

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Hvilke bivirkninger skal patienten informeres om?

Institut for Rationel Farmakoterapi

Det er svært at finde systematik i, hvordan læger oplyser patienter om potentielle bivirkninger ved lægemidler. Når læger spørges om, hvordan de afgør, hvilke bivirkninger patienten skal oplyses om ved ordination af medicin, og hvordan de finder den nødvendige information, er svarene meget forskellige. Med god grund, for data, eksempelvis lægemidlernes produktresuméer, er utilgængelige og ikke tilpasset klinikerens behov og derfor meget svære at bruge. Det matcher hverken forventningerne fra patienter eller offentlighed og gør det svært for lægen at leve op til de juridiske krav.

Der er en række lovkrav til firmaerne om bivirkningsinformation, men der er ingen kommerciel interesse i, at lægemidler forbindes med bivirkninger, og derfor kan man ikke forvente balanceret information fra firmaerne. De lever i praksis op til en lang række lovkrav – de hjælper blot ikke klinikerne og forhindrer ikke en betydelig undervurdering af bivirkningerne.

De faglige miljøer, eksempelvis specialeselskaberne, må derfor tage ansvar for, at bivirkningsproblematikker bedre indgår i overvejelser om brug af lægemidler. Men også myndighedernes krav skal blive bedre, så data er anvendelige. Endeligt bør in-

formationerne om bivirkningerne ved lægemiddelfrøvningsprovenierne ikke være hemmelige, så uafhængige kan formidle dem bedre, end det kan ske i dag.

Juridiske krav

Den juridiske baggrund for pligten til at oplyse om bivirkninger slås blandt andet fast i sundhedslovens §16. Det præciseres nærmere i »Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv.«. Her står, at der altid skal informeres om alvorlige, hyppigt forekommende bivirkninger. Hvis de alvorlige bivirkninger er sjældent forekommende, skal der ofte informeres. Ligeledes skal der for bagatelagte hyppigt forekommende bivirkninger ofte informeres. Bagatelagte bivirkninger, der er sjældne, behøver lægen til gengæld som udgangspunkt ikke informere om. Vejledningen skriver også, at oplysningerne og omfanget heraf må hvile på den gældende, gode faglige norm på området, samt at man skal tage udgangspunkt i, hvad der er væsentligt og relevant for patienten at vide.

Rapportering af bivirkninger

I de studier, der danner grundlag for godkendelsen af et lægemiddel, bliver der typisk inkluderet for få patienter

til, at sjældne bivirkninger kan opdages, men selv almindelige og ikke-almindelige bivirkninger opdages ofte ikke, da studierne ikke er styrkeberegnede dertil. Samtidig er metoderne til at opdage bivirkningerne mangelfulde, bl.a. bruges sjældent validerede instrumenter. Patienterne, som oplever bivirkninger eller på forhånd er i risiko for det, bliver også hyppigt ekskluderet fra studierne. Selvom der rent faktisk forekommer bivirkninger, er det ingen garanti for,

»Der altid skal informeres om alvorlige, hyppigt forekommende bivirkninger«

at de bliver publiceret i artiklerne. Endeligt er studierne for korte, og der mangler ofte data for specielle grupper, fx patienter med nedsat nyrefunktion, samt data for kombination med anden medicin. Resultatet er, at for få bivirkninger bliver fundet, og at de undervurderes.

Samtidigt med, at der generelt sker en betydelig underrapportering af bivirkninger i studier, er der et problem med formidlingen af de data, der findes, idet det er »brutto«-risikoen

for bivirkninger, der angives i produktresuméerne, da data oftest ikke er korrigeret for placebo gruppens oplevede bivirkninger. Ligesom symptomer i klinikken kan mistolkes som bivirkninger, selvom de er en konsekvens af tilgrundliggende sygdom eller af ny sygdom, sker dette også systematisk ved opgørelsen af bivirkninger. Dette på trods af at den mest relevante oplysning for patienten er, hvilken ekstra risiko der løbes ved at tage et lægemiddel, ikke hvor stor en risiko, der i det hele taget er for at opleve et symptom. Dog bør en mistænkt skadelig placebo virkning – en noceboeffekt – naturligvis medtages.

Mere hjælp til information om bivirkninger fra IRF

IRF vil fremover have øget fokus på bivirkninger på tværs af alle produkter og vil forsøge at give den bedst mulige beslutningsstøtte med let forståelige udtryk for behandlingens skadevirkninger angivet i absolutte tal.

