

Läkemedel då, nu och framöver



Vi firar i år 100-årsjubileet av ett av de stora genombrotten på läkemedelsområdet. Det var i januari 1922 som insulin för första gången räddade livet på en ung diabetiker. Sex år senare kom Alexander Fleming tillbaka från sin semester för att hitta möjliga bakterieplattor i sitt laboratorium och grunden till penicillinet var lagd. Två milstolpar som antyder

den oerhört sparsamma läkemedelsarsenal som stod till buds för ett sekel sedan.

Även i ett kortare perspektiv kan vi vara tacksamma över att leva idag. För 40 år sedan bestod behandlingen av hjärtinfarkt väsentligen av morfin, vila och arytmiovervakning. Vid stroke fick tiden utvisa vilka sequelae patienten fick bära med sig genom livet. Såväl läkemedel som invasiva metoder har förbättrat behandling och prognos avsevärt vid dessa tillstånd.

Magsår var en kirurgisk sjukdom innan *Helicobacter pylori* upptäcktes 1982. Antibiotika ersatte sedermera kniven och åkomman hamnade i rätt disciplin – infektionsmedicinen.

På 1990-talet kom TNF-hämmarna, som nästan tömde de reumatologiska klinikerna. Idag gäller biosimilarer eller perorala uppföljare såsom JAK-hämmare.

Som ung "infektionsvalp" hörde jag talas om det första svenska fallet av HIV 1982. Den då dödliga infektionen omvandlades genom snabb läkemedelsutveckling till en kronisk sjukdom.

Hepatit C var en smygande kronisk infektion med okänd etiologi fram till 1989, då viruset upptäcktes. Det var många patienter vi följde genom långa och tuffa interferonbehandlingar för att sedan oftast kunna konstatera, att infektionen ändå inte läkt. Komplikationer i form av leversvikt och levercancer följde. 2014 och framåt kom de direkt antivirala läkemedlen, som på några månader botar den tidigare kroniska infektionen och förhindrar dess komplikationer. Detta är nog det största genombrott jag har upplevt inom infektionsmedicinen.

Resurskrävande Waran-kontroller kan slopas sedan nya antikoagulantia introducerats. I Västmanland var vi pionjärer att introducera dessa preparat brett, då vi förutsåg en minskad strokeincidens som följd av att spåra upp obehandlade patienter.

De senaste åren har medfört framgångar inom onkologi och hematologi, med klart förbättrad överlevnad t ex vid myelom och melanom.

I den stressade vardagen, när vi ibland känner oss otillräckliga i patientmötet, är det klokt att stanna upp en stund för att i ett historiskt perspektiv begrunda och vara tacksam över alla de läkemedel som finns idag men som bara för en generation sedan var en utopi. De läkemedel varje distriktsläkare ordinerar dagligen kunde man knappast drömma om då.

Vi lever onekligen i en fantastisk tid och tittar man framåt hisnar perspektivet över vilka möjligheter som kommer under de närmaste decennierna. Genterapi, andra avancerade medicinska terapier, målinriktade behandlingar kopplade till vissa markörer samt en ökande ström av läkemedel vid sällsynta sjukdomar öppnar nya dörrar. Får vi se ännu större genombrott inom onkologin? Kommer den revolution för tumörerna, som antibiotika innebar för infektionerna?

Läkekonsten, läkaryrket och inte minst engagemanget i en läkemedelskommitté är något av det mest spännande och intressanta man kan ägna sig åt – att hela tiden ställas inför nya utmaningar men också nya möjligheter, att kunna bota, lindra och trösta med allt större betoning på att bota.

Det är dags för mig att lämna stafettpippen vidare. Lena Ottosson Bixo tar över som ordförande, men jag finns kvar i en del nationella uppdrag, t ex TLV:s nämnd och läkemedels-samverkan inom LOK och SKR, men också som stöd och hjälp i vår läkemedelskommitté. Tack till alla engagerade kommittéledamöter, expertgruppsmedlemmar och kolleger som gör ett föredömligt arbete för klok läkemedelsanvändning i Västmanland. Och lycka till, Lena!

INGE ERIKSSON

Läkemedelskommittén i Västmanland
inge.eriksson@regionvastmanland.se

Cannabisbaserade läkemedel, är det något vi ska använda i smärtbehandling?

