



G03A Hormonal kontraception

Rekommandation

Alle P-piller med max 35 µg ethinyløstradiol rekommanderes som ligeværdige alternativer. Der er ikke klinisk relevante forskelle på faste kombinationer og sekvenspræparater.

Rene gestagenpræparater giver ikke nær så sikker beskyttelse mod graviditet som kombinationspræparaterne og der er større risiko for gennemblødning. Gestagenpræparaterne rekommanderes derfor som ligeværdige alternativer i de særlige tilfælde, hvor p-piller ikke bør anvendes.

Implantat rekommanderes med forbehold eftersom anvendelsen kræver operative indgreb. For enkelte kvinder kan den meget lange virkningsvarighed dog være en fordel.

Depotinjektion rekommanderes ikke pga. øget risiko for osteoporose.

Rekommanderet

Faste kombinationer (monofase)		
Dag	Gestagen	ethinyløstradiol
1-21	Gestoden 75 mikg	20 eller 30 mikg
1-21	Desogestrel 150 mikg	20 eller 30 mikg
1-21	Levonorgestrel 150 mikg	30 mikg
1-21	Norgestimant 250 mikg	35 mikg
1-21	Drospirenon 3 mg	20 eller 30 mikg
1-21	Norelgestromin 150 mikg	15 mikg (plaster)
1-21	Etonogestrel 120 mikg	15 mikg (vaginalring)
Sekvenspræparater (flerfase)		
Dag	Gestagen	ethinyløstradiol
1-7	Desogestrel 25 mikg	40 mikg
8-21	Desogestrel 125 mikg	30 mikg
1-6	Levonorgestrel 50 mikg	30 mikg
7-11	levonorgestrel 75 mikg	40 mikg
12-21	levonorgestrel 125 mikg	30 mikg
1-6	Gestoden 50 mikg	30 mikg
7-11	gestoden 70 mikg	40 mikg
12-21	gestoden 100 mikg	30 mikg
1-7	Norethisteron 500 mikg	35 mikg
8-14	norethisteron 750 mikg	35 mikg
15-21	norethisteron 1000 mikg	35 mikg
Præparater til postcoital kontraception		
	Levonorgestrel 750 mikg x 2	

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde		
Dag	Gestagen	ethinyløstradiol
1-21	Levonorgestrel 250 mikg	50 mikg
Implantat	Etonogestrel	
Præparater med gestagen		
Dag	Gestagen	
1-28	Desogestrel 75 mikg	
1-28	Norethisteron 350 mikg	
1-28	Levonorgestrel 30 mikg	
Spiral	Levonorgestrel 20 mikg/24timer	
Ikke rekommanderet		
i.m.	Medroxyprogesteron 50mg/ml	

Baggrundsnotat

Lægemidler
 Effekt
 Bivirkninger
 Interaktioner
 Praktiske forhold
 Forfattere
 Referencer

Lægemidler

Notatet omfatter præparater med kombineret østrogen/gestagen, samt rene gestagenpræparater. Kombinationen af østrogen/gestagen findes som tabletbehandling i monofasiske, bifasiske og trifasiske orale regimer samt som plaster og vaginalindlæg. Præparaterne anvendes primært til svangerskabsforebyggelse, men kan også anvendes til behandling af blødningsuregelmæssigheder, akne eller polycystisk ovariesyndrom. I det følgende omhandles alene præparaternes anvendelse som svangerskabsforebyggende midler. For behandling af blødningsuregelmæssigheder henvises til afsnittet om gestagener (G03D)

Effekt

Kravet til effekten af kombinationspræparaterne er et Pearls Index under 1 (mindre end 1 ud af 100 kvinder som har anvendt behandlingen bliver gravid indenfor 1 år), og forskellene mellem regimerne viser sig primært i bivirkningerne.

I et Cochrane-review fandt man ingen forskel i effekten mellem præparater med 20 mikg ethinyløstradiol og præparater med større ethinyløstradiol-indhold, men forfatterne konkluderer, at grundlaget af randomiserede studier ikke er tilstrækkeligt til at konkludere, om der er en forskel (Gallo 2005).

