

# Läkemedelsbiverkningar

Björn Beermann och Ingemar Persson, Läkemedelsverket, Uppsala

---

---

## Inledning

---

---

Alla läkemedel har effekter utöver de avsedda. Vissa kan vara positiva, men oftast är de negativa. Läkare måste inför läkemedelsbehandling, liksom inför annan behandling, noggrant väga risken med sjukdomstillståndet mot nyttan och risken med behandling. Ett problem är ofta att riskerna med behandlingen är mindre väl kända än de positiva effekterna.

Med läkemedelsbiverkning ("Adverse Drug Reaction, ADR") menas, enligt en av WHO antagen definition, varje negativ och oönskad effekt av ett läkemedel som uppkommer vid användning av normala doser. ("A response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for modification of physiologic function"). Detta innebär att även beroendutveckling och missbruk är läkemedelsbiverkningar. Dessa berörs dock inte i detta kapitel. I begreppet oönskade händelser ("Adverse Events, ADE") ingår också överdosering och medicineringsfel.

De kliniska prövningsprogrammen före godkännande påvisar de flesta positiva effekterna, liksom de vanligaste biverkningarna, speciellt de som uppträder tidigt. Man har dock sällan mer än 500–5 000 patienter i prövningsprogrammen, vilket gör att det är svårt att upptäcka biverkningar som förekommer hos färre än 0,1–1% av de behandlade.

Majoriteten av patienterna ingår i studier som varar i 4–8 veckor, varför långtidseffekterna ofta är ofullständigt kända. Dessutom är barn och gamla, speciellt multisjuka personer, ofta underrepresenterade i prövningar. Både nya potentiella risker och nya potentiella positiva effekter måste därför följas kontinuerligt under hela läkemedlets livscykel. Detta kräver effektiva riskhanteringsprogram. I dessa ingår strategier både för att upptäcka okända biverkningar och för att minska risken för att oönskade händelser inträffar.

## Biverkningars förekomst och betydelse

Biverkningar har stor betydelse både som hälsoproblem och ur sjukvårdsekonomisk synvinkel, eftersom de är en av de vanligaste orsakerna till att vuxna tas in på sjukhus. Det finns studier som talar för att på 2000-talet beror över 10% av inläggningarna på sjukhuskliniker på biverkningar som till en stor del kan förebyggas. (1).

Merparten av biverkningar (> 90%) som leder till sjukhusvård eller inträffar på sjukhus är dosberoende och förutsägbara (typ A-biverkningar). Biverkningarna är därför till stor del möjliga att undvika genom att öka noggrannheten i val och kombinationer av läkemedel samt i dosering och uppföljning/kontroll av patienterna.

De vanligaste biverkningarna är lindriga, men kan ändå påverka patienternas livskvalitet negativt. För den enskilda indivi-

**Tabell 1.** Förekomst av vissa typer av läkemedelsbiverkningar hos vuxna i Sverige – jämfört med den årliga risken att dö av sjukdomar och skador

Frekvensområde	Biverkning	Läkemedel	Dödsorsaker
1/1–1/9	Trötthet	De flesta läkemedel, inklusive placebo	
1/10–1/99	Exantem Gastrointestinala besvär	Antibiotika NSAID	Hjärt-kärl-sjukdomar
1/100–1/999	Magblödning Hjärnblödning	NSAID Antikoagulantia, fibrinolytika	Cancer
1/1 000–1/9 999	Agranulocytos Blodpropp	Sulfasalazin P-pillar	Trafikolyckor
1/10 000–1/99 999	Kolestas Mjölksyraacidosis	Kloxacilliner Metformin	Bröstcancer, HRT <sup>a</sup> , mord
1/100 000–1/999 999	Blod-, lever- och njurskador Mukokutant syndrom	Sulfonamider, NSAID Antiepileptika	Flygolyckor

a. HRT = hormonal replacement treatment

den är risken för att dö av biverkningar mycket liten men på befolkningsnivå är det ett problem. En sammanställning visade att ca 3% av alla dödsfall i Sverige 2001, dvs ca 3 000, kan tillskrivas dödliga läkemedelsbiverkningar (2). De vanligaste händelserna var gastrointestinal blödning, hjärnblödning, andra blödningar och njursvikt.

De läkemedel som finns på den svenska marknaden har, trots riskerna som helhet, en betryggande säkerhet, om de används på rätt sätt. Det kan vara lugnande att ge patienterna jämförelser till andra risksituationer som de känner igen, t ex att det är ungefär samma risk att dö i en trafikolycka om man åker bil som att drabbas av en icke-fatal venös trombos som en läkemedelsbiverkning, se Tabell 1.

### Orsaker och mekanismer

Man kan dela in biverkningar efter mekanismer eller organsystem.

Kunskap om mekanismerna är av stor betydelse för att kunna undvika biverkningar. Mekanismerna bakom många biverkningar är dock ofullständigt kända. Därför har man föreslagit ett enkelt men grovt system som fungerar någorlunda i det kliniska tänkandet enligt följande:

- Typ A är biverkningar som beror på preparatens farmakologiska, fysikaliska eller kemiska effekter, där dosen och den biotillgängliga mängden av substansen har betydelse.

- Typ B är ofta av idiosynkratisk eller immunologisk natur, som inte behöver vara relaterad till dosen.

Frekvens, typ och svårighetsgrad varierar mellan olika klasser av läkemedel, men även mellan kemiskt nästan identiska substanser. Det finns även stora individuella skillnader mellan människor i sättet att reagera på läkemedel, t ex beroende på genetiska faktorer.

### Typ A-biverkningar

Vanligen orsakas biverkningarna av läkemedlens farmakologiska effekter eller fysikaliska/kemiska egenskaper. Detta beror bl a på att de receptorer man vill påverka även finns utanför målområdet. Ett typexempel är neuroleptika som utövar sin anti-psykotiska effekt genom att blockera dopaminreceptorer i hjärnan, vilket också påverkar neuron av betydelse för motoriken med parkinsonliknande biverkningar som följd. I andra fall har läkemedlen bristande receptorselektivitet. De äldre neuroleptika hämmar även kolinerga receptorer och ger därför upphov till biverkningar som akomodationsrubbning, obstipation och urinretention.

Vissa typer av läkemedel, t ex cytostatika och läkemedel mot hiv, utövar sina effekter på basala cellfunktioner vilket leder till ett brett spektrum av biverkningar. För de sk biologiska läkemedlen finns en påverkan på olika delar av immunsystemet som kan innebära en ökad benägenhet för vissa in-

fektioner eller tumörsjukdomar. I många fall utgörs biverkningen av en överdriven effekt som beror på individuella olikheter i förmågan att metabolisera läkemedlet. Läkemedel som metaboliseras har ofta en 2–20-faldig variation i eliminationshastigheten. Detta beror till stor del på genetiska variationer (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1139) och medför att långsamma metaboliserare har högre risk för typ A-biverkningar.

I många fall uppkommer typ A-biverkningar pga att man inte har beaktat att njurfunktionen försämras med åldern. Även interaktioner mellan läkemedel ger upphov till typ A-biverkningar, se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1139.

### Typ B-biverkningar

Typ B-reaktioner avviker helt från vad som kan förväntas utifrån läkemedlets farmakologiska effekter. De är ovanliga, inte förutsägbara och uppfattas ofta som ”icke dosberoende”. I vissa fall påverkas dock risken för biverkningar, som inte uppfattas som koncentrationsberoende, av patientens läkemedelsmetabola fenotyp. Så har t ex långsamma acetylerare större risk för polyneurit av isoniazid, medan snabba acetylerare har större risk för leverreaktioner.

Typ B-reaktioner är inte sällan allvarliga. Vissa typ B-reaktioner har befunnits associerade med en specifik genotyp, se nedan.

Typ B-reaktioner kan indelas i immunologiska, pseudoallergiska, metabolitutlösta och okända.

#### Immunologiska

Immunologiska reaktioner uppkommer genom antigen-antikroppsreaktioner och har klassiskt delats in i 4 typer enligt nedan (se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 808).

#### Typ I

Anafylaktiska reaktioner uppkommer genom att antikroppar av typ IgE eller IgG, riktade mot läkemedlet, binder till ytan av basofila granulocyter eller mastceller. Vid exponering för läkemedlet frisätts vasoaktiva mediatorer, t ex histamin, prostaglandiner, och leukotriener. Dessa substanser vidgar kapillärer (urtikaria) och ger konstriktion av

glatt muskulatur (bronkkonstriktion). Typexempel är anafylaktiska reaktioner av penicillin och dextran med urtikaria, bronkkonstriktion och i svåra fall anafylaktisk chock.

#### Typ II

Cytotoxiska reaktioner uppkommer genom en komplementfixerande reaktion mellan antigen och antikropp på en cellyta, vilket leder till cytolys. Läkemedlet kan antingen primärt binda till cellytan och därigenom bilda ett fullständigt antigen mot vilket antikroppar bildas eller bilda antigen-antikroppsimmunkomplex i plasma, som sedan binder till en cellyta, vilken lyseras som en ”innocent bystander” genom komplementfixeringen. Hemolytisk anemi, neutropeni och trombocytopeni uppstår beroende på vilken typ av celler som är involverade.

#### Typ III

Immunkomplexreaktioner uppkommer när antikroppar reagerar med vävnadsantigen eller när lösliga antigen-antikroppscomplex binder till en cellyta. Hud- och njurreaktioner kan utlösas via denna mekanism, liksom serumsjuka. SLE-liknande reaktioner anses också bero på denna typ av reaktion.

#### Typ IV

Cellbundna reaktioner uppkommer när sensibiliserade lymfocyter reagerar direkt med ett antigen. De flesta kontaktallergier utlöses genom denna mekanism.

#### Pseudoallergiska

Pseudoallergiska reaktioner liknar allergiska typ I-reaktioner, men antikroppar kan inte påvisas. De beror på en ökad halt av allergiska mediatorer via andra mekanismer än antigen-antikroppsreaktioner. Typexempel är reaktioner på röntgenkontrastmedel och angioödem av ACE-hämmare samt ASA-utlöst anafylaxi, se även kapitlet Anafylaxi s 17.

#### Metabolitutlösta

Biverkningar kan uppkomma genom att toxiska metaboliter ansamlas. Detta kan för en del läkemedel ske hos alla patienter, under vissa förutsättningar, t ex av paracetamol vid överdos eller glutationsbrist. För andra

läkemedel sker det endast hos speciella individer, t ex leverskador av fenytoin och karbamazepin hos patienter med medfödd brist av enzymet aryltransferas.

### Farmakogenetik och risk för biverkningar

För närvarande pågår en snabb kunskapsutveckling där genetiska test kan definiera variation i kroppens nedbrytning/eliminering av läkemedel – en variation som kan vara viktig för dosrelaterade biverkningar (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1139). Samtidigt pågår en parallell utveckling där genetiska test kan identifiera riskstatus för typ B-biverkningar (av immunologisk natur). Ett exempel är HLA-B\*5701 och abakavirutlöst överkänslighetsreaktion. Abakavir är en hämmare av omvänt transkriptas och är godkänd för hiv-behandling. Patienterna kan drabbas av en allvarlig överkänslighetsreaktion (feber, hudutslag och symtom från mag-tarmkanalen). Risken för denna biverkning är kopplad till en specifik HLA-allel, HLA-B\*5701. I kliniska studier har upp till 4% av abakavirbehandlade patienter med negativt HLA-B\*5701-status utvecklat en överkänslighetsreaktion, medan 48–61% av patienter med HLA-B\*5701-allelen kommer att utveckla en överkänslighetsreaktion under behandlingstiden med abakavir.

