

Lægemiddelbivirkninger

Alle læger har pligt til at anmelde alle formodede alvorlige eller uventede bivirkninger ved lægemidler. Alvorlige bivirkninger defineres som: Livstruende tilstande, længevarende eller varig uarbejdsdygtighed, invaliditet, indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse samt medfødte misdannelser. Uventede bivirkninger defineres som alle bivirkninger, der ikke allerede er nævnt i produktresumeeet inklusive kortere varende eller mindre gener. Anmeldelsespligten blev skærpet i 2003, hvor læger fik pligt til at indberette alle bivirkninger i de to første år efter lægemidlets markedsføringsdato. Patienter og pårørende kan nu også selv indberette bivirkninger, og anmeldelserne kan foregå elektronisk på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Det er dog mest hensigtsmæssigt, hvis en patient, der har oplevet en bivirkning, som hovedregel kontakter sin læge mhp. indberetning. Disse tiltag kan være med til at sikre en øget opmærksomhed omkring hidtil ukendte bivirkninger. I 2004 var der knapt 2.000 anmeldelser, hvoraf 5-10% var fra patienter og pårørende. Dette tal skønnes at udgøre en betydelig underrapportering fra såvel fagpersoner som forbrugere.

Når et lægemiddel opnår markedsføringstilladelse, kendes alle bivirkninger ikke. Der vil ofte mangle informationer om:

1. Sjældne bivirkninger.
2. Bivirkninger, som ikke ses i de populationer, studierne er udført

3. Bivirkninger, som har en underliggende høj prævalens i den undersøgte population. På samme måde som sjældne bivirkninger er der ofte ikke tilstrækkelig styrke i registreringsstudierne til at finde sådanne bivirkninger.

Andre metoder til identifikation og belysning af sådanne bivirkninger er derfor påkrævet. Sjældne bivirkninger kan findes gennem spontan bivirkningsrapportering og ved hjælp af kohorte eller case-control studier – såkaldt farmakoepidemiologi. Derudover kan lægemiddelproducenterne iværksætte postmarketing sikkerhedsstudier. Eksempler på alvorlige sjældne bivirkninger, som først blev opdaget efter registrering, er rhabdomyolyse under rosuvastatinbehandling i høj dosering og under cerivastatinbehandling generelt samt leverpåvirkning under ximelagatranbehandling.

Eksempler på bivirkninger, som ikke er fundet i studierne, fordi man ikke har belyst de pågældende populationer, omfatter bl.a. benzo-

Kan man som læge straffes, hvis man undlader at anmelde en bivirkning?

Ifølge bekendtgørelse nr. 1237 (lov nr. 1180 af 12/12/2005) kan overtrædelse af indberetningspligten straffes med bøde (§ 6). Man kan læse mere om indberetningspligten i bekendtgørelse nr. 1237, § 3 (www.retsinfo.dk).

Juli 2006

Lægemiddelbivirkninger side 1

Bivirkningsrapportens gang i systemet side 2

Indsats for rationel brug af triptaner i Frederiksborg Amt side 3

SSRI og graviditet – risiko for misdannelser? side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Preben Holme
Peter Magnussen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

diazepintoleranceudvikling og -afhængighed samt SSRI-seponerings-syndrom. I disse tilfælde kræver identifikationen, at man følger studiedeltagerne efter endt eksponering med specifik udspørgen, hvilket ikke har været udført. Et andet eksempel er propofol-infusions-syndrom, som kun ses hos yngre patienter med hovedtraumer i langvarig sedation.

Eksempler på bivirkninger, som har en underliggende høj forekomst i den undersøgte population, og som derfor ikke har kunnet identificeres i studierne, omfatter dyb vnetrombose og lungeemboli under p-pillebehandling og under hormonbehandling efter menopausen. Denne type bivirkninger omfatter også iskæmisk hjertekarsygdom under behandling med selektive COX-2-hæmmere. Her skulle der meget store populationer til, før man kunne finde bivirkningen i de epidemiologiske undersøgelser.

Endelig er der visse former for bi-

virkninger, som kun vanskeligt lader sig identificere. Det drejer sig om bivirkninger med højere forekomst i den underliggende population og lav forekomst under behandling. Hvis fx et lægemiddel i sjældne tilfælde forårsager hovedpine, vil man ikke kunne finde denne bivirkning, fordi hovedpine forekommer meget hyppigt i den underliggende population og sjældent i forbindelse med anvendelse af lægemidlet.

Når lægemidler kan markedsføres, uden at alle bivirkninger kendes, er det for at sikre befolkningen mulighed for behandling med nye lægemidler inden for en rimelig tidsramme. Dette påfører imidlertid lægen et særligt ansvar for rapportering af bivirkninger, fordi læge og patient vil være de første til at observere symptomer, som kan være tegn på bivirkninger. Denne information bliver indsamlet af såvel myndigheder som producenter. Begge grupper overvåger løbende alle ind-

komne signaler om bivirkninger, og alle nødvendige tiltag iværksættes gennem et samarbejde mellem myndighederne og firmaerne.

I forbindelse med tilbagetrækning af cerivastatin og rofecoxib pga. bivirkninger har det været debatteret, om producenterne altid er fuldt habile i belysningen af bivirkninger ved egne lægemidler. Specielt har der været sat spørgsmålstegn ved, om man kunne have trukket lægemidlerne tilbage tidligere, end det blev gjort, og på den måde have sparet en del af patienterne for bivirkninger. Denne diskussion kører fortsat, men under alle omstændigheder kan det fastslås, at lægens rolle som neutral observatør og indberetter af mulige bivirkninger er af meget væsentlig betydning.

Nina H. Bjarnason, Klinisk Farmakologisk Enhed, Medicinsk afdeling F, Amtssygehuset i Gentofte

Doris I. Stenver, Afdelingen for forbrugersikkerhed, Lægemiddelstyrelsen.

Bivirkningsrapportens gang i systemet

– hvad sker der egentlig med min bivirkningsindberetning?

1. Lægen indsender en bivirkningsrapport til Lægemiddelstyrelsen og evt. til firmaet, der markedsfører lægemidlet.
2. Styrelsen sender en kvittering til lægen med oplysning om den videre sagsgang og registrerer indberetningen i både egen og fælleseuropæisk database.
3. Styrelsen sender indberetningen til det firma, der markedsfører lægemidlet. Det er nemlig primært firmaets ansvar at vurdere, om der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den rapporterede bivirkning.
4. Derfor kan det hænde, at medicinfirmaet kontakter indberettende læge direkte mhp. at indhente yderligere oplysninger (husk, at de almindelige regler for videregivelse af helbredsoplysninger m.v. skal overholdes som vanligt).
5. Medicinfirmaet udarbejder en sikkerhedsopdatering også kaldet PSUR (Periodic Safety Update Report). Denne indeholder en opgørelse over samtlige indrapporterede bivirkninger på verdensplan i den pågældende periode. PSUR'en indeholder også en præsentation af gennemførte og planlagte sikkerhedsundersøgelser samt en litteraturgennemgang. Firmaet skal i PSUR'en forholde sig til, om der er kommet ny viden, der ændrer på produktets sikkerhedsprofil, og hvilke konsekvenser dette i givet fald har (se pkt. 8).
6. Sikkerhedsopdateringerne indsendes med fastlagte intervaller til Lægemiddelstyrelsen, der gennemser rapporten og kontrollerer den faglige kvalitet. På bag-

grund heraf justeres produktresumeeet og indlægs-sedlen ved behov.

7. Alle alvorlige og uventede hændelser med mistanke om kausalitet skal firmaet indberette direkte til Lægemiddelstyrelsen (dvs. udenom de allerede fastlagte sikkerhedsopdateringer) inden 15 dage og ved død/livstruende tilstand inden 7 dage.
8. Konsekvensen af en bivirkningsindberetning spænder således lige fra ingenting til justering af produktresumeeet inkl. særlige advarsler vedrørende brugen og i yderste konsekvens til en inddragelse af markedsføringstilladelsen.

HUSK AT

- Alle kan indberette en lægemiddelbivirkning.
- Læger har skærpet indberetningspligt.
- Skemaer til bivirkningsindberetninger fås på: www.lægemiddelstyrelsen.dk.
- I de første 2 år efter markedsføringen skal alle bivirkninger (dvs. også de allerede kendte og ikke-alvorlige bivirkninger) indberettes.
- Efter 2 år skal kun de alvorlige og/eller uventede bivirkninger indberettes.
- Datoen for markedsføringstilladelsen samt allerede kendte bivirkninger findes i lægemidlets produktresumeeet.
- For nationalt godkendte lægemidler findes produktresumeeet på: www.produktresumeeet.dk.
- For centralt godkendte lægemidler findes produktresumeeet på: www.emea.eu.int.

Indsats for rationel brug af triptaner i Frederiksborg Amt

Det anbefales (Rationel Farmakoterapi 11/2004), at migrænepatienter begrænser forbruget af migræne-medicin til 10-12 doseringer per måned. På et år giver det mellem 120 og 144 doseringer per migrænepatient. Nogle patienter kan nøjes med en dosering på én DDD (defineret døgndosis) (fx 50 mg sumatriptan), mens andre er nødt til at tage to DDD på én gang (fx 100 mg sumatriptan) for at opnå effekt på et migræneanfald. Omregnet til DDD bør det årlige forbrug af triptaner per patient ikke overstige 120-288 DDD (middelværdi 204 DDD).

Metode

Med dette som baggrund har Lægemedlenheden i Frederiksborg Amt siden juli 2002 årligt sendt breve til amtets praktiserende læger om rationel brug af triptaner til behandling af migræne.

Brevene er sendt til de læger, som har patienter med et årligt triptanforbrug på mindst 210 DDD. Et eksempel på de ordinationsdata, som lægerne modtager, er vist i Figur 1.

Ordinationsdata får Lægemedlenheden fra Lægemedelstyrelsen. Data oplyser bl.a. lægens ydernr., patientens køn og alder samt præparatnavn og mængde (DDD) af de ordinerede triptaner. Hvis samme patient får to forskellige triptaner til behandling af migræne, optræder patientens identifikationsnummer tilsvarende to gange.

Det bemærkes, at data ikke kan vise, om lægemidlet er ordineret til Hortons hovedpine eller til mig-

ræne, eller om patienten tager én eller to DDD triptan samtidigt for at få effekt.

I brevet med ordinationsdata opfordrer Lægemedlenheden lægerne til at bruge data til at søge efter de pågældende patienters journaloplysninger i eget edb-system. Lægen opfordres til at kontakte amtets datakonsulent, hvis der ønskes hjælp til at udføre søgningen – et tilbud, som flere af amtets læger benyttede sig af.

Resultater

Sammenligning af data fra de fire år viser, at indsatsen har gavn – se Figur 2 på næste side.

For tre patienter er det årlige triptanforbrug faldet meget: Fra 1.740 DDD til 480 DDD, fra 990 DDD til 0 DDD og fra 546 DDD til 0 DDD.

På www.ordiprax.dk ses effekten af indsatsen også, idet Frederiksborg Amt nu er det amt, der ordinerer færrest triptaner pr. 1.000 indbyggere (køn- og aldersstandardiseret).

Lægernes indsats for at mindske forbruget

Lægerne blev opfordret til at give en tilbagemelding til Lægemedlenheden om, hvilken indsats de havde iværksat på baggrund af data fra Lægemedlenheden om triptanforbruget. Som eksempler på tilbagemeldinger fra lægerne kan nævnes:

- Sat reminder i journalen til klinikpersonalet om, at patienten skal kontakte lægen ved receptfornyelse.

- Indkaldt patienten til samtale om behandlingen for bl.a. at af-dække, om hovedpinen er medicininduceret, og om patienten ved, hvordan medicinen skal tages korrekt.

Ved patienten fx at:

- det ikke hjælper at tage en dosis mere, hvis første dosis ikke har effekt?
- dosis ikke skal tages i aurfasen, men først i hovedpinefasen?
- triptaner ikke kan tages for at forebygge migræneanfald?
- triptaner ikke kan bruges til spændingshovedpine?
- et dagligt forbrug af smertestillende medicin kan være årsag til hovedpine?
- Opfordret patienten til at føre diagnostisk hovedpinedagbog for at se, om der er bestemte faktorer, der udløser migrænen (fx rygning, alkohol, for lidt søvn, spændingshovedpine, bestemte fødevarer).
- Indført non-farmakologiske tiltag i overensstemmelse med resultaterne i hovedpinedagbogen.
- Sat patienten i forebyggende behandling.
- Henvist patienten til neurolog.
- Henvist patienten til »afgiftning« på smerteklinik.
- Fundt at patienten havde forhøjet blodtryk. Da det blev behandlet, forsvandt migrænen.

Ting tager tid ...

