

## **Delte og knuste tabletter, der indeholder finasterid, kan udgøre risiko for gravide og fertile kvinder**

Finasterid er en 5- $\alpha$ -reduktasehæmmer med to forskellige indikationer afhængig af styrke.

Finasterid 1 mg (Propecia® m.fl) er godkendt til behandling af hårtab hos mænd, mens finasterid 5 mg (Proscar® m.fl) er godkendt til behandling af prostatahypertrofi.

Sundhedsstyrelsen har modtaget indberetninger fra apoteker, hvor det er blevet bemærket, at der udskrives recepter på finasterid 5 mg med doseringen 1/4 eller 1/5 tablet dagligt.

Her bør patienter være opmærksomme på, at tabletter, der indeholder finasterid, ikke har delekærv, og at tabletterne er fillovertrukne, hvilket vil forhindre kontakt med det aktive stof ved normal håndtering, såfremt tabletterne ikke er knuste eller knækkede.

### **Potentiel risiko for abnormiteter hos drengefostre**

I forbindelse med håndtering af delte eller knuste tabletter vil der være risiko for absorption af finasterid gennem huden. Såfremt gravide udsættes for

dette, er der en potentiel risiko for misdannelse af drengefostre.

I øvrigt er der i kliniske studier fundet små mængder finasterid i sæden hos personer, som fik finasterid 5 mg dagligt. Det vides ikke, om der kan opstå bivirkninger hos et drengefoster, hvis moderen kommer i kontakt med sæd fra en patient i behandling med finasterid. Når patientens seksualpartner er eller kan være gravid, anbefales patienten at sørge for, at partneren så vidt muligt ikke kommer i kontakt med patientens sæd.

Retningslinjer for håndtering af finasterid 5 mg og 1 mg er beskrevet i de godkendte produktresuméer for medicin, der indeholder finasterid.



## Risiko for overdosering med intravenøs paracetamol (Perfalgan®)

I april 2010 skrev vi i Nyt Om Bivirkninger om tilfælde af overdosering af intravenøs paracetamol (Perfalgan®) hos spædbørn. Overdoseringen skete som en følge af forveksling mellem mg og ml, hvilket medførte, at der utilsigtet blev givet ti gange den ordinerede dosis. Siden da er der indberettet to dødsfald på grund af overdosering til undervægtige, voksne patienter (<50kg).

Der er ikke indberettet om dødsfald i Danmark.

På baggrund af dette har Den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, besluttet at udsende et lægebrev for at gøre opmærksom på denne risiko for overdosering hos undervægtige voksne.

Nedenstående doseringstabel tydeliggør den maksimale dosis i mg/kg og tilsvarende mængde i ml for de forskellige vægtklasser. Der er yderligere indsat en række med dosis- og mængdevejledning for undervægtige voksne med yderligere risikofaktorer for levertoksicitet.

### Doseringstabel for Perfalgan® 10 mg/ml

Patientvægt	Dosis pr. administration	Mængde pr. administration	Maksimal mængde pr. administration baseret på gruppens øvre vægtgrænse (ml)*	Maksimal daglig dosis
≤10 kg	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg til ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, dog højst 2 g
> 33 kg til ≤ 50kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, dog højst 3 g
<b>&gt; 50 kg med yderligere risikofaktorer for levertoksicitet</b>	1 g	100 ml	100 ml	3 g
<b>&gt; 50 kg og ingen yderligere risikofaktorer for levertoksicitet</b>	1 g	100 ml	100 ml	4 g

\*Patienter med en lavere kropsvægt har brug for en mindre mængde. Minimumsintervallet mellem hver administration skal være mindst 4 timer. Minimumsintervallet mellem hver administration hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal være mindst 6 timer. Der må ikke gives mere end 4 doser pr. døgn.

### Indikation for Perfalgan®

Kortvarig behandling af moderate smerter, specielt efter kirurgi, og til kortvarig behandling af feber. Intravenøs administration er klinisk indiceret ved et akut behov for at behandle smerter, temperaturforhøjelse, eller når anden administrationsform ikke er mulig.

En europæisk undersøgelse viser, at der i perioden december 2003 til december 2009 har været indberettet 22 tilfælde af overdosering med i.v. paracetamol hos spædbørn (heraf 19 i Europa). I alle tilfældene var overdoseringen som følge af, at der utilsigtet var givet 10 gange den ordinerede dosis. Der er yderligere rapporteret 2 dødsfald på grund af overdosering til undervægtige, voksne patienter (<50kg).

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport marts 2012](#).



## Syrepumpehæmmere og risiko for knoglebrud

På baggrund af en række nyere farmakoepidemiologiske undersøgelser har den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, gennemgået data fra kliniske forsøg og observationelle studier for at undersøge risikoen for knoglebrud ved brug af syrepumpehæmmere (PPI) 1-13.

Konklusionen efter gennemgangen af data er, at brug af PPI, især i høje doser og over længere tid (> 1 år), er forbundet med en let øget risiko for fraktur af hofte, håndled og rygsøjle, hovedsagligt hos ældre eller hos patienter med andre kendte risikofaktorer.

### Øget risiko for frakturer hos kvinder i behandling med PPI

Størstedelen af de gennemgåede studier, men ikke alle, viste en stigning i risikoen for frakturer hos kvinder i behandling med PPI. Størrelsen af

risikoen varierede mellem studierne, og samtidig var der forskel på, hvilke andre mulige risikofaktorer, der var justeret for i studierne.