Ett annat exempel är HLA-B\*1502 och karbamazepinutlöst Stevens-Johnsons syndrom. Risken för denna allvarliga hudbiverkning är kopplad till HLA-B\*1502, men endast hos individer av kinesiskt och thailändskt ursprung.

### Biverkningar från olika organsystem Blodskador

Läkemedel kan inducera ett flertal olika skador på blodet och benmärg samt påverka hemostasen både genom farmakologiska effekter (typ A), t ex cytostatika, och genom idiosynkratiska (typ B) reaktioner, via toxiska och immunologiska mekanismer. I vissa fall finns en ärftlig disposition.

Läkemedel mot maligna sjukdomar ger regelmässigt upphov till hematologiska ska-

Tabell 2. Exempel på läkemedel som kan ge anemi

Anemityp	Läkemedel
<b>Blödningsanemi</b>	
Magtarmskada	NSAID inklusive acetylsalicylsyra
Rubbad hemostas	Warfarin Nyare antikoagulantia, t ex enoxaparin, fondaparinux, rivaroxaban
<b>Megaloblastanemi</b>	Vissa cytostatika Fenytoin Primidon, licenspreparat Trimetoprim-sulfa
<b>Hemolytisk anemi</b>	
G6PD-brist	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat
Immunhemolytisk anemi	Kinin Kinidin, licenspreparat
<b>Methemoglobinemi</b>	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat

dor av olika typer och dessa berörs här endast i begränsad omfattning.

#### Anemi

Blödningsanemi av läkemedel är sekundär till antingen mag-tarmbiverkningar eller till rubbningar i hemostasen. Warfarin är fortfarande en vanlig orsak till blödningar. Nyare typer av antikoagulantia medför också en ökad risk för blödning. Blödningar har varit en särskilt viktig orsak till dödliga läkemedelsbiverkningar (2).

Megaloblastanemi kan uppkomma via hämning av DNA-syntesen av folatantagonister.

Hemolytisk anemi kan utlösas hos patienter med hereditär glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist och via immunologiska mekanismer. G6PD-brist är vanlig i medelhavsområdet och kan alltså finnas hos invandrare från denna region. Brist på G6PD leder till minskad halt av reducerat glutation i erytrocyterna, vilket kan medföra att SH-grupper i membranproteiner oxideras – med lys som följd.

Den i dag vanligaste formen av läkemedelsbetingad immunhemolytisk anemi orsakas av antikroppar riktade mot läkemedlet.

Vid behandling med höga doser penicillin kan man se en lätt hemolys. Coombs direkta test är positivt, men vare sig detta eller tecken på lätt hemolys är kontraindicerande för fortsatt behandling med penicillin.

Methemoglobinemi uppstår när  $\text{Fe}^{3+}$  i hemoglobinet oxideras till  $\text{Fe}^{2+}$ , som inte kan delta i syrgasutbytet, varför en funktionell anemi uppstår.

#### *Leukopeni, neutropeni och agranulocytos*

En lätt övergående minskning av antalet vita blodkroppar ses relativt ofta initialt vid behandling med ett flertal läkemedel. Mekanismen är okänd. Det finns ingenting som talar för att denna typ av leukopeni är ett förstadium till agranulocytos.

Vid leukopeni ( $< 3,0 \times 10^9/\text{L}$ ) är oftast de neutrofila granulocyterna minskade i antal och patienten har en neutropeni ( $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ). Neutropeni kan uppkomma via hämmad produktion eller ökad destruktion. Typexempel på läkemedel som inducerar neutropeni via hämmad produktion är, förutom cytostatika, högdosneuroleptika, t ex klorpromazin. Denna typ av neutropeni kommer oftast successivt efter ca 6 veckors behandling och anses bero på att vissa patienter har en speciell känslighet för dessa läkemedel som medför att DNA-syntesen i benmärgen hämmas.

De flesta läkemedel utlöser troligen neutropeni genom immunologiska mekanismer. I dessa fall kommer reaktionerna plötsligt och utvecklas så snabbt att man inte hinner följa nedgången. Typexempel är tiamazol. Det lönar sig således inte med blodprovstagning för säkerhets skull. Vid allvarlig neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ) och i synnerhet vid agranulocytos är risken för infektioner ökad.

Agranulocytos uppträder i 5–7 fall/milj invånare/år i Sverige. Incidensen ökar med åldern och är något högre hos kvinnor. Den viktigaste förklaringen till detta är att kvinnor intar fler läkemedel än män och att läkemedelskonsumtionen ökar med åldern. Vid adekvat diagnos och behandling återhämtar sig de neutrofila granulocyterna inom ca 3 veckor. Mortaliteten vid agranulocytos har minskat genom de ökade möjligheterna att behandla de infektiösa komplikationerna

**Tabell 3.** Läkemedel som visats eller misstänks kunna orsaka agranulocytos

Acetazolamid	Kloramfenikol
Allopurinol	Klozapin <sup>a</sup>
Dipyridamol	Mianserin
Fenytoin	Penicilliner (iv högdos)
Guldsalter	Propyltiouracil <sup>a</sup>
Indometacin	Sulfametoxazol
Kaptopril	Sulfasalazin <sup>a</sup>
Karbamazepin	Tiamazol <sup>a</sup>
Kinidin	Tiklopidin
Kinin	

a. Dessa substanser utlöser agranulocytos oftare än hos 1/5 000 behandlade.

och är nu  $< 10\%$ . Observera att patienterna kan ha allvarliga infektioner, trots att de kliniska symtomen på infektion, framför allt lokala symtom, kan vara mycket måttliga pga avsaknaden av granulocyter. Agranulocytos debuterar sällan under första veckan hos tidigare oexponerade individer. Därefter ökar förekomsten under veckorna 2–12 för att sedan åter minska. Tillståndet debuterar sällan efter  $> 15$  veckors behandling.

Mer än 200 olika läkemedel har rapporterats kunna ge agranulocytos. De flesta patienter som får agranulocytos har dessutom tagit mer än ett misstänkt preparat. Klozapin utgör ett särfall, genom att ge upphov till agranulocytos i hög frekvens, 0,5–1% av behandlade patienter. Trots detta kan läkemedlet användas om patienternas blodstatus följs mycket intensivt.

I Tabell 3 visas läkemedel som används i Sverige och som kan utlösa agranulocytos.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni ( $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ) förekommer hos 50–70 fall/milj invånare/år, varav majoriteten inte är läkemedelsutlösta. Incidensen är hög under barnaåren, för att sedan sjunka och åter öka efter 50-årsåldern. Se även kapitlet Blödningstillstånd, s 268.

Läkemedelsutlöst trombocytopeni är mycket sällsynt  $< 45$  års ålder. Toxisk trombocytopeni uppkommer inom dagar till någon vecka. Immunologiskt utlöst trombocytopeni uppkommer vid första expositionen of

**Tabell 4.** Läkemedel som i Sverige utlöst trombocytopeni

Acetazolamid	Kinidin
Allopurinol	Kinin
Cimetidin	Penicillamin
Fenytoin	Penicilliner oralt i högdos
Furosemid	Sulfadiazin
Guldsalter	Sulfametoxazol
Heparin	Tiazider
Indometacin	Valproat
Karbamazepin	

tast inom 3 månader och vid reexposition inom timmar till någon dag.

Överkänsligheten tycks vara specifik. Patienter som utvecklade trombocytopeni av kinidin har inte reagerat på stereoisomeren kinin. Känsligheten är också mycket hög. Detta visas av att personer som drabbats av trombocytopeni av läkemedlet kinin senare har fått recidiv av "tonic water" vars beska smak hänförs till små mängder kinin. Överkänsligheten kvarstår under lång tid och sensibiliserade patienter kan utveckla trombocytopeni efter enstaka doser av läkemedlet flera år efter den första reaktionen. Trombocyterna återhämtar sig ofta inom veckor vid läkemedelsutlöst trombocytopeni, men det kan ta upp till 6 månader. Ju längre tid trombocytopenin består desto mer bör man misstänka andra orsaker än läkemedel.

Heparin och guldsalter utlöser ofta trombocytopeni. Heparinutlöst trombocytopeni kan i sällsynta fall vara kombinerad med venösa och arteriella trombosor och har då hög dödlighet. Risken för detta är mindre vid behandling med lågmolekylärt heparin (LMWH).

I Tabell 4 anges de läkemedel som oftast rapporterats orsaka trombocytopeni i Sverige sedan 1980-talet.

#### *Pancytopeni och aplastisk anemi*

I det klassiska fallet är pancytopeni (Hb < 100 g/L, neutropeni och trombocytopeni) orsakad av aplastisk anemi (pancytopeni med minskad celltäthet i benmärgen, utan tecken på fibros eller infiltrat), som är ett långsamt progredierande, ofta irreversibelt, tillstånd med svår benmärgshypo-

**Tabell 5.** Läkemedel, förutom cytostatika, i Sverige vilka kan utlösa aplastisk anemi

Acetazolamid	Indometacin
Allopurinol	Karbamazepin
Diklofenak	Kloramfenikol
Fenytoin	Penicillamin
Furosemid	Trimetoprim-sulfa
Guld	Tyreostatika

plasi. I Europa är aplastisk anemi sällsynt med en incidens av ca 2 fall/milj invånare/år. Troligen kan skadan på benmärgen utlösas via flera olika mekanismer. En lång rad läkemedel har misstänkts kunna ge upphov till aplastisk anemi, men en signifikant ökad risk har endast visats för ett fåtal medel utanför cytostatikagruppen, se Tabell 5 ovan. Se även kapitlet Anemier, s 246.

Eftersom skadan troligen drabbar den pluripotenta stamcellen tar det relativt lång tid innan kliniska symtom visar sig. Vid utredning av patienter med aplastisk anemi kan man därför troligen bortse från alla läkemedel som patienten börjat inta under månaden närmast symtomdebut.

#### **Hudbiverkningar**

Den största andelen biverkningsrapporter gäller huden och mest rapporterade är antibiotika. Läkemedel kan utlösa nästan alla kända hudsjukdomar. Se nedan samt Tabell 6, s 1163. Se även kapitlet Hudsjukdomar, s 393.

#### *Exantem*

Exantem är den vanligaste hudbiverkningen och kan orsakas av i stort sett alla läkemedel. Man kan inte utifrån utslagets utseende avgöra vilket läkemedel som är orsaken. Vanligen uppträder exantem efter 7–14 dagar vid förstagångstillförelse eller efter 2–3 dagar, om patienten tidigare varit exponerad för läkemedlet.

Ett exantem i samband med penicillinintag är dock inte alltid uttryck för allergi. Om exantemet uppträder utan klåda kan behandlingen fortsätta och patienten kan ges en ny penicillinkur utan ytterligare åt-

**Tabell 6.** Exempel på läkemedel som kan framkalla hudbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Exantem	Multipla	I stort sett alla
Urtikaria	Allergi typ I eller pseudoallergi	De flesta
Exfoliativ dermatit	Immunologisk	Cimetidin, fenytoin, karbamazepin, litium, nitrofurantoin
Mukokutant syndrom	Immunologisk	Fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, NSAID, penicilliner, sulfapreparat
Toxisk epidermal nekrolys	Immunologisk	Se mukokutant syndrom
DRESS syndrom	Immunologisk	Karbamazepin
Fixt läkemedelsutslag	?	Tetracykliner, sulfapreparat
Fotosensibilitet	Fototoxisk och allergisk	Tetracykliner, psoralen
Purpura	Toxisk Allergisk	Cytostatika Allopurinol, furosemid, karbamazepin, kinidin
Vaskuliter	Immunologisk	Furosemid, sulfapreparat, tiazider
Håravfall	Toxisk Hormonell ?	Cytostatika P-piller Antikoagulantia
SLE	Immunologisk	Hydralazin, prokainamid, isoniazid
Färgförändringar – pigmentering	Hemosiderinpigment efter blödning ? Blå färg (av metaboliter): samband med fotosensibilitet	Ett flertal läkemedel Klorokin, cytotatika, p-piller Amiodaron

gärder. Om exantemet är förenat med klåda bör behandlingen avbrytas. Inför framtida behov av penicillinbehandling ges peroral testdos av penicillin med t ex observation i väntrummet. Användning av ampicillin vid mononukleos och lymfatisk leukemi utlöser nästan alltid ett exantem som inte är uttryck för penicillinallergi.

