

Behandlingsvejledning vedr. specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	1. oktober 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 208114 Offentliggjort: Oktober 2015

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III

Samtlige orale PAH-lægemidler vurderes at være effektmæssigt og bivirkningsmæssigt ligeværdige. Der er for de orale PAH-lægemidler hverken adherencemæssige eller håndteringsmæssige aspekter, som vurderes at være af betydning. Derfor vurderer RADS, at alle de orale PAH-lægemidler kan anvendes som ligeværdige 1. valg til nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III.

	Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	ambrisentan p.o. 5 - 10 mg x 1 dgl. <i>eller</i> bosentan p.o. 125 mg x 2 dgl. <i>eller</i> macitentan p.o. 10 mg x 1 dgl. <i>eller</i> sildenafil p.o. 20-80 mg x 3 dgl. <i>eller</i> tadalafil p.o. 40 mg x 1 dgl. <i>eller</i> riociguat p.o. 2,5 mg x 3 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV

Samtlige prostanoider vurderes at være effektmæssigt ligeværdige. De farmakologiske bivirkninger vurderes ligeledes at være af samme størrelsesorden. Der er dog en række forskelle i risikoen ved svigt af device, om lægemidlerne er "klar-til-brug", håndteringshyppighed, de devicerelaterede bivirkninger, adherence og patientpræferencer (se evt. skema i bilag 4), som er af betydning i vedligeholdelsesbehandlingen, der foregår i patientens eget hjem. Disse er derimod ikke af betydning i den akutte fase.

Samlet vurderer RADS, at treprostiniil frembyder betydeligt færre ulemper end epoprostenol og iloprost, og at treprostiniil derfor bør anvendes som 1. valg til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV. I den akutte fase kan alle prostanoidernes anvendes.

	Vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	treprostiniil i.v./s.c. i individualiseret dosis
Overvej (Svag anbefaling for)	epoprostenol i.v. i individualiseret dosis <i>eller</i> iloprost inh. i individualiseret dosis
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kriterier for igangsætning af behandling

Det forudsættes, at patienterne forinden har gennemgået grundig diagnostisk udredning inkl. højresidig hjertekateterisation med vasoreaktivitetstest.

Generelle principper for PAH-specifik behandling følger internationale behandlingsvejledninger

Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse II-III:

- Der indledes med oral behandling
- Ved utilstrækkelig effekt (forstået som en samlet vurdering af opfyldelsen af de generelle behandlingsmål beskrevet nedenfor), eller hvis tilstanden over tid forværres, kan et andet oralt lægemiddel adderes.
- For ambrisentan + tadalafil er der publiceret positive resultater fra to mindre studier. RADS antager, at de påviste effekter også gælder ambrisentan + sildenafil.
- For macitentan + sildenafil er der publiceret positive resultater fra ét stort studie. RADS antager, at de påviste effekter også gælder macitentan + tadalafil.
- For bosentan + riociguat er der publiceret positive resultater på ét endpoint (6MWD) i en subgruppeanalyse. RADS antager, at den påviste effekt også gælder riociguat + de øvrige ERA. RADS antager desuden, at effekten gælder uanset rækkefølgen, altså uafhængigt af, hvilket af lægemidlerne der er basisbehandling og hvilket der er tillægsbehandling. På denne baggrund vurderer RADS, at kombinationerne ambrisentan/bosentan/macitentan + riociguat eller ambrisentan/macitentan + sildenafil/tadalafil alle kan anvendes til patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på monoterapi.

- For bosentan + tadalafil er der udelukkende publiceret negative resultater og for bosentan + sildenafil er der overvejende publiceret negative resultater. RADS mener derfor, at disse kombinationer ikke bør anvendes rutinemæssigt.
- Samtidig brug af PDE5-I og riociguat er kontraindiceret, da de virker synergistisk og derved medfører høj risiko for hypotension og synkoper.

Patienter, der forværres på 2-stofs behandling til funktionsklasse IV:

- Der kan tillægges behandling med prostanoid. Sædvanligvis opretholdes den orale behandling.
- Der er ingen direkte RCT-dokumentation for tillæg af prostanoider til 2-stofskombinationsbehandling. Guidelines på området anbefaler dog stærkt denne tilgang. Der er ikke noget, der tyder på, at prostanoidernes effekter eller farmakologiske bivirkninger adskiller sig fra hinanden ved brug i kombination. Også her er det derfor de færre samlede ulemper ved treprostinil, der afgør anbefalingerne.

Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse IV:

- Der indledes med prostanoid-behandling. Sædvanligvis er der behov for efterfølgende tillæg af oral behandling.

Overordnet går tendensen mod at være hurtigere til at tillægge endnu et lægemiddel, således at flere patienter behandles med 2- eller 3-stofskombinationer i dag end tidligere.

Monitorering af effekten

Patienterne følges ambulant og vurderes klinisk og paraklinisk.

Generelle behandlingsmål:

- WHO funktionsklasse I-II
- Ekkokardiografi: Normal eller nær-normal funktion og størrelse af højre ventrikel.
- 6MWT/6MWD > 380 - 440 m (måske længere hos yngre patienter)
- Normale værdier af BNP eller NT-pro-BNP

Højresidig hjertekateterisation: Normalt højre atrietryk og normalt minutvolumen

Kriterier for skift af behandling

Da PAH er kronisk og progredierende, vil det for den enkelte patient ikke være muligt at vurdere, om et utilfredsstillende langtidsbehandlingsrespons skyldes manglende effekt af præparatet, eller om behandlingen rent faktisk med succes har forhindret en yderligere forværring. Derfor vil man i denne situation sædvanligvis ikke ophøre med en iværksat behandling, hvis denne i øvrigt tåles, men addere et nyt præparat.

Ved manglende eller utilstrækkelig effekt på monoterapi adderes sædvanligvis et andet oralt lægemiddel. Tilsvarende tillægges prostanoid ved manglende effekt på 2-stofskombinationsbehandling.

Ved bivirkninger overvejes om disse er dosisafhængige og om dosis kan reduceres. Ved uacceptable bivirkninger skiftes til andet lægemiddel.

Kriterier for seponering af behandling

Da PAH er en kronisk lidelse vil der sædvanligvis ikke være behov for at ophøre med behandling med mindre der tilkommer bivirkninger eller nye videnskabelige data, der ændrer den generelle behandlingsalgoritme. Særlige forhold kan gøre sig gældende i en pallierende terminalfase af sygdommen.

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Nydiagnosticerede patienter i FC II-III

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
ambrisentan	10 mg x 1 dgl.	1 dag	10 mg x 1
bosentan	125 mg x 2 dgl.	1 dag	125 mg x 2
macitentan	10 mg x 1 dgl.	1 dag	10 mg x 1
sildenafil	50 mg x 3 dgl.	1 dag	50 mg x 3
tadalafil	40 mg x 1 dgl. (som 2 tabl à 20 mg)	1 dag	40 mg x 1 (som 2 tabl à 20 mg)
riociguat	2,5 mg x 3 dgl.	1 dag	2,5 mg x 3

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

Nydiagnosticerede patienter i FC II-III
Anvend: ambrisentan <i>eller</i> bosentan <i>eller</i> macitentan <i>eller</i> sildenafil <i>eller</i> tadalafil <i>eller</i> riociguat

Nydiagnosticerede patienter i FC IV
Anvend: treprostinil

Algoritme

Ikke relevant her

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Søren Mellemkjær, overlæge, ph.d. Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Jørn Carlsen, overlæge, dr. med. Region H</p> <p>Claus Holst-Hansen, overlæge, ph.d. Region Nord</p> <p>Lars Juel Andersen, overlæge, ph.d. Region Sjælland</p> <p>Knud Nørregaard Hansen, overlæge Region Syd</p> <p>Mette Marie Hougaard Christensen, afdelingslæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Tania Truelshøj, klinisk farmaceut, cand. pharm, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>John Bonde Knudsen, overlæge Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p>Charlotte Uggerhøj Andersen, 1. reservelæge, ph.d. Dansk Lungemedicinsk Selskab</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Oktober 2015	Det er RADS' første vurdering af området