

Trough/peak-ratio – hvad betyder det for ACE-hæmmere?



Til behandling af hypertension findes en række forskellige lægemidler og endnu flere måder at kombinere disse på (se Rationel Farmakoterapi nr. 8, 2001). Alene for ACE-hæmmere findes der på det danske lægemiddelmarked 9 forskellige lægemiddelstoffer spredt ud på 29 forskellige lægemiddelnævne og endnu flere lægemiddelformer, styrker og kombinationer.

En af de parametre, man kan benytte, når man skal afgøre effekten af en given hypertensionsbehandling – og som praktiserende læger ofte er blevet præsenteret for de senere år – er trough/peak-ratio (T/P-ratio). Men hvad dækker denne parameter egentlig over, og hvad kan tallene bruges til?

Trough/peak-ratio blev indført af de amerikanske myndigheder i slutningen af 80'erne. Det skyldtes, at man ved hypertensionsbehandling med calciumantagonister så en stigende tendens til, at man ved at øge dosis for et givet præparat kunne nøjes med at dosere en gang daglig. Ideen var derfor at få et mål for, hvor godt den blodtryks-sænkende effekt holder sig gennem hele doseringsintervallet uden at peak-effekten (defineret som den maksimale effekt af præparatet) bliver så høj, at man risikerer hypotension.

ACE-hæmmere har som gruppe en absolut reduktion af blodtrykket på ca. 20/10 mmHg, når de i monoterapi doseres første gang. Ved steady-state, hvor blodtrykket gerne skulle være normalt, er det imid-

lertid vigtigt at finde et præparat uden for høj peak-effekt.

Beregning af trough/peak-ratio

Trough/peak-ratio er defineret som en brøk, der udtrykker, hvor stor effekt lægemidlet har på blodtrykket umiddelbart inden næste dosis (trough = dalværdi) sat i forhold til den maksimale effekt (peak). For ACE-hæmmere, der oftest tages én gang daglig, vil det i praksis sige, at trough-værdien er den blodtryks-sænkning, der måles 24 timer efter indtagelse, mens peak-værdien er blodtryks-sænkningen efter 2-6 timer (se figur 1). Peak-værdien kan være målt på forskellige tidspunkter i forskellige undersøgelser, men generelt anbefales automatisk døgnblodtryksmåling for på den måde at få den helt korrekte peak-effekt, samtidig med at man undgår white-coat hypertension.

En optimal trough/peak-ratio bør altså være så tæt på 100% som muligt, da dette vil være udtryk for en ensartet effekt af lægemidlet over hele doseringsintervallet i steady-state. Det må dog huskes, at trough/peak-ratio for et lægemiddel i sig selv ikke siger noget om, hvor stor sænkningen af blodtrykket er – fx vil placebo have en trough/peak-ratio tæt på 100%.

Ved beregning af trough/peak-ratio er der store forskelle mellem forskellige undersøgelser. Nogle vælger at bruge middelblodtrykket (MBP), mens andre vælger at udtage data fra en dosis/responskurve. Generelt er det dog et problem, at kun få benytter indivi-

OKTOBER 2001

***Trough/peak-ratio – hvad
betyder det for ACE-hæmmere*** 1

Glitazoner 3

En stille revolution 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

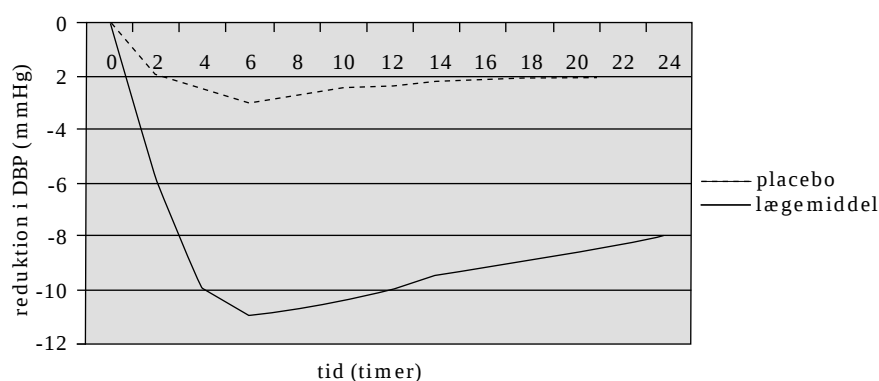
Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

duelle data. Det er således næsten umuligt at få et overblik over blodtrykssænkningen døgnet igennem hos den enkelte patient. I mange undersøgelser er trough/ peak-ratio undersøgt for både det systoliske (SBP) og det diastoliske (DBP) blodtryk ved forskellige doseringer af et givet præparat. For at være korrekte skal trough- og peak-værdierne altid være placebo-korrigerede (se figur 1).