Eksempelvis vil vi i forbindelse med alle præparatanmeldelser vurdere, hvad vi mener, »den gennemsnitlige patient« skal oplyses om. Vi lægger altså hovedet på blokken og fortæller, hvad den ukomplicerede patient som minimum bør informeres om under hensyntagen til både data, jura og de kliniske omstændigheder, se eksempel i figur 1. Det er meget vigtigt samtidigt at understrege, at det ikke er en facitliste – patientens præferencer, sygehistorie, risiko for interaktioner mv. betyder, at der ofte bør informeres yderligere.

Hvordan håndteres informationen?

Hvis lægen ikke selv har betydelig erfaring med anvendelse af et lægemiddel, er det nødvendigt at slå op. Dette kan ske i gængse opslagsværker eller i produktresumeeet, der er myndighedernes godkendte grundlag for anvendelsen af lægemidlet. Her står talrige bivirkninger registreret, og man er derfor som regel nødt til at selekttere kraftigt i, hvad man vil oplyse patienten om.

Det er lægens opgave at prioritere informationen for patienten. Specifikke forhold hos den enkelte patient skal altid tages i betragtning. Især skal patientens præferencer indtages, hvis risikoen for bivirkninger er nærliggende, og adhærens er vigtig, så patienten håndterer en eventuel bivirkning hensigtsmæssigt, eksempelvis ved behandling med psyko-farmaka.

Mange bruger pro.medicin.dk, der er ejet af lægemiddelindustrien, som opslagsværk. Imidlertid giver pro.medicin.dk ikke nødvendigvis juridisk dækning, da det afviger fra produktresumeeet, og oplysningerne er derudover redigeret på måder, der ikke er gennemskuelige for læseren. Firmaerne har også adgang til at henvende sig direkte. For produktresumeeerne og pro.medicin gælder, at data fra registreringsstudier, fra farmakoepidemiologiske kilder og fra bivirkningsindberetninger bliver blandet sammen, efterhånden som lægemidlet har været på markedet i nogen tid, oftest uden at det er muligt at se, hvor de forskellige data stammer fra. I nogle tilfælde er hyppigheden således fratrukket forekomsten af symptomet i en kontrolgruppe, i andre er det ikke tilfældet. Endeligt er det oftest uklart, om der aktivt er spurgt ind til et symptom med en valideret metode, eller om det er patientens spontane klager, der er baggrunden, selvom dette gør en stor forskel i frekvensen.

Hvordan kan der informeres ud fra oplysningerne i produktresumeeet?

Der er ingen hjælp, når klinikerer skal overveje, hvilke bivirkninger det er relevant at oplyse om. Eneste undtagelse er produktresumeeets afsnit »Beskrivelse af udvalgte bivirkninger«, hvor særligt kritiske bivirkninger kan have supplerende detaljer omkring bivirkningsfrekvenser i placebo gruppen, eksponeringstid eller andre relevante forhold.

Kategoriseringen af bivirkninger sker som nævnt typisk alene på baggrund af hyppigheden af bivirkninger, som gruppen i aktiv behandling oplever. En meget stor del af de symptomer, der klassificeres som bivirkninger, vil dog også opleves af placebo gruppen. Generelt skal patienten kun informeres om en bivirkning fra produktresumeeet, hvis den angivne frekvens skønnes at være hyppigere end for en kontrolgruppe. Klinikerer må altså selv skønne, hvor hyppigt dette er, men undertiden findes data i den videnskabelige litteratur eller den rapport, der er lavet ved godkendelsen af lægemidlet (fx EPAR), i praksis er dette dog svært at bruge for klinikerer.

Meget almindelige bivirkninger (>10% af patienterne) bør patienterne som udgangspunkt altid informeres om. For almindelige bivirkninger (>1%) bør der fokuseres på de bivirkninger, hvor det er vigtigt, at patienterne søger læge og stopper behandlingen, for at tilstanden ikke udvikler sig, eller henvender sig fremfor blot at stoppe med at tage medicin.

Figur 1. Eksempel på fremtidig bivirkningsopgørelse i IRFs præparatanmeldelser.