I et Cochrane-review, hvor man specifikt har undersøgt forskellen mellem de forskellige gestagener, som indgår i kombination med ethinyløstradiol, fandt man ingen forskel i effekten (Maitra 2004).

I nylige Cochrane-reviews har man heller ikke kunne påvise forskelle mellem mono-, bi- og trifasiske regimer (Van Vliet 2006a og b).

Bivirkninger

I Cochrane reviews har man ikke kunne detektere forskelle mellem monofasiske, bifasiske og trifasiske regimer (Van Vliet 2006a og b).

I et review, hvor man sammenlignede regimer indeholdende 20µg ethinyløstradiol eller derunder med regimer med større ethinyløstradiol-indhold, konkluderer man, at der var flere behandlingsophør pga. blødningsuregelmæssigheder for regimer med 20 µg end for regimer med større ethinyløstradiol-indhold (Gallo 2005). Der var imidlertid anvendt forskellige gestagener i de forskellige regimer. I et andet Cochrane-review, hvor formålet var at undersøge eventuelle forskelle mellem de forskellige gestagener, fandt man imidlertid ingen klinisk relevant forskel i blødningsuregelmæssigheder mellem 2. (fx levonorgestrel), 3. generationsgestagener (fx gestogen, desorgestrel) og drospirenon. Derimod var der færre behandlingsophør ved behandling med 2. generationsgestagener end med 1. generationsgestagener (fx norethisteron) (Maitra 2004).

I undersøgelser, hvor plaster blev sammenlignet med tabletbehandling, fandt man lokale gener på applikationsstedet hos 17%, hvilket hos 2% medførte ophør med behandlingen (Evra præparatanmeldelse 2003).

Kardiovaskulær risiko

P-piller bør anvendes med forsigtighed til kvinder over 35 år, der ryger, har svær hypertension eller andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom eller tromboemboliske hændelser. Data fra epidemiologiske studier tyder på, at p-piller med 3. generationsgestagener giver mindre risiko for AMI og cerebral thrombose, men til gengæld højere risiko for venøs thromboemboli i forhold til p-piller som indeholder et 2. generationsgestagen (medicin.dk 2007).

Risiko for brystcancer

P-piller er kontraindiceret hos kvinder med aktuel eller tidligere mammaecancer. En øget risiko for mammaecancer hos arveligt disponerede kan ikke udelukkes. Hos kvinder uden disposition for brystcancer opvejes en mulig øget risiko for brystcancer i alle tilfælde af en mindre risiko for ovariecancer og endometriecancer (Schlesselman 1995). Det er uafklaret, om rene gestagenpræparater medfører mindre risiko for brystcancer en kombinationspræparaterne.

Interaktioner

En række antiepileptika (carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin, topiramet), samt rifampicin, perikum og rygning inducerer østrogenmetabolismen. Hos kvinder i behandling med antiepileptika kan der eventuelt anvendes en p-pille med 50 µg ethinyløstradiol.

Praktiske forhold

Kun de faste kombinationer kan anvendes til forskydning af menstruation (long-cycle) (Edelman 2005).

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)

- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Evra præparatanmeldelse. IRF 2003.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus >20 mcg Estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews: 2005 Issue 2.
- Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KWM et al. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 3.
- Medicin.dk 2007.
- Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol 1995; 85: 793-801
- Van Vliet HAAM, Grimes DA et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006 Issue 3 (a).
- Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM et al. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006 Issue 3 (b).

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



G03C Østrogener

Rekommandation

Ved klimaktielle gener som fx hedestigninger hos hysterektomerede kvinder er tabletter og plastre med østradiol ligeværdigt rekommanderet, men alle med forbehold pga. øget risiko for apopleksi og venøs trombose. Gel og næsespray rekommanderes ikke. Gel pga. usikker dosering og næsespray pga. høje peakkoncentrationer. Depotinjektion er ikke rekommanderet pga. risiko for takyfylaksi.

Ved lokale slimhindegener i skeden rekommanderes alle lokaltvirkende midler som ligeværdige alternativer. Oralt østriol med forbehold pga. mulig risiko for endometriecancer.

