

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

kan på den baggrund bevidst eller ubevidst støtte den syge i at tilpasse sig en tilværelse som kronisk patient.

Recovery-bevægelsens betydning

Man kan betragte *recovery*-bevægelsen som et sundt og nødvendigt modtræk til lægernes tilbøjelighed til at kronificere psykiatriske patienter. Omvendt kan *recovery*-bevægelsen skabe et krav til den syge person om at komme sig, og dermed kan de personer, der ikke kommer sig, blive genstand for stigmatisering.

Konklusion

Recovery-begrebet er en ny og vigtig vinkel i behandlingen af patienter med psykiatrisk sygdom. Det er vigtigt, at vi i takt med medinddragelse af *recovery* i behandlingen bibeholder alle de erfaringer, vi har opnået inden for den psykiatriske rehabilitering. Forskellen mellem de to begreber består primært i, at ved *recovery* betragtes processen fra individets synsvinkel, og ved rehabilitering betragtes processen fra de professionelle synsvinkel. *Recovery* og rehabilitering er således to sider af samme sag.

Korrespondance: Lene Falgaard Epløv, Kùchlersgade 15, DK-1774 København V.
E-mail: Falgaard@dadlnet.dk

Antaget: 15. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Jensen P. Recovery. Rapport over Videnscenter for Socialpsykiatris recovery-projekt. København: Videnscenter for Socialpsykiatri, 2002.
2. Turner-Crowsos J, Wallcraft J. The recovery vision for mental health services and research: a British perspective. *Psychiatr Rehabil J* 2002;25: 245-54.
3. Folketingets forespørgsel F 39 d. 23. maj, vedtagelse V 124 d. 29. maj 2001.
4. Rapport fra Udvalget vedr. bedre samspil mellem tilbuddene i psykiatrien og socialpsykiatrien. København: Socialministeriet og Sundhedsministeriet, 2001.
5. Topor A, Svensson J, Bjerke C et al. Vendepunkter. Et nærstudie af vendepunkter for mennesker der er kommet sig efter alvorlig psykisk lidelse. København: Videnscenter for Socialpsykiatri, 2002.
6. Topor A. At komme sig. Et litteraturstudie om at komme sig efter alvorlig psykisk lidelse. København: Videnscenter for Socialpsykiatri, 2002.
7. Concise Oxford Dictionary in CompLex for Windows™. Oxford: Oxford University Press, 1993.
8. Bertelsen A, Jørgensen OS. Psykiatrisk ordbog. København: Hans Reitzels Forlag A/S, 2000.
9. Invitation til konference. Rehabilitering i Danmark – hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. Århus, Odense: Syddansk Universitet, Marselisborgsceneteret, 2004.
10. Politikens Nu Dansk Ordbog. 17. udgave. København: København: Politikens Forlag A/S, 1999.
11. Jensen UJ. Sygdomsbegreber i praksis. Det kliniske arbejdes filosofi og videnskabsteori. København: Munksgaard, 1983.
12. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a challenge from the 21st century. *Int Rev Psychiatry* 2002;14:245-55.
13. Cohen P, Cohen J. The clinician's illusion. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1178-82.

Colesevelam hydroklorid

En produktbeskrivelse

1. reservelæge Bent Raungaard & overlæge Mogens Lytken Larsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-Kardiologisk Afdeling

Resumé

Colesevelam er en ny, uabsorberbar anionbytter, der kan bruges ved behandling af hyperkolesterolemie. Præparatet, der kan gives som monoterapi eller i kombination med et statin, sænker total- og *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol med 10-20% og er potentielt mere effektivt og har færre bivirkninger end traditionelle anionbyttere. Denne artikel gennemgår de kemiske, farmakologiske og kliniske aspekter for colesevelam.

