

**Litteratur**

- Hallas J. Conducting pharmacoepidemiologic research in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:619-23.
- Støvring H, Andersen M, Beck-Nielsen H et al. Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmaco-epidemiologic database. *Lancet* 2003; 362:537-8.
- Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda Md, og Geneve, Schweiz: National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization, 1995. Workshop Report 95-3559.
- Søndergaard J, Andersen M, Vach K et al. Detailed postal feedback about prescribing to asthma patients combined with a guideline statement showed no impact: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:127-32.
- Diggle PJ, Liang K-Y, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. New York: Oxford University Press, 1994.
- Vickers AJ, Altman DG. Statistics notes: analysing controlled trials with baseline and follow up measurements *BMJ* 2001;323:1123-4.
- Efron B, Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Stat Sci* 1986;1:54-75.
- Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
- Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behaviour of physicians *Am J Med* 1982;73:4-8.

# Ivabradin – et medicinsk behandlingsalternativ til patienter med kronisk stabil angina pectoris

Professor Torben Helge Haghfelt

Odense Universitetshospital, Hjertemedicinsk Afdeling

**Resume**

Ivabradin hæmmer specifikt den kardiiale  $I_f$ -strøm i sinusknuden. Ved anvendelse af præparatet kan der opnås reduktion i hjertefrekvensen i såvel hvile som under arbejde medførende nedsat myokardialt iltforbrug. Ivabradin kan anvendes til patienter med kronisk stabil angina pectoris og sinusrytme, hvor betablokkere er kontraindicerede eller ikke tåles.

Det er veldokumenteret, at hjertefrekvensen er en stærk prædiktør for mortalitet ved stabil iskæmisk hjertesygdom [1], ligesom hjertefrekvensreduktion kan være et af behandlingsmålene ved medicinsk antianginøs behandling. Bl.a. herved opnås en myokardial iltbesparelse med mulighed for forebyggelse af myokardieiskæmi og angina pectoris.

I en lang årrække har den etablerede medicinske antianginøse behandling stort set alene bestået i betablokkere, calciumantagonister og langtidsnitratpræparater.

I det følgende skal omtales et nyt lægemiddel, ivabradin (Procoralan), hvis indikation er: kronisk stabil angina pectoris hos patienter med sinusrytme, hvor betablokkere er kontraindicerede eller ikke tåles.

**Farmakologiske egenskaber****Farmakodynamiske egenskaber**

Ivabradin (ivabradinhydrochlorid, ATC-kode O1EB17) hæmmer den kardiiale  $I_f$ -strøm, dvs. en spontan repetitiv ionstrøm i sinoatriale myocytter, der er betinget af  $Na^+$ - og  $K^+$ -ionfluxer via hyperpolarisationsaktiverede cyklisk nukleotidstyrede kanaler. Herved kan hjertefrekvensen ved sinusrytme regule-

res uden effekt på hverken de intraatriale, atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider, ligesom der ikke er påvirkning af den myokardiale kontraktilitet [2, 3]. I de normalt anbefalede doser ses reduktionen af hjertefrekvensen både i hvile og under arbejde.

**Farmakokinetiske egenskaber**

Ivabradin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter peroral administration, og *peak*-plasmakoncentrationen nås indenfor 1-1½ time under fastende betingelser. Præparatet er 70% plasmaproteinbundet. Den absolutte biotilgængelighed af de filmovertrukne tabletter er ca. 40% pga. en *first pass*-effekt i tarm og lever. Fødeindtagelse kan forsinke absorption med ca. en time.

Ivabradin undergår en omfattende metabolisering i leveren og tarmen ved oxidation, udelukkende ved hjælp af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Dette medfører interaktion med visse lægemidler (se nedenfor).

Ivabradin udskilles med en effektiv eliminationshalveringstid på 11 timer og skal således gives i to doser pr. døgn.