#### *Urtikaria*

Urtikaria (nässelutslag) är en vanlig läkemedelsbiverkning. Förutom i huden kan svullnad av lucker bindväv och slemhinnor uppträda, s k Quinckeödem eller angioneurotiskt ödem, t ex på läppar, runt ögon och i larynx. Dessa reaktioner kan vara livshotande. Urtikaria beror antingen på allergi av typ I eller på ospecifik histaminfrisättning (pseudoallergi). Vid serumsjuka ingår även feber och ledsvullnad. Här är ofta immunkomplex inblandade (typ III-allergi). De flesta läkemedel har rapporterats kunna ge upphov till urtikaria, men även viroser kan utlösa samma reaktion.

#### *Exfoliativ dermatit*

Exfoliativ dermatit är en potentiellt livshotande inflammation i huden som karakteriseras av rodnad och fjällning över hela kroppen. Den liknar kliniskt och histologiskt den erythrodermi som ibland förekommer vid t ex psoriasis.

#### *Erythema multiforme*

Erythema multiforme är en sällsynt hudreaktion. I de flesta fall orsakas reaktionen troligen inte av läkemedel. Vid erythema multiforme ses olika hudlesioner, en karakteristisk sådan är den s k irislesionen som ser ut som en måltavla.

#### *Mukokutant syndrom*

Vid mukokutant syndrom (Erythema Multiforme Major, Stevens-Johnsons syndrom) uppträder blåsor och senare sårbildningar, förutom i huden, även i kroppsöppningar. Inflammation i inre organ kan förekomma samtidigt, t ex hepatit, nefrit eller pleurit. Förekomsten av mukokutant syndrom är

2–4 fall/milj invånare/år. Prognosen är allvarlig med en mortalitet på 6–10%.

#### *Toxisk epidermal nekrolys*

En utbredd rodnad föregår uppkomsten av stora blåsor följt av avlossning av överhuden (> 30% av hudytan). Kroppsöppningar drabbas också. Incidensen kan skattas till 1–3 fall/milj invånare/år. Dessa patienter kräver ofta intensivvård och behandlas som vid brännskador. Mortaliteten var tidigare mellan 40 och 50%, men med modern behandling har den nu minskat till ca 10%.

#### *DRESS-syndrom*

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-syndrom är en mycket sällsynt svår, akut reaktion som kännetecknas av feber, hudutslag, förstörade lymfkörtlar, leverpåverkan, njurfunktionsnedsättning, lunginfiltrat samt hypereosinofili. Syndromet har rapporterats som en fördröjd reaktion efter intag av aromatiska antiestrogena, som karbamazepin.

#### *Fixt läkemedelsutslag*

Ett fixt läkemedelsutslag är en lokal bullös reaktion som alltid återkommer på samma ställe vid varje expositionstillfälle. Oftast uppträder bara en lesion, vilken företrädesvis är lokaliserad på genitalia, händer eller fötter. Läkning sker med pigmentering. Mekanismen är okänd.

#### *Fotosensibilitet*

Ljus och läkemedel i kombination kan leda till olika hudmanifestationer, såsom eksem, rodnad eller mer ospecifika utslag. Fototoxiska reaktioner är dosberoende både för läkemedel och ljus och begränsas till solbelysta ytor.

Vid fotoallergiska reaktioner bildar läkemedlet genom ljusets inverkan ett haptent som sedan binds till ett vävnadsantigen varigenom ett komplett antigen uppstår. Dessa reaktioner kan bli generella.

#### *Purpura*

Purpura utgörs av subkutana hematomer av varierande storlek. Fläckerna försvinner inte genom tryck, i motsats till förhållandet vid ett erytem. Purpura kan indelas i trombocytopen och vaskulär. Både toxisk, exempel-

vis pga cytostatika, och allergisk purpura förekommer. Vid allergisk purpura fungerar läkemedel som haptent, som binds till trombocyter.

De flesta läkemedel som ger purpura inducerar såväl trombocytopeni som vaskulär skada.

#### *Vaskuliter*

Vaskuliter ses vid de flesta typer av immunologiska reaktioner som en del av den inflammatoriska processen. Därutöver förekommer mer specifika kärlreaktioner, såsom allergisk vaskulit, som kan leda till sårbildning.

#### *Håravfall*

Flera olika orsaker ligger bakom håravfall som, beroende på mekanismen, kommer efter olika tid och ger olika bild, exempelvis diffust håravfall (defluvium) och manlig typ av håravfall.

#### *Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)*

Hudmanifestationer kan ingå i läkemedelsinducerad SLE. Vissa riskfaktorer av betydelse för reaktionens uppkomst, såsom låg acetyleringsförmåga, är ärftliga.

#### *Pigmentförändringar*

Flera olika typer av läkemedel orsakar pigmentförändringar beroende på läkemedlet självt, melanin eller annat pigment eller en kombination därav. Ett exempel är amiodaron, ett antiarytmiskt läkemedel, som kan ge duvblå missfärgning av huden. Hemosiderinpigmentering ses efter purpura.

#### *Hjärt-kärlbiverkningar*

De väsentligaste kardiella biverkningarna är rytmrubbningar och nedsatt kontraktionskraft.

#### *Rytmrubbningar*

Läkemedel med effekter på det autonoma nervsystemet kan ge supraventrikulära taky- och bradyarytmier, med i sällsynta fall överledningsrubbningar, se Tabell 7, s 1165. Risken för rytmrubbningar ökar vid organisk hjärtsjukdom samt vid elektrolytrubbningar.

Genom direkta effekter på de- och repolarisationen i retledningssystem och myocyt-

Tabell 7. Läkemedel som kan orsaka rytmrubbningar

Rytmrubbningar	Läkemedel	Effekt på autonoma nervsystemet	Direkt effekt på de- och repolarisation i retledningssystem och myocyter
Supraventrikulära takyarytmier	Antikolinerga läkemedel	+	
	Kalciumblockerare och beta-2-stimulerare	Reflektorisk takykardi sekundärt till kärldilatation	
	Antiarytmika klass I och III		+
Supraventrikulära bradyarytmier inkl överledningsrubbningar	Betablockerare	+	
	Verapamil, karbamazepin och litium		+
	Digitalis	+	
Kammararytmier	Antiarytmika klass I och III		+
	Digitalis och tricykliska antidepressiva vid intoxikation		+
Torsade de pointes	Sotalol, fluorokinoloner, neuroleptika och makrolider		+

er kan ett flertal läkemedel ge upphov till olika typer av rytmrubbningar, se Tabell 7. Proarytmisk effekt ses hos 5–15% av patienter behandlade med klass I- och III-antiarytmika, varför läkemedlen bör sättas in på sjukhus och under EKG-övervakning. Ökad mortalitet genom proarytmisk effekt har visats för dessa antiarytmika både vid sekundärprofylax efter hjärtinfarkt och profylax mot flimmerrecidiv.

”Torsade de pointes” är en relativt specifik läkemedelsutlöst form av kammartakykardi, som kan utlösas av läkemedel som förlänger QT-tiden, speciellt vid samtidig hypokalemi. Det vanligaste hjärtläkemedlet som kan utlösa arytmin är sotalol. Bakgrunden till förlängningen av QT-intervallet är hämning av en repolariserande kaliumkanal, den s k hERG-kanalen. Även andra än hjärtläkemedel kan medföra QT-förlängning, t ex makrolider, fluorokinoloner och neuroleptika och därmed framkalla arytmier. Djurexperimentella studier talar för att vissa fosterskador, t ex hjärt- och skelettskador av anti epileptika, uppkommer genom att fostret kan drabbas av bradykardi och arytmier och därmed hypoxi.

#### Nedsatt kontraktionskraft

Läkemedel med direkt myocyttoxisk effekt kan ge upphov till myokardit/kardiomyo-

pati som medför snabbt progredierande hjärtsvikt, även hos patienter utan tidigare hjärtsjukdom. Biverkningen förekommer vid behandling med cytostatika, t ex cisplatin, doxorubicin och antracykliner men även vid behandling med t ex klozapin.

Ökat hjärtarbete kan, framför allt hos patienter med latent eller manifest hjärtsvikt, leda till eller förvärra en hjärtinsufficiens. Hjärtarbetet kan öka genom t ex vätske retention, genom ökning av den perifera resistensen och genom rytmrubbning. NSAID kan framkalla hjärtsvikt genom de två första mekanismerna. Orala antidiabetika (glitazoner) ökar risken för hjärtsvikt genom vätske retention.

Störd excitations-kontraktionskoppling är reversibel och framkallar i regel hjärtinkompensation endast hos patienter med latent eller manifest hjärtsvikt. Vissa kalciumantagonister (t ex verapamil och diltiazem) och antiarytmika som disopyramid är riskläkemedel.

#### Blodtrycksförändringar

Allvarliga blodtrycksfall kan ingå som en del i anafylaktiska reaktioner. Svåra blodtrycksfall kan även uppkomma vid tillförsel av ACE-hämmare till patienter med hjärtsvikt, framför allt hos de som har höga diure-

tikadoser. Kortvariga tryckfall som leder till synkope förekommer vid tillförsel av alfa-receptorblockerare samt glycerylnitrat. En speciellt riskabel kombination är administration av nitrater tillsammans med sildenafil och andra hämmare av fosfodiesteras 5. Lättare blodtrycksfall med ortostatism är en vanlig biverkning av många läkemedel, t ex neuroleptika, diuretika, kalciumantagonister och antidepressiva.

P-pillar, några antidepressiva medel, NSAID, metylfenidat samt cancerläkemedlen sunitinib och sorafenib kan ge upphov till eller förvärra hypertoni.

#### *Hjärtinfarkt/iskemisk stroke*

Kliniska studier talar för en ungefär 50% ökning av risken för hjärtinfarkt med selektiva COX-hämmare (coxiber) jämfört med placebo. Det föreligger även en viss riskökning med traditionella NSAID med relativt hög grad av COX-2-hämning som diklofenak i hög dos (3). En hypotes till den ökade risken för kardiovaskulära komplikationer är att selektiv hämning av COX-2 i kärlväggen leder till minskad bildning av den kärlskyddande prostaglandinen I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), vilket inte balanseras av minskad trombocytosyntes i trombocyterna som vid behandling med icke-selektiva COX-hämmare.

Fallet med coxiberna understryker vikten av att vid förskrivning av nya läkemedel enbart förskriva dem till patienter, som har en uppenbar större nytta (bättre effekt och/eller säkerhet) av dem än av äldre välkända läkemedel.

Rosiglitazon förfaller öka risken för hjärtinfarkt vilket inte tycks gälla för pioglitazon.

#### *Klaffsjukdom*

Ergotamin och derivat av detta läkemedel t ex dopaminagonisterna bromokriptin och kabergolin kan vid långvarigt bruk ge upphov till fibrotiska förändringar av hjärtklaffarna med ökat hjärtarbete som följd.

#### *Vasospasm*

Ergotamin samt dihydroergotamin kan orsaka svår arteriell vasospasm, som ibland medför vävnadsnekroser, speciellt vid långvarigt bruk eller överdosering. Migränmedlen i triptangruppen har i ett flertal fall rapporterats ge upphov till angina pectoris-

liknande bröstsmärtor och symtom på cerebral vasospasm. Betablockerare kan framkalla Raynaudliknande tillstånd med vasospasm i händer och fötter, särskilt vid kallt väder.

#### *Arteriell och venös tromboembolism*

Kombinerade p-pillar ökar risken för både arteriell och venös tromboembolism. Detta gäller framför allt de äldre typerna med östrogendoser  $\geq 50$  mikrog/tablett. Med de moderna lågdos-p-pillren har dessa risker minskat väsentligt och en rad studier, som publicerats under de senaste åren, har visat att risken för ischemisk stroke inte är ökad hos kvinnor  $< 35$  år som inte röker eller har hypertoni. Även den lilla riskökningen för hjärtinfarkt har minskat med de moderna p-pillren.

Den absoluta riskökningen för venös tromboembolism (VTE) är med 2:a generationens kombinerade p-pillar jämfört med bakgrundsrisken 1–2 fall/10 000 årsbehandlingar och med 3:e generationens p-pillar (innehållande gestagenerna desogestrel, gestoden eller drospenon) 2–4 fall/10 000 årsbehandlingar utöver bakgrundsrisken. Mortaliteten vid VTE är 1–2%. Inför förskrivning av kombinerade p-pillar måste man noggrant penetrera anamnesen avseende viktiga riskfaktorer (tidigare venös trombos hos föräldrar och syskon, immobilisering m m) för djup ventrombos.

Även behandling med östrogenpreparat för att lindra klimakteriebesvär är förenad med en riskökning för venös tromboembolism. Samma riskfaktorer som vid p-pillarbehandling finns och övervägandena inför behandlingen är desamma. I samband med större kirurgiska ingrepp och immobilisering bör dessa hormonella läkemedel sättas ut.

Se även kapitlen Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 252, Allmän gynekologi, s 496, och Antikonception och aborter, s 519.

#### *Lungbiverkningar*

##### *Bronkkonstriktion*

Bronkkonstriktion kan utlösas genom allergiska reaktioner, påverkan på omsättningen av allergiska mediatorer och genom inverkan på det sympatiska nervsystemet. Allergiska reaktioner kan utlösa akut astma,

antingen isolerad eller som del i en generaliserad anafylaxi. Biverkningarna utlöses ofta av antibiotika, framför allt penicilliner.

Acetylsalicylsyra och andra NSAID är dock de vanligaste orsakerna till läkemedelsutlöst akut astma. Överkänslighet mot ett NSAID innebär i regel överkänslighet mot samtliga substanser inom gruppen. Det har beräknats att ca 10% av astmatikerna är överkänsliga mot NSAID.

ACE-hämmare kan försämra astma, sannolikt genom påverkan på omsättningen av kininer. Vid behandling med ACE-hämmare är dock hosta den vanligaste biverkningen från andningsvägarna.

Hos astmatiker är betaadrenerg tonus kritisk, varför tillförsel av icke-selektiva betablockerare kan försämra astmapatienterna påtagligt. Detta gäller i viss mån även beta-1-selektiva betablockerare.

Bronkkonstriktion kan förekomma som en sällsynt biverkning av bronkdilaterande och antiinflammatorisk inhalationsterapi.

#### *Inflammatoriska reaktioner*

Eosinofila lunginfiltrat kan orsakas av flera läkemedel, bl a nitrofurantoin och sulfapreparat. Kliniskt yttrar de sig som en bronkopneumoni, ofta med uttalad dyspné. Läkemedel kan även framkalla interstitiell pneumoni genom immunologiska och toxiska effekter. Denna kan sedan övergå i en kronisk fibrotiserande form. Nitrofurantoin och amiodaron kan ge denna biverkning, liksom ett flertal cytostatika, t ex bleomycin, metotrexat, busulfan och karmustin.

Pleurit och pleurafibros är sällsynta biverkningar som har beskrivits vid behandling med bromokriptin och andra ergotaminderivat som kabergolin.

#### **Gastrointestinala biverkningar**

Nästan alla läkemedel kan framkalla specifika gastrointestinala symtom som illamående, gasbildning och diarré. Frekvensen varierar för olika läkemedel och är till stor del individrelaterad. Se även kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, s 71.

#### *Munhålan*

Slemhinnelesioner i munhålan förekommer som delfenomen av generella reaktioner,

**Tabell 8.** Läkemedelssubstanser som är esofagusskadande

Acetylsalicylsyra	Järnsalter
Alendronsyra	Kaliumklorid
Doxycyklinhydroklorid	Ketoprofen
Diklofenak	Naproxen
Ibuprofen	Pivmecillinam
Indometacin	Propranololhydroklorid

t ex mukokutant syndrom, (se s 1162) och som frätskador (se Tabell 8).

Gingivahyperplasi är en specifik reaktion för några läkemedel (fenytoin, nifedipin, felodipin).

Muntorrhet orsakas av alla medel med antikolinerg effekt, genom minskad salivproduktion. Detta ökar kariesbenägenheten.

Störningar i smaksinnet kan framkallas av några läkemedel och yttrar sig som förlust av smak (penicillamin, kaptopril, kandesartan, terbinafin, klaritromycin) eller smakavvikelser (metallsmak av metronidazol, bitter smak av zopiklon).

Spottkörtelsvullnad, vanligast parotit, kan orsakas av alkohol och dessutom av läkemedel som t ex sulindak.

#### *Esofagus*

Många läkemedelssubstanser har lokalirriterande egenskaper och kan ge upphov till frätskador i matstrupen. Skadorna uppkommer främst vid nedsväljning av farmaceutiska beredningar som vidhäftar slemhinnan om läkemedlet intagits med för lite vätska eller i samband med sänggåendet. Den korrosiva egenskapen är ofta knuten till speciella salter, t ex hydroklorid, se Tabell 8.

De flesta preparat är nu tämligen säkra i detta avseende, eftersom de flesta tillverkare funnit bra farmaceutiska formuleringar för aktuella substanser, men alla läkemedel bör nedsväljas med tillräcklig mängd vätska. I Vibramycin bytte man ut det retande saltet doxycyklinhydroklorid mot doxycyklinkarragenat, vilket eliminerade risken för esofagusskada. Tyvärr har man ännu inte omformulerat alendronsyra, utan det ger fortfarande svåra esofagiter, vilka kan leda till esofagusstrikturer.

### Ventrikel-duodenum

Acetylsalicylsyra (ASA) och andra NSAID kan orsaka skador på mukosan i magsäck och tolvfingertarm dels via lokala effekter, dels via hämning av prostaglandinsyntesen. Hos flertalet av NSAID-behandlade patienter ses vid gastroskopi mukosaskador i början av behandlingen. Vid fortsatt behandling minskar dessa ytliga erosioner och punktblödningar efter ca en vecka. Ofta kan de dock registreras även i fortsättningen, i form av spärmängder blod i feces. Dessa biverkningar är kliniskt knappast relevanta. I allvarigare fall uppkommer ulcerationer som kan kompliceras av perforationer och allvarliga blödningar.

Risken för ulcera och dess komplikationer kan vara lägre med selektiva COX-2-hämmare.

Det är nu allt mer klart att ASA och andra NSAID tillsammans svarar för ca 1/3 av alla akuta magblödningar. ASA är här den dominerande orsaken genom sin stora användning. Även relativt låga doser som 75–250 mg/dag ökar risken för akut magblödning. SSRI ökar också risken för blödningar, sannolikt pga trombocythämmande effekter. Risken ökar påtagligt vid samtidig behandling med NSAID.

### Tunntarm

Genom en direkt korrosiv effekt kan kaliumkloridtabletter framkalla ulcerationer i tunntarmen. Dessa kan utvecklas till strikturer med ileus som följd.

### Kolon

Många läkemedel kan ge obstipation som i sällsynta fall kan leda till ileus. Mekanismen bakom reaktionen kan vara av flera olika slag:

- hämning av vagusaktivitet av t ex antikolinergika, fentiaziner och tricykliska antidepressiva
- direkt effekt på tonus av t ex opioider och kalciumantagonister
- adsorption av motorikstimulerande gallsalter av t ex kolestyramin och kolestipol.

Antibiotikabehandling ger, genom rubbning i tarmfloran, diarré i hög frekvens.

I vissa fall utvecklas denna till en allvarlig sjukdom med feber, allmänpåverkan och eventuellt blödningar, antibiotikaassocierad kolit eller pseudomembranös kolit. Denna sjukdom beror på överväxt i kolon av en toxinproducerande bakterie, *Clostridium difficile*. De flesta antibiotika kan orsaka överväxt av klostridier. Ofta ser man tillståndet hos patienter som behandlats med multipla antibiotika, samtidigt eller sekventiellt.

Orlistat ger ofta upphov till flatulens och diarré genom att det medför steatorré vid högt fettintag. Diarré är också en vanlig biverkning vid behandling med exempelvis protonpumpshämmare och klopidogrel. Gastrointestinala problem är också vanliga vid behandling med metformin och akarbos.

### Leverbiverkningar

Se även kapitlet Leversjukdomar, s 93. Den vanligaste formen av leverbiverkning utgörs av en lätt stegring av aminotransferaser. I många fall är denna stegring endast ett uttryck för förändrad levermetabolism genom induktion av olika enzymssystem. Fenytoin, karbamazepin och rifampicin är exempel på läkemedel som ger upphov till denna biokemiska reaktion, vilken kan medföra ASAT- och ALAT-stegringar upp till 2–3 gånger övre normalvärdet. Minst lika vanligt är att man kan se en lätt stegring av alkaliska fosfataser vid behandling med de förstnämnda preparaten.

Betydligt allvarigare är de många olika typerna av oförutsägbara parenkymsskador som kan drabba levern. Reaktionerna indelas i följande grupper:

- hepatocellulära reaktioner
- kolestatiska reaktioner
- blandade reaktioner
- fibrotiserande reaktioner
- vaskulära reaktioner
- tumörer.

Vid avsaknad av biopsi kan de tre förstnämnda typerna av leverreaktioner skiljas beroende på enzymmönstren. Se vidare nedan samt Tabell 9, s 1169.

Tabell 9. Exempel på läkemedel som kan framkalla leverbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Enzymstegring utan parenkymskador	Enzyminduktion	Fenytoin, karbamazepin, cimetidin, rifampicin
Hepatocellulär skada	Toxisk Idiosynkratisk	Paracetamol (överdos) Tetracykliner, metotrexat, cytarabin, halotan, cimetidin, sulfonamider, nitrofurantoin, NSAID, kinidin, karbamazepin
Kolestatisk reaktion	Toxisk	Merkaptopurin, erytromycin, fenytoin, karbamazepin, sulfonamider, valproat, östrogener
Blandade reaktioner	Idiosynkratisk	Glibenklamid, sulindak, flukloxacillin
Fibrotiserande reaktioner	Toxisk	Metotrexat
Vaskulära reaktioner	–	P-piller, androgener
Tumörer	–	P-piller, androgener

#### Hepatocellulära reaktioner

Hepatocellulära reaktioner kan innebära allt från en lätt stegring av aminotransferaserna till en fulminant levernekros med intensiv ikterus. Kronisk hepatit och cirros kan utvecklas. Genesen till reaktionerna kan vara toxisk eller idiosynkratisk.

#### Kolestatiska reaktioner

Kolestatiska reaktioner yttrar sig som en stegring av bilirubin och alkaliska fosfataser med i stort sett normala aminotransferaser. Biverkningen är i allmänhet ett uttryck för en toxisk effekt.

#### Blandade reaktioner

Vid blandade reaktioner föreligger stegring av såväl bilirubin och alkaliska fosfataser som aminotransferaser. Etiologin är vanligen immunologisk. Tillståndet kan övergå i biliär cirros.

#### Tumörer

I mycket sällsynta fall kan kombinerade p-piller ge upp till godartade levertumörer, s k hepatom.

#### Njurbiverkningar

De viktigaste renala biverkningarna utgörs av:

- funktionsrubbingar utan histopatologiska förändringar
- glomerulära skador
- njursten
- tubulära skador

- interstitiell nefrit.

Se vidare nedan samt Tabell 10, s 1170. Se även kapitlet Njursjukdomar, s 457.

#### Funktionsrubbingar

Funktionsrubbingar utan histopatologiska förändringar orsakas framför allt av genombldningsrubbingar i njurarna. Sådana kan uppkomma via minskat blodflöde i njuren och genom minskat filtrationstryck trots bevarat blodflöde. Den första typen kan utlösas av blodtrycksfall och pga intorkning, t ex vid användning av diuretika, eller genom påverkan på syntesen av blodflödesreglerande substanser, t ex prostaglandiner vid NSAID-behandling. Den andra typen orsakas t ex genom minskad bildning respektive hämning av angiotensin II vid behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB). Dessa reaktioner kan yttra sig som allt från en lätt stegring av S-kreatinin till uremi. Kvarstår genombldningsrubbingarna alltför länge kan permanenta skador uppstå.

En annan typ av störning är minskad utsöndring av vatten och elektrolyter. En speciell typ av vätskeretention ses vid "Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion" (SIADH), som orsakas av rubbingar i det antidiuretiska hormonet (ADH) effekt. Här ses vattenretention och hyponatremi.

#### Glomerulära skador

Glomerulära skador orsakas oftast via en immunologisk mekanism som leder till protein-

Tabell 10. Exempel på läkemedel som kan framkalla njurbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Funktionsrubbing	Nedsatt blodflöde Nedsatt filtration Vätskeretention SIADH	Diuretika, NSAID ACE-hämmare Kortikosteroider, NSAID, p-piller Karbamazepin, antidepressiva
Glomerulära skador	Immunologisk	Penicillamin, guldsalter
Interstitiell nefrit	Immunologisk	Penicilliner, cefalosporiner, NSAID
Tubulära skador – akut tubulär nekros	Toxisk	Aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, litium, tenofovir, röntgenkontrastmedel
– tubulointerstitiell nefrit	Toxisk (kronisk) Immunologisk (akut)	Aminoglykosider, litium Penicilliner, cefalosporiner, NSAID
Njursten och tubulär obstruktion av svårösliga läkemedel	Fysikalisk	Acetazolamid, indinavir, metotrexat

läckage och ofta till hematuri, ibland med åtföljande nefrotiskt syndrom.

#### *Interstitiell nefrit*

Akut interstitiell nefrit är en immunologiskt utlöst inflammation som leder till minskad glomerulär filtration, feber och hematuri. Tillståndet är i allmänhet reversibelt.

#### *Tubulära skador*

Akut tubulär nekros uppkommer framför allt genom en direkt toxisk effekt. Dehydrering och kombinationer av toxiska läkemedel samt nedsatt njurfunktion är riskfaktorer. Skadan kan även ses sekundärt till läkemedelsframkallad hemo- eller myolys.

Kronisk tubulointerstitiell nefrit är en seneffekt av framför allt litium.

#### *Tubulär obstruktion och njursten*

Tubulär obstruktion och njursten kan ses vid utfällning av svårösliga läkemedel. Det förstnämnda tillståndet kan även uppkomma genom utfällning i tubuli av myoglobulin vid rbdomyolys orsakad av t ex statiner.

#### **Nervsystemets biverkningar**

Läkemedel kan påverka både centrala och perifera nervsystemet på ett ogynnsamt sätt och ett flertal symtom finns beskrivna i Tabell 11, s 1171.

#### *Cerebral påverkan*

Konfusion innebär en reversibel störning av flera högre funktioner och kan utlösas genom obalans mellan olika neurotransmittorer. Sådan obalans kan utlösas både via receptorblockad och -stimulering.

Förändringar i stämningsläget, både mani och depression samt självmordsbeteende, kan orsakas av läkemedel.

Hallucinationer, både visuella och auditoriska, kan utlösas av ett flertal läkemedel, liksom sömnrubbingar och mardrömmar.

Epileptiska anfall av läkemedel är oftast av grand mal-typ. Personer med hjärnskador och epilepsi är känsligare. Läkemedel som lätt penetrerar CNS och som har farmakologiska CNS-effekter har satts i samband med epileptiska anfall, men sådana kan även ses som en direkt toxisk effekt (t ex röntgenkontrastmedel intratekalt).

Utsättningsreaktioner uppkommer ofta vid abrupt utsättande av bensodiazepiner. Symtomen kan vara av både psykisk och somatisk natur, inklusive krampanfall. Abrupt avbrytande av SSRI-/SNRI-behandling medför också ofta utsättningsymtom, exempelvis yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, agitation eller ångest.

Ökad risk för förstärkta suicidtankar eller suicid föreligger under en period efter insättandet av antidepressiva läkemedel, kanske mest beroende på minskad psykomotorisk hämning. Vissa medel för rökavvänjning (vareniklin) med centralnervös

**Tabell 11.** Exempel på läkemedel som orsakar påverkan på nervsystemet

Skadetyyp/symtom	Läkemedel
<b>Cerebral påverkan</b>	
Konfusion	Amantadin, antikolinergika, bromokriptin, H <sub>2</sub> -blockerare, klorokin, L-dopa, litium, NSAID
Epileptiska anfall	Antidepressiva, neuroleptika, penicilliner, lidokain i högdos, röntgenkontrastmedel intratekalt
Utsättningsreaktioner	Antidepressiva, bensodiazepiner
Depression	Interferoner
Suicidtankar och suicidförsök	Antidepressiva (initialt), vareniklin, antiepileptika
Mani	Tricykliska antidepressiva, kortikosteroider
Hallucinationer	Antikolinergika, betablockerare, fluorokinoloner, H <sub>2</sub> -blockerare, indometacin, glukokortikoider, dopaminagonister
Minnesrubbingar	Bensodiazepiner, NSAID
Sömnstörningar	Betablockerare, dopaminagonister
Huvudvärk	Nitrater, ACE-hämmare, kalciumantagonister, NSAID, östrogen, isotretinoin, sildenafil
Aseptisk meningit	NSAID, sulfa, trimetoprim
Yrsel	Ett flertal läkemedel
<b>Motorikstörningar</b>	
Tremor	Litium, sympatikomimetika, tricykliska antidepressiva, valproat
Parkinsonism	Metoklopramid, neuroleptika
Akut dystoni	Metoklopramid, neuroleptika
Tardiv dyskinesi	Metoklopramid, neuroleptika
<b>Perifera skador</b>	
Polyneuropati	
– Motorisk	Sulfonamider
– Sensorisk	Kloramfenikol
– Blandad	Amiodaron, cisplatin, disulfiram, fenytoin, guld, isoniazid, metronidazol, nitrofurantoin, vincaalkaloider, olika vacciner/adjuvans (Guillain-Barrés syndrom, facialis pares, sensibilitetspåverkan)
<b>Generell påverkan</b>	
Malignt neuroleptikasymptom	Neuroleptika

verkningsmekanism samt antiepileptika har förknippats med ökad risk för suicid-tankar eller suicidförsök.

Vid behandling med interferoner har rapporterats fall med depression och kognitiv funktionsnedsättning.

Yrsel kan utlösas genom ett flertal mekanismer, t ex psykiska, funktionsstörningar i lillhjärna och hjärnstam, funktionsstörningar i innerörat eller vestibularisnerven, eller genom nedsatt proprioception från led-

er och muskler. Därigenom kan yrsel orsakas av alla läkemedel som påverkar dessa funktioner och organ.

Sömnstörningar av en speciell typ kan uppkomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister. Störningarna yttrar sig som episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Huvudvärk kan ha intra- eller oftare extrakraniella orsaker. I de flesta fall beror

huvudvärken på extrakraniell kärldilatation av t ex nitrater, kalciumflödeshämmare och ACE-hämmare. Vasodilatationen kan vara ett "rebound-fenomen" efter en vasokonstriktion. I många andra fall rör det sig sannolikt om salt- och vattenretention, med ändrade tryckförhållanden intrakraniellt.

Så kallad benign intrakraniell hypertension har också rapporterats som biverkning. Kronisk huvudvärk kan utvecklas vid långvarig hög konsumtion av analgetika.

Aseptisk meningit har rapporterats vid behandling med olika läkemedel. Patienter med autoimmuna sjukdomar, av typ SLE och Sjögrens syndrom, misstänks ha ökad risk.

Malignt neuroleptikasyndrom är ett mycket allvarligt tillstånd, vars incidens varierar mellan 0,1 och 1% vid neuroleptikabehandling. Det ses framför allt vid start av högdosbehandling eller vid abrupta doshöjningar. Symtomen är feber, uttalad muskelstelhet och senare medvetandepåverkan. S-CK är kraftigt förhöjt.

Spelberoende är en ovanlig typ av läkemedelsbiverkning som kan uppkomma hos patienter vilka behandlas med dopaminagonister.

#### *Motorikstörningar*

Motorikstörningar är vanliga vid behandling med äldre, sk typiska, neuroleptika och anses i de flesta fall bero på blockad av striatala dopaminreceptorer.

Parkinsonism är sannolikt den vanligaste motorikrubningen vid neuroleptikabehandling. Denna biverkning är dosberoende och kommer vanligen inom några månader. Symtomen kan vara svåra att skilja från Parkinsons sjukdom även om tremorkomponenten ofta är mindre uttalad. Symtomen lindras av antikolinergika.

Akut dystoni debuterar oftast vid inledandet av neuroleptikamedicinering eller vid doshöjning och ses oftare hos yngre patienter än hos äldre. Vanligen involveras nack- och ansiktsmuskulaturen (tortikollis, retrokollis, dysartri, trismus eller okologyrakriser), men dystonin kan också drabba andra muskelgrupper. Antikolinergika parenteralt brukar ha prompt effekt.

Akatisi är oförmåga att vara stilla. Den neurofarmakologiska bakgrunden till den

na biverkning är oklar. Oftast utlöses den av neuroleptika.

Tardiv dyskinesi kan uppkomma efter långvarig neuroleptikabehandling (> 3 månader) och debuterar ofta vid dossänkning eller utsättning av läkemedlet. Dyskinesierna är vanligen lokaliserade till munnen och tungan, men kan också ha en mer allmän utbredning. Kvinnor och äldre är överrepresenterade och organisk hjärnskada anses också vara predisponerande. Tillståndet kan vara irreversibelt.

Tremor, oftast i form av en accentuerad fysiologisk tremor, kan ses som biverkning av flera läkemedel. Korea-liktande ofrivilliga rörelser är vanliga dosberoende biverkningar av L-dopa och dopaminagonister.

#### *Perifera nervskador*

Läkemedel kan ge upphov till polyneuropati. Skadorna kan drabba såväl sensoriska och motoriska neuron som autonoma neuron. I vissa fall påverkas endast en neurontyp, men även blandformer är vanliga. Symtomen debuterar ofta med sensibilitetsnedsättning eller parestesier. Senare kan pareser samt autonom dysfunktion utvecklas. Mekanismen är i många fall okänd, men för vissa läkemedel har man konstaterat dosberoende toxiska effekter. Detta innebär t ex att patienter med långsam läkemedelseliminering löper ökad risk för isoniazidneuropati och att nedsatt njurfunktion ger ökad risk för nitrofurantoinneuropati.

Akut inflammatorisk polyradikuloneuropati – Guillain-Barrés syndrom – samt övergående facialispares och sensibilitetsnedsättning är mycket sällsynta komplikationer till vaccinering, sannolikt relaterade till graden av immunstimulering genom givet adjuvans.

#### *Endokrina biverkningar*

Läkemedel, som primärt inte har hormonell eller antihormonell effekt, kan genom olika mekanismer ge upphov till endokrina biverkningar.

#### *Stimulering eller hämning av reglersystem för hormonsyntes*

Ett exempel är den hämning av binjurebarken med åtföljande atrofi som uppkommer vid långvarig systemisk behandling med

glukokortikoider. Detta medför risk för en sjukdomsbild liknande Addisons sjukdom vid abruptt avbrott av behandlingen.

Ett annat exempel är äldre neuroleptikas förmåga att öka insöndringen av prolaktin, med åtföljande gynecomasti hos män och galaktorré hos kvinnor. Detta uppkommer genom att neuroleptika hämmar D<sub>2</sub>-dopaminerga receptorer i hypofysen vilka ohämmade minskar insöndringen av prolaktin.

#### *Direkt påverkan på hormonsyntesen*

Litium (Li<sup>+</sup>) interfererar med joderingen av tyrosin och därmed bildningen av tyroxin. Detta kan leda till struma med hypotyreoos.

#### *Läkemedel som kan ge oselektiva hormonella effekter*

På detta sätt kan t ex spironolakton, som i sig är en aldosteronreceptorantagonist, framkalla östrogena biverkningar, t ex gynecomasti hos män. Ketokonazol hämmar testosteroninsöndringen.

#### *Skadeeffekter på endokrina organ*

Behandling med alfa- och beta-interferoner kan leda till autoimmuna skador på tyreoidea och därigenom orsaka hypo- eller hyperthyreoos. Dessa tillstånd kan även uppkomma vid behandling med amiodaron genom farmakologisk verkan.

#### *Påverkan på hormoneffekter*

Tiazididiuretika och betablockerare kan ge ökad insulinresistens, varför behandling med dessa läkemedel ökar risken för typ 2-diabetes.

Selektiva östrogenreceptormodulerande läkemedel (s k SERMs) kan ge olika och organspecifika hormonella effekter. En gemensam och allvarlig biverkning är en förhöjd risk för VTE, i likhet med t ex HRT. SERMs tycks öka förekomsten av vasomotoriska besvär (blodvallningar, svettningar) hos postmenopausala kvinnor. Tamoxifen är associerat med ökad risk för endometrie-cancer medan andra SERMs tycks minska denna risk och risken för bröstcancer.

#### *Andra hormonella biverkningar*

Behandling av hiv-patienter med NRTI-preparat (stavudin, didanosin) kan ge upp-

hov till lipoatrofi och hyperlaktatemi. Dessa tillstånd anses vara endast partiellt reversibla.

#### **Sexuella biverkningar**

Den sexuella responscykeln indelas i tre faser: lust-/drift-fasen, den erektila fasen och orgasmfasen. Störningarna kan bestå i minskad eller ökad sexuell lust, erektionsrubbningar som erektil dysfunktion och priapism samt ejakulationsstörningar och anorgasmi.

De vanligaste rapporterade typerna av störningar är erektil dysfunktion och minskad libido.

De läkemedelsgrupper som oftast är inblandade är blodtryckssänkande läkemedel, antidepressiva läkemedel och 5-alfareduktashämmare som finasterid mot prostatahypertrofi och GnRH-antagonister vid prostatacancer.

#### **Muskelbiverkningar**

Ett stort antal läkemedel kan framkalla tillfälliga muskeltkrampor, framför allt i vad-muskulaturen. Läkemedel kan även orsaka olika typer av myopatier – dels smärtfria, dels smärtsamma – både med och utan samtidig neuropati, se Tabell 12, s 1174.

Några av läkemedlen som kan orsaka smärtsamma myopatier kan i sällsynta fall, ensamma eller tillsammans, ge upphov till en nekrotiserande myopati med myoglobulinemi och sekundär njursvikt, s k rabdomyolys. Mortaliteten vid detta tillstånd är hög.

En för fluorokinoloner speciell biverkning är ruptur av akillessenan.

#### **Skelettbiverkningar**

Systemisk behandling med glukokortikoider under mer än några månader ökar risken för osteoporos påtagligt, vilket kan motverkas genom tillägg av en bisfosfonat.

I placebokontrollerade kliniska prövningar av både rosi- och pioglitazoner har en ökad risk för perifera frakturer inom två års behandling rapporterats.

Nekros i käkbenet har observerats i samband med bisfosfonatbehandling, särskilt hos patienter med malign grundsjukdom och i samband med tandgrepp.

**Tabell 12.** Några läkemedel (läkemedelsgrupper) som kan ge upphov till muskel- och skelettbiverkningar

Typ av muskel- och skelettbiverkning	Läkemedel
<b>Smärtfri myopati</b>	
Utan neuropati	Glukokortikoider, betablockerare
Med neuropati	Klorokin
<b>Smärtsam myopati</b>	
Utan neuropati	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel, fluorokinoloner, ciklosporin
Med neuropati	Vinkristin, amiodaron
<b>Rabdomyolys</b>	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel
<b>Osteonekros, atypiska frakturer</b>	Bisfosfonater
<b>Perifera frakturer</b>	Glitazoner

### Speciella och långsiktiga biverkningar för biologiska läkemedel

Ett ökande antal s k biologiska läkemedel har tagits i bruk. Viktiga exempel är de läkemedel (antikroppar) som motverkar effekten av den inflammatoriska mediators Tumor Necrosis Factor (TNF) och som innebär en högeffektiv behandling av ett flertal immunrelaterade sjukdomar, som t ex reumatoid artrit (RA), ankyloserande spondylit, ulcerös colit och Mb Crohn (t ex infliximab, adalimumab, etanercept). Andra antikroppar i denna grupp verkar genom påverkan på lymfocytfunktionen, för behandling av RA (abatacept) eller MS (natalizumab).

Dessa biologiska läkemedel har speciella egenskaper med betydelse för säkerhetsprofilen. I jämförelse med konventionella läkemedel består de biologiska läkemedlen av stora och komplicerade molekyler som har potential för att utlösa immunogena reaktioner och har svårförutsägbara biverkningar, speciellt på längre sikt. Deras immunmodulerande effekter innebär ökad risk för infektioner, särskilt opportunistiska infektioner som t ex tuberkulos, och enligt aktuella fallrapporter för den mycket sällsynta och allvarliga virusaktiverade hjärninfektionen PML (Progressive multi-

focal leukoencephalopathy). En annan farhåga är en riskhöjande effekt för maligniteter, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar som lymfom.

De biologiska läkemedlen innebär en utmaning i säkerhetsuppföljningen, särskilt som dessa allvarliga och sällsynta biverkningar kan uppkomma efter en tids latens (4).

I Sverige, och i flera andra europeiska länder, följs patienter behandlade med de biologiska läkemedlen vad gäller både effekt och säkerhet genom register kopplade till den reumatologiska sjukvården (i Sverige ARTIS).

### Barn och läkemedelsbiverkningar

Tidigare har barn i hög utsträckning fått läkemedel som inte genomgått kliniska prövningar och utvärderats specifikt för barn, vilket innebär en omfattande off-label-användning, dvs förskrivning utanför godkänd produktinformation. Av detta skäl är barns läkemedelsbiverkningar sämre dokumenterade än vuxnas. Ett fåtal studier har gjorts för att kartlägga biverkningsmönster och biverkningsrapportering hos barn i Sverige, men kunskapen är begränsad.

I en studie fann man att totalt 2,8 miljoner recept till barn under 16 år resulterade i 112 rapporter om läkemedelsbiverkning under ett helt år (2000) (5). De vanligaste läkemedlen som hade givit upphov till biverkningsrapportering i denna studie var astmamedel, antibiotika för systemiskt bruk samt antiepileptika. Olika psykiska reaktioner, slemhinnereaktioner och magtarmsymtom utgjorde de vanligaste symptomen. Bland allvarliga biverkningar var hematologiska reaktioner vanligast. I och med att en ny lagstiftning från 2007 börjat ställa större krav på dokumentationen av barns läkemedel kommer förhoppningsvis också kunskapen om barns läkemedelsbiverkningar att bli bättre kända och därmed möjliga att minimera.

### Äldre och läkemedelsbiverkningar

I det svenska biverkningsregistret ökar antalet rapporter/1 000 invånare mycket brant med åldern. Även i undersökningar

av patienter som läggs in på sjukhus och av patienter som ligger på sjukhus är äldre ofta överrepresenterade. Det finns flera orsaker till detta. Äldre exponeras för fler läkemedel. I vissa fall får äldre högre läkemedelskoncentrationer än yngre vid en given dos, bl a pga nedsatt njurfunktion, och i vissa fall är äldre av olika skäl känsligare än yngre för samma läkemedelskoncentrationer.

Den kvantitativt viktigaste orsaken är att äldre patienter exponeras för många läkemedel. Enligt flera studier ökar incidensen av biverkningar väsentligt hos patienter som tar > 3 läkemedel samtidigt (se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1139, och Läkemedelsbehandling på särskilt boende och i hemsjukvård, s 1208).

### Betydelsen av höga läkemedelskoncentrationer

Läkemedel vars aktiva former huvudsakligen elimineras direkt via njurarna eller de som har aktiva metaboliter som elimineras via njurarna måste doseras med försiktighet till äldre patienter.

Glomerulusfiltrationen minskar med ca 1 ml/minut per år efter 40-årsåldern. Detta innebär att filtrationen hos en frisk 80-åring, trots ett normalt S-kreatinin ofta inte är mer än ca 40 ml/minut. Många av de läkemedel som används av äldre patienter utsondras oförändrade via njurarna eller har aktiva eller toxiska metaboliter som kan ansamlas vid nedsatt njurfunktion. Se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1139.

### Betydelsen av ökad känslighet

Den ökade risken för tardiv dyskinesi hos äldre vid behandling med fentiaziner, liksom den ökade risken för somnolens av bensodiazepiner, beror troligen på en ökad receptorkänslighet. Ökad känslighet men också högre grad av kärleksador kan också spela roll för den ökade blödningsrisken hos äldre som man ser vid warfarinbehandling.

Åldrandet innebär ett flertal fysiologiska förändringar. Äldre har t ex mindre kolinergt nervpåslag, vilket gör att alla preparat som har antikolinerga egenskaper får större effekt. Äldre är därför känsligare för antikolinerga biverkningar såsom konfusion och urinretention.

Vanligare än ökad receptorkänslighet är fysiologiska förändringar och minskad funktion hos homeostatiska regleringsystem. Ett exempel är att ventrikelslemhinnan atrofierar. Genomblödningen minskar, natriumbikarbonatbarriären blir svagare och risken för att man ska utlösa magblödningar med acetylsalicylsyra och andra NSAID är väsentligt ökad hos äldre individer.

Många sjukdomar kan öka risken för läkemedelsbiverkningar. Hos äldre ligger ofta funktionen av hjärtats retledningssystem på gränsen till AV-blockering. Läkemedel, som t ex betablockerare, kan utlösa ett manifest AV-block genom att sjukdomen demaskeras. Patienter med latent hjärtsvikt är i hög grad beroende av sina njurprostoglandiner för att hålla njurgenomblödningen på en normal nivå. ASA och andra NSAID sänker prostoglandinnivåerna i njuren, vilket kan leda till natrium- och vattenretention och därmed hjärtsvikt.

Prostaglandinhämningen kan även leda till ökad perifer kärltonus och minskad genomblödning i bl a hjärnan. Detta kan möjligen bidra till de psykiska biverkningar som kan ses av NSAID, t ex konfusion och hallucinos.

### Betydelsen av interaktioner

Äldre personer är ofta högkonsumenter av läkemedel – med ibland ett femtontal ordinerade läkemedel. Konsekvensen är naturligtvis en hög risk för biverkningar pga läkemedelsinteraktioner men även för effektförlust. Detta är ett av skälen till att läkemedelsgenomgångar av äldres mediciner i samarbete med patient, vårdgivare och farmaceut, speciellt inom äldreboenden, har införts på många håll. Se även kapitlet Läkemedelsbehandling av äldre på särskilt boende och i hemsjukvård, s 1208.

### Förebyggande av oönskade händelser i klinisk praxis

Som nämnts är förekomsten av såväl oönskade reaktioner (ADRs) som oönskade händelser (ADEs) vid läkemedelsbehandling ett betydande och resurskrävande problem i både slutet och öppen vård. En angelägen fråga är hur dessa oönskade händelser skulle kunna förebyggas.

Enligt undersökningar från såväl vårdhem för äldre (6) som öppen vård (7) skulle 20–30% av de oönskade händelserna gå att förebygga. I en annorlunda population från allmän slutenvård av yngre danskar bedömdes andelen förebyggbara incidenter vara runt 4% (8). En genomgång av allvarliga ADRs rapporterade 2005 till Läkemedelsverkets biverkningsenhet för patienter > 65 år och som hade haft 9 olika läkemedel eller fler bedömdes andelen förebyggbara ADEs vara hela 33%.

Från en litteraturöversikt av läkemedelsbehandling i öppen vård framgår att över 80% av oönskade händelser vad gäller CNS, elektrolytstatus, njurfunktion och gastrointestinala systemet skulle vara förebyggbara, och att detta främst gällde läkemedel inom terapigrupperna kardiovaskulär sjukdom, smärtstillande och orala antidiabetesmedel (7).

Särskilda forskningsinsatser har ägnats äldre multisjuka patienter som behandlas med ett flertal olika läkemedel (polyfarmaci) med syftet att hitta och åtgärda olämplig läkemedelsbehandling. I en del fall har dessa studier lett fram till rekommendationer om regelbundna kliniska översyner av medicineringen.

Inom området medicineringsfel ("Medication Errors") diskuteras oönskade händelser som kan uppstå i hela kedjan från val av läkemedel, vid förskrivning, tillverkning, utlämning, administrering till monitorering (9).

God och lättförståelig information till patienten om korrekt användning kan också ha betydelse.

Det är angeläget att omsätta erfarenheterna från forskning och farmakovigilansarbete, liksom kunskaper inom klinisk farmakologi, till strategier för kliniskt handlande. Grundläggande är att rekommendationerna i produktinformationen för respektive läkemedel följs av förskrivare och patient.

I Faktaruta 1 anges ett antal frågor som kan skapa medvetenhet och leda till riskminskande åtgärder i klinisk praxis.

#### Andra möjligheter att förebygga ADRs

Vissa idag kända genetiska varianter kan påverka risken för biverkningar genom fenotypisk variation i farmakokinetik och

#### Frågor som kan vägleda åtgärder för att förebygga ADRs/ADEs

(Se även kapitlet Läkemedel ur ett patientperspektiv, s 1201.)

##### Allmänt vid förskrivning

- Är läkemedlet korrekt för den aktuella indikationen? Är det lämpligt för den aktuella patienten?
- Är dosen den rätta? Har t ex hänsyn tagits till eventuellt nedsatt njurfunktion?
- Har man tagit hänsyn till kontraindikationer?
- Beaktas varningar och försiktighet? Är nödvändig anpassning eller uppföljning genomförd?
- Är möjligheten för kliniskt relevanta interaktioner övervägd?
- Är längden för behandlingen planerad? Hur omprövas behovet av behandlingen?
- Hur uppmärksammas eventuella uppdateringar av produktinformationen (t ex nya varningar)?

##### Äldre

- Har läkemedelsbehandlingen anpassats (t ex dosen) till ökande ålder, t ex pga försämrade organfunktioner (särskilt njurfunktionen)?
- Har listan över läkemedel värderats kritiskt i förhållande till aktuella behov? Har den omvärderats regelbundet?
- Har möjligheten för aktuella läkemedelsbiverkningar övervägts?
- Har möjligheten för interaktioner granskats?

##### Medicineringsfel

- Har risken för förväxling vid förskrivningen eller expedieringen minimerats?
- Kan patienten förstå och följa anvisningarna? Är informationen vid förskrivningen tillräcklig? Behövs stöd? Behövs uppföljande information? Behövs kontroller? Finns risk för accidentell överdosering?

därmed risken för typ A-biverkningar. Undersökning av polymorfism i genen (genotypning) kan också tillämpas. Ett exempel är test av tiopurinmetyltransferas (TPMT). Enstaka individer med en ärftlig defekt i enzymet TPMT kan vara extra känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin eller 6-merkaptopurin (azatioprins aktiva metabolit) och kan då snabbt utveckla benmärgshämning när behandlingen med dessa läkemedel påbörjas. Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter som löper risk för allvarlig toxicit-

tet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant.

Även för vissa typ B-biverkningar har det upptäckts genotyper som kan förutsäga risken hos individer. Tillämpningen i klinisk praxis av genotypning för att förebygga risken för ADRs är ännu så länge begränsad men kan förväntas öka med ökande kunskaper. Till exempel rekommenderas att innan behandlingen med abakavir påbörjas ska varje hiv-infekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om han/hon bär på HLA-B\*5701-allelen. Det rekommenderas också inför behandling med karbamazepin att dessa patienter bör, om möjligt, genomgå test för HLA-B\*1502-allelen. Om allelen HLA-B\*1502 finns, ska behandling med karbamazepin inte påbörjas såvida inte andra terapeutiska alternativ finns.

### Bättre hantering av risker vid läkemedelsanvändning

En viktig möjlighet att förbättra läkemedels säkerhet och säkra användningen, kommer av den nya lagstiftningen i Europa från 2005 om krav på särskild riskhantering. Direktivet ger läkemedelsföretagen skyldighet att utforma särskilda program för hantering av risker för sina produkter. Enligt riktlinjerna ska företagen ta fram och genomföra en detaljerad plan, ”EU Risk Management Plan” (EU RMP), som är en del av dokumentationen för läkemedelsmyndighetens godkännande och som ska gälla för produktens hela livscykel.

Riskhanteringsplanen beskriver viktiga identifierade och potentiella risker, samt viktiga data som saknas, vid tidpunkten för godkännandet. Denna beskrivning är grunden för myndighetens krav om hur produktens säkerhet ska följas upp. I en del fall är rutinmässig farmakovigilans, dvs huvudsakligen spontan biverkningsrapportering, en tillräcklig metod. I andra fall krävs – pga särskild osäkerhet om produktens biverkningsprofil vid klinisk användning eller efter längre tid – att i tillägg hämta information om ADRs genom läkemedelsepidemiologiska studier. Dessa studier kan genomföras i samarbete med sjukvårdsinrättningar eller utnyttja befintlig information från

register. Bearbetningar syftar till att mäta och jämföra incidensen för viktiga ADRs och att kvantifiera risken för det nya läkemedlet jämfört med annan etablerad behandling.

I planen ingår också att bedöma vad som krävs för att produkten ska kunna användas på ett säkert och effektivt sätt. Utgångspunkten är att produktinformationen, till både förskrivare och patient, fullständigt beskriver de godkända rekommendationerna. I vissa fall kan myndigheten ställa krav på ytterligare riskminskande åtgärder, t ex att företaget måste upplysa förskrivare genom brev eller speciell utbildning. Detta kan vara aktuellt t ex när det är absolut nödvändigt att monitorera säkerheten med särskild provtagning, för att undvika medicineringsfel eller att förhindra graviditet under exponering.

Införandet av riskhanteringsprogram har inneburit en betydande förstärkning av säkerhetsarbetet i hela EU-systemet, med bättre och anpassade metoder för uppföljning, och större medvetenhet och aktivitet att minimera risker. Studier pågår för att försöka mäta nyttan av riskhanteringsprogrammen vad gäller bättre säkerhetsdata och säkrare användning.

### Upptäckt och utredning av misstänkta biverkningar

Läkemedelsbiverkningar kan likna i stort sett alla kända sjukdomssymtom. Detta innebär att man alltid måste tänka på möjligheten att patientens symtom kan vara orsakade av läkemedel. Det differentialdiagnostiska tänkandet och medicinska handlandet styrs i första hand av sjukdomstillståndets typ, allvarlighetsgrad och potentiella följder.

#### Åtgärder vid misstänkt inträffad biverkning Aktuella överväganden är:

1. Krävs omedelbar behandling (t ex vid anafylaktisk reaktion)?
2. Är andra akuta åtgärder befogade, t ex remiss till sjukhus eller kontakt med specialist (t ex blodpåverkan, påtaglig njur- eller leverpåverkan eller uttalade tarmsymtom vid antibiotikabehandling)?

**Varning**

Överkänslighet

Ämne ..... Reaktionstyp .....

Journaldatum .....

3. Vad är sannolikheten för att symtomen beror på en läkemedelsbiverkning (se nedan för differentialdiagnostiska överväganden)?
4. Vilken typ av mekanism kan tänkas vara involverad? Om mekanismen misstänks vara farmakologisk kan dosjustering lösa problemet, om den är immunologisk bör behandlingen i allmänhet avbrytas.
5. Kan den inträffade biverkningen påverka framtida terapi? I så fall bör speciell varning införas i journalen och patienten informeras noggrant.
6. Finns misstanke om läkemedelsbiverkning? I så fall bör biverkningsrapport skickas till Läkemedelsverket. Är anmälan till Läkemedelsförsäkringen aktuell?

Om en biverkning inträffat är det viktigt att noga diskutera det inträffade med patienten. I en sådan diskussion bör man så långt möjligt försöka förklara varför en biverkning uppträtt och eventuella konsekvenser för framtiden (t ex att patienten bör undvika läkemedlet ifråga). Om det rör sig om en allvarlig biverkning ska man också göra patienten uppmärksam på möjligheten att anmäla till Läkemedelsförsäkringen.

För att säkerställa att information om allergi/överkänslighet i journalhandlingar och liknande blir tydlig och enhetlig kan det vara praktiskt att införa text enligt exempel i Faktaruta 2. Markeringen bör göras på samtliga relevanta ställen, dvs journal, ordinationslista samt Cardexkort och datajournaler. Patienten kan också lämpligen få skriftlig information med ungefärligen utformning enligt Faktaruta 3.

Man bör inte slentrianmässigt anta att "läkemedelsexantem" betyder allergi. Utredning med testning och provokation är ofta på sin plats för att inte onödigtvis beröva patienten framtida terapimöjligheter.

Personnummer .....

Namn .....

Varning .....

Du har visat tecken på **Överkänslighet** mot  
.....  
i form av .....

För att du inte ska skadas är det viktigt att du i fortsättningen undviker detta ämne. Visa gärna detta meddelande för läkare vid besök och på apotek då du hämtar ut läkemedel.

Ort/sjukvårdsinrättning .....

Datum .....

Läkare .....

Särskilt viktigt är detta vid misstänkt penicillinallergi.

**Bedömning av orsakssamband/  
differentialdiagnostik**

I den kliniska situationen är en sambandsbedömning mycket lik ett differentialdiagnostiskt resonemang. Man bör gå igenom ett flertal överväganden och följande måste då ingå:

1. Kan patientens besvär vara ett uttryck för en farmakologisk eller fysikalisk kemisk effekt av preparatet? (se Mekanismer typ A, s 1158).
2. Har de aktuella besvären tidigare beskrivits i samband med detta eller liknande läkemedel? (se klinikavsnitt, Fass eller ring din läkemedelsinformationscentral eller Läkemedelsverket, Enheten för läkemedelssäkerhet – tfn se Faktaruta 7, s 1181).
3. Är tidssambandet läkemedel–besvär typiskt eller förenligt med en biverkning?

