

# Lægemedelinformation om lercanidipin

## En nyere dihydropyridincalciumantagonist til behandling af arteriel hypertension

Afdelingslæge Kent Lodberg Christensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk-Kardiologisk Afdeling A

### Resumé

Lercanidipin tilhører en ny gruppe af dihydropyridin-calciumantagonister, er ikke sympaticus-aktiverende og giver sjældent ankelødemer selv ved højeste dosis. Lercanidipin har flere klinisk betydende kontraindikationer og interaktioner (bl.a. med digoxin) end ældre dihydropyridiner. Ved calciumantagonist udløste ødemer kan man overveje dosisreduktion, skift til verapamil eller diltiazem, skift til anden terapeutisk gruppe, eller skift til ét af medlemmerne af den nye calciumantagonistgruppe.

Antihypertensiv behandling med såvel calciumantagonister af dihydropyridin-gruppen som med verapamil eller diltiazem er solidt dokumenteret via ni store kliniske lodtrækningsundersøgelser publiceret i perioden 1996-2003 med mere end 90.000 patienter. Tre af disse var med placebokontrol, mens de seks seneste sammenlignede calciumantagonister med andre antihypertensiva. Størstedelen af patienterne var ældre med overvejende systolisk hypertension. Der er observeret risikoreduktion for såvel død, apopleksi som for hjersteinsufficiens på ca. 40% sammenlignet med placebo og frasat NORDIL-studiet, hvor diltiazem gav signifikant bedre apopleksibeskyttelse end konventionel behandling på trods af en 4 mmHg ringere effekt på blodtrykket, er der generelt fundet ligestyrkelse mellem calciumantagonister og diuretika/betablokkere.

### Sammendrag af Lægemedelstyrelsens seneste produktresumé om lercanidipin

Ud over lægemedelstyrelsens produktresumé foreligger to detaljerede oversigtsartikler, hvor baggrundslitteraturen omkring lercanidipin fortolkes, den seneste fra 2003. Lercanidipin er i Danmark registreret til behandling af arteriel hypertension. Dosis er 10-20 mg × 1 daglig, og lercanidipin findes både i 10 mg og 20 mg tabletter med delekærv, og bør indtages mindst 15 min før et måltid. Absorptionen er næsten fuldstændig, biotilgængeligheden lav, men kan dog øges 3-4 gange, når indtagelsen sker 0-2 timer efter et måltid, som ideelt skal være fedtholdigt, hvilket forekommer mindre hensigtsmæssigt hos patienter med forøget kardiovaskulær risiko. Halveringstiden er 8-10 timer, virkningsvarig-

heden dog 24 timer. Koncentrationen stiger 70% hos dialysepatienter.

Kontraindikationer er graviditet, amning, venstre ventrikel udløbsostruktion, ubehandlet hjersteinsufficiens, ustabil angina pectoris samt myokardieinfarkt inden for en måned. Der tilrådes forsigtighed ved syg sinusknude, hos ældre samt ved nedsat leverfunktion eller betydeligt nedsat nyrefunktion. Der er ikke påvist teratogenicitet (er tidligere set hos andre dihydropyridiner) eller karcinogenicitet. Lercanidipin udskilles i modermælk. Forplantningsevnen hos dyr påvirkes ikke. Toxiciteten af inaktive metabolitter er ikke undersøgt særskilt.

### Klinisk betydende lægemiddelinteraktioner

Ketokonazol, itraconazol og erythromycin kan øge plasma-koncentrationen af lercanidipin kraftigt, hvorfor samtidig behandling bør undgås. Der kan desuden være interaktion med lægemidler, som metaboliseres i leverenzymet CYP3A4 (f.eks. cyclosporin, amiodaron, kinidin og terfenadin). Metoprolol reducerer biotilgængeligheden af lercanidipin med 50%. Grapefrugtjuice bør undgås hos patienter i behandling med lercanidipin. Lercanidipin øger koncentrationen af digoxin, og øget kontrol er nødvendig ved samtidig behandling. Endelig øges koncentrationen af simvastatin med ca. 50% ved lercanidipinbehandling (næppe klinisk betydende i negativ forstand).