Bivirkninger, som patienter uden anden sygdom eller komplicerende forhold bør oplyses om ved start af behandling med vortioxetin (Brintellix)

Ikke alvorlige:	Kvalme (meget almindeligt) Risiko for gener ved ophør (formentligt almindeligt)
-----------------	--

Alvorlige:

Andet:	Henvendelse til læge ved selvmordstanker og lignende
--------	--



nen. Alvorlige bivirkninger, der bl.a. er defineret som bivirkninger, der kræver indlæggelse, skal patienten informeres om, såvel hvis de er almindelige, som ikke-almindelige (>0,1%). Det er ofte vigtigt, at patienten holder op med at tage medicinen, allerede før de bliver set af en læge.

For sjældne bivirkninger (>0,01-0,1%) skal kun alvorlige bivirkninger nævnes og især, hvis det har en konsekvens, der ligger udover den generelle anbefaling om at stoppe medicinindtagelse og søge læge, hvis patienten får det dårligt af medicinen. Meget sjældne bivirkninger bør som hovedregel ikke nævnes.

Patienterne kan også opfordres til at læse indlægssedlen inden behandlingsstart. Den er tilgængelig på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Der er dog også her et mylder af information inklusive oplysninger om bivirkninger, så det er et åbent spørgsmål, om det er forståeligt og meningsfyldt for patienten.

Hvad skal man huske at justere for?

Visse patientgrupper, fx ældre, kan have højere risiko for at opleve bivirk-

ninger end andre. Det samme lægemiddel kan også have forskellige risikoprofiler, hvis det anvendes mod forskellige sygdomme; dette gælder især for bivirkninger, der er knyttet til lægemidlets positive virkninger. Risikoen for de fleste bivirkninger skal under alle omstændigheder vurderes ud fra dosis, da der ofte kan laves en dosis-respons-kurve for bivirkninger ligesom for den positive effekt. Det vil nogle gange, men ikke altid, være muligt at vurdere dette ved at se i produktresuméet.

Nyere lægemidler har ofte en mindre kendt bivirkningsprofil end lægemidler, der har været på markedet længe, og patienter, der får udskrevet nyere lægemidler, skal derfor instrueres ekstra grundigt i at oplyse lægen om bivirkninger. Omvendt har meget gamle lægemidler få bivirkninger registreret, fordi myndighederne ikke havde de samme krav til bivirkningsregistrering tidligere.

Ovennævnte anbefalinger skal som nævnt altid overvejes i relation til den enkelte patient og til omstændighederne. Det er ligeledes klart, at den benyttede kategorisering er kunstig, og andre kilder til information end

produktresuméet eller firmaernes er ønskelig: en bivirkning i kategorien »almindelig«, der optræder hos 1,1% af patienterne i løbet af et år, skal naturligvis fylde mindre i kommunikationen end en ligeledes almindelig bivirkning, der dog optræder hos 9,9% af patienterne, der behandles i tre dage. Ligeledes bør data om sværhedsgrad og varighed af bivirkningerne ideelt set indgå.

Kombination af lægemidler med samme bivirkningsprofil fører ofte til en aggravering af risikoen for at opleve bivirkninger og af sværhedsgraden. Det sker fx med antikolinerge eller serotonerge bivirkninger og fx ved kombinationen af angiotensin 2-antagonist og thiaziddiuretikum, der giver øget svimmelhed og kreatininstigning.

Husk også, at behandlende læge er ansvarlig for at anmelde bivirkninger. Som huskeregel kan bruges, at der altid skal ske anmeldelse, medmindre bivirkningen både er ufarlig, velkendt og til et gammelt lægemiddel (> 2 år).

Bivirkninger meldes på en webadresse, der er til at huske: www.meldenbivirkning.dk

Korrespondance

Thor Grønlykke, irf@sst.dk.

Litteraturreferencer

Se artiklen med referencer på www.irf.dk.

IRFs redigerede stop-liste til medicingennemgang

Af Jens-Ulrik Rosholm* og Thor Grønlykke, IRF

Der findes talrige lister og værktøjer til medicingennemgang og herunder også til seponering af medicin hos ældre. Den aktuelt mest omfattende og gennearbejdede liste for ældre patienter er den pan-europæiske START/STOPP-liste med bl.a. 80 punkter,

* Geriatrisk afdeling, Odense Universitetshospital

hvor man bør overveje at stoppe behandlingen. Forfatterne understreger, at listen er en »ide-generator« – det er stadig det kliniske skøn, som er vigtigst.

