

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Sundhedsstyrelsen, København,  
Lægemiddelstyrelsen, København, og  
Aarhus Universitet, Institut for Almen Medicin.

## Litteratur

- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J et al. The Danish National Hospital Register: a valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
- Olivarius NF, Hollnagel H, Krasnik A et al. The Danish National Health Service Register: a tool for primary health care research. *Dan Med Bull* 1997;44:449-53.
- Diabetes i Danmark: metodeudvikling til en registerbaseret vurdering af diabetesforekomst. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2001; nr. 5: 3-12.
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series no. 727. Genève: World Health Organization, 1985.
- Kristensen J K. Identification of the type 2 diabetes population in a Danish county and evaluation of the performed care in a five-year period [ph.d.-afhandling]. Århus: Aarhus Universitet, 2000: 1-118.
- Bjerrum L. Pharmacoepidemiological studies of polypharmacy. Methodological issues, population estimates, and influence of practice patterns. Odense: Odense Universitet, 1998; 1-109.
- Nielsen GL, Sørensen HT, Pedersen AB et al. Analyses of data quality in registries concerning diabetes mellitus – a comparison between a population based hospital discharge and an insulin prescription registry. *J Med Syst* 1996;20:1-10.
- Williams DR, Fuller JH, Stevens LK. Validity of routinely collected hospital admissions data on diabetes. *Diabet Med* 1989;6:320-4.
- Pedersen PA, Hollnagel H, Olivarius NF et al. Eget sygesikringsbevis til børn. *Ugeskr Læger* 1999;161:6351-4.
- Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabet Complicat* 2000;14:295-300.
- Harvey JN, Craney L, Kelly D. Estimation of the prevalence of diagnosed diabetes from primary care and secondary care source data: comparison of record linkage with capture-recapture analysis. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:18-23.
- Kristensen JK, Sandbaek A, Lassen JF et al. Use and validation of public data files for identification of the diabetic population in a Danish county. *Dan Med Bull* 2001;48:33-7.
- LaPorte RE, McCarty D, Bruno G et al. Counting diabetes in the next millennium. *Diabetes Care* 1993;16:528-34.
- Chao A, Tsay PK, Lin SH et al. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 2001;20:3123-57.
- Drivsholm T, Ibsen H, Schroll M et al. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60-year-old Danes. *Diabet Med* 2001;18:126-32.
- Glumer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. DiaRisk, a population based study of previously undiagnosed diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2000;43:A112.
- Schnohr P, Jensen G, Lange P et al. The Copenhagen City Heart Study, Østerbundersøgelsen. Tables with data from the third examination, 1991-1994. *Eur Heart J* 2001;3:H1-H83.
- Kjøller M, Rasmussen NK. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.

## Endothelinreceptorblokering med bosentan – et nyt behandlingsprincip ved pulmonal arteriel hypertension

Jens Erik Nielsen-Kudsk

### Resumé

Endothelinreceptorblokering repræsenterer et nyt virkningsprincip i behandlingen af pulmonal arteriel hypertension. Bosentan er en oralt aktiv kompetitiv blokker af endothelinreceptorer, som i kliniske undersøgelser er vist at forbedre funktionskapaciteten for patienter med pulmonal arteriel hypertension. I artiklen gennemgås virkningsprincippet, resultaterne af klinisk kontrollerede undersøgelser, indikationer og praktiske retningslinjer for bosentan-behandling ved pulmonal arteriel hypertension.

Pulmonal hypertension er defineret ved et middelpulmonal-arterietryk på >25 mmHg i hvile eller >30 mmHg under fysisk aktivitet. Ved pulmonal arteriel hypertension (PAH) er sygdommen lokaliseret i lungearterierne og karakteriseret af luminal obstruktion pga. celleproliferation i karvæggen, in situ-trombose og varierende grader af vasokonstriktion. Primær pulmonal hypertension (PPH) angiver tilfælde af PAH uden påviselig udløsende årsag. PPH optræder især hos yngre

personer, og incidensen er 1-2/mio./år. Omkring 6% af tilfældene af PPH er familiære og skyldes formentlig en defekt i *bone morphogenetic protein receptor type II* (BMPR-II)-genet, som spiller en rolle for regulering af celleproliferationen i lungearterierne. PAH kan også være forbundet med bindevævs-sygdomme (især sklerodermi), kongenitte systemiske til pulmonal shunter, portal hypertension, hiv-infektion, indtag af appetithæmmende midler (aminorex, fenfluramin) eller optræde som persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte. Symptomerne ved PAH er nedsat fysisk funktionsevne, dyspnø, ødeme, bryst smerter og anstrengelsesrelaterede synkoper. Sygdommens naturhistorie er præget af progredierende obstruktive forandringer i lungearterierne, hvilket fører til svigt af højre ventrikel og højresidig hjerteinsufficiens. Ubehandlet er der en gennemsnitlig overlevelse på 2,5-3,5 år efter diagnosetidspunktet. Med optimal behandling er der en gennemsnitlig femårsoverlevelse på omkring 50%.

