

Läkemedelsbiverkningar

Björn Beermann, 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 av behandlingen. Ett problem är ofta att riskerna med behandlingen är mindre väl kända än de positiva effekterna.

Det kliniska prövningsprogrammet före godkännandet klargör de flesta positiva effekterna, liksom de vanligaste biverkningarna, speciellt de som uppträder inom kort tid efter behandlingens början. Man har dock sällan mer än 500–5 000 patienter i prövningsprogrammet, vilket gör att det är svårt att upptäcka biverkningar som förekommer hos färre än 0,1–1%.

Majoriteten av patienterna ingår i studier som varar 4–8 veckor, varför långtids-effekterna 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.

Med läkemedelsbiverkning 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 beroendevärd utveckling och missbruk är läkemedelsbiverkningar. Dessa berörs dock inte i detta kapitel.

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 en lång rad studier som talar för att ca 4% av inläggningarna på medicinska och geriatriska kliniker samt infektionskliniker beror på förebyggbara biverkningar (1).

De flesta biverkningar (ca 75%) som leder till sjukhusvård eller inträffar på sjukhus är dosberoende och förutsägbara. 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 individen är risken för att dö av biverkningar mycket liten men på befolkningsnivå är det ett problem eftersom man kan uppskatta att över 1 000 personer dör årligen i Sverige på grund av biverkningar.

De läkemedel som finns på den svenska marknaden har en betryggande säkerhet,

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-kärlsjukdomar
1/100–1/999	Magblödning Hjärnblödning	NSAID Antikoagulantia, fibrinolytika	Cancer
1/1 000–1/9 999	Agranulocytos Blodpropp	Sulfasalazin P-piller	Trafikolyckor
1/10 000–1/99 999	Kolestas Mjölksyraacidosis	Kloxacilliner Metformin	Mord
1/100 000–1/999 999	Blod-, lever- och njurskador Mukokutant syndrom	Sulfonamider, NSAID Antiepileptika	Flygolyckor

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:

- Typ A är biverkningar som beror på preparatens farmakologiska, fysikaliska eller kemiska effekter.
- Typ B är ofta av idiosynkratisk eller immunologisk natur.

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.

Typ A-biverkningar

Vanligen orsakas biverkningarna av läkemedlens farmakologiska effekter eller fysi-

kaliska/kemiska egenskaper. Detta beror bl a på att de receptorer man vill påverka även finns utanför målområdet. Ett typ-exempel 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 ackommodationsrubbning, 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. 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 1102) och medför att långsamma metaboliserare får högre risk för typ A-biverkningar.

I många fall uppkommer typ A-biverkningar pga att man inte beaktat att njurfunktionen försämras med åldern. Även interaktioner mellan läkemedel ger upphov till typ A-biverkningar, se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1102.

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. De 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 751).

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 (bronnkonstriktion). Typexempel är anafylaktiska reaktioner av penicillin och dextran med urtikaria, bronnkonstriktion 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-antikropps-komplex 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 ökad halt av allergiska mediatorer via andra mekanismer än antigen-antikropps-reaktioner. Typexempel är reaktioner på röntgenkontrastmedel och angioödem av ACE-hämmare samt ASA-utlöst anafylaxi, se kapitlet Anafylaktisk chock, s 19.

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.

Biverkningar från olika organsystem

Blodskador

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

Anemi

Blödningsanemi av läkemedel är sekundär till antingen magtarmbiverkningar eller till rubbningar i hemostasen.

Tabell 2. Exempel på läkemedel som kan ge anemi

Anemityp	Läkemedel
Blödningsanemi	
Magtarmskada	NSAID inklusive acetylsalicylsyra
Rubbad hemostas	Warfarin
Megaloblastanemi	Vissa cytostatika Fenytoin Primidon Trimetoprim-sulfa
Hemolytisk anemi	
G6PD-brist	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat
Immunhemolytisk anemi	Kinin Kinidin
Methemoglobinemi	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat

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 erythrocyterna, 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 Fe³⁺ i hemoglobinet oxideras till Fe²⁺, 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 x 10⁹/L) är oftast de neutrofila granulocyterna minskade i antal och patienten har en neutropeni (< 1,5 x 10⁹/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 x 10⁹/L) och i synnerhet vid agranulocytos är risken för infektioner ökad.

Agranulocytos uppträder hos 5–7 personer/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 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. Kloza-

Tabell 3. Läkemedel som visats eller misstänks kunna orsaka agranulocytos

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

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

pin 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 ($< 100 \times 10^9/L$) förekommer hos 50–70 fall/milj invånare/år, varav majoriteten inte är läkemedelsutlösta. Incidensen är hög under barnåren, för att sedan sjunka och åter öka efter 50-årsåldern. Se även kapitlet Blödningstillstånd, s 228.