Der findes allerede en række undersøgelser for ACE-hæmmere, hvor trough/peak-ratio er beregnet. Variationen i de publicerede værdier for hvert lægemiddel er betydelig. I tabel 1 er angivet de trough/ peak-ratioer, som anvendes af de amerikanske myndigheder (FDA).

Betydning af trough/peak-ratio

Det har været meget diskuteret, hvad trough/peak-ratio reelt betyder for behandlingen af hypertensionspatienter, og der har været fremsat flere hypoteser. Bl.a. foreligger der teorier om, at en høj trough/peak-ratio skulle minimere



Figur 1. Beregning af trough/peak ratio.
Trough-værdi målt efter 24 timer: (8-2) = 6.
Peak-værdi målt efter 6 timer: (11-3) = 8.
Trough/peak ratio 6/8 = 75%.

risikoen for AMI i de tidlige morgentimer, hvor blodtrykket i forvejen er lavt. Det er dog vigtigt at fastslå, at der ingen evidens er for sådanne påstande. Der er ikke foretaget undersøgelser, der viser betydningen af trough/peak-ratio for udvikling af mortalitet eller morbiditet i forbindelse med hypertensionsbehandling, men noget tyder på, at store svingninger i døgnblodtrykket korrelerer til udviklingen af organskader (end-organ damage).

Der har tidligere været fremsat forslag om, at man primært bør anvende ACE-hæmmere med en trough/peak-ratio over 50%. Dette er man dog delvist gået bort fra i det seneste udkast til en fælles international guideline (ICH-guideline) for myndighedernes evaluering af nye antihypertensive lægemidler. Af vejledningen fremgår, at lægemidlerne i højere grad bør vurderes enkeltvis ud fra et krav om

1. at kunne opnå en tilfredsstil-

Tabel 1. ACE-hæmmere.

	Trough/peak-ratio*	Anbefalet daglig dosering**	Billigste pris per døgndosis***
Benazepril (Cibacen)	ca. 50%	10 (-40) mg 1×dgl.	5,90 (-23,70) kr.
Captopril (Capoten, Captodan,	Intet interval angivet	50 (-100) mg dgl.	2,95 (-6,15) kr.
Captol, Captopril »Dumex-Alpha», Captopril »NM«, Catonet)		fordelt på 1-2 doser	
Enalapril (Aceren, Alacor, Corodil,	Intet interval angivet	20 (-40) mg 1×dgl.	1,90 (-3,85) kr.
Enadil, Enalapril »1A Farma«, Enalapril »Alpha», Enalapril »NM«, Renitec)			
Fosinopril (Monopril)	50-60% (diastolisk respons) 80% (systolisk respons)	10 (-40) mg 1×dgl.	5,45 (-15,25) kr.
Lisinopril (Acepril Lanatin, Lisinopril »2K«	Intet interval angivet	10-20 (-40) mg 1×dgl.	4,15 (-11,85) kr.
Vivatec, Zestril)		4 (-8) mg 1×dgl.	6,75 (-13,45) kr.
Perindopril (Coversyl)	75-100%	20 (-40) mg 1×dgl.	5,55 (-11,10) kr.
Quinapril (Accupro)	ca. 50%		
Ramipril (Ramace, Ramilex, Ramipril	50-60%	5 (-10) mg 1×dgl.	5,00 (-9,80) kr.
»Cross Pharma« »Cros Triatec)		2 (-4) mg 1×dgl.	5,25 (-10,50) kr.
Trandolapril (Gopten, Odrik)	50-90%		

* Trough/peak-ratio angivet i Physicians Desk Reference.