En artikel från tidsskriften Pain 2018 belyser problemet med systematiska översiktsartiklar gällande cannabisbaserade läkemedel mot smärta som ett metodologiskt och politiskt minfält (1).

Åsikterna är onekligen många och varierande. Att evidensläget är mycket svagt för användning mot smärta hindrar inte medicinska kliniker från att nyetableras och förskriva cannabis till patienter. En vårdmottagning i Stockholm har genom förskrivning av cannabis i extemporeberedning dränerat Region Stockholm på miljontals kronor de senaste månaderna. Region Stockholm driver just nu en process gentemot vårdenheten gällande befarad otillräcklig patientsäkerhet där man även ifrågasätter Socialstyrelsens beslut att utfärda en arbetsplatskod för enheten. Koden medför tillgång till högkostnadsskyddet som innebär att kostnaden belastar Region Stockholm.

Då cannabisfrågan engagerar bjöd Läkemedelskommittén, i samband med expertgruppernas arbete med Basläkemedelslistan, in Emmanuel Bäckryd för att delge aktuell uppdaterad kunskap om cannabis som läkemedel. Emmanuel är docent i smärtmedicin och överläkare på smärtkliniken i Linköping. Föreläsningen är sammanfattad i nedanstående text.



Emmanuel inledde föreläsningen med att belysa hur osystematiskt och ovetenskapligt testande är en del av problemet med cannabisanvändning mot smärta.

Finns det då belägg för att användning av cannabis skulle fungera? Ja teoretiskt finns förutsättningar. Vi har ett kroppseget cannabissystem, en parallell till systemet med receptorer för endogena opioider. Receptorer för endogena cannabinoider finns i alla hjärnans strukturer i form av CB1-receptorer, men finns även i perifera organ och är involverade i immunskyddsfunktionen i form av CB2-receptorer.

Det endogena cannabinoidsystemet är på så sätt involverat i

- rörelse och koordination
- lärande och minne
- emotioner och motivation
- smärtmodulering
- immunreglering och inflammation
- aptit
- mm

Cannabis som drog

Exogena cannabinoider är dels syntetiska, dels från växtriket (fytocannabinoider) där hampa - Cannabis sativa är välkänd. Hampa innehåller >100 cannabinoida ämnen där de två viktigaste är THC (tetrahydrocannabinol) och CBD (cannabidiol). Som drog används cannabis i form av hasch och marijuana. Hasch är sammanpressad kåda med hög THC-halt. Marijuana är hampans torkade blomställningar med varierande THC-halt, 1-20 %. Ruseffekterna, som orsakas av THC, är flera. Exempel är avslappning och lugn, kraftigt matsug men även risk för ångest och inte minst psykosutveckling som ökar med hög THC-halt.

Eftersom det cannabinoida systemet finns i hela kroppen så drabbar bieffekterna även hela organismen med både fysiska och psykiska biverkningar. Förutom de psykiska effekterna som redan nämnts är beroendeutveckling, kognitiv försämring, depression och amotivation allvarliga biverkningar.

Medicinsk cannabis och cannabisbaserad medicin.

| | Ursprung | Förädlingsmetod | Produkt | Innehåll |
|--------------------------------|-------------------------|--|---|----------------|
| Medicinsk cannabis | Cannabis sativa | Torkade växtdelar ^A | Inhalation Oralt indag | Cannabinoider |
| Cannabisbaserad medicin | Cannabis sativa extrakt | Extraktion med organiska lösningsmedel (oljor) | Nabiximols ^B | <u>THC/CBD</u> |
| | Cannabinoider | Syntetiska cannabinoider | Dronabinol ^C Nabilon ^C | <u>THC</u> |

^A Inte tillgängligt legalt i Sverige, men principiellt tillgängligt som läkarordinerad extemporberedning i exempelvis Danmark och Norge.

^B Munhålesprej (Savitex®). Enda läkemedlet som är godkänt i Sverige, med indikationen "allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros (MS)". Det generiska namnet i en del andra länder (bl.a. Storbritannien) är nabiximols.

^C Endast tillgängligt i Sverige efter godkänd licensansökan.

CBD = cannabidiol, **THC** = tetrahydrocannabinol



Bäckryd och Werner, Smärtmedicin vol. 1+2, Liber 2019 och 2021.



Det vi vill åt i smärtsammanhang är ju de antinociceptiva egenskaper som påvisats hos cannabinoider vid djurförsök. Det finns dock ingen garanti för att det fungerar hos människa, det finns ett "translational gap" som inte låter sig överbryggas i smärtforskning.

Går det då att få systemet att fungera med exogen tillförsel av cannabis?

Det verkar återigen som om den tilltalande teorin att ett endogent system kan påverkas selektivt med exogen tillförsel inte fungerar. Jämförelse med det endogena opioidsystemet är ju ett annat exempel. Vetenskaplig forskning ger, trots att det finns medicinska preparat tillgängliga idag som redovisas i faktarutan, **slutsatsen att det inte finns evidens för att behandla smärta med cannabinoider, cannabis eller cannabisbaserad medicin.** Det finns omfattande dokumentation med systematiska översiktsartiklar och metaanalyser som stödjer dessa slutsatser (2-4).

I dessa studier redovisas NNT (number needed to treat) med höga värden. Ett medelvärde på 24 anges för 30 % smärtlindring. Med det menas att 24 patienter behöver behandlas för att en patient ska få 30 % smärtlindring. Vid 50 % smärtlindring ingen skillnad mot placebo. Smärtintensiteten minskade i medel 3 mm på VAS 100mm. I en smärtstudie är som jämförelse kravet på en klinisk betydelsefull skillnad 15-20 mm.

Dokumentationen innefattar såväl de preparat som innehåller THC samt de som saluförs som CBD-olja med mycket litet eller inget innehåll av THC. De sistnämnda preparaten marknadsförs ofta genom anekdotiska beskrivningar om dess gynnsamma inverkan, inte minst genom influencers och politiska talesmäns utsagor.

Emmanuel gav slutligen några andra slutsatser och reflektioner som avslutning på sin föreläsning:

- Cannabinoidernas ruseffekter gör placebstudier svåra. Ska vi använda aktiv placebo?
- Bättre biverkansrapportering i RCT-studier
- Studier av långtidseffekter efterlyses (kognition, depression, psykos, CNS-utveckling)
- Kan brister i smärtvårdens uppbyggnad göra att patienter drivs till självmedicinering med cannabis?

En personlig avslutande reflektion efter ett mycket intressant föredrag är att cannabisdebatten fortsätter trots nedslående evidensstöd för användning. Vi behöver alltså mindre av osystematiskt och ovetenskapligt testande för dessa patienter. Om vi ordinerar cannabis som läkemedel så bör det alltså ske inom ramar som tillåter en systematisk uppföljning.

Mats Rothman

Överläkare ortopedi, leg psykoterapeut
Expertgrupp smärta
mats.rothman@regionvastmanland.se

Referenser

- [1, Systematic reviews with meta-analysis on cannabis-based medicines for chronic pain: a methodological and political minefield, Hauser et al, Pain 2018](#)
- [2, IASP Presidential Taskforce on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: Research Agenda on the Use of Cannabinoids, Cannabis, and Cannabis-Based Medicines for Pain Management, Haroutounian, Pain 2021](#)
- [3, Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials, Fisher et al, PAIN 2021](#)
- [4, Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management, an overview of systematic reviews, Moore et al, PAIN 2021](#)



Läkemedelsdosering vid sviktande leverfunktion

Varför en artikel om Läkemedelsdosering vid sviktande leverfunktion?

Några bra skäl till denna artikel är att:

- Bra doseringsstöd saknas i rutinen – jämför till exempel e-GFR vid njursvikt
- Informationen i FASS-texten ofta ger begränsad hjälp
- Risk finns för överdosering - men även underdosering och underutnyttjande av läkemedel trots indikation

Det finns säkert regionala skillnader i vilken typ av patienter med leversjukdom som handläggs i sjukhusvård eller i primärvård. Men vanliga orsaker till kronisk leversjukdom som alkoholrelaterad leversjukdom respektive icke-alkoholrelaterad leversjukdom, till exempel steatohepatit (NASH) vid typ 2-diabetes, är vanliga både i sjukhusvård och i primärvård. Därför är diskussion om läkemedelsdosering vid leversjukdom relevant inom olika specialiteter.

Bakgrund - leversjukdom, metabolism

Leversvikt vid akut respektive kronisk leversjukdom.

Akut leversjukdom med svikt innebär att leverns metaboliska funktioner slås ut inom loppet av några dagar. Utfallet är

antingen död, levertransplantation eller spontan återhämtning med fullständig restitution. Typexempel är intoxikation med paracetamol eller förgiftning med lömsk flugsvamp.

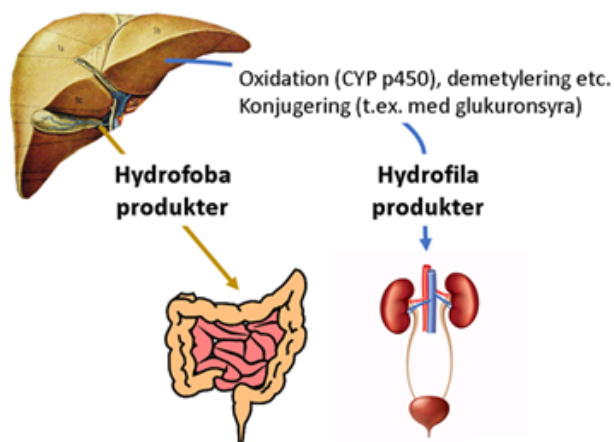
Kronisk leversjukdom har ofta ett förlopp över decennier, med inflammation, eventuell cirrosutveckling och slutligen svikt av metaboliska funktioner. Det är denna form av leversjukdomar samt hur läkemedel doseras rätt vid sviktande leverfunktion som diskuteras i den här artikeln.

Leverns centrala roll för metabolisering av läkemedel.

Leverns centrala roll för läkemedelsmetabolism går via ett "leverns reningsverk" som man kan kalla "detoxifiering av xenobioter" (Fig 1). Xenobioter är vissa främmande ämnen som kommer in i kroppen till exempel via födan, som industriella kemikalier och som läkemedel. Leverns "reningsverk" tar hand om dessa men de processas även av tarmbakterier som modifierar dessa xenobioter strukturellt varefter de resorberas och når leveren.

I levern metaboliseras xenobioter till mer vattenlösliga ämnen som kan elimineras via njurarna. Det sker huvudsakligen genom oxidation (till exempel via Cytokrom P450-enzym), demetylering och/eller via konjugering till exempel med glukuronsyra. Fettlösliga produkter går också via gallan till tarmen.

Figur 1. Metabolism i lever av xenobiotika inklusive läkemedel.



Hur förändras leverns metabola kapacitet under livet?

Leverns metabola kapacitet generellt, men även specifikt för läkemedel, hos i övrigt friska är välbevarad upp till hög ålder. I rutinsjukvården finns inga direkta tester för att mäta leverns reningsfunktion för xenobioter. Experimentellt kan till exempel ett aminopyrintest ge en viss uppfattning. Aminopyrintest mäter bland annat aktivitet av vissa cytochromer i P450-systemet. Bland annat med detta test har man kunnat se att leverns metabola förmåga börjar sjunka från cirka 50 års ålder. Vid 80 års ålder kvarstår cirka 70 % av den metabola kapaciteten, vilket vanligen räcker gott till för de flesta läkemedel i normaldosering. Troligen kvarstår förmågan att metabolisera de flesta läkemedel i normaldosering ytterligare ett antal år givet att man för övrigt är frisk. Men studier i högre åldersgrupper saknas.

Vilka tester finns idag för att i rutinsjukvården kunna förutsäga leverns förmåga att metabolisera läkemedel?

Lättillgängliga tester som mäter leverns förmåga att metabolisera just läkemedel saknas i rutinsjukvården.

Leverstatus (vanligen bilirubin, alkaliska fosfataser (AF), ASAT, ALAT) kallas ofta leverfunktionsprover men säger ingenting om leverns metaboliska funktion. En höjning av ASAT/ALAT indikerar enzyminduktion eller levercellspåverkan med enzymläckage från hepatocyter. Bilirubin och AF är indirekta mått på den exkretoriska funktionen i gallvägarna.

Analyser i rutinsjukvården av halten av plasmaproteiner som exklusivt bildas i levern, till exempel koagulationsfaktorer respektive albumin är bättre mått på leverns metaboliska kapacitet. De är också ett hyggligt indirekt mått på xenobiotisk detoxifiering givet att koagulationsfaktorer respektive albumin inte påverkas av till exempel antikoagulation eller urinläckage av albumin.

I FASS och i klinisk farmakologisk litteratur refereras ibland till olika scoresystem för att förutsäga leverns metaboliska funktion. Låt oss titta på ett exempel, Child-Pugh score (Fig 2) som kan användas vid kronisk leversjukdom och som bygger på laboratorieanalyser i kombination med kliniska fynd. Det utvecklades på 1960-talet då kirurgi med porta-cavala shuntar användes mot blödningar från varicer i esofagus. Kirurgerna ville preoperativt förutsäga risken för postoperativ mortalitet i leversvikt respektive risken för utveckling av kronisk hepatisk encephalopati. Encephalopatin uppkom eller förvärrades av porta-caval shuntning om restfunktionen i levern inte klarade av detoxifieringen av resorberade produkter från tarminnehåll. Child-Pugh score visade sig användbar för kirurgin men är egentligen ett indirekt mått på leverns metabola funktion för xenobioter inklusive läkemedel. De kliniska komponenterna i Child-Pugh score, dvs tecken till ascites respektive tecken till encephalopati ger även en fingervisning om förekomst av portahypertension och porta-caval shuntning vilket är av betydelse för kinetiken av läkemedel vid leversjukdom.

Tre olika grader av funktionsnedsättning kan identifieras (Fig 2). Child-Pugh A motsvarar i stort sett normala förhållanden till mycket lätt funktionsnedsättning. Child-Pugh B indikerar moderat funktionsnedsättning och Child-Pugh C kraftigt reducerad leverfunktion.

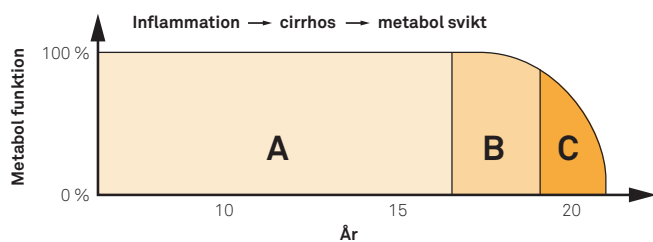
Figur 2. Child-Pugh skalan.

| Indikator | 1 poäng om följande | 2 poäng om följande | 3 poäng om följande |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Bilirubin (µmol/L) | < 35 | 35-51 | > 51 |
| PK (INR) | < 1,7 | 1,7-2,3 | > 2,3 |
| Albumin (g/L) | > 35 | 28-35 | < 28 |
| Ascites | Ingen | Lätt | Svår |
| Encefalopati | Ingen | Lätt | Svår |

Child-Pugh A = 5-6 p
Child-Pugh B = 7-9 p
Child-Pugh C = 10-15 p

Pugh RN, et al., Br J Surg 1973;60:646

Figur 3. Levernens metaboliska funktion vid kronisk leversjukdom - bedömd enligt Child-Pugh klass A, B resp. C



Metabolisk leverfunktion är välbevarad under en stor del av naturlförloppet av vanliga kroniska leversjukdomar. Levernens hepatocyter har en betydande regenerativ förmåga även under stadier av cirrhosutveckling och kan behålla den metaboliska kapaciteten länge. Förmågan till regeneration avtar dock med tiden (Fig 3).

Hur överföra Child-Pugh-klass till läkemedelsdosering?

Child-Pugh A = Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion

Child-Pugh B = Dosjustering ofta regel med samtidig hänsyn till njurfunktionen

Child-Pugh C = Avstå är regel. Komplex dosering som ofta kräver samverkan över specialitetsgränser för risk-/nyttabedömning

Exempel på doseringsförslag för några läkemedelsgrupper

Vågar man ge smärtstillande läkemedel till en patient med känd leversjukdom?

Paracetamol

Överdosis av paracetamol ger allvarliga leverskador via den toxiska metaboliten N-acetylbensokinonimin (NAPQ1). NAPQ1 detoxifieras normalt genom konjugering med glutathion. Om glutathion inte bildas i tillräcklig grad, till exempel vid överdos, hög alkoholförtäring, svälttillstånd, så binds NAPQ1 till levercellsproteiner och ger skada och i vissa fall död.

Med undantag för överdosering i suicidsyfte är paracetamol ett säkert första linjens preparat för de flesta med kronisk leversjukdom och Child-Pugh klass A oavsett etiologi.