Läkemedelsutlöst trombocytopeni är mycket sällsynt < 45 års ålder. Toxisk trombocytopeni uppkommer inom dagar–någon vecka. Immunologiskt utlöst trombocytopeni uppkommer vid första expositionen oftast inom 3 månader och vid reexposition inom timmar–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 beror på 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

Tabell 4. Läkemedel som i Sverige utlöst trombocytopeni

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

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 guld 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 (LM-WH).

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 benmargshypoplasi. 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, s 1124. Se även kapitlet Anemier, s 205.

Eftersom skadan troligen drabbar den pluripotenta stamcellen tar det relativt lång tid innan kliniska symtom visar sig. Vid utredning av patienter med aplastisk

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

anemi kan man därför troligen bortse från alla läkemedel som patienten börjat inta under månaden närmast symtomdebuten.

Hudbiverkningar

Den största andelen biverkningsrapporter gäller huden och mest rapporterade är antibiotika. Läkemedel kan utlösa nästan alla kända hudsjukdomar. Se nedan samt Tabell 6. Se även kapitlet Hudsjukdomar, s 347.

Exantem

Exantem är den vanligaste hudbiverkningen och kan orsakas av i stort sett alla läkemedel. Man kan inte utifrån utslaget 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 fortsättas och patienten kan ges ny penicillinkur utan ytterligare åtgärder. Om exantemet är förenat med klåda bör behandlingen avbrytas. Inför framtida behov av penicillinbehandling ges peroral testdos av penicillin. 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 läpparna, runt ögonen och i larynx. Dessa reaktioner kan vara livs-

hotande. 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 av 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, men karakteristisk 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 föreligga 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/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%.

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

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
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

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. Fläcken försvinner inte genom tryck, i motsats till förhållandet vid ett erytem. Purpura kan indelas i trombocytopen och vaskulär. Både toxisk, exempelvis pga cytotatika, och allergisk purpura förekommer. Vid allergisk purpura funge-

rar 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 bety-

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 Antiarytmika klass I och III	+ Reflektorisk takykardi sekundärt till kärldilatation	+
Supraventrikulära bradyarytmier inkl överledningsrubbningar	Betablockerare Verapamil, karbamazepin och litium Digitalis	+ +	+
Kammararytmier	Antiarytmika klass I och III Digitalis och tricykliska antidepressiva vid intoxication		+ +
Torsade de pointes	Sotalol och fluorokinoloner		+

delse för reaktionens uppkomst, såsom låg acetyleringsförmåga, är ärftliga.

Pigmentförändringar

Restpigmentering med melanin förekommer efter flera slags läkemedelsreaktioner. Hemosiderinpigmentering ses efter purpura.

Flera olika typer av läkemedel orsakar pigmentförändringar beroende på läkemedlet självt, melanin eller annat pigment eller en kombination därav.

Hjärt-kärlbiverkningar

De väsentligaste kardiella biverkningarna är rytmrubbningar och nedsatt kontraktilskraft.

Rytmrubbningar

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

Genom direkta effekter på de- och repolarisationen i retledningssystem och myocyter 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.

Nedsatt kontraktilkraft

Läkemedel med direkt myocyttoxisk effekt kan ge upphov till myokardit/kardiomyopati 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 vätskeretention, genom ökning av den perifer resistensen och genom rytmrubbning. NSAID kan framkalla hjärtsvikt genom de två första mekanismerna.

Störd excitations-kontraktilkoppling är reversibel och framkallar i regel hjärtinkompensation endast hos patienter med latent eller manifest hjärtsvikt. Vissa kalciumanta-

gonister (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 diuretikadoser. Kortvariga tryckfall som leder till synkope förekommer vid tillförsel av alfareceptorblockerare 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-piller, några antidepressiva medel, sibutramin och NSAID kan ge upphov till eller förvärra hypertoni. Kraftig blodtrycksstegring ses vid abrupt utsättande av klonidin.

Hjärtinfarkt/ischemisk 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 (2). 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 I₂ (PGI₂), vilket inte balanseras av minskad tromboxansyntes 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.

Klaffsjukdom

Ergotamin och derivat av detta läkemedel t ex dopaminagonisterna bromokriptin och kabergolin kan vid långvarigt bruk ge upp-

hov till fibrotiska förändringar av hjärtklaffarna med ökat hjärtarbete som följd.

