

Laktoseholdige lægemidler kan som hovedregel indtages af personer med laktoseintolerans

Siri Vinther¹, Jüri Johannes Rumessen² & Mikkel Christensen¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler
2) Forskningsenheden, HR-kvalitet samt Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V11140608

Må en person, som har laktoseintolerans, få lægemidler, som indeholder laktose som hjælpestof? Det er en problemstilling, som mange læger og andre sundhedsprofessionelle er blevet præsenteret for, og hvor det rigtige svar ikke ligger lige for. Hvorvidt et lægemiddel indeholder laktose, hvor store mængder der er tale om, og hvilke laktosemængder der skal til for at fremkalde symptomer, kan alt sammen give anledning til tvivl. I et forsøg på at undgå laktose risikerer personer med laktoseintolerans således at få ordineret lægemidler, som i værste fald er enten uvirkomme eller direkte skadelige [1-3].

Formålet med denne artikel er: at redegøre for brug af laktose som hjælpestof, at beskrive patofysiologien bag samt symptomatologien ved laktoseintolerans, at gennemgå og diskutere den litteratur, som omhandler lægemiddelordination til personer med laktoseintolerans, samt at give læger og andre sundhedsprofessionelle viden og redskaber, som de kan anvende, når de skal ordinere lægemidler til personer med laktoseintolerans.

LÆGEMIDLER OG HJÆLPESTOFFER

Et lægemiddel består som udgangspunkt af et eller flere indholdsstoffer og et eller flere hjælpestoffer. Når det drejer sig om tabletformuleringer, udgør hjælpestoffer oftest hovedbestanddelen [2, 4]. Et hjælpestof skal optimalt set forbedre lægemidlets udseende, smag, holdbarhed, frigivelse, biotilgængelighed og/eller stabilitet – uden at udøve nogen selvstændig effekt [5]. Hvad angår sidstnævnte findes

imidlertid flere eksempler på, at lægemidler, som indeholder samme (mængde) indholdsstof, men forskellige typer/mængder af hjælpestof(fer), kan variere med hensyn til både effekt og bivirkningsprofil [6, 7]. Det er værd at bemærke, at der ikke er noget lovmæssigt krav om, at generika/synonympræparater skal indeholde de samme typer og/eller mængder af hjælpestof(fer) som originalpræparatet. Det samme gælder i øvrigt naturlægemidler og kosttilskud, hvor indholdet af hjælpestof(fer) i enslydende præparater også kan variere betragteligt [2, 4, 7].

Laktose er et af de hyppigst anvendte hjælpestoffer [2, 4, 8]. Baggrunden for dette er, at det er relativt billigt og velsmagende, samt at det ud fra en generel betragtning er inaktivt og atoksisk. Det anslås, at 20-25% af alle receptpligtige lægemidler og ca. 5% af alle håndkøbspræparater indeholder laktose [2, 4, 9, 10].

Hvorvidt et lægemiddel indeholder laktose eller ej, skal som udgangspunkt fremgå af det pågældende lægemiddels produktresumé og indlægsseddel. Siden 2003 har det været påkrævet, at den nøjagtige mængde laktose skal fremgå, hvis den er > 5 mg (svarende til indholdet i ca. 0,1 ml letmælk) [11-13]. Ud over at synonympræparater kan indeholde forskellige mængder af laktose, bør man være opmærksom på, at forskellige styrker af samme præparat også kan indeholde meget forskellige mængder af laktose – og hjælpestoffer generelt, jf. ovenstående [14]. Som eksempel kan nævnes, at indholdet af laktose i simvastatintabletter fra samme producent varierer mellem 66 og 263 mg, afhængigt af styrke [15].

LAKTASEMANGEL OG LAKTOSEINTOLERANS

Når en person angiver, at han/hun ikke tåler laktose, vil der oftest være tale om primær laktasemangel. Denne tilstand, som også benævnes hypolaktasi og laktosenonpersistens, har i Skandinavien en prævalens på 2-5% [4,9,16]. Der er tale om en recessiv, arvelig tilstand, hvor det enzym, som spalter laktose til monosakkariderne glukose og galaktose, forsvinder med alderen. Det betyder, at evnen til at optage laktose i tyndtarmen gradvist forringes; uspaltet disakkarid passerer da til tyktarmen, hvor det fermenteres til flygtige kortkædede fedtsyrer samt luftarter, især

Personer med laktoseintolerans som regel er i stand til at indtage minimum 6-15 g laktose (svarende til 1-3 dl mælk) på én gang uden at få nogen symptomer.



brint (H_2) og kuldioxid (CO_2). Den reducerede, men altså sjældent fuldstændigt manglende laktaseaktivitet indebærer en laktosemalabsorption, men ikke nødvendigvis laktoseintolerans: Kun når indtag af laktose fører til gastrointestinale symptomer, ofte i form af ubehag/smerter i maven, luftdannelse, diarré og/eller meteorisme, taler man om laktoseintolerans. Primær laktasemangel kan påvises ved genest, og laktaseaktiviteten i tyndtarmen kan kvantificeres på biopsier. Laktosemalabsorption kan påvises ved indirekte test som f.eks. H_2 -pusteprobe eller peroral laktosebelastning med blodsukkermålinger.

Det er vigtigt at vide, at den patofysiologiske baggrund for laktoseintolerans kan variere, og at der således findes andre former for laktasemangel end den primære. For den medfødte form gælder, at der fra fødslen slet ikke er nogen laktaseaktivitet, hvilket giver symptomer og trivselsproblemer allerede fra dette tidspunkt. Den sekundære laktasemangel er en ofte forbigående reduktion i laktaseaktivitet pga. skade på tarmslimhinden f.eks. ved cøliaki, bakteriel overvækst i tyndtarmen, gastrointestinal (infektions)sygdom eller medicinsk behandling. Det er vigtigt at nævne, at laktoseintolerans ikke bør forveksles med mælkeallergi, som er en allergi over for mælkeproteiner og dermed en antigen-antistof-medieret tilstand [4, 9, 13, 16].

LAKTOSEHOLDIGE LÆGEMIDLER OG LAKTOSEINTOLERANS

I litteraturen findes en række beskrivelser, hovedsageligt af kasuistisk art, af personer, som har laktoseintolerans og har oplevet gastrointestinale gener efter indtag af laktoseholdige lægemidler [17-20]. Overordnet set er den kausale sammenhæng usikker og generaliserbarheden lav pga. store variationer i patientkarakteristika, anvendte lægemidler og laktoseindtag. I beskrivelserne fremgår det også kun i få tilfælde, hvorvidt laktoseintoleransen er objektivt verificeret.

I ganske få studier har formålet været at be- eller afkræfte hypotesen om, at lægemidler, som indeholder laktose, kan medføre subjektive symptomer og/eller objektive tegn hos personer med laktoseintolerans. Der findes et enkelt, blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret overkrydsningsforsøg, hvor man lod 77 deltagere med objektivt verificeret laktosemalabsorption (positiv 20 g laktose H_2 -udåndingstest og negativ glukose H_2 -udåndingstest for at udelukke bakteriel overvækst) indtage hhv. en laktosetablet a 400 mg eller tilsvarende placebo [21]. Resultaterne viste ingen forskelle mht. symptomer eller H_2 -pusteprover. Selv for en subgruppe (n = 27) af forsøgspersoner, som tidligere havde oplevet gastrointestinale sympto-



FAKTABOKS

Mange lægemidler indeholder laktose som hjælpestof.

Det fremgår af et lægemiddels produktresumé, om laktose er anvendt som hjælpestof.

I den kliniske hverdag kan laktoseindholdet i lægemidler især blive aktuelt, når personer med laktoseintolerans, hvad enten denne er objektivt verificeret eller ej, angiver at få (gastrointestinale) symptomer i forbindelse med indtag af laktoseholdige lægemidler.

Foreliggende evidens tyder på, at indholdet af laktose i langt de fleste lægemidler ikke er stort nok til at fremkalde symptomer hos personer med laktoseintolerans.

I udvalgte tilfælde kan det, for at imødekomme patientønsker og sikre optimal behandlingsadhærens, være hensigtsmæssigt at forsøge en medicinsubstituering med laktosefri alternativer.

mer efter indtag af laktoseholdige lægemidler, var der ikke forskel i symptomer og objektive fund mellem indtag af laktoseholdige lægemidler og placebo.

Der findes omkring 20 randomiserede, blinde, kontrollerede forsøg, hvor man har forsøgt at bestemme tolerabiliteten (subjektivt og/eller objektivt) af forskellige laktosedoser hos personer med objektivt verificeret laktoseintolerans. Studierne er gennemgået i et par nyligt publicerede oversigtsartikler [13, 22], hvori det også korrekt er angivet, at der er store metodologiske variationer ved de udførte forsøg. Der er tale om meget heterogene patientpopulationer, måske som følge af forskellige diagnostiske kriterier, og såvel effektmål som interventioner varierer betragteligt.