Dosreduktion bör göras vid Child-Pugh B. Vid Child-Pugh C bör det undvikas, särskilt vid malnutrition och hög alkoholkonsumtion.

NSAID och ASA

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) respektive salicylater (ASA) bör undvikas vid leversjukdom med funktionsklass Child-Pugh B respektive C. Risken för biverkningar i form av njurfunktionsnedsättning respektive ökad blödningsbenägenhet av dessa läkemedel är välkänd. Eftersom både ökad blödningsbenägenhet och njurfunktionsnedsättning också ingår i naturlförloppet vid kronisk progressiv leversjukdom bör därför NSAID/ASA undvikas i dessa faser.

Opioider

Risker med opioider vid leversjukdom är överdos och encefalopati. Även vid avancerad leversjukdom kan levern dock metabolisera och eliminera morfin och dess metaboliter, men betydligt långsammare än hos friska.

Om stark indikation för opioider föreligger gäller det att anpassa dos och doseringsintervall samt att välja lämplig beredningsform. Dokumentation saknas ofta kring nyare opioider men i princip bör dessa likna morfin vid nedsatt leverfunktion.



Figur 4. Sammanfattning dosering av smärtstillande läkemedel.

| LÄKEMEDEL | REDUCERAD LEVERFUNKTION | | | BIVERKAN |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Minimal Child-Pugh A | Måttlig Child-Pugh B | Avancerad Child-Pugh C | |
| Paracetamol | | | | Toxicitet lever |
| ASA / NSAIDs | | | | |
| ASA | | | | Njurskada, blödning |
| NSAIDs COX1+2 hämmare | | | | Njurskada, blödning |
| NSAIDs COX2 hämmare | | ? | | Njurskada, blödning |
| Opoider | | | | |
| morfin | | | | Överdoser, encephalopati |
| Övriga | | ? | ? | Överdoser, encephalopati |

- Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
- Dosjustering, ofta med särskild hänsyn till njurfunktion
- Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

Sammanfattning smärtstillande (Fig 4)

I figurerna markeras doseringsförslag med trafikljusfärger.

Grön markering: Normaldos kan generellt ges. Gäller vid Child-Pugh A givet normal njurfunktion.

Gul markering: Dosjustering och preparatval bör övervägas och särskild hänsyn tas till njurfunktion.

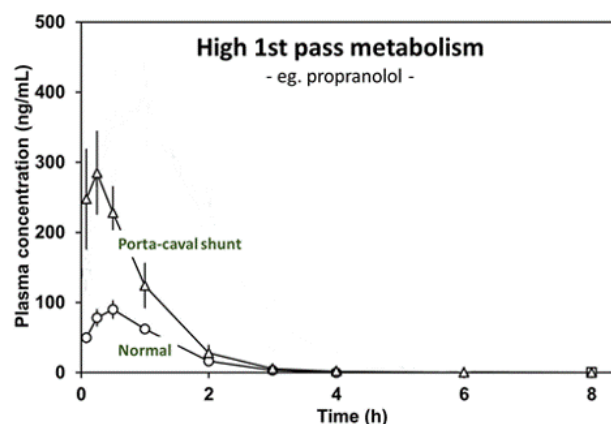
Röd markering: Undviks som regel. Komplex dosering.

Vid gul markering men särskilt vid röd är samtal över specialitetsgränserna viktiga för risk-/nyttavärdering, dosering och preparatval. Frågetecknen i rutorna betyder att studier på patienter med nedsatt leverfunktion saknas eller är begränsade.

Porta-caval shuntning och effekter på läkemedelskinetik

Peroralt tillförda läkemedel passerar normalt först levern via vena porta. För läkemedel som har hög förstapassagemetabolism i levern når därför bara en mindre del av den givna dosen systemcirkulationen. Den perorala normaldosen hos dessa läkemedel är därför anpassad och relativt hög i förhållande till vad som slutligen når systemcirkulationen. Vid porta-caval shuntning går blodet förbi levern och direkt till systemcirkulationen. Ett läkemedel med hög förstapassagemetabolism som shuntas förbi levern i första fasen ger då en kraftigare initial koncentrationstopp i blodet och kraftigare farmakologisk effekt än hos en frisk person. Man bör därför ge sådana läkemedel i reducerad dos initialