

6.2000

TA
BUL Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND

Lääkepolitiikka terveydenhuollossa 5 Kilpirauhasen toimintahäiriöiden lääkehoito 6 Tieteellinen neuvonta 8 Trastutsumabi 10 Levetirasetaami 11 Pioglitasoni 12 Mitä tietoa haittavaikutusilmoituksilla voidaan saada? 13 Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät maksareaktiot 15 Mahahaava- ja närästyslääkkeiden käyttö 1990-luvulla 17 Tähtäkimikkiä vaihdevuosisivaiivoihin 19 Uusi lääkeluettelo 21 Uusia huumausaineiksi luokiteltavia aineita 21 Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa 21 Leena Viertomies

S a m m a n d r a g

Ledare

- Maija Perho 27 Läkemedelspolitiken inom hälsovården
- Jorma Salmi 28 Läkemedelsbehandling av funktionsstörningar i sköldkörteln

Om biverkningar

- Erkki Palva 30 Vilken information kan fås genom biverkningsanmälningarna?
- Marja-Leena Nurminen 32 Leverreaktion vid användning av antiinflammatoriska analgetika

S u m m a r y

Editorial

- Maija Perho 34 Health care and the policy on pharmaceuticals

ADR News

- Erkki Palva 35 What information can be obtained by reports on adverse reactions?
- Marja-Leena Nurminen 37 Hepatic reactions associated with the use of anti-inflammatory analgesics
- 39 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Maija Perho

SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDSMINISTER

Ledare

Läkemedelspolitiken inom hälsovården

Förändringarna i befolkningens åldersstruktur, den snabbt avancerande utvecklingen inom läkemedelsområdet och de ökade kostnaderna kräver att läkemedelspolitiken i Finland, inklusive systemet för läkemedelsersättningar, granskas ur det perspektiv den nya kunskapen ger.

Dagens hälsovård är helt beroende av läkemedelsbehandling som är en av de mest använda behandlingsformerna för sjukdomar och symtom. Läkemedlen står emellertid för bara en del av de totala kostnaderna för hälsovården. Hälsovården är en huvudsakligen offentlig sektor medan läkemedelssektorn nästan helt och hållet är privat näringsverksamhet. Samhällssubventioner utgör ändå en betydande faktor via sjukförsäkringsersättningarna för läkemedel och sjukhusens användning av läkemedel.

Inom läkemedelsbranschen finns många fackliga och näringspolitiska intressegrupper och intressen. På olika håll eftersträvas samma slutresultat, dvs. den bästa läkemedelsbehandlingen av patienten. I fråga om förfaringsätten går emellertid åsikterna isär vad beträffar såväl läkemedelsordination och distribution som finansiering och ersättningssystem.

Trots trycket från olika håll måste man se till att privata intressen inte äventyrar viktiga samhällsliga mål inom läkemedelspolitiken. Sådana mål är t.ex. säkerhet och kvalitet hos nya och för patienterna bästa möjliga läkemedel. Samtidigt som man skall skapa gynnsamma förhållanden för utvecklingen av nya läkemedel, skall tillgängligheten av läkemedel till samma pris tryggas regionalt och nationellt. Det är också viktigt att öka den ickekommersiella läkemedelsinformationen både kvalitativt och kvantitativt.

Läkemedelsersättningarna skall ligga på en rimlig nivå i förhållande till länder som kan likställas med Finland. Då man försöker dämpa de växande kostnaderna borde man utreda den potential som uppkommer då man utnyttjar generiska preparat så att man samtidigt

har råd med nya, dyrare läkemedel.

Då man granskar ersättningssystemet måste man säkerställa att det garanterar alla patienter en jämställd möjlighet att använda de läkemedelsbehandlingar som läkaren ordinerat oberoende av patienternas ekonomiska omständigheter. Pris- och specialersättningssystemen för läkemedel skall vara begripliga och rättvisa för patienten samt opartiska, administrativt enkla och konsekventa för dem som tillverkar servicen. Beslutsfattandet skall vara objektivt och grunda sig på verifierbara kriterier.

Ersättningssystemet skall inte göras invecklat, utan skall bygga på en strävan efter bästa möjliga hälso nytta till rimliga kostnader. Det är värt att överväga olika ersättningsmodeller, t.ex. om det lönar sig att betala ut små ersättningar eller att minska antalet ersättningsklasser till två. Dessutom kan man också fråga sig om en ändring kan åstadkommas i läkarnas läkemedelsordinationspraxis, som man tidigare har ingripit i enbart för att vägleda.

I framtiden kommer kostnaderna att öka ytterligare men trots det borde vi i Finland – som är ett nordiskt välfärdssamhälle – kunna sköta läkemedelsbehandlingen liksom också hälsovården i allmänhet på ett kvalitativt högstående sätt. På social- och hälsovårdsministeriet överväger en arbetsgrupp behovet av att reformera systemet för läkemedelsersättningar. Gruppens arbetstid utgår 31.5.2001. Utöver de många frågor jag har tagit upp här skall arbetsgruppen också utreda hur öppenvård och anstaltsvården fungerar samt hur den internationella utvecklingen på läkemedelsområdet fortskrider.

Samarbete behövs alltid både då ärenden bereds och då de genomförs i praktiken – så också inom läkemedelspolitiken. Genom diskussion och genom att beakta olika synvinklar kommer vi till det bästa möjliga slutresultatet; i detta fall den bästa möjliga läkemedelsbehandlingen för finländska patienter, och vidare till bättre hälsa.

Sammandrag

Jorma Salmi

DOCENT

Inre medicinska kliniken

Tammerfors universitetssjukhus

Läkemedelsbehandling av funktionsstörningar i sköldkörteln

Funktionsstörningar i sköldkörteln är de vanligaste orsakerna till sköldkörtelsjukdomar som kräver läkemedelsbehandling. Förekomsten av hypertyreos eller överaktivitet är ca 1 % och orsak till densamma är i mer än 70 % av fallen Basedows sjukdom. Hypotyreos eller insufficiens förekommer hos hela 2 % av kvinnorna. Hos män är hypotyreos klart sällsyntare. Autoimmunotyroidit är den vanligaste orsaken till hypotyreos.

Läkemedelsbehandling av hypertyreos

Behandlingsalternativen är kirurgiska ingrepp (vanligtvis strumaresektion), behandling med radiojod (RaJ) eller långvarig läkemedelsbehandling med tioamider, antingen för sig eller i kombination med tyroxin. Val av behandling vid hypertyreos sker i enlighet med de principer som är uppräknade i tabell 1. Den i Finland mest använda tioamiden är karbimazol, men med specialtillstånd får man också propyltiouracil. Läkemedelsbehandlingen genomförs antingen enbart med tyreostat eller genom att kombinera denna med tyroxin.

Tioamidens verkningsmekanism

Tioamidernas verkan baserar sig på deras förmåga att hindra att jodidet binds vid tyrosin och vidare att jodtyrosinerna förenas till jodtyroniner varvid tyroxinsyntesen förhindras. Dessutom har tyreostaterna en uppenbar immunosuppressiv effekt då halterna av de antikroppar som stimulerar tyreotropinreceptorerna minskar under tyreostatbehandling.

Tanken att kombinera tyreostat och tyroxin grundar sig på det faktum att man på detta sätt kan använda större tioamiddoser och åstadkomma en starkare immunosuppressiv verkan, emedan tyreotropinhalten (TSH) skulle vara mindre

på grund av tyroxinet. En höjd TSH kan leda till en stegring av tyreoidantigenen och sålunda försvaga tioamidens immunosuppressiva verkan. Under en kombinerad behandling förblir också sköldkörteln mindre då man använder stora tioamiddoser. Den lägre relapsbenägenheten i anslutning till kombinationsbehandling som baserar sig på denna tanke har emellertid inte kunnat bekräftas i nya randomiserade undersökningar där man sinsemellan jämför behand-

ling med enbart tioamid och kombinationsbehandling. Under en i medeltal 27 månader lång uppföljning förekom hypertyreosrelaps i 60 procent av båda behandlingarna. Av denna anledning har man övervägt det berättigade i kombinationsbehandling i synnerhet då stora tioamiddoser används med tanke på de eventuella agranulocytoskomplikationerna i anslutning till tioamiderna.

Läkemedelsbehandling i praktiken

I praktiken är den vanligaste initialdosen av karbimazol 30–40 mg/dgn delad på fyra dygnsdoser. Efter det att normal sköldkörtelfunktion har uppnåtts, ca 3–5 veckor efter insatt läkemedelsbehandling, övergår man till underhållsdosen – vanligtvis 15–20 mg/dgn. Härvid väljs i allmänhet också den ”slutgiltiga” behandlingen: kirurgi, behandling med radiojod eller långvarig läkemedelsbehandling?

Då man väljer långvarig läkemedelsbehandling (Tabell 2) kan man till tyreostaten foga tyroxin, 50–100 mikrog/dgn. Behandlingen följs upp genom analys av det fria tyroxinet (S-T₄-F) där man håller det inom normala gränser. S-TSH-värdet kan länge hållas lågt vid Basedows sjukdom, varför det inte kan utnyttjas vid uppföljning av behandlingen. Behandlingen räcker i allmänhet 1-1,5

Tabell 1. Val av behandling vid hypertyreos

- | |
|--|
| <p>A. Orsak till hypertyreos</p> <ul style="list-style-type: none">◆ knölstruma indicerar kirurgi◆ diffus struma indicerar behandling med läkemedel/radiojod <p>B. Lokala faktorer</p> <ul style="list-style-type: none">◆ en stor sköldkörteln indicerar kirurgi◆ en tidigare operation indicerar behandling med läkemedel/radiojod◆ komplikationer i luftstrupen indicerar kirurgiska ingrepp◆ en liten diffus struma indicerar behandling med läkemedel/radiojod <p>C. Övriga faktorer</p> <ul style="list-style-type: none">◆ symptom i ögonen indicerar läkemedelsbehandling◆ graviditet och amning indicerar läkemedelsbehandling◆ allvarliga allmänna sjukdomar indicerar behandling med läkemedel/radiojod◆ kort beräknad livstid indicerar behandling med läkemedel/radiojod |
|--|

Tabell 2. Val av läkemedelsbehandling vid hypertyreos

A. Långvarig läkemedelsbehandling

- ◆ en ung patients första hypertyreos-period
- ◆ hypertyreos under graviditet och amning
- ◆ behandling av hypertyreos i samband med ögonsymtom
- ◆ övriga behandlingsformer kontraindikerade

B. Kortvarig läkemedelsbehandling

- ◆ före kirurgi
- ◆ i samband med behandling med radiojod.
- ◆ läkemedelsbehandling i samband med behandling med radiojod

är, varefter den avbryts. Vid eventuellt recidiv övervägs situationen på nytt med beaktande av också andra behandlingsmetoder.

Tyreostater används allmänt också före behandling med radiojod, i syfte att förhindra att hypertyreosen försämras som följd av eventuell strålningstyreoidit efter behandlingen. Detta är särskilt viktigt då det gäller patienter med hjärtsjukdomar. Thyreostatbehandling som ges före RaJ-behandling är emellertid inte nödvändig hos i övrigt friska personer vid behandling av en lindrig hypertyreos. Olika tyreostater har varierande verkningar på resultaten av behandling med radiojod. Vid en jämförelse av förbättring av hypertyreos efter RaJ-behandling konstaterades att den grupp patienter som hade behandlats med metimazol och den grupp som inte fått inledande behandling uppvisade samma procent, 65 %. Däremot nåddes eutyreos hos bara 25 % av patienterna i propyltiouracilgruppen. Det karbimazol som används hos oss metabolerar först till metimazol, vilket är läkemedlets verkande ämne.

Före RaJ-behandling sätts tyreostat ut efter det att normal sköldkörtelfunktion uppnåtts ca 4 dygn innan radiojod ges. Behandlingen kan åter upptas efter ca 4 dygn. Målet är att avsluta läkemedelsbehandlingen inom 2–3 veckor i småningom minskande doser.

Läkemedelsbehandling under graviditet och amning

Behandlingsalternativen är antingen läkemedel eller kirurgi. Thyreostater kan användas under graviditet. Propyltiouracil är att rekommendera eftersom den i lägsta grad passerar ge-

nom placentan till fostret. För att undvika hypotyreos hos fostret skall man använda så liten tyreostatdos som möjligt. Dosen fastställs i praktiken så att moderns S-T₄-F-nivå bibehålls på övre gränsen för det normala, dvs. målet med behandlingen är "hög" eutyreos. Dessutom skall man beakta att tyreostaterna också avsöndras i modersmjölk. Om karbimazoldosen överskrider 15 mg i dygnet, är amning inte att rekommendera. Med propyltiouracil är denna kritiska dygnsdos 200 mg.

Tyreostaternas biverkningar

Den allvarligaste biverkningen vid tyreostatbehandling är agranulocytos, som förekommer hos färre än 1 % av patienterna. Leukopeni förekommer oftare, även om tyreotoxikos redan i sig har ett samband med leukopeni. Egentlig granulocytopeni förekommer hos ca 5 %. Allergiska hudreaktioner, magbesvär, muskelsymtom, förhöjda levervärden och övriga sällsynta symtom kan förekomma hos 5–10 % av patienterna. Vid lindriga biverkningar räcker det i allmänhet att byta tyreostat. Agranulocytos kräver naturligtvis sjukhusvård.

Läkemedelsbehandling av hypotyreos

Den primära hypotyreosbehandlingen är klar. Beslut om behandling är enkelt att fatta då de kliniska symptomen kombineras med tydliga biokemiska fynd: lågt S-T₄-F-värde och förhöjt S-TSH-värde. Behandlingen inleds ofta försenat i samband med s.k. subklinisk hypotyreos. Härvid är patienten "symtomfri" medan S-TSH-värdet samtidigt är förhöjt och S-T₄-F fortfarande inom normala gränser.

När sådana patienter undersöks närmare kan man emellertid ofta konstatera symtom på insufficiens: sänkt vitalitet, obestämbar trötthet m.fl. symtom, som patienten i allmänhet har antagit att hänger ihop med åldrande eller någon annan omständighet. I dylika fall lönar det sig att pröva på behandling med tyroxin, varvid patienterna ofta konstaterar att deras kondition blir bättre. Som anvisning för att inleda behandling för en "symtomfri" patient

kan man ange att läkemedel kan sättas in då S-TSH-värdet ligger stadigt över 10 mU/l.

Tyroxinbehandling

Hörnstenen för behandlingen av hypotyreos är numera levotyroxin. I vävnaderna metaboliseras den till aktivt L-trijodtyronin. Man måste komma ihåg att en frisk, normal sköldkörtel utöver tyroxin även avsöndrar L-trijodtyronin. Substitutionsbehandling hos en insufficienspatient sker emellertid nuförtiden enbart med levotyroxin.

Initialdosen är i normala fall 50 mikrog/dgn och dosen höjs småningom till uppehållsdosen som oftast är 150–200 mikrog/dgn. Dosen är rätt om patientens symtom har försvunnit och S-TSH har återgått till normala värden och S-T₄-F är normal. När uppehållsdosen har uppnåtts räcker det med att 1–2 gånger om året utföra S-T₄-F-analys som kontroll.

En majoritet av patienterna mår bra under behandlingen och behandlingen fortgår utan komplikationer. En del av patienterna klagar emellertid fortfarande över trötthet också under läkemedelsbehandlingen. Orsak till detta kan vara en annan autoimmunsjukdom i anslutning till autoimmunhypotyreos: t.ex. Addisons sjukdom, keliaki el.dyl. En orsak till att patienten mår dåligt kan även vara en L-trijodtyronininsufficiens som fortfarande kvarstår hos patienten under levotyroxinbehandlingen. I de preparat av sköldkörtel-extrakt som användes tidigare ingick trijodtyronin, varför en del av patienterna meddelade att de mädde bättre under läkemedelsbehandlingen. På grund av att läkemedlets ojämnhet i kvaliteten har det dock återkallats från marknaden. I problemsituationer är det skäl att komma ihåg att trijodtyronininsufficiens är en möjlighet. Man har föreslagit att ett sådant läkemedelspreparat skall utvecklas som innehåller 100 mikrog levotyroxin och 10 mikrog trijodtyronin. Tillsvidare kan man i problemfall försöka ersätta 50 µg av helhetsdosen tyroxin med 12,5 µg trijodtyronin. Trijodtyronin fås med Läkemedelsverkets specialtillstånd.

Erkki Palva

PROFESSOR, FORSKNINGSDIREKTÖR

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Om biverkningar

Vilken information kan fås genom biverkningsanmälningarna?

Syftet med säkerhetsövervakningen av läkemedel är att genom att följa upp risker i anslutning till läkemedelsbehandling och ingripa med nödvändiga åtgärder hålla läkemedelssäkerheten på en acceptabel nivå. Genom att samla biverkningsanmälningar strävar man efter att identifiera nya risker. Bedömningen av mängden risker i relation till nytan med läkemedlen leder till motiverade åtgärder som främjar läkemedelssäkerheten. Hörnstenen för hela verksamheten består sedan 1960-talet av biverkningsregistret som bygger på insamling av enskilda biverkningsiakttagelser.

Kan man då använda biverkningsregistret för något annat än att leta efter sällsynta signaler?

Skulle man genom en mer täckande anmälningspraxis få epidemiologisk, kvantitativ information om läkemedelsbiverkningar?

Hela begreppet läkemedelsbiverkningar är problematiskt i vetenskapsfilosofisk bemärkelse, men lika mycket i praktiken. Människan råkar ut för olikartade förändringar i hälsotillståndet hela tiden. Bara mycket få av de symtom som vi till vardags kallar läkemedelsbiverkningar är sådana att de kan förekomma endast i samband med användning av läkemedel. Härvid begränsar man sig närmast till säkerställda immunologiska skadeverkningar där man specifikt kan påvisa antikroppar mot en viss molekylstruktur. Vanligtvis baserar sig vår slutsats att ett läkemedel har lett till

en förändring i hälsotillståndet (en biverkning) endast på en intuitiv slutledning om att då händelserna infaller efter varandra innebär det ett kausalförhållande (*post hoc, ergo propter hoc*). Noggrant tänkt har vi oftast inget "riktigt" bevis för kausaliteten.

Det kausalförhållande som vi föreställer oss är inte en dikotom ja-nej-fråga enligt den aristoteleiska logiken utan det innehåller alla alternativ, från att det gäller ett rent tidsmässigt sammanträffande, via olika skeden av samverkan, till att läkemedlet "orsakade" händelsen (t.ex. erosion orsakad av en tablett som har fastnat i matstrupen; i så fall kan man visserligen tänka sig att tjockheten på matstrupens slemhinna, motilitetsskillnaderna mm. påverkar). Detta fenomen kan bättre granskas ur perspektivet för en diffus logik: då faller alla förändringar i hälsotillståndet mer eller mindre i biverkningsgrupp, endel nära gränsen 0-procent (i synnerhet om ifrågasvarande människa inte har intagit läkemedel, vilket vi i allmänhet inte kan veta säkert) och andra nära gränsen 100-procent. I enskilda fall kommer vi inte långt fast vi tänker på detta sätt, utan kausalsambandet måste granskas som en mer allmän manifestation av statistisk probabilitet.

Av det ovan beskrivna begreppsproblemet följer några intressanta synpunkter på insamling av biverkningsanmälningar:

♦ *den faktiska mängden biverkningar och deras förekomst kan man inte ens i teorin känna till och därför är underrapportering egentligen ett meningslöst begrepp. De undersökningar där man med hjälp av serier av fall eller systematisk granskning av patientdokument försöker reda ut t.ex. läkemedelsbiverkningar som orsak till intagning på sjukhus – oberoende av om de utförs retro – eller prospektivt – ger som svar enbart en åsikt som baserar sig på forskarnas allmänna medicinska kunskap om olika läkemedels andel som orsak till intagning, inte således i vetenskaplig betydelse något bättre motiverat än en upplyst bedömning. Resultatet beskriver sålunda även i bästa fall bara forskarnas mängd kunskap, inte den verkliga förekomsten av biverkningar.*

♦ *ju mer sällsynt ett fenomen är bland befolkningen, desto bättre fungerar spontan anmälan som verktyg för att reda ut om något läkemedel ökar risken i betydande grad. Till exempel: i Finland förekommer årligen totalt 10–12 fall av aplastisk anemi, oberoende av orsak. Om det något år anmäls en misstanke om t.ex. tre eller fyra fall av aplastisk anemi bland personer som använder läkemedel A, och dessa utgör t.ex. 1 % av befolkningen (50 000), kan man redan utgående från så få fakta med rätt stor sannolikhet sluta sig till att detta läkemedel ökar risken för aplastisk anemi.*

♦ om däremot det fenomen som studeras är allmän blir hela kunskapen från biverkningsanmälningarna svårtolkad: t.ex. förekommer i Finland årligen 200 000 blödningar i magtarmkanalen, oberoende av orsak. Ett visst år anmäls misstankar om att läkemedel A orsakat 8 fall av blödningar och läkemedel B 1 fall. Dessa läkemedel användes ifrågavarande år av 100 000 personer i Finland. Kan man säga att A eller B ökar blödningensrisken eller att A är farligare än B? Säkert inte, för helt slumpmässigt kan det i en så stor användarpopulation totalt finnas tusentals fall. Om vi sedan tänker att saken rättar till sig om alla fall rapporteras, får vi i stället för de fall

som är "orsakade av läkemedel" dessutom alla de fall där sambandet bara berodde på slumpen.

Man bör minnas att samma begreppsproblematik i princip ingår både i prospektiva kontrollerade kliniska studier och icke experimentella epidemiologiska studier: I dessa undviker man emellertid problematiken genom att man samlar fakta om alla biverkningar (adverse events) och jämför dessa med behandlade och kontrollerade fall. Om studien har gjorts prospektivt kan man sedan tala om kausalitet, men om det är fråga om en icke experimentell epidemiologisk studie förblir saken mycket osäkrare.

Trots de ovan beskrivna problemen kan man säga att ett biverkningsregister som baserar sig på spontan anmälan är viktigt och i praktiken ofta det enda användbara sättet att leta efter sällsynta allvarliga biverkningar. Det är emellertid mycket viktigt att komma ihåg begränsningarna och samtidigt förstå att vi genom att utvidga tillämpningsområdet för denna kunskapsinsamlingsmetod till allmänna hälsorisker och genom att avlägsna "underrapportering" som resultat får en mångfördubblad mängd fakta som inte leder till några slutsatser och som är lätt att tolka fel. Kvantitativa fakta om hälsorisker måste i allmänhet skaffas med hjälp av epidemiologiska studier.

Biverkningsregister

Läkemedelsverkets biverkningsregister inledde sin verksamhet inom medicinalstyrelsen år 1966. Till registret inkommer årligen 600–700 anmälningar från läkare och tandläkare över misstänka eller konstaterade biverkning hos läkemedel.

Läkare och tandläkare uppmanas att anmäla misstänkta eller konstaterade biverkningar vid användningen av läkemedel till Läkemedelsverket. Anmälning bör alltid göras i följande fall:

- om man misstänker eller har konstaterat att användningen av ett läkemedel lett till en dödlig eller livsfarlig reaktion eller skadlig interaktion
- om biverkningen leder till sjukhusvistelse eller till att sjukhusvistelse förlängs
- om biverkningen till kvalitet eller styrka är oväntad och/eller tidigare okänd
- om biverkningens frekvens, oberoende av svårighetsgrad, verkar öka enligt läkarens eller tandläkarens åsikt
- om biverkningen förosakas eller misstänks ha förosakats av ett nytt läkemedel som funnits i handeln kortare tid än två år.

Det enklaste sättet att anmäla biverkningar är att använda de blanketter som har tryckts för ändamålet och som kostnadsfritt kan rekvideras från Edita Ab, PB 800, 00043 Edita, tfn (09) 566 01. För mera detaljerade uppgifter kan en kopia av sjukberättelsen bifogas anmälan.

Anmälningarna om biverkningar sänds till Läkemedelsverket, Biverkningsregistret, PB 55, 00301 Helsingfors, tfn (09) 4733 4290.

Sammandrag

Marja-Leena Nurminen

ÖVERLÄKÄRE

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Om biverkningar

Leverreaktion vid användning av antiinflammatoriska analgetika

Leveriskador på grund av antiinflammatoriska analgetika är mycket sällsynta; förekomsten av leverskador med symtom har uppskattats till 0,001–0,05 %. En symptomfri lindrig stegring av leverns enzymvärden är vanligare. Den kan förekomma hos t.o.m. 5–15 % av patienterna. Frekvens och arten av leverskador varierar enligt läkemedel. Skadorna klassificeras som hepatocellulära, kolestatiska eller en blandform av dessa. Hepatocellulär skada åtföljs ofta av levercellsnekros. Stegningen av leverenzymerna (ASAT, ALAT) är betydande medan serumets alkaliska fosfatas (AFOS) och bilirubinet stiger mindre. Vid kolestatisk skada minskar gallsekretionen, varvid serumets AFOS och bilirubinet stiger. Leverenzymernas stegring kan vara ganska liten. Prognosen vid kolestatisk skada är bättre än vid hepatocellulär; situationen återställs ofta efter det att läkemedlet satts ut. En hepatitidiagnos förutsätter histologisk lesion konstaterad genom leverbiopsi.

Mekanismerna av leverskador orsakade av antiinflammatoriska analgetika är dåligt kända. Reaktionserna kan vara idiosynkratiska, beroende av användare, och utan klar korrelation till dosen. Skadan kan orsakas av reaktiv/toxisk metabolit på grund av läkemedlet. Ibland förknippas leverskadan med symtom som tyder på en överkänslighetsreaktion (t.ex. feber, eosinofili, eksem, ledsmärtor).

Till Läkemedelsverkets biverkningsregister har under åren 1973–11/2000 inkommit sammanlagt ca 15 200 anmälningar om misstänkt

biverkning i anslutning till användning av läkemedel. Av dessa anmälningar gällde ca tusen (6,6 %) olika leverreaktioner. Sammanlagt 59 fall har rapporterats där skada på levern har iakttagits i samband med antiinflammatoriska analgetika (Tabell). I merparten av fallen var det fråga om en förändring som endast framkom vid leverfunktionstest.

Nimesulid

Av de biverkningsanmälningar som gällde levern har 17 anmälts i samband med användning av nimesulid: i åtta fall av dessa var det fråga om hepatit och i nio om en stegring av leverenzymerna. Största delen av patienterna (14) var kvinnor. Medelåldern var 61 år (variationsintervallet 23–88 år), nio patienter var över 60 år. Leverreaktionssymtomen eller fynden yppade sig oftast 1–6 veckor efter det att läkemedlet hade satts in. Vid uppföljningen normaliserades laborativvärdena hos 11 patienter efter avslutad nimesulidbehandling. Sex av patienterna hade ännu inte återhämtat sig 2–8 veckor efter det att behandling hade avslutats, varvid biverkningsanmälan lämnades in. Fem patienter intog samtidigt andra läkemedel som har beskrivits som orsakare av leverreaktioner. Enligt publicerade fallstudier kan nimesulid orsaka både hepatocellulär nekros och ren kolestat. Också enskilda fall av fatala leverskador har beskrivits.

