

13. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:46S-51S.
14. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20: 9104-10.
15. Gould E, Vail N, Wagers M et al. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10910-7.
16. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:65-71.
17. Kuhn HG, Winkler J, Kempermann G et al. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci* 1997;17:5820-9.
18. Rakic P. Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *J Neurosci* 2002;22:614-8.
19. Cooper-Kuhn CM, Kuhn HG. Is it all DNA repair? Methodological consideration for detecting neurogenesis in the adult brain. *Dev Brain Res* 2002;134:13-21.
20. Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000;405:951-5.
21. Gu W, Brannstrom T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20: 1166-73.

Lægemiddelinducerede kramper

OVERSIGTSARTIKEL

Lene Ørskov Reuther, Steffen Thirstrup Pedersen & Anita Mandrup Rønn

Resumé

Adskillige lægemidler er mistænkt for at kunne udløse kramper, men litteraturgennemgangen her viser, at lægemiddelinducerede kramper kun sjældent forekommer. Kramperisikoen synes at være øget, også hos ikkekrampeprædisponerede, ved anvendelse af clozapin, enfluran, theophyllin, foscarnet, ganciclovir og ritonavir, og disse lægemidler bør gives i mindste effektive vedligeholdelsesdosis for at nedsætte kramperisikoen. Risikoen for kramper er størst hos krampeprædisponerede ved anvendelse af konventionelle antipsykotika, olanzapin, risperidon, bupropion, tricykliske antidepressiva/SSRI-præparater, ciklosporin, interferon, systemiske glukokortikoider, propofol, imipenem, klorokin og meflokin, mens ikkekrampeprædisponerede synes at kunne anvende disse lægemidler uden risiko. Mistanke om, at et lægemiddel har givet anledning til kramper bør anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Hvis lægemidlet har en markedsføringsalder på mindre end to år, er anmeldelsen lovpligtig.

Adskillige lægemidler er mistænkt for at kunne udløse kramper (1). Disse erfaringer stammer overvejende fra præmarketingstudier eller ekstrapolationer fra dyreforsøg eller in vitro-forsøg. Oplysninger om lægemiddelinducerede kramper, der er baseret på indrapporterede sygdomstilfælde efter markedsføringen af præparatet, afspejler i teorien bedre den kliniske virkelighed, men er ofte tal fra overdoseringssituationer. I de allerfleste opgørelser er anfaldstypen og anfaldssværhedsgraden ikke beskrevet. En nærmere beskrivelse af, hvilke anfaldsfænomener det drejer sig om i relation til det enkelte lægemiddel og sammenligning af kramper, der er udløst af forskellige lægemidler, er derfor i de fleste tilfælde ikke mulig.

I flere arbejder har man forsøgt at sætte tal på hyppigheden af lægemiddelinducerede kramper. Der angives tal fra 0,08% til 1,68%. I nogle af disse studier er kramper dog kun

beskrevet i forbindelse med overdosering af stofferne (1). Til sammenligning angives i flere artikler incidensen af spontane kramper til at være 30-100 per 100.000 personår (1, 2), svarende til 0,03-0,1%. Retrospektivt har man i ovennævnte artikler undersøgt for nogle af de i litteraturen angivne krampeprædisponerende tilstande, der kunne påvises hos i alt 33-85%. De hyppigst prædisponerende tilstande var epilepsi, tidligere uforklarede kramper, tidligere apopleksi, hjernetumor, Alzheimer eller anden demens. Andre krampeprædisponerende tilstande angives i litteraturen at være alkoholmisbrug, depression, skizofreni, migræne, tidligere meningitis, familiær disponering til epilepsi og hovedtraumer (2-5). Stress, søvnmangel, dehydrering, hypoglykæmi og menstruation er også faktorer, der er beskrevet at være associeret med kramper (1). Altså tilstande, der også kan forekomme hos i øvrigt raske personer. Om den enkelte patient, der oplever kramper, er prædisponeret hertil i den aktuelle situation, kan således være svært at afgøre.

Mistanke om, at kramper kan være forårsaget af et lægemiddel kan i nogle tilfælde understøttes af en direkte forklarlig mekanisme. Penicillin besidder fx en GABA-antagonistisk virkning (1). I de fleste tilfælde er mekanismerne bag lægemiddelinducerede kramper ukendte, men ofte drejer det sig om CNS-aktive lægemidler eller lægemidler med god penetration ind i CNS.

Det er vores erfaring, at oplysninger om lægemidlet fra fx Lægeforeningens Medicinfortegnelse, som »... risiko for kramper hos prædisponerede. Særlig forsigtighed ved samtidig behandling med lægemidler, der nedsætter krampetærsklen og kliniske tilstande med øget risiko for kramper...« ofte giver anledning til stor frustration for den enkelte læge, da listen over lægemidler, der er beskrevet at besidde et krampetærsklensænkende potentiale er lang.

Vi vil derfor med denne artikel forsøge at anskueliggøre, hvilken klinisk dokumentation, der danner baggrund for lægemidlers påståede evne til at nedsætte krampetærsklen.

I **Tabel 1** gives der en oversigt over lægemidler, hvor det med forskellig grad af evidens er dokumenteret, at medikamentene i terapeutiske doser kan give kramper. Da de sædvanlige inddelinger af graden af evidens (fx fra randomiserede kliniske forsøg eller *Cochrane-review*) ikke kan bruges her, fordi disse undersøgelser ikke er lavet, har vi i tabellen

valgt at inddele graden af evidens som 1: rapporteret i en eller flere kontrollerede undersøgelser, evt. understøttet af dyreeksperimentelle data; 2: kasuistiske meddelelser understøttet af dyreeksperimentelle data; 3: kasuistiske meddelelser alene. Af samme årsag (mangel på undersøgelser) vil det i tabellen angivne 1-tal (kramperisikoen størst hos krampeprædisponerede) for nogle af lægemidlerne være en ekstrapolation fra tilgængelige data til en klinisk hverdag.

Kun lægemidler, hvor risikoen for kramper synes at være større end baggrundsrisikoen for kramper (dvs. over 0,1%) er medtaget. Krampeprædisponerede er i tabellen udelukkende defineret som patienter med tidligere kramper uanset årsag, også patienter med velbehandlet epilepsi.

Tabellen kan af klinikerne anvendes ved udredning af en patient med kramper. I tabellen kan man se, om en patient får et af de lægemidler, hvor det altså med forskellig grad af evidens er dokumenteret, at medikamentet i terapeutiske

Tablet 1. Lægemidler, der i terapeutiske doser kan nedsætte krampefærdigheden. Kun lægemidler, hvor risikoen for kramper skønnes at være større end baggrundsrisikoen (over 0,1%) er medtaget.

Lægemiddel	Kramperisiko	Grad af evidens
Antipsykotika		
Konventionelle	1	1
<i>Nyere</i>		
Clozapin	2	1
Olanzapin	1	1
Risperidon	1	1
Antidepressiva		
Bupropion	1	1
TCA/SSRI	1	1
Immunmodulerende lægemidler		
Ciklosporin	1	2
Interferon	1	2
Systemiske glukokortikoider	1	2
Generelle anæstetika		
<i>Inhalation</i>		
Enfluran	2	2
<i>Intravenøst</i>		
Propofol	1	3
Antiaastmatika		
Theophyllin	2, se tekst	1
Antibiotika		
Imipenem	1	2
Antivirale midler		
Foscarnet	2	1
Ganciclovir	2	1
Ritonavir	2	2
Malariamidler		
Chloroquin	1, se tekst	2
Mefloquin	1	1

Kramperisiko: 1) kramperisikoen er størst hos prædisponerede 2) øget risiko for kramper, også hos ikkeprædisponerede.

Graden af evidens for et krampenedsættende potentiale: 1) rapporteret i en eller flere kontrollerede undersøgelser, evt. understøttet af dyreeksperimentelle data, 2) kasuistiske meddelelser understøttet af dyreeksperimentelle data, 3) kasuistiske meddelelser alene.

doser kan give kramper. Tabellen kan også bruges til at vurdere, om et lægemiddel bør undgås til såvel krampeprædisponerede som ikkekrampeprædisponerede patienter.

Artiklen er overvejende baseret på oplysninger fra et større opslagsværk (6), men hvor der har været tvivl om tolkningen af oplysninger heri, eller hvor oplysningerne ikke har været fyldestgørende, er originallitteraturen søgt.

Antipsykotika

De fleste antipsykotika kan inducere epileptiforme eeg-forandringer (optræden af abnorme mønstre, der er specifikke for epileptisk aktivitet).

På trods af dette er forekomsten af kramper hos ikkekrampeprædisponerede patienter i konventionel antipsykotikabehandling mindre end 1%, dog med en dosisafhængig øgning i krampefrekvensen (1, 6-8). En kombination af visse typer af konventionelle antipsykotika – phenothiaziner med andre phenothiaziner eller et tricyklisk antidepressivum – er i tre tilfælde beskrevet at medføre generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald og myoklonier inden for en uge efter behandlingsstart. Eeg viste i alle tre tilfælde nedsat frekvens af den dominante elektriske aktivitet. Eeg før og efter behandlingen var hos alle tre normalt (9).

Af de nyere antipsykotika er clozapin det ældste og mest velbeskrevne, også hvad angår bivirkninger. Clozapin inducere i et studie eeg-abnormiteter, der var forenelige med epileptisk aktivitet hos 78%, mens olanzapin medførte det samme hos 44%. Ingen af patienterne oplevede krampeanfald (8). I præmarketingstudier med clozapin angives der en krampefrekvens (af generaliserede anfald) på 1-3% hos patienter, der ikke er krampeprædisponerede, men beskriver frekvensen som værende dosisafhængig med en kumulativ kramperisiko på 10% efter 3,8 års behandling. I præmarketingstudier med clozapin, givet i terapeutiske doser, angives der en krampefrekvens på 5% hos krampeprædisponerede (1, 8, 10).

I præmarketingstudier med olanzapin og risperidon angives der en krampefrekvens på 0,88% hhv. 0,3% for de to lægemidler, givet i terapeutiske doser til patienter uden krampeprædisponering (1).

Der er således dårlig overensstemmelse mellem hyppigheden af patologiske eeg-forandringer og hyppigheden af kramper.

Antidepressiva

Antidepressivainducerede kramper angives de fleste steder at forekomme med en frekvens på 0,1-1,0% hos patienter uden prædisponering til kramper. Hyppigheden af kramper synes at være positivt korreleret til dosis, den hastighed, hvormed dosis øges, samt forekomst af krampeprædisponerende faktorer. Således er overdosering med fx tricykliske antidepressiva (TCA) forbundet med stor risiko for kramper, mens risikoen for kramper ved terapeutiske doser synes at være minimal (1, 11).

For bupropion, et ældre antidepressivum, der nu anvendes til rygeafvænning under handelsnavnet Zyban, ses en dosisafhængig øgning i krampefrekvensen (11). Ved anvendelse af 300 mg/dag – den ved rygeafvænning maksimalt anbefalede dosis – ses kramper med en frekvens på 0,1% (12).

Lægemedelinducerede kramper forekommer sjældent, men klinikerne skal dog være opmærksomme på, at kramper kan være udløst af lægemidler.

- Kramperisikoen synes at være øget, også hos ikke-krampeprædisponerede, ved anvendelse af clozapin, enfluran, theophyllin, foscarnet, ganciclovir og ritonavir, og disse lægemidler bør gives i mindste effektive vedligeholdelsesdosis for at nedsætte kramperisikoen.
- Risikoen for kramper er størst hos krampeprædisponerede patienter ved anvendelse af konventionelle antipsykotika, olanzapin, risperidon, bupropion, tricykliske antidepressiva/SSRI-præparater, interferon, ciclosporin, systemiske glukokortikoider, propofol, imipenem, mefloquin og kloroquin, mens ikkekrampeprædisponerede patienter synes at kunne anvende disse lægemidler.
- Mistanke om, at et lægemiddel har givet anledning til kramper bør anmeldes til Lægemedelstyrelsen (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Hvis lægemidlet har en markedsføringsalder på mindre end to år, er anmeldelsen lovpligtig.

For gruppen selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRI) angives der i præmarketingstudier en krampefrekvens på 0,1-0,3% hos ikkekrampeprædisponerede (11, 12). I postmarketingstudier samt i rapporter til det svenske bivirkningsnæven angives det, at SSRI-inducerede kramper oftest er set i forbindelse med høje doser (13).

Lithium er i terapeutiske doser kun sjældent beskrevet at kunne udløse kramper (6).

Immunmodulerede lægemidler

Brug af ciclosporin og interferon er kasuistisk rapporteret at være associeret med kramper. For disse to lægemidler synes sammenhængen at være dosisrelateret. Krampefrekvensen for interferon alfa givet i terapeutiske doser angives i et studie at være 1,3% (6). I flere studier angives der en krampefrekvens for ciclosporin på 1-2% (6).

Behandling med perorale glukokortikoider menes at kunne afsløre en latent epilepsi, men dokumentationen herfor er ringe.

Generelle anæstetika

Enfluran, et inhalationsanæstetikum, er sat i forbindelse med en reduceret krampetærskel. Hos patienter uden kendt epilepsi giver enflurananæstesi hyppigt anledning til en øget forekomst af epileptiforme eeg-forandringer, og der foreligger flere undersøgelser, hvor der beskrives kramper, som er opstået fra fem minutter til otte dage efter operationen. Paradoxsalt nok giver isofluran, som er en isomer af enfluran, kun yderst sjældent anledning til lignende eeg-forandringer, og der foreligger kun ganske få rapporter om kramper såvel under som efter anæstesi med isofluran (6, 14).

I gruppen af generelle anæstetika til parenteral anvendelse er propofol sat i forbindelse med flere tilfælde af generaliserede krampeanfald hos mennesker – overvejende hos patienter med kendt epilepsi (6, 14). Samtidig har propofol i dyreeksperimentelle undersøgelser vist sig at have en anti-konvulsiv virkning (6, 14), ligesom propofol nogle steder anbefales til behandling af status epilepticus (15).

Antiaastmatika

Kramper er velbeskrevet ved behandling med theophyllin, men ses dog hyppigst ved plasmakoncentrationer over 40-50 mg/l (terapeutisk niveau: 10-15 mg/l). Der er imidlertid stor individuel variation i følsomheden, og kramper kan ses ved plasmakoncentrationer i det terapeutiske interval. Ældre er mere følsomme end yngre, ligesom patienter med kendt epilepsi samt lungesygge med hypoksæmi løber en større risiko for kramper (6, 14).

Antibiotika

Carbapenemer synes at være mere neurotoksiske end andre antibiotika, og imipenem-cilastatin forårsager hyppigere kramper end meropenem. Dette understøttes også af dyreforsøg. Forsigtighed tilrådes ved behandling med imipenem til patienter med kendt epilepsi eller anden neurologisk sygdom, som disponerer for kramper (1, 6, 14).

Antivirale midler

CNS-bivirkninger i forbindelse med foscarnetbehandling er meget hyppige. I kliniske forsøg er der rapporteret om, at op til 10% får kramper (16). Foscarnet er nu pga. et lavt forbrug afregistreret i Danmark.

Man mener, at cirka 5% af patienterne, der er i ganciclovirbehandling, får en af flere neurotoksiske bivirkninger, inklusive kramper. I enkelte kliniske forsøg finder man op til 10%, der får kramper. Bivirkningerne beskrives som værende dosisafhængige (16).

CNS-bivirkninger er hyppige ved anvendelse af ritonavir, kramper beskrives hos cirka 2%.

Malariamidler

Chloroquin kan forårsage kramper. Hyppigheden af disse kramper er omdiskuteret (17). Kramper er næsten udelukkende beskrevet ved forgiftningsdoser eller hos krampeprædisponerede patienter. I England er chloroquin kontraindiceret til personer med epilepsi.

Mefloquin kan forårsage kramper. Der er rapporteret om neuropsykiatriske bivirkninger med hyppigheder fra 1:13.000 (18) til 1:140 (19). Her er der tale om opgørelser over samtlige neuropsykiatriske bivirkninger og ikke kramper specifikt. Mefloquin er kontraindiceret til personer med kendt epilepsi eller kramper af anden årsag. Samtidig brug af quinon og mefloquin øger risikoen for kramper (20).

Lægemedler, hvis krampeinducerende virkning ses sekundært til andre faktorer

Der har flere steder (1) været rejst mistanke om en øget kramperisiko ved anvendelse af en lang række andre lægemidler end de ovenfor nævnte. Kramper i relation til disse

lægemidler synes imidlertid at have årsag i en række sekundære faktorer som anført nedenfor.

Supraterapeutiske plasmakoncentrationer

For mange lægemidler er kramper langt overvejende set ved anvendelse af høje, ikketerapeutiske doser (accidentiel eller intenderet overdosering) eller ved lidelser, der utilsigtet kan medføre en høj plasmakoncentration af lægemidlet, fx nedsat nyrefunktion. I terapeutiske doser synes krampefrekvensen ikke at overstige den spontane krampefrekvens. Dette gælder for kramper, der er opstået i relation til opioidagonister (specielt pethidin og tramadol) (21-24), sympatomimetika (amphetamin, koffein og ephedrin) (6), de immunmodulerende lægemidler, sulfasalazin og azathioprin samt antihistaminer og kolinesterasehæmmere (Physostigmin, donepezil), øvrige antibiotika end imipenem, calciumantagonister, antiarytmika, perorale svampemidler samt perorale anthelmintika og NSAID-præparater (6).

Ligeledes er risikoen for kramper ved anvendelse af bupivacain, lidocain og ropivacain tæt korreleret til plasmakoncentrationen samt den hastighed, hvormed denne opnås.

Abstinenskramper

Opioiderne alfentanil, fentanyl, remifentanil og sufentanil er også mistænkt for at besidde et krampetærskelsænkende potentiale. Lægemidlerne er dog kun sat i forbindelse med kramper i forbindelse med seponering efter længere tids anvendelse, hvilket antageligt må opfattes som abstinenskramper (6, 14). Abstinenssymptomer, inkl. generaliserede krampeanfald kan være et endog væsentligt problem ved ophør med benzodiazepiner (14, 15).

Hypoglykæmi

Antidiabetika er ofte mistænkt for at nedsætte krampetærskelen. Hverken insulin, sulfonylurinstoffer, biguanider eller glitazoner synes at udløse kramper per se. Kramper kan imidlertid optræde som en del af symptomatologien ved svær hypoglykæmi. Velregulerede diabetikere har ikke en nedsat krampetærskel, men jo strammere deres diabetes er reguleret, des større er risikoen for tilfælde af hypoglykæmi (25).

Hypotension samt væske/elektrolytforstyrrelser

Kramper ved ACE-hæmmer-behandling er set i relation til hypotension hos børn, og ikke som en bivirkning til ACE-hæmmer-behandlingen per se (6).

Der er i litteraturen beskrevet en varierende hyppighed af cisplatinassocierede kramper (0-10%); retrospektivt er de fleste tilfælde blevet forklaret ved cisplatininduceret hypomagnesiæmi, hyponatriæmi eller hypokalcæmi (6). Hypomagnesiæmi har også været mistænkt som årsag til nogle tilfælde af ciklosporininducerede kramper. Kramper på baggrund af hyponatriæmi er velkendt. Lægemiddelinduceret hyponatriæmi kan ses ved behandling med bl.a. flere anti-epileptika, antidepressiva, desmopressin, diuretika, visse NSAID og visse neuroleptika (6).

Cerebrale lidelser

Præeksisterende cerebral lidelse synes at være årsag til kramper i relation til digoxinbehandling af ældre (cerebral aterosklerose) og til kramper i relation til systemisk behandling med antimykotika og anthelmintika (cerebral infektion), ligesom for kramper i relation til behandling med midler ved hiv-infektion (6).

Receptoranaloger

Visse anti-epileptika med GABAerg virkning, fx vigabatrin kan øge forekomsten af absencer ved pyknoleptisk petit mal-epilepsi, da de fremmer aktiviteten af den hæmmende transmitter, GABA (14).

Trods kendskab til nogle af de mekanismer, der betinger et anti-epileptikums effekt og bivirkninger, kendes det fænomen, at anti-epileptika i visse sammenhænge på uforklarlig vis kan øge anfaldsforekomsten af fx partielle, komplekse anfald (paradoks virkning).

Summary

**Lene Ørskov Reuther, Steffen Thirstrup Pedersen & Anita Mandrup Rønn:
Drug-induced seizures.**

Ugeskr Læger 2003;165:1447-51.

Numerous drugs have been suspected to be associated with the occurrence of epileptic seizures.

Our information retrieval, however, shows that drug-induced seizures are relatively rare.

The risk of seizure seems to be increased, also in patients who are not predisposed to seizure, when taking clozapine, enflurane, theophylline, foscarnet, ganciclovir, and ritonavir.

The risk of seizure is greatest in patients predisposed to seizure by use of conventional antipsychotics, olanzapine, risperidone, bupropion, tricyclic antidepressants/selective serotonin reuptake inhibitors, cyclosporin, interferon, corticosteroids, propofol, imipenem, chloroquine, and mefloquine.

In case of suspicion of drug-induced seizures, reporting should be made to the Danish Medicines Agency. If the drug has been on the market less than two years, reporting is mandatory.

Reprints: Lene Ørskov Reuther, Klinisk Farmakologisk Enhed, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.

Antaget den 3. oktober 2002.

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed, og Lægemiddelstyrelsen, Institut for Rationel Farmakoterapi.