Et enkelt brev fra Lægemedlenheden til amtets læger gør ikke den store forskel. Fokus skal være på området gennem en længere periode. Dels tager det tid for lægerne at finde frem til patienternes journaloplysninger i eget edb-system ud fra de dataoplysninger, som Lægemedlenheden må videregive (patienternes CPR-nummer må ikke oplyses). Dels tager det tid at ændre vaner – både for lægerne og for patienterne. Det kunne måske fremme processen, hvis det blev muligt for lægerne – fx via

Figur 1. Ordinationsdata til den enkelte yder.

| Ydemr egen læge | Patient-ID | Alder/køn | Stof | Præparat-eksempel | DDD sum fra egen yder | DDD sum fra anden yder | DDD sum i alt |
|-----------------|------------|-----------|-------------|-------------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| 18XXX | 501 | 44/K | Eletriptan | Relpax | 216 | 12 | 228 |
| | 62 | 61/M | Eletriptan | Relpax | 234 | - | |
| | 62 | 61/M | Sumatriptan | Imigran | 32 | 4 | 270 |
| | 18 | 57/K | Sumatriptan | Imigran | 1740 | - | 1740 |

Adressemærkatene er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

Figur 2. Ændring i triptanforbruget i Frederiksborg Amt.

| | 2001 | 2004 | Ændring |
|---|-------|-------|---------|
| Antal patienter, som er storforbrugere | 165 | 122 | -25 % |
| Antal ydernumre, som har patienter, der er storforbrugere | 80 | 62 | -23 % |
| Antal storforbrugere pr. ydernummer | 2,2 | 2,0 | -9 % |
| Antal patienter, som får > 2 DDD dagligt | 14 | 6 | -57 % |
| Højeste antal DDD for én patient på et år | 1.740 | 1.512 | -13 % |

Ordiprax eller via den Personlige Elektroniske Medicinprofil – på

en nem måde at få oplyst, hvor mange og hvem (CPR-nr.) af deres

patienter, der er storforbrugere af triptaner. Det kunne også være nyttigt, hvis lægen samtidigt kunne få oplyst, hvilke ydere der har ordineret midlerne, hvis patienten har fået ordineret triptaner fra flere forskellige læger.

Lone Due, farmaceut, amtslig lægemiddelkonsulent i Frederiksborg Amt.

SSRI og graviditet – risiko for misdannelser?

Flere studier har rapporteret om associationer mellem brug af selektive serotoningoptagshæmmere (SSRI) under graviditet og bivirkninger hos det nyfødte barn. Hidtidige observationer har hovedsageligt begrænset sig til perinatale bivirkninger, formodentligt som en konsekvens af withdrawal/abstinenssymptomer, men signaler om øget risiko for misdannelser er nye.

Data fra epidemiologiske studier med paroxetin antyder i dag en let øget risiko for medfødte misdannelser, herunder hjertemisdannelser, i 1. trimester. Risikoen svarer omtrent til en øget forekomst af misdannelser på 1 % (NNH=100). Paroxetin bør derfor så vidt muligt undgås under graviditet.

Et case-kontrol studie fandt for nyligt en let øget risiko for pulmonal hypertension hos nyfødte børn (PPHN) født af kvinder, der havde brugt et SSRI efter 20. uge af graviditeten. Normalt forekommer sygdommen i ca. 2 ud af 1.000 graviditeter, mens der i studiet blev fundet PPHN i 6-12 ud af 1.000 fødsler, hvis

moderen var behandlet med et SSRI efter 20. graviditetsuge. Det svarer omtrent til, at 1 %, eller mindre, af graviditeterne vil resultere i et barn med denne lidelse (NNH=100-250). Studiet sætter dermed spørgsmålstegn ved brug af SSRI i 3. trimester, og trods det, at signalet bør bekræftes i større studier, fordrer det en revurdering af den gravides tilstand midtvejs i graviditeten, således at der fortsat bør være klar indikation for behandling.

Brug af antidepressiva til gravide bør fortsat vurderes individuelt, og i hvert enkelt tilfælde må nytten af lægemidlet afvejes over for den mulige risiko, og den gravide kvinde bør informeres om dette. Blandt SSRI er fravær af misdannelser – på grund af den store datamængde – fortsat bedst dokumenteret for fluoxetin. Citalopram og sertralin er formodentligt mindst lige så gode valg, dog med en mindre datamængde. Paroxetin bør generelt undgås, og der bør udvises særlig tilbageholdenhed over for nyere antidepressiva (SNRI, escital-

opram), hvis sikkerhed under graviditet er mindre kendt.

Andre behandlingsmuligheder af gravide inkluderer TCA og psykoterapi. Blandt TCA kan vælges et præparat, der giver mindst risiko for ortostatisk hypotension, fx nortriptylin. Ved lette-moderate former for depression er der dokumentation for effekt af kognitiv samt interpersonel terapi.

Læs hele artiklen på www.irf.dk

Marianne Møller
Institut for Rationel Farmakoterapi

Referencer

Se artikler og eventuelle referencer på www.irf.dk

Dine patienter kan læse om indberetning af bivirkninger samt om behandling med SSRI under graviditet på www.medicinmedfornuft.dk