Nedenfor er udvalgt en række punkter fra STOPP-listen - den fulde liste kan ses på Dansk Selskab for Geriatrijs hjemmeside. Punkter, som er

direkte oversat, er markeret med * – de øvrige punkter er kommenteret ud fra dansk praksis og IRFs øvrige anbefalinger.

Korrespondance

Thor Grønlykke, irf@sst.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med referencer samt Jens-Ulrik Rosholms habilitetserklæring på www.irf.dk.

■ Stop alle lægemidler, hvor der er en anbefalet behandlingsvarighed, og denne er overskredet.

Eksempelvis anbefaler IRF: Bisfosfonater mod osteoporose: Behandlingsvarighed er oftest 5 år, medmindre patienten har haft en lavenergifraktur.

I praksis håndteres dette bedst ved altid at skrive behandlingsvarighed ind i ordinationen, hvad enten den er formodet eller fast. Husk også at tage hensyn til lægemidler, hvor det regelmæssigt skal revurderes, om indikationen stadig er til stede. Hvis patienten skal i livslang behandling, skrives dette.

■ Stop enhver dobbeltordination inden for samme lægemiddelgruppe, f.eks. to samtidige NSAID, SSRI, loopdiuretika, ACE-hæmmere (optimering af monoterapi inden for en enkel lægemiddelgruppe bør efterstræbes før overvejelser om nyt medikament).

■ Brug ikke loop-diuretika til behandling af hypertension, da der er sikrere og mere effektive lægemidler.

■ *Brug ikke loop-diuretika mod ankelødemer, medmindre der er diagnosticeret hjertesvigt eller nyresvigt/nefrotisk syndrom, da disse tilstande bør udredes, og kompressionsstrømper og elevation generelt er bedre. Husk distal BT-måling inden brug af kompressionsstrømper, hvis der er tvivl, om det distale kredsløb er sufficient.

■ *Brug så vidt muligt ikke loopdiuretika til patienter med urininkontinens, da denne forværres.

■ *Brug ikke acetylsalicylsyre og clopidogrel sammen til sekundær forebyggelse af apopleksi, medmindre patienten har symptomatisk svær stenose af karotider.

■ *Brug ikke acetylsalicylsyre sammen med andre antikoagulantia til patienter med atrieflimren, medmindre der er en anden vigtig indikation, og dette er anbefalet af kardiolog.

■ *Brug ikke NSAID sammen med vitamin K-antagonist, direkte trombininhibitorer eller faktor Xa-inhibitorer, da dette giver uacceptabel risiko for gastrointestinal blødning.

■ *Brug ikke NSAID ved nyrefunktionsnedsættelse (eGFR < 50 ml/min/1,73 m²).

■ Brug ikke NSAID ved hypertension eller hjertesygdom.

■ Brug ikke NSAID som længerevarende smertebehandling. Patienter kan ofte startes med paracetamol både ved akutte og længerevarende smerter og kan eventuelt starte med tramadol i kombination med paracetamol.

■ Brug ikke NSAID til langtidsbehandling som anfaldsforebyggelse ved arthritis urica. Brug i stedet allopinolol.

■ *Brug aldrig protonpumpeninhibitorer (PPI) til ukompliceret ulcus eller erosiv øsofagitis i mere end 8 uger - og aldrig til pyrosis.

■ Brug ikke benzodiazepiner, da de medfører sedation, kognitive forstyrrelser og balanceproblemer. Hvis de alligevel overvejes, bør der foreligge en klar indikation - og der er ikke indikation for mere end 4 ugers behandling.

■ *Brug ikke benzodiazepiner ved respirationssvigt, medmindre patienten er overvåget, da dette kan forværres.

■ Brug så vidt muligt ikke sove-medicin. Hvis det alligevel findes indiceret, da højest i en uge.

■ Brug ikke lægemidler, der har kraftig antikolinerg/antimuskarinerg virkning, fx midler mod overaktiv blære, antihistaminer eller antipsykotika, til patienter med demens eller delirium.

■ Brug aldrig antipsykotika som sovemedicin, undtagen hvis søvnbesværet skyldes psykose.

■ Vær opmærksom på seponeringssyndrom og reboundeffekt ved længerevarende behandling med de fleste psykofarmaka, protonpumpeninhibitorer m.m. Disse lægemidler bør aftrappes langsomt.