Generelt var risikoen for frakturer af alle typer 10-40 % større blandt kvinder, der var i PPI-behandling, sammenlignet med kvinder, der ikke havde anvendt PPI.

**Patienter med risiko for knogle-skørhed bør behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer, så de har et tilstrækkeligt indtag af D-vitamin og calcium.**

Produktinformationen for syrepumpehæmmere vil blive opdateret med informationen om risikoen for knoglebrud.

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport marts 2012](#).

### Referencer

1. Yang YX et. al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2947-2953.
2. Vestergaard P et. al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 76-83.
3. Targownik LE et. al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008; 179: 319-326.
4. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 951-959.
5. Yu EW et. al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 251-259.
6. de Vries F et. al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1989-1998.
7. Gray SL et. al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771.
8. Corley DA, et. al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 93-101.
9. Lalmohamed A et. al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture. *Bone.* 2009; 44(Suppl2): S396-S397.
10. Roux C et. al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 13-19.
11. Kwok CS et. al. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48: 768-776.
12. Eom CS et. al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 257-267.
13. Khalili H et. al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Jan 30;344:e372.



## For tidlig løsning af moderkagen (abruptio placenta) og Zymelin®

Sundhedsstyrelsen har modtaget en bivirkningsindberetning, om en højgravid (uge 36 + 1), som fik abruptio placenta. Fosteret døde intrauterint. Kvinden angav, at hun gennem hele graviditeten på eget initiativ havde taget xylometazolin mindst fem gange to pust i døgnnet og brugt omkring to flasker (1 mg/ml) om ugen.

Ifølge bivirkningsindberetningen havde kvinden sandsynligvis ikke hypertension, ligesom andre systemiske bivirkninger heller ikke er beskrevet. Der er i bivirkningsindberetningen ikke oplysninger om, at kvinden tog anden medicin.

Sundhedsstyrelsen har ikke modtaget andre indberetninger på præparater med indholdsstofferne oxymetazolin\* og xylometazolin, hvor der er sket en for tidlig løsning af moderkagen. I produktresumeeet for det aktuelle præparat er beskrevet, at det ikke bør anvendes til gravide på grund af eventuel systemisk vasokonstriktorisk virkning.

Det kan ikke udelukkes, men heller ikke bekræftes, at Zymelin® kan have været medvirkende årsag til, at kvinden fik for tidlig løsning af moderkagen.

### Indikation for xylometazolin

Behandling af rinit og sinusit. Behandlingen bør ikke være af længere varighed end 10 dage, da hyppig og langvarig anvendelse kan medføre hævelse af næseslimhinden og hypersekretion på grund af øget sensibilitet i cellerne ("rebound-effekt").

\*Afregistreret i Danmark.

## Data fra dyreforsøg vedrørende SSRI og nedsat sædkvalitet

På baggrund af publicerede studier<sup>(1,2)</sup> har Den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, gennemgået de tilgængelige data vedrørende effekten af selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI'er) på sædkvaliteten og vurderet, om behandling med SSRI kan have indflydelse på fertiliteten hos mænd.

I den forbindelse har dyrestudier vist, at SSRI-præparater, bortset fra sertralin, i højere doser end de almindeligt anbefalede til mennesker, kan påvirke sædkvaliteten. Endvidere foreligger kasuistiske meddelelser om, at visse SSRI'er har en negativ effekt på sædkvaliteten hos mænd, og at effekten er reversibel ved behandlingsophør. Effekten på fertiliteten er ukendt.

### Produktinformationen for SSRI'er bliver opdateret med den nye information

PhVWP har konkluderet, at produktresumeeer og indlægssedler for alle SSRI-præparater i EU, der indeholder citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin skal opdateres. Fremover skal produktinformationen, i henhold til data for de aktive indholdsstoffer – indeholde information om, at dyrestudier har vist, at SSRI'er kan påvirke sædkvaliteten, at effekten er reversibel hos mennesker, samt at nedsat fertilitet hos mænd ikke er påvist.

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport marts 2012](#).

### Referencer

- 1 Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007; 69: 185.e5-7.
- 2 Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol*. 2008; 180: 2124-2128.



## Nye kontraindikationer og advarsler for brugen af Protelos® til behandling af postmenopausal osteoporose

Protelos® (strontium ranelate) bliver nu kontraindiceret til patienter med aktuel eller tidligere venøs tromboemboli samt til patienter, som er midlertidigt eller permanent immobile. Samtidig opdateres advarslen om alvorlige allergiske hudreaktioner.

Det Europæiske Lægemiddelagentskabs videnskabelige komité for lægemidler til mennesker, CHMP, har på baggrund af en gennemgang af alle tilgængelige data for effekt og sikkerhed for Protelos® konkluderet, at risikoen for venøs tromboemboli er større hos patienter med tidligere venøs tromboemboli samt hos personer, som enten er forbigående eller permanent immobile. Risikoen for venøs tromboemboli er også højere hos patienter over 80 år, der er i behandling med Protelos®.

CHMP finder desuden, at forekomsten af alvorlige allergiske hudreaktioner – DRESS-syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse - er lille ved behandling med Protelos®. Omvendt er hurtigt ophør med behandlingen en forudsætning for en succesfuld behandling af sådanne tilfælde, hvorfor patienterne bør kende til de tidlige symptomer.