Vasospasm

Ergotamin samt dihydroergotamin kan leda till svår arteriell vasospasm, som ibland medför vävnadsnekros, speciellt vid långvarigt bruk eller överdosering. Migränmedlen i triptangruppen har i ett flertal fall rapporterats ge upphov till angina pectorisliknande 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-piller ökar risken för både arteriell och venös tromboembolism. Detta gäller framför allt de äldre typerna med östrogendoser ≥ 50 mikrog. 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 generations kombinerade p-piller ca 1 fall/10 000 årsbehandlingar och med 3:e generations p-piller ca 1 fall/5 000 årsbehandlingar. Mortaliteten vid VTE är 1–2%. Inför förskrivning av kombinerade p-piller måste man noggrant penetrera anamnesen avseende viktiga riskfaktorer (tidigare VTE, venös trombos hos föräldrar och syskon, immobilisering m m) för djup ventrombos.

Även behandling med östrogenpreparat för att lindra klimakteriebesvär tycks vara förenad med riskökning för venös tromboembolism. Samma riskfaktorer som vid p-pillerbehandling finns och övervägandena inför behandlingen är desamma.

Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 214, Allmän gynekologi, s 455, och Antikonception och aborter, s 478.

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.

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, 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 ospecifika 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.

Tabell 8. Läkemedelssubstanser som är esofagusskadande

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

Munhålan

Slemhinnelesioner i munhålan förekommer som delfenomen av generella reaktioner, t ex mukokutant syndrom, (se s 1124) 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 smakförlust (penicillamin, kaptopril, terbinafin) eller smakavvikelse (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 matstruppen. Skadorna uppkommer främst vid nedsväljning av olämpliga 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 doxycyklin-karragenat, 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 späsmängder blod i feces. I allvarligare fall uppkommer ulcerationer som kan kompliceras av perforationer och allvarliga blödningar.

Risken för endoskopiska slemhinneskador och ulcera 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 tunn-tarmen. 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 kalciumantagonister
- Adsorption av motorikstimulerande gall-salter av t ex kolestyramin och kolestipol

Antibiotikabehandling ger, genom rubbningar 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.

Leverbiverkningar

Se även kapitlet Leversjukdomar, s 85. Den vanligaste formen av leverbiverkning utgörs av en lätt stegring av aminotransferaserna. 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 allvarligare 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 i Tabell 9, s 1130.

Tabell 9. Exempel på läkemedel som kan framkalla leverbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Enzymstegring utan parenkymiskador	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, östrogen
Blandade reaktioner	Idiosynkratisk	Glibenklamid, sulindak, flukloxacillin
Fibrotiserande reaktioner	Toxisk	Metotrexat
Vaskulära reaktioner	–	P-piller, androgener
Tumörer	–	P-piller, androgener

Hepatocellulära reaktioner

Hepatocellulära reaktioner kan uttrycka sig som allt från en lätt stegring av aminosferaserna 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 aminosferaser. Biverkningen är i allmänhet uttryck för en toxisk effekt.

Blandade reaktioner

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

Njurbiverkningar

De viktigaste renala biverkningarna utgörs av:

- Funktionsrubbingar utan histopatologiska förändringar
- Glomerulära skador
- Njursten
- Tubulära skador
- Interstitiell nefrit

Se vidare nedan samt i Tabell 10. Se även kapitlet Njursjukdomar, s 405.

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 hormonets (ADH) effekt. Här ses vattenretention och hyponatremi.

Glomerulära skador

Glomerulära skador orsakas oftast via en immunologisk mekanism som leder till proteinläckage och ofta till hematuri, ibland med åtföljande nefrotiskt syndrom.

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 – tubulointerstitiell nefrit	Toxisk Toxisk (kronisk) Immunologisk (akut)	Aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, litium, röntgenkontrastmedel Aminoglykosider, litium Penicilliner, cefalosporiner, NSAID
Njursten och tubulär obstruktion av svårslösliga läkemedel	Fysikalisk	Acetazolamid, indinavir, metotrexat

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 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 svårslösliga läkemedel. Det förra tillståndet kan även uppkomma genom utfällning i tubuli av myoglobulin vid raddomyolys 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 1132.

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 receptorstimulering.

Förändringar i stämningläget, både mani och depression, 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 utsättningssymtom, exempelvis yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, agitation eller ångest.

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 leder 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.

