

# Rationel Farmakoterapi

Specialeuddannelsen, Almen Medicin



Lars Bjerrum  
Praktiserende læge, Klinisk Farmakolog  
Professor, ph.d.  
Afdeling for Almen Medicin, Københavns Universitet

## Hvad er Rationel Farmakoterapi?



## 'Rationel Farmakoterapi'

### Definition:

Effekt

Bivirkninger x pris

## 'Rationel Farmakoterapi'

### Definition (medicin industri):

Effekt x pris

Bivirkninger

## Kilder til information om rationel farmakoterapi?

- Effekt
- Bivirkninger
- Pris



**min.medicin.dk**

min.medicin.dk  
min.medicin.dk er information til dig, der er patient, pårørende eller bare interesseret i at vide mere om medicin, sygdomme og undersøgelsesmetoder.

**pro.medicin.dk**

pro.medicin.dk  
pro.medicin.dk er information til dig, der er læge, farmaceut, lægesekretær, sygeplejerske, farmakonom, tandlæge eller har en anden sundhedsfaglig uddannelse.

**Pro min. medicin.dk**

DLI © Dansk Lægemiddel Information A/S Lersøpark Allé 101, 2100 København Ø Tlf: +45 3927 4408 Fax: +45 3927 2278 Email: kontakt@medicin.dk



<b>Region Hovedstaden</b>	
<b>Antibiotikavejledning i almen praksis</b>	
<b>Indholdsfortegnelse</b> For at gå til ønskede emne – klik på indikationen/symptomet	
<b>Forsord</b> .....	2
<b>Centralt nervesystemet</b> .....	3
Meningitis.....	3
<b>Luftrøje og ører</b> .....	4
Otitis media.....	4
Akut faryngo-tonsillitis.....	4
Akut sinusitis.....	5
Akut opblussen af KOL.....	5
Pneumoni erhvervet uden for sygehus.....	5
<b>Bjælne</b> .....	6
Paracetamol konjunktivt.....	6
<b>Mave-tarm</b> .....	6
Akut gastroenterit.....	6
Helicobacter pylori.....	6
<b>Urogenitalt system</b> .....	6
Akut ukompliceret cystitis.....	7
Cystitis hos gravide.....	7
Kompliceret cystitis (børn, mænd, patienter med anomalier samt ved recidiv inden for 3 måneder).....	7
Pyelonefrit.....	7
Vaginose og Trichomonas vaginit.....	7
Candida vaginit.....	7
Uretrit/cervicit.....	8
Epididymitis.....	8
Endometrit/Salpingit.....	8

[Forsiden](#)
[Om sundhed.dk](#)
[Overzicht](#)
[Hjælp](#)
[Vejviser](#)
[Johkann](#)
+ Avanceret søgning

**Sundhed nationalt**

- Sygdomme
- Sundhed og forebyggelse
- Behandling
- Lægemedier
- Hvad siger loven?
- Tal og fakta
- Sundhedsvesenst
- Selvbetjening
- Nyheder

**Sundhed regionalt**

- Regioner og sygehus
- Kommuner og sundhed

**Forside / Linkportal**  
**Linkportalen**  
 ICPK-kode:  
 k86 **Søg**  
 Viser 1-3 af 3 resultater  
**ICPK: K86 Ukompliceret hypertension**  
**Kategori: Forløbsbeskrivelser**  
 Region: Region Midtjylland (nationale informationer inkluderet)  
**Forløbsbeskrivelser**

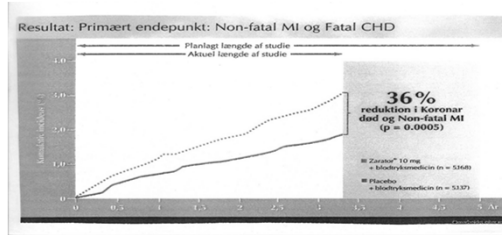
- hypertension (State of the Art) (tidl. Århus Amt) (Region Midtjylland )
- hyperkolesterolem (State of the Art) (tidl. Århus Amt)
- hypertension (Klinisk Info) (tidl. Århus Amt) (Region Midtjylland )

