

Statusartikel

Informationskilder om lægemidler

Iben Rix¹, Ida Marie Heerfordt¹, Allan Cramer¹, Henrik Horwitz^{1, 2} & Rasmus Huan Olsen^{1, 2}

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital - Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet.

Ugeskr Læger 2024;186:V10230654. doi: 10.61409/V10230654

HOVEDBUDSKABER

- Læger skal kunne navigere i komplekse behandlinger og har derfor behov for hurtig adgang til pålidelig information om lægemidler.
- I denne artikel foreslås diverse opslagsværker og hjælpemidler, der kan bruges til at søge viden på lægemiddelområdet.
- I alle regioner kan søges hjælp og sparring hos en lægemiddelrådgivningsfunktion.

Nutidens læger skal kunne navigere i komplekse lægemiddelbehandlinger samt en enorm mængde information om lægemidler. Ved ordination af et lægemiddel skal klinikerens kunne tage højde for, om patientens eventuelle komorbiditet påvirker lægemidlets effekt og omsætning. Derudover skal klinikerens kunne vurdere og informere om bivirkningsprofilen for det enkelte lægemiddel og forholde sig til potentielt skadelige interaktioner med anden medicin, som patienten måske tager.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over, hvor og hvordan der kan søges viden og hjælp på lægemiddelområdet, samt nogle klinisk farmakologiske principper ved særlige risikogrupper. Fokus er lagt på medicin og patientgrupper, som mange læger møder i deres kliniske hverdag, hvor lægemiddelordination kan være særlig vanskelig.

INFORMATIONSKILDER VED LÆGEMIDDELORDINATION

Pro.medicin.dk er det mest anvendte opslagsværk om lægemidler i Danmark. Hjemmesiden indeholder information om alle markedsførte lægemidler i Danmark. Medicin.dk er ejet af Dansk Lægemiddel Information A/S (DLI A/S), et datterselskab til den danske lægemiddelindustri's brancheorganisation Lægemiddelindustriforeningen (LiF). Dog arbejder redaktionen, der består af fire deltidsansatte klinisk aktive overlæger, uafhængigt af DLI A/S. Desuden bidrager mange lægefaglige eksperter udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber som forfattere og referenter på artikler baseret på den foreliggende videnskabelige litteratur og egen klinisk erfaring. Opslagsværket finansieres primært af lægemiddelvirksomheder samt af regioner og kommuner, der betaler for at integrere informationen i deres it-systemer. Præparatbeskrivelserne udarbejdes af redaktionssekretariatet (primært ansatte farmaceuter) med input fra producenterne [1]. Det er vigtigt at holde sig for øje, at informationen på pro.medicin.dk ikke altid stemmer fuldt overens med de myndighedsgodkendte produktresuméer. Eksempler herpå, som klinikere bør kende til, er, at afsnittet »Anvendelsesområder« i præparatomtaler også kan indeholde off-label-indikationer, som bruges i klinikken, uden at det tydeligt fremgår, og at afsnittet »Kontraindikationer« generelt indeholder færre oplysninger end produktresuméet.

Produktresume.dk og ema.europa.eu indeholder produktresuméer for alle præparater, der er godkendt af enten Lægemiddelstyrelsen eller centralt hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Under de enkelte præparatopslag på pro.medicin.dk fremgår det under boksen »relevante links«, om produktresuméet findes på Lægemiddelstyrelsens eller EMA's hjemmeside.

Et produktresumé indeholder producentens egen information om lægemidlet. Indholdet er myndighedsgodkendt og opdateres efter markedsføring [2]. Et produktresumé indeholder flere detaljerede informationer, end hvad der findes på præparatopslag på pro.medicin.dk: f.eks. information om terapeutiske indikationer, målgruppen for behandlingen, dosering, advarsler, forsigtighedsregler, interaktioner mv. Der er krav til, at der inkluderes oplysninger om tilgrundliggende kliniske studier, hvis godkendelsen omfatter børn, ældre eller personer med nedsat nyre- og leverfunktion [3].

En vurderingsrapport er et dokument, der offentliggøres af EMA efter godkendelsen af et lægemiddel. I rapporten, som benævnes European public assessment report, gennemgås i detaljer de data, som ligger til grund for godkendelsen af lægemidlet, og der redegøres for agenturets godkendelsesproces [4]. For godkendte lægemidler i USA findes lignende informationer [5].