Anionbyttere var de første præparater, der blev udviklet med henblik på at sænke *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol i plasma. De traditionelle anionbyttere (colestyramin og colestipol) er sikre og relativt effektive, men har lav kompliance og tolerabilitet på grund af besværlig administration (pulverform) og ubehagelige (særligt gastrointestinale) bivirkninger. Colesevelam hydroklorid (herefter betegnet colesevelam) er en ny, uabsorberbar anionbytter. I 2000 blev colesevelam godkendt af den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) til behandling af patienter med primær hyperkolesterolemie enten som monoterapi eller i kombination med en HMG-CoA-reduktasehæmmer (statin). I november 2003 blev colesevelam godkendt af The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA) til lignende brug. Der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

foreligger endnu ingen direkte sammenlignende undersøgelser af colesevelam og de traditionelle anionbyttere, men en del data tyder på, at colesevelam med fordel kan anvendes, når der er indikation for anionbytterbehandling. Denne artikel gennemgår de kemiske, farmakologiske og kliniske aspekter for colesevelam.

Kemi

Colesevelam er en kompleks, hydrofil polymergel, der indeholder både kationiske og hydrofobiske bindingssteder, hvilket gør den velegnet til at binde anioniske galdesyre. Den komplekse struktur hæmmer interaktion med den gastrointestinale mucosa og eliminerer derved absorption.

Farmakologi

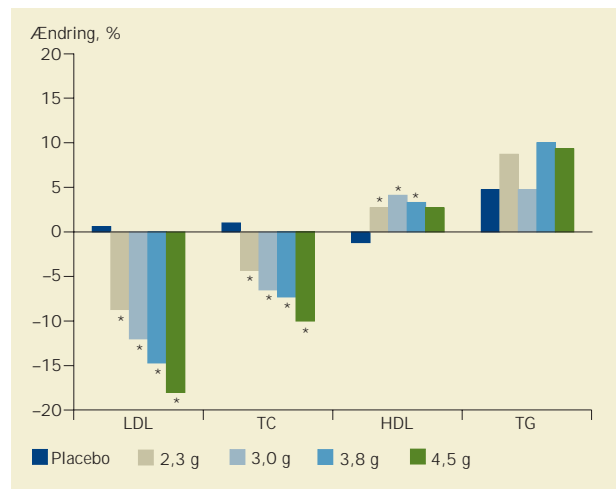
Galdesyre produceres i leveren ud fra kolesterol via en kompliceret enzymatisk proces og secerneret til tarmen via galdevejene. Denne produktion udgør normalt omkring halvdelen af den daglige kolesterolomsætning og har således stor betydning for kroppens kolesteroldepoter. Efter secernering bindes galdesyrene til kostens fedt og faciliterer nedbrydning og absorption af denne. De dannede komplekser transporteres via den portale cirkulation til leveren, hvor fedtdelen nedbrydes, og galdesyrene recirkuleres. Dette enterohepatiske kredsløb genindvinder størstedelen af galdesyrene, så kun en meget lille del tabes i fæces. Colesevelam danner uabsorbable komplekser med galdesyre i tarmen. Derved brydes den enterohepatiske cirkulation, og det intestinale tab af galdesyre øges betydeligt. Dette påvirker hele lipidmetabolismen i leveren, som tvinges til at øge produktionen af galdesyre. Derved ændres blodets indhold af lipider.

Farmakokinetik

Colesevelam absorberes ikke og nedbrydes ikke af fordøjelsesenzymer i tarmen. Farmakokinetikken for denne substans er derfor begrænset. Præparatet udskilles i fæces uafhængigt af doseringsmønstret.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhed for colesevelam er undersøgt i flere dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser, hvor præparatet er blevet givet som monoterapi eller som supplement til statinbehandling til patienter med primær hyperkolesterolemia (LDL-kolesterol mellem 3,5 mmol/l og 6,0 mmol/l) efter en indledende diætperiode. Resultaterne fra en undersøgelse af colesevelam givet til 494 patienter som monoterapi [1] er vist i **Figur 1**. I en anden undersøgelse [2] med 251 patienter reducerede seks ugers kombinationsbehandling med colesevelam 2,3 g plus simvastatin 20 mg eller colesevelam 3,8 g plus simvastatin 10 mg LDL-kolesterol med 42% sammenlignet med 34% på simvastatin 20 mg givet som monoterapi og 16% på colesevelam 3,8 g givet som monoterapi. Simvastatin alene eller i kombination med colesevelam sænkede plasmatrigly-



