelse og generel viden om blærebetændelse hos kvinder over 60 år. Et vigtigt budskab er desuden, at man ved symptomer på blærebetændelse skal tage kontakt til læge. Kampagnen indeholder også oplysninger om den bredere problemstilling vedrørende antibiotikaresistens. Hovedbudskabet: »Antibiotika med omtanke«, der har været brugt i tidligere kampagner, er også brugt i år.



Kampagneaktiviteterne blev løbende sat i gang op mod den 18. november 2019. Selve lanceringsdatoen var placeret i WHO's Antibiotic Awareness Week. Kampagnen består af flere elementer, herunder plakater og en folder, som kan rekvireres via kampagnens hjemmeside og bruges af praktiserende læger og på apoteker. Der er udarbejdet korte film, som kan køre på skærme på apoteker og i ambulatorier mv. Og endelig er der aktiviteter på de sociale medier, herunder Facebook. Alle materialer og yderligere oplysninger kan findes på kampagnens hjemmeside.

Bag kampagnen står Sundheds- og Ældreministeriet sammen med Det Nationale Antibiotikaråd.

#### Læs mere her

Du kan læse mere om årets nationale antibiotikakampagne her:

Antibiotikakampagnens hjemmeside, hvor du også kan bestille materialer m.m.:

[www.antibiotikaellerej.dk](http://www.antibiotikaellerej.dk)

Det Nationale Antibiotikaråd:  
[www.sum.dk/Temaer/Antibiotikaresistens/](http://www.sum.dk/Temaer/Antibiotikaresistens/)  
[Det-nationale-antibiotikaraad.aspx](http://Det-nationale-antibiotikaraad.aspx)

European Antibiotic Awareness Day:  
<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en>

World Antibiotic Awareness Week 2019:  
[www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week](http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week)

Du kan læse mere om brugen af antibiotika og forekomsten af antibiotikaresistens hos mennesker og dyr i DANMAP-rapporten 2018 og på Statens Serum Instituts hjemmeside:

[www.DANMAP.org](http://www.DANMAP.org)

<https://antibiotika.ssi.dk/antibiotika>

## Referencer

1. Produktresumé for Truvada. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information\\_da.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information_da.pdf).
2. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. 2015. [www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Anbefalinger-om-forebyggelse-diagnose-og-behandling-af-seksuelt-overfoerbare-infektioner.ashx?la=da&hash=F9A750E13E3ED96401C870174E5416EBAEA6612D](http://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Anbefalinger-om-forebyggelse-diagnose-og-behandling-af-seksuelt-overfoerbare-infektioner.ashx?la=da&hash=F9A750E13E3ED96401C870174E5416EBAEA6612D).
3. Sundhedsstyrelsen. Forebyggende behandling (PrEP) mod HIV i særlige risikogrupper. 2017. [www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/Notat-vedr-PrEP.ashx?la=da&hash=56B28035EB8E86FF714197D3F72658621C6DDD75](http://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/Notat-vedr-PrEP.ashx?la=da&hash=56B28035EB8E86FF714197D3F72658621C6DDD75).
4. National Institute for Health and Care Excellence. Pre-exposure prophylaxis of HIV in adults at high risk: truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil). Evidence summary. 2016. [www.nice.org.uk/advice/esnm78/resources/preexposure-prophylaxis-of-hiv-in-adults-at-high-risk-truvada-emtricitabine-tenofovir-disoproxil-pdf-1502681172406981](http://www.nice.org.uk/advice/esnm78/resources/preexposure-prophylaxis-of-hiv-in-adults-at-high-risk-truvada-emtricitabine-tenofovir-disoproxil-pdf-1502681172406981).
5. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30:1973-83. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149090](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149090).
6. Chou R, Evans C, Hoverman A et al. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;321:2214-30.
7. Danske Regioner. Anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP. 2019. [www.regioner.dk/media/10858/anbefaling-prep.pdf](http://www.regioner.dk/media/10858/anbefaling-prep.pdf).
8. Statens Serum Institut. Hiv 2018. EPI-NYT 2019. Uge 44. [www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2019/uge-44---2019](http://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2019/uge-44---2019).
9. Nwoko N, Hill A, McOwan A et al. Rapidly declining HIV infection in MSM in central London. *Lancet HIV* 2017;4:e482-e483.
10. Punyacharoensin N, Edmunds WJ, De Angelis D et al. Effect of pre-exposure prophylaxis and combination HIV prevention for men who have sex with men in the UK: a mathematical modelling study. *Lancet HIV* 2016;3:e94-e104.

## Referencer

1. Loperamid. [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)
2. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, et al. Loperamide. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:319-23.
3. Wu PE, Juurilink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Ann Emerg Med*. 2017; 70: 245-52
4. Katz KD, Cannon RD, Cook MD, et al. Loperamide-Induced Torsades de Pointes: A Case Series. *J Emerg Med*. 2017; 53: 339-344.
5. Kang J, Compton DR, Vaz RJ et al. Proarrhythmic mechanisms of the common anti-diarrheal medication loperamide: revelations from the opioid abuse epidemic. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;389:1133-7.
6. US Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. »FDA limits packaging for anti-diarrhea medicine loperamide (Imodium) to encourage safe use« available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-limits-packaging-anti-diarrhea-medicine-loperamide-imodium-encourage-safe-use> (cited 2019-10-08)
7. Referat: Rådet for Lægemiddelovervågning, Lægemiddelstyrelsen. 3. september 2019
8. »Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler« <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209474> (cited 2019-09-30)