

19. Jass JR, Barker M, Fraser L et al. APC mutation and tumour budding in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2003;56:69-73.
20. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathol* 2007;50:131-50.
21. Folker MB, Bernstein I, Holck S. Serrate, hyperplastiske og hyperplasilignende kolorektale polyper. *Ugeskr Læger* 2006;168:4005-9.
22. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1393-1406.
23. Prall F, Weirich V, Ostwald C. Phenotypes of invasion in sporadic colorectal carcinomas related to aberrations of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Histopathol* 2007;50:318-30.
24. Zlobec I, Lugli A, Baker K et al. Role of APAF-1, E-cadherin and peritumoural lymphocytic infiltration in tumour budding in colorectal cancer. *J Pathol* 2007;212:260-8.
25. Prall F, Ostwall C. High-degree tumor budding and podia-formation in sporadic colorectal carcinomas with K-ras gene mutations. *Human Pathol* 2007;38:1696-702.
26. Hase K, Shatney C, Johnson D et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36:627-35.
27. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Sekine S et al. CD10 expression in colorectal carcinoma correlates with liver metastasis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1883-9.
28. Shinto E, Mochizuki H, Ueno H et al. A novel classification of tumour budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic pseudo-fragments around budding foci. *Histopathol* 2005;47:25-31.
29. Ueno H, Mochizuki H, Shinto E et al. Histologic indices in biopsy specimens for estimating the probability of extended local spread in patients with rectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:2882-91.
30. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y et al. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;10:41-7.
31. Losi L, Ponti G, Di Gregorio C et al. Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage I (pT1 and pT2) colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2006;202:663-70.
32. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M et al. Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1115-21.
33. Kazama S, Watanabe T, Ajioka Y et al. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. *Br J Cancer* 2006;94:293-8.
34. Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2008;28:1831-6.
35. Warnecke M, Mogensen AM, Engel UH et al. To bud or not to bud? An interobserver study. *APMIS* 2007;115:267-8.
36. Goldstein NS, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol* 1999;111:51-8.
37. Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K et al. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:924-33.
38. Kaneko I, Tanaka S, Oka S et al. Immunohistochemical molecular markers as predictors of curability of endoscopically resected submucosal colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:3829-35.
39. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterol* 2004;127:385-94.
40. Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A et al. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1370-6.

Lægemedelinteraktioner hos intensivpatienter

Farmaceutstuderende Lasse Saaby, hospitalsfarmaceut Charlotte Olesen, forskningslektor Jens Fedder & overlæge Elsebeth Haunstrup

RESUME

INTRODUKTION: Formålet med studiet var at undersøge hyppigheden af potentielle lægemiddelinteraktioner (PLI) inden for det første indlæggelsesdøgn på intensivafdelingen, hvilke lægemidler der oftest er involveret i de fundne PLI og den kliniske betydning af disse.

MATERIALE OG METODER: Medicindata fra samtlige intensivpatienter (n = 102), der var indlagt over en periode på tre måneder, blev undersøgt for PLI. PLI blev evalueret med interaktionsmodulet i Micromedex.

RESULTATER: Fire patienter blev ekskluderet, da deres medicinske behandling kun omfattede et lægemiddel. I gennemsnit blev 98 patienter behandlet med ti lægemidler pr. patient. I alt blev der fundet 242 PLI, gennemsnitlig 2,5 interaktioner pr. patient. De lægemidler, som oftest var involveret i PLI, var antitrombotiske midler, opioider, loop-diuretika, angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere, betablokkere, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), kortikosteroider, quinoloner, hjerteglykosider, thiazider, anæstetika, antidepressiva, antiepileptika og sedativa.

KONKLUSION: Det fundne antal interaktioner er højt sammenlignet med et nyere studie. Hovedparten af de fundne interaktioner var almene kombinationer, som håndteres gennem patientmonitorering, dosisjustering eller pausering af lægemidler. Det er derfor vigtigt at gennemgå patienters medicinering daglig.

KONKLUSION: Af de inkluderede patienter var 71% udsat for en eller flere PLI. I gennemsnit blev der fundet 2,5 PLI pr. patient. Antitrombotiske midler, opioider og loop-diuretika var de lægemiddelgrupper, som hyppigst var involveret i interaktioner. Den kliniske betydning varierede, da hovedparten af de fundne PLI var almene kombinationer.

En norsk undersøgelse på intensivpatienter har vist, at denne patientgruppe i gennemsnit behandles med 7,4 lægemidler [1]. Til sammenligning har en dansk undersøgelse af receptdata fra fynske medicinbrugere vist, at en tredjedel af den undersøgte befolkning var i behandling med to eller flere lægemidler. Af disse modtog 15,6% kombinationer af lægemidler, som potentielt kunne medføre interaktioner. De fynske medicinbrugere blev i gennemsnit behandlet med 3,4 lægemidler [2]. Der er tidligere vist en sammenhæng mellem antallet af lægemidler og antallet af potentielle lægemiddelinteraktioner (PLI) [3]. Det forventes derfor, at der er større risiko for PLI for intensivpatienter end for patienter i primærsektoren.

Formålet med dette studie var at: 1) undersøge hyppigheden af PLI ved at tage et øjebliksbillede af den enkelte patients lægemiddelordinationer inden

ORIGINALARTIKEL

Regionshospitalet
Horsens, Apoteket,
Forskningsenheden og
Intensivafdelingen

for det første indlæggelsesdøgn, 2) at identificere, hvilke lægemiddelgrupper de fundne lægemiddelinteraktioner omfatter, 3) at vurdere den potentielle kliniske betydning af de fundne PLI ud fra hyppighed og kategorisering af alvorlighed i en interaktionsdatabase samt ved vurdering af en intensivoverlæge og en klinisk farmaceut.

MATERIALE OG METODER

Patienter og dataindsamling

Medicindata blev registreret på samtlige intensivpatienter (n = 102), som blev indlagt over en periode på tre måneder i foråret 2007. Studiet blev foretaget på Intensivafdelingen (ITA) Regionshospitalet Horsens, Brædstrup og Odder, som er en multidisciplinær terapiafdeling, der modtager patienter fra specialerne ortopædi, parenkymkirurgi, gynækologi, medicin og psykiatri. Afdelingen er klassificeret som niveau 1, idet kontinuerlig dialyse ikke udføres, men afdelingen opfylder i øvrigt betingelserne for et niveau 2-afsnit. ITA råder over seks intensive pladser med mulighed for respirationsunderstøttende terapi.

Medicindata blev registreret inden for første indlæggelsesdøgn og blev fundet via medicinregistret i den Elektroniske Patient Journal og i observationskemaer. Pauseret medicin blev medtaget under registreringen.

Analyse af potentielle lægemiddelinteraktioner

PLI i de indsamlede medicindata blev evalueret med interaktionsmodulet Drug-Reax i Micromedex, der er et uafhængigt klinisk informationssystem til læger og farmaceuter [4]. Interaktionsdatabasen arbejder på lægemiddelniveau og giver en beskrivelse af interaktionen, alvorligheden, kvaliteten af dokumentationen og referencer til anvendt litteratur. Baggrundsinformation i databasen vurderes af et netværk af specialister og hentes fra medicinsk/farmaceutisk litteratur, lægemiddelproducenter, centre for lægemiddelinformation, forgiftningscentraler og eksterne specialister [4].

PLI blev kategoriseret efter alvorlighed ifølge definitionerne anvendt i Micromedex [4]:

Alvorlighed af interaktioner:

Kontraindiceret: Samtidig anvendelse af lægemidlerne er kontraindiceret.

Alvorlig: Interaktionen kan være livstruende og/eller påkræve medicinsk intervention for at minimere eller forhindre alvorlige utilsigtede hændelser.

Moderat: Interaktionen kan forårsage en forværring af patientens tilstand og/eller påkræve en ændring i behandlingen.

Dokumentation for interaktioner blev opdelt

TABEL 1

Opgørelse af de ti hyppigst forekommende potentielle lægemiddelinteraktioner.

Interaktion mellem lægemiddel A	lægemiddel B	Hyppighed ^a , % (n)			Grad af alvorlighed	Effekt
		total	ingen pausering	aktuel pausering		
Opioider (N02A ^b)	Opioider (N02A ^b)	27 (26)	27 (6)	0 (0)	Alvorlig	Additiv respiratorisk depression – pga. CNS-depression
Heparin (B01AB)	Blodpladeaggregationshæmmere (B01AC)	12 (12)	9 (9)	3 (3)	Moderat	Samtidig anvendelse kan øge risikoen for blødning
Loop-diuretika (C03CA)	ACE-hæmmere (C09AA)	11 (11)	7 (7)	4 (4)	Moderat	Samtidig anvendelse kan medføre postural hypotension (første dose)
Blodpladeaggregationshæmmere (B01AC)	ACE-hæmmere (C09AA)	9 (9)	4 (4)	5 (5)	Moderat	Samtidig anvendelse kan medføre nedsat effekt af ACE-hæmmeren
Glukokortikoider (H02AB)	Fluoroquinoloner (J01MA)	8 (8)	6 (6)	2 (2)	Moderat	Øget risiko for senebrist
Thiazider (C03AA)	ACE-hæmmere (C09AA)	7 (7)	7 (7)	0 (0)	Moderat	Samtidig anvendelse kan medføre postural hypotension (første dose)
Betablokerende midler (C07AB)	Calciumantagonister (C08CA)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	Moderat	Samtidig anvendelse kan resultere i hypotension og/eller bradykardi
Opioider (N02A ^b)	Benzodiazepiner (N03A ^c)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	Alvorlig	Additiv respiratorisk depression – pga. CNS-depression
Heparin (B01AB)	NSAID (M01A ^d)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	Alvorlig	Samtidig anvendelse kan resultere i øget risiko for blødning
Loop-diuretika (C03CA)	NSAID (M01A ^d)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	Moderat	NSAID hæmmer den tubulære sekretion og nedsætter dermed den diuretiske effekt af loop-diuretika

CNS = centralnervesystem; ACE = angiotensinkonverterende enzym; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske stoffer.

a) Opgjort som antallet af interaktioner, hvor den pågældende ATC-gruppe optræder, i forhold til det totale antal patienter (n = 98).

b) Sammenlægning af NA02AA (naturlige opioider) og N02AB (phenylpiperidinderivater).

c) Sammenlægning af N03AA (barbiturater) og N03AE (benzodiazepiner).

d) Sammenlægning af M01AB (NSAID – eddikesyrederivater) og M01AC (oxicamer).

ifølge Micromedex i *udmærket, god, rimelig, dårlig, usandsynlig og ukendt*. Kun interaktioner med dokumentationsgraden *udmærket, god og rimelig* blev inkluderet. Patienter, som blev behandlet med < to lægemidler, blev ekskluderet fra studiet.

Fundne PLI blev registreret i et Excelregneark med angivelse af alvorlighed og dokumentationsgrad samt involverede lægemidler og tilhørende *anatomical therapeutic chemical* (ATC)-koder. Den kliniske betydning af de fundne interaktioner blev vurderet af en overlæge fra ITA og en klinisk farmaceut.

RESULTATER

I alt blev der inkluderet 98 patienter med en gennemsnitsalder på 62,5 år. Fire patienter blev ekskluderet, da de kun var i behandling med et lægemiddel. De inkluderede patienter var fordelt på specialerne organiskirurgi 39% (n = 38), medicin 35% (n = 34), ortopedkirurgi 17% (n = 17), gynækologi 6% (n = 6) og hjertemedicin 3% (n = 3). De inkluderede patienter blev tilsammen behandlet med 976 lægemidler – i gennemsnit 10 pr. patient (spændvidde: 2-24). Der blev fundet 242 PLI, et gennemsnit på 2,5 PLI pr. patient (spændvidde: 0-11). En eller flere PLI blev fundet hos 71% (n = 71) af patienterne. Pausering af et eller begge involverede lægemidler forekom i 24% (n = 57).

De ti hyppigst PLI involverede opioider, antitrombotiske midler, loop-diuretika, ACE-hæmmere, glukokortikoider, quinoloner, thiazider, betablokkere, calciumantagonister, benzodiazepiner og nonsteroid antiinflammatoriske (NSAID)-præparater (Tabel 1). I Tabel 2 er de lægemiddelgrupper, som hyppigst (> ti gange) var involveret i de identificerede PLI, opgjort.

De fundne PLI var fordelt på tre alvorlighedsgrader, *moderat, alvorlig og kontraindiceret* (Tabel 3). Fire PLI var kontraindicerede, men blev vurderet til ikke at være klinisk relevante. Blandt de 114 interaktioner, som blev kategoriseret *alvorlig*, var der flere, som kunne resultere i samme utilsigtede hændelse. Fire af de utilsigtede hændelser blev vurderet til at kunne have en potentiel klinisk betydning (Tabel 4).

DISKUSSION

Lægemiddelinteraktioner kan både være tilsigtede og utilsigtede. Bjerrum *et al* har tidligere beskrevet, at en interaktion opstår, når virkningen af et lægemiddel påvirkes af en samtidig eller forudgående indtagelse af et andet lægemiddel. En interaktion har klinisk betydning, hvis den øger lægemidlets toksicitet eller virkning [2]. En interaktion kan anvendes terapeutisk uden at have en negativ klinisk



TABEL 2

Opgørelse af hyppighed af lægemiddelgrupper, som blev registreret ti gange eller flere i forbindelse med potentielle lægemiddelinteraktioner.

Lægemiddel	Hyppighed ^a , % (n)		
	total	ingen pausering	aktuel pausering
B01A – Antitrombotiske midler	26 (62)	18 (44)	7 (18)
N02A – Opioider	24 (59)	24 (59)	0 (0)
C03C – Loop-diuretika	16 (38)	14 (34)	2 (4)
C09A – ACE-hæmmere	16 (38)	12 (28)	4 (10)
C07A – Betareceptorblokerende lægemidler	10 (4)	8 (20)	2 (4)
M01A – Antiinflamm./antireum. midler, nonsteroid	8 (19)	8 (19)	0 (0)
H02A – Kortikosteroider	6 (15)	5 (11)	2 (4)
J01M – Quinoloner	6 (14)	6 (14)	0 (0)
C01A – Hjerteglykosider	5 (12)	5 (11)	0 (1)
C03A – Thiazider	5 (12)	5 (12)	0 (0)
N01A – Anæstetika	5 (12)	5 (12)	0 (0)
N06A – Antidepressiva	5 (12)	4 (10)	1 (2)
N03A – Antiepileptika	5 (11)	5 (11)	0 (0)
N05C – Hypnotika og sedativa	4 (10)	4 (10)	0 (0)

ACE = angiotensinkonverterende enzym.

a) Opgjort som antallet af interaktioner, hvor den pågældende lægemiddelgruppe optræder, i forhold til det totale antal interaktioner (n = 242).

betydning. I andre tilfælde kan konsekvensen af en interaktion styres gennem monitorering af patienten og/eller dosisjustering af et eller flere af de pågældende lægemidler. Dette betyder, at interaktioner, der er klassificeret som *kontraindiceret, alvorlig* eller *moderat*, kan være almindeligt anbefalede kombinationer af lægemidler. Eksempler på dette kunne være samtidig anvendelse af et thiazid og en ACE-hæmmer eller en calciumantagonist og en betablokker.

Hyppighed af potentielle lægemiddelinteraktioner

Dette studie viste, at 71% af de inkluderede patienter var i behandling med lægemidler, hvor der var risiko for en eller flere PLI. Det fundne antal er højt sammenlignet med resultaterne af et norsk studie. Nielsen & Dybwik [1] fandt, at norske intensivpatienter var udsat for gennemsnitlig 1,4 PLI. Der er i indværende studie og i det norske studie anvendt forskellige interaktionsdatabaser henholdsvis Micromedex og *Drug Information Database Norge* (DRUID). DRUID omfatter interaktionsdata, som er baseret på publicerede studier, mens Micromedex omfatter data af flere dokumentationsgrader. Dette kan muligvis forklare forskellen på det fundne antal i dette studie og i studiet af Nielsen & Dybwik. Endvidere blev kardiologiske patienter ekskluderet i det norske studie [1].

TABEL 3

Opgørelse af fordelingen af de fundne potentielle interaktioners alvorlighed.

Kategori	Hyppighed ^a , % (n)		
	total	ingen pausering	aktuel pausering
Kontraindiceret	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Alvorlig	47 (114)	41 (99)	6 (15)
Moderat	51 (124)	35 (84)	17 (40)

a) Hyppighed opgjort som antallet af interaktioner med pågældende kategori i forhold til de samlede antal interaktioner (n = 242).

Hyppige lægemiddelgrupper i forbindelse med potentielle lægemiddelinteraktioner

Tabel 2 er en opgørelse af de lægemiddelgrupper, som hyppigst var involveret i PLI. Ikke overraskende omfatter Tabel 2 lægemidler, som ofte anvendes af danske medicinbrugere, hvilket bekræftes i et studium af Bjerrum *et al* [2], i hvilket man inkluderede receptdata fra 471.732 fynske medicinbrugere. Studiet viste, at diuretika, ACE-hæmmere, digoxin, betablokkere, kalciumblokkere, NSAID, perorale antidiabetika og antikoagulerende midler fandt den største grad af anvendelse og hyppigst var involveret i PLI. En forskel mellem indeværende studie og studiet af Bjerrum *et al* [2] blev observeret. Opioider var således involveret i 24% af de observerede PLI i indeværende studie modsat kun 0,9% blandt de fynske medicinbrugere [2]. Over halvdelen af de inkluderede intensivpatienter (56%) var overført fra en kirurgisk afdeling, og det er derfor forventeligt, at opioider i højere grad anvendtes.

Klinisk betydning af hyppige potentielle lægemiddelinteraktioner

De ti hyppigste fundne PLI er præsenteret i Tabel 1. Samtidig anvendelse af betablokkere og calciumantagonister kan potentielt øge risikoen for hypotension og bradykardi [4]. Denne kombination anbefales ofte i behandling af hypertension. En øget risiko kan dog have potentielt fatale følger for intensivpatienter, idet kredsløbssvigt er et af de mest almindelige forekommende organsvigt hos disse patienter [5]. Håndtering af denne interaktion omfatter monitorering af hjertefunktion og blodtryk [4].

Otte ud af de ti hyppigste PLI kunne påvirke den respiratoriske funktion, øge risikoen for blødning eller forårsage utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelsen af ACE-hæmmer [4]. Respiratorisk depression udgør hovedparten af alvorlige bivirknin-

ger i forbindelse med opioider, men kan forebygges gennem monitorering af patientens respiratoriske funktion [6]. Potentielt øget risiko for blødning blev set ved interaktioner, som involverede heparin i kombination med diclofenac, tenoxicam eller acetylsalicylsyre. I alle registrerede tilfælde blev acetylsalicylsyre anvendt i lav dosis som blodfortyndende middel. Denne kombination kan anvendes, når personalet er opmærksom på den øgede risiko for blødninger [4]. Ved kombination af heparin og diclofenac eller tenoxicam kan NSAID'et pauseres eller erstattes med et andet smertestillende middel [4]. ACE-hæmmere i kombination med furosemid eller bendroflumethiazid kunne potentielt medføre ortostatisk hypotension ved første dosis af ACE-hæmmeren. Kombinationen er almindelig anvendt og håndteres ved at monitorere patienten. Kombination af ACE-hæmmer og acetylsalicylsyre kunne potentielt reducere effekten af ACE-hæmmeren, dog kun i acetylsalicylsyredoser der er større end de i studiet anvendte [4]. Pågældende ITA har en politik om at pausere NSAID og ACE-hæmmere på grund af nefrotoksicitet og dermed risiko for udløsning af akut nyresvigt [7]. Denne praksis ses ikke entydigt, hvilket kan skyldes, at registreringen af medicindata blev foretaget, før der var taget endelig stilling til patientens medicinske behandling (Tabel 2). I det omfang pausering finder sted, har de interaktioner, som involverer NSAID eller ACE-hæmmere, ikke en reel klinisk indflydelse på ITA. Ved overflytning vil en del af de pauserede lægemiddelbehandlinger blive genoptaget, og graden af patientmonitorering ville blive reduceret. Disse interaktio-

TABEL 4

Ikkehyppige men potentielt betydningsfulde interaktioner.

Effekt	Lægemiddel A	Lægemiddel B
Øget kardiotoxicitet (QT-forlængelse, hjertestop)	Sotalol	Furosemid Ciprofloxacine
	Dihydrobenzperidol	Bendroflumethiazid Fluconazol Furosemid
	Amiodaron Clarithromycin	Ondansetron Amitriptylin
Øget risiko for myopati og rabdomyolyse	Simvastatin	Clarithromycin Amiodaron
Øget risiko for serotonin syndrom	Tramadol	Mirtazapin Venlafaxin Citalopram
Øget risiko for digoxin forgiftning	Digoxin	Spironolacton Verapamil Clarithromycin

ner kan derfor blive aktuelle ved overflytning, og det er derfor vigtigt fortsat at revidere og sanere medicinlisten inden udskrivelse. Omfanget af denne problemstilling kunne have været kortlagt ved at følge patienternes behandling, efter de var blevet overført til stamafdelingen.

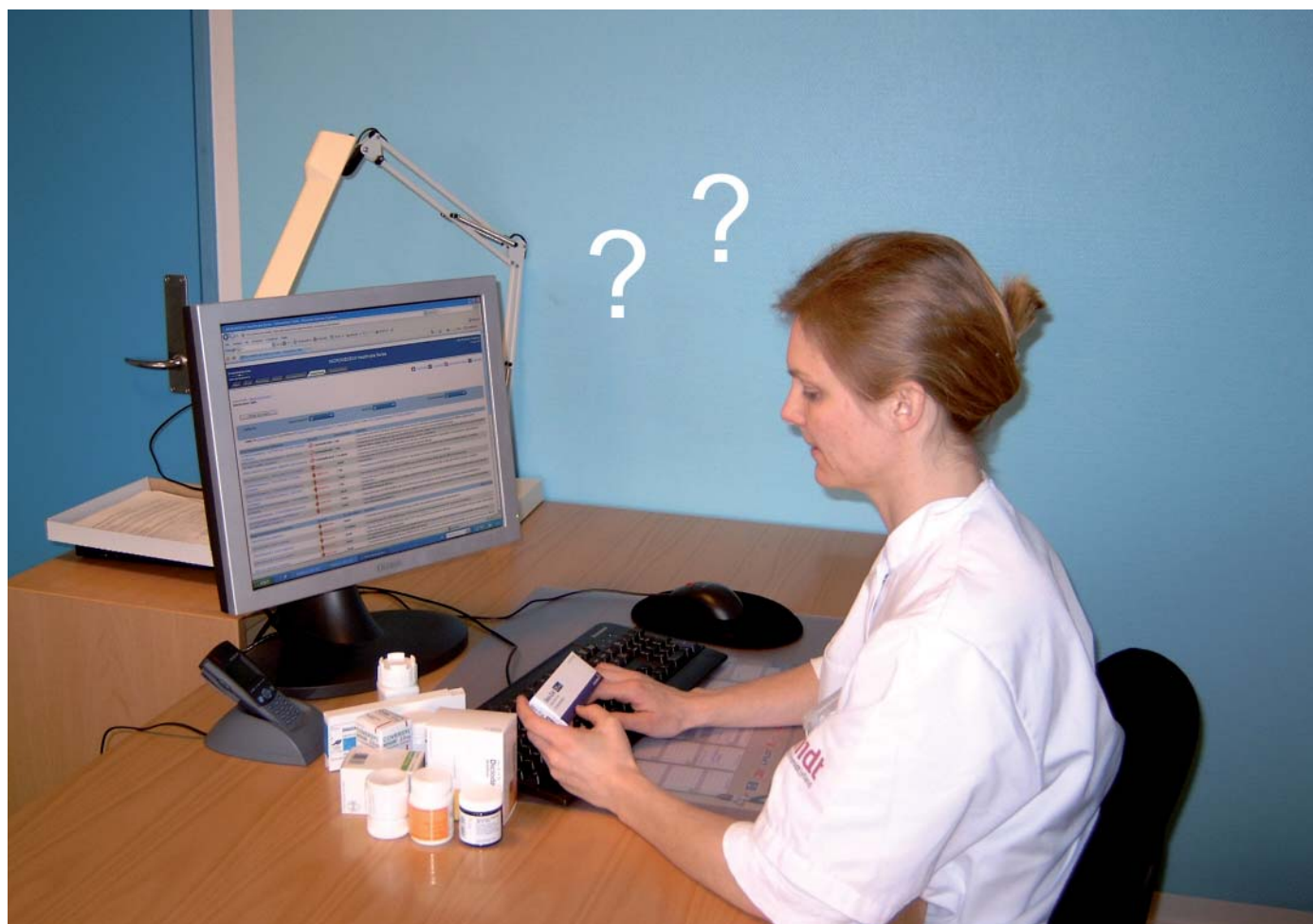
Klinisk betydning af ikkehyppige lægemiddelinteraktioner

Af de fundne PLI blev 49% karakteriseret som *kontraindiceret* eller *alvorlige* og kunne herved – ifølge Micromedex – have potentielt alvorlige konsekvenser for patientens tilstand (Tabel 3). På trods af dette blev hovedparten af de *alvorlige* PLI vurderet at være uden reel klinisk betydning på ITA, hvilket skyldtes patientmonitorering og pausering af lægemidler samt, at de er almindelige anbefalede kombinationsbehandlinger.

Tre ud af de fire fundne kontraindicerede PLI skyldtes samtidig anvendelse af ketorolac og tenoxicam, diclofenac eller acetylsalicylsyre. Den potentielle konsekvens er øget risiko for gastrointestinal blødning [4]. Der er ikke rationale for samtidig be-

handling med to NSAID-præparater, hvorfor et af præparaterne bør seponeres. Idet acetylsalicylsyre blev anvendt som blodfortyndende middel, er der rationale for samtidig anvendelse af et andet NSAID. Samtidig anvendelse af midazolam og itraconazol kan potentielt medføre øget koncentration af midazolam med øget sedation til følge [4]. Interaktionen håndteres ved dosisjustering og overvågning.

Blandt de *alvorlige* PLI fandtes grupperinger, som kunne resultere i samme utilsigtede hændelse (Tabel 4). Potentielt øget risiko for kardiotoxicitet, myopati og rabdomyolyse, serotonin syndrom og digoxinforgiftning vurderes at kunne have klinisk betydning. Rabdomyolyse er en af de udløsende faktorer til akut nyresvigt [5, 8], hvilket bringer mortaliteten hos kritisk syge patienter op på 50-70% [5]. I forbindelse med anvendelse af simvastatin og clarithromycin bør simvastatin pauseres så længe behandlingen med clarithromycin står på [4]. Øget risiko for myopati og rabdomyolyse ved samtidig anvendelse af simvastatin og amiodaron kan undgås ved at udskifte simvastatin med eksempelvis prava-



Den omfattende medicinske behandling af intensivpatienter øger risikoen for potentielle lægemiddelinteraktioner.

statin [4]. Ved samtidig anvendelse af tramadol og enten mirtazapin, venlafaxin eller citalopram bør patienten monitoreres for udvikling af serotonin syndrom. Opstår der komplikationer, bør involverede lægemidler seponeres [4]. Tramadol kan eventuelt erstattes af en anden type smertestillende medicin. Interaktion mellem digoxin og verapamil, spironolacton eller clarithromycin kan håndteres ved monitorering af plasmadigoxinniveau og dosisjustering af digoxin [4].

Fælles for de PLI, der blev fundet i dette studie er, at de er håndterbare, så længe de er kendte. Dette er i overensstemmelse med et tidligere studie af *Manzi & Shannon*, hvor man fandt, at kendskab til PLI er den bedste måde at forhindre dem på [9]. Det er derfor vigtigt at gennemgå den enkelte patients lægemiddelbehandling dagligt med henblik på identificering og håndtering af interaktioner.

KONKLUSION

Dette studies resultater viste, at 71% af de inkluderede intensivpatienter var udsat for en eller flere PLI inden for det første indlæggelsesdøgn. Gennemsnitligt fandtes 2,5 PLI pr. patient. Fundne PLI omfattede antitrombotiske midler, opioider, loop-diuretika, ACE-hæmmere, betablokkere, NSAID, kortikosteroider, quinoloner, hjerteglykosider, thiazider, anæstetika, antidepressiva, antiepileptika og

sedativa. Af de fundne PLI blev 49% kategoriseret som alvorlige eller kontraindicerede. Den kliniske betydning varierede, da hovedparten af de fundne PLI var alment anvendte kombinationer, som normalt kan håndteres gennem monitorering af patienten, dosisjustering eller pausering af et af de involverede lægemidler.

Det er derfor vigtigt at gennemse den enkelte patients medicinliste dagligt med henblik på identifikation af PLI.

KORRESPONDANCE: Charlotte Olesen, Sundvej 30, DK-8700 Horsens.

E-mail: charlotte.olesen@horsens.rm.dk

ANTAGET: 8. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Nielsen EW, Dybwik K. Legemiddelinteraktioner i en intensivafdeling. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124:2907-8.
- Bjerrum L, Andersen M, Petersen G et al. Hyppige lægemiddelinteraktioner i almen praksis. Ugeskr Læger 2004;166:3401-4.
- Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:675-81.
- Micromedex. Thomson Corporation Inc., Stanford, USA, 1974.
- Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE et al. Multiple organ failure in trauma patients. J Trauma 2003;55:608-16.
- Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: A systematic review. Journal Pain 2002;3:159-63.
- Toft P, Gilsaa T. Akut nyresvigt hos den kritisk syge patient. Ugeskr Læger 2007;169:692-95.
- Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients 2004;188:801-6.
- Manzi SF, Shannon M. Drug interactions – a review. Clin Ped Emerg Med 2005;6:93-102.

Ægdonation i Danmark

Afdelingslæge Elisabeth Clare Larsen, cheflæge Karsten Petersen, professor Anders Nyboe Andersen & laboratorieleder Søren Ziebe

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Fertilitetsklinikken, og
Ciconia Aarhus
Privathospital

Indtil 31.12.2006 kunne æg i Danmark kun doneres af andre barnløse kvinder, der selv i forvejen var i behandling med reagensglasbefrugtning; såkaldt *egg-sharing*. Med revision af loven har det siden januar 2007 [1] også været muligt for kvinder, der ikke selv er i fertilitetsbehandling at donere æg til barnløse par. På trods af denne lempelse af reglerne viser de foreløbige erfaringer, at der stadig er et stort misforhold mellem de mange, der er afhængige af donerede æg, og antallet af æg, der er til rådighed til donation.

Formålet med denne artikel er at gennemgå muligheder og begrænsninger for denne særlige form for fertilitetsbehandling samt at skitsere fremtidsprospektiverne for ægdonation i Danmark også set i lyset af forholdene i de øvrige nordiske lande.

Ægdonation er den særlige form for fertilitetsbehandling, hvor der efter hormonbehandling af en donor udtages menneskelige æg med det formål at opnå graviditet hos en anden kvinde (recipienten). Blødningscyklus hos recipienten synkroniseres med donors menstruationscyklus, således at de befrugtede æg oplægges i en optimal og modtagelig slimhinde i uterus. Graviditetsraten er højere end ved andre fertilitetsbehandlinger, fordi æggene typisk stammer fra unge kvinder under 35 år. I Europa gennemførtes i 2004 i alt 9.300 ægdonationsbehandlinger med en graviditetsrate på 40% [2].

Hovedindikationen for ægdonation er mangel på funktionsduelige æg i ovarierne. Dette ses ved operativ fjernelse af ovarierne, ved Turners syndrom, ved