Højresidig hjertekateterisation med pulmonal vasodilatationstest over for inhaleret nitrogenoxid (NO) er vigtig for

fastlæggelse af prognose og behandlingsstrategi ved PAH. Prognosen er tæt korreleret til pulmonalarterietrykket og graden af højre ventrikel-påvirkning. Patienter, som responderer med et fald i middelpulmonalarterietryk og lungekarmodstand på >20%, har en betydende komponent af aktiv pulmonal vasokonstriktion i sygdommen og kan ofte behandles med calciumantagonister i høje doser administreret oralt. Det er en billig og klinisk effektiv behandling, som sikrer en god langtidsprognose. Gruppen af PAH-patienter, som responderer på NO, udgør omkring 25%. De patienter, som ikke responderer på NO (ca. 75%), og som er i WHO-funktionsklasse III-IV (svarende til NYHA-klassifikationen ved hjerteinsufficiens), kan tilbydes behandling med iloprost inhalationer (stabilt prostacyclin-derivat med længere virkningsvarighed end prostacyclin) eller kontinuerlig intravenøs infusion af prostacyclin eller iloprost med bærbar infusionspumpe. Det er en dyr og forholdsvis kompliceret behandling. Hæmning af celleproliferation (intima, media og adventitia) og in situ trombose i lungearterierne samt inotrop stimulation af højre ventrikel udgør de formodede virkningsmekanismer for den dokumenterede gunstige virkning af prostaglandinterapi. Antikoagulationsbehandling med warfarin har dokumenteret prognoseforbedrende effekt og er indiceret ved PPH. Behandling med diuretika, digoxin og ilt kan indgå som ikkespecifik behandling ved PAH. Atrioseptostomi og lungetransplantation er behandlingsmuligheder hos patienter i WHO-funktionsklasse III-IV trods optimal medicinsk behandling.

Bosentan, som virker ved at blokere endothelinreceptorer, repræsenterer et nyt behandlingsprincip ved PAH. Præparatet administreres oralt og er for nylig blevet godkendt i USA, Canada, Schweiz og EU til behandling af patienter med PPH eller PAH, der er forbundet med sklerodermi, som er i WHO-funktionsklasse III.

### Virkningsmekanisme

Endothelin-1 (ET-1) er et potent og kraftigt virkende vasokonstriktorpeptid, som produceres i bl.a. endotelceller. ET-1 stimulerer også proliferation af glatte karmuskelceller, endotelceller, fibroblaster og inflammationsceller. Effekterne medieres ved stimulation af ET<sub>A</sub>- og ET<sub>B</sub>-receptorer. Stimulation af ET<sub>A</sub>- og ET<sub>B</sub>-receptorer i vaskulær glat muskulatur fremkalder vasokonstriktion, hvorimod ET<sub>B</sub>-receptorer også findes i endotelet og medierer frigørelse af vasodilatorsubstanserne NO og prostacyclin. Endothelin formodes at spille en vigtig patofysiologisk rolle ved PAH via pulmonal vasokonstriktion og stimulation af celleproliferation i lungearterierne. Patienter med PAH har forhøjede niveauer af ET i blodet og lungerne, som korrelerer med sygdommens sværhedsgrad [1]. Bosentan er en non-peptid oralt aktiv kompetitiv blokker af ET<sub>A</sub>- og ET<sub>B</sub>-receptorer med størst virkning over for ET<sub>A</sub>. Mekanismen bag bosentans terapeutiske effekt ved PAH formodes at være hæmning af ET-medieret pulmonal vasokonstriktion og celleproliferation/remodellering i lungearterierne.

### Kontrollerede kliniske undersøgelser

I en fase II-, dobbeltblind og randomiseret undersøgelse blev 32 patienter med PPH eller PAH, der var forbundet med sklerodermi (WHO funktionsklasse III), behandlet med bosentan (n=21) eller placebo (n=11) i 12 uger [2]. Det primære endepunkt var ændringer i funktionskapacitet. Bosentan (125 mg × 2 dagl.) medførte en forbedring af 6-min-gangtesten med 70 m, hvorimod der ikke indtrådte ændringer hos placebo-gruppen. Hæmodynamiske parametre målt ved højresidig hjertekateterisation (*cardiac index*, pulmonalarterietryk, lungekarmodstand og tryk i højre atrium) blev alle signifikant forbedret i bosentangruppen, men forværret efter placebo-behandling.

I en fase III-, dobbeltblind, multicenterundersøgelse (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy (BREATH-1)) blev det bekræftet, at bosentan forbedrer funktionskapaciteten hos patienter med PAH. I alt 213 patienter med PPH (n=150) eller PAH forbundet med bindevævssygdom (sklerodermi n=47 eller systemisk lupus erythematosus n=16), som var i WHO-funktionsklasse III (n=195) eller IV (n=18) blev randomiseret til behandling med enten bosentan 125 mg × 2 dagl., 250 mg × 2 dagl. eller placebo og fulgt i minimum 12 uger [3]. Undersøgelsens primære endepunkt var ændringer i fysisk funktionskapacitet. Efter 16 ugers behandling indtrådte en forbedring i 6-min-gangtesten i den samlede bosentangruppe på 36 m, hvorimod placebo-gruppen havde en forværring på 8 m. Der var en tendens til bedre effekt af bosentan 250 mg × 2 dagl. end af 125 mg × 2 dagl., men forskellen var ikke statistisk signifikant. Hos patienter med PPH var der en forbedring i 6-min-gangdistancen på 46 m efter bosentanbehandling og en nonsignifikant forværring på 5 m efter placebo-behandling. I gruppen af patienter med PAH og bindevævssygdom havde bosentan ingen signifikant effekt på gangdistancen (forøgelse på 3 m), men derimod var der en signifikant forværring på 40 m i placebo-gruppen. I hele undersøgelsesforløbet (op til 28 uger) medførte bosentanbehandling en signifikant forsinkelse af tiden til klinisk forværring defineret som et kombineret endepunkt af død, lungetransplantation, hospitalisering eller afbrydelse af studiet pga. forværret PAH, behov for intravenøs prostacyclin eller atrioseptostomi. Dette taler for, at endothelinreceptorblokering i nogen grad hæmmer sygdomsprogressionen ved PAH. Forbedringen i 6-min-gangtest er i samme størrelsesorden som tidligere meddelt ved behandling med intravenøs prostacyclin [4] og iloprost inhalationsterapi [5]. BREATH-1-undersøgelsen giver ingen direkte oplysninger om den prognostiske effekt af bosentan ved PAH, men i et tidligere arbejde er funktionsevnen ved 6-min-gangtest fundet at være en uafhængig prædikator for mortalitet ved PPH [6].

Plasmakoncentration af endothelin er også forhøjet hos patienter med hjerteinsufficiens og venstre ventrikel-dysfunktion og korrelerer til prognosen. I REACH-1-undersøgelsen blev bosentan (500 mg × 2) undersøgt over for placebo hos

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

370 patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF), men undersøgelsen blev stoppet præmaturot pga. leverpåvirkning i bosentangruppen. I en efterfølgende større dobbeltblind placebo-kontrolleret undersøgelse (ENABLE) af i alt 1.613 patienter med CHF var bosentan i en lavere dosis (125 mg × 2 dagl.) uden gavnlig virkning på klinisk status, hospitalisering eller mortalitet [7].

**Bivirkninger og toksicitet**

REACH-1 undersøgelsen (370 patienter med CHF behandlet med bosentan 500 mg × 2 dagl.) blev stoppet før tid pga. abnorm forhøjelse af levertransaminaserne hos 16,5% af patienterne. Også i BREATH-1-undersøgelsen var der en uacceptabel forekomst af leverpåvirkning hos 14% i gruppen, der blev behandlet med bosentan 250 mg × 2 dagl., hvorimod leverenzymforhøjelse kun optrådte hos 4% i gruppen, der blev behandlet med bosentan 125 mg × 2 dagl. Leverpåvirkningen, der er forbundet med bosentan, er dosisafhængig og skyldes måske en kompetitiv hæmning af udskillelsen af galde salte fra hepatocytterne. Pga. levertoksicitetsproblematikken er der i USA og EU meddelt markedsføringstilladelse af bosentan under såkaldt særlige omstændigheder, som indebærer krav om systematisk indsamling af leverfunktionsdata hos patienter, der sættes i behandling med bosentan.

I ENABLE-undersøgelsen medførte bosentan en tidlig forværring i CHF i form af vægtstigning, væskeretention, ødemer og fald i hæmoglobin. Der er også rapporteret fald i hæmoglobin og perifere ødemer i de to klinisk kontrollerede undersøgelser af bosentan ved PAH. Andre bivirkninger, som optræder lidt hyppigere ved bosentan- end ved placebo-behandling, omfatter pharyngitis, *flushing*, hypotension, palpitationer, dyspepsi, træthed og kløe.

I dyreforsøg har bosentan vist dosisafhængige teratogene effekter i form af agenesi af den bløde gane, kraniofaciale malformationer og misdannelser af arterier.

**Farmakokinetik og interaktioner**

Biotilgængeligheden af bosentan er omkring 50%, og absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Maksimale plasmakoncentrationer ses 3-5 timer efter indtagelsen, og plasmahalveringstiden er 5-6 timer. Bosentan (>98%) er bundet til plasmaproteiner, og metaboliseres i leveren via cytochrom P450-isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. Tilstedeværelse af nyreinsufficiens kræver ikke dosisjustering. Bosentan er kontraindiceret ved leversygdom.

Bosentan inducerer enzymerne CYP2C9 og CYP3A4, og der er potentiel risiko for nedsat koncentration af farmaka, som metaboliseres via disse enzymer. Samtidig ciclosporin-administration medfører kraftig forhøjelse af plasmakoncentrationen af bosentan, hvorimod koadministration af simvastatin indebærer reduktion i plasmakoncentrationen af simvastatin og stoffets aktive metabolit. Glibenclamid reducerer plasmakoncentrationen af bosentan, men forøger den lever-

toksiske effekt af bosentan formentlig via hæmning af transportpumpen for galde salte. Der er ikke fundet klinisk betydende interaktion med digoxin og warfarin, som ofte gives til patienter med PAH. Der er risiko for svigt af hormonale antikonceptiva (metabolisering via P450-systemet) ved samtidig behandling med bosentan.

**Indikationer, kontraindikationer og praktiske retningslinjer**

Bosentan er i EU godkendt til behandling af patienter med PPH og PAH, der er forbundet med sklerodermi, som er i WHO-funktionsklasse III. Behandling af patienter med sklerodermi, som har en væsentlig komponent af interstitiel lungefibrose, er ikke omfattet af godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen (Sweedish Orphan i Danmark) er forpligtet til at overvåge lægemidlets sikkerhed, hvilket bl.a. indebærer månedlige kontroller af leverfunktionsparametre hos de enkelte patienter.

Leversygdom eller leverfunktionspåvirkning med mere end tre gange forhøjelse af aminotransferaserne, samtidig behandling med ciclosporin eller glibenclamid, graviditet eller amning udgør kontraindikationer for bosentanterapi. Fertile kvinder i bosentanbehandling bør anvende andre antikonceptionsmetoder end hormonale.

Behandlingen af patienter med PAH er kompleks og bør varetages af afdelinger med specialfunktion for behandling af pulmonal hypertension (Kardiologisk Afdeling, Skejby Sygehus og Rigshospitalet). Invasiv udredning og kontrol er en væsentlig komponent i behandlingen af disse patienter. En række forskellige faktorer, herunder resultatet af hjertekateterisation med pulmonal vasodilatationstest, er afgørende for valget af behandling af den enkelte patient. Bosentan er blot en af flere dokumenterede behandlingsmuligheder ved PAH, ligesom flere nye behandlingsprincipper er under afprøvning. Startdosis af bosentan er 62,5 mg × 2 dagl., som øges til en vedligeholdelsesdosis på 125 mg × 2 dagl. efter fire uger. Behandlingsprisen er omkring 365.000 kr. pr. patient pr. år.