Tiden mellan terapistart och besvärsdebut är en av de viktigaste faktorerna när det gäller att bedöma biverkningar. Vad som är ett typiskt eller möjligt tidsförlopp avgörs av läkemedlets karakteristika och typen av biverkning. I stort kan man urskilja tre mönster – tidiga biverkningar, sena biverkningar och en allmän riskhöjning, där den aktuella reaktionen utlöses av någon annan yttre händelse.

Det är vanligast att biverkningar uppträder under den första tiden efter behandlingsstart. För många typ A-biverkningar gäller att de kommer inom de första dagarna och att de ofta kan avta i intensitet efter en tid. Immunologiska och allergiska biverkningar kommer vid första expositionstillfället sällan förrän efter ca 5 dagar, når sitt frekvensmaximum efter 2–6 veckor och inträffar sällan senare än efter 3 månaders behandling. För en del reaktioner, som medieras via reaktiva eller toxiska metaboliter, kommer reaktionerna något senare – efter några veckor men sällan senare än efter 3–6 månader. Det finns alltid undantag. Vissa reaktioner utvecklas långsamt, t ex aplastisk anemi och fibrotiska reaktioner. I andra fall tycks infektioner kunna utlösa immunologiska reaktioner mot tidigare väl tålda medel.

SLE-reaktioner, leverfibros av lågdosmetotrexat och tardiva dyskinesier av neuroleptika och opportunistiska infektioner/PML vid immunmodulerande behandlingar är typiska senreaktioner. Cancer till följd av läkemedelsexponering kan uppträda efter flera år, som t ex endometrie- och bröstcancer efter HRT eller lymfom efter behandling med TNF-blockerare. En mer allmän riskhöjning ses t ex för trombosor vid p-pillerbehandling (risken för VTE är störst under första behandlingsåret), epileptiska anfall av neuroleptika och antidepressiva samt dysrytmier av antiarytmika. Ofta krävs här ytterligare någon riskfaktor eller risksituation för att reaktionen ska utlösas.

4. Minskar besvären vid dosminskning eller efter utsättning? Denna parameter är inte relevant när det gäller irreversibla reaktioner eller s k "hit and run"-effekter, t ex trombosor.
5. Kan symtomen vara uttryck för någon sjukdom eller exogen faktor (inklusive andra läkemedel)? Detta är i praktiken det svåraste övervägandet, eftersom biverkningar oftast liknar symtom som ses vid andra sjukdomar.

### Regler för rapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar

#### Vem ska rapportera?

- Alla läkare, tandläkare och sjuksköterskor med förskrivningsrätt ska rapportera biverkningar.
- Annan hälso- och sjukvårdspersonal ska hänvisa patienten till läkare för medicinsk bedömning eller själv diskutera misstanken med patienten och patientansvarig läkare.

#### För alla läkemedel gäller

##### att följande ska rapporteras:

- Samtliga dödsfall som misstänks vara läkemedelsframkallade
- Samtliga allvarliga biverkningar, dvs sådana som haft betydande inverkan på patientens allmäntillstånd, sjukdomens förlopp eller sjukvårdens längd
- Samtliga nya, oväntade eller på annat sätt för den anmälande läkaren anmärkningsvärda biverkningar
- Som biverkningar räknas, vad gäller rapporteringskrav enligt EUs regler, även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel samt växtbaserade läkemedel

#### För nya läkemedel gäller dessutom att:

- Alla misstänkta biverkningar som inte är listade som vanliga i Fass ska rapporteras. De preparat som räknas som nya står listade i "Information från Läkemedelsverket".

6. Har patienten tidigare fått samma eller liknande besvär vid kontakt med samma eller liknande läkemedel – eller återkom besvären vid reexposition denna gång?

Det är ofta svårt att i det enskilda fallet avgöra sannolikheten för att besvären utgör en biverkning.

Mer information eller hjälp vid bedömning av en misstänkt biverkning kan man få hos Läkemedelsverket, dess Läkemedelsupplysning, regionala biverkningscentra och läkemedelsinformationscentralerna. De senare är oftast samlokaliserade på universitetssjukhusen. Observera att nätversionen av Fass innehåller uppdaterad produktinformation som återger aktuella bedömningar som kan ha betydelse för säker användning. Telefon- och faxnummer hittar du i Faktaruta 7, s 1181 och på omslaget.

Även biverkningar avseende växtbaserade läkemedel och naturläkemedel ska rapporte-

**Misstänker du en allvarlig biverkning – Rapportera!**

Detta gäller särskilt tidigare icke beskrivna biverkningar. Det är sådana rapporter som leder till att man finner nya biverkningar.

ras till Läkemedelsverket. Problem med kosttillskott är Livsmedelsverkets ansvar.

### Biverkningsrapportering

Den första misstanken om en ny, allvarlig biverkning av ett läkemedel brukar väckas genom att en enskild läkare, tandläkare eller sjuksköterska observerar ett oväntat kliniskt förlopp hos en eller ett par patienter och rapporterar detta.

När den första misstanken är väckt blir nästa uppgift för de regionala biverkningsenheterna och Enheten för läkemedelssäkerhet vid Läkemedelsverket att utreda om rapporten tillsammans med annan information kan anses återspegla en *ny* eller *förvärrad* biverkning, hur ofta biverkningen uppträder, de bakomliggande mekanismerna och om det finns eventuella riskgrupper bland patienterna.

Styrkan med biverkningsrapportering är möjligheten att snabbt fånga upp *misstankar* om nya läkemedelsbiverkningar och interaktioner. Det är dessutom ett billigt sätt att samtidigt kunna följa alla läkemedel på marknaden under hela deras livscyklar.

Nackdelarna är dels att informationen i det enskilda fallet sällan är fullständigt nog för att tillåta en vetenskapligt hållbar bedömning av sambandet, dels att rapporteringen är ofullständig och ibland selektiv.

Underrapportering gör att problemets omfattning ofta underskattas och om rapporteringen för ett visst preparat är bättre än för andra liknande kan man lätt dra felaktiga slutsatser vid jämförelser. Genom att vi har kännedom om mängden läkemedel som säljs och till vem, genom det nya läkemedelsregistret, kan man göra grova uppskattningar av den behandlade populationens storlek och sammansättning och därigenom få en viss uppfattning om incidensen av de rapporterade biverkningarna. I utvalda fall kan läkemedelsregistret utnyttjas med kort varsel

Systemets effektivitet och kvalitet bygger på att varje förskrivare bidrar med sina observationer.

för att hitta antalet individer som fått ett visst läkemedel och att följa upp dem i andra register över diagnoser vid sjukhusinläggningar, cancer eller dödsorsaker.

För flera nyare läkemedel pågår uppföljningsstudier inom riskhanteringsprogram och från dessa rapporteras resultat som kan påverka marknadsföringstillstånd och rekommendationer.

I och med Sveriges inträde i EU har Sverige skyldighet att, inom 15 dagar, informera läkemedelstillverkaren och de andra medlemsstaterna om allvarliga biverkningar som inträffat i Sverige via "European Medicines Agency" (EMA tidigare kallat EMEA) i London. Likaså kan Läkemedelsverket få tillgång till information från de övriga medlemsstaterna via EMA. Sverige deltar mycket aktivt i den rådgivande arbetsgruppen för farmakovigilans vid EMA, "Pharmacovigilance Working Party". Här bedrivs ett gemensamt arbete med att spana efter och bedöma signaler om nya ADRs, främst i den gemensamma europeiska biverkningsdatabasen Eudravigilance, och från studier. En annan viktig uppgift är att värdera och ge råd om riskhanteringsplaner och om farmakoepidemiologiska studier.

Dessutom har informationsutbytet med läkemedelstillverkarna ökat väsentligt. Läkemedelsverket får via dessa rapporter om nya oväntade biverkningar, även från länder utanför EU.

Information om nya biverkningar ges återkommande i "Information från Läkemedelsverket" och på Läkemedelsverkets hemsida, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Blanketter för biverkningsrapportering finns på Läkemedelsverkets webbsida samt i den tryckta utgåvan av Fass.

Biverkningsrapporter från Sverige måste alltså ses i ett mer internationellt perspektiv. Sedan något år överförs de svenska biverkningsrapporterna till Eudravigilance. Kvaliteten på de rapporter som skickas in via de regionala biverkningsenheterna i Sverige är av hög internationell klass. Rap-

**Läkemedelsinformationscentraler i Sverige****Läkemedelsupplysningen****i Västra regionen (LUPP)**

- Avdelningen för Klinisk Farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Bruna stråket 11, Göteborg, Tfn: 031-342 85 65, Fax: 031-82 67 23  
E-mail: lupp.su@vgregion.se

**Läkemedelsinformationscentralen****i Linköping (LILI)**

- Klinisk Farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, Tfn: 010-103 33 23, Fax: 013-10 41 95  
E-mail: lili@lio.se

**Karolinska läkemedelsinformationscentralen (Karolic)**

- Tfn: 08-585 810 60, E-mail: karolic@karolinska.se
- **Huddinge:** Avd för klinisk farmakologi C1-68, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, Fax: 08-585 810 70
- **Solna:** Avd för klinisk farmakologi, L7:05, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm, Fax: 08-517 715 33, Farmaceut Tfn: 08-517 719 53

**Karoline**

- Karolinska apoteket, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm, Tfn: 08-517 753 42, Fax: 08-30 73 46  
E-mail: karoline.ka@apoteketfarmaci.se

**Uppsala läkemedelsinformationscentral (ULIC)**

- Avd för klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset, Ing 61, 4tr, 751 85 Uppsala, Tfn: 018-611 20 10, Fax: 018-51 92 37  
E-mail: ulic@lul.se

**Enheten för Läkemedelsinformation****i Norr (ELINOR)**

- Avd för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå, Tfn: 090-785 39 10, Fax: 090-12 04 30
- E-mail: elinor@pharm.umu.se

**Biverkningsenheternas epostadresser**

- **Göteborg:** biverkningsenheten@pharm.gu.se
- **Linköping:** biverkningsenheten@lio.se
- **Lund:** Biverkningsenheten.usil@skane.se
- **Stockholm/Huddinge:** biverkningsenheten@karolinska.se
- **Stockholm/Solna:** biverkningsenheten@karolinska.se
- **Umeå:** martin.backstrom@pharm.umu.se
- **Uppsala:** biverkningsavdelningen@akademiska.se

porteringen i Sverige är hög i relation till vår folkmängd, men bör öka påtagligt.

Att däremot rapportera välkända och lindriga biverkningar av gamla läkemedel är inte nödvändigt. Ibland kan dock även sådana reaktioner innehålla någon komponent som kan bidra till kunskapsutvecklingen. Detta avgörs bäst av den läkare som ser patienten, ibland i dialog med de regionala biverkningsenheterna eller Läkemedelsverket (tfn m m, se Faktaruta 7).

---



---

## Referenser

---



---

1. Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Öhlén G, Tesfa Y, Bergendahl A, Bergman U. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. *Läkartidningen*. 2008;105: 890–3.
2. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573–9.
3. Krötz F, Struthman L. A Review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:53–65.
4. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. Challenges remain. *Drug Saf*. 2009;32:811–7.
5. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:147–52.
6. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107–16.
7. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411–26.
8. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection. *J Int Med*. 1990;228:83–90.
9. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM*. 2009;102:513–21.