

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ger at reducere betaamyloid-ophobningen enten ved at hæmme produktionen (f.eks. gammasekretasehæmmere) eller øge nedbrydningen af *plaques* ved immunisering mod beta-amyloid. En anden gruppe er neuroprotektive midler, som forsøger at mindske neurodegenerationen. Mens resultater fra større immuniseringsstudier afventes, har midler som dimebon (kombineret AchEI, glutamatantagonist og neuroprotektivt stof) [9] og metyltiumklorid (Tau-aggregationshæmmer) [10] i nye studier vist lovende resultater, og det er sandsynligt, at kombinationsbehandling med symptomlindrende og sygdomsmodificerende medicin vil være mulig inden for de næste 5-10 år.

Konklusion

Patienter med AD, DLB og PDD bør have et behandlingstilbud med specifikke demensmidler. Let til moderat AD bør forsøges behandlet med AchEI, moderat til svær AD med memantin, mens DLB og PDD bør forsøges behandlet med rivastigmin.

Korrespondance: Steen G. Hasselbalch, Hukommelsesklinikken N6702, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: steen.hasselbalch@rh.regionh.dk

Antaget: 22. januar 2009
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Udredning og behandling af demens – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, 2008. Medicinsk Teknologivurdering 2008:10.
2. Statens beredning for medicinsk utvärdering. Dementia – diagnostic and therapeutic interventions. A systematitv review of the literature. Sverige: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2008.
3. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2007;14:e1–e26.
4. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2008;56:1116-28.
5. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
6. Burns A, O'Brien J, Auriacombe S et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2006;20:732-55.
7. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:749-51.
8. Stig Ejdrup Andersen. Specifikke lægemidler mod Alzheimers sygdom. www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2007/specifikke_laegemidler_mod_alzheimers_sygdom.htm (15. august 2008).
9. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008;372:207-15.
10. Gura T. Hope in Alzheimer's fight emerges from unexpected places. Nat Med 2008;14:895.

Evidensbaserede farmakologiske interventioner inden for intensiv terapi

Professor Else Kirstine Tønnesen & professor Palle Toft

Århus Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling, og Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Intensiv terapi er blandt de mest omkostningstunge sundhedsydelse, som tilgodeser en lille gruppe patienter med en relativ høj mortalitet. Behandling af kritisk syge patienter bør bl.a. derfor være evidensbaseret. Den prospektive, randomiserede og klinisk kontrollerede undersøgelse (RCT) rangerer højest på ranglisten over forskningsmetodologier, når graden af evidens omkring en given intervention skal angives, og der skal udarbejdes anbefalinger.

Inden for intensiv medicin findes der imidlertid kun få interventioner, som er evidensbaserede på grundlag af RCT'er. Det dokumenteres i en nyligt publiceret systematisk litteraturregennemgang, hvor forfatterne gennemgår eksisterende klinisk kontrollerede multicenterstudier inden for intensiv terapi med *mortalitet* som det primære endepunkt [1]. En del af bag-

grunden for, at der er så få RCT'er, er, at intensivpatienter udgør en meget heterogen gruppe. Patientmaterialet er derfor ofte begrænset, og krav om informeret samtykke fra ofte inhabile patienter eller deres pårørende kan ikke altid opnås inden for en bestemt tidsramme. Nogle sygdomstilstande er endvidere så sjældne, at patientgrundlaget er for lille til et RCT med en tilstrækkelig styrke inden for en rimelig tidsperiode.

Mens man i RCT'er har kunnet påvise bedret overlevelse ved tidlig målrettet væsketerapi og skånsom respiratorbehandling med lavt tidalvolumen, har farmakologiske interventioner med effekt på overlevelsen af kritisk syge patienter været få. I det følgende beskrives de seneste års vigtigste interventioner, som i RCT'er har vist gunstig effekt på overlevelsen.

Kortikosteroider

Historien er lang omkring kortikosteroidbehandling af patienter med septisk shock. Højdosislukokortikoider blev introduceret allerede i 1975. Efterfølgende studier kunne dog

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ikke bekræfte nogen gunstig effekt på mortaliteten. Tværtimod var der en overdødelighed pga. superinfektioner, hvilket ikke er helt overraskende på baggrund af glukokortikosteroidernes immunsupprimerende effekter. Senere – i slutning af 1990'erne – blev lavdosishydrokortison (i fysiologiske doser a 200-300 mg/daglig i fem dage) introduceret i behandlingen af septisk shock. Flere RCT'er og metaanalyser viste en gunstig klinisk effekt (*reversal of shock*) og en reduceret mortalitet. Effekten var mest udtalt hos patienter, som ikke responderede på en kortikotropintest, dvs. patienter med binyrebarkinsufficiens.

Behandling med lavdosiskortikosteroider til kritisk syge patienter var dog stadig genstand for diskussion, og det er baggrunden for studiet *Corticosteroid therapy of septic shock* (CORTICUS) [2].

Studiet involverede 52 intensivafdelinger fordelt over ni lande. Det blev stoppet efter inklusion af 500 af de planlagte 800 patienter. Forfatterne beskriver årsagen som en kombination af for langsom rekruttering af patienter, udløb af fondsmidler og udløb af dato for testmedicin (*expire of the trial drug*). Studiet mangler derfor styrke. Ironisk nok manglede forudgående studier også styrke, og det var en af begrundelserne for at gennemføre CORTICUS-studiet. Resultaterne fra studiet viste, at der ikke var nogen effekt på overlevelsen af femdages behandling med hydrokortison. Dog reverteredes shock hurtigere hos patienter, som fik steroid. Effekten var

uafhængig af, om patienten responderede på en forudgående kortikotropintest eller ej. Resultaterne fra dette studie har medført, at behandling med lavdosishydrokortison de fleste steder kun anvendes til patienter med septisk shock, som ikke responderer på behandling med volumen og pressorstoffer.

Aktiveret protein C

Året 2001 var et opsigtsvækkende år inden for intensiv medicin, idet der blev publiceret to store RCT'er, som viste gunstig effekt af medicinsk intervention på overlevelsen hos de mest syge intensivpatienter – patienter med svær sepsis og septisk shock [3, 4].

Aktiveret protein C (APC) dannes endogent ud fra inaktivt protein C, som er en naturligt forekommende substans. Ved septiske tilstande er produktionen af APC nedsat. APC er en komponent af koagulationssystemet. Det har antitrombotiske, fibrinolytiske og antiinflammatoriske egenskaber. Lægemidlet Xigris er rekombinant humant APC, der er fremstillet ved genteknologi fra humane celler, og det har samme egenskaber som humant endogent APC. Xigris blev markedsført i Danmark i 2002 på baggrund af resultaterne fra et internationalt multicenterstudie (PROWESS) [3]. Patienter med svær sepsis blev randomiseret til APC-behandling i 96 timer eller placebo. Patienter med blødningsrisiko blev ekskluderet. Det primære effektmål var 28-dages-mortalitet.

Studiet blev afbrudt efter en interimanalyse, som viste en gunstig effekt på overlevelsen. Resultaterne var overbevisende, idet mortaliteten var 25% i APC-gruppen mod 31% i placebogruppen, dvs. en absolut risikoreduktion på 6,1%, hvilket svarer til et *number needed to treat* på 16. Xigris blev herefter markedsført som det første lægemiddel med dokumenteret gunstig effekt på de sværest syge intensivpatienter.

I et efterfølgende åbent, ikke-randomiseret studie (ENHANCE) bekræftedes den gunstige effekt på overlevelsen, men der var øget forekomst af alvorlige blødningskomplikationer, som er den eneste bivirkning ved APC-behandling [5]. Herefter fulgte et stort multicenter-RCT (ADDRESS), hvor APC blev givet til mindre syge patienter (*acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE)-score < 24 versus APACHE-score > 24 i PROWESS-studiet) [6]. Endvidere blev vinduet for inklusion åbnet fra 24 til 48 timer (tid fra patienten opfylder inklusionskriterierne til påbegyndt behandling). Undersøgelsen blev stoppet efter en interimanalyse, der var baseret på 2.640 patienter. Der var ingen effekt på overlevelsen af APC, og der var en højere forekomst af alvorlige blødningskomplikationer i APC-gruppen end i placebogruppen. Et studie, som omfattede børn med svær sepsis (RESOLVE), blev også stoppet pga. af manglende effekt på overlevelsen.

Indikation for behandling med APC er i dag forblevet uændret, som angivet i PROWESS-studiet: De mest syge patienter med svær sepsis eller septisk shock (APACHE-score > 24). Risikoen for blødningskomplikationer udelukker i praksis en lang række patienter.



Intensiv insulinbehandling

I 2001 publicerede *Greet van den Berghe* et monocenterstudie, hvis resultater stadig er genstand for diskussion og opfølgende undersøgelser [4]. I undersøgelsen, som blev stoppet efter en interimanalyse, der var baseret på omkring 1.500 patienter, inkluderedes hovedsageligt thoraxkirurgiske patienter, som postoperativt blev overflyttet til intensiv terapi. Her blev patienter, som havde behov for > 24 timers intensiv terapi randomiseret til stram blodsukkerkontrol med blodsukkerværdier på 4,4-6,1 mmol/l eller vanligt regimen, dvs. blodsukkeret blev først sænket ved værdier omkring 10-12 mmol/l.

