

4. Tett S, Carey D, Lee HS. Drug interactions with fluconazole. *Med J Aust* 1992;156:365.
5. Black DJ, Kunze KL, Wienkers LC et al. Warfarin-fluconazole. II. A metabolically based drug interaction: in vivo studies. *Drug Metab Dispos* 1996;24:422-8.
6. Barillot MJ, Sarrut B. Evaluation of drug interaction document citation in nine on-line bibliographic databases. *Ann Pharmacother* 1997;31:45-9.
7. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:412-9.

Manglende konsensus på interaktionsområdet

En deskriptiv analyse af information om interaktioner i Lægemedelkataloget, Medicinfortegnelsen og produktresumeerne

Cand.pharm. Majken Nørskov Petersen,
overlæge Hanne Rolighed Christensen &
projektleder Mogens Brandt Kristensen

Amager Hospital, H:S Apoteket,
H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed, og
Lægemedelstyrelsen

Resume

Introduktion: En evidensbaseret database med lægemiddelinteraktioner er oprettet ud fra den formodning, at hyppigt anvendte kilder ikke beskriver lægemiddelinteraktioner ens. Dette kan skabe usikkerhed og forvirring og er hverken til gavn for sundhedspersonalet eller patienterne.

Materiale og metoder: Materialet består af information om interaktioner med 62 lægemiddelstoffer udvalgt ved randomisering blandt de markedsførte lægemiddelstoffer i Danmark. Kilderne er Lægemedelkataloget, Medicinfortegnelsen og 62 produktresumeer (*Summary Product Characteristic* (SPC)). I alt blev 586 interaktioner sammenlignet. Undersøgelsen er en sammenlignende analyse af interaktionsbeskrivelser med tre variable: overensstemmelsen, præciseringen af lægemiddelstof og oplysningernes anvendelighed.

Resultater: Sammenligningen mellem alle tre kilder viser en uoverensstemmelse på 78%. 59% af de undersøgte interaktioner forekommer kun i en ud af de tre kilder. De tre kilder fordeler sig ikke ens på kategorierne i »præcisering af lægemiddelstof« ($p=0,02$) og »klinisk anvendelige oplysninger« ($p=0,0001$). SPC'erne er mindre præcise i angivelsen af de interagerende lægemiddelstoffer, og de anfører oftere anbefalinger.

Konklusion: Uoverensstemmelsen mellem kilderne er stor. Og uoverensstemmelser kan øge risikoen for patienters eksponering for potentielt alvorlige lægemiddelinteraktioner. Først og fremmest på grund af kildernes mulige udeladelser af alvorlige lægemiddelinteraktioner, men også på grund af den usikkerhed, der kan opstå blandt patienterne og sundhedspersonalet. Der er behov for information om interaktioner med bred konsensus i Danmark og internationalt.

Læger har pligt til at informere patienterne om lægemidler, og de fleste patienter vil gerne informeres om lægemidler og deres uønskede virkninger. Informationen har betydning for patienternes tilfredshed ved brug af lægemidler [1-5]. En amerikansk undersøgelse viste, at 63% mente, at information om lægemiddelinteraktioner var meget vigtig eller vigtig, men kun 35% havde modtaget information om lægemiddelinteraktioner [2].

Det er væsentligt for tilliden mellem sundhedspersonalet og patienterne, at informationen om lægemidler bygger på et fælles grundlag, således at patienten får en så overensstemmende information som muligt hos lægen og på apoteket samt fra indlæggssedlerne, internettet og andre kilder [6].

De kilder, sundhedspersonalet oftest anvender, er Lægeforeningens Medicinfortegnelse (MF) [7], der er tilgængelig for alle læger og apoteksansatte, og Lægemedelkataloget (LMK) [8], der er den mest anvendte kilde blandt apoteksfarmaceuter [9], og som ligeledes er tilgængelig for alle læger. Endvidere kan der indhentes information fra indlæggssedlerne, som dog ofte ikke ses af den ordinerende læge, men er tilgængelige på Lægemedelstyrelsens hjemmeside og via Lægemedelkatalogets onlineudgave.