### Læger bør informere om symptomer på alvorlige allergiske hudreaktioner

Det er vigtigt, at patienter får information om risikoen for og symptomer på alvorlige allergiske hudreaktioner, herunder at disse ofte optræder efter 3-6 ugers behandling og starter med

udslet, feber, blister/sår på slimhinder samt hævede lymfeknuder.

Hos patienter, som oplever sådanne symptomer, bør behandlingen stoppes øjeblikkeligt. Patienter, som har haft alvorlige allergiske hudreaktioner, bør ikke have deres behandling genoptaget.

Læs mere i [EMA's pressemeddelelse](#).

### Danske bivirkningsindberetninger vedrørende Protelos®

I Danmark var der i 2011 ca. 1900 personer, der indløste recept på Protelos® mindst én gang, heraf godt 600 over 80 år.

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 31 indberetninger om formodede bivirkninger ved behandling med Protelos®, heraf seks alvorlige. Fire af disse seks alvorlige indberetninger omhandler venøs tromboemboli hos kvinder i alderen 80-95 år. De to øvrige alvorlige indberetninger omhandler et tilfælde af angioødem og et tilfælde af lægemiddelinteraktion. Blandt de ikke-alvorlige indberetninger findes endvidere syv tilfælde af udslet.



## Mesalazin (Asacol®, Pentasa®) til behandling af colitis ulcerosa samt morbus crohn og nyrepåvirkning

Sundhedsstyrelsen har i februar måned 2012 modtaget en bivirkningsindberetning, der omhandlede en patient med ulcerativ colitis, som under behandling med præparatet Asacol® udviklede kronisk interstitiel nefritis. Patienten havde haft ulcerativ colitis siden 1997 og var frem til 2007 blevet behandlet med et ikke oplyst præparat. I perioden 2007-2010 blev patienten behandlet med Asacol®. I 2010 påvises forhøjede serum creatinin, og en nyrebiopsi viste senere, at patienten havde udviklet en interstitiel nefritis. Præparatet blev seponeret.

### Fem indberetninger om patienter, der har udviklet interstitiel nefritis

Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 17 indberetninger, som omhandler

patienter, der i forbindelse med indtagelse af mesalazin fik nyrepåvirkning. I fem af disse tilfælde er der tale om interstitiel nefritis. Ingen af patienterne havde en nyresygdom før opstart af behandling med mesalazin.

I produktresumet for mesalazin bliver det anbefalet, at der før opstart og under behandling med mesalazin bør foretages blodprøver, der omfatter differentialtælling, ALAT og ASAT, serum creatinin og en strimmelundersøgelse af urinen. Som retningslinje anbefales kontrol af blod og urin 14 dage efter påbegyndt behandling efterfulgt af yderligere to eller tre undersøgelser med fire ugers interval. Hvis testresultaterne ligger inden for normalområdet, bør opfølgende undersøgelser udføres hver tredje måned. Hvis yder-

ligere symptomer forekommer, bør kontrol af blod og urin foretages med det samme.

### Mesalazin bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion

Medicin, der indeholder mesalazin (Asacol®, Pentasa®), bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Mesalazin-induceret nefrotoksicitet bør mistænkes, hvis patienten udvikler nyrepåvirkning under behandlingen. Samtidig brug af andre kendte nefrotoksiske præparater, som fx NSAID og azathioprin, kan øge risikoen for nyrepåvirkning.



## Skærpet advarsel mod risiko ved for hurtig forhøjelse af serumnatrium ved behandling med tolvaptan (Samsca®)

Behandling med tolvaptan (Samsca®) øger serumnatrium og er indiceret til behandling af voksne patienter med hyponatriæmi sekundært til syndromet med ukorrekt udskillelse af anti-diuretisk hormon (SIADH).

På baggrund af indberetninger om neurologiske sequelae hos patienter behandlet med tolvaptan, hvor korrektionen af serumnatrium oversteg den anbefalede hastighed, er produktinformationen for tolvaptan blevet opdateret med skærpet information om risikoen ved for hurtig forhøjelse af serumnatrium, og hvordan denne risiko minimeres.

### Læger bør være opmærksomme på følgende:

- For hurtige forhøjelser af serumnatrium kan være skadelige og kan medføre osmotisk demyelinering, som medfører dysartri, mutisme,

dysfagi, letargi, affektive forandringer, spastisk tetraplegi, krampeanfald, koma eller dødsfald.

- Nøje monitorering af serumnatrium under behandling med tolvaptan anbefales – især hos patienter med meget lavt serumnatrium (<120 mmol/l) – ved påbegyndelse af behandling eller hos patienter, der har en høj risiko for demyelineringssyndromer, fx patienter med hypoxi, alkoholisme eller fejlernæring.
- Natriumkorrektion, der overstiger 6 mmol/l i de første 6 timer af administrationen eller 8 mmol/l under de første 6-12 timer, kan være for hurtig. Hos disse patienter anbefales nøje monitorering af serumnatrium og administration af hypotonisk væske.
- Behandlingen med tolvaptan bør seponeres eller ophøre og efterfølges af administration af hypotonisk væ-

ske, hvis forhøjelsen i serumnatrium er for hurtig (dvs. hvis den overstiger 12 mmol/l på 24 timer eller 18 mmol/l på 48 timer).