Rekommanderet

Klimaktielle gener

Ingen

Lokale gener

Østradiol 7,5 mikg pr. 24 timer (vaginalring)udskiftes hver 3. måned
Østradiol 25mikg x 2 ugentligt (vaginaltabletter)
Østriol 0,5 mg (vagitorier) x 2 ugentligt
Østriol 1mg/g (vaginalcreme) 0,5 mg x 2 ugentligt

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Klimaktielle gener

Østradiol 2 mg samt lavere doser
Østradiol 75 mikg plaster samt lavere doser

Ikke rekommanderet

Klimaktielle gener

Østradiol, 150 mikg/dosis (næsespray)
Østradiol (gel)
Østradiol 10 mg/ml (injektionsvæske)

Lokale gener

Østriol 1 eller 2 mg (oral)

Baggrundsnotat

Lægemidler
Effekt
Bivirkninger
Interaktioner
Forfattere
Referencer

Lægemidler

De rene østrogenpræparater opdeles i:

- midler med østradiol til systemisk brug til behandling af klimakterielle gener som fx hedstigninger
- midler med østradiol eller østriol til behandling af lokale slimhindegener i skeden.

Effekt

Østrogener reducerer forekomsten af klimakterielle gener som hedstigninger og svedudbrud (Grady 2005). Selv om østrogenbehandling ikke er førstevalg ved osteoporose, reduceres risikoen for vertebrale og non-vertebrale frakturer. Derfor er kvinden i forebyggende behandling for postmenopausalt knogletab, så længe hun får østrogener af andre årsager (Hickey 2005).

Østriol tabletter er primært indiceret til vaginale gener, da der er ringe effekt på andre klimaktielle gener og ingen dokumentation for systemisk effekt på fx knogler.

Bivirkninger

Østrogener øger risikoen for endometriecancer. Derfor bør man anvende en behandling, der kombinerer østrogen og gestagen, når man behandler kvinder med bevaret uterus. Hvis en kvinde med uterus behandles med østrogen alene, kan der forekomme blødningsuregelmæssigheder.

Østrogener øger risikoen for venøs trombose og apopleksi (Anderson 2004). Observationelle studier viser en øget risiko for brystcancer (Beral 2003), men dette har ikke kunnet vises i randomiserede forsøg (Anderson 2004). Østrogener kan forårsage brystspænding.

Interaktioner

En række antiepileptika (carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin, topiramet), samt rifampicin, perikum og rygning inducerer østrogenmetabolismen.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:1701-12.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362: 419-27.
- Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. N Engl J Med. 2006; 355:

2338-47.

- Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? Lancet. 2005; 366: 409-21.

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



Gynækologiske midler med gestagen og østrogen (G03F)

Rekommandation

De rekommanderede cykliske og kontinuerlige regimer med østrogen og gestagen er ligeværdigt rekommanderet ved tidlig menopause.

Ved klimaktielle gener er alle præparater inkl. tibolon kun rekommanderet med forbehold pga. øget risiko for brystcancer, apopleksi og venøs trombose. Behandlingen skal forbeholdes kvinder med væsentlige klimakterielle gener.

Rekommanderet (med forbehold ved klimaktielle gener)

Dag	Gestagen	Østrogen
1-28	Cyproteronacetat	østradiolvalerat
1-28	Levonorgestrel	østradiolvalerat
1-28	Medroxyprogesteron	østradiolvalerat
plaster	Norethisteronacetat Norethisteronacetat	østradiol østradiolhemihydrat
1-28	Tibolon	2,5 mg
Ikke rekommanderet		
1-84	Medroxyprogesteron	østradiolvalerat

Baggrundsnotat

Lægemidler
 Effekt
 Bivirkninger
 Interaktioner
 Forfattere
 Referencer

Lægemidler

Gruppen omfatter præparater med kombination af østrogen og gestagen til behandling af klimaktielle gener, samt tibolon, som har både østrogen, gestagen og androgen effekt. Kombinationen af østrogen og gestagen benyttes hos kvinder med bevaret uterus. Således er gestagen adderet for at modvirke den øgede risiko for endometrie-cancer og blødningsforstyrrelser.

Effekt

Kombinationer af østrogen og gestagen (Grady 2005, Hickey 2005) og tibolon (Modelska 2002) reducerer forekomsten af klimakterielle gener som hedestigninger og svedudbrud.