**Log på sundhed.dk**  
**3C Linkportalen**  
[Ny søgning](#)  
**Inklusionskriterier**  
 essentiel hypertension,  
 hypertension IKA,  
 idiopatisk hypertension  
**Eksklusionkriterier**  
 kompliceret  
 hypertension K87, i  
 svangerskab W81  
**Vis andre kategorier**

- Alle kategorier
- Venterider
- Servistingsvejledninger
- Norsk Elektronisk lægemiddelkon

[illegible]

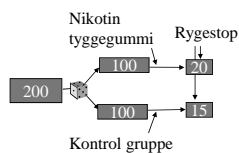
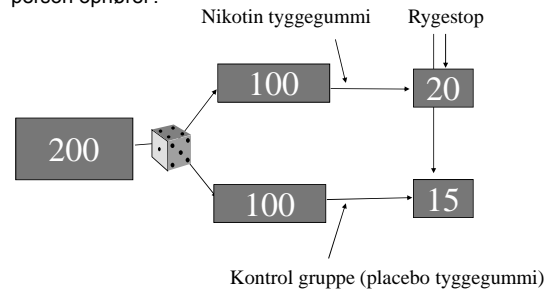
## Hvordan måler man effekt?



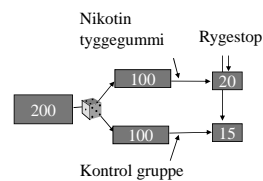
Andre mål for effekt?

Virker nikotin tyggegummi?

Hvor mange skal behandles med tyggegummi for at 1 person ophører?



- Uden behandling holder 15% op med at ryge, hvis man supplerer med nikotin øges tallet til 20%
- Hvis 100 tager nikotin tyggegummi er der 5 flere som holder op med at ryge
- Hvad er Numbers needed to treat (NNT)?



Hvad er NNT?

1. NNT=1
2. NNT=5
3. NNT=10
- ☺ 4. NNT=20
5. NNT=50

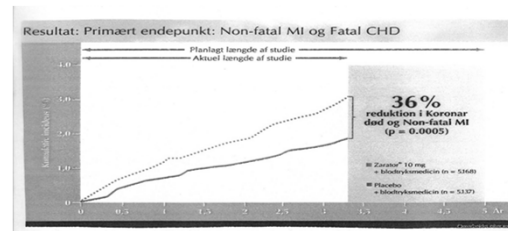


## Forebyggende behandling, NNT=20

1. Betyder at 20% af de behandlede vil have gavn af behandlingen
2. Betyder at den absolutte risiko for sygdom reduceres med 20% hos patienter der får behandlingen
3. Betyder at 80% vil have gavn af behandlingen
- ☺ 4. Betyder at hvis man behandler 20 patienter vil der i gennemsnit være 1 patient som vil undgå en uønsket hændelse
5. Betyder det, at den relative risiko er 5%



## Hvad er NNT i dette studie?



## Hvad er NNT?

1. NNT=1
2. NNT=10
3. NNT=50
- ☺ 4. NNT=100
5. NNT=200



## Hvad betyder NNT=100

1. De fleste patienter har ingen nytte af lægemidlet da kun 1 ud af 100 undgår tidlig død
2. De fleste patienter får nytte af lægemidlet i nogen grad, men kun 1 ud af 100 undgår tidlig død



## Hvordan opfatter du NNT?

De fleste patienter har ingen nytte af lægemidlet da kun 1 ud af 100 undgår tidlig død 56%

De fleste patienter får nytte af lægemidlet i nogen grad, men kun 1 ud af 100 undgår tidlig død 44%

Svarrate 74%, N=375 n=276

## Lancet 1999: Effekt af ACE hæmmer behandling (trandolapril) på forventet levetid efter overstået AMI

Articles

Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction

Christian Toft-Pedersen, Lars Køber, for the TRACE Study Group

### Summary

**Background** The survival benefit from the use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients with acute myocardial infarction is usually presented in terms of risk ratios and lives saved per 1000 people treated. A more relevant way to present the extent of benefit would be in terms of an increase in life expectancy, but this approach has not previously been possible because of limited data on long-term outcome. We aimed to calculate the effect of trandolapril on life expectancy with follow-up data from the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study.

