

Vær opmærksom på risiko for udvikling af lungefibrose ved længerevarende behandling med nitrofurantoin

Flere indberettede bivirkninger end forventet

Sundhedsstyrelsen har modtaget et stigende antal bivirkningsindberetninger fra læger om lungefibrose i forbindelse med det ældre antibiotikum nitrofurantoin til behandling af urinvejsinfektioner. Vi har derfor gennemgået og analyseret de indberettede bivirkninger og har drøftet problemstillingen med bivirkningsmanagerne i Region Hovedstaden og med specialister fra Klinisk Mikrobiologisk afdeling på Rigshospitalet og Lungemedicinsk Afdeling på Gentofte Hospital.

På baggrund af antallet af bivirkningsindberetninger tyder det på, at incidensen af lungefibrose i forbindelse med behandling med nitrofurantoin er højere i Danmark, end beskrevet i medicinens produktresumé.

Langvarig behandling kan forårsage irreversibel lungefibrose

Viden om langtidsbehandling med nitrofurantoin og risikoen for lungefibrose er stadig mangelfuld, og det er derfor særlig vigtigt, at du som læge er opmærksom på, at langvarig behandling med nitrofurantoin kan forårsage irreversibel lungefibrose.

Patienter i langvarig behandling skal monitoreres tæt

Profylaktisk behandling af recidiverende urinvejsinfektioner bør tage hensyn til risikoen for resistensudvikling og indeholde regelmæssig revurdering af behandlingen. Alle patienter i længerevarende behandling med nitrofurantoin bør monitoreres for ændringer i lungefunktionen (spirometri), og nitrofurantoin skal seponeres ved de første tegn på forandringer. Vær opmærksom på at symptomer helt kan udeblive indtil sygdommen er væsentlig fremskreden og forandringerne i lungerne er irreversible.

Gennemgang af problemstilling

I det følgende kan du læse om problemstillingen:

- Lungefibrose - en kendt bivirkning ved nitrofurantoin
 - Indberettede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen - indberetninger vedrørende lungefibrose overstiger frekvensen i produktresumeeet
 - Behov for mere viden på området
 - Råd til læger i forhold til længerevarende profylaktisk behandling med nitrofurantoin
-

Gennemgang af problemstilling

Lungefibrose er en kendt bivirkning ved nitrofurantoin

Lungereaktioner er kendte bivirkninger for nitrofurantoin og er beskrevet i medicinens produktresumé. Reaktionen kan opdeles i akutte og kroniske reaktioner.

Akutte lungereaktioner er enten ikke-eosinofile allergiske eller toksiske reaktioner (pneumonitis). De indtræder som oftest efter få dage til få uger efter behandlingsstart, men kan også ses efter flere måneders behandling. Reaktionen er oftest reversibel, når nitrofurantoin seponeres. I nogen tilfælde er der behov for behandling med prednisolon.

Kroniske lungereaktioner ses som fibrose i lungevævet og deraf følgende forringet lungefunktion. I værste fald kan det resultere i, at patienten dør. Lungefibrose indtræder først efter længere tids behandling og ses hyppigst hos ældre patienter. Lungefibrose forekommer langt sjældnere end akutte lungereaktioner. Der er ikke risiko for udvikling af lungefibrose efter kort tids brug (<14 dage). Ofte er lungefibrose symptomløs i begyndelsen, og i nogle tilfælde kan symptomerne helt udeblive, indtil sygdommen er væsentlig fremskreden og forandringerne i lungerne er irreversible.

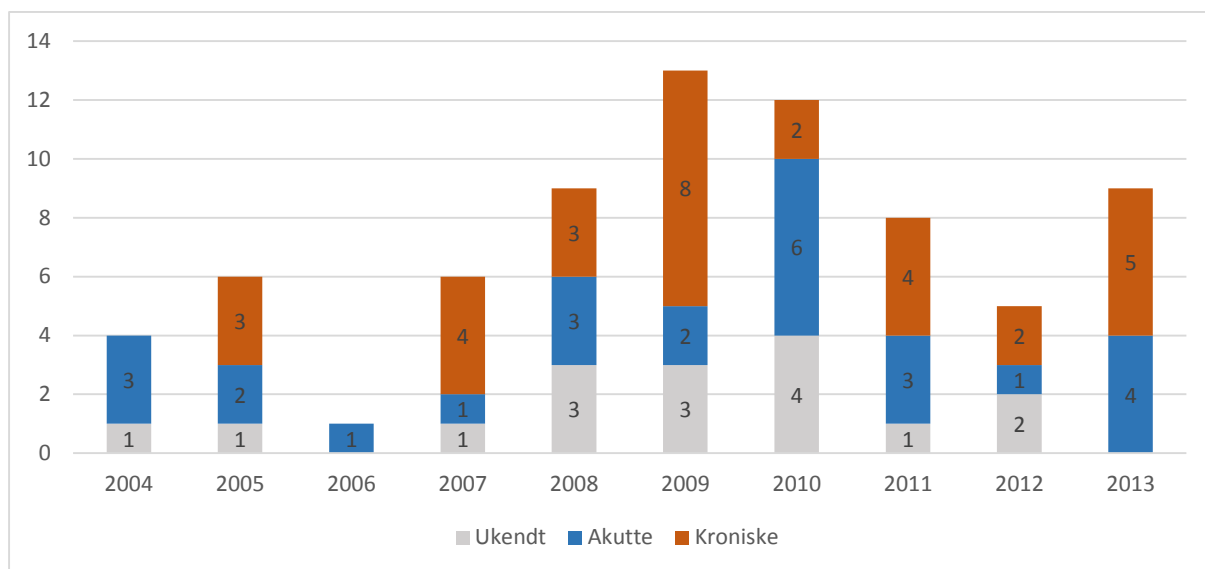
Der er ikke evidens for, at den akutte form for lungereaktion kan udvikle sig til kronisk lungefibrose, men behandlingen skal stoppes og ikke genoptages, hvis patienten udvikler en akut lungereaktion.

Nitrofurantoin er godkendt til behandling af urinvejsinfektioner med doseringsforslag 50 mg 3-4 gange dagligt. Nitrofurantoin anvendes også til profylaktisk behandling af recidiverende urinvejsinfektioner i lavere doser på 50 mg dagligt, men dette regime er ikke beskrevet i produktinformationen. For den langvarige profylaktiske behandling foreligger der således ikke tilsvarende dokumentation for effekt og sikkerhed ved nitrofurantoin.

Analyse af indberettede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen

I perioden 2004 til og med 2013 har vi i Sundhedsstyrelsen modtaget i alt 73 indberetninger, hvor patienten i forbindelse med nitrofurantoin behandling udvikler lungereaktioner. I samarbejde med Lungemedicinsk Afdeling på Gentofte Hospital har vi i Sundhedsstyrelsen gennemgået hver indberetning, som omhandler lungereaktioner, med henblik på klassificering som akutte eller kroniske reaktioner. Den samlede vurdering er sket ud fra anamnese, behandlingsvarighed og helbredsudfaldet, dvs. om patienten er i bedring, rask eller har fået varig lungeskade. Der er også set på, om diagnosen er stillet med HRCT eller CT scanning, da det med røntgenbillede ikke er muligt at skelne mellem en akut og en kronisk lungereaktion.

Reaktioner er opdelt efter akutte reaktioner, kroniske reaktioner og en gruppe af reaktioner, som ikke har været mulige at klassificere på grund af tvetydige eller mangelfulde oplysninger i indberetningen. En oversigt over indberetninger kan ses i figur 1.



Figur 1. Antallet af indberetninger om lungereaktioner modtaget per år i 2004-2013 inddelt efter akutte, kroniske og ukendte lungereaktioner.

Ud af de 73 indberetninger om bivirkninger var der 31 indberetninger, der omhandlede udvikling af kronisk lungefibrose efter behandling med nitrofurantoin.

Bivirkningsindberetningerne fordeler sig på 9 mænd og 22 kvinder, hvilket modsvarer fordelingen i forbruget, der i 2013 var 3 gange større hos kvinder end hos mænd (kilde: medstat.dk).

Alderen ved bivirkningens opståen er i 25 ud af 31 indberetninger mellem 52 år og 88 år. Medialderen er 74 år, hvilket er lidt ældre end medialderen for brugerne af nitrofurantoin, der i 2013 var 69 år (kilde: medstat.dk). Nitrofurantoin bør anvendes med forsigtighed til ældre, da ældre har en aldersrelateret nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion er det svært at opnå urinkoncentrationer, der er antibakterielle uden at nå op på toksiske plasmakoncentrationer. Ifølge produktinformationen bør nitrofurantoin derfor ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor GFR er mindre end 50 ml/min.

Behandlingsvarigheden har for patienterne i de fleste indberetninger været lang. Der er enkelte patienter, der kun har været i forebyggende behandling i 3-4 måneder før fibrosen er diagnosticeret, mens der i de resterende indberetninger er behandlet i 9 måneder eller mere, før de bliver diagnosticeret med lungefibrose. Vi har også indberetninger på patienter i årelange behandlinger, helt op til 5-10-15 år.

