

Rationel FARMAKOTERAPI

Behandling af hypertension og dyslipidæmi ved type 2-diabetes

Der er ca. 150.000 personer med kendt type 2-diabetes i Danmark. 50-80 % af disse har samtidig tegn på metabolisk syndrom med minimum to af følgende: Hypertension, dyslipidæmi og abdominal fedme. Mortaliteten af kardiovaskulær sygdom er øget 2-4 gange hos patienter med type 2-diabetes og metabolisk syndrom.

Mål for behandlingen

Behandlingsmål for blodtryk og lipider ved samtidig type 2-diabetes er nylig revideret i forhold til tidligere klaringsrapporter og fremgår af nedenstående tabel.

Værdi	Mål
Blodtryk	< 130/80 mmHg
Total kolesterol	< 4,5 mmol/l
LDL kolesterol	< 2,5 mmol/l

Disse mål kan dog være meget svære at opnå hos nogle patienter og må derfor individualiseres i relation til øvrige risikofaktorer.

Hypertension

Livsstilsintervention bør være den primære indsats: Vægttab hos overvægtige, salt- og alkoholrestriktion samt rygeophør. Effekten af non-farmakologisk intervention er moderat: Fald i systolisk blodtryk på 4-6 mmHg og i diastolisk blodtryk på 1-3 mmHg. Vægttab hos overvægtige synes at give et fald i BT på 1 mmHg pr. kg vægttab. Rygeophør er ikke vist at nedsætte BT, formentlig på grund af en mindre vægtstigning. Rygning er dog vist at være en uafhængig risikofaktor for død af iskæmisk hjer-

tesygdom ved type 2-diabetes, be-
hæftet med ca. 1,5 gange øget mor-
talitetsrisiko. Endvidere synes ryg-
ning at øge risikoen for udvikling
af mikroalbuminuri ved type 2-dia-
betes, idet incidensen er fundet ca.
2,5 gange højere hos rygere end
hos ikke-rygere. Effekten af fysisk
aktivitet på blodtrykket ved type 2-
diabetes er ikke undersøgt i større
randomiserede undersøgelser, men
mindre opgørelser har vist uæn-
dret eller lidt lavere blodtryk.

Farmakologisk behandling er
stort set altid nødvendig. Ofte må
2-4 farmaka kombineres for at
opnå tilstrækkelig effekt. Intensiv
blodtrykskontrol synes at være den
vigtigste enkeltfaktor i forebyggel-
sen af udvikling af diabetisk ne-
fropati. Et studie viser, at behand-
ling af syv diabetikere i tre år for-
hindrer et tilfælde af manifest
nefropati, samt at intensiv blod-
tryksbehandling hos patienter med
nefropati kan mindske yderligere
fald i nyrefunktion med 30-50 %.
Det er vist, at blodtryksreduktion
hos type 2-diabetikere forebygger
hjerter-kar-sygdom mindst lige så
effektivt som hos ikke-diabetikere,
således at intensiv behandling af
8-15 diabetikere i ti år forhindrer et
hjerter-kar-tilfælde eller død. Jo
større blodtryksreduktion, jo større
risikoreduktion opnås.

Generelt kan alle typer af anti-
hypertensiva anvendes; effekt på
hårde kardiovaskulære endepunk-
ter er primært vist inden for føl-
gende grupper: ACE-hæmmere,
AT-2-receptorantagonister, beta-
blokkere, calciumantagonister og

April 2005

**Behandling af hypertension og
dyslipidæmi ved type 2-diabetes
side 1**

**Offentliggørelse af Den nationale
Interaktionsdatabase side 3**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

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
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

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

diuretika. Kun i udvalgte tilfælde vil en eventuel negativ effekt på glukosemetabolismen ved fx tiazider overstige de positive effekter af blodtryksreduktion. Kardioselektive betablokkere kan anvendes og udgør kun sjældent et problem i relation til hypoglykæmi ved type 2-diabetes. ACE-hæmmere er vist at reducere risiko for kardiovaskulære hændelser og død ved samtidig kendt hjerte-kar-sygdom. At ACE-hæmmerbehandling synes ledsaget af en lavere risiko for hjerte-kar-sygdom sammenlignet med anden basisbehandling støttes af en meta-analyse, hvor større randomiserede studier er medtaget. Tilsvarende gavnlige effekter over for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet er vist for AT-2-receptorantagonistbehandling hos patienter med venstresidig ventrikulær hypertrofi i forhold til betablokkerbehandling. Således må ACE-hæmmer- eller AT-2-receptorantagonistbehandling anbefales som basisbehandling ved hypertension til alle type 2-diabetespatienter. Det er dog kontroversielt, om man skal anbefale AT-2-receptorantagonist eller ACE-hæmmer som første valg, da de to præparatgrupper ikke er sammenlignet direkte over for hinanden med hensyn til kardiovaskulære endepunkter.

Ligeledes er farmaka med effekt på renin-angiotensinsystemet (ACE-hæmmere og AT-2-receptorantagonister) klart første valg hos patienter med mikroalbuminuri på grund af den nyrebeskyttende effekt. AT-2-receptorantagonisterne er aktuelt de bedst dokumenterede til type 2-diabetikere med mikroalbuminuri og nefropati. Om ACE-hæmmerbehandling har samme nyrebeskyttende effekt ud over effekten af blodtryksnænkningen ved type 2-diabetes, som det er vist ved type 1-diabetes, er mindre klart. Et nyt større randomiseret studie har dog vist en ligeværdig nyrebeskyt-

tende effekt af behandling med ACE-hæmmer og AT-2-receptorantagonist hos type 2-diabetespatienter med tidlig nefropati.

Ved mikroalbuminuri og manifest nefropati bør denne behandling startes også ved blodtryk < 130/80. Hos ældre bør titrering af behandling ske langsomt for at undgå bivirkninger som ortostatisk hypotension. I stabil fase kan med fordel anvendes kombinationspræparater for at øge compliance.

Dyslipidæmi

Non-farmakologisk intervention er det primære, herunder optimering af glukosemetabolismen. Dyslipidæmien er oftest karakteriseret ved højt triglycerid og lavt HDL-cholesterol. Total- og LDL-cholesterol kan være normale, men LDL-partiklerne er mindre og tættere (small dense), som sammen med et forhøjet niveau af apolipoprotein B er særligt atherogene. Patofysiologisk er dyslipidæmien begrundet i insulinresistens og er prædiktiv for kardiovaskulær sygdom. Effekten af non-farmakologisk intervention er moderat: Kostomlægning kan forventes at reducere LDL-cholesterol ca. 0,7 mmol/l, fysisk træning synes at reducere triglycerider og insulinresistens.

Viden vedrørende behandlingseffekt baserer sig næsten udelukkende på subgruppeanalyser fra større undersøgelser med både diabetikere og ikke-diabetikere. De fleste undersøgelser viser, at hos patienter med kendt hjerte-kar-sygdom ses en signifikant risikoreduktion ved behandling svarende til, at 2-12 patienter skal behandles i 10 år for at undgå et hjerte-kar-tilfælde. Nye undersøgelser viser også effekt hos patienter uden hjertekar sygdom, men med mindst én anden risikofaktor. I den første større undersøgelse inkluderede udelukkende patienter med type 2-diabetes uden kendt hjerte-

kar-sygdom fandtes en risikoreduktion ved behandling svarende til, at 10-11 patienter skal behandles i 10 år for at undgå et hjerte-kar-tilfælde. Der blev ikke i sidstnævnte undersøgelse fundet en nedre grænse for effekt hvad angår total- eller LDL-cholesterol.

Statiner er klart de bedst dokumenterede præparater og bør være førstevalgspræparater. Skønt fibrater umiddelbart vil være det logiske valg ved højt triglycerid, er effekten af disse sparsomt undersøgt. Et enkelt større studie har dog vist en sammenlignelig reduktion i kardiovaskulære hændelser som statiner. Ved meget højt triglyceridniveau (5-10 mmol/l eller mere) kan fibrater overvejes primært. Statiner og fibrater kan godt kombineres, hvis behandlingsmål ikke er opfyldt, men bivirkningsfrekvensen synes at blive øget. Et nyere præparat, ezetimibe, hæmmende absorptionen af kolesterol fra tyndtarmen synes også at have en additiv effekt i kombination med statiner. Kombination af ezetimibe og statiner er generelt veltoleret, hvilket også synes at være tilfældet hos type 2-diabetikere. Ezetimibe er dog endnu ikke undersøgt med hensyn til risikoreduktion af kardiovaskulære hændelser.

Polyfarmakologisk intervention (blodtryk, lipider, glukose, trombocythæmning) hos patienter med mikroalbuminuri medfører en halvering i risiko for såvel mikrovasculære komplikationer som død af hjerte-kar-sygdom. Behandling af hypertension, dyslipidæmi, trombocythæmning og eventuelt rygeophør synes at være de mest afgørende faktorer i reduktion af kardiovaskulær mortalitet og morbiditet, medens intensiv glukosesænkende behandling er af stor betydning i reduktion af diabetiske senfølger fra øjne, nyrer og nerver. Blodtryksbehandling er tillige helt afgørende i forebyggelsen af ne-

fropati hos patienter med mikroalbuminuri.

Tilskud

Antihypertensiva er tilskudsberettigede. Lipidsænkende lægemidler fraset ezetimibe har klausuleret tilskud til diabetespatienter, hvis totalcholesterol er større end 3,5 mmol/l. Skema til ansøgning om enkelttilskud til ezetimibe ligger på www.dadlnet.dk.

Konklusion

Der er god dokumentation for, at behandling af såvel hypertension som dyslipidæmi medfører en betydelig reduktion i kardiovaskulære hændelser. Patienter med mikroalbuminuri og nefropati skal behandles særligt aggressivt med blodtryksreduktion, hvor midler med virkning på renin-angiotensin-systemet er første valg. Kombination af flere antihypertensiva er

ofte nødvendig. Statiner bør være første valg i behandling af dyslipidæmi i de fleste situationer.

Et så enkelt behandlingsregime som muligt bør dog tilstræbes af hensyn til compliance.

Michael Røder
Klinik for Intern Medicin I
H:S Bispebjerg Hospital

Offentliggørelse af Den nationale Interaktionsdatabase

Den 8. april 2005 offentliggøres Den nationale Interaktionsdatabase på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Interaktionsdatabasen beskriver interaktioner mellem registrerede lægemiddelstoffer og udvalgte naturlægemidler samt vitaminer og mineraler. Målgruppen er primært sundhedsprofessionelle, fx læger og farmaceuter.

Samling af interaktionsoplysninger

Formålet med databasen er at samle eksisterende tilgængelig interaktionslitteratur samt at dokumentere lægemiddelinteraktioner ud fra princippet om vidensbaseret lægemiddelinformation. Målet er at opnå en fælles referenceramme resulterende i den bredest mulige konsensus om håndtering af lægemiddelinteraktioner i det danske sundhedsvæsen. Der har blandt sundhedsprofessionelle længe været et ønske om en fælles national interaktionsdatabase, som på et højt fagligt niveau samler og vurderer den eksisterende viden på området og koordinerer informationerne således, at der er enighed om beskrivelser, konklusioner og rekommandationer for de beskrevne interaktioner.

Baggrunden

Opbygningen af Interaktionsdatabasen blev i 2001 påbegyndt af Danmarks Apotekerforening, Den Almindelige Danske Lægeforening, Dansk Lægemiddelinformation A/S samt Lægemiddelstyrelsen. Databasen var en realitet ved årsskiftet 2003/2004, hvor Lægemiddelstyrelsen overtog drift og vedligehold af databasen. Indholdet i databasen er udarbejdet af to farmaceuter og en læge. Et fagligt videnskabeligt udvalg bestående af kliniske farmakologer repræsenterende de 4 interessenter har haft det overordnede faglige ansvar for databasens konklusioner og rekommandationer.

Indholdet

Indholdet består af beskrivelser af ca. 2.800 lægemiddelstof-lægemiddelstof-interaktioner. Konklusionerne i databasen er baseret på lit-

teraturgennemgang, efterfulgt af en diskussion og en rekommandation til håndtering af hver enkelt lægemiddelstofinteraktion. Litteraturgennemgangen er baseret på søgning i PubMed og Embase efter fastlagte søgekriterier. Den tilgængelige del af databasen præsenterer sig i to niveauer: Niveau III, som indeholder korte og præcise oplysninger vedrørende en specifik lægemiddelstof-lægemiddelstof-interaktion, og niveau II, som indeholder en kort litteraturgennemgang (Box 1).

I de tilfælde hvor lægemiddelkombinationen er inkluderet i databasen, men hvor man ved litteratursøgning ikke har kunnet finde referencer, er dette angivet.

Hvis der ved litteratursøgningen er fundet oplysninger vedr. samtidig indgift af to lægemiddelstoffer, vil der på niveau III præsenteres en kort konklusion, vurdering af doku-

Tabel 1.

Rekommandationen vil bestå af et af følgende udsagn:

- Kombinationen bør undgås ●
- Kombinationen bør undgås se klasseeffekt ●
- Kombinationen kan anvendes med dosisjustering ●
- Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt ●
- Kombinationen kan anvendes under visse forholdsregler ●
- Kombinationen kan anvendes ●

menteringsgraden og den kliniske betydning af interaktionen samt en rekommandation med henblik på håndtering af interaktionen. Rekommandationerne vil være markeret med rød, gul og grøn som anført (Tabel 1). Niveau III indeholder således de oplysninger som finder anvendelse i hverdagen.

Hvis yderligere oplysninger ønskes, kan man på Niveau II finde en samlet diskussion af de ved literatursøgningen fundne originale arbejder med direkte links til disse abstracts. Diskussionen omfatter alle analoge præparater, som hører til samme grupper som de specifikke lægemiddelstoffer omtalt på niveau III. Klasseeffekten giver en sammenfatning af evt. interaktioner vedrørende analoge præparater ud fra den fundne kliniske evidens samt mere teoretiske overvejelser om potentielle interaktioner på baggrund af fx fælles metaboliseringsveje via CYP-systemet. Oplysningerne i klasseeffekten kan give støtte til valg af alternativt lægemiddel.

Diskussionen efterfølges af en litteraturliste bestående af originalarbejder og reviews.

Sammenfatning

Med Interaktionsdatabasen har sundhedsprofessionelle fået et nyt værktøj til anvendelse i hverdagen og dermed endnu et redskab til kvalitetssikring af patientbehandlingen baseret på:

- Evidensbaseret lægemiddelinformation
- Rekommandationer
- Gennemsigthed

Den foreliggende dokumentation i databasen er så fyldestgørende som mulig, men kan ikke være fuldstændig. Interaktionsdataba-

sen vil løbende, i samråd med det faglige videnskabelige udvalg, blive opdateret med nytilkommen viden fra litteraturen og evt. brugerne.

Det fagligt videnskabelige udvalg har følgende sammensætning:

- Overlæge, ph.d. Hanne Rolighed Christensen
- Institutchef, dr.med. Jens Peter Kampmann
- Professor, overlæge, dr.med. Kim Brøsen
- Læge, dr.med. Mogens Brandt Kristensen

Interaktionsdatabasen forventes integreret i medicinprofilen, i lægers og apotekers EDB-systemer og hospitalernes elektroniske patientmoduler. Interaktionsdatabasen vil ligeledes være velegnet til integration i elektroniske medicinordinationssystemer med beslutningsstøtte med henblik på at nedsætte frekvensen af utilsigtede hændelser i medicineringsprocessen.

Lise Aagaard
Lægemiddelstyrelsen

Box 1. Søgning warfarin – carbamazepin.

Niveau III

Dokumentationsgrad: Dokumenteret.

Kliniske betydning: Udtalt.

Rekommandation: Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.

Konklusion: Der er observeret nedsat virkning af warfarin ved samtidig brug af carbamazepin. Mekanisme: Induktion af warfarins omsætning i CYP3A4 i leveren.

Rekommandationstekst: Hyppig kontrol af warfarins antikoagulerende virkning (INR) ved indledning og ophør af kombinationsbehandlingen.

Litteraturgennemgang (niveau II)

Ved undersøgelse af en mulig interaktion mellem warfarin og carbamazepin, er der i litteraturen lokaliseret en prospektiv undersøgelse [Hansen JM, Siersboek-Nielsen K et al, 1971](#) omhandlende 3 patienter i kombinationsbehandling med warfarin og carbamazepin.

Derudover er der lokaliseret 3 kasuistikker [Ross JR og Beeley L1980](#); [Kendall AG og Boivin M1981](#); [Denbow CE og Fraser HS1990](#) omhandlende en mulig interaktion mellem warfarin og carbamazepin hos patienter i kombinationsbehandling med warfarin og carbamazepin.

Dette bekræftes af [Hansen JM, Siersboek-Nielsen K et al, 1971](#), hvor der hos 2 personer i kombinationsbehandling med warfarin og carbamazepin ses et kraftigt, signifikant fald i warfarins halveringstid fra henholdsvis 92 til 38 timer og fra 75 til 30 timer hos to af forsøgspersonerne. Hos den tredje forsøgsperson ses også et fald i halveringstiden, men et mere beskedent fald fra 52 til 48 timer, der ikke er statistisk signifikant.

Derudover ses også fald i plasma-warfarin-koncentrationen under kombinationsbehandling med warfarin og carbamazepin på ca. 46 % hos 2 af forsøgspersonerne.

Observationerne i [Hansen JM, Siersboek-Nielsen K et al, 1971](#) understøttes af de i litteraturen lokaliserede kasuistikker [Ross JR og Beeley L1980](#); [Kendall AG og Boivin M1981](#); [Denbow CE og Fraser HS1990](#), hvor patienter i behandling med carbamazepin og warfarin oplever en kraftig stigning i PT efter ophør med carbamazepin, og det er nødvendigt med en kraftig reduktion af patienternes warfarindosis.

Mekanisme: Induktion af warfarins omsætning i CYP3A4 i leveren.

Klasseeffekt

Carbamazepin nedsætter effekten af warfarin og phenprocoumon pga. enzyminduktion hos patienter.