Kombinationsbehandlingen reducerer risikoen for vertebral og non-vertebral fraktur, så selv om

østrogen+gestagen behandling ikke er førstevalg ved osteoporose, er kvinden i forebyggende behandling mod postmenopausal knogletab, så længe hun får østrogen+gestagen behandling af andre årsager (Rossouw 2002).

For tibolon i en dosis på 1,25 mg er det ligeledes vist, at risikoen for vertebrale frakturer nedsættes med en effekt af samme størrelse som for østrogen-gestagen behandling (Modelska 2002, Cummings 2006). Der foreligger ikke data vedr. non-vertebral frakturprofylakse.

Bivirkninger

Både den kontinuerligt kombinerede behandling og tibolon kan forårsage blødningsuregelmæssigheder – specielt inden for de første 6 måneder af behandlingen.

Disse regimer bør derfor tidligst bruges hos kvinder som er mindst 1 år efter menopausen.

Sekventiel behandling forårsager cyklisk, menstruationslignende blødning og kan anvendes hos kvinder, som er mindre end 1 år efter menopausen og hos kvinder, hvor endometriet ikke kan kontrolleres med kontinuert kombineret behandling, hvilket viser sig ved, at der opstår uacceptabel uregelmæssig blødning. Observationelle data viser, at risikoen for endometrie-cancer er reduceret under kontinuerligt kombineret behandling, men uændret under sekventiel behandling (Beral 2005). Long-cycle regime har vist association til endometrie-cancer (Bjarnason 1999).

Behandlingen med kombinationen af østrogen/gestagen øger risikoen for venøs trombose, apopleksi, iskæmisk hjertesygdom samt risikoen for brystcancer og brystspænding.

For tibolon 1,25 mg ses en øget risiko for apopleksi (Cummings 2006) svarende til den øgede risiko under østrogenbehandling alene. Fra observationelle data er der rapporteret om en øget risiko for brystcancer og for endometrie-cancer af samme størrelsesorden som østrogenbehandling alene (Beral 2005).

Interaktioner

En række antiepileptika (carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin, topiramid), samt rifampicin, perikum og rygning inducerer både østrogen- og gestagenmetabolismen. Det er uafklaret, hvorvidt disse interaktioner kan ekstrapoleres til tibolon. I den Nationale Interaktionsdatabase angives for tibolon kun en mulig interaktion med warfarin, der eventuelt bør medføre, at dosis af warfarin skal nedsættes (Interaktionsdatabase 2007).

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365: 1543-51.
- Bjarnason K, Cerin Å, Lindgren R et al. The Scandinavian Long Cycle Study Group. Adverse

endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy *Maturitas* 1999; 32: 161-70.

- Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ*. 2006; 332: 667.
- Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2338-47.
- Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet*. 2005; 366: 409-21.
- Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 16-23.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



Gestagener (G03D)

Rekommandation

Der er ikke fundet evidens for forskelle mellem lynesterol og medroxyprogesteron anvendt mod blødningsuregelmæssigheder, hvorfor begge rekommanderes som ligeværdige. Levonorgestrel spiral kan anvendes ved sværere blødning.

Rekommanderet - blødningsuregelmæssigheder

Lynestrenol 5 mg
Medroxyprogesteron 5 mg

Rekommanderet - regulering af sværere blødning

Levonorgestrel spiral.

Baggrundsnotat

Lægemidler
Effekt
Bivirkninger
Interaktioner

Lægemidler

I dette notat behandles gestagener anvendt til behandling af blødningsuregelmæssigheder (lynestrenol, medroxyprogesteron, levonorgestrel). For omtale af gestagener anvendt som kontraception henvises til baggrundsnotatet for hormonalkontaception. Progesteron anvendes primært i forbindelse med IVF behandling og vil ikke blive nærmere omtalt her.