** Vedligeholdelsesdosis ved behandling af arteriel hypertension.

*** Pris per 9. oktober 2001.

- lende blodtryksskontrol sidst i doseringsintervallet, og
2. at der ikke opstår risiko for hypotension kort tid efter doseringen.

Et af de store problemer med trough/peak-ratio er, at man ikke får den reelle blodtryks-sænkning udtrykt i tal, men et udtryk for, hvor ensartet effekten af lægemidlet er over hele doseringsinter-

vallet. Det er således ikke muligt at vurdere nøjagtige værdier for blodtrykket ved peak-værdier for de enkelte lægemidler.

Generelt kan man konkludere, at ACE-hæmmere som gruppe har nogenlunde samme blodtryks-sænkende effekt ved førstegangs-dosering. De nævnte forskelle i trough/peak-ratio er meget usikre, og diskussionen bliver derfor let meget akademisk uden større relevans til

den daglige klinik. Formentlig vil overvejelserne kun være relevante for patienter med lavt blodtryk i steady-state, der samtidig har subjektive symptomer på dette som fx svimmelhed. I disse tilfælde vil en høj trough/ peak-ratio være vigtig.

*Janne Unkerskov
Karin Friis Bach
Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi*

Glitazoner

Rationel Farmakoterapi 9/2001 handlede om type 2 diabetes, der som led i det »metaboliske syndrom« er præget af insulinresistens, hypertension og hyperlipidæmi. Behandlingen er primært afmagring, der nu i flere arbejder er vist at hjælpe på senkomplikationerne, samt behandling af hyperkolesterolemie og hypertension, rygeafvænning og så – måske som det relativt mindst vigtige – behandling af det forhøjede blodsukker.

Inden for det sidste år er fremkommet to nye lægemidler fra samme kemiske gruppe og med samme virkningsmekanisme, »glitazonerne«, der begge har været anmeldt på Instituttets hjemmeside. Det er en helt ny lægemiddelgruppe, der ved at påvirke DNA-transkriptionen øger produktionen af forskellige intracellulære transportproteiner for glukose, så der under insulinpåvirkning bedre kan bringes mere glukose ind i primært muskelceller. Glitazonerne kan derfor også beskrives som »insulinsensitizere« eller midler, der delvis genetablerer den tabte følsomhed for insulin.

Begge glitazoner, rosiglitazon

(Avandia) og pioglitazon (Actos) virker bedst i kombination med andre perorale antidiabetika, og de er indtil videre kun godkendt til kombinationsbehandling med enten metformin eller et sulfonylurinstof (som glibenklamid, gliclazid eller glipizid) – først og fremmest, når monoterapi med disse midler enten ikke giver tilstrækkelig diabeteskontrol eller ikke kan tåles.

Virkningen indtræder langsomt over 12-16 uger, og i gennemsnit ses fald i HbA_{1c} på 1-2 procentpoint, mens blodsukkeret falder yderligere ca. 3 mmol/l i forhold til monoterapi med enten sulfonylurinstof eller metformin. Der ses også et fald i triglycerider og en mindre stigning i det beskyttende HDL. Der er endnu ingen studier, der viser langvarig klinisk effekt, dvs. reduktion i enten nefropati, sygelighed i øvrigt eller død. De to glitazoner synes at virke ens, men der mangler – desværre som sædvanlig – kliniske direkte sammenlignende undersøgelser. En »forgænger« (troglitazon, aldrig markedsført i Danmark) gav mange lever-skader, hvilket ikke er set med de to nye.

Bivirkninger er diuretikaresi-

stente ødemer og let vægtøgning. De fremkalder ikke i sig selv hypoglykæmi, men selvfølgelig kan dette ses ved kombination med et sulfonylurinstof. Der er ingen interaktioner med perorale antikoagulantia, digoxin, metformin eller sulfonylurinstoffer.

En større bivirkning er prisen, der i gennemsnit (for en middeldosis på fx 15 mg Actos eller 4 mg Avandia) er ca. 3 gange større end for både sulfonylurinstoffer og metformin. Midlerne har ikke generelt tilskud, og det er vigtigt, de reserveres til de patienter, der ikke kan klares med de velkendte midler, hvis langtidseffekt i øvrigt også er bedre dokumenteret. Omvendt er de et godt alternativ, før insulin overvejes, og her kan på vanlig måde søges om enkelttilskud, dog med den nyskabelse, at der efter 1 års brug atter skal søges om – nu permanent – tilskud. Midlerne kan kun ordineres af speciallæger i almen og intern medicin samt endokrinologi.

*Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi*

En stille revolution

Første oktober indtrådte en stille revolution i Danmark. Længe diskuteret, forberedt gennem flere år og endelig vedtaget i Folketinget er loven ændret således, at der nu er åbnet op for tilladelse til at sælge visse håndkøbslægemidler uden for apoteket eller dets filialer og udsalg. Hermed er brudt et monopol, der har eksisteret i landet siden 1672, og som for længst er ophævet i mange andre lande. Samtidig er de faste priser ophævet på dette sortiment, således at der er fri prisdannelse.

Apoteket har altid løst og løser fortsat sin distributionsopgave godt, men hensynet til nem tilgængelighed har opvejet bekymringer om potentielt overforbrug og større antal forgiftninger, specielt med paracetamol. Erfaringer fra England viser, at der er en vis risiko forbundet med øget tilgængelighed, hvilket i den danske udformning er søgt imødegået ved at begrænse salget til én pakning om dagen og for paracetamols vedkommende pakningsstørrelsen til 10 tabletter og kun at sælge lægemidlerne fra »bag disk« – i modsætning til i England, hvor de står »frit fremme« som andre selvbetjeningsvarer. Tilsvarende gælder for lægemidler indeholdende acetylsalicylsyre. Et andet ofte fremført beroligende argument har været, at der ikke synes at have været specielle problemer med landets ca. 800 håndkøbsudsalg. Mynighederne – og formentlig mange andre – vil følge ordningen tæt og kritisk, hvilket også er rimeligt, når samfundet udfører et sådant klinisk farmakologisk eksperiment.

Frigivelsen drejer sig kun om en del af håndkøbssortimentet, men til gengæld en interessant og vigtig del, bl.a. milde analgetika som acetylsalicylsyre og paracetamol, nikotinsubstitutionsprodukter, antacida, Hjertemagnyl, analgetika til kutan anvendelse, slimhindedetumescerende næsedråber, laksantia og visse sederende antihistaminer mod transportsyge. Endvidere acetylcystein (der uændret ikke skal bruges akut (se Rationel Farmakoterapi 1/2000)) og Kodimagnyl (der slet ikke skal bruges). Større undertagelser er H₂-blokkere, nitrater og ikke-sederende antihistaminer. Alle salgssteder skal føre et vist basissortiment, bl.a. milde analgetika og nikotinsubstitutionsprodukter. Det fulde håndkøbssortiment fås fortsat kun på apoteket.

Specielt paracetamol har været diskuteret meget indgående. Antal forgiftninger – men ikke antal dødsfald – er stigende, overvejende rammende 16-20 årige piger. Dette må give anledning til en forstærket informationsindsats specielt over for denne befolkningsgruppe. Det er afgørende over for befolkningen at fastholde, at håndkøbslægemidler ikke er håndkøbslægemidler, fordi de er »ufarlige«. De er håndkøbslægemidler, fordi de ved normal anvendelse er relativt ugiftige og oftest indiceret i situationer, der kan overskues uden faglig ekspertise. Dette budskab må siges igen og igen, og det understøttes ved læsning af indlægssedlerne.

Der har været megen debat om de nye udsalgssteders informationspligt og rettigheder. Afgørelsen blev, at de må – og kun må –

oplyse om alle forhold, der står i indlægssedlerne. Dette forekommer rimeligt og vil i øvrigt stramme op på kravet om større harmonisering af indlægssedler for synonyme produkter, noget der til manges overraskelse endnu ikke er gennemført.

Institut for Rationel Farmakoterapi har fået som ny opgave – foreløbig for ét år – at informere befolkningen om lægemidler – både håndkøbs og receptpligtige. Instituttet har påbegyndt dette arbejde med at udsende en folder til læger, apoteker og øvrige forhandlingssteder med simple råd om den mere kliniske »håndtering« af den nye lov med tilhørende bekendtgørelse.

Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi