

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;183:V09200645

# Information og misinformation om bivirkninger

Niels August Willer Strand, Siri Vinther & Henrik Horwitz

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2020;183:V09200645

### HOVEDBUDSKABER

- Læger og patienter har svært ved at tolke information om bivirkninger på pro.medicin.dk, min.medicin.dk og indlægssedler.
- De angivne frekvenser af bivirkninger er ikke justeret for forekomsten i placebogruppen.
- Vi foreslår, at man lader sig inspirere af forskning fra andre lande og inkluderer information om bivirkningsforekomsten hos både aktiv- og placebobehandlede.

Kan man få ekstremitetssmerter af rivaroxaban? Når nu virale infektioner er angivet som en meget almindelig bivirkning af gabapentin, hvordan forholder vi os så til dette under en coronaepidemi? Det er eksempler på spørgsmål om mulige bivirkninger fra sundhedsprofessionelle, som har indhentet information om lægemiddelbivirkninger på pro.medicin.dk, og spørgsmål, som vi dagligt behandler i MedicinInfo på Bispebjerg Hospital.

I 2006 beskrev praktiserende læge *Frederik Kallan* vanskelighederne ved at initiere enalaprilbehandling til en patient, der havde hypertension og havde læst indlægssedlen og på den baggrund fået et noget forvrænget billede af helbredsrisici ved dette præparat [1]. Det indlæg inspirerede efterfølgende til en undersøgelse i en dansk praksis i Nordsjælland, og det viste sig, at en tredjedel af patienterne var stoppet med at tage deres medicin pga. informationen om bivirkninger i indlægssedlen [2]. Ifølge sundhedslovens paragraf 16 skal man som læge informere patienterne om de bivirkninger og komplikationer, der er ved den behandling, man iværksætter [3]. Som udgangspunkt skal man altid informere om de alvorligt og ofte forekommende bivirkninger, mens man ofte skal informere om de sjældne og alvorlige bivirkninger samt de hyppigt forekommende bagatelagte bivirkninger [4]. Da man som læge vanskeligt kan have indblik i både effekt og bivirkninger af samtlige præparater, man ordinerer, vil man naturligt søge information på hjemmesider som pro.medicin.dk, mens patienterne f.eks. læser indlægssedlen eller min.medicin.dk. Begge kilder bygger på produktresuméet, og dermed har lægen ikke meget

bedre information til rådighed end patienterne [5]. Men kan man stole på de bivirkningsforekomster, som angives på pro.medicin.dk, i produktresuméet eller i indlægssedlen? Det vil vi gerne belyse med denne artikel.

Kan man så få ekstremitetssmerter af rivaroxaban? Ifølge pro.medicin.dk er ekstremitetssmerter en almindelig bivirkning af rivaroxaban [6], det vil sige, at det antageligt forekommer hos 1-10% af de behandlede patienter. Enslydende estimater finder vi på min.medicin.dk, i indlægssedlen og i produktresuméet [7-9]. Dog anføres det i sidstnævnte i en note, at dette er iagttaget ved forebyggelse af venøs tromboemboli hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik [7]. Går man bag om disse tal, viser det sig, at frekvenserne ikke er placebokorrigerede, dvs. at de ikke er rensset for den hyppighed, der er angivet for kontrolgruppen. Således fandt man i registreringsstudierne, at 1,6% af dem, der blev behandlet med rivaroxaban, udviklede smerter i ekstremiteter efter operation sammenlignet med 1,2% i kontrolgruppen [10]. I studierne af atrieflimren (Rockett-studierne) kan vi ikke finde hyppigheden af ekstremitetssmerter i hverken de europæiske eller amerikanske lægemiddelmyndigheders vurderingsrapporter [11, 12]. Det er således usandsynligt, at denne meget almindelige bivirkning reelt set er en bivirkning.

Hvorledes forholder det sig så med gabapentin og risikoen for virale infektioner? På pro.medicin.dk og i produktresuméet er det anført, at behandling kan medføre bivirkninger i form af virale infektioner og feber (hyppighed > 10%) samt infektioner inkl. pneumoni, luftvejsinfektion, urinvejsinfektion og otitis media (hyppighed 1-10%). En anden kendt bivirkning er leukopeni (hyppighed 1-10%), som kan medføre et kompromitteret immunrespons. For disse frekvenser skal man dog være opmærksom på, at der i lighed med førnævnte tilfælde ikke er foretaget placebokorrektion. Når dette gøres, synes gabapentin *ikke* at være associeret med en øget infektionsrisiko. Således findes der i et nyere systematisk review med metaanalyse af 16 dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede studier af gabapentin vs. placebo en risikodifferens på 0,0 (95% konfidens-interval (KI):  $\pm 0,02-0,03$ ). Risikoen for øvre luftvejsinfektioner (defineret som bronchitis, forkølelse, influenzalignende syndrom, influenza, nasofaryngitis, faryngitis, rinitis, (øvre) luftvejsinfektion, viral infektion og/eller feber) findes heller ikke signifikant øget. Det samme gælder for hver af de enkelte komponenter af førnævnte endemål (forkølelse og influenza kunne der ikke beregnes estimater for). Feber (uden oplagt ætiologi) var den eneste bivirkning, hvor behandling med gabapentin synes at være associeret med en signifikant om end lille øget risiko sammenlignet med placebo (risikodifferens: 0,07; 95% KI: 0,01-0,13). I forhold til en mulig teoretisk-mekanistisk forklaring kan der heller ikke umiddelbart identificeres studier, som indikerer eller understøtter, at gabapentin skulle medføre en øget infektionsrisiko, f.eks. qua ændret cytokinspejl og/eller påvirket immunrespons, hvilket ellers er antydnet for andre antiepileptika [13, 14].

Ovenstående er to eksempler på, at de bivirkninger, der er angivet i produktresuméet, ikke lader til at være reelle bivirkninger eller i hvert fald er angivet med en langt større hyppighed, end hvad litteraturen understøtter. Hvordan er bivirkningerne og deres hyppigheder så endt i

produktresuméet?

## BIVIRKNINGER I PRODUKTRESUMÉET/INDLÆGGSSEDLEN

Når et lægemiddel bliver godkendt, bliver der udfærdiget et produktresumé, hvor man samler relevant information om brugen af lægemidlet. Produktresuméet danner grundlag for indlægssedlen og den information, som figurerer på pro.medicin.dk og min.medicin.dk. For produktresuméet er der klare regler for, hvornår og hvordan bivirkninger skal angives i henhold til European Medicines Agency (EMA)'s guideline [15]. Først skal reaktioner, der kunne tænkes at være bivirkninger, vurderes for, om der kan antages at være en kausal sammenhæng mellem dem og brug af lægemidlet.

Reaktioner, der med en rimelig sandsynlighed er relateret til brugen af lægemidlet, skal angives i bivirkningsafsnittet. Faktorer, der støtter en kausal sammenhæng, er f.eks., at reaktionen forekommer hyppigere i den aktive gruppe end i placebogruppen, at der er observationelle studier, der tyder på en sammenhæng, eller at der er spontane indberetninger, som tyder på en kausal sammenhæng.

Næste skridt er at angive en hyppighed af bivirkningen. Der bruges seks kategorier: 1) meget almindelig:  $\geq 10\%$  (over en ud af ti), 2) almindelig:  $\geq 1-10\%$  (mellem en ud af 100 og en ud af ti), 3) ikke almindelig:  $\geq 0,1-1\%$  (mellem en ud af 1.000 og en ud af 100), 4) sjældne:  $\geq 0,01-0,1\%$  (mellem en ud af 10.000 og en ud af 1.000), 5) meget sjældne:  $< 0,01\%$  (under en ud af 10.000) og 6) ikke kendt: hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

For bivirkninger, der er identificeret i kliniske studier, skal hyppigheden angives med den frekvens, hvormed reaktionen forekom i den gruppe af patienter, der fik lægemidlet, og hyppigheden skal ikke fratrækkes hyppigheden i placebogruppen. Hvis en reaktion f.eks. forekom hos 10% i placebogruppen og hos 11% i gruppen, der fik lægemidlet, og man vurderer, at lægemidlet med en rimelig sandsynlighed var årsag til reaktionen, skal 11% benyttes, og bivirkningen angives som meget almindelig. For bivirkninger, der er almindelige, meget almindelige eller alvorlige, kan der dog tilføjes en note om hyppighederne i både placebogruppen og den aktive gruppe under bivirkningstabellen, hvis bivirkningen forekommer hyppigere i placebogruppen, end forskellen mellem hyppighederne i placebo- og aktivgruppen [15].

Bivirkningsdata skal så vidt muligt stamme fra den samme gruppe patienter med den samme sygdom, som lægemidlet er godkendt til. Hvis observationsperioden i studiet afviger fra den almindelige periode, som lægemidlet skal anvendes i, skal man som producent ekstrapolere svarende til den forventede behandlingsperiode [15].

Hvis flere kilder kan bruges til estimering af hyppigheden af bivirkninger, skal producenten bruge den kilde, der giver den højeste hyppighed, medmindre kvaliteten af datakilden retfærdiggør, at man vælger et andet estimat [15].

For bivirkninger, der bliver indberettet, efter at lægemidlet er godkendt og ikke har forekommet i de studier, der lå til grund for godkendelsen, er det meget svært at estimere en hyppighed. Her skal man ifølge EMA's guideline angive det »værst tænkelige« scenarie. Man angiver altså den hyppighed, som med 95% sandsynlighed ville have givet anledning til mindst et tilfælde i studierne [15]. F.eks. ville man i et studie med 100 lægemiddeleksponerede have 95% sandsynlighed for at »fange« en bivirkning, der forekom med en hyppighed på ca. 3%. Beregningsmetoden, der ligger til grund for dette, kaldes the rule of 3.

## DISKUSSION

Et stort problem er, at patienter, som i studier bliver allokeret til placebo-behandling, også oplever betydelige bivirkninger som udtryk for både en noceboeffekt (symptomer opstået på baggrund af negativ forventning til behandlingen) og den generelle forekomst af symptomer og skavanker i befolkningen [16]. Når man ikke korrigerer for hyppigheden af bivirkninger i placebo-gruppen, får man derfor ikke et retvisende billede af hyppigheden af de uønskede effekter, der kan tilskrives lægemidlet.

Vi har her gennemgået et par cases, som illustrerer nogle åbenlyse problemer med den måde, vi præsenterer lægemiddelbivirkninger på. Litteraturen tyder på, at læger, sundhedsprofessionelle og patienter ikke er i stand til at fortolke de bivirkningsdata, som præsenteres i produktresuméerne og dermed i indlægssedlen og på [pro.medicin.dk](http://pro.medicin.dk) [2, 17, 18]. Der findes flere løsningsforslag til dette problem: *Schwartz et al* udviklede en såkaldt drug facts box, som viste sig at være letforståelig for lægmand [19]. Her oplistede både effekt og bivirkninger, som observeres ved placebo-behandling og aktiv behandling. *Mühlbauer et al* påviste, at en sådan information om bivirkninger gav en signifikant og meningsfuld forbedring i forståelsen af bivirkningsrisikoen sammenlignet med den standardinformation, vi kender i Europa [17].

Man kunne formentlig med fordel implementere information om bivirkninger, der indeholder frekvensen for både placebo-behandling og aktiv behandling i Europa, om end det kan være vanskeligt for ældre farmaka, hvor vi ikke har gode data fra store randomiserede studier. Desuden kan det være vanskeligt at informere om bivirkninger, der forekommer meget sjældent eller med lang latenstid.

At ændre kravene til produktresuméet vil formentlig kræve, at ændringerne skal ske på europæisk plan, hvilket sandsynligvis vil være en langsommelig proces. Det ligger uden for forfatterens juridiske viden at bedømme, om man kan kræve, at produktresuméer for allerede godkendte lægemidler bliver ændret i henhold til en ny guideline. Et alternativ til at ændre kravene til produktresuméet kunne være en offentligt tilgængelig database, hvor ovenstående informationer fremgår.

Ud over manglende angivelse af bivirkningsfrekvensen i placebo-gruppen er der en række andre problemer med de tilgængelige bivirkningsdata. F.eks. ser man i nogle studier, at

symptomhyppigheden i placebogruppen er markant lavere, end man skulle forvente ud fra viden om symptomfrekvensen i den generelle befolkning, hvilket stiller spørgsmål ved validiteten af bivirkningsfrekvenser også for den aktivt behandlede gruppe. En række studier har desuden ikke styrke til identifikation af bivirkninger med lav hyppighed, og det er svært at finde informationer om, hvornår bivirkninger typisk opstår, hvornår de forsvinder, og om de er reversible. Disse problemer er sværere at løse, da det kræver, at godkendelsesstudierne designes anderledes end nu med en mere systematisk og grundig screening for bivirkninger med flere målepunkter både før og efter behandlingsstart [16].

## KONKLUSION

Den angivne forekomst af bivirkninger i produktresuméer og indlægssedler er ikke nødvendigvis et udtryk for, hvor ofte *lægemidlet* forårsager den givne tilstand. Data er ikke rensset for forekomsten i placebogruppen og angiver i mange tilfælde et worst case-scenarie. Som klinisk arbejdende læge bør man derfor være kritisk over for bivirkningsdata. Der er behov for bedre og mere letforståelig information om bivirkninger.

**KORRESPONDANCE:** *Niels August Willer Strand*. E-mail: [niels.august.willer.strand@regionh.dk](mailto:niels.august.willer.strand@regionh.dk)

**ANTAGET:** 23. november 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 11. januar 2021

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Information and misinformation about adverse drug reactions

Niels August Willer Strand, Siri Vinther & Henrik Horwitz

Ugeskr Læger 2020;183:V09200645

In this review, we critically discuss the information distributed to patients and doctors regarding adverse drug reactions. A major concern is that frequencies reported in the summary of product characteristics are not adjusted for the occurrence of side effects observed in the placebo group. Previous research has found that the understanding of the health hazards related to pharmacotherapy can be significantly improved by providing information on the frequencies of adverse drug reactions in both the active- and the placebo group.

## LITTERATUR

1. Kallan, F. Læs indlægssedlen og dø. Dagens Medicin, 2006. <https://dagensmedicin.dk/las-indlagssedlen-og-do/> (3. jun 2020).
2. Horwitz A, Reuther L, Andersen SE. [Patienters vurdering af medicinpakningernes indlægssedler](#). Ugeskr Læger 2009;171:599-602.
3. Sundhedsloven. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2018/1286> (3. jun 2020).
4. Retsinformation. <https://www.retsinformation.dk/eli/mt/1998/161> (3. jun 2020).
5. EMA. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the union. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/2015-07\\_14\\_3\\_packaging.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/2015-07_14_3_packaging.pdf) (2. sep 2020).
6. Xarelto. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4568> (3. jun 2020).
7. xarelto-epar-product-information. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_da.pdf) (3. jun 2020).
8. Xarelto, min.medicin.dk. <http://min.medicin.dk/medicin/praeparater/4568> (3. jun 2020).
9. Xarelto 2care4 ApS filmovertrukne tabletter 15 mg og 20 mg. <http://www.indlaegssedler.dk/indlaegssedler/indlaegsseddel/23191> (3. jun 2020).
10. xarelto-epar-public-assessment-report\_en.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report_en.pdf) (3. jun 2020).
11. Xarelto atrieflimmer. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (3. jun 2020).
12. FDA-Xarelto. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202439Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000MedR.pdf) (3. jun 2020).
13. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS et al. Do antiepileptic drugs increase the risk of infectious diseases? Br J Clin Pharmacol 2017;83:1873-9.
14. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. J Psychiatr Res 2013;47:1751-9.
15. EMA. A guideline on summary of product characteristics. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf) (2. sep 2020).
16. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. Arch Intern Med 2006;166:155-60.
17. Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O. Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects – a randomized controlled exploratory survey. PLOS One 2018;13:e0203800.
18. Mühlbauer V, Mühlhauser I. Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. BMC Health Serv Res 2015;15:505.
19. Schwartz LM, Woloshin S. The drug facts box: improving the communication of prescription drug information. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110(suppl 3):14069-74.