Uptodate.com og micromedex.com er to amerikanske opslagsværker, hvor der findes meget brugbar information om lægemidler med referencer til produktresumé (som er godkendt af den amerikanske fødevarer- og lægemiddelmyndighed (FDA)), kliniske studier og internationale guidelines. I tillæg til lægemiddelbeskrivelserne indeholder opslagsværkerne artikler om bl.a. sygdomsbeskrivelser og behandlingsvejledninger. Opslagsværkerne er ejet af private firmaer, og adgang hertil kræver abonnement. Teksterne skrives af ansatte i firmaerne, men reviews af bl.a. klinikere.

LÆGEMIDDELORDINATION TIL SÆRLIGE PATIENTGRUPPER

Gravide og ammende

Når en gravid eller en ammende kvinde behandles med et lægemiddel, eksponeres potentielt både mor og barn. Det er en svær balancegang at sikre, at moren ikke underbehandles, samtidig med at barnet ikke påføres unødigt risiko for bivirkninger [6]. Tidspunktet for eksponering er vigtigt: I de første ca. to uger efter befrugtning menes toksiske påvirkninger at have en »alt-eller-intet-effekt«, hvormed embryoet enten går til grunde eller slet ikke påvirkes. Dvs. lægemiddeleksponering her menes ikke at medføre misdannelser, men kan inducere spontan abort. I resten af perioden for organogenesen (uge 3-10) er fosteret mest følsom for påvirkninger, som kan medføre strukturelle misdannelser [7]. Man bør derfor altid overveje, om behandling af den gravide kan iværksættes senere i graviditeten, f.eks. ved udgangen af første trimester, når organogenesen er overstået.

Mængden af lægemiddel, som det ammede barn udsættes for via modermælken, vurderes ved den relative vægtjusterede dosis (RVD), som beskriver forholdet mellem den af barnet indtagede dosis og den af moderen indtagne dosis. Lægemidler med RVD < 5% anses generelt som værende sikre [8].

Det er en vanskelig opgave at vurdere sikkerheden af et lægemiddel under graviditet og amning, idet tilgængelige data er af svingende kvalitet.

I produktresuméet omtales anvendelsen under graviditet. Ved markedsføringen kommer data oftest fra dyreforsøg. Klassifikationen af lægemidlers anvendelighed under graviditet i produktresuméet er af entydig defensiv karakter, primært af medikolegale hensyn.

Pro.medicin.dk har sin egen klassifikation af lægemidlers anvendelighed under graviditet og amning. Datagrundlaget er produktresumé og publiceret litteratur. Klassifikationen kan ikke stå alene, men skal opvejes

mod fordele og ulemper for behandlingen. Det er vigtigt at orientere sig i definitionerne bag klassifikationen – f.eks. er »kan om nødvendigt anvendes« den bedste tildeling et lægemiddel kan opnå. Hvis der er diskrepans mellem pro.medicin.dk og produktresuméet, skal det angives på førstnævnte.

Janusinfo.se er et svensk opslagsværk udgivet af Region Stockholm, der bl.a. klassificerer lægemidler under graviditet og amning. Datagrundlaget er publiceret litteratur samt ikke-peer-reviewet data fra det svenske fødselsregister. Udover en tydelig klassifikation af lægemidlet omtales bagvedliggende evidens grundigt.

Embryotox.de er en tysk hjemmeside fra udgiveren af bogen *Drugs in Pregnancy and Lactation* [9], der klassificerer lægemidlers sikkerhed under graviditet og amning samt angiver evidensniveau. Kun publicerede data indgår i klassifikationer og beskrivelser, men der angives ikke referencer.

I **Tabel 1** ses forslag til kilder, der kan benyttes ved lægemiddelordination hos gravide og ammende.

TABEL 1 Kilder til lægemiddelinformationssøgning.