- Samtidig administration af tolvaptan og medicin med et højt natriumindhold eller andre behandlinger af hyponatriæmi kan ikke anbefales, fordi der er større risiko for at udvikle hurtig korrektion af serumnatrium i de første 1-2 dage af behandlingen på grund af potentielle additive virkninger.

Et lægebrev vedrørende risikoen ved for hurtig forhøjelse af serumnatrium i forbindelse med behandling med tolvaptan er udsendt til relevante læger i marts.

Produktinformationen for Samsca® vil snarest blive opdateret med ovenstående informationer.

## Lækageproblem med 5-liter Physioneal Clear-Flexposer til dialysepatienter

Der er indberettet ti tilfælde i Danmark, hvor poser med peritoneal-dialysevæske lækker. Det drejer sig om 5-litersposer af typen Physioneal Clear-Flex. Poserne bliver brugt til dialysepatienter over hele verden, og flere lande har modtaget indberetninger om poser, der lækker.

Der er sendt lægebrev ud til alle sygehuse og sygehusapoteker.

### Patienter og sygehuspersonale skal kontrollere poserne nøje

Det er vigtigt, at patienter og sygehuspersonale kontrollerer poserne nøje inden hver dialysebehandling

– som beskrevet i den patientinformation, der følger med poserne.

Vær særlig opmærksom når posen åbnes, da det netop er i den situation, at der kan komme en revne i den.

### Sundhedspersonale og patienter opfordres til at indberette lækageproblemer til Sundhedsstyrelsen

Det er vigtigt, at eventuelle lækageproblemer bliver indberettet som beskrevet i patientinformationen – enten af patienten selv eller af sygehuspersonalet.

Der er ingen indberetninger om et øget antal infektioner i forbindelse med brugen af dialyseposerne.

Læs mere i [lægebrevet](#).



## Årsrapport for overvågning af bivirkninger 2011

Årsrapporten for overvågning af bivirkninger giver et indblik i en del af det arbejde, Lægemiddelstyrelsen har udført på bivirkningsområdet i 2011. Arbejdet i 2011 var særligt præget af fem større aktiviteter:

- Den indledende fase for at gennemføre de nye EU-regler om lægemiddelovervågning
- Etableringen af langt størstedelen af vores nye IT-system til bivirkningshåndtering og analyse
- Vedtagelse og igangsætning af en ny handlingsplan for lægemiddelovervågning 2011-2013
- Evaluering af informationskampagne rettet mod hospitalslæger og lancering af informationskampagne rettet mod plejepersonale i kommunerne.
- Etablering af samarbejdsaftaler med Forskningshuset, Aalborg Sygehus, Region Nordjylland og Statens Serum Institut.

Du kan læse hele [Årsrapport for overvågning af bivirkninger 2011](#).

### Fortsat stort fokus på at få flere til at melde bivirkninger

Antallet af bivirkningsindberetninger var i 2011 stort set identisk med antallet af indberetninger i 2010, men det tyder dog på, at det går i den rigtige retning. Blandt andet kan vi se, at antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne er stigende (se side 12-16).

For yderligere at skærpe opmærksomheden på at indberette bivirkninger, lancerede Lægemiddelstyrelsen i slutningen af november 2011 en landsdækkende kampagne over for plejepersonalet i alle landets kommuner. Et arbejde, vi vil fortsætte i 2012.

Du kan læse mere om udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2009 til 2011 i årsrapporten (se side 5) og om kampagnen "Reager på bivirkninger – og hjælp med at gøre medicin mere sikker for alle" målrettet plejepersonalet (se side 20).

### Fokusområder i 2011 – blandt andet behandling af gravide med antidepressive midler

I 2011 havde Lægemiddelstyrelsen også særlig fokus på antidepressiv medicin af SSRI-typen – særligt i forhold til en eventuel risiko for foster og barn, når medicinen bruges til behandling af gravide. Baggrunden var, at forbruget af antidepressiv medicin, især af typen SSRI, har været stærkt stigende i de senere år. Stigningen har også omfattet behandling af gravide kvinder, hvilket har vakt bekymring.

Læs mere om dette og de øvrige fokusområder på side 23-28 i årsrapporten.



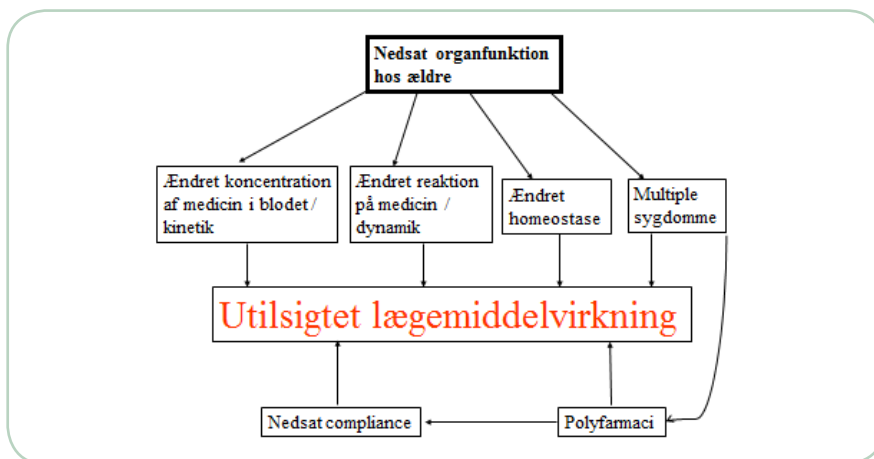


## Fokus på medicinsk behandling af ældre

Ældre er en sårbar gruppe med nedsatte organfunktioner, som har mange forskellige sygdomme, og de er ofte polymedicineret. (Figur 1). I forbindelse med at EMA (Det Europæiske Lægemiddelagentur) de næste par år øger opmærksomheden på medicin anvendt af ældre (EMA's Geriatric Medicines Strategy) og EU har udråbt 2012 til ældreår, har Sundhedsstyrelsen fået Jens-Ulrik Rosholm, overlæge, ph.d., klinisk lektor geriatrisk afd. G, OUH til at udarbejde en artikel, som fokuserer specielt på bivirkninger hos ældre.