Af specielle forhold kan nævnes, at der ikke er observeret farmakokinetiske forskelle mellem ældre og yngre patienter. Påvirkning af en nedsat nyrefunktion med kreatinin-*clearance* på 15-60 ml/min af ivabradins farmakokinetik er minimal.

**Interaktioner****Farmakodynamiske interaktioner**

Samtidig anvendelse af såvel kardiovaskulære som nonkardiovaskulære QT-forlængende lægemidler bør undgås, f.eks. antiarytmika som amiodaron og sotalol.

**Farmakokinetiske interaktioner**

Ivabradin metaboliseres af CYP3A4, og interaktionsstudier har vist, at CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationen

af ivabradin, mens induktorer nedsætter den. Øget plasma-koncentration af ivabradin kan ledsages af risiko for kraftig bradykardi. En samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere som f.eks. makrolider og visse svampemidler er således kontraindiceret. Og en kombination af ivabradin med de hjertefrekvenssænkende stoffer betablokkere, diltiazem eller verapamil medfører øgning af eksponeringen over for ivabradin, hvilket medfører en yderligere reduktion af hjertefrekvensen, hvorfor en samtidig anvendelse af de nævnte præparater bør foregå med stor forsigtighed og under kontrol af hjertefrekvensen.

Endelig skal det anføres, at samtidig indtagelse af grapefrugtjuice og ivabradin bør begrænses, idet grapefrugtjuice hæmmer CYP3A4.

#### Virkningsmekanisme/kliniske studier

Virkningen af ivabradin hos patienter med myokardieiskæmi og/eller kronisk stabil angina pectoris er undersøgt eksperimentelt og klinisk [4-6]. Ivabradin 5 mg×2 dagligt som startdosis stigende efter ca. fire uger til 7,5 mg×2 dagligt, evt. 10 mg×2 dagligt, har positiv effekt på arbejdstestparametre efter 3-4 ugers behandling og har sammenlignelige effekter med både amlodipin og atenolol. Effekten var konsistent på alle arbejdsparametre (samlet arbejdsvarighed, tid indtil limiterende angina, tid indtil start af angina og tid indtil 1 mm ST-depression) og var ledsaget af et fald på op til 70% i antallet af anfald af angina pectoris. I effektstudierne opretholdtes den fulde effekt af ivabradin under hele behandlingsforløbet på 3-4 måneder, og der var ikke tegn på udvikling af farmakologisk tolerans. Ivabradins effekt på forekomst af angina pectoris og iskæmiepisoder hos patienter med kronisk stabil iskæmisk hjertesygdom ledsagedes af dosisafhængigt fald i hjertefrekvensen og et signifikant fald i blodtryks-puls-produkt såvel i hvile som under arbejde. Der ses sædvanligvis kun ganske beskedne effekter på blodtryk og perifer karmodstand, hvilket er uden klinisk signifikans.

#### Tolerabilitet/bivirkninger

Ivabradin har generelt en høj tolerabilitet, medfører ikke som ved anvendelse af betablokkere risiko for seksualforstyrrelser, bronkospasmer, rebound-fænomen ved seponering, nedsat perifer modstand eller blodtryksfald og ej heller som ved anvendelse af kalciumantagonistpræparater tendens til ekstremitetsødemer, ligesom der ikke ses AV-overledningsforstyrrelser eller QTC-forlængelse.

Ved undersøgelser af ivabradins tolerabilitet i kliniske studier omfattende næsten 5.000 personer er følgende bivirkninger, som var dosisafhængige og relaterede til lægemidlets farmakologiske effekt, beskrevet: 1) Øjensymptomer er relativt hyppigt forekommende (beskrevet hos >10%) og formodet årsag er I<sub>f</sub>-strømme i retina. De beskrives almindeligvis som forbigående lysglimt i en begrænset del af synsfeltet og kan udløses af pludselige variationer i lysintensiteten. De nævnte

gener forsvinder oftest under behandling, men under alle omstændigheder efter dosisreduktion/seponering. 2) Hjerterbivirkningerne består som forventeligt i tendens til bradykardi. 3-4% af patienterne får generende bradykardi inden for de første 2-3 måneders behandling, ca. en halv procent får svær bradykardi med hjertefrekvensreduktion til mindre end 40/min. 3) Af gastrointestinale bivirkninger kan nævnes kvalme, diare og obstipation, og af almensymptomer kan i sjældne tilfælde forekomme hovedpine eller svimmelhed.