Kilde	Generelt	Gravid/ ammende	Nyre- insufficiens	Lever- insufficiens	Bivirkninger	Interaktioner	Bemærkninger
Pro.medicin.dk	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Præparatbeskrivelser om alle markedsførte lægemidler i Danmark Ejes af Lægemiddelindustriforeningen
Produktresumé.dk	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Produktresumé for decentralt godkendte lægemidler
Ema.europa.eu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Produktresumé for centralt godkendte lægemidler: SmPC Vælg dokumentet »product information« Produktresuméet kan også fremsøges på eksempelvis Google: »SmPC + præparatnavn« Yderligere informationer: EPAR
Uptodate.com	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Onlineopslagsværk Kræver abonnement, aktuelt tilgængelig for alle regionsansatte Ejes af det private firma Wolter Kluwer, USA
Micromedexsolutions.com	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Onlineopslagsværk Kræver abonnement Ejes af det private firma Merative, USA
Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Søgemaskine inden for videnskabelig litteratur Administreres af National Library of Medicine under NIH, USA
Janusinfo.se		✓					Onlineopslagsværk Ejes af Region Stockholm
Embryotox.de		✓					Onlineopslagsværk ud fra [9] Finansieres af det tyske sundhedsministerium
»Hyppige farmakologiske problemstillinger i svangerskabet« og »Lægemidler og amning«		✓					Onlinetilgængelige artikler Vurdering af sikkerhed under graviditet/amning for gængse lægemidler inden for antibiotika, antidepressiva, analgetika, antiemetika, astma, thyroideamidler, astma, allergi mv. Udgives af Sundhedsstyrelsen – Indsatser for Rationel Farmakoterapi
The renal drug handbook			✓				Bog, der for de enkelte lægemidler gennemgår indikation, dosisændring hos patienter med forskellig grader af nedsat nyrefunktion, interaktioner og farmakokinetik [10]
Meyler's side effect of drugs					✓	✓	Bog med alfabetisk gennemgang af lægemidler med fokus på kendte bivirkninger og interaktioner inkl. referencer [12]
Livertox.nih.gov					✓		Onlineopslagsværk Vurdering af lægemidlers leverspecifikke bivirkninger Artiklerne skrives primært af NIH-finansierede leverforskere med ekstern review, ejes af NIH
Crediblemeds.org					✓		Onlineopslagsværk Klassifikation af risiko for QT-forlængelse for lægemidler, henvisning til kardiotoxiske forholdsregler i produktresumé og til relevante publikationer på PubMed Kræver registrering, gratis Ejes af nonprofitorganisationen AZCERT, USA
»Arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka«					✓		Onlinetilgængelig artikel Tabel over psykofarmakas kardiotoxiske sikkerhedsprofil samt en algoritme til anvendelse i klinikken ifm. opstart af psykofarmaka for at reducere risikoen for at udvikle hjertearytmi og pludselig død Udgives af Dansk Cardiologisk Selskab m.fl.
Interaktionsdatabasen.dk						✓	Onlineinteraktionsdatabase Data er primært baseret på farmakokinetiske studier på mennesker fra publicerede data samt data fra produktresumé Der kan forekomme forsinkelser i tilføjelser af nye præparater Ejes af Lægemiddelstyrelsen

Fortsættes >

TABEL 1 FORTSAT Kilder til lægemiddelinformationssøgning.

Kilde	Generelt	Gravid/ ammende	Nyre- insufficiens	Lever- insufficiens	Bivirkninger	Interaktioner	Bemærkninger
Interaksjoner.no						✓	Onlineinteraktionsdatabase Data er baseret på publiceret data: kliniske studier og case reports, samt data fra produktresumé Opdateres månedligt Ejes af den norske lægemiddelstyrelse
Oncomed.dk						✓	Onlineinteraktionsdatabase Oversigt over onkologiske lægemidlers potentielle interaktioner med andre lægemidler Ejes af Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
Stockley's drug interactions						✓	Bog med alfabetisk gennemgang af lægemidlers interaktion med andre lægemidler, kosttilskud, fødevarer og misbrugsstoffer [11]
Cytochrome P450 drug interaction table, Flockhart						✓	Onlineopslagsværk Oversigt over lægemiddelinteraktioner, som formidles via cytokrom P450-enzymen. Ejes af Indiana Universitet, USA

EPAR = European Public Assessment Report; NIH = National Institutes of Health; SmPC = Summary of Product Characteristics.
a) Findes på dansk.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Lægemidler, der udskilles uomdannet renalt, eller som har renalt udskilte aktive eller toksiske metabolitter, skal ordineres med opmærksomhed til patienter med akut eller kronisk nedsat nyrefunktion. For at undgå ophobning af lægemiddel og metabolitter i blodet med risiko for bivirkninger skal dosis reduceres, enten ved at mindske styrken eller ved at forlænge dosisintervallet [13].

I både produktresuméer og på pro.medicin.dk står der for de fleste lægemidler angivet, hvordan der skal dosisreduceres ved faldende nyrefunktion.

The Renal Drug Handbook er en klassiker inden for nefrologisk farmakologi. Der gennemgås indikation, dosisændring hos patienter med forskellig grader af nedsat nyrefunktion, interaktioner og farmakokinetik for de enkelte lægemidler [10].