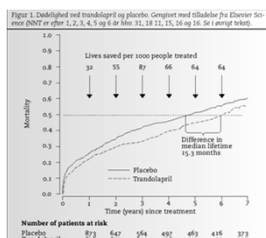
### Introduction

Three large studies<sup>1-3</sup> showed a benefit of long-term use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients who after an acute myocardial infarction have left-ventricular systolic dysfunction or clinical signs of congestive heart failure. This benefit is usually described in terms of hazard reduction, but many patients and physicians find this concept difficult to understand. Another commonly used way to describe benefit is in terms of lives saved per 1000 people treated. Although this approach is superficially simpler, it has the severe limitation of being restricted to a particular time point dictated by the length of the trial. An estimate of how

NNT: "Man skal behandle 16 personer i 5 år for at undgå et dødsfald"

## Vertikale risiko-mål efter 5år

- Den relative risikoreduktion  
RRR:  $(51\% - 45\%) / 51\% = 12\%$
- Den absolutte risikoreduktion  
ARR:  $51\% - 45\% = 6\% = 0,06$
- Number needed to treat  
NNT:  $1 / \text{ARR} = 1 / 0,06 \approx 16$
- Relativ risiko  
RR:  $0,45 / 0,51 = 0,88$



## NNT

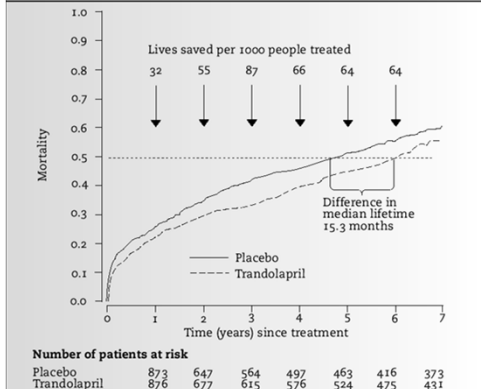
- NNT er et mål for en behandlingseffekt efter et bestemt tidsrum
  - I aktuelle undersøgelser anvendte man 5 år
  - Men man vil jo også gerne vide noget om effekten af behandlingen hos patienter der er i behandling i kortere eller længere tid end 5 år
  - Hvordan finder man ud af hvad NNT er ved andre varigheder af behandling?

Hvad er NNT hvis behandlingen kun varer den halve tid (2½ år)

1. NNT=8
2. NNT=16
3. NNT=32

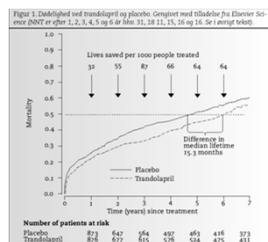


Figur 1. Dødelighed ved trandolapril og placebo. Gengivet med tilladelse fra Elsevier Science (NNT er efter 1, 2, 3, 4, 5 og 6 år hhv. 31, 18, 11, 15, 16 og 16. Se i øvrigt tekst).



## NNT og behandlingsvarighed

- 1 år: ARR 3,2%  
– NNT 31
- 2 år: ARR 5,5%  
– NNT 18
- 3 år: ARR 8,7%  
– NNT 11
- 4 år: ARR 6,6%  
– NNT 15
- 5 år: ARR 6,4%  
– NNT 16
- 6 år: ARR 6,4%  
– NNT 16



## NNT

- I gennemsnit skal 16 patienter behandles i 5 år for at observere ét færre dødsfald efter 5 år.  
– NNT udtrykker et gennemsnit!

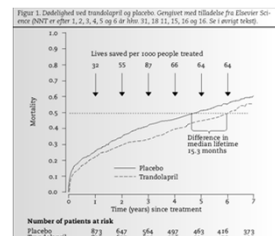
## Hvad betyder NNT=16

1. De fleste patienter har ingen nytte af lægemidlet da kun 1 ud af 16 undgår tidlig død
2. De fleste patienter får nytte af lægemidlet i nogen grad, men kun 1 ud af 16 undgår tidlig død



## Horizontale risiko mål (effekt mål)

- Median levetidsforlængelse
- Median udskydelse af uønsket hændelse



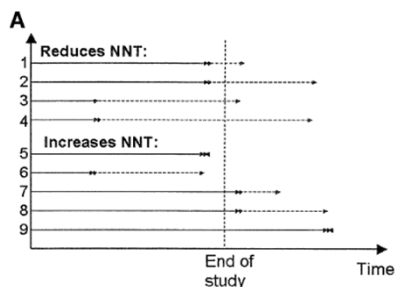
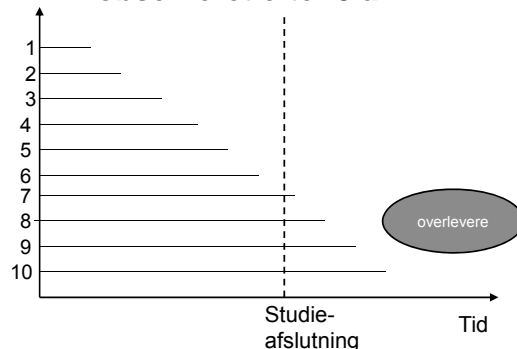
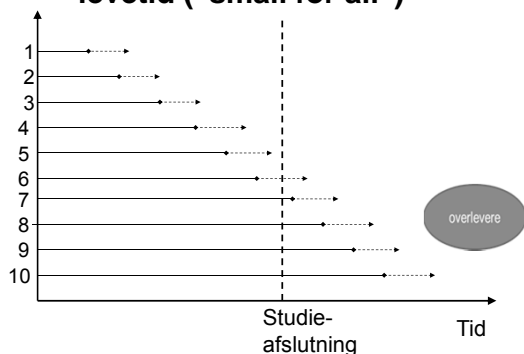


Fig. 1. (a,b) Each line depicts a pair of two identical patients—one in the control, and one in the intervention group of a clinical trial. The diamond depicts the point of death for the control patient and the arrow for the intervention patient. The dotted line depicts the gain in longevity from the intervention. NNT does not capture the size of the life extension in the individual patient. Even if all patients have a life extension, the NNT may be large (b).

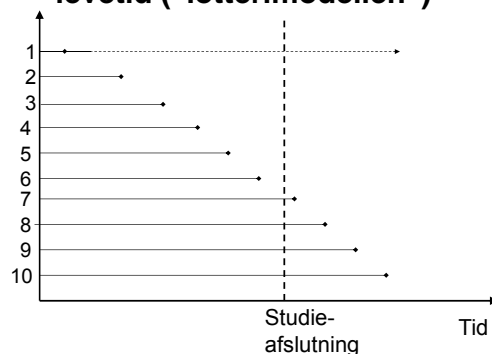
### Levetid for 10 personer observeret efter 5 år



### Effekt af intervention på levetid ("small for all")



### Effekt af intervention på levetid ("lotterimodellen")



## NNH: Rygning og hjertesygdom

- I en epidemiologisk undersøgelse undersøgtes risikoen for hjertesygdom over en 10-årig periode.
- Undersøgelsen sammenlignede risikoen for en gruppe 50-årige raske mænd, der røg og en gruppe der ikke røg
- I ryger-gruppen fik 9 ud af 100 hjertesygdom (9%)
- I ikke-rygergruppen fik 6 ud af 100 hjertesygdom (6%)
- Hvordan tolker du sammenhængen mellem rygning og hjertesygdom?
  - Hvad er number needed to harm (NNH) for rygning?