#### Terapeutiske indikationer, dosering og indgivelsesmåde

Hovedindikationen for brug af ivabradin er symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris hos patienter med sinusrytme, hvor betablokkere er kontraindiceret eller ikke tåles. Den normalt anbefalede startdosis er 5 mg×2 dagligt, og afhængigt af det terapeutiske respons kan dosis evt. øges til 7,5 mg×2 dagligt efter 3-4 ugers behandling. Hvis hjertefrekvensen i hvile permanent falder til under 50/min, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi, som f.eks. svimmelhed eller træthed, skal dosis nedsættes, f.eks. til 2,5 mg×2 dagligt. Persisterer symptomerne, bør præparatet seponeres. Hos ældre patienter over 75 år foreslås sædvanligvis en halvering af startdosis. Det skønnes derimod ikke at være nødvendigt med dosisjustering hos patienter med nefropati, så længe kreatinin-clearance er over 15 ml/min.

#### Kontraindikationer

Overfølsomhed over for ivabradin, graviditet og amning, hjertefrekvens i hvile under 60/min forud for behandlingsstart, syg sinusknude-syndrom, tredjegrads atrioventrikulært blok, afhængighed af pacemaker og kombination med QT-forlængende medikamenter er kontraindikationer. Desuden er præparatet kontraindiceret til patienter med akut myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerterinsufficiens iht. NYHA-klassifikation klasse III-IV, kardiogent shock eller svær hypotension (<90/50 mmHg) samt leverinsufficiens og kombination med stærke CYP3A4-hæmmere som f.eks. azolantimykotika, makrolidantibiotika og hiv-proteasehæmmere.

#### Lægemiddelform

Tablet Procoralan (ivabradin) 5 mg, laksefarvet, aflang, filmoverttrukken med delekærv på begge sider. Kalenderpakninger indeholder 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 tabletter. Prisen er endnu ikke fastsat.

#### Konklusion

Behovet for medicinsk behandling til patienter med kronisk stabil angina pectoris er og vil fortsat i de kommende år være stigende, dels på grund af at der er flere ældre patienter, dels fordi der er flere overlevende efter akut koronar syndrom og flere patienter, der må forventes at få recidivangina efter revaskulariserende behandling i takt med stigende levealder efter et sådant indgreb. Som alternativ til betablokkere, når disse er

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kontraindicerede eller ikke tåles, kan ivabradin være et egnet behandlingsalternativ [7] med gunstig tolerabilitet og hensigtsmæssige farmakodynamiske egenskaber også til patienter med nedsat venstre ventrikel-funktion [8]. Præparatets prognostiske effekt kendes endnu ikke.

Korrespondance: *Torben Haghfelt*, Hjertemedicinsk Afdeling B, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: bente.wichmann@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 15. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C et al. Longterm prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
2. Mahlberg-Gaudin FH, Bouly M, Chezaubernard C et al. Pharmacological basics of I<sub>r</sub>-current inhibition. *Heart Drug* 2005;5:14-20.
3. Benetar V, Pigeoniere GL, Nury-Philémon P. Clinical pharmacology of I<sub>r</sub> current inhibitor. *Heart Drug* 2005;5:21-4.
4. Borer JS, Fox K, Jaillon P et al for the Ivabradine Investigators Group. Anti-anginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>r</sub>-inhibitor, in Stable Angina. *Circulation* 2003;107:817-23.
5. Borer JS. Drug Insight: I<sub>r</sub> inhibitor as specific heart-rate-reducing agents. *Nature Prac Cardiovasc Med* 2004;1:103-9.
6. Tardif J-C, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>r</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
7. Saha M, Marber KS. I<sub>r</sub> at first you don't succeed try ... a new target in the treatment of angina. *Eur Heart J* 2005;26:2482-3.
8. Manz M, Reuter M, Lauck G et al. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I<sub>r</sub> inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003;100:149-55.