Ud af de 31 sager med kroniske lungereaktioner var én fatal og beskrives her som eksempel på problemstillingen. Patienten (84 år), der dagligt i 2½ år havde taget nitrofurantoin 50 mg grundet kronisk blærebetændelse, blev indlagt på grund af lungebetændelse. Røntgen af thorax gav mistanke om kroniske forandringer og pleuravæske. Patienten rettede sig fint på behandling med antibiotika. Men 1½ mdr. senere blev patienten indlagt på ny på grund af besværet vejrtrækning. Man fandt, at der var tale om inflammatorisk lungesygdom og, at patienten gennem de sidste to år havde fået tiltagende åndenød. Patientens tilstand blev forværret trods behandling og en uge efter indlæggelsen afgik patienten ved døden. Ud fra en radiologisk vurdering fremgik det, at patienten havde forandringer foreneligt med svær lungefibrose. Røntgen af thorax inden opstart af nitrofurantoin behandlingen havde været normal.

Antallet af indberetninger vedrørende lungefibrose overstiger frekvensen beskrevet i produktresumeeet

Ifølge produktresumeeet forekommer akutte lungereaktioner med en frekvens på mellem 1 ud af 100 til 1 ud af 1.000 behandlede patienter, hvorimod lungefibrose er langt sjældnere og ses hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede.

I perioden 2004-2013 har 229.635 personer indløst mindst én recept på nitrofurantoin. I samme periode har vi fået indberettet 31 bivirkninger omhandlende udvikling af lungefibrose. Hvis vi antager, at alle som indløste en recept indtog medicinen, så vil man kunne beregne en teoretisk incidensrate på 1,3 per 10.000 behandlede (både kort- og langtidsbehandling). Dertil er der 16 indberetninger, som ikke har været mulige at klassificere som enten akutte reaktioner eller lungefibrose. Sundhedsstyrelsen har desuden information om yderligere indberetninger fra perioden, der endnu ikke er indberettet til databasen. Den beregnede incidensrate må betragtes som et minimumsskøn, da der kan være mange ikke-indberettede og uerkendte lungefibroser på landsplan.

Vi formoder på denne baggrund, at incidensen af lungefibrose i forbindelse med nitrofurantoin er højere i Danmark end det, der er beskrevet i produktresumeeet.

Baggrunden for denne forskel kendes ikke, men kan hænge sammen med varigheden af behandlingen, da de fleste indberetninger vedrører patienter i længerevarende forebyggende behandling, hvorimod indikation og dosering i produktresumeeet omhandler behandling af akut urinvejsinfektion.

Dette understreger betydningen af, at læger, der behandler med nitrofurantoin, er opmærksomme på at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Også for et ældre og umiddelbart kendt lægemiddel som nitrofurantoin.

Behov for mere viden på området

De indberettede tilfælde af lungefibrose, især hos ældre patienter, der har været i længerevarende behandling med nitrofurantoin, giver anledning til bekymring.

Der er imidlertid behov for yderligere viden på området for at afdække risikogrupper og medvirkende eller alternative årsager til lungefibrose hos patienterne.

For at forbedre vores videns grundlag samarbejder Sundhedsstyrelsen med forskere om problemstillingen.

Klinisk farmakologisk afdeling på Bispebjerg Hospital planlægger således et epidemiologisk studie med data fra de nationale sundhedsregistre, der kan give mere viden omkring problematikken fx om risikopatienter samt om sammenhængen mellem behandlingsvarighed og udvikling af lungefibrose.

Overvåg for lungefibrose ved længerevarende profylaktisk behandling med nitrofurantoin

I tilfælde hvor recidivprofylakse for urinvejsinfektioner er fundet nødvendig kan anvendes en række forskellige antibiotika. For at undgå resistensudvikling alterneres imellem forskellige antibiotika med ca. 3 - 4 ugers mellemrum. Behovet for fortsat profylaktisk behandling bør revurderes efter 3-6 måneder.

Når nitrofurantoin anvendes i behandlingen bør man overveje følgende råd for at forebygge/identificere lungefibrose:

Antallet af sammenlagte behandlinger med nitrofurantoin bør højst være 6 måneder.

Alle patienter i længerevarende behandling med nitrofurantoin skal screenes for dyspnø og tør hoste og monitoreres for ændringer i lungefunktionen og nitrofurantoin skal seponeres ved de første tegn på forandringer:

- Der skal foretages en lungefunktionsundersøgelse (spirometri) ved behandlingsstart og derefter 3-4 gange om året.
- Vær opmærksom på at symptomer helt kan udeblive indtil sygdommen er væsentlig fremskreden og forandringerne i lungerne er irreversible
- Ved ændringer i lungefunktion (10% eller mere fald i forceret vital kapacitet (FVC)) eller ved kliniske tegn på nedsat lungefunktion, skal nitrofurantoin seponeres.

Se i øvrigt publikation fra IRF:

http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2011/urinvejsinfektion_hos_aeldre.htm