## Risikomål

- Forestil dig en sygdom der rammer flere end 20% af alle 40+-årige.
- Sygdommen medfører ikke i sig selv symptomer, men den disponerer til tidlig død
- Overdødeligheden af sygdommen er på 20 per 1000 over en 5 års periode

### Risikoreduktion Lægemiddel A

- Der findes et velundersøgt godkendt lægemiddel på markedet, der kan forebygge tidlig død.
- Det antages, at behandling med dette præparat er livslang, men uden kendte betydende bivirkninger
- Præparatet reducerer risikoen for død som følge af sygdommen med 50% efter 5 år

### Risikoreduktion Lægemiddel B

- Der findes et andet velundersøgt godkendt lægemiddel, B, på markedet, der kan forebygge tidlig død.
- Det antages, at behandling med dette præparat er livslang, men uden kendte betydende bivirkninger
- Præparatet skal bruges af 100 personer i 5 år for at undgå ét dødsfald som følge af sygdommen

### Risikoreduktion Lægemiddel C

- Der findes et tredje velundersøgt godkendt lægemiddel, C, på markedet, der kan forebygge tidlig død.
- Det antages, at behandling med dette præparat er livslang, men uden kendte betydende bivirkninger
- Behandling af 1.000 personer i 5 år medfører, at 990 undgår tidlig død som følge af sygdommen i stedet for 980, hvis behandling undlades

### Hvilket præparat foretrækker du?

1. Præparatet A: reducerer risikoen for død som følge af sygdommen med 50% efter 5 år
2. Præparatet B: skal bruges af 100 personer i 5 år for at undgå ét dødsfald som følge af sygdommen
3. Præparat C: Behandling af 1.000 personer i 5 år medfører, at 990 undgår tidlig død som følge af sygdommen i stedet for 980, hvis behandling undlades



### Risikoreduktion

- Relativ Risiko Reduktion
  - Præparatet A reducerer risikoen for død som følge af sygdommen med 50% efter 5 år
- Number Needed to Treat
  - Præparatet B skal bruges af 100 personer i 5 år for at undgå ét dødsfald som følge af sygdommen
- Absolut Risiko Reduktion
  - Behandling af 1.000 personer i 5 år med præparat C medfører, at 990 undgår tidlig død som følge af sygdommen i stedet for 980, hvis behandling undlades
  - ARR:  $20/1000 - 10/1000 = 10/1000$  eller 1%

### Bivirkninger

## Hvad er en bivirkning?

- Bivirkninger defineres som skadelige og utilsigtede reaktioner af et lægemiddel, der indtræder ved normalt anvendte doser og/eller som følge af medicineringsfejl, forkert brug, misbrug og off-label brug

## Bivirkninger

- Årsag til 5-8% af alle indlæggelser på medicinske afdelinger.
- Ca. 2% af henvendelser til praktiserende læger skyldes bivirkninger til medicin

•Hallas J. Drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine. Dan Med Bull. 1996; 43(2): 141-55

•Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33(1): 61-8

## Klassifikation

- Type A-bivirkninger
  - Skyldes farmakologiske reaktioner på lægemidlet
  - Følger samme farmakodynamiske principper som de tilstræbte virkninger
    - Sløvhed og konc besvær af BZ
    - Hypokaliæmi af diuretika
- Type B-bivirkninger
  - Har ikke relation til lægemidlets farmakologiske egenskaber, men skyldes andre reaktioner
  - Uforudsigelige, optræder kun hos få disponerede
    - Allergiske manifestationer

## Hvordan opdages en bivirkning

- Type A bivirkninger opdages typisk i forsøgene før markedsføring (fase I, II, III)
- Type B bivirkninger opdages typisk først efter markedsføring
  - Omkring 3% af alle nye markedsførte lægemidler bliver efterfølgende afregistreret på grund af alvorlige type B-bivirkninger, som ikke var erkendte ved markedsføringen
  - Ex: Lipobay, Letigen, Vioxx (cox-2 hæmmer)