Du kan læse artiklen nedenfor.

**Figur 1.** Medvirkende årsager til utilsigtet lægemiddelvirkning hos ældre



## Medicinsk behandling af ældre

Af Jens-Ulrik Rosholm, overlæge, ph.d., klinisk lektor, Geriatrisk afd. G, OUH Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C, jens-ulrik.rosholm@ouh.regionsyddanmark.dk

### Fysiologi

Med alderen reduceres nyre- og leverfunktion, hvilket har særlig betydning i forhold til omsætning af lægemidlerne i kroppen. Den aldersbetingede nyrefunktionsreduktion skal give anledning til øget opmærksomhed, når der anvendes lægemidler, som helt eller delvis elimineres renalt. Hos ældre er vurderingen af nyrefunktionen baseret på s-creatinin en usikker metode pga. den aftagende muskelmasse. Et bedre mål for den faktiske nyrefunktion er eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate).

Der sker også en vis fysiologisk reduktion i leverens lægemiddelelimination som følge af alderen (nedsat lever-

masse og blodflow) med bla. reduktion i first-pass metabolismen (1). En reduktion som kan få betydning hos de mest skrøbelige, dårligt ernærede patienter i forhold til fx dosering af paracetamol (2).

Farmakodynamiske ændringer hos ældre er dårligt beskrevet (3) og generelt meget komplekse at undersøge. Øget følsomhed for lægemidlers effekt hos ældre er dog velbeskrevet for benzodiazepiner, psykofarmaka, opioider og warfarin, men det patofysiologiske grundlag er ikke klarlagt (4).

### Bivirkningernes konsekvenser

Talrige undersøgelser har vist, at bivirkninger har mange konsekvenser for ældre:

- I 1992 viste Hallas et al. at 13,3% af akutte indlæggelser på en geriatrisk afdeling skyldtes lægemidler (5). På

medicinske afdelinger var det 8,4% (6). Udenlandske undersøgelser har senere fundet lignende tal (7).

- Konsekvenserne af bivirkninger medfører mange skadestuebesøg, bl.a. pga. fald (8).
- I et svensk studie fra 2007 (9) fandt et ekspertpanel, at 3,1% af en række tilfældige dødsfald skyldtes lægemidler.

I alle disse undersøgelser – på nær reference 9 – var ældre hyppigere udsatte end yngre.

### Hvilke lægemidler?

Når man skal afgøre, hvilke lægemidler man skal fokusere på i forhold til bivirkninger, er spørgsmålet, om det skal være de, der hyppigst giver bivirkninger eller de, der giver de alvorligste bivirkninger.



>

I publikationer om bivirkninger og konsekvenserne deraf (3,5,6,7) er de lægemidler, der optræder hyppigst:

- Antireumatika og analgetika
- Kardiofarmaka
- Insulin
- Antitrombose midler
- Orale antidiabetika
- Psykofarmaka (sedative og hypnotika, antidepressiva og benzodiazepiner)
- Antineoplastika

### Faktaboks 1:

#### Lægemidler, som bør give anledning til skærpet opmærksomhed i forhold til bivirkninger

Lægemiddel	Kilde/reference			Bemærkning
	Data fra LMS (fig 2)	Div opgørelser (se tekst)	Emperi/ geriatriske tidsskrifter	
Antitrombotika/ AK-behandling		+	+	AK-behandling pga. en ganske vist beskeden risiko for intrakraniel blødning ved hovedtraumer i forb. m. fald, men også en generel blødningsrisiko pga. dårlig compliance og vanskelighed ved at håndtere behandlingen korrekt
NSAID	+	+	+	NSAID bla. pga. øget risiko for gastrointestinal blødning
Immunosuppresiva		+	+	Prednisolon: Osteoporose, diabetes, hypertention osv. generelt mange bivirkninger
Antidiabetika	+		+	Hypoglycæmi OBS metformin v. nedsat nyrefunktion
Psykofarmaka	+	+	+	Kan ikke alene give reduceret kognitiv funktion, specielt benzodiazepiner, men også øget risiko for fald
Antikolinergika			+	Både som antispasmodika og som lægemidler mod overaktiv blære - kan give konfusion
Antihypertensiva og anden blodtryks-sænkende medicin			+	Ortostatisk hypotention
Digoxin			+	Hjertearytmi, generelt påvirket almentilstand
Antibakterielle		+		
Thiazider			+	Hyponatriæmi OBS: Thiazid "gemt" i div. kombinationspræparater.
Thyroidea-terapi	+			I flg. indberetninger kvalme og div. andre



>

Stort set alle disse lægemidler findes også på Sundhedsstyrelsens liste over lægemidler involveret i alvorlige utilsigtede hændelser (fra rapporten over lægemidler involveret i alvorlige utilsigtede hændelser, fra 2011, reference 10).

