

Kunsten at seponere lægemidler

Af Jens-Ulrik Rosholm og Erik Skjelbo*

»When considering the problems resulting from drug use ..., it should not be forgotten that drugs may have a profound positive effect ... by alleviating symptoms and curing many diseases such as life-threatening infections«.

Seponering af lægemidler kan ikke ses som et isoleret fænomen, men vil være en del af den kritiske gennemgang af medicinen, som alle patienter/medicinbrugere jævnlige bør tilbydes.

Polyfarmaci

Polyfarmaci anses generelt for en risikofaktor for patienterne, og mange studier beskriver medicins negative effekt. Derfor vil reduktion i antallet af lægemidler hos den enkelte patient ofte være et mål, men man skal passe på, at man ikke kommer til at smide barnet ud med badevandet. For nogle patienter underbehandles i forhold til gældende rekommandationer, fx viste en amerikansk undersøgelse, at hos 128 ældre patienter var 64 % underbehandlede, mens 42 % samtidig var både over- og underbehandlede. Målet er således ikke blot reduktion i antallet af lægemidler, men bredere set – rationel farmakoterapi. Dette være sagt, så er der ingen tvivl om, at se-

ponering af lægemidler ofte vil være gavnligt for den enkelte patient. Det er også vigtigt at holde sig for øje, at en patient, der fx kun får 2 lægemidler, også kan have gavn af seponering.

Den letteste måde at undgå et stigende antal lægemidler på er tilbageholdenhed med at igangsætte ny terapi – dvs. at man, hver gang en behandling påbegyndes, skal overveje:

- Er indikationen i orden – er der tilstrækkelig gevinst ved behandlingen?
- Tåler patienten behandlingen?
- Er der interaktioner? (se evt. Interaktionsdatabasen.dk)
- Kan og vil patienten tage mere medicin?
- Kan anden medicin seponeres, når den nye behandling sættes ind?

En sådan tilbageholdenhed vil dog ofte udfordres af retningslinjer for behandling af fx hjertesvigt og hypertension.

Men hvad gør man ved den ældre patient med en række kroniske sygdomme og uhensigtsmæssig polyfarmaci?

Seponering

Seponering af lægemidler er et overset/nedprioriteret område af den lægelige behandling og er kun sparsomt beskrevet i litteraturen. Der er foretaget få regelrette randomiserede klini-

ske undersøgelser. De fleste studier har været observationelle med enten specifikke patientgrupper eller medicingrupper og har evt. været led i projekter, hvor man har forsøgt at sænke patienternes medicin.

Generelt er der en stor tilbageholdenhed blandt læger over for seponering – man ønsker ikke at ændre andre lægers ordination, eller patienten vil ikke acceptere ændringen. Lægen er bekymret for konsekvenserne af seponering – men flere studier har vist, at det oftest går godt – fx blev 74 % ud af 238 lægemidler hos 124 ældre ambulatoriepatienter seponeret »succesfully«. Og faktisk er meget få patienter reelt skeptiske over for seponering, men det kræver god kommunikation med patienten og follow-up for at opnå succes.

Eksempler på seponering

For at undersøge om digoxin er effektivt hos patienter med stabil, mild til moderat hjerteinsufficiens blev digoxin seponeret hos 46 patienter og fortsat hos 42 patienter i et regulært randomiseret studie. Hos patienter, hvor digoxin blev seponeret, sås en signifikant øget incidens af behandlingsvigt. Et tidligere studie, som byggede på data fra to store behandlingsstudier med digoxin (PROVED og RADIANCE) fandt, at seponering af digoxin gik dårligere hos de patienter, som ikke fik ACE-hæmmer, havde sympto-

* Geriatrisk afdeling G
Odense Universitetshospital

mer på hjertesvigt, havde nedsat ventrikelfunktion og større hjerte – men der var ikke tale om randomiserede kliniske undersøgelser, fokuseret på seponering.