Figur 1. Gennemsnitlige ændringer i *low density lipoprotein*-kolesterol (LDL), totalcholesterol (TC), *high density lipoprotein*-kolesterol (HDL) og triglycerid (TG) udtrykt i procent af udgangsværdien efter 24 ugers behandling med enten placebo eller en af fire doser colesevelam. Bemærk den dosisafhængige effekt på LDL og TC. Stjerne markerer en signifikant ændring i forhold til placebo ($p < 0,05$). Udarbejdet på baggrund af [1].

cerid signifikant, mens colesevelam i monoterapi øgede triglycerid med 11%. Tilsvarende resultater fandtes i en undersøgelse med 94 personer [3], hvor behandling med colesevelam 3,8 g plus atorvastatin 10 mg reducerede LDL-kolesterol med 53%, hvilket svarede til effekten af atorvastatin 80 mg givet som monoterapi. *High density lipoprotein* (HDL)-kolesterol blev øget signifikant hos alle deltagerne, men mest i gruppen, der fik colesevelam plus atorvastatin (11%). Plasmatriglycerid blev øget med 10% ved monoterapi med colesevelam, men fandtes reduceret hos alle andre, der fik aktiv behandling, dog kun signifikant ved behandling med atorvastatin i monoterapi. I undersøgelser er det påvist, at den maksimale terapeutiske effekt af colesevelam opnås efter ca. to ugers behandling, og at den er stabil. Colesevelam er endnu ikke blevet sammenlignet med andre anionbyttere i kontrollerede undersøgelser in vivo.

Bivirkninger og sikkerhed

Da colesevelam ikke absorberes, er de beskrevne bivirkninger primært gastrointestinale: flatulens, obstipation, dyspepsi, kvalme, diarré, anoreksi og dysfagi (nævnt efter faldende hyp-pighed). Kun diarré er fundet signifikant hyppigere forekommende hos patienter behandlet med colesevelam i monoterapi i doser op til 4,5 g daglig end hos patienter behandlet med placebo [1, 4]. Ingen systemiske bivirkninger eller utilsigtede biokemiske ændringer er rapporteret signifikant forskellige fra placebo. Ved reproduktionsundersøgelser med doser på op til 50 gange den maksimale anbefalede dosis for mennesker er der ikke blevet påvist fosterskade. Der er dog endnu få data vedrørende brug af colesevelam hos gravide kvinder, til at præparatet kan anbefales til gravide, medmindre der er et klart behov for kolesterolsænkende behandling.

Interaktioner

Interaktioner mellem anionbyttere og andre farmaka forekommer ikke i plasma, da førstnævnte ikke absorberes. Interaktioner sker derfor typisk i tarmen, hvor anionbyttere hæmmer absorptionen af andre farmaka og fedtopløslige vitaminer gennem uspecifik binding. Der er tidligere påvist interaktion mellem traditionelle anionbyttere og farmaka med smalt terapeutisk indeks som for eksempel digoxin og warferin. Der findes imidlertid kun få undersøgelser af interaktioner mellem colesevelam og andre farmaka. I en overkrydsningsundersøgelse [5] kunne der ikke påvises ændret farmakokinetik eller biotilgængelighed for fire hyppigt anvendte præparater (digoxin, warferin, metoprolol og valproat) givet enkeltvis samtidig med colesevelam 4,5 g daglig. Derimod fandtes en reduceret biotilgængelighed for verapamil givet som retardpræparat samtidig med colesevelam. Den systemiske biotilgængelighed for verapamil i monoterapi er dog relativt lav (20%) og med betydelig interindividuel variation, hvorfor flere undersøgelser skal foreligge, før der med sikkerhed kan angives betydende interaktion mellem verapamil og colesevelam. I flere undersøgelser af colesevelams effekt er præparatet kombineret med statiner (lovastatin, simvastatin eller atorvastatin), uden at dette har medført ændringer i farmakokinetikken for statinerne. At colesevelam adskiller sig fra traditionelle anionbyttere med hensyn til interaktioner, kan skyldes colesevelams højere affinitet for galdesyrrer.

Dosis og administration

Colesevelam leveres som tabletter med 625 mg. Givet som monoterapi er vedligeholdelsesdosis sædvanligvis tre tabletter (1.875 mg) givet to gange daglig (i alt 3.750 mg daglig) givet til måltiderne morgen og aften. Dosis kan øges til syv tabletter (4.375 mg) daglig afhængigt af effekt. Givet i kombination med et statin er dosis typisk 4-6 tabletter (2.500-3.750 mg) daglig taget i en eller to doser og gerne samtidig med statinet. Det anbefales, at andre farmaka end statiner indtages mindst en time før eller minimum fire timer efter colesevelam for at udelukke eventuelle interaktioner. Colesevelam indtages på samme måde som andre piller med væske efter eget ønske. (Der er ikke påvist interaktioner mellem colesevelam og mælk, forskellige juicer eller kulsyreholdige drikke).

Pris

I USA koster en måneds forbrug 130 USD (ca. 900 kr., svarende til seks tabletter daglig a ca. 5 kr.).

Anvendelse

Patienter med hyperkolesterolemie behøver oftest medikamentel behandling i tillæg til livsstilsændringer for at imødekomme de anbefalede mål for total-, LDL- og HDL-kolesterolplasmaværdier både ved primær og sekundær profylakse. Førstevalgspræparatet er stadig statin på baggrund af overlegen relation mellem effekt og pris, men colesevelam kan

anvendes som monoterapi i de tilfælde hvor en moderat reduktion i LDL-kolesterol (<20%) er tilstrækkelig og hvor en systemisk effekt er uønsket. Colesevelam bør derimod ikke anvendes i monoterapi ved kombineret hyperlipidæmi. Hos patienter med høj kardiovaskulær risiko kan colesevelam anvendes i kombination med andre kolesterolsænkende præparater, særligt statiner, for at opnå en effektiv og ofte maksimal reduktion af LDL-kolesterol. Samtidig undgås den øgede risiko for rhabdomyolyse som ses ved kombinationsterapi med statin og fibrat. Kolesterolsænkende terapi er oftest livslang, hvorfor god kompliance er af stor betydning. Colesevelam kan på baggrund af en bivirkningsprofil på placeboniveau formentlig medføre bedre compliance end de traditionelle anionbyttere, der i undersøgelser har medført behandlingsophør hos op til 63% af patienterne primært på grund af gastrointestinale bivirkninger. Det forventes derfor, at colesevelam kan erstatte de traditionelle anionbyttere, når der foreligger sammenlignende undersøgelser, hvori man dokumenterer den overlegne effekt, sikkerhed og compliance for colesevelam.

Konklusion

Colesevelam er en alternativ uabsorberbar anionbytter til behandling af primær hyperkolesterolemie. Denne hydrofile polymergel indtages i tabletform og sænker effektivt plasma total- og LDL-kolesterol med op til 20% uden særlige bivirkninger. Colesevelam kan komme på tale som monoterapi hos patienter, der ikke tolererer andre anionbyttere, og hvor en moderat reduktion i plasma LDL-kolesterol er tilstrækkelig og hvor en systemisk effekt er uønsket, eller som kombinationsterapi hos patienter, hvor tilstrækkelig LDL-kolesterol-reduktion ikke er opnået med et statinpræparat. Colesevelam er potentielt mere effektivt og har færre bivirkninger end traditionelle anionbyttere, men colesevelam er endnu ikke blevet sammenlignet med disse præparater i kontrollerede in vivo-undersøgelser, og data fra langtidsbehandling foreligger heller ikke på nuværende tidspunkt.

Korrespondance: *Bent Raungaard*, Medicinsk-Kardiologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: rau@dadnet.dk

Antaget: 8. juli 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Insull W, Toth P, Mullican W et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:971-82.
2. Knapp HH, Schrott H, Ma P et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110:352-60.
3. Hunninghake D, Insull W, Toth P et al. Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis* 2001;158:407-16.
4. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B et al. Colesevelam hydrochloride (Cholestagen). *Arch Intern Med* 1999;159:1893-900.
5. Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR et al. Drug interactions with colesevelam hydrochloride, a novel, potent lipid-lowering agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:681-90.