Effekt

Af de nævnte ovenfor behandlingsmuligheder kan medroxyprogesteronacetat (17 α -hydroxyprogesteron derivat) og lynestrenol (prodrug som omdannes til norethisteron, der er et 19-nortestosteron derivat) anvendes til behandling af blødningsuregelmæssigheder i perimenopause og under menarche. Anvendes cyklisk 10-12 dage pr. cyklus, hvorefter blødningen indtræder. Kan endvidere anvendes til postmenopausale kvinder med bevaret uterus sammen med østrogen som en del af enten sekventiel eller kontinuert kombineret behandling.

Levonorgestrel (19-nortestosteron derivat) som gestagenspiral kan anvendes til at regulere sværere blødning

Bivirkninger

Gestagener kan medføre brystspænding og akne.

Interaktioner

Visse antiepileptika, rifampicin og perikum kan inducere omsætningen af gestagen.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Susanne Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



Urologiske spasmolytika (G04BD)

Rekommandation

Urge-inkontinens

Alle stoffer pånær flavoxat rekommanderes som ligeværdige, men med forbehold da effekten er beskeden. Flavoxat er ikke rekommanderet, da der er manglende dokumentation for effekt.

Rekommanderet

Ingen

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde (ækvieffektive doser)

Darifenacin 7,5 – 15 mg dagl.

Oxybutynin 3,9 mg/24 timer (plaster skiftes x 2 ugentligt).

Solifenacin 5-10 mg x 1 dagl.

Tolterodin 2,8 mg

Tropium 20 mg x 2 dagl.

Stress-inkontinens

Kun duloxetin har dokumenteret effekt, men effekten er beskeden, hvorfor det rekommanderes med forbehold.

Rekommanderet

Ingen

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Duloxetin 40 mg x 2 dagl.

Baggrundsnotat

Lægemidler

Effekt

Bivirkninger

Interaktioner

Praktiske forhold

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Gruppen omfatter stofferne tolterodin, tropium, solifenacin, darifenacin og oxybutynin, som alle har indikationen urgeinkontinens, hyppig vandladning eller imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære. I gruppen indgår endvidere duloxetin, som har indikationen moderat til svær stressinkontinens, og flavoxat, som har indikationen neurogene blærespasmer.

Effekt

I et Cochrane review fandt man ingen signifikant forskel på effekten mellem tolterodin og oxybutynin og desuden ingen evidens for effekten af de øvrige stoffer (Hay-Smith 2005). I et senere Cochrane-review fra 2006 er der dog udover tolterodin og oxybutynin, også dokumenteret en moderat effekt på detrusoroveraktivitet for: Darifenacin, solifenacin og trospiumchlorid (Den gennemsnitlig reduktion i antal inkontinensepisoder var 0,54 per dag) (Nabi 2006). Der er ikke fundet sufficient evidens i form af randomiserede studier som dokumenterer effekten af flavoxat.

Hos kvinder med moderat til svær stressinkontinens har duloxetin 80 mg daglig i de forskellige studier vist en reduktion i antallet af inkontinensepisoder på 50-58% i forhold til 29-40% for placebo (Mariappan 2005). Den absolutte forskel er gennemsnitlig ca. 3-4 færre inkontinensepisoder per uge (Yentrevre præparatanmeldelse 2004).

Der er ikke fundet dokumentation for de øvrige nævnte stoffers effekt ved stressinkontinens.

Hos kvinder med imperativ vandladningstrang og evt. ledsagende inkontinens på basis af postmenopausale ændringer i urethraslimhinden kan lokaltvirkende østrogener have effekt (Suckling 2006).

Bivirkninger

Parasympatolytika kan forårsage generende bivirkninger på andre organsystemer, fx i form af mundtørhed, akkommodationsparese, hovedpine, kvalme, dyspepsi og obstipationstendens trods det, at disse parasympatolytika skulle virke relativt selektivt på blæren. Urinretention kan også opstå. For oxybutynin desuden plaster-relaterede bivirkninger. I et Cochrane-review fandt man ikke signifikant flere end placebo, som ophørte med behandlingen pga. bivirkninger (Nabi 2006). Erfaringsmæssigt oplever specialistgruppen dog, at mange, især i almen praksis, ophører med behandlingen pga. mundtørhed, obstipation, kvalme eller akkommodationsbesvær. Darifenacin har muligvis en mindre påvirkning af den kognitive funktion end andre de andre stoffer pga. en mindre påvirkning af M2-receptorerne. I et studie fandt man således en større kognitiv forværring hos ældre af oxybutynin end af darifenacin (Kay 2006), men der er ingen sammenligninger med de øvrige præparater.