I Tabel 1 er der forslag til kilder, der kan benyttes ved lægemiddelordination hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Leveren varetager vigtige funktioner i omsætningen af lægemidler, inkl. aktiveringen af prodrugs til aktive metabolitter, og bidrager til elimination af lægemidler enten direkte i leveren eller ved at omdanne fedtopløselige stoffer til mere vandopløselige, der kan udskilles renalt [13]. Leveren har en stor reservekapacitet, hvorfor lægemiddelomsætningen kun påvirkes i klinisk betydende grad ved udbredt leversygdom. Kvantificering af leverfunktionsnedsættelse er dårligt defineret, og ingen biomarkør korrelerer meningsfyldt til leverens evne til at omsætte lægemidler. Ved uspecifik moderat påvirkning af »levertal« ved leversygdom uden cirrose (f.eks. steatose og kronisk hepatitis) kan lægemidler ordineres uden forbehold. Som udgangspunkt skal dosis af en række lægemidler reduceres ved manifest cirrose, akut svær hepatitis og ved tilstande med ændret levergennemblødning (f.eks. hypovolæmi og svært hjertesvigt) [14].

For nyere lægemidler (markedsført efter 2005) skal produktresuméet indeholde information om evt. dosisreduktion ved cirrose. For mange ældre lægemidler er information om forholdsregler ved betydende leversygdom ofte mangelfuld [14].

BIVIRKNINGER

Læger har pligt til ved ordination af et lægemiddel at oplyse patienterne om de hyppigste og alvorligste bivirkninger samt kontrollere for mulige bivirkninger, når lægemidlets effekt monitoreres [7]. Det skønnes, at

bivirkninger er årsag til 2-8% af alle indlæggelser [16-19]. Af indlæggelser, der skyldes bivirkninger, som potentielt kan forebygges, udgør blodfortyndende midler, NSAID og diuretika halvdelen af tilfældene [19]. Omkring hver tiende patient menes at få en bivirkning under indlæggelse [17].

I produktresuméet og på pro.medicin.dk findes oplysninger om hyppigheden af bivirkninger ved et lægemiddel. Denne information stammer fra de kliniske studier, der lå til grund for godkendelsen, mens bivirkninger, der opdages efter markedsføring, ofte angives med »ikke kendt hyppighed«. I de kliniske godkendelsesstudier registreres alle symptomer og fund, og der er dermed en tendens til, at bivirkningsfrekvenser for nye lægemidler overestimeres, bl.a. der ikke korrigeres for frekvenserne i en eventuel kontrol- eller placebogruppe [20]. Således skal frekvenserne og f.eks. sammenligning mellem præparater tolkes med varsomhed. Bivirkningstabellen på pro.medicin.dk ensretter bivirkningerne for præparater med samme indholdsstof og dispenseringsform (generika), hvorfor der kan være diskrepans mellem oplysningerne på pro.medicin.dk og det enkelte produktresumé [21].

Supplerende oplysninger om bivirkninger ved et lægemiddel kan findes i interventionsstudier, der er udført efter markedsføring samt i observationelle data fra f.eks. registerstudier.

I Tabel 1 er der forslag til kilder, der kan være brugbare ved vurdering af bivirkninger ved et lægemiddel.

INTERAKTIONER

En lægemiddelinteraktion opstår, når et eller flere lægemidler påvirker hinanden. Mekanismen bag interaktioner kan være farmakokinetisk, hvor kinetikken for et lægemiddel (som i denne sammenhæng er såkaldt offer) ændres pga. et andet lægemiddel (som i denne sammenhæng er såkaldt forbyrder), f.eks. ændret absorption ved tabletbehandling, påvirkning af metabolismen af lægemidlet bl.a. ved leverens cytokrom P450-enzymers eller nyrens udskillelse af lægemidlet. På trods af at antallet af mulige interaktioner er enormt, har kun få lægemidler potentiale til kliniske betydende alvorlige farmakokinetiske interaktioner. Eksempler på lægemiddelgrupper med klinisk relevant interaktionspotentiale er antidepressiva, antipsykotika, antimykotika, antiepileptika, antikoagulantia, makrolider og hiv-midler. Desuden kræver lægemidler med snævert terapeutisk interval særlig opmærksomhed [13]. Ofte er interaktioner mellem lægemidlers effekt (farmakodynamik), f.eks. udøvet ved at lægemidlerne virker på den samme receptor (additiv eller antagonistisk virkning) af klinisk relevans [13].

I Tabel 1 er forslag til kilder, der kan bruges informationssøgning om interaktioner.

KONKLUSION

Vi håber, at denne artikel har givet inspiration til, hvor og hvordan der kan søges viden på lægemiddelområdet. Hvis man som kliniker har brug for hjælp og sparring vedrørende anvendelsen af lægemidler, er der i alle regioner en lægemiddelrådgivningsfunktion, som betjenes af læger fra specialet klinisk farmakologi og i visse regioner af farmaceuter. Fra et lægeligt perspektiv drejer spørgsmålene sig typisk om patientrelaterede emner baseret på konkrete kliniske udfordringer, herunder bivirkninger, interaktioner, terapivalg, risikofaktorer og lægemiddelkoncentrationsmåling m.v. De fleste spørgsmål besvares skriftligt og kortfattet, inkl. referencer. Lægemiddelrådgivningerne betjener både primær- og sekundærsektoren. Kontaktinformationer til de regionale lægemiddelrådgivninger findes i Tabel 2.

TABEL 2 Kontaktinformationer til lægemiddelrådgivning i regionerne.

Region	Kontakt, tlf. og e-mailadresse
Nordjylland	7846 3666
Midtjylland	kfa@auh.rm.dk
Syddanmark	2022 8855
	li@health.sdu.dk
Sjælland	4732 3243
	medinfo@regionsjaelland.dk
Hovedstaden	3863 5700
	medicininfo@regionh.dk

Korrespondance *Iben Rix*. E-mail: iben.rix.petersen.03@regionh.dk

Antaget 10. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 25. marts 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V10230654

Doi 10.61409/V10230654

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Sources of drug information

Iben Rix, Ida Marie Heerfordt, Allan Cramer, Henrik Horwitz & Rasmus Huan Olsen

Ugeskr Læger 2024;186:V10230654

Modern healthcare requires clinicians to navigate through complex drug treatments. This review offers an overview of sources of drug information which can be used for general medication prescription and for challenging patient populations. Key considerations for pregnant or breastfeeding patients, those with renal impairment, and those with liver dysfunction are discussed. We also touch on adverse drug reactions and drug interactions. Finally, information about services from independent regional drug information centers, that can be used by clinicians, are provided.

REFERENCER

1. Medicin.dk Professionel. <https://pro.medicin.dk/OmMedicinDK/OmProMedicinDK/52> (25. aug 2023).
2. Om produktresume.dk. <https://produktresume.dk/AppBuilder/Omproduktresume> (25. aug 2023).
3. Lægemiddelstyrelsen. Vejledning vedrørende udarbejdelse af produktresuméer for farmaceutiske specialiteter til human brug. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/godkendelse-af-medicin/produktresumeeer,-indlaegssedler-og-maerkning/vejledning-vedroerende-udarbejdelse-af-produktresumeeer-for-farmaceutiske-specialiteter-til-human-brug/> (25. aug 2023).
4. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context> (4. okt 2023).
5. Food and Drug Administration. Resources for Information | Approved Drugs. FDA, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/resources-information-approved-drugs> (4. okt. 2023).
6. Futtrup TB, Andersen JT. Hyppige farmakologiske problemstillinger i svangerskabet. Rationel Farmakoterapi 2019;6.
7. Brøsen K, Dalhoff K, Simonsen U. Basal og klinisk farmakologi. 6. udg. FADL's Forlag, 2019.
8. Futtrup TB, Andersen JT. Lægemidler og amning. Rationel Farmakoterapi 2019;7.
9. Preston CL. Stockley's drug interactions. 12. udg. Pharmaceutical Press, 2019.
10. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook. 5 udg. Crc Press, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1201/9780429460418>
11. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16. udg. Elsevier Science, 2015.
12. Briggs G, Freeman R, Tower C, Forinash A. Brigg's drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 12. udg. Lippincott Williams & Wilkins, 2021.
13. Andersen SE, Dalhoff K. Anvendt klinisk farmakologi. 1. udg. FADL's Forlag, 2021.
14. Ennis ZN, Damkier P, Dalhoff K. Leverfunktionspåvirkning og lægemiddeldosering. Rationel Farmakoterapi 2015;4.
15. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM et al. Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. Drug Saf 2016;39(9):847-857. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
16. Beeler PE, Stammschulte T, Dressel H. Hospitalisations related to adverse drug reactions in switzerland in 2012-2019: characteristics, in-hospital mortality, and spontaneous reporting rate. Drug Saf 2023;46(8):753-763. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01319-y>
17. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. Drug Saf 2015;38(5):437-453. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
18. Hallas J. Drug related hospital admissions in subspecialities of internal medicine. Dan Med Bull 1996;43(2):141-155.
19. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? Br J Clin Pharmacol 2007;63(2):136-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x>
20. Strand NAW, Vinther S, Horwitz H. Information og misinformation om bivirkninger. Ugeskr Læger 2021;183:V09200645.
21. Lægemiddelbivirkninger. <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/500> (2. aug 2023).