

Den nationale Interaktionsdatabase

Farmaceut Lise Aagaard &
speciallæge Mogens Brandt Kristensen

Lægemedelstyrelsen

Oplysninger om interaktioner beskrevet i bl.a. Lægemedelkataloget, Lægeforeningens Medicinfortegnelse og i produktresumeer er ofte uensartede, både med hensyn til antallet og beskrivelsen af interaktionerne. Der har blandt sundhedsprofessionelle længe været ønske om etablering af en fælles national interaktionsdatabase, hvori man på et højt fagligt niveau kan samle og vurdere den eksisterende viden på området med henblik på opnåelse af konsensus omkring beskrivelser, konklusioner og rekommandationer for de beskrevne interaktioner.

Interaktionsdatabasen

Opbygningen af Interaktionsdatabasen blev i 2001 initieret og iværksat af interessenterne, Danmarks Apotekerforening, Den Almindelige Danske Lægeforening, Dansk Lægemedelinformation A/S og Institut for Rationel Farmakoterapi. Databasen var en realitet ved årsskiftet 2003/2004, hvor Lægemedelstyrelsen overtog drift og vedligehold af databasen.

Indholdet i databasen er udarbejdet af to farmaceuter og en læge. Et fagligt videnskabeligt udvalg bestående af kliniske farmakologer, der repræsenterer de fire interessenter, har haft det overordnede faglige ansvar for databasens konklusioner og rekommandationer.

I Interaktionsdatabasen er alle registrerede specialiteter og udvalgte naturlægemidler og vitaminer/mineraler gennemgået med henblik på inkludering i databasen. De ca. 2.000 beskrivelser og konklusioner i databasen er baseret på litteraturgennemgang efterfulgt af en diskussion og en rekommandation til håndtering af hver enkelt lægemiddelstof-lægemiddelstof-interaktion. Indførelse af rekommandationer i databasen for hver beskrevet lægemiddelstof-lægemiddelstof-interaktion blev en realitet efter flere brugermøder, hvor repræsentanter for praktiserende læger, hospitalslæger, apotekere og andre potentielle brugere gav udtryk for et ønske om en sådan funktionalitet.

Beskrivelse af interaktioner er foregået efter inddeling af alle undersøgte lægemiddelstoffer, naturlægemidler og vitaminer/mineraler i subgrupper. Subgrupperne følger som udgangspunkt de kendte *anatomical therapeutic chemical* (ATC)-kode-inddelinger og tilhørende gruppebetegnelser, som bl.a. også anvendes i Lægemedelkataloget og Medicinfortegnelsen. Afvigelser fra den kendte subgruppering kan forekomme og skyldes specielle situationer, hvor det ud fra et interak-

tionssynspunkt vurderes at være mere hensigtsmæssigt at afvige fra den gængse opdeling. Et eksempel på dette er zidovudin, som omsættes forskelligt fra de andre antivirale stoffer og derfor behandles i en selvstændig gruppe.

Beskrivelser af interaktioner mellem subgrupper består af tre forskellige niveauer (niveau I-III). I dagligdagen er niveau III tænkt som den primære indgang for brugere, hvor man ved hurtige opslag får korte og præcise oplysninger om en interaktion. Niveau II + I kan anvendes ved yderligere læsning og fordybelse i emnet.

Vurdering af klasseeffekt

Til hver interaktionsbeskrivelse (niveau I-III) er der udarbejdet en tilhørende klasseeffekt. Formålet med denne er, at man kan få en hurtig oversigt over, hvilke lægemiddelstof-lægemiddelstof-kombinationer inden for subgrupperne, der interagerer. For de lægemidler, hvor det ikke har været muligt at finde litteratur, har man på baggrund af lægemiddelstoffernes farmakologi teoretisk forsøgt at vurdere risikoen for interaktion.

Definition af niveau I-III

Niveau I er en gennemgang af al tilgængelig interaktionslitteratur inden for de pågældende subgrupper. Vurderingen af de enkelte referencers kvalitet sker ud fra en vurdering af parametrene: design, dosis, kinetik, dynamik, typer af forsøgspersoner og resultater. Niveau I fungerer som et internt arbejdsredskab i udarbejdelsen af interaktionerne og er derfor ikke tilgængelig for brugere.

Niveau II er en litteraturgennemgang af alle fundne referencer. Hvis mekanismen bag interaktionen er kendt, angives denne i teksten. På niveau II er der via direkte links adgang til abstrakter for alle anvendte referencer.

Niveau III er opbygget som vist i **Figur 1**. Ved opslag i databasen på to lægemidler fås som svar en interaktionsbeskrivelse, som består af en rekommandation/rekommandationstekst, en dokumentationsgrad, en klinisk betydning og en kort konklusion. De anvendte graderinger af rekommandationer, kliniske betydninger og dokumentationsgrader er angivet i **Figur 1**. For yderligere definition af disse henvises til beskrivelserne i Interaktionsdatabasen.

Medlemmer af det faglige videnskabelige udvalg

- Apoteker *Peter Lund Nielsen*
- Overlæge *Hanne Rolighed Christensen*
- Institutchef *Jens Peter Kampmann*
- Professor *Kim Brøsen*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Metode

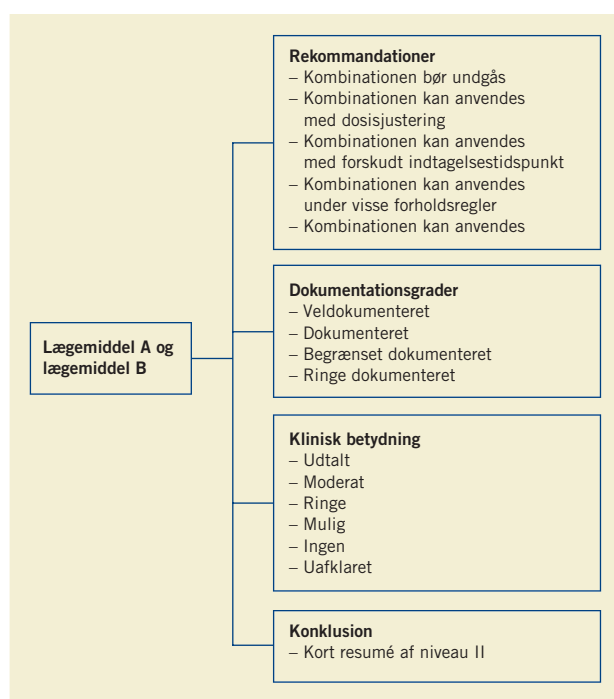
Udvælgelse af interaktioner til nærmere undersøgelse i litteraturen er foretaget efter en fastlagt procedure. Primært undersøges interaktioner, der er beskrevet i opslagsværkerne: Lægemiddelkataloget, Medicinfortegnelsen og produktresuméer, mens foreningsmængden af interaktioner, der er beskrevet i opslagsværkerne Micromedex [1], Hansten & Horn [2] og oversigtsartikler også inkluderes i databasen.

Dataindsamling til hver enkelt interaktion foregår ved søgning i primærlitteraturen på prospektive undersøgelser med

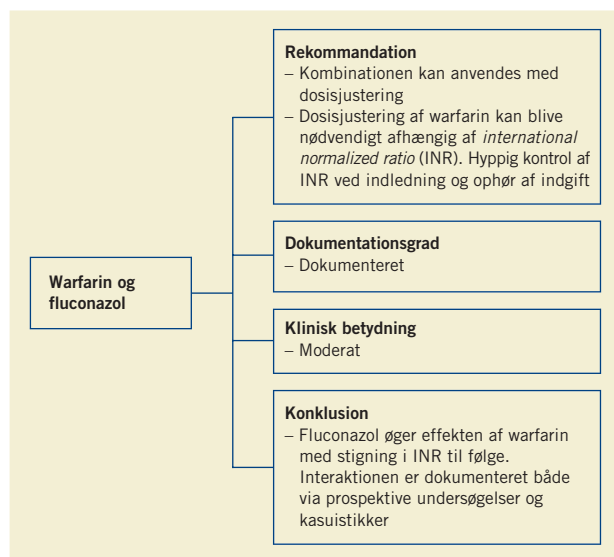
mennesker og kasuistikker. Søgekriterierne findes nedskrevet i instrukser tilhørende databasen. Litteratursøgning er foregået i perioden oktober 2001-december 2003.

Eksempel fra Interaktionsdatabasen

I præsentationen af data fra Interaktionsdatabasen vises et eksempel på niveau III (Figur 2). Som illustration medtages tillige et udsnit af niveau II og klasseeffekten. Dokumentationen, som den viste interaktionsbeskrivelse hviler på, er anført i litteraturlisten.



Figur 1. Oversigt over opbygningen af niveau III.



Figur 2. Niveau III, warfarin og fluconazol.

Niveau II (uddrag)

»Ved samtidig indgift af *warfarin* og *fluconazol* Crussel-Porter LL; Rindone JP, 1993 [3] ses en signifikant forskel i 7 patienters middel prothrombintid (PT) (5. og 8. behandlingsdag) på 14% (fra 18,9 sek. til 21,9 sek.). Desuden stoppede fluconazol behandlingen for 2 af patienterne på 5. og henholdsvis 6. behandlingsdag pga. PT >20,1 sekunder. Mekanismen formodes at være en hæmning af warfarins metabolisme i leveren. Hos Tett S; Carey D, 1992 [4] observeres kun stigninger i prothrombintiden for to ud af fire forsøgspersoner ved kombinationsbehandling med warfarin og fluconazol. Black DJ; Kunze KL, 1996 [5] viser hos 6 patienter en 275% stigning i halveringstiden for S-warfarin, og en 210% stigning i halveringstiden for R-warfarin efter indgift af fluconazol. Forsøget viste store variationer i plasma halveringstiden for S-warfarin varierende fra 23-60 timer i kontrolgruppen, og fra 63-151 timer i behandlingsgruppen. Den gennemsnitlige PT ved samtidig indgift af *warfarin* og *fluconazol* steg med ca. 20% (fra 21,3 sek. til 26,6 sek.) efter 4 dages behandling. Clearance for R-warfarin faldt med ca. 50% (fra 1,84 ml/hr/kg til 0,87 ml/hr/kg), og for S-warfarin sås et fald i clearance på 66% (fra 2,59 til 0,89 ml/hr/kg). Kasuistikker omhandlende patienter i behandling med *warfarin* og *fluconazol*, viser stigning i patienternes koagulationsfaktorer, og hos to af patienterne gastrointestinale blødninger, blødende gummer og næseblod.

Klasseeffekt (mellem subgrupperne perorale antikoagulantia og fluorochinoloner)

Der formodes ingen klinisk relevante interaktioner mellem warfarin/phenprocoumon og itraconazol og ketoconazol. Fluconazol og miconazol kan potensere effekten af warfarin, og på baggrund af de i litteraturen beskrevne kasuistikker og prospektive studier anbefales hyppig kontrol af the international normalized ratio (INR) ved samtidig indgift af warfarin og antimykotika. For miconazol gælder dette også for oral gelen.«

Diskussion**Referencer**

PubMed blev valgt frem for Embase som den primære litteraturkilde. Indholdet i Embase og PubMed er i flere studier blevet vurderet op i mod hinanden [6]. Generelt stemmer indholdet i de to databaser, med enkelte undtagelser, overens.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Ved søgning i Embase fås langt flere hit end ved søgning i PubMed, men en stor del af disse er irrelevante i forhold til søgekriterierne. *Barillot et al* [6] har vist, at der på interaktionsområdet ikke umiddelbart er den store forskel på indholdet i Embase og PubMed. PubMed blev således foretrukket pga. databasens tilgængelighed og gode håndterbarhed. Udbyttet af litteratursøgningerne i PubMed blev systematisk kvalitetssikret ved gennemgang af litteraturlister i de fundne referencer og opslag i Micromedex [1] og Hansten & Horn [2].

Gennemsigtheden

Interaktionsdatabasen er til forskel fra eksisterende interaktionsprogrammer opbygget ud fra princippet om evidensbaseret lægemiddelinformation, og derfor er alt anvendt litteratur inkl. abstrakter tilgængelig for brugere. Gennemsigtheden understreges ligeledes af, at det ved opslag i databasen er muligt at bevæge sig op og ned mellem de forskellige niveauer. Tankegangen og indholdet i niveau I-III er således heller ikke identisk med strukturen og opbygningen i andre tilgængelige interaktionssystemer, og beskrivelsen af interaktioner ud fra forskellige klassifikationskriterier såsom dokumentationsgrad, klinisk betydning og rekommandationer er et nyt princip som brugere skal sætte sig ind i.

Rekommandationer

Rekommandationerne er et kontroversielt område, der er indført i databasen på grund af ønsker fra brugere. Rekommandationerne giver hurtige og anvendelige svar til brug i dagligdagen og kan anvendes ved screening for interaktion i et elektronisk medium.