Tabell 11. Exempel på läkemedel som orsakar påverkan på nervsystemet

Skadetyyp/symtom	Läkemedel
Cerebral påverkan	
Konfusion	Amantadin, antikolinergika, bromokriptin, H ₂ -blockerare, klorokin, L-dopa, litium, NSAID
Epileptiska anfall	Antidepressiva, neuroleptika, penicilliner, lidokain i högdos, röntgenkontrastmedel intratekalt
Utsättningsreaktioner	Antidepressiva, bensodiazepiner
Depression	Interferoner, rimonabant
Mani	Tricykliska antidepressiva, kortikosteroider
Hallucinationer	Antikolinergika, betablockerare, fluorokinoloner, H ₂ -blockerare, indometacin, kortikosteroider, dopaminagonister
Minnesrubbingar	Bensodiazepiner, NSAID
Sömnstörningar	Betablockerare, dopaminagonister
Huvudvärk	Nitrater, ACE-hämmare, kalciumantagonister, NSAID, östrogen, isotretinoïn, sildenafil
Aseptisk meningit	NSAID, sulfa, trimetoprim
Yrsel	Ett flertal läkemedel
Motorikstörningar	
Tremor	Litium, sympatikomimetika, tricykliska antidepressiva, valproat
Parkinsonism	Metoklopramid, neuroleptika
Akut dystoni	Metoklopramid, neuroleptika
Tardiv dyskinesi	Metoklopramid, neuroleptika
Perifera skador	
Polyneuropati	
– Motorisk	Sulfonamider
– Sensorisk	Kloramfenikol
– Blandad	Amiodaron, cisplatin, disulfiram, fenytoin, guld, isoniazid, metronidazol, nitrofurantoin, vincaalkaloïder
Generell påverkan	
Malignt neuroleptika-syndrom	Neuroleptika

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 frekvens varierar mellan 0,1 och 1% enligt litteraturen. Det ses framför allt vid start av högdosbehandling med neuroleptika 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, s k 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 parentalt brukar ha prompt effekt.

Akatisi är oförmåga att vara stilla. Den neurofarmakologiska bakgrunden till denna 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-liknande 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 neuron, men även blandformer är vanliga. Sym-

tomen 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 – är en sällsynt komplikation till vaccinering.

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 abrupt avbrott av behandlingen.

Ett annat exempel är äldre neuroleptikas förmåga att öka insöndringen av prolaktin, med åtföljande gynekomasti hos män och galaktorré hos kvinnor. Detta uppkommer genom att neuroleptika hämmar D₂-dopaminerga receptorer i hypofysen vilka ohämmade minskar insöndringen av prolaktin.

Direkt påverkan på hormonsyntesen

Litium (Li⁺) interfererar med joderingen av tyrosin och därmed bildningen av tyroxin. Detta kan leda till struma med hypotyreo.

Läkemedel kan ge

oselektiva hormonella effekter

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

Skadeeffekter på endokrina organ

Behandling med alfa- och beta-interferoner kan leda till autoimmuna skador på tyreoida och därigenom orsaka hypo- eller hyperthyreo. Dessa tillstånd kan även uppkomma

vid behandling med amiodaron genom farmakologisk verkan.

Påverkan på hormoneffekter

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

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, erektionsrubbingar 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 rapporterats är blodtryckssänkande läkemedel, antidepressiva läkemedel och 5-alfareduktashämmare som finasterid mot prostatahypertrofi.

Skelettmuskelbiverkningar

Ett stort antal läkemedel kan framkalla tillfälliga muskeltkramp, framför allt i vadmuskulaturen. Läkemedel kan även orsaka olika typer av myopatier – dels smärtfria, dels smärtsamma – både med och utan samtidig neuropati.

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.

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

Tabell 12. Några läkemedel (läkemedelsgrupper) som kan ge upphov till myopati

Typ av myopati	Läkemedel
Smärtfri myopati	
Utan neuropati	Glukokortikoider, betablockerare
Med neuropati	Klorokin, hydroklorokin
Smärtsam myopati	
Utan neuropati	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel, fluorokinoloner, ciklosporin
Med neuropati	Vinkristin, amiodaron
Rabdomyolys	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel

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 frekvensen biverkningar väsentligt hos patienter som tar > 3 läkemedel samtidigt (se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1102 samt kapitlet Praktiska råd vid läkemedelsbehandling hos äldre, se nätupplagan av LB 2007/2008).

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.

Kreatininclearance minskar med ca 1 ml/minut per år efter 40-årsåldern. Detta innebär att clearance 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 utsöndras oförändrade via njurarna eller har aktiva eller toxiska metaboliter som kan ansamlas vid nedsatt njurfunktion. Se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, s 1102.

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 kärlskador kan också spela roll för den ökade blödningsrisken hos äldre som man ser vid warfarin-behandling.