**Perspektiver**

Blokering af ET<sub>A</sub>- og ET<sub>B</sub>-receptorer med bosentan repræsenterer et nyt behandlingsprincip ved PAH. Langtidsresultaterne af endothelinblokering ved denne sygdom er endnu ikke kendte. Det er muligt, at selektiv ET<sub>A</sub>-blokering indebærer fordele frem for blokering af begge receptortyper. I en mindre, klinisk undersøgelse af patienter med PAH fandt man positiv virkning af sitaxentan, som er en endnu ikke markedsført selektiv ET<sub>A</sub>-blokker [8]. Bosentan kan gives oralt i modsætning til behandling med prostacycliner, som skal gives intravenøst eller ved inhalation, men det er foreløbig uklart, om bosentanterapi er lige så effektivt som prostaglandinterapi. Det er uafklaret, om den kliniske virkning af bosentan og prostacycliner er additiv. I BREATH-2-undersøgelsen undersøges kombinationen af bosentan og intravenøs prostacyclin. Det er

nærliggende at tro, at kombinationsbehandling med farmaka, der har forskellige virkningsmekanismer og angrebepunkter ved PAH, vil vise sig at være vejen frem til en mere effektiv behandling af en invaliderende og alvorlig sygdom, som især rammer yngre mennesker.

### Summary

Jens Erik Nielsen-Kudsk:

#### **Blockade of endothelin receptors with bosentan – a new principle of treatment in pulmonary arterial hypertension.**

Ugeskr Læger 2003;165: 2891-4.

Blockade of endothelin receptors is a new drug principle for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Bosentan is a competitive blocker of endothelin receptors administered by the oral route. In clinical trials it has been shown to increase the functional capacity of patients with pulmonary arterial hypertension. This article describes the background, results of clinical trials, and practical guidelines for the use of bosentan in pulmonary arterial hypertension.

Reprints: *Jens Erik Nielsen-Kudsk*, Kardiologisk Afdeling B, Skejby Sygehus, Aarhus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail: jenk@dadlnet.dk

Antaget den 22. maj 2003.

Aarhus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Kardiologisk Afdeling B.

### Litteratur

1. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;329: 1732-9.
2. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
3. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
5. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
6. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
7. Kalra P, Moon J, Coats A. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85: 195.
8. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1860-8.

## Uterusruptur ved induktion af andettrimesterabort med misoprostol

Anette Lykke Petri

I henhold til lov om svangerskabsafbrydelse udføres der i Danmark provokerede andettrimesteraborter. Tilladelse gives kun, hvis det findes berettiget at udsætte kvinden for den forøgede helbredsmæssige risiko, som indgrebet indebærer. Der foreligger ingen officielle retningslinjer for indgrebsmåden, som kan være enten kirurgisk eller medicinsk eller begge dele. Til de medicinske andettrimesteraborter bruges primært vaginal applikation af gemeprost eller misoprostol eventuelt kombineret med mifepriston som forbehandling.

### Sygehistorie

En 27-årig kvinde, der var gravid i 17. uge, fik i henhold til svangerskabslovens § 3, stk.1, nr. 6 bevilget abort under diagnosen: vanskelige sociale og personlige forhold.

Det var kvindens fjerde graviditet. Første graviditet endte med abortus provocatus legalis i første trimester. Første barn blev født ved elektivt sectio på indikationen praesentatio caudae. Ved sectioet blev uterus sutureret i to lag, og patienten havde et ukompliceret postoperativt forløb. Andet barn blev

født ved en ukompliceret vaginal fødsel. Ved den her omtalte graviditet udførte man medicinsk abortinduktion med misoprostol i henhold til afdelingens instruks. Patienten ønskede ikke epiduralanalgesi.

Første døgn oplagde man i alt fem tabletter misoprostol a 0,2 mg intravaginalt med tre timers mellemrum. De cervikale forhold forblev umodne, og der var ingen vaginalblødning.

I det andet døgn kom der rigelig vaginalblødning efter oplægning af fjerde tablet misoprostol a 0,2 mg. Patienten var smertemæssigt upåvirket, cirkulatorisk stabil og ikke peritoneal. De cervikale forhold var fortsat umodne. I det tredje døgn holdt man pausedag. Vaginalblødningen var ophørt. Der blev målt en Hb på 4,8 mmol/l (udgangsværdi 6,2 mmol/l), og patienten fik to portioner blod. Ved en vaginal UL-skanning i fjerde døgn rejstes mistanke om uterusruptur.

Der blev foretaget sectio parva, hvor man fandt ruptur af sectiocikatricen. Fosteret lå ekstraperitonealt i fossa vesico-uterina. Uterus blev resutureret, og der var herefter et ukompliceret postoperativt forløb.