I studier med duloxetin sås bivirkninger hos ca. hver tredje patient. Hyppigste bivirkning var kvalme (23-25%), som ligeledes var den hyppigste årsag til behandlingsophør. I alt medførte bivirkninger behandlingsophør hos 1 ud af 8 patienter (Mariappan 2005).

Interaktioner

Kombinationen af tolterodin og kolinesterasehæmmere har i nogle tilfælde medført en delirøs tilstand (Interaktionsdatabasen 2007).

Praktiske forhold

Flavoxat skal doseres 4 gange daglig, og trospium skal indtages på tom mave. Begge dele kan påvirke compliance.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults ? The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
- Interaktionsdatabasen 2006. www.interaktionsdatabasen.dk
- Kay G, Crook T, Rekedal L et al. Differential Effects of the Antimuscarinic Agents Darifenacin and Oxybutynin ER on Memory in Older Subjects. *Eur Urol* 2006; 50: 317-26.
- Mariappan P, Ballantyne Z, N'Dow JMO, Alhasso AA. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004742. DOI: 10.1002/14651858.CD004742.pub2.
- Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Review* 2006
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Review* 2006.
- Yentreve præparatanmeldelse 2004. www.irf.dk

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



Midler ved erektil dysfunktion (G04BE)

Rekommandation

De rekommanderede stoffer er ligeværdige til behandling af erektil dysfunktion. Alprostadil er fortrinsvis rekommanderet ved radikale prostatatektomier såfremt der ikke er set effekt af phosphordiaesterasehæmmerne. Yohimbin rekommanderes ikke pga. manglende dokumenteret effekt.

Rekommanderet (ækvieffektive doser)

Sildenafil 50-100 mg
Tadalafil 10-20 mg
Vardenafil 10-20 mg

Rekommanderet med forbehold

Alprostadil injektion 10-20 mikg
Alprostadil urethralstift 250-1000 mikg

Ikke rekommanderet

Yohimbin

Baggrundsnotat

Lægemidler
Effekt
Bivirkninger
Interaktioner
Praktiske forhold
Forfattere
Referencer

Lægemidler

Gruppen omfatter phosphodiesterasehæmmere, alprostadil og yohimbin. Alprostadil er lokalbehandling og bruges også diagnostisk.

Effekt

Sildenafil, tadalafil og vardenafil hæmmer phosphodiesterase type 5 enzymet, som overvejende findes i det kavernøse væv i corpus cavernosum. Lægemidlerne hæmmer derved nedbrydningen af cyklisk GMP i corpus cavernosum. Dette medfører en længerevarende relaksation af den glatte muskulatur i corpus cavernosum, hvorved erektionen opstår. Den maksimale effekt af lægemidlerne skønnes sammenlignelig, men tadalafil vil ud fra teoretiske overvejelser have en længerevarende effekt pga. den langsommere udskillelse (effekt i op til 36 timer vs. ca. 2 timer for hhv. sildenafil og vardenafil).

Alprostadil er et prostaglandin E1 præparat, som virker ved at relaxere den glatte muskulatur i penis og fremkalder erektion ved frigivelse af cAMP. Alprostadil virker i 30-60 minutter (Giraldi 2003).

Yohimbin er ikke receptpligtigt, og effekten skønnes tvivlsom (Giraldi 2003).

Bivirkninger

Hovedpine, svimmelhed, hjertebanken – relateret til hypotension. Ansigtsrødmen og dyspepsi. Den længere virkningsvarighed af tadalafil skønnes at ville afspejle sig i en længerevarende risiko for bivirkninger. Vardenafil og tadalafil har en svag virkning på phosphodiesterase type 6 enzymet, hvilket kan medføre blåsyn hos nogle patienter. Tadalafil har en svag virkning på phosphodiesterase type 11 enzymet, hvilket kan medføre myalgi hos nogle patienter. Alprostadil kan medføre smerter i penis, priapisme og gener relateret til injektion (Giraldi 2003).