Åldrandet innebär ett flertal fysiologiska förändringar. Äldre har t ex mindre kolinerget 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 ventrikelsemhinnan 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 njurprostaglandiner för att hålla njurgenomblödningen på en normal nivå. ASA och andra NSAID sänker prostaglandinnivåerna i njuren, vilket kan leda till natrium- och vattenretention.

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 läkemedelsgenomgång av äldres medicinering i samarbete med patient, vårdgivare och farmaceut, speciellt inom äldreboenden, är viktigt. Se även kapitlet Praktiska råd vid läkemedelsbehandling hos äldre, se nätupplagan av LB 2007/2008).

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 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)?
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 anledning till biverkningsrapport eller anmälan till Läkemedelsförsäkringen?

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 t ex följande text:

Varning	
Överkänslighet	
Ämne	Reaktionstyp
Journaldatum	

Markeringen bör göras på samtliga relevanta ställen, dvs journal, ordinationslista samt Cardexkort och liknande. Patienten kan också lämpligen få skriftlig information med ungefärligen följande utformning:

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	

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. 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 1120).

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 5, s 1138).

3. Är tidssambandet läkemedel–besvär typiskt eller förenligt med en biverkan?

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 karakteristiska och typen av biverkning. I stort kan man urskilja tre mönster – tidigbiverkningar, senbiverkningar 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, när 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.

Cancerutveckling, SLE-reaktioner, leverfibros av lågdosmetotrexat och tardiva dyskinesier av neuroleptika är typiska senreaktioner. En mer allmän riskhöjning ses t ex för tromboser vid pillerbehandling, epileptiska anfall av neuroleptika och antidepressiva samt dysrytmier av antiarytmika. Ofta krävs här ytterligare någon riskfaktor för att reaktionen ska utlösas.

4. Minskar besvären vid dosminskning eller utsättning? Denna parameter är inte relevant när det gäller irreversibla reaktioner eller så kallade "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.
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, regionala biverkningscentra och Läkemedelsinformationscentralerna. De sistnämnda är oftast samlokaliserade på universitetssjukhusen. Telefon- och faxnummer hittar du i Faktaruta 5, s 1138 och på omslaget.

Även biverkningar avseende växtbaserade läkemedel och naturläkemedel ska rapporteras 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 att utröna dess sannolikhet, 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

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 patient 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".

nog för att tillåta en vetenskapligt hållbar bedömning av sambandet, dels att rapporteringen är ofullständig och ibland selektiv.

Underrapportering gör att problemets omfattning 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 frekvensen av de rapporterade biverkningarna.

Misstänker du en allvarlig biverkan – Rapportera!
Detta gäller särskilt tidigare icke beskrivna biverkningar. Det är sådana rapporter som leder till att man finner nya biverkningar.

Telefonnummer och fax till Biverkningsenheterna

- Läkemedelsverket, Enheten för läkemedels-säkerhet tfn 018-17 46 00, fax 018-54 85 66
registrator@mpa.se
- Göteborg, tfn 031-342 27 20, fax 031-82 67 23
- Linköping, tfn 013-22 44 20, fax 013-10 41 95
- Lund, tfn 046-17 53 38, fax 046-211 19 87
- Stockholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, tfn 08-585 811 80
fax 08-585 811 85
- Stockholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, tfn 08-517 730 09, fax 08-517 715 33
- Umeå, tfn 090-785 39 08, fax 090-12 04 30
- Uppsala, tfn 018-611 29 29, fax 018-66 42 01

Telefonnummer och fax till Läkemedelsinformationscentralerna

- Linköping, tfn 013-22 33 23, fax 013-14 06 95
- Lund, tfn 046-17 19 20, fax 046-211 19 87
- Stockholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, tfn 08-585 810 60
fax 08-585 810 70
- Stockholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, tfn 08-517 716 08
fax 08-30 87 35
- Umeå, tfn 090-785 39 10, fax 090-12 04 30
- Uppsala, tfn 018-611 20 10, fax 018-51 92 37

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) i London. Likaså

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

kan Läkemedelsverket få tillgång till information från de övriga medlemsstaterna via EMA.

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>.

Blanketter för biverkningsrapportering finns på Läkemedelsverkets hemsida samt i Fass.

Biverkningsrapporter från Sverige måste alltså ses i ett mer internationellt perspektiv. Kvaliteten på de rapporter som skickas in via de regionala biverkningsenheterna är av mycket hög internationell klass. Rapporteringen 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 5).

Referenser

1. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:136-47.
2. Hennekens CH, Borzak S. Cyclooxygenase-2 inhibitors and most traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause similar moderately increased risks of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13:41-50