Resultaterne viste en reduceret morbiditet og mortalitet i interventionsgruppen hos de patienter, der havde behov for > 5 dages intensiv terapi. *In-hospital*-mortaliteten var 7,2% i interventionsgruppen mod 10,9% i kontrolgruppen. Den gunstige effekt på overlevelsen persisterede efter udskrivelse fra hospital. Resultaterne blev genstand for intens diskussion og korrespondancer i videnskabelige tidsskrifter. Kritikpunkterne var bl.a., at det var et ikkeblindet monocenterstudie, en selekteret patientgruppe med lav APACHE-score og at studiet blev stoppet efter en interimanalyse.

*Van den Berghe*s første studie [4] omfattede udelukkende kirurgiske intensivpatienter, som på mange måder adskiller sig fra medicinske patienter. I 2006 publicerede hun det efterspurgte studie med medicinske intensivpatienter [7]. Intervention var som i det første studie. Resultaterne viste, at stram blodsukkerregulering ikke havde effekt på mortaliteten, mens morbiditeten var reduceret i forhold til kontrolgruppen. Hos patienter med behov for mere end tre døgn intensiv terapi var mortaliteten dog reduceret, mens den var øget hos de patienter, der blev udskrevet inden for tre døgn. Sidstnævnte fund har naturligvis efterladt en række spørgsmål, som stadig er ubesvarede. Skal man sænke blodsukkeret hos intensivpatienter til fasteværdier, eller skal man tillade lidt højere værdier for at undgå hypoglykæmi, som er en frygtet komplikation til insulinbehandling. Hvornår i sygdomsforløbet skal man intervenere med stram blodsukkerregulering. Fra første indlæggelsesdag på intensivafdeling eller først efter 3-5 dage?

Efterfølgende er der publiceret andre studier, som ikke har givet svar på spørgsmålene. VISEP-studiet er et tysk ikke-blindet multicenter-RCT, hvor intensivpatienter blev randomiseret til stram blodsukkerregulering [8]. Studiet blev lukket efter en interimanalyse, der viste samme mortalitet i de to grupper, mens der var en højere forekomst af hypoglykæmi i interventionsgruppen. Et andet europæisk multicenterstudie – *European Glucontrol Trial* – blev også stoppet primært pga. af en høj frekvens af hypoglykæmi [9]. De to sidstnævnte studier mangler således styrke til at afgøre, om stram blodsukkerregulering har nogen gunstig effekt på mortaliteten. Et igangværende studie, der omfatter 5.000 patienter i Australien og New Zealand, vil forhåbentlig kunne afklare i hvilket niveau blodsukkeret skal ligge hos kritisk syge patienter.

Siden *van den Berghe*s opsigtsvækkende publikation i 2001

Faktaboks

Overraskende få farmakologiske interventioner har i klinisk kontrollerede undersøgelser vist øget overlevelse hos kritisk syge patienter.

De få interventioner har kun haft effekt hos de mest syge patienter med svær sepsis eller septisk shock.

Siden 2001 har man sænket blodsukkerniveauet hos intensivpatienter. Den øvre grænse ligger de fleste steder omkring 8 mmol/l.

Behandling med lavdosis-glukokortioider anvendes til patienter med septisk shock, som ikke responderer på behandling med volumen og pressorstoffer.

Indikation for behandling med aktiveret protein C er tilstande med svær sepsis eller septisk shock. Risikoen for blødningskomplikationer udelukker i praksis en lang række patienter.

har man sænket blodsukkerniveauet hos intensivpatienter sammenlignet med tidligere, hvor man accepterede højere værdier, før man intervererede med insulin. Den øvre grænse ligger de fleste steder omkring 8 mmol/l og ikke på 6,1 mmol/l, som i *van den Berghe*s studie.

Konklusion

Overraskende få farmakologiske interventioner har i klinisk kontrollerede undersøgelser vist øget overlevelse hos kritisk syge patienter. De få interventioner har kun haft gunstig effekt hos de mest syge patienter med svær sepsis eller septisk shock.

Velgennemførte observationelle studier (klinisk epidemiologiske studier), der var baseret på offentlige registre og kliniske databaser, har vist god overensstemmelse med resultaterne fra RCT'er [10]. Med en velregistreret befolkning udgør Danmark og resten af Skandinavien en ideel base for klinisk-epidemiologiske undersøgelser, som kan supplere RCT'er.

Korrespondance: *Else Kirstine Tønnesen*, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: elsetoen@rm.dk

Antaget: 21. december 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Ospina-Tascon GA, Büchele GL, Vincent J-L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail? *Crit Care Med* 2008;36:1311-22.
- Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Vincent JL, Bernard GR, Beale R et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-trial ENHANCE: Further evidence for

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- survival and safety and implementation for early treatment. *Crit Care Med* 2005;33:1-19.
6. Abraham E, Laterre P-F, Garg R et al. Drotrecogin alfa for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-42.
 7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354.
 8. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and penta-starch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
 9. National Institutes of Health. Glu-control study: comparing the effects of two glucose control regimes by insulin in intensive care unit patients. [Hppt://clinicaltrials.gov/show/NCT00107601](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107601) (1. november 2008)
 10. Toft Sørensen H, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: A critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;44:1075-82.

Medicinproblemer ved sektorskifte

Ledende overlæge Hanne Rolighed Christensen & praktiserende læge Bjørn K. Krølner

Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Afdeling, og Almen praksis, København

Den rigtige medicin i den rigtige dosis til den rigtige patient på det rigtige tidspunkt og på den rigtige måde er efterhånden et lidt slidt »slogan«, men ikke desto mindre basale principper for al medicinering. Brud på principperne er hyppige, og begås ikke kun af læger og andre aktører i plejen og behandlingen, men også af patienterne selv. Viden om den samlede medicinering til en given patient kan være meget vanskelig og undertiden ganske tidskrævende at opnå [1-3]. Ved sektorovergange – når patienter indlægges eller udskrives fra hospital – er medicineringen særlig følsom for mangel på kommunikation og dokumentation, og fejl kan opstå. Formålet med denne artikel er at adressere og fokusere på specielle problemstillinger vedrørende lægemiddelbehandling ved sektorskifte og angive mulige løsninger på oplagte problemområder. Meget er gjort – også lovgivningsmæssigt – men området er desværre stadig problematisk, fejlbehæftet og kræver fortsat stor opmærksomhed.

Baggrund

Lægemedelforbruget er stigende. Årsagen er bl.a. ny evidens for behandlingsgevinster og ændrede indikationer, der gør selv lettere sygdomstilfælde og risici behandlingsattraktive. Stadig flere patienter er i behandling med mange lægemidler dagligt – såkaldt polyfarmaci. Generisk substitution samt skift mellem analogpræparater som følge af forskellige lægemiddelrekommandationer i primær- og sekundærsektoren, gør det svært – undertiden umuligt – for både hospitalsafdelinger og almen praksis at bevare overblikket over en aktuell behandling. Hertil kommer, at patienten ofte tager håndkøbsmedicin, naturlægemidler eller kosttilskud, som lægen ikke er vidende om, og som patienten ikke altid selv opfatter som medicin. Der er ofte mange behandlere involveret, som ikke

nødvendigvis kommunikerer med hinanden om medicinen. Konsekvensen kan være, at man overser, at et givent symptom er en lægemiddelbivirkning eller -interaktion og ikke indikation for tillæg af yderligere lægemidler. Uden præcis, opdateret viden om og dokumentation af patientens aktuelle lægemiddelbehandling er informationsudveksling mellem sektorerne ikke meningsfuld.

Konkrete problemstillinger

Ansvar for patientens samlede medicinering

Ingen synes at påtage sig det overordnede ansvar for patientens samlede lægemiddelbehandling. Den praktiserende læge forsøger, men er afhængig af information fra patienten selv samt fra hospitaler/ambulatorier og andre behandlere. Ideelt set vil det imidlertid være naturligt, at dette ansvar placeres hos den praktiserende læge, der ofte livslangt er patientens gennemgående sundhedsfaglige kontaktperson. Bedre overblik over medicineringen i almen praksis kunne opnås ved systematisk medicingennemgang f.eks. en gang årligt, revurdering af indikation, dosis og evt. bivirkninger, når patienter får mere end 4-8 forskellige lægemidler, og tilbageholdenhed med reitering af recepter [4]. I et polyfarmaci projekt i Viborg Amt [5] har man foreslået principper for systematisk medicingennemgang (**Figur 1**). Studiet viste i øvrigt, at hver ottende lægemiddelordination skønnedes uhensigtsmæssig og medførte seponering, dosisændring eller nyordination!

Kommunikation

Det er velkendt, at kommunikation mellem forskellige aktører i sundhedsvæsenet er mangelfuld, også når spørgsmålet er om medicin. Ofte inkluderes information om lægemidler ikke i f.eks. epikriser og hospitalshenvisninger. Den elektroniske medicinprofil fra Lægemedelstyrelsen anvendes sjældent på sygehusene og ikke systematisk i primærsektoren. Flere faggrupper udveksler ikke rutinemæssigt medicinoplysninger om fælles patienter (f.eks. vagtlæger, praktiserende læger og praktiserende speciallæger). Mange tiltag er forsøgt – også elektronisk – omkring oplysninger om lægemiddelbehandling ved udskrivelsen både til patienten, der selvfølgelig bør udstyres