Med forbehold for denne heterogenitet synes der i forhold til laktosetolerabilitet at være tale om et dosis-respons-forhold: jo større laktosebelastning, jo flere gastrointestinale symptomer. Kun i få af studierne har man undersøgt relativt lave laktosedoser (< 6 g), men alligevel kan det på baggrund af studierne konkluderes, at personer med laktoseintolerans som regel er i stand til at indtage minimum 6-15 g laktose (svarende til 1-3 dl mælk) på én gang uden at få symptomer. Hvis indtaget sker samtidigt med andre (laktosefri) fødeemner, alternativt fordelt over dagen, vil de tålte mængder ofte være endnu større [13, 22].

Trods ovenstående synes der samtidig at være enighed om, at der kan være store individuelle variationer i sensitivitet [4, 9, 17, 23, 24]. Baggrunden for disse sensitivitetsforskelle er vanskelige at undersøge og dermed karakterisere, ikke mindst fordi flere faktorer sandsynligvis spiller ind. Blandt de årsager, som er nævnt i litteraturen, hører individuelle forskelle i laktaseaktivitet, adaptation til kronisk nedsat laktaseaktivitet, sensibilitet i forhold til tarmvægdistension, tarmmotilitet, mikrobielle forhold og fermentationsmønstre i tyktarmen samt ikke mindst psykologiske faktorer [1, 2-4, 11, 13, 17, 19, 23-25]. I hvilken

grad disse sensitivetsforskelle har klinisk betydning, er der langtfra enighed om. Det samme gælder for mængden af laktose, som en person med laktoseintolerans kan indtage, uden at det giver anledning til symptomer. En række forfattere angiver, at der ikke belæg for at råde personer med (objektivt verificeret) laktoseintolerans til at undgå laktoseholdige lægemidler [13, 22, 26], hvorimod andre hævder, at der netop pga. de omtalte sensitivetsforskelle bør udvises forsigtighed, og at personer med laktoseintolerans derfor bør undgå laktoseholdige lægemidler [2, 4, 27].

ANBEFALINGER

Når en person angiver at have symptomer på laktoseintolerans i forbindelse med indtag af laktoseholdige fødevarer eller lægemidler, bør man naturligvis først og fremmest sikre sig, at relevant udredning for laktoseintolerans har fundet sted, herunder at relevante differentialdiagnoser er overvejet og udelukket [3, 4, 16, 23]. Det skal dog understreges, at udredning ikke altid vil føre til en objektiv verificering, uanset om der er tale om en laktosemalabsorption/-intolerans [13, 22, 23].

I forhold til laktoseindholdet i lægemidlerne må man naturligvis gennemgå medicinlisten kritisk og i første omgang afklare mængden af laktose. Til det formål er det oplagt at konsultere relevante produktresuméer, idet de indeholder information om et eventuelt indhold af laktose (inklusive kvantificering ved mængder > 5 mg) [11, 12, 14]. Som hovedregel vil laktoseindtaget meget sjældent nå en størrelse, som kan være symptomgivende. Det gælder også hos de patienter, som får flere/mange præparater, som indeholder relativt store mængder laktose; selv udtalt polyfarmaci vil medføre en laktoseeksponering, der er under de niveauer, som er påvist at medføre gastrointestinale symptomer [13, 22, 26, 28].

For de patienter, som har verificeret primær laktoseintolerans og symptomer efter indtag af laktoseholdig medicin, bør man i første omgang informere om det beskedne indhold af laktose i lægemidler i forhold til andre laktosekilder såsom mælk. Man kan eventuelt råde til at indtage medicinen sammen med mad, forudsat doseringsanbefalingen for lægemidlet (jf. produktresuméet) tillader dette, eller evt. forsøgs-mæssigt supplere med laktaseholdige kapsler [9, 16]. Hvis der er et udtalt patientønske herom, kan der foretages justeringer/substitueringer af medicinlisten med laktosefri alternativer for øje. En sådan substitution vil være rationel ud fra en formodning om, at patientens subjektive opfattelse af medicintolerabilitet påvirker adhærens (komplians) i betydelig grad. Det gælder også i de tilfælde, hvor symptomerne på lakto-

seintolerans ikke umiddelbart lader sig objektivisere [2, 4, 13, 22, 27, 28]. Selv om der på internettet og i litteraturen findes en række (uofficielle) lister over laktosefri lægemidler, må det anbefales, at man altid konsulterer produktresuméerne for at få så valide informationer som muligt [2, 4, 14, 19].

KONKLUSION

Laktose er et hyppigt anvendt hjælpestof i lægemidler. Hvorvidt et lægemiddel indeholder laktose, og hvor store mængder der er tale om, fremgår af produktresuméet. Den foreliggende videnskabelige evidens taler for, at laktoseindholdet i lægemidler som udgangspunkt ikke kan blive tilstrækkeligt stort til at medføre symptomer hos personer med laktoseintolerans, uanset at individuelle forskelle i sensitivitet synes at forekomme. I udvalgte tilfælde kan det, for at imødekomme patientønsker og optimere behandlingsadhærens, være hensigtsmæssigt med en forsøgs-mæssig medicinsubstituering til laktosefri lægemiddelalternativer.

SUMMARY

Siri Vinther, Jüri Johannes Rumessen & Mikkel Christensen:
Pharmaceutical drugs containing lactose can as a rule be used by persons with lactose intolerance
Ugeskr Læger 2015;177:V11140608

Lactose is often used as an excipient in pharmaceutical drugs. Current evidence indicates that the amount of lactose in most drugs is not sufficient to cause symptoms in persons with lactose intolerance, although interindividual differences in sensitivity probably exist. Patient preferences and/or suboptimal treatment adherence could be reasons for considering lactose-free drug alternatives.

KORRESPONDANCE: Siri Vinther, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV 2400.
E-mail: siri.vinther.02@regionh.dk

ANTAGET: 9. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103.
2. Zarbock SD, Magnuson B, Hoskins L et al. Lactose: the hidden culprit in medication intolerance? *Orthopedics* 2007;30:615-7.
3. Montalto M, Gallo A, Santoro L et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1003-12.
4. Eadala P, Waud JP, Matthews SB et al. Quantifying the "hidden" lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:677-87.
5. Jacobsen J. Dansk Lægemiddel Information. Egenskaber ved lægemidler. <http://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/315022> (28. aug 2014).
6. Borghini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003;25:1578-92.
7. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-90.
8. Bolhuis GK, Armstrong NA. Excipients for direct compaction – an update. *Pharm Technol* 2006;11:111-24.
9. Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279-86.

10. Brown JL. The health hazard of unlabeled ingredients in pharmaceuticals. *Pediatrics* 1984;73:402-4.
11. The European Commission. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Volume 3B, rev. 1, july 2003. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf2003 (28. aug 2014).
12. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om mærkning m.m. af lægemidler. BEK nr. 849 af 25/06/2013. www.retsinformation.dk (28. aug 2014).
13. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:471-80.
14. Lægemiddelstyrelsen. Produktresuméer for humane lægemidler. www.produktresume.dk (28. aug 2014).
15. Lægemiddelstyrelsen. Produktresuméer for humane lægemidler. Simvastatin Actavis, filmovertrukne tableter 10 mg, 20 mg og 40 mg.doc. www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-115 (29. aug 2014).
16. Nielsen OH, Kjeldsen HC. Laktoseintolerans. Lægehåndbogen. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyndtarm/laktoseintolerans (29. aug 2014).
17. Bedine MS, Bayless TM. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterology* 1973;65:735-43.
18. Lieb J, Kazienko DJ. Lactose filler as a cause of »drug-induced« diarrhea. *N Engl J Med* 1978;299:314.
19. Petrini L, Usai P, Caradonna A et al. Lactose intolerance following antithyroid drug medications. *J Endocrinol Invest* 1997;20:569-70.
20. Brandstetter RD, Conetta R, Glazer B. Lactose intolerance associated with Intal capsules. *N Engl J Med* 1986;315:1613-4.
21. Montalto M, Gallo A, Santoro L et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1003-12.
22. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010;152:797-803.
23. Casellas F, Aparici A, Casaus M et al. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:581-6.
24. Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P et al. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1502-6.
25. Gudmand-Hoyer E, Simony K. Den individuelle følsomhed over for lactose ved laktosemalabsorption. *Ugeskr Læger* 1975;137:2064-8.
26. Montalto M, Gallo A. Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutical strategies tested so far. *Evid Based Med* 2010;15:172-3.
27. Guslandi M. Lactose content of gastrointestinal drugs: does it matter? *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1212.
28. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A et al. Lactose in drugs: avoided or allowed to lactose maldigesters? *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:924-5.