Disse lægemidler er almindeligt brugte i behandlingen af ældre, og ofte er der ikke relevante og mere bivirkningsfrie alternativer. Så vejen frem er ikke at ophøre med brugen af disse lægemidler, men at have en skærpet opmærksomhed på patienten, når disse anvendes.

Denne skærpede opmærksomhed gælder bl.a. monitorering og dermed dosering, idet flere af de anførte studier viste, at manglende dosisjustering for bl.a. insulin, AK-behandling og digoxin var årsag til bivirkningen. På baggrund af ovenstående anbefales ekstra opmærksomhed for lægemidlerne anført i faktaboks 1, som yderligere suppleres med de generelle anbefalinger/advarsler i geriatriske tidsskrifter.

### Indberetninger til Lægemiddelstyrelsen i 2010

I 2010 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 516 indberetninger ud 3817, hvor patienten var 70 år eller der over, da bivirkningen indtraf. I omkring 84 % af indberetningerne var det muligt at udtrække den alder, som patienten havde, da bivirkningen indtraf. Hver indberetning kan indeholde flere bivirkninger. I alt 1255 bivirkninger er indberettet om ældre over 70 år.

For de 70-79 årige er i alt modtaget 353 indberetninger (852 bivirkninger), og for gruppen over 80 år er antallet 163 (403 bivirkninger). Flere lægemidler kan være mistænkt for den samme bivirkning. For den første aldersgruppe er 904 lægemidler således mistænkt for at give 852 bivirkninger, og for

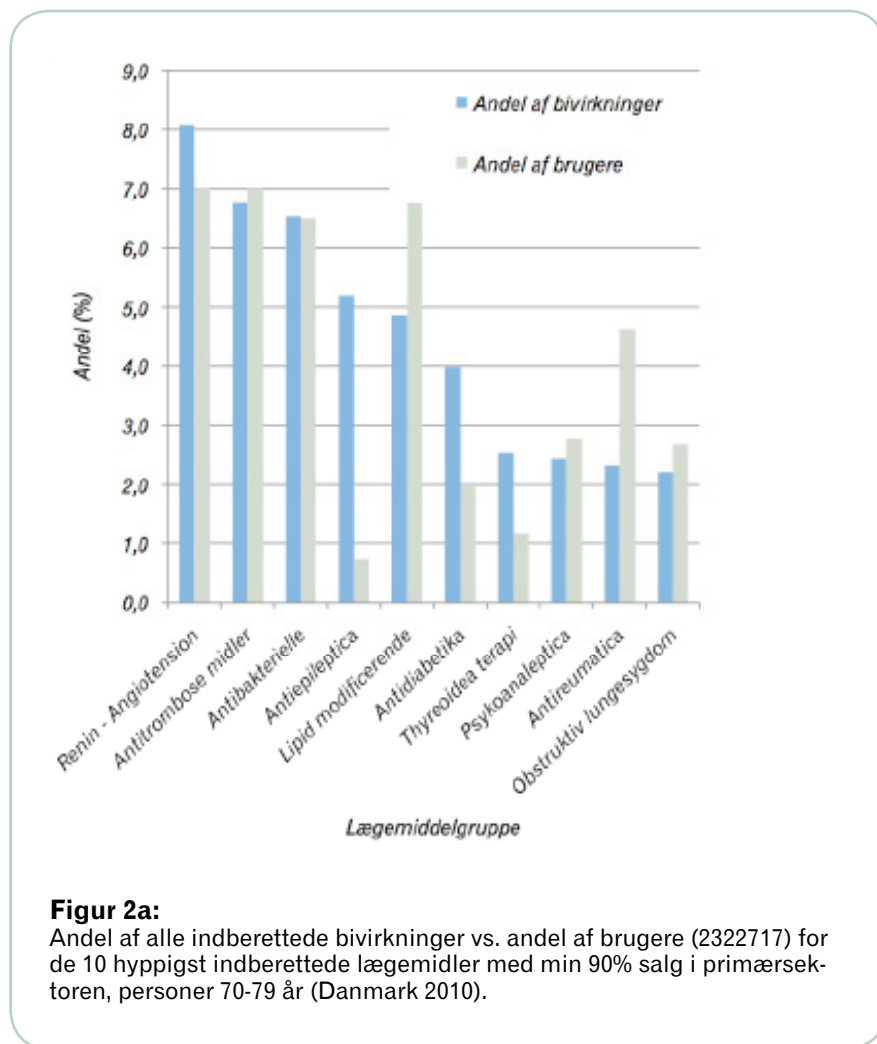
gruppen over 80 år er 431 lægemidler mistænkt for at give 403 bivirkninger.

268 af indberetningerne er klassificeret som alvorlige, dvs. har medført hospitalsindlæggelse eller forlængelse af denne, medført invaliditet, været livstruende eller patienten døde. De 176 alvorlige er i aldersgruppen 70-79 år og de resterende 92 i aldersgruppen 80 år og derover.

De 4 organklasser, der hyppigst er indberettet bivirkninger på, er for aldersgruppen 70-79 år generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationsstedet (fx utilpashed og træthed), gastrointe-

stinale lidelser (fx kvalme og diaré), symptomer fra huden (fx kløe og udslæt) og symptomer fra nervesystemet (fx svimmelhed og nervesystemet).