## Bekymrede Berta

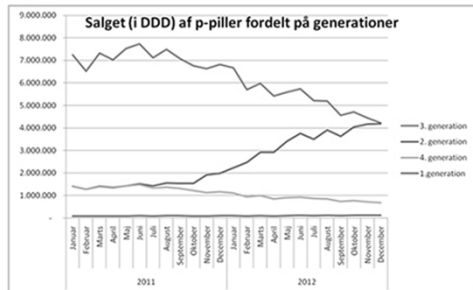
- Berta, 22 år og jura-studerende har taget p-piller i 4 år, p.t. Mercilon
- Nu har hun læst i "Hjertenyt" at risikoen for blodpropper fordobles når man tager p-piller
- Berta har også hørt at man kan få brystkræft af p-piller
- Berta tør ikke fortsætte med Mercilon
- Hun vil gerne holde op, evt holde en pause
- Rådgivning?



### P-piller fordobler risiko for blodprop

- Danske kvinder i alderen 15-44 år i perioden 1985-1989:
  - 497 fik **blodprop i hjernen**. (Øjvind Lidegaard)
- Risikoen er halveret inden for de sidste 10 år.
- Risiko for 20-årige:  $2/10.000 = 0,02 \%$
- Med p-piller øges risiko:  $4/10.000 = 0,04 \%$
- **Relativ risikoøgning: 100 %**
- **Absolut risikoøgning: 0,02 %**
- (Risiko for 40-årige:  $4/10.000$ )

## P piller: 1. 2. eller 3. generation?



## Fortolkning af risikoestimer

Forskellig baseline-risiko men samme RR

- Risiko for blodpropper er dobbelt så stor hos p-pille brugere som hos ikke-brugere:
  - 0.004% / 0.002%
- Risiko for mavesår er dobbelt så stor hos rygere som hos ikke-rygere
  - 2% / 1%

## Inden markedsføring

- Lægemidlet undersøgt grundigt
  - Dyreforsøg
  - Raske personer
  - Patienter
- Patienterne er selekterede
  - Alder (ikke børn og gamle)
  - Køn (ikke kvinder)
  - Ingen andre sygdomme
  - Ingen co-medicinering



## Efter markedsføring

- Lægemidlet bruges af "alle slags" patienter
  - Gamle
  - Syge
  - Børn
  - Gravide
  - Polyfarmaci
  - etc



## Tilbagevækst af Lipobay

- August 1997
  - Markedsføringstilladelse
- Juni 2001
  - Risiko for rabdomyolyse ved samtidig anvendelse af Lipobay (cerivastatin) og Lopid (gemfibrozil)
- August 2001
  - Tilbagekaldelse af Lipobay
  - Ca 3000 patienter i Danmark skal omstilles til anden behandling



## Hvad er polyfarmaci?

- "The cure becomes the disease" (Colley, 1993)



*"One might consider in an uncontrolled experiment each time a new drug is prescribed for an older person with polypharmacy. A scientist working in the laboratory would never add ten different chemicals at random to a test tube without first preparing for possible explosive consequences"*

(Stewart, Annu. Rev. Health 1992)

## Betydning af Polyfarmaci

"..., the most consistent risk factor for adverse drug reactions is the number of drugs taken by a patient"



Montamat, Clinics in Geriatric Medicine 1992

## Indberetning af bivirkninger

- DK: ca 4000 indeberetninger/år
- Kun en mindre del af bivirkninger indberettes – størstedelen fra læger

## Indberetning af bivirkninger

- Bivirkningen registreres i Lægemiddelstyrelsens database over bivirkninger.
- Der sendes oplysninger om bivirkningen til den virksomhed, der har ansvaret for lægemidlet.
- Der sendes oplysninger om bivirkningen til EU's bivirkningsdatabase (**European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance**, EudraVigilance i EMA) for alle lægemidler, der er godkendt i EU-regi.
- Der sendes oplysninger om bivirkningen til verdenssundhedsorganisationen WHO (i Uppsala).
- Kausalitetssammenhængen vurderes.

