

Description of image



**Marcus Stangeland**

**Jan Anker Jahnsen**

Publisert: 4.7.2023

## Legemiddelreglar ved akutt sjukdom

Dei fleste pasientar står på eit eller fleire legemiddel og vil oppleve periodar med akutt sjukdom med dehydreringsrisiko. Kva skal ein gjere når legemiddelbehandlinga kan forverre sjukdomstilstanden?

Dei fleste pasientar står på eit eller fleire legemiddel, og i Noreg fekk 71 % av befolkninga utlevert minst eitt legemiddel på resept i 2021 (1). I løpet av eit normalår vil mange av desse oppleve periodar med akutt sjukdom med dehydreringsrisiko, som for eksempel uttalt diaré, oppkast eller høg feber. Formålet med legemiddelbehandling er å betre livet til den aktuelle pasient, men kva skal ein gjere når legemiddelbehandlinga kan forverre både den akutte og den kroniske sjukdomen? Vi vil her prøve å presentere eit verktøy som kan hjelpe med vurderinga av kva legemiddel som bør pauserast ved akutt sjukdom.

Tabell 1. Oversikt over nokre legemiddelklassar som ein bør vurdere ved akutt sjukdom. Depotlegemiddel med fiksert frigjering av legemiddel kan vere meir utsett for redusert biotilgjengelegheit ved oppkast eller diaré. Legemiddel der ein bør trappe ned for å unngå seponeringsreaksjonar. Depotlegemiddel der legemiddelet har kort virketid er mest utsett for denne typen biverknader. Fritt frå Lea-Hendry et al. (8)

LEGEMIDDELKLASSE	LEGEMIDDEL	PROBLEM VED AKUTT SJUKDOM	POTENSIELL SKAD
<b>Analgetika</b>	Hydromorfon, morfin, oksykodon, tramadol	Potensielt redusert absorpsjon av depot-formulering, eller autoseponering	Aukanopioid
	Morfin, hydromorfon	Redusert nyreutskiljing grunna nyresvikt	Auka f
			toksisi

<p><b>Antidepressiva</b></p>	<p>Venlafaksin</p>	<p>Potensielt redusert absorpsjon av depot-formulering, eller autoseponering</p>	<p>Seponering Svimmelhet sensorisk forstyrrelse parestesi søvnforstyrrelse (inkludert intens drøym eller a kvalme oppkastning hovudpine og hyp</p>
<p><b>Antihypertensiva</b></p>	<p>Metoprolol depot</p>	<p>Potensielt redusert absorpsjon av depot-formulering, eller autoseponering</p>	<p>Forverring nyttilkomme hjarte</p>
	<p>Renin-angiotensin hemmere (Enalapril, Ramipril, Candesartan, Valsartan)</p>	<p>Redusert homeostase og redusert nyreperfusjon</p>	<p>Akutt hyperk</p>
	<p>Diuretika (Furosemid, Burinex, Spirix)</p>	<p>Forverring av hypovolemi og endra elektrolyttutskiljing</p>	<p>Dehyd elektro</p>
	<p>Moksonidin (Physiotens)</p>	<p>Potensielt redusert absorpsjon av depot-formulering, eller autoseponering</p>	<p>Takyka hypert</p>
	<p>Levodopa (med</p>	<p>Potensielt redusert absorpsjon av</p>	<p>Forverring motor</p>

<b>Parkinsons-legemidler</b>	karbidopa eller beserazid)	depot-formulering, eller autoseponering	Kasusrelatert, malign nevrologi
<b>Stemningsstabiliserende</b>	Litium	Redusert nyreutskiljing og akkumulering grunna nyresvikt	Litium
<b>Antikoagulantia</b>	Warfarin, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran	Potensielt redusert absorpsjon eller autoseponering	Redusert antikoagulerende effekt påfølgende for trombose
	Rivaroksaban, apiksaban, dabigatran	Redusert nyreutskiljing og akkumulering grunna nyresvikt	Auka antikoagulerende effekt påfølgende for blødding
	Warfarin	Redusert matinntak som kan føre til K- vitaminmangel	Auka antikoagulerende effekt påfølgende for blødding
	Warfarin, rivaroksaban, apiksaban	Tillegg av legemiddel som interagerer og reduserer metabolismen, f. eks. erytromycin (warfarin, rivaroksaban og apiksaban), ciprofloksasin og flukonazol (warfarin)	Auka antikoagulerende effekt påfølgende for blødding
	Antiarytmika		

<b>Antiarytmika</b>	Flekanid, sotalol, digoksin Potensielt redusert absorpsjon eller	Potensielt redusert absorpsjon eller autoseponering	Redusert effekt
	Sotalol, digoksin	Redusert nyreutskiljing og akkumulering grunna nyresvikt	Bradykardi, digoksinhyperkalemi
<b>Antiepileptika</b>	Karbamazepin, valproat, fenytoin, levetiracetam, topimarat	Potensielt redusert absorpsjon eller autoseponering	Redusert serumkonsentrasjon, auka risiko for anfall
<b>Antidiabetika</b>	Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2-hemmare)	Forverring av hypovolemi og tap av elektrolyttar grunna hemming av reabsorpsjon av glukose	Diabetesdehydrering og elektrolyttforstyrrelse
	Metformin	Redusert utskiljing og dermed akkumulering og toksisitet	Kvalme, laktasiddefisiens, hypoglykemi
	Insulin, sulfonylurea-derivater	Feil dose relativt til matinntak og hormonell respons	Hypoglykemi, hyperglykemi
	Sulfonylurea-derivater	Redusert utskiljing og dermed akkumulering og toksisitet	

Vi vil i denne artikkelen forsøke å samanfatte råd for legemiddelbruk ved akutt sjukdom med dehydreringsrisiko. Vi foreslår omgrepet *legemiddelreglar ved akutt sjukdom* som ein oversetting av "Sick Day Rules". Råda gjeld spesielt for pasientar med underliggende sjukdom som kronisk nyresvikt, hjertesvikt, diabetes og/eller nyttar legemiddel med auka fare for nyresvikt, når dei har interkurrent sjukdom, som for eksempel uttalt diaré, oppkast eller høg feber. Vi vil i denne artikkelen fokusere på antihypertensiva, NSAIDs og antidiabetika, men har med informasjon om andre legemiddel i vedlagt tabell. Vi nemnar ikkje det meir velkjende fenomenet binyrebarksvikt og steroidkort (2). NHS har lenge hatt retningslinjer for å redusere risikoen for akutt nyresvikt (3). Sjølv om det er konsensus om at dette er gode retningslinjer, er dokumentasjonen for dei svak (4, 5).

"Sick Day Rules" er eit britisk og australsk konsept utvikla for å hjelpe klinikare, og pasientar, til å meir systematisk kunne vurdere kva legemiddel som kan og bør pauserast ved akutt sjukdom. Ved akutt sjukdom i denne artikkelen vert det definert som interkurrent sjukdom, spesielt der væskebalansen er forstyrra. Då bruk av legemidla under sjukdomsepisoden potensielt kan føre til større skade enn nytte. Definisjonen av omgrepet må vere enkel nok til at den vert forstått av risikopasientar, men òg spesifikk nok til at det har effekt. Britiske National Health Services (NHS) brukar denne definisjonen: «Når du er sjuk og uvel med ein eller fleire av følgande;

- Uttalt oppkast eller diaré
- Feber, med svettebyger eller frostanfall (4)

## Nyresvikt

Det er fleire måtar legemiddel kan gje auka fare for akutt nyresvikt, og desse delast gjerne inn i tre hovudkategoriar (3).

- Legemiddel som verkar inn på renal autoregulering
- Legemiddel som verkar inn på blodtrykket eller gjer volumreduksjon
- Legemiddel som kan akkumulere ved nyresvikt

### *Legemiddel som verkar inn på renal autoregulering*

**NSAIDs** og **acetylsalisylsyre** er dei mest relevante preparata her (6). Dei verkar ved å hemme enzymet cyclooxygenase (COX/prostaglandinsyntase). COX gjer arakidonsyre om til prostaglandiner og tromboksan. Prostaglandiner medierer vasodilatasjon (7). Hemming av prostaglandinmediert vasodilatasjon fører til redusert renal autoregulering og mindre blodtilførsel til nyreglomeruli (3). Dette kan føre til nyresvikt, men er òg med på å forverre ein allereie pågåande nyresvikt, spesielt i kombinasjon med andre legemiddel som verkar inn på nyrene (7).

### **Legemiddel som verkar inn på blodtrykket eller gjer volumreduksjon**

Alle legemiddel som verkar inn på blodtrykket eller gjer volumreduksjon vil kunne gje redusert blodtilstrømming til nyrene og dermed auke risikoen for nyresvikt. Av blodtrykksenkande er klassen som verkar inn på **renin-angiotensinsystemet** dei viktigaste (8). Renin er eit enzym som vert skild ut av nyrene ved lågt blodtrykk. Renin spaltar angiotensin til angiotensin I, som vidare kan spaltast av enzymet angiotensinkonverterende enzym (ACE) til angiotensin II. Angiotensin II har ein effekt på ei rekke organer for å auke blodtrykket: Stimulerer nyrene til reopptak av H<sub>2</sub>O og Na<sup>+</sup>, stimulerer binyrebarken til å skilje ut aldosteron, som hemmar utskiljing av Na<sup>+</sup>, stimulerer glatt muskulatur rundt blodkar til å vasokonstringere, og ein meir usikker effekt på å stimulere hypofysen til å skilje ut antidiuretisk hormon (ADH). Hemming av denne homeostasen vil kunne auke risikoen for akutt nyresvikt. (9)

**Betablokkere** verkar hovudsakleg inn på hjartet ved å redusere eller hemme katekolaminane sin effekt. For å motvirke dette aukar kroppen mengda reseptorar. Viss ein bråseponerer betablokkaren vil ein få ein betydeleg auka sympatikusstimulering og potensielt rebound-hypertensjon eller i verste fall iskemi. Denne risikoen er invers proporsjonal med halveringstida til legemiddelet, då lenger halveringstid vil gje eit saktare fall av legemiddelkonsentrasjon. (8)

**Diuretika** vil i tillegg til å kunne gje redusert flow til nyrene kunne gje elektrolyttforstyrringar som igjen

kan forverre nyrefunksjonen, i tillegg til andre viktige funksjonar. Hos ein allereie dehydrert pasient med redusert reservekapasitet vil dette vere potensielt meir skadeleg enn hos elles friske pasientar. (8)

### **Legemiddel som kan akkumulere ved nyresvikt**

Legemiddel som skiljast ut via nyrene har alle eit potensiale for å kunne akkumulere ved nyresvikt. Spesielt legemiddel med smalt terapeutisk vindauge eller som er kjende toksiske høge dosar bør ein vurdere ved akutt sjukdom. Nokre eksempel er digoksin, litium, kontrastvæsker, aminoglykosider, kalsinevrinhemmare, kjemoterapi, sulfonylurea, metformin, morfin mfl. Denne lista er ikkje uttømmende og er noko ein bør ha i tankane når ein skriv ut legemidlar til pasientar som er i ei risikogruppe for å utvikle akutt nyresvikt (4).

### **Diabetes**

Ved akutt sjukdom og stress endrar kroppens fysiologi seg, og skil ut meir adrenalin, kortisol og glukagon, som gjer at pasienten vert forbigåande meir insulinresistent. Pasientar som er fysisk inaktive, har infeksjonar, nyttar glukokortikoidar, immunsupprimerande midlar, enteral- eller parenteral ernæring har auka insulinbehov. Ved nyresvikt og nedsett næringsinntak vil pasientane derimot ha nedsett insulinbehov. Det er derfor viktig å måle blodsukkeret oftare enn vanleg. Endokrinologirettleiaren tilrår måling før og 2 timer etter måltid, samt om morgon og kveld (10). Denne tilrådinga gjeld pasientar innlagt i sjukehus, så ein kan ha ei litt mildare tilnærming når pasienten er heime. Ein tommelfingerregel er at insulinbehovet aukar med ca. 25 % per grad over 37,5 °C – det er òg viktig å minne pasienten på å redusere til normalt bruk når den akutte sjukdommen er over (10).

**Metformin** skiljast ut gjennom nyrene og ved nyresvikt kan metformin akkumulere og verte toksisk. Ved sjukehusinnlegging er det tilråda seponering ved erkjend nyresvikt. Pasientar som er heime må ein gjere ein individuell vurdering for, då ein ofte ved akutt sjukdom vil få stigande blodsukker, men vere i risiko for meir biverknadar av metformin. (8)

**SGLT2-hemmare** sin hemmande effekt på reabsorpsjon av glukose kan gje forverring av hypovolemi og tap av elektrolyttar (8). Ved kontinuering av denne type legemiddel ved akutt sjukdom kan det ende med diabetisk ketoacidose, desse pasientane kan vere euglykemisk, eller bare ha ein lett hyperglykemi (10). Når SGLT2-hemmare har fått utvida indikasjon, for eksempel hjertesvikt, må ein tenke på at desse pasientane òg kan utvikle ketoacidose (11).

**Sulfonylureaderivater** har lang verknadstid og skiljast ut i nyrene. Redusert utskiljing ved nyresvikt kan føre til akkumulering og potensielt alvorleg hypoglykemi. Dersom pasienten er i fare for å utvikle hypoglykemi bør legemiddelet pauserast og pasienten bør måle blodsukkeret oftare (8).

**DPP4-hemmare** og **GLP-1 analogar** er generelt sett på som trygge ved akutt sjukdom, men ved sterke magesmerter må ein vurdere legemiddelindusert pankreatitt (8).