Nimesulid är ett relativt nytt läkemedel som i januari 1998 introducerades på marknaden i Finland. Det har emellertid använts rikligt: fram

Leverreaktioner orsakade av antiinflammatoriska analgetika i Läkemedelsverkets biverkningsregister åren 1973–11/2000

Läkemedel	Antal
Hepatit	
<i>nimesulid</i>	8
<i>diklofenak</i>	3
<i>naproxen</i>	2
<i>acetylsalicylsyra</i>	1
<i>ibuprofen</i>	1
<i>piroxikam</i>	1
Annan leverskada (inga hepatitisynd)	
<i>diflunisal</i>	1
<i>indometacin</i>	1
Stegring av leverenzymerna	
<i>nimesulid</i>	9
<i>diklofenak</i>	8
<i>ibuprofen</i>	5
<i>tolfenamsyra</i>	5
<i>indometacin</i>	4
<i>ketoprofen</i>	2
<i>acetylsalicylsyra</i>	1
<i>fenylbutazon</i>	1
<i>mefenamsyra</i>	1
<i>meloxicam</i>	1
<i>naproxen</i>	1
<i>oxifenbutazon</i>	1
<i>piroxikam</i>	1
<i>sulindak</i>	1
<i>tiaprofensyra</i>	1

till september 2000 över 14 miljoner dygnsdoser (0,2 g). En orsak till den rikliga användningen av nimesulid är säkert den att läkemedlet har framställts som en COX-2-blockerare som är mer selektiv än de gamla antiinflammatoriska analgetika och orsakar färre lesioner i magtarmkanalen.

På grund av leverreaktionerna uppdaterades nimesulidets produktinformation i början av år 2000. Leverinsufficiens inkluderades som kontraindikation och till varningar har lagts en text som går ut på att patienter som uppvisar onormala värden i leverfunktionsprov och/eller som under nimesulidbehandlingen har symtom som tyder på leverskada (anorexi, illamående, uppkastningar, gulhet), skall uppföljas noggrant. Behandlingen med nimesulid avbrytas och dessa patienter skall inte på nytt utsättas för nimesulid. Till produktresuméns biverkningsdel tillades i listan över sällsynta reaktioner en förhöjning av leverns enzymnivå och i listan över mycket sällsynta skador kolestas och snabbt avancerande hepatit.

Diklofenak

Bland de anmälningar till Läkemedelsverkets biverkningsregister om antiinflammatoriska analgetika utgör leverreaktioner i anslutning till användningen av diklofenak den näst största gruppen (11 st.). Patienternas genomsnittsålder är 53 år (variationsintervallet 31–80 år) och nio är kvinnor. Enligt anmälan återställdes levervärdena hos sju patienter efter det att läkemedlet satts ut, hos en var leverskadan fatal. Diklofenak har varit i klinisk användning sedan år 1977. Anmälningarna om biverkning fördelar sig rätt jämnt på åren 1978–2000. En leverreaktion i anslutning till diklofenakanvändning

kan yppa sig först efter flera behandlingsmånader. Leverskadan är vanligtvis hepatocellulär eller en blandform. I under 10 procent av fallen förekommer drag av kolestatisk skada. Dispositionen för leverskada orsakad av diklofenak verkar öka med åldern.

Övriga antiinflammatoriska analgetika

Enligt litteraturen har leverreaktioner förknippats med användningen av sulindak. Läkemedlet finns inte längre på marknaden i Finland. Leverreaktioner i anslutning till övriga i dag använda antiinflammatoriska analgetika är ytterst sällsynta. Detta verkar stämma också utgående från de anmälningar som kommit in till Läkemedelsverkets biverkningsregister (Tabell).

Till slut

Risken för leverskada i anslutning till antiinflammatoriska analgetika är mycket liten jämfört med de reningar av slemhinnan, ulcussjukdomar och blödningar i matsmältningsskanalen som dessa läkemedel orsakar. Med åldern kan emellertid risken för den leverreaktion som förorsakas av antiinflammatoriska analgetika växa. Risken för leverskada är också större för patienter som samtidigt intar något annat levertoxiskt läkemedel. Till exempel reumatikerna använder rikligt med läkemedel som kan leda till leverskada. Dyliska är bl.a. guldsalter, sulfasalazin, penicillamin, metotrexat och ciklosporin. Vad gäller en leversjukdom i bakgrunden eller rikligt alkoholbruk finns inga forskningsresultat, men läkaren skall vara försiktig vid behandlingen av dessa patienter.