### Væsentlige kliniske undersøgelser med lercanidipin Antihypertensiv effekt/sammenligning med andre calciumantagonister

Effekten på blodtrykket er i korttidsstudier [1, 2] og i længerevarende studier over 1/2-2 år [3, 4] fundet at være på niveau med øvrige dihydropyridin-calciumantagonister. I to studier har man set specifikt på de ældre patienter. I ELLE-studiet [3] anvendtes ret små doser af lercanidipin (kun 5 mg), og ret få bivirkninger blev observeret. Doser på 10-20 mg er ligeledes vist at være veltolereret hos ældre sammenlignet med andre dihydropyridiner [1]. En mellemstor patientgruppe i en undersøgelse, der foreløbigt er publiceret som abstract [5], med 175 nyreinsufficente, som allerede var i behandling med ACE-hæmmer eller A II-antagonist, tålte generelt tillæg af lercanidipin godt. Ingen fik diuretika. Ingen tilfælde af perifere ødemer blev registreret, men tre patienter fik bivirkninger med relation til vasodilatation. P-kreatinin var uændret efter seks måneders behandling, men kreatinin-clearance steg signifikant og plasma-kolesterol faldt signifikant. Interessante

fund, som må bekræftes i større kontrollerede undersøgelser. Blandt type 2-diabetikere med mild til moderat hypertension sås i en lille undersøgelse [2] uden placebogruppe et pænt blodtryksfald under lercanidipinbehandling og en gunstig effekt på fastebloodsukkeret og hæmoglobin A<sub>1c</sub>. I en blindet, randomiseret undersøgelse af 180 type 2-diabetespatienter med essentiel hypertension og mikroalbuminuri [6] fandt man samme effekt på såvel blodtryk som på albuminudskillelsen af ACE-hæmmeren ramipril (5 mg dgl.) som af lercanidipin (10 mg dgl.). Urinalbuminudskillelsen faldt i begge grupper signifikant med ca. 25%.

### Sympatiske nervesystem

Plasma-noradrenalin og den sympatiske nerveaktivitet blev målt før og efter baroreceptor-manipulation på 28 ubehandlede patienter med essentiel hypertension [7]. Den sympatiske aktivitet steg initialt under behandling, men faldt betydeligt efter otte uger, mere på lercanidipin 10 mg daglig end på felodipin 10 mg dgl. Effekten af 20 mg lercanidipin blev ikke undersøgt. I en anden undersøgelse af 60 patienter [4] sås, at det perifere sympatiske nervesystem var aktiveret på nifedipin GITS (retarderet præparat) 30-60 mg efter 24 ugers behandling, men ikke på lercanidipin 10-20 mg. Til forskel fra nifedipin GITS medførte lercanidipin ikke nogen stigning i plasma-noradrenalin. Ingen af stofferne gav takykardi. Den baroreceptormedierede sympatikusaktivering synes således mindre udtalt under lercanidipinbehandling end under behandling med ældre dihydropyridincalciumantagonister.

### Perifere ødemer

Ved måling af underbenets volumen med en simpel metode sås ingen volumenforskel ved 5 mg amlodipin vs. 10 mg lercanidipin [8]. Ved 10 mg amlodipin steg underbenets volumen betydeligt, mens 20 mg lercanidipin ikke gav nogen volumenstigning. Blodtrykkeffekten var ens i de to grupper, og i øvrigt fandtes ingen korrelation mellem blodtryksreduktion og ødemtendens. 10% havde fortsat efter otte ugers behandling klinisk tydeligt benødem på 20 mg lercanidipin mod hele 33% på 10 mg amlodipin. I en anden undersøgelse havde 30 mg nifedipin GITS (retarderet) samme effekt på blodtrykket som 10 mg lercanidipin, begge stoffer øgede volumen og vævstryk i forhold til placebo, men nifedipin GITS gav en dobbelt så stor stigning i både ankel-fod-volumen og vævstryk [9]. En klinisk 12-måneders-undersøgelse af 828 ældre [1] påviste, at såvel lercanidipin som et andet nyere dihydropyridin, lacidipin gav væsentligt sjældnere ankelødemer end amlodipin (hvh. 9%, 4% og 19%). Påfaldende mange af disse ældre patienter på alle behandlinger rapporterede ødemrelaterede symptomer såsom fornemmelse af hævelse (35%, 34% og 50%) eller tungthed i benene (33%, 31% og 45%). Som følge af grundig dataindsamling observeredes ligeledes hyppige klager over træthed (32-37%), svimmelhed (30-35%), hovedpine (27-33%), *flushing* (24-26%) og fornemmelse af palpitationer (18-24%). En