### **Diskusjon**

Legemiddelbehandling er alltid ein overveging av fordeler mot potensielle ulemper for pasienten. Det er òg fleire potensielle fallgruver: pasientar kan utvikle dekompensert hjertesvikt grunna manglande legemiddelinntak, forverring av diabetes grunna feil pausering av antidiabetika, redusert etterleving av viktige legemiddel fordi dei er «nyreskadelege», pasientar kan overtolke råda og pausere sjølv ved milde sjukdomstilfelle, eller ikkje starte opp igjen på legemidla og problem med korrekt innhald i dosettar viss ein skal ta ut og legge tilbake legemidlar ved og etter akutt sjukdom (4, 12). *Legemiddelreglar ved akutt sjukdom* er eit av fleire verktøy for å gjere legemiddelbehandlinga betre.

Dei seinare åra har ein gått frå å snakke om legemiddel-compliance til legemiddeletterleving eller -adherence. Dette er blant anna for å få pasienten meir aktivt med i valet av legemiddelbehandling og med det auke sannsynet for at pasienten faktisk nyttar seg av legemiddelbehandlinga som avtalt med legen. Dersom legen og pasienten gjer eit aktivt samval om kva medisinar ein skal pausere ved akutt sjukdom kan dette føre til auka etterleving sidan pasienten er meir med i avgjeringa om legemiddelbehandlinga. (13)

Samval krev at pasienten har nok helsekompetanse til å kunne vere med i avgjera om legemiddelbehandlinga, og kan vere med på å auke skilnadane mellom ulike pasientgrupper (13). Ved innføring av intensiverte reglar for sjukdomsdagar hos unge pasientar med type 1 diabetes såg ein i løpet av 3 år eit absolutt fall av førekomsten av diabetisk ketoacidose, frå 19,1 episodar til 12,4 episodar per 100 pasientår. Reduksjonen var ikkje universell og ein såg mindre reduksjon av diabetisk ketoacidose hos pasientar med lågare sosioøkonomisk status. Persontilpassa medisin på denne måten kan vere med å auke

forskjellane mellom ulike grupper (14).

Vi håper at denne artikkelen kan vere med å systematisere og gjere det enklare for legar, både nye og erfarne, å gjere eit velovervegd val om bruk av legemiddel ved akutt sjukdom hos sine pasientar. Enten det er å fortsette med viktig behandling i uendra dose, eller om ein skal gjere ein doseendring for å kompensere for endra homeostase hos pasienten. Ved spørsmål om pausering av legemiddel er det bare til å ta kontakt med RELIS.

## Referanser

1. Danise, LS (red), Legemiddelforbruket i Norge 2017–2021 – Data fra Grossistbasert legemiddelstatistikk og Reseptregisteret, Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.
2. Husebye ES, Erichsen MM, et al. Nytt steroidkort ved binyrebarksvikt. Tidsskr Nor Legeforen 2012 132: 2043-4 doi: 10.4045/tidsskr.12.0946
3. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. NICE Guidance, Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/> (Sist oppdatert: 18. desember 2019).
4. The Think Kidneys Programme Board. Position statement: 'Sick day guidance' for patients at risk of Acute Kidney Injury. <https://www.thinkkidneys.nhs.uk/> (Publisert: Januar 2020).
5. Whiting P, Morden A, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Apr; 7(4): e012674
6. Solomon DH. NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action Version 21.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 30. juli 2021).
7. Luciano R, Perazell MA. NSAIDs: Acute kidney injury. Version 31.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 18. januar 2023).
8. Lea-Henry TN, Baird-Gunning J et al. Medication management on sick days. Aust Prescr. 2017 Oct; 40(5): 168-173
9. Fisher ND. Overview of the renin-angiotensin system. Version 10.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 09. september 2021).
10. Nasjonal veileder i endokrinologi. Behandling av blodsukker i sykehus Versjon 2.3 <https://metodebok.no/> (Sist oppdatert: 14. mars 2023).
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Jardiance. <https://www.legemiddelsok.no/> (Lest: 02. mai 2023).
12. Morris RL, Ashcroft D, et al., Preventing Acute Kidney Injury: a qualitative study exploring 'sick day rules' implementation in primary care. BMC Fam Pract. 2016 jul; 17:91
13. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Etterlevelse av legemiddelbruk. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 13. oktober 2021).
14. Dye AM, Alemzadeh R, et al. Intensive sick day rules to prevent recurrent diabetic ketoacidosis- An intervention that exemplifies health disparities. J Natl Med Assoc. 2022 Feb; 114(1): 30-37