I Interaktionsdatabasen er rekommandationen »kombinationen bør undgås« kun anvendt i de tilfælde, hvor samtidig indgift vil medføre alvorlige utilsigtede hændelser for patienten. De fleste interaktioner kan, ved forståelse af de enkelte lægemidlers farmakologi, ofte undgås. De hyppigst anvendte rekommandationer i databasen er derfor de rekommandationer, der omhandler dosisjustering, dosisforskydning, øget opmærksomhed på bivirkninger eller, hvis muligt, valg af analog præparat inden for subgruppen.

Rekommandationen »kombinationen kan anvendes« er i databasen anvendt i to forskellige situationer: 1) ved samtidig indgift af to lægemidler, hvor der ikke observeres kinetiske eller dynamiske ændringer, og 2) for lægemiddelstof-lægemiddelstof-kombinationer, hvor der er beskrevet kinetiske eller dynamiske ændringer, men hvor disse ikke er bedømt til at have klinisk betydning. Som eksempel kan nævnes samtidig indgift af diazepam og fluoxetin [7], hvor arealet under kurven (AUC) for diazepam stiger med 75%. Stigning i AUC [7] vurderes ikke som klinisk relevant, pga. manglende dynamiske ændringer og diazepam's store terapeutiske bredde.

Brugere bedes være opmærksom på denne sondring, idet det ikke kan udelukkes, at enkelte patienter kan opleve bivirk-

- Evidensbaseret lægemiddelinformation
- Rekommandationer
- Gennemsigtheden
- Kvalitetssikring af patientbehandlingen

ninger ved en behandling, på trods af, at kombinationen er klassificeret som »kan anvendes«.

Sammenligning med alternative interaktionssystemer

På www.sundhed.dk og i nogle apotekers og lægers edb-systemer findes der en form for interaktionskontrol. Indholdet af disse interaktionssystemer er af varierende kvalitet og omfang. Den nationale Interaktionsdatabase introducerer i forhold til disse eksisterende systemer og tilsvarende udenlandske [1, 2], nye principper i vurderingen af interaktioners praktiske kliniske betydning, nemlig udarbejdelse af rekommandationer. Hensigten med indførelsen af rekommandationer for alle beskrevne lægemiddelstof-lægemiddelstof-interaktioner er at øge kvaliteten og anvendeligheden af Interaktionsdatabasen i forhold til de eksisterende systemer, som ikke indeholder rekommandationer efter samme principper som Interaktionsdatabasen.

På længere sigt vil det være interessant at evaluere Interaktionsdatabasens anvendelighed på baggrund af brugernes erfaringer. Umiddelbart er der i litteraturen ikke fundet studier, hvori man evaluerer effekten af brugen af interaktionsdatabaser med henblik på øgning af bl.a. patientsikkerheden.

Konklusion

Med Interaktionsdatabasen har sundhedsprofessionelle fået et nyt værktøj til anvendelse i hverdagen og dermed endnu et redskab til kvalitetssikring af patientbehandlingen. Den foreliggende dokumentation i Interaktionsdatabasen er så fyldestgørende som muligt, men kan ikke være fuldstændig. Indholdet i databasen bliver løbende opdateret og korrigeret i takt med nytilkommen viden fra litteraturen og evt. fra brugerne. Interaktionsdatabasen forventes at komme i anvendelse hos apotekere og praktiserende læger og blive integreret i medicinprofilen i løbet af efteråret/vinteren 2004/2005.

Korrespondance: *Lise Aagaard*, Sektionen for Bivirkninger, Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S.
E-mail: lja@dkma.dk

Antaget: 21. november 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. www.smi.dk /okt 2001-dec 2003.
2. Hansten and Horn's Drug Interactions. Facts and Comparisons. St Louis: Wolters Kluwer Health, 2004.
3. Crussell-Porter LL, Rindone JP, Ford MA et al. Low-dose fluconazole therapy potentiates the hypoprothrombinemic response of warfarin sodium. *Arch Intern Med* 1993;153:102-4.

- Tett S, Carey D, Lee HS. Drug interactions with fluconazole. *Med J Aust* 1992;156:365.
- 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.
- Barillot MJ, Sarrut B. Evaluation of drug interaction document citation in nine on-line bibliographic databases. *Ann Pharmacother* 1997;31:45-9.
- 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 lommeudgave, 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«.