placebogruppe ville have været opklarende. De mest markante forskelle var dog symptomer og objektive fund relateret til ankelødemer. Det formodes, at de forskellige dihydropyridiner påvirker præ- og postkapillære kar forskelligt, men nogen sikker forklaring på forskellen i ødemtendens foreligger ikke. Der synes ikke at være tale om en påvirkning af stillingsbetingede vasokonstriktor mekanismer [10].

Calciumantagonister er således generelt veltolererede stoffer, og der synes ikke at være betydende forskelle i tolerabilitet mellem dihydropyridiner, bortset fra mht. tendensen til udvikling af ankelødemer ved høje doser af ældre dihydropyridiner, som forekommer væsentligt sjældnere ved anvendelse af høje doser af de nyere dihydropyridiner (lacidipin og lercanidipin).

### Konklusion

Lercanidipin er en af flere nyere calciumantagonister af dihydropyridingruppen registreret til behandling af hypertension. Lercanidipin giver mindre tendens til ankelødemer end de ældre dihydropyridiner ved de høje doser på trods af samme grad af blodtryksænkning. Der synes ikke at være uhensigtsmæssige metaboliske effekter, og tolerabiliteten er generelt god. Der synes også at være mindre aktivering af det perifere sympatiske nervesystem og af baroreceptorfunktionen sammenlignet med ældre dihydropyridiner, hvilket er fordelagtigt ved behandling af essentiel hypertension. Lercanidipin har flere kontraindikationer end ældre dihydropyridiner, herunder graviditet, pågående akut kardiell iskæmi og ubehandlet hjerteinsufficiens, og der er klinisk betydende interaktioner, hvoraf de observerede med erythromycin (som bør undgås) og digoxin (øget kontrol påkrævet ved samtidig administration) må formodes at have størst kvantitativ betydning hos hypertensionspatienter.

Lercanidipin er således et blandt flere mulige alternativer til behandling af essentiel hypertension, hvis calciumantagonistbehandling findes velindiceret og ældre dihydropyridiner udløser ankelødemer. Andre mere nærliggende løsninger, hvis dette problem opstår, er skift til en non-dihydropyridin-calciumantagonist (verapamil eller diltiazem) eller til en anden terapeutisk gruppe i ventetiden på større kliniske undersøgelser med de nye dihydropyridiner.

Korrespondance: Kent Lodberg Christensen, Medicinsk-Kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8800 Århus C.  
E-mail: klc@dadlnet.dk

Antaget: 20. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større referencegennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig referenceliste kan rekvireres hos forfatteren.

### Litteratur

1. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al – on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with Lercanidipine versus Amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertension* 2002;15: 932-40.
2. Viviani GL. Lercanidipine in type-II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:133-9.

3. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37:203-12.
4. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma Norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertension* 2003;16:596-9.
5. Robles NR, Ocon J, Gomez-Campdera F et al. Lercanidipine in chronic renal failure (CRF). *J Hypertension* 2003;21:S185.
6. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type-2 diabetic patients with microalbuminuria. DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004 (in press).
7. Grassi G, Seravalle G, Turri C et al. Short versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003;41:558-62.
8. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine og amlodipine. *J Hypertension* 2003;21:1003-10.
9. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of Lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res Exp* 2000;61:850-62.
10. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nute M et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertension* 2003;21:1969-73.

## Det første år med hjemmeblodtryksmåling som tillægsydelse i almen praksis

Kultursociolog Thorkil Thorsen & stud.scient.soc. Rikke Dalsted

I Landsoverenskomsten mellem P.L.O. og Sygesikringsens Forhandlingsudvalg fra 1. april 2003 gjordes udlån af og instruktion i anvendelse af apparatur til hjemmeblodtryksmåling til en tillægsydelse (nr. 2146). Den alment praktiserende læge kan i henhold hertil få et ekstrahonorar (ca. 130 kr.) ud over konsultationshonoraret for denne ydelse.

Den væsentligste begrundelse for hjemmeblodtryksmåling er risikoen for *white coat*-hypertension. Indikationerne for hjemmeblodtryksmåling er: mistanke om hypertension ved to eller flere forhøjede konsultationsblodtryk (blodtryk højere end 140/90); behandlingsresistent hypertension; grænsetilfælde og behandlingskontrol ved meget svingende blodtryk [1].

Landsoverenskomstens parter ønsker på sigt, at man med indførelsen af tillægsydelse 2146 vil få gennemført flere hjemmeblodtryksmålinger og derigennem opnå sundhedsmæssige og økonomiske gevinster. Fagligt Udvalg vedrørende Landsoverenskomsten bestilte en evaluering, hvis formål var at beskrive brugen af og erfaringerne med tillægsydelsen. Evalueringen gennemførtes af denne artikels forfattere.

### Materiale og metoder

Udbredelsen af ydelsen hjemmeblodtryksmåling belyses gennem ydelsesstatistikken i Sygesikringsregisteret. Der indhentes tilladelse fra Datatilsynet (j.nr. 2003-41-3426).

Til belysning af lægers praksis og holdninger mht. hjemmeblodtryksmåling gennemførtes semistrukturerede interview med ni kvindelige og 12 mandlige læger samt en kvindelig konsultationssygeplejerske. Respondenterne udvalgte formålsbestemt, dvs. at vi ikke gik efter et repræsentativt sample i

konventionel statistisk betydning, men efter at inddrage forskellige typer læger med forskellige erfaringer og vurderinger, fra forskellige praksistyper og fra både land og by; desuden ønskede vi deltagere, hvis amt havde henholdsvis ikke havde haft § 2-aftale om hjemmeblodtryksmåling. Rekrutteringen af disse respondenter skete via breve og efterfølgende telefonsamtale. To tredjedele af de læger, vi kontaktede på denne måde, ønskede ikke at deltage; de fleste begrundede dette og angav oftest mangel på tid. Interviewene varede gennemgående 45 minutter og blev optaget på lydband. Respondenterne praktiserer i Storstrøms Amt (4), Vejle Amt (4), Vestsjællands Amt (4), Frederiksborg Amt (1) og Københavns Kommune (9). Aldersmæssigt var spredningen for lægerne 35-67 år; gennemsnit: 52 år.

Allerede efter ca. 15 interview havde vi opnået »datamætning«, dvs. at der ikke optrådte nye typer informationer, nye holdninger, nye erfaringer eller andet væsentligt nyt i de følgende interviews.

Desuden interviewedes pr. telefon 14 mandlige og 11 kvindelige patienter, som rekrutteredes gennem 16 af de interviewede læger, og som i forbindelse med tillægsydelsen målte blodtrykket derhjemme. Aldersspredningen var 23-80 år; gennemsnit: 58 år. Respondenterne var geografisk fordelt på Storstrøms Amt (12), Vejle Amt (6), Vestsjællands Amt (3), og Københavns Kommune (4). Formålet med interviewene var at få belyst patienters holdninger til og erfaringer med selv at skulle måle blodtryk. Interviewene varede typisk 10-15 minutter.

Interviewene med patienter og læger gennemførtes i perioden fra november 2003 til januar 2004.

Vi har i analysen af interviewene taget udgangspunkt i de oprindelige fokuseringspunkter i de to interviewguider og været åbne for aspekter, som derudover er gennemgående i