Inden for epilepsibehandlingen er spørgsmålet om seponering af anti-epileptika efter en periode uden anfald blevet undersøgt ved prospektive observationelle studier og randomiserede kliniske undersøgelser, og på den baggrund er udfærdiget rekommandationer (se nedenfor). Fx blev 1.013 epilepsipatienter, som var anfaldsfri i 2 år, randomiseret til enten fortsat behandling eller langsom udtræning. Efter 2 år var 78 % af dem, der fortsatte behandlingen, og 59 % af dem, der trappede ud af behandlingen, anfaldsfri.

Ældres psykofarmakaforbrug har givet anledning til megen bekymring og dermed mange interventioner, som inkluderede observationelle studier. I et dobbelt blindet crossover forsøg, hvor 58 ældre fortsatte med deres psykofarmaka eller aftrappede behandlingen og i næste omgang vice versa, samtidig med at deres tilstand blev observeret, kunne der ikke ses forskel på adfærd mellem grupperne.

Behovet for fortsat blodtryksbehandling hos stabile patienter sammen med non-farmakologisk behandling har været vurderet i TONE studiet. Undersøgelsen var ganske vist ikke randomiseret i forhold til +/- medikamentel behandling, men viste, at blodtryksbehandling kan seponeres hos udvalgte patienter (se nedenfor).

Vi har ikke fundet randomiserede kliniske undersøgelser om seponering generelt set.

Boks 1. Medicin versus patient.

- Er indikationen fortsat til stede?
- Er der tilkommet nye og bedre behandlinger?
- Tag hensyn til
 - o kinetik
 - o bivirkninger
 - o interaktioner
 - o pris
- Vurder effekten af behandlingen

Praktisk tilgang til medicinen-nemgang subsidiært seponering

En medicinenemgang vil typisk tage udgangspunkt i patientens aktuelle medicin, selvom man ideelt set først burde registrere alle patientens sygdomme og herefter vurdere, hvad den medicinske behandling burde omfatte.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at når man skriver en recept eller ordinerer medicin, så er man selv ansvarlig for dette – også selv om man »blot« fortsætter en behandling, initieret af en anden læge.

En systematisk tilgang til medicinrevision og dermed evt. seponering omfatter:

1. Medicinlisten – hvad får patienten?

- Er medicin doseret af hjemmeplejen, eller har patienten dosisdispensering, vil medicinlisterne herfra selvfølgelig være nødvendige. Administrerer patienten selv sin medicin, er der stor risiko for, at der foreligger lister fra forskellige kilder, samtidig med at pt. selv supplerer eller undlader noget af medicinen.
- En god hjælp her vil være PEM'en (personlig elektronisk medicinprofil) via Sundhed.dk.

2. Patienten – hvem er hun?

- Hvilke sygdomme har patienten aktuelt.
- Er der reduceret nyre- og/eller leverfunktion.
- Mistanke om bivirkninger.
- Hvad mener patienten selv om sin medicin
 - o for meget eller for lidt
 - o mistro til virkning og bivirkninger
 - o økonomi
 - o praktiske problemer – for store eller for mange piller, doseringstider, manglende evne til at benytte inhalationsdevices osv.

3. Kritisk gennemgang af medicinliste versus patient (se boks 1)

Til hvert lægemiddel på listen stilles følgende spørgsmål, hvor udgangspunktet for behandlingen må være gældende guidelines og retningslinjer:

- Er der indikation for behandlingen?
 - o Blev behandlingen påbegyndt i forbindelse med akut sygdom, fx atrieflimren ved pneumoni, hvor der nu atter er sinusrytme?
 - o Har patienten fortsat smerter efter det osteoporotiske sammenfald, som for 6 måneder siden førte til analgetikabehandling?
 - o Har patienten fortsat den angst og uro, som førte til en lavdosis antipsykotikabehandling for uger/år siden?
 - o Er der fortsat behov for den digoxinbehandling, som blev initieret for mange år siden pga. let kardiell inkomensation, hvor patienten havde sinusrytme og fortsat meget let inkomensation?
- Er der kommet nye behandlingsprincipper for patientens kroniske sygdomme?
 - o Får patienten kun bronkiedilaterende tabletbehandling (fx terbutalin eller teofyllin), selvom patienten sagtens kan tage inhalationmedicin?
 - o Får patienten kinin for restless leg syndrome, hvor anbefalingen nu er antiparkinsonmedicin?
- Inden for en given gruppe lægemidler får patienten så det mest hensigtsmæssige i forhold til alder og tilstand?
 - o Ved benzodiazepinbehandling er oxazepam mest gunstig til ældre pga. farmakokinetik og dermed bivirkningsrisiko, men er behandling med benzodiazepin relevant?
- Passer doseringen til patientens alder og tilstand?
 - o Nyrefunktionen aftager jævnt med alderen, mens leverfunktionsnedsættelsen er mere beskeden.
- Er der klinisk betydende interaktioner? (se evt. Interaktionsdatabasen.dk)
- Er der bivirkninger?
 - o Hos ældre vil mange bivirkninger ofte ligne de symptomer, som svækkede ældre i forvejen

- har – træthed, svimmelhed, kvalme osv. – en afdækning af den tidsmæssige sammenhæng mellem symptomer og behandling vil kunne hjælpe.
- Er præparatvalg økonomisk forsvarlige – kan der substitueres?
 - Er der uhensigtsmæssige dobbeltmedicineringer?
 - o Kombinationen af NSAID og paracetamol giver ved akutte skader ikke yderligere analgetisk effekt end blot paracetamol alene.
 - Er målet med behandlingen nået?
 - o Er patientens blodtryk reduceret til acceptabelt niveau?
 - o Er kolesteroltallet sænket til strækkeligt?
 - Kan der prioriteres imellem lægemidler, således at behandlingen kan fokuseres på dem med størst effekt/vigtighed?
 - o Hos en patient, der er alvorligt syg af cancer, er fx blodtryksbehandling ikke længere så relevant.

4. Handling (se boks 2)

Ovenstående punkter danner grundlag for evt. seponering:

- Mange lægemidler kan forsøges seponeret under observation.
- Det skal ikke betragtes som en fejl at have seponeret et lægemiddel, som så må genindsættes – man må ofte forsøge sig frem.
- Kan man seponere lægemidler, som er ordineret af andre læger fx specialist eller sygehus?

Boks 2. Seponering.

- Kontrolleret seponering kan forsøges ved de fleste lægemidler.
- Re-ordination er ikke udtryk for fejl.
- Prøv evt. i første omgang blot reduktion af dosis – udtrapning er generelt ofte at foretrække.
- Lav en plan og en klar aftale med patienten.
- Følg altid op på en seponering.
- Gør ikke for mange ting på én gang.

- o Ja, hvis man ved nøje vurdering ikke længere finder indikation for behandlingen.
- o Er man i tvivl, må man kontakte den læge/afdeling, som har påbegyndt behandlingen,
- o Ja, hvis det er temmelig sikkert, at ikke andre laver den vurdering.
- Visse behandlinger giver anledning til ekstra overvejelser:
 - o Forebyggende/permanent behandling til gravide – hvor der på den ene side er risiko for recidiv af sygdommen med fare for mor og barn og på den anden side risiko for teratogenicitet – hjælp må søges hos specialafdelinger og/eller de klinisk farmakologiske informationsenheder.
 - o Antiepileptika til patienter uden anfald i flere år – hvis patienten har været anfaldsfri i 2 år, kan seponering overvejes, men ved yngre patienter, patienter med underliggende sygdom, patienter med epilepsitype med stor risiko for anfald og alvorlig sygdom skal ekstra agtpågivenhed udvises.
 - o Patienter med mild hypertension, som er velbehandlede på

- et medikament gennem min. 1 år, vil ofte kunne klare sig med nonfarmakologisk behandling.
- Noget af den medicin, som erfaringsmæssigt oftest kan seponeres hos ældre, er laksantia, benzodiazepiner, analgetika, jerntilskud og prednisolon.
- En forudsætning for seponering er en klar aftale med patienten om selve seponeringen og opfølgningen.
 - o hvis patienten ikke er i stand til at lave sådan en aftale, må man handle på patientens vegne eller medinddrage pårørende.
- Er man i tvivl, om seponering er korrekt, kan reduktion af behandlingen forsøges i første omgang.
- Aftrapning i stedet for abrupt seponering vil ofte være at foretrække.
 - o Vær opmærksom på halveringstider når aftrapningsplanen laves – nogle medikamenter er ude af kroppen på et døgn andre over flere uger – se endvidere tabel 1.
- Lav en samlet plan for evt. aftrapning og kontrol.
- Lad være med at gøre for mange ting på en gang – det vil være

Tabel 1. Forslag til aftrapningshastighed.