## Bivirkninger Hvad skal anmeldes?

1. Alle bivirkninger
2. Bivirkninger der fører til hospitalsindlæggelse
3. Bivirkninger pga. allergi



## Indberetningspligt Hvad skal indberettes?

- Formodede alvorlige bivirkninger
- Alle uventede bivirkninger
- Alle bivirkninger der opstår de første 2 år efter markedsførings tilladelse (skærpet indberetningspligt)
- Alle bivirkninger under kliniske afprøvninger
  - Velkendte, ikke alvorlige bivirkninger til et kendt præparat skal ikke anmeldes

## Alvorlige og uventede bivirkninger

### Alvorlig bivirkning

- Dødelig eller Livstruende
- Kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse.
- Resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed.
- Er en medfødt anomali eller fødselsskade.

### Uventet bivirkning

- Bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumeeet.

## Anmeld bivirkning?

En 67-årig kvinde i behandling med Taxotere® for recidiv af brystkræft med multiple metastaser, har behandlingsrelateret neutropeni. Hun pådrager sig en E.coli sepsis og dør trods intensiv behandling.

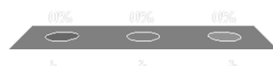
1. Ja
2. Nej
3. Ved ikke



## Anmeld bivirkning?

En 52-årig mand med tidligere AMI og forhøjet kolesterol behandles med Simvastatin® og udvikler tinnitus efter 5 dages behandling.

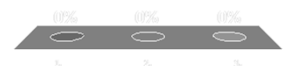
1. Ja
2. Nej
3. Ved ikke



## Anmeld bivirkning?

En 12-årig pige vaccineres med Pandemrix for influenzazimmunisering og udvikler efterfølgende udslæt på kroppen

1. Ja
2. Nej
3. Ved ikke



## Anmeld bivirkning?

En 45-årig kvinde med hypertension udvikler alopeci 2 måneder efter opstart med Verapamil® (Calciumantagonist), hvilket hun er meget generet af.

1. Ja
2. Nej
3. Ved ikke



## Anmeld bivirkning?

64-årig mand med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i behandling med Daxas 500 mikrogram 1 gang dagligt udvikler tremor og svimmelhed

1. Ja
2. Nej
3. Ved ikke



## Kilder til information om rationel farmakoterapi?

- Effekt
- Bivirkninger
- Pris

## Valg af lægemiddel

- Synonyme midler
- Kopi midler
- Generisk ordination
- Analoge midler
- ATC
  - Anatomisk terapeutisk klassifikations kode

## ATC systemet

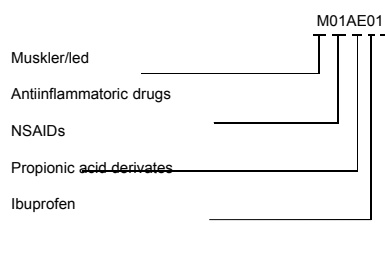
(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)

- Standardiseret metode til klassificering af lægemidler
- Velegnet til sammenligning af forbrugsdata
- Internationalt anerkendt system
- Enhver farmaceutisk specialitet har sin egen ATC kode (dog undtagelser ved flere indikationer for samme stof, ex kønshormoner)

## N05BA01

- 1. Niveau: N CNS, anatomisk hovedgruppe
- 2. Niveau: 05 Psykofarmaka, terapeutisk hovedgruppe
- 3. Niveau: B Neurosemiddel, terapeutisk undergruppe
- 4. Niveau: A Benzodiazepin derivat, kemisk undergruppe
- 5. Niveau: 01 Diazepam, stofgruppe, kemisk substans

## ATC-kode (Anatomic-therapeutic-chemical)



## DDD (Defineret døgndosis)

- Antaget gennemsnitsdosis pr døgn for en voksen person som får lægemidlet på dets hovedindikation
- Teknisk måleenhed
- DDD/1000 indbyggere per døgn svarer til prævalensen af behandlede, hvis forbruget er jævnt fordelt