## Lederes og medarbejderes vurdering, forventninger og kendskab til akkreditering – en førmåling på sygehuse i Københavns Amt

Evalueringskonsulent Rikke Gut,  
udviklingschef Janne Lehmann Knudsen,  
afdelingsleder Morten Freil &  
statistisk medarbejder Anders Jørgen Jensen

Amtssygehuset i Glostrup, Enheden for Brugerundersøgelser  
i Københavns Amt, og  
Sundhedsforvaltningen i Københavns Amt

## Resume

**Introduktion:** Kvalitetsarbejdet skal målrettes i Københavns Amts forberedelse til akkreditering [1] ved Den Danske Kvalitetsmodel [2]. Nærværende undersøgelser er gennemført med det sigte at få lederes og medarbejdernes vurdering af den aktuelle kvalitet og at afdække deres forventninger og kendskab til akkreditering, foruden personalets forslag, ønsker og gode råd til udviklingsprocessen.

**Materiale og metoder:** To spørgeskemaundersøgelser med ledere og medarbejdere som målgruppe blev gennemført.

**Resultater:** Der blev fundet signifikante forskelle mellem ledere og medarbejdere med hensyn til vurdering af kvaliteten og kendskab til akkreditering. Der er generelt høje forventninger til akkreditering, og der er ingen statistisk signifikante forskelle på lederes og medarbejderes forventninger. Personalet forventer, at en øget evaluering vil justere uhensigtsmæssige procedurer og medvirke til at forbedre af svage områder.

**Diskussion:** Den generelt positive holdning blandt medarbejdere og ledere til, at akkreditering vil medføre kvalitetsforbedringer, er et godt udgangspunkt for den videre udviklingsproces. Forskellig vurdering af kvaliteten blandt ledere og medarbejdere indebærer, at der skal spørges bredt i organisationen. En undersøgelse af pa-

tienters oplevelser belyser de samme temaer som undersøgelsen blandt personalet. Patienter og personale har på nogle områder forskellige oplevelser af kvaliteten. Dette danner udgangspunkt for videre analyser.

Forberedelsen til akkreditering ved Den Danske Kvalitetsmodel [2] er gået i gang på de danske sygehuse. Det indebærer, at kvalitetsarbejdet skal målrettes og koordineres, og at relevante udviklingsinitiativer skal iværksættes. Forudsætningen herfor er, at kvalitetsudvikling prioriteres på alle niveauer, og at indsatsen opleves som meningsfuld af sygehuspersonalet [3, 4].

Nærværende undersøgelse blev gennemført på amtssygehuse i Gentofte, Glostrup og Herlev samt på de psykiatriske centre i Københavns Amt som grundlag for udvikling og igangsættelse af en systematisk amtlig udviklingsproces rettet mod at forbedre kvaliteten og forberede sygehuse og psykiatrien til akkreditering ved Den Danske Kvalitetsmodel. Sigtet med undersøgelsen var at få lederes og medarbejderes vurdering af, på hvilke områder de finder kvalitetsforbedringer mest påkrævet. Derudover var sigtet at afdække forventninger til akkreditering og finde ud af, fra hvilke medier respondenterne havde deres kendskab til akkreditering.

## Formål, metoder og materiale

To spørgeskemaundersøgelser blev gennemført i perioden oktober 2003-april 2004. Den ene undersøgelse blev foretaget