Disse kilder har lidt forskellige formål og opbygning. I MF lægges der særlig vægt på kortfattede relevante oplysninger og sammenlignende vurderinger af lægemidler. Det er en lommedugave, som er tiltænkt anvendt i praksis på afdelingen.

LMK indeholder en del almen farmakologiske oplysninger om alle lægemiddelgrupper samt en gennemgang af alle lægemidler i alfabetisk rækkefølge efter handelsnavnene. Det er en »bordudgave«.

LMK og MF er primært udarbejdet som information til sundhedspersonalet. I LMK er der kun omtalt interaktioner, »der skønnes at have praktisk betydning for behandlingen« og i MF er »kun de klinisk betydningsfulde medtaget«. Der foreligger dog ingen klare definitioner af »den kliniske og praktiske betydning«.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

SPC'erne er produktinformationer om lægemidler udarbejdet af producenten og godkendt af Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen. SPC'et må opfattes som et juridisk dokument, som kan bære præg af, at firmaerne sikrer sig over for produktansvarsloven. Her anføres potentielt mulige risici, som ikke nødvendigvis er evidensbaserede. Dette kan føre til informationer, som er vanskelige at forholde sig til og anvende i den daglige klinik.

Patienternes primære adgang til skriftlig information er indlægsedlerne, som skal findes sammen med enhver farmaceutisk specialitet. Indlægsedlerne er et ekstrakt af produktresumeerne (SPC). Desuden anvendes Medicinhåndbogen [11], der er en lægmandsudgave af LMK samt forskellige databaser via internettet.

Det er sandsynliggjort, at screening for lægemiddelinteraktioner kan forebygge potentielt alvorlige interaktioner [12]. Dette kræver, at screeningen bygger på evidensbaseret og opdateret viden med stillingtagen til den kliniske betydning. Denne viden er nu samlet i en National Interaktionsdatabase. Vi fandt det interessant, inden interaktionsdatabasen blev alment tilgængelig, at undersøge overensstemmelsen - eller mangel på samme - mellem tre af de vigtigste informationskilder: LMK, MF og SPC.

Materiale og metoder

De tre undersøgte kilder er LMK 2001 [8], MF 2001/2002 [7] og SPC'er tilgængelige på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside i perioden 18.april-13. maj 2002 [10]. Materialet består af information om interaktioner for 62 tilfældigt udvalgte lægemidler. Udvælgelsen blev foretaget fra specialitetstaksten pr. 15. april 2002 [13] ved hjælp af et randomiseringsprogram. Informationen om disse 62 lægemidler blev registreret i alle tre kilder, hvilket resulterede i 586 lægemiddelinteraktioner. Disse blev analyseret og sammenlignet kilderne imellem.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Det sidst opdaterede SPC blev valgt blandt SPC'erne for

tabletter og kapsler. Hvis dette resulterede i flere SPC'er, blev SPC'et med den tidligste markedsføringstilladelse valgt. Informationen fra afsnit 4.5 Interaktioner i SPC'erne indgår i undersøgelsen.

Opslagene i LMK og MF blev foretaget på handelsnavnene fundet ved udvælgelsen af SPC'erne. Information om interaktioner fra interaktionsafsnittene under handelsnavnene indgår i undersøgelsen, ligesom informationen fra de generelle afsnit om interaktioner gør i det omfang, der henvises hertil. Interaktioner med fødevarer og synergistiske effekter, der anvendes terapeutisk, er ikke taget med.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-systemet udarbejdet af WHO ligger til grund for kategorierne i »grupperingsniveau« og for vurderingerne af »overensstemmelse« mellem kilderne.

Overensstemmelse

De tre kilder er sammenlignet med hinanden, og desuden er de sammenlignet med hinanden to og to. Sammenligningen er foretaget ved at anvende ATC-koderne, der angiver de forskellige grupperingsniveauer for lægemiddelstofferne. Det angives, om det er de samme lægemidler, som indgår i interaktionen, samt på hvilket niveau de er nævnt som enkeltstof (niveau 5 ATC) eller evt. kun på andre niveauer f.eks. som gruppe (niveau 3 ATC). I denne sammenligning tages der således ikke hensyn til selve beskrivelsen af interaktionen.

Selve beskrivelserne af interaktionerne er sammenlignet ved en kvalitativ gennemgang af alle interaktioner med fuld overensstemmelse og 30 tilfældigt valgte interaktioner med delvis overensstemmelse. Kategorierne og kriterier på overensstemmelserne er angivet i **Figur 1**.

Sammenligning af oplysningernes anvendelighed

Anvendeligheden af oplysningerne om interaktioner afhænger blandt andet af, hvor præcist de interagerende lægemidler er angivet. Det har vi belyst ved at angive, hvilket ATC-niveau

Kategorier	Kriterier
Interaktion ikke angivet	Der er overensstemmelse mellem kilderne, når ingen af de sammenlignede kilder angiver interaktionen
Fuld overensstemmelse	Der er fuld overensstemmelse, når ATC-koderne er fuldstændig identiske. Det vil sige, at man i kilderne har beskrevet de interagerende lægemiddelstoffer eller stofgrupper på samme niveau
Delvis overensstemmelse	Der er delvis overensstemmelse mellem kilderne, når ATC-koderne er overordnet sammenfaldende, men beskrevet på forskellige niveauer. F.eks. en interaktion beskrevet med thiaziddiuretika ATC=C 03 A diuretika ATC=C 03 Centyl ATC=C 03 A A 01 Dette registreres som delvis overensstemmende, da Centyl er thiaziddiuretika og dermed også er diuretika
Uoverensstemmelse	Der er uoverensstemmelse mellem kilderne, når de angivne lægemidlers eller lægemiddelgruppers ATC-koder ikke er sammenfaldende

Figur 1. Kriterier for overensstemmelse på Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-niveau.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Figur 2. Kategorierne for grupperingsniveau.

Kategorier	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-niveau	
Aktivt lægemiddelstof	ATC-niveau 5. metformin	A 10 B A 02
Farmakologisk gruppe	ATC-niveau 4. biguanider	A 10 B A
Terapeutisk gruppe	ATC-niveau 3. perorale antidiabetika	A 10 B
Mere overordnet	ATC-niveau 1+2. antidiabetika	A 10
	Fordøjelseskanal og stofskifte	A

Figur 3. Kategorierne for anvendeligheden af oplysningerne vedrørende interaktionerne.

Kategorier	Kriterier
Anbefalinger	I kilden angives anbefalinger til håndtering af kombinationen af de interagerende lægemidler samt eventuelt kliniske og/eller farmakokinetiske oplysninger
Kliniske oplysninger	I kilden beskrives, hvilke ændringer som kan forventes i form af øget eller nedsat virkning eller potentielle bivirkninger ved kombination af de to interagerende lægemidler. Derudover beskrives eventuelt ændringer i farmakokinetikken
Farmakokinetiske oplysninger	I kilden angives kun ændringer i farmakokinetikken
Ingen oplysninger	I kilden angives blot, at der findes en interaktion, men det angives ikke, hvilke ændringer som indtræder

de forskellige kilder anvender i deres beskrivelse. I **Figur 2** ses et eksempel på niveauer efter ATC-kode-systemet.

Anvendeligheden er desuden undersøgt ved at angive, om teksten indeholder klare anbefalinger til klinikerer som f.eks. »kan anvendes«, eller om dosis af det ene lægemiddelstof bør reduceres, eller om der blot angives, at halveringstiden for lægemiddelstof X forlænges, evt. om man kun kan forvente en interaktion, hvis de to stoffer indgives sammen. Vi har således ikke her taget stilling til den kliniske betydning af de beskrevne interaktioner. Oplysningernes anvendelighed er kategoriseret ud fra kriterierne angivet i **Figur 3**.

Statistik

Kildernes fordeling på kategorierne under de to variable »grupperingsniveau« og »oplysningernes anvendelighed« har vi testet for ens fordeling ved hjælp af χ^2 -testen. Testen viser, om de tre kilder fordeles sig ensartet på kategorierne.

Resultater

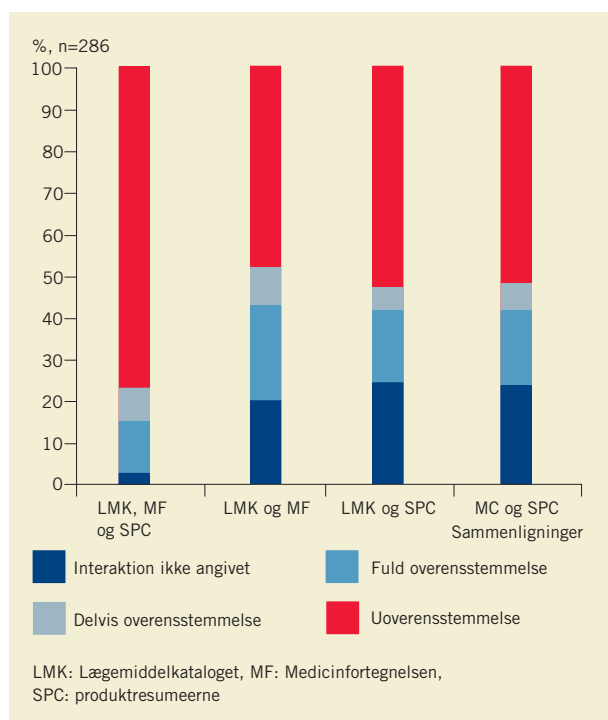
Overensstemmelse

Sammenligningen af de tre kilder viser en uoverensstemmelse i 78% af de 586 udvalgte interaktioner.

I 12% af tilfældene sås der fuld overensstemmelse og i 8% delvis overensstemmelse mellem alle tre kilder. Ved gennemgang af beskrivelserne af de interaktioner, der ved denne undersøgelse er angivet som fuldt overensstemmende mellem alle tre kilder, findes ligeledes ensartede oplysninger om interaktionen, om end ordvalget varierer. Tilsvarende overensstemmelse findes ved tilfældig udvælgelse af 30 interaktioner med fuld overensstemmelse mellem kilderne to og to over for hinanden.

I 2% af de 62 tilfældigt udvalgte lægemidler er der ikke i nogen af kilderne omtalt interaktioner. I 59% af tilfældene er interaktionerne kun nævnt i en af kilderne (**Figur 4**). I samme figur ses tre kolonner, hvor kilderne er sammenlignet med hinanden to og to.

De fire kategorier for overensstemmelse fordeles sig ensartet mellem kilderne ($p=0,301$), idet f.eks. uoverensstemmel-



Figur 4. Overensstemmelse ved sammenligning af kilderne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

sen mellem LMK og MF, LMK og SPC samt mellem MF og SPC er på henholdsvis 49%, 54% og 53%.

Oplysningernes anvendelighed

I **Figur 5** sammenlignes, på hvilket ATC-niveau interaktionerne er angivet i de tre forskellige kilder. Det ses, at interaktionerne i de tre kilder ikke er ensartet fordelt på ATC-niveauerne ($p=0,02$). I LMK og MF angives de interagerende lægemidler i højere grad på niveau 5 ATC, dvs. de aktive lægemiddelstoffer. I SPC'erne beskrives de interagerende lægemidler i højere grad på et lavere ATC-niveau, dvs. mere overordnet.

Tekstens anvendelighed

Anvendeligheden af de oplysninger, som gives om interaktionerne i de tre kilder er ikke fordelt ensartet i kategorierne ($p=0,0001$). Af **Figur 6** ses, at der i højere grad forekommer anbefalinger med hensyn til, hvordan man skal håndtere interaktionen i SPC'erne end i de to andre kilder. I LMK og MF forekommer beskrivelser af kliniske oplysninger, såsom bivirkninger og ændret effekt, i højere grad end i SPC'erne. I MF gives der i højere grad udelukkende farmakokinetiske oplysninger, f.eks. ændringer i serumkoncentrationen eller $t_{1/2}$, end i de to andre kilder.

Diskussion

Ved sammenligningen af oplysninger om interaktioner i MF, LMK og SPC'erne fandtes overensstemmelse mellem alle tre kilder i 20% af tilfældene. I 8% fandtes der delvis overensstemmelse og i 12% fuld overensstemmelse (**Figur 4**). Dette betyder, at i 20% af de i alt 586 interaktioner er der i alle tre kilder beskrevet de samme lægemiddel-lægemiddel-interaktioner, enten på samme ATC-niveau (fuld overensstemmelse) eller på forskelligt ATC-niveau (delvis overensstemmelse).

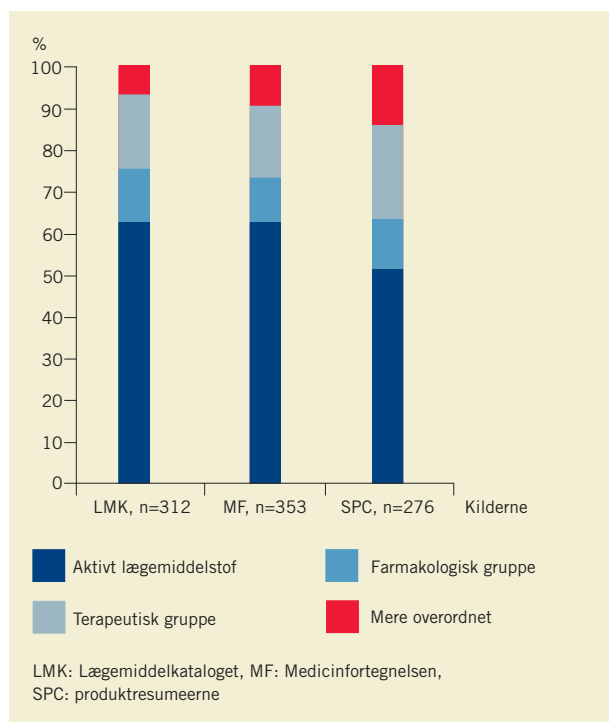
Ved den kvalitative sammenligning mellem indholdet af beskrivelserne fandtes disse at være ens for såvel de fuldt som de delvist overensstemmende, om end ordvalget i mange tilfælde var forskelligt. I de interaktioner, som kun udviste en delvis overensstemmelse, var præciseringen af det eller de interagerende lægemiddelstoffer dog mindre præcise f.eks. kunne en interaktion mellem tolbutamid og sulfamethizol være anført som en interaktion mellem antidiabetika hørende til sulfonylurinstofferne og sulfonamider.

Ved sammenligninger mellem de tre kilder to og to sås som ventet en større overensstemmelse; mellem LMK og MF sås en overensstemmelse på 33%. Sammenligningerne mellem LMK og SPC og mellem MF og SPC giver en ens, men lidt mindre overensstemmelse på 24% (**Figur 4**).

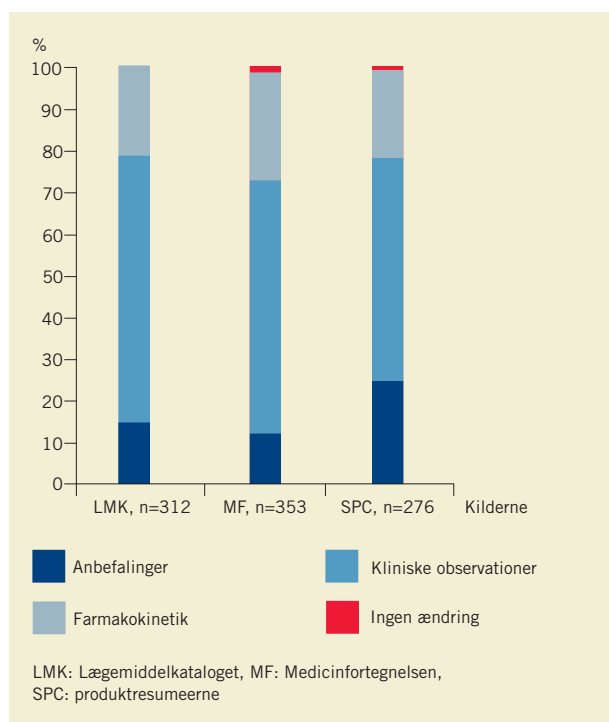
Tilsvarende fandtes en overensstemmelse på 78% ved sammenligning af alle tre kilder og en uoverensstemmelse på ca. 50% ved sammenligning af kilderne to og to, dog med en lidt mindre uoverensstemmelse mellem LMK og MF.