Interaktioner

Samtidig behandling med nitrater kan forårsage symptomatisk hypotension. Phosphodiesterasehæmmerne omsættes i CYP3A4, og erythromycin og ketoconazol er vist at hæmme metabolismen af disse lægemidler, hvilket som udgangspunkt betyder, at dosis af phosphodiesterasehæmmerne bør halveres (Interaktionsdatabasen 2006).

Praktiske forhold

Alprostadil administreres ved lokalinjektion eller som urethralstift.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Giraldi A, Kirkeby HJ. Erektile dysfunktion. Månedsskrift for Rationel Farmakoterapi 2003; 8: 1-4.
- Interaktionsdatabasen 2006. www.interaktionsdatabasen.dk

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk



Midler ved benign prostatahyperplasi (G04C og C02CA04)

Rekommandation

α 1-receptorblokkerne alfuzozin, doxazosin og tamsulozin er ligeværdigt rekommanderet til symptomatisk behandling af prostatahyperplasi. For alfuzozin bør depotformuleringen foretrækkes af hensyn til compliance. Terazozin er rekommanderet med forbehold, da de er mere vanskelige at optitrere end de tre andre stoffer.

5 α -reduktasehæmmere rekommanderes med forbehold da virkningen på benign prostatahypertrofi er lille, og virkningen indtræder først efter flere måneder. Vær opmærksom på, at stofferne reducerer PSA niveauet til ca. det halve og dermed kan kamuflere en forhøjet PSA og sløre diagnosen af en eventuel prostatacancer.

Rekommanderet (ækvivalente doser)

α 1-receptorblokkere

Alfuzosin 7,5-10 mg (tablet 2,5 mg x 3, depottablet 5 mg x 2)

Doxazosin 4 mg x 1

Tamsulozin 0.4 mg x 1

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

α 1-receptorblokkere

Terazosin 5 mg x 1

5 α -reduktasehæmmere

Dutasterid 0.5 mg x 1

Finasterid 5 mg x 1

Baggrundsnotat

Lægemidler

Effekt

Bivirkninger

Interaktioner

Praktiske forhold

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Terapigruppen omfatter α 1-receptorblokkerne (G04C tamsulosin, terazosin, alfuzosin og C02CA04 doxazosin) som er indiceret til symptomatisk behandling af prostatahyperplasi, samt 5 α -reduktasehæmmere (dutasterid, finasterid) til behandling af benign prostatahyperplasi.

Effekt:

α 1-receptorblokkere

α 1-adrenerge receptorer i blære og urethra bidrager til vandladningsmodstand. α 1-receptorblokkere fører til relaksation af glat muskulatur i blærehals, prostatas kapsel og prostatisk urethra og virker således ved at reducere denne vandladningsmodstand.

Der er vist effekt på vandladningssymptomer af alle 4 α 1-receptorblokkere sammenlignet med placebo. Der er ikke sikre effektmæssige forskelle mellem de 4 stoffer (Wilt 2000, 2002).

5 α -reduktasehæmmere

5 α -reduktasehæmmere virker ved kompetitiv hæmning af 5 α -reduktase, som katalyserer omdannelsen af testosteron til det mere aktive dihydrotestosteron (DHT). Da det er DHT, som forårsager prostatahyperplasi, er det denne mekanisme, som medfører reduktion i prostatavolumen.

Der er markedsført 2 lægemidler i denne gruppe, dutasterid og finasterid.

Dutasterid er markedsført i en daglig dosis på 0,5 mg og finasterid i en daglig dosis på 5 mg. Selvom 0,5 mg dutasterid medfører en større reduktion i DHT end 5 mg finasterid, er der ingen forskel i reduktion af prostatavolumen efter 1 års behandling på de to regimer – ca. 25%. Det antages, at effekten på prostata i højere grad end effekten på DHT afspejler den kliniske effekt og dette støttes af, at ingen kliniske effektparametre inden for prostatahyperplasi viser forskel mellem dutasterid 0,5 mg og finasterid 5 mg. Effekten på vandladningssymptomer er signifikant bedre end placebo, men synes ikke så stor. Responder-evalueringer viser dog, at effekten er klinisk relevant, men der er en vis placeboeffekt på disse symptomscorer. Der er også en reduktion i risiko for akut urinretention og for prostatakirurgi. NNT er i størrelsesordenen 50 for hver af disse hændelser over 2 års behandling.