For aldersgruppen over 80 år er de to hyppigste organklasser ligeledes generelle symptomer og gastrointestinale symptomer, men den tredje hyppigste i denne gruppe er symptomer fra øjet (fx skarpheden af synet nedsættes og øjensmerter). Disse bivirkninger er hovedsagelig indberettet som forekommende ved brug af øjenmidler (ATC S01). På fjerdepladsen er ligeledes symptomer fra nervesystemet.



**Figur 2a:** Andel af alle indberettede bivirkninger vs. andel af brugere (2322717) for de 10 hyppigst indberettede lægemidler med min 90% salg i primærsektoren, personer 70-79 år (Danmark 2010).



>

Ser man på indberettede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen fordelt på præparatgrupper i disse aldersgrupper (figur 2 a og b) ses, at der for aldersgruppen 70-79 år i præparatgrupperne antiepileptika, antidiabetika og thyroideamidler er uforholdsmæssigt mange indberettede bivirkninger i forhold til salget, mens det for patienter  $\geq 80$  år gælder for thyroideamidler, psykoanaleptika, renin-angiotensin midler og antireumatika.

Det skal dog bemærkes, at det er spontane indberetninger styrelsen modtager, og der vil derfor være en underindberetning. Derudover er der taget visse forbehold, se venligst teksten under 2 a og 2 b.

### Hvordan undgås eller reduceres antallet og konsekvenserne af bivirkninger? (Faktaboks 2)

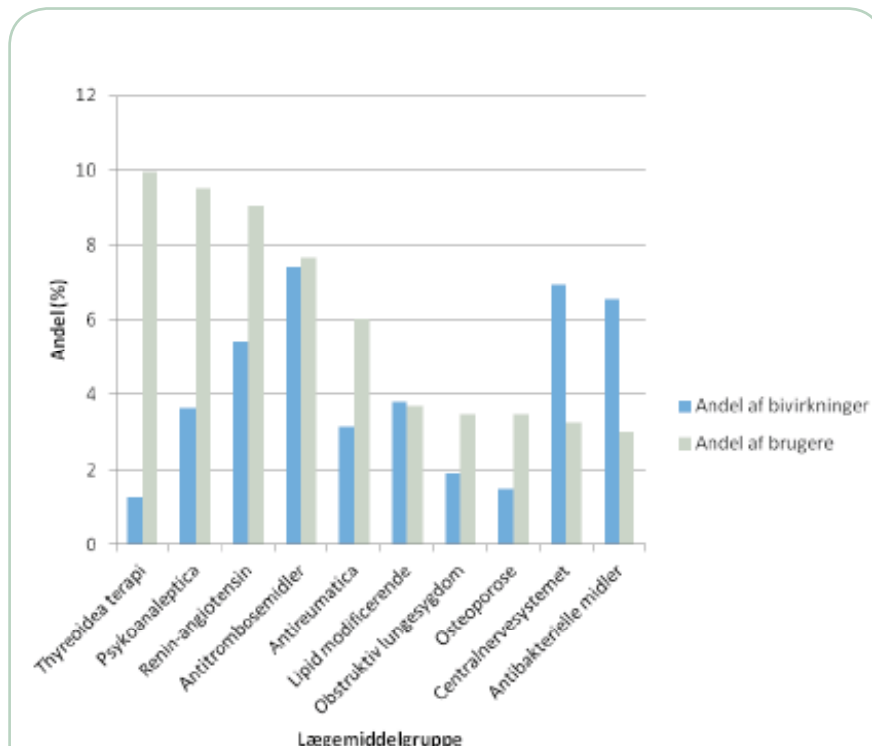
Centralt i den medicinske behandling af ældre er bekymringen for den utilsigtede lægemiddelvirksomhed eller bivirkning. Hos de ældre er der mange variable, som har indvirkning på risikoen herfor.

Et godt geriatrisk princip er "start low – go slow", dvs. begynd med lille dosis og titrer langsommere op.

Hvis patienten får symptomer, som ikke er forventede, er det vigtigt hele tiden at overveje, om patientens tilstand kan skyldes bivirkninger – dvs. fortsat at være opmærksom på, om det nu er den rigtige medicin patienten får.

Inden læger påbegynder en medicinsk behandling, bør det overvejes, med hvilken sandsynlighed den vil give bivirkninger hos patienten, om patienten så alligevel skal have behandlingen, eller om der findes bedre alternativer.

Første trin i disse overvejelser er at få overblik over, hvem patienten er og ikke blot tage udgangspunkt i patientens



**Figur 2b:**

Andel af alle indberettede bivirkninger vs. andel af brugere (1593002) for de 10 hyppigst indberettede lægemidler med min 90% salg i primærsektoren, personer  $\geq 80$  år (Danmark 2010).

alder. Er patienten en lille skrøbelig, multimorbid, multimedicineret ældre dame med reducerede organfunktioner, eller er det en ældre - men ikke ældet – ganske rask herre med fuldt funktionsniveau? For selv om de har samme alder, skal den skrøbelige dame behandles anderledes end den robuste herre (1).

Næste trin er at skaffe sig overblik over, hvilken medicin, patienten får. Oplysninger fra journaler, epikriser, egen læges optegnelser, patientens medicinliste(r) osv. må kombineres.

God hjælp kan dog hentes fra [Medicin-it.dk/Sundhed.dk](http://Medicin-it.dk/Sundhed.dk), hvor man kan se, hvilken receptpligtig medicin patienten har indløst på apoteket (kræver Digital Signatur). I løbet af 2012 vil det "Fælles Medicin Kort" forhåbentlig komme i regulær drift (11).

Tredje trin er så med disse oplysninger at gennemgå medicinlisten, hvor indikationen præparat for præparat overvejes, bivirkninger, interaktioner, dosis osv. (12). Da de ældre ofte er polymedicineret er et godt redskab til at undersøge interaktioner, interaktionsda-



v

## Faktaboks 2: Hvordan kan man reducere forekomsten af bivirkninger hos ældre?

- Vurdér patienten ikke blot ud fra alder, men også ud fra funktionsniveau (nedsat organfunktion)
- Skaf overblik over, hvilken medicin patienten får
- Overvej om patientens symptomer kunne være en bivirkning
- Overvej inden behandlingsstart, om der kan opstå en bivirkning – i givet fald overvej alternativer (anden medicin – ingen medicin)
- Dosér efter princippet: start low – go slow
- Husk, bivirkninger kan også komme efter mange års behandling
- Anvend redskaber til gennemgang af ældres medicin
- Og det vigtigste: Passer medicinen til patienten og omvendt

tabasen. Den er tilgængelig via [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) og beskriver ca. 2500 interaktioner mellem forskellige typer medicin.

Normalt forventes det, at bivirkninger optræder i forbindelse med behandlingsstart, og den tidsmæssige sammenhæng er også en af de vigtigste indikatorer for, at aktuelle symptomer skyldes en bivirkning, især hvis symptomet også er velbeskrevet som bivirkning for det aktuelle præparat. Den demente ældre kan imidlertid have svært ved at give valide oplysninger om tidsammenhængen, samtidig med, at mange af de almindelige bivirkninger (kvalme, træthed, svimmelhed osv.) er sammenfaldende med klager mange ældre patienter generelt har. Den endelige afklaring af sammenhængen kan kræve, at det mistænkte lægemiddel seponeres og for at se, om symptomet forsvinder.

Jævnligt ses, at en behandling, som har været veltoleret i mange år, begynder at give problemer, fordi patienten ændrer sig med alderen, og risikoen for bivirkninger bliver større. Som

eksempel kan nævnes patienten, som i 20 år har fået digoxin uden problemer, men som nu bliver overdoseret pga. den aldersrelaterede nyrefunktionsnedsættelse eller akut dehydrering. Ligeledes ses det ofte, at patienter, som i mange år har fået tiazider uden problemer, udvikler hyponatriæmi uden nogen oplagt årsag andet end tiazidbehandlingen – en hyponatriæmi, som så også hurtigt korrigeres efter seponering af thiazidet.

Ovenstående skitserede handlinger kan synes uoverskuelige, men heldigvis er der udviklet forskellige værktøjer, som kan hjælpe. Bl.a. har Institut for Rationel Farmakoterapi flere anvisninger (13). Internationalt er de irske START/STOPP-kriterier det bedste bud på et værktøj til gennemgang af den ældre patients medicin (14). Her er opstillet en organrelateret liste over lægemidler, ældre ikke bør have (STOPP) og medicin de burde have (START). For begge lister gælder, at der er overvejelser om indikation og patientens "tilstand" i forhold til, om forslagene skal effektueres eller ej. Værktøjet er let og hurtigt at arbejde med.

Desværre er kriterierne endnu ikke tilpasset danske forhold. Der forventes en ny version i 2012, som vil blive tilpasset danske forhold.

## Referencer

1. Klotz U. *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metabolism Reviews*, 2009; 41(2): 67–76
2. Svar fra Lægemedelinformationen, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital. LIWEB database, case nr.3069 (2011)
3. Corsonello A, Pedone C, Antonelli Incalzi R. *Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. Current Medicinal Chemistry* 2010; 17: 571-584.
4. <http://pro.medicin.dk/>
5. Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K. *Drug related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. Dan Med Bull.* 1991 Oct; 38(5):417-20.



v

6. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.* 1992 Jan;33(1):61-8
7. Budnitz DS, Maribeth C, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011 365(21):2002-12.
8. Woolcott C, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin E, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Arch Intern Med.* 2010; 169(21):1952-1960.
9. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;65(4):573-9
10. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/66FDE301FBA44BDD96BA099589A513EE.ashx>
11. [http://www.irf.dk/dk/aendrede\\_retningslinjer/once\\_in\\_a\\_lifetime.htm](http://www.irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/once_in_a_lifetime.htm)
12. Rosholm JU, Skjelbo E. Kunsten at seponere lægemidler. *Rationel Farmakoterapi.* Nr. 11, november 2007.
13. <http://www.irf.dk/dk/redskaber/medicinalgennemgang/>
14. O'Mahony D, Gallagher P, Byrne D, Hamilton H, Barry P, O'Conner M, Kennedy J. START/STOPP criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine* 2010; 1:45-51.

Nyt Om Bivirkninger udgives af  
Sundhedsstyrelsen  
[www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)  
Ansvarshavende redaktør:  
Henrik G. Jensen (HGJ)  
Redaktør:  
Louise Benner (LOBE)  
ISSN 1904-0954