Antallet af beskrevne interaktioner i de tre kilder var lidt

forskelligt med flest i MF ($n=353$) efterfulgt af henholdsvis LMK ($n=312$) og SPC ($n=276$) (**Figur 6**). SPC'ernes færre antal af interaktioner kan forklares ved, at disse beskriver interaktionerne på et lavere ATC-niveau og dermed dækker over flere lægemiddelstoffer.



Figur 5. Grupperingsniveauet i de tre kilder.



Figur 6. Den kliniske anvendelse af interaktionsbeskrivelserne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Over halvdelen af interaktionerne (59%) var kun nævnt i en af de tre kilder, hvilket indikerer, at man udvælger/fravælger forskellige interaktioner i LMK, MF og SPC'erne. En forklaring kunne være, at der i en af kilderne blev stillet større krav til inklusionen, dvs. at man kun medtog særlig farlige, klinisk betydningsfulde eller veldokumenterede interaktioner. Hvis dette var tilfældet, syntes der ikke at være konsensus om begrebernes betydning. Agency for Health Care Policy and Quality (AHCPQ) har udarbejdet en definition af forskellige grader af evidens og grader af anbefalinger, der udelukkende bygger på graden af evidens [15]. Det vil sige, at der i definitionerne ikke tages hensyn til den kliniske betydning af interaktionerne. I opslagsværket »Drug Interactions« af *Hansten & Horn* [16] går man derimod ind i den kliniske betydning og graderer denne, hvilket også gælder både *Micro-medex* [17] og *FASS* [18], der har deres egen gradering af dokumentationen og den kliniske betydning. Manglende konsensus i de danske opslagsværker om begrebernes betydning er derfor forståelig.

Anvendeligheden af oplysninger vedr. de enkelte interaktioner er forsøgt belyst på forskellig måde. I LMK og MF benævnes således de interagerende lægemidler på et højere ATC-grupperingsniveau (Figur 5) end i SPC'erne. Dvs. at de interagerende lægemidler oftere er nævnt præcist som aktivt lægemiddelstof (ATC 5-niveau) i de to kilder frem for f.eks. på terapeutisk niveau (ATC 4) eller farmakologisk niveau (ATC 3.). Det gør anvendeligheden af SPC'erne ringere, da ikke alle er bekendt med lægemidlernes grupperinger.

Ved sammenligning mellem de tre kilder (Figur 6) sås, at man i SPC'erne dobbelt så hyppigt angav anbefalinger vedrørende en interaktion end i de to andre kilder. Dette skyldes delvist, at firmaerne i højere grad skriver »bør ikke anvendes«, hvilket ikke altid er en lige anvendelig information. Til gengæld angiver LMK og MF flere kliniske observationer. Information om interaktioner ledsages udelukkende af farmakokinetik i 21-26% af tilfældene i de tre kilder. Denne type af information er ikke altid fyldestgørende og derfor mindre anvendelig. Alt i alt er det ikke muligt ud fra denne undersøgelse at give et entydigt billede af kildernes anvendelighed i forhold til hinanden.

Uoverensstemmelser mellem kilderne, upræcise angivelser af de interagerende stoffer og manglende kliniske oplysninger om håndtering kan øge risikoen for patienters eksponering for potentielt alvorlige lægemiddelinteraktioner. Først og fremmest på grund af kildernes mulige udeladelser af alvorlige lægemiddelinteraktioner, hvilket er set i USA. I en undersøgelse er det vist, at 32% af de letale, permanent invaliderende og livstruende lægemiddelinteraktioner ikke var angivet i en given håndbog [14]. Det er desuden sandsynligt, at modstridende informationer om og upræcise angivelser af interaktioner bidrager til forvirring blandt sundhedspersonalet og patienterne.