Lægemiddel	Aftrapningsforslag
Morfika	¼ hver 3.-5. dag
Benzodiazepiner	Over måneder (1)
Betablokkere	Over 2 uger
Diuretika	Over 2 uger (2)
Antikolinerge antiparkinsonmidler	Over 1 uge
Dopaminagonister	Over 1 uge
Antiepileptika	Over 3-6 måneder
Antidepressiva	Over flere uger
Antipsykotika	Over flere uger
Prednisolon	Over 2-3 uger (3)
(efter langvarig behandling)	

1. Principielt bør aftrapningen udstrækkes til 1 måned per år, patienten har brugt benzodiazepin (dvs. 5 års forbrug -> udtrapning over 5 mdr.) – i praksis vil man nok kunne udtrappe lidt hurtigere, men ved stor dosis og lang tids forbrug må manes til stor tålmodighed for at undgå abstinenser og rebound effekt.
2. For at undgå rebound væskeretention.
3. Ved en prednisolonkur ved akut svær astma kan prednisolon seponeres abrupt efter fx 10 dage. Det samme er ikke vist ved brug af prednisolon ved behandling af akutte exacerbationer ved KOL.

Dine patienter kan læse om
fornuftig brug af medicin og
seponering på
www.medicinmedfornuft.dk

svært at holde styr på effekten af
de enkelte handlinger – megen be-
handling har jo alligevel stået på i
mange år.

Konklusion

»For every complex problem there is a
simple solution: and it is usually
wrong!« Dette gælder i høj grad for
medicinjustering. Men ikke desto min-
dre er det en vigtig lægelig opgave,
hvor det første og vigtigste trin er at
undres og stille spørgsmål.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Anmeldelser

IRF har for nyligt anmeldt følgende studier og præparater og har haft
kommentarer.

Præparater

Cholestagel (colesevelam)

Orenica (abatacept) – endnu et biologisk antireumatikum

Cervarix (human papillomavirusvaccine)

Circadin (melatonin) – mod søvnløshed

Migard (frovatriptan) – migræne

Studier

Ingen større forskel på antidepressiva

Glitazoner og hjertesvigt

Protonpumpehæmmer forebygger NSAID-udløst maveblødning

Neuropatiske smerter ved diabetes: TCA er første valg

Migræne: Additiv effekt af naproxen, når sumatriptan ikke er nok

Hvad kan man bruge www.irf.dk til?

I arbejdet på klinikken opstår der
jævnligt spørgsmål, som kræver hur-
tigt svar.

Ofte kan man »Google« sig til et
svar, men farmakologiske spørgsmål
kræver tit mere arbejde.

Her kommer IRF's hjemmeside,
www.irf.dk ind i billedet. Skriv adres-
sen ind under foretrukne, så du hur-
tigt kan finde den frem. Der er mæng-
der af gode oplysninger, som du kan
have glæde af i det daglige arbejde.

Eksempler:

- En konsulent fra et medicinalfirma

kan have omtalt en undersøgelse,
som taler for brugen af et læge-
middel, men er konsulenten til at
stole på? Slå op under anmeldelser
og gå til *studieanmeldelser*. Her
finder du anmeldelser af en række
af de store undersøgelser: PROac-
tive, ASCOT, SMART, DREAM,
ADOPT, TORCH osv.

- En patient har på nettet fundet op-
lysninger om nye behandlingsfor-
mer ved diabetes og vil gerne
have råd om det. Skriv diabetes i
søgefeltet på hjemmesiden. En
kort behandlingsvejledning dukker



frem. Og der er oplysninger om de
nye midler glitazonerne, Byetta og
Januvia.

- Opstår der spørgsmål om læge-
midler, som du ikke kan finde svar
på, kan du gå ind under kontakt
og sende spørgsmålet til IRF, som
så vil forsøge at besvare det.