Litteratur

- Murphy K, Delanty N. Drug-induced seizures. *CNS Drugs* 2000; 14: 135-46.
- Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia* 1999; 40: 1708-14.
- Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1407-10.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
- Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 2105-21.

6. Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. 14th ed. Amsterdam: Elsevier, 2000.
7. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20-4.
8. Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinze-Selch D, Lechner C et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 109-11.
9. Van Sweden B. Neuroleptic neurotoxicity: electro-clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 137-46.
10. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41: 369-71.
11. Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 197-201.
12. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 366-73.
13. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf* 1999; 20: 277-87.
14. Micro Medex 2001. www.smi.dk/sept. 2001.
15. Shorvon S. Handbook of epilepsy. London: Blackwell Science, 2000.
16. Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Intern Med* 1995; 155: 65-74.
17. Luijckx GJ, de Krom MC, Takx-Kohlen BC. Does chloroquine cause seizures? Presentation of three new cases and a review of the literature. *Seizure* 1992; 1: 183-5.
18. Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 86-91.
19. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996; 313: 525-8.
20. Nguyen TH, Day NP, Ly VC, Waller D, Nguyen HP, Bethell DB et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet* 1996; 348: 917-21.
21. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 629-34.
22. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 607-11.
23. Manninen PH. Opioids and seizures. *Can J Anaesth* 1997; 44: 463-6.
24. McHugh GJ. Norpethidine accumulation and generalized seizure during pethidine patient-controlled analgesia. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 289-91.
25. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.

Rygeafvænningsstilbud til sundhedspersonale – nytter det?

ORIGINAL MEDDELELSE

*Ann Dorthe Olsen Zwisler,
cand.stat. Henrik Brønnum-Hansen,
sygeplejerske Helle Shiønning,
sygeplejerske Bente Munkholm Nelbom & Vibeke Backer*

Resumé

Introduktion: Som et vigtigt element i processen frem mod det røgfrie sygehus blev der etableret et tilbud om rygeafvænnning til sundhedspersonalet på Bispebjerg Hospital. Formålet med denne undersøgelse var at evaluere langtidseffekten af rygeafvænningsstilbuddet og beskrive faktorer af betydning for 12-måneders-ophørsraten.

Materiale og metoder: Alle som deltog i tilbud om rygeafvænnning i perioden fra oktober 1998 til og med marts 1999 modtog et postomdelt spørgeskema med spørgsmål om rygestatus 12 måneder efter tilmelding til tilbuddet. I alt 70% deltog i undersøgelsen (241/345). Der var forholdsvis flere med lang og mellemlang uddannelse blandt deltagerne i 12-måneders-opfølgingsundersøgelsen ($p=0,004$). Der var ingen forskel mht. rygevaner i oktober 1998 blandt deltagere og ikkedeltagere i 12-måneders-opfølgingsundersøgelsen. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 389 dage.

Resultater: Sandsynligheden for at være røgfri efter 12 må-

neder var 22% blandt alle deltagere i rygeafvænningsstilbuddet og 33% blandt deltagere i 12-måneders-opfølgingsundersøgelsen. Der var ingen forskel i ophørsraten mellem mænd og kvinder. Tidlig rygedebut øgede risikoen for tilbagefald efter rygeophør, og der var en tendens til, at stigende tobaksforbrug og lavt uddannelsesniveau øgede risikoen for tilbagefald. Der var ligeledes en tendens til, at personer, som tidligere har gjort ophørsforsøg, havde større chance for at forblive røgfrie et år efter end personer med få eller ingen tidligere ophørsforsøg, men tendenserne var ikke statistisk signifikante.

Diskussion: Undersøgelsen viste sammenlignet med lignende studier og den spontane ophørsrate i befolkningen, at det er muligt at etablere et succesfuldt tilbud om rygeafvænnning med højt fremmøde og høj ophørsrate til personalet på et sygehus. Rygeafvænningsstilbud til rygende personale bør være et højt prioriteret og centralt element på landets sygehuse i arbejdet frem mod røgfrihed af hensyn til patienterne, arbejdsmiljøet og personalets eget helbred på langt sigt.

Sundhedspersonalets holdning til rygeophør blandt patienterne kan relateres til personalets egne rygevaner (1, 2), og det er vist, at holdningen ændres positivt, når personalets rygevaner ændres (3). Sygehuspersonalets rygevaner og ændringer af samme er således væsentlige set ud fra et sundhedspædagogisk perspektiv. Herudover har persona-