Det er vigtigt at bemærke, at effekten af behandling med 5 α -reduktasehæmmere indtræder langsomt og først kan vurderes efter 6 måneders behandling. Den største effekt af behandlingen ses hos patienter med forstørret prostata. Der kan næppe forventes en forebyggende effekt på prostatacancer (McConnel 1998 og 2003, Thompson 2003, Roehrborn 2002).

α 1-receptorblokkere versus 5 α -reduktasehæmmerne

Effekten på vandladningssymptomer af α 1-receptorblokkere er af samme størrelsesorden som effekten af 5 α -reduktasehæmmere, og effekten er størst hos de patienter, som har de sværeste symptomer.

5 α -reduktasehæmmere har dog tilsyneladende kun klinisk relevant effekt, når prostata er forstørret (Chapple 2005). I modsætning til 5 α -reduktasehæmmere har α 1-receptorblokkere ikke effekt på forekomst af prostatakirurgi (Lowe 1999, McDonnel 1998 og 2003, Thompson 2003, Roehrborn 2002).

Der er endvidere stor forskel på, hvor hurtigt effekten indtræder. Effekten af α 1-receptorblokkere indtræder i løbet af dage til uger, hvorimod effekten af 5 α -reduktasehæmmere først indtræder i løbet af flere måneder.

Bivirkninger

α 1-receptorblokkere

Bivirkninger af α 1-receptorblokkere omfatter hypotension - specielt ortostatisk – samt svimmelhed og træthed. Derudover retrograd ejakulation. Der er ikke sikre forskelle mellem de forskellige α 1-receptorblokkere, men bivirkningsgraden ser ud til at være relateret til dosis. Patienter med hypotension bør ikke behandles med α 1-receptorblokkere.

5 α -reduktasehæmmere

På samme måde som for effekt skønnes 5 α -reduktasehæmmere dutasterid og finasterid at have en sammenlignelig bivirkningsprofil. Der kan forekomme gynækomasti, impotens, ejakulationsproblemer samt reduceret libido. Den absolutte forekomst korrigeret for placebo er i størrelsesordenen 2-4% for disse hændelser (McDonnel 1998, 2003, Thompson 2003, Roehrborn 2002).

PSA reduceres under behandling med 5 α -reduktasehæmmere til ca. det halve

Interaktioner

Der er ikke fundet klinisk betydningsfulde interaktioner i Interaktionsdatabasen for 2006.

Da α 1-receptorblokkere reducerer blodtrykket, skal man dog være særlig opmærksom under behandlingsopstart/dosisændring, når det gælder patienter i samtidig anden antihypertensiv behandling eller patienter i behandling med phosphodiesterasehæmmere.

Under dutasterid behandling kan der teoretisk set forekomme interaktion med lægemidler, som hæmmer CYP3A4.

Praktiske forhold

Dosis af og terazosin skal optrappes langsomt over flere uger pga. risiko for ortostatisk hypotension.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

- Per Grinsted (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Mette Holm (Dansk Urologisk Selskab)
- Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Suzan Lenz (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Jens Lyndrup (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)
- Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetik)

Referencer

- Chapple CR. A comparison of varying α -blokkers and other pharmacotherapy options for lower urinary tract symptoms. *Reviews in Urology* 2005; 7: S22-29.
- Interaktionsdatabasen 2006. www.interaktionsdatabasen.dk
- Lowe F. Alpha-1-adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate cancer and prostatic diseases* 1999; 2: 110-9.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *NEJM* 1998; 338: 557-63.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *NEJM* 2003; 349: 2387-98.
- Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J et al. on behalf of the ARIA 3001, ARIA 3002 and ARIA 3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434-41.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *NEJM* 2003; 349: 215-24.
- Wilt T, Howe RW, Rutks I, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851.
- Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.

Institut for Rationel Farmakoterapi 19. februar 2007.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44
88 91 21 - E-mail: irf@dkma.dk