Behovet for information om interaktioner med bred

konsensus og anskuelige kriterier for inklusion kan ikke betvivles. Den Almindelige Danske Lægeforening, Institut for Rationel Farmakoterapi, Dansk Lægemedelinformation og Danmarks Apotekerforening har derfor i samarbejde undersøgt dokumentationen for beskrevne interaktioner og på den baggrund skabt en National Interaktionsdatabase med evidensbaseret information om interaktioner samt anbefalinger til håndtering af hver enkelt lægemiddelinteraktion. Opdateringen og vedligeholdelsen af informationen sker i Lægemedelstyrelsens regi, og informationen er tilgængelig på www.interaktionsdatabasen.dk.

Korrespondance: *Majken Nørskov Petersen*, Livjærgade 40, st. th., DK-2100 København Ø. E-mail: majken.n.petersen@ah.hosp.dk

Antaget: 18. februar 2005

Interessekonflikter: Undersøgelsen er udført med støtte fra Apotekerfonden af 1991, c/o Danmarks Apotekerforening

Litteratur

- Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets, 2. Br J Clin Pharmacol 1989;28:345-51.
- Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets, 1. Br J Clin Pharmacol 1989;27:723-39.
- Gibbs S, Waters WE, George CF. Prescription information leaflets: a national survey. J R Soc Med 1990;83:292-7.
- Lyons RF, Rumore MM, Merola MR. An analysis of drug information desired by the patient. J Clin Pharm Ther 1996;21:221-8.
- Rabol R, Andreasen AG, Kampmann JP et al. Skriftlig lægemiddelinformation: Gælder det patienterne? Ugeskr Læger 2002;164:2509-13.
- Mainz J, Olesen F, Vedsted P. Hvad forventer patienterne af de praktiserende læger? Ugeskr Læger 1998;160:4876-81.
- Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP et al, eds. Lægeforeningens Medicinfortegnelse, 24. udg. København: Lægeforeningens forlag, 2001.
- Kristensen MB, Friis H, Rassing MR, red. Lægemedelkataloget 2001. 26. udg. København: Dansk Lægemedel Information A/S, 2001.
- Petersen MN. Udbredelsen af rationel farmakoterapi på danske apoteker med hensyn til håndkøbslægemidler [Specialerapport]. Danmarks Farmaceutiske Højskole, Institut for Samfundsfarmaci, 2001.
- Lægemedelstyrelsen. Produktresuméer. Lægemedelstyrelsen, www.dkma.dk /26. juni 2002.
- Kristensen MB, Pedersen C, Bjerrum L et al, red. Medicinhåndbogen – Opslagsbog om alle lægemidler og deres anvendelse 2002/2003. København: Elanders Publishing AS, 2002.
- Halkin H, Katzir I, Kurman I et al. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. Clin Pharmacol Ther 2001;69:260-5.
- Lægemedelstyrelsen. Specialitetstaksten per 15.04.2002. Brønshøj: Lægemedelstyrelsen, 2002.
- Jolley MR, Bess DT. Drug interaction inconsistency in Drug Information Handbook. Am J Health Syst Pharm 1998;55:2418-9.
- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (Annex IV). Geneva: WHO, 2000.
- Hansten PD, Horn JT. Drug interactions analysis and management – a clinical perspective and analysis of current developments. Facts and comparisons. St. Louis, MO, USA: Wolters Kluwer Health, 2003.
- Scandinavian Medical Information. Drugs. <http://www.smi.dk/> januar2003.
- Läkemedelinformation AB. FASS Läkemedel i Sverige '01. Stockholm: Läkemedelindustriföreningen, 2001.
- Kelly WN. Potential risks and prevention, 4, reports of significant adverse drug events. Am J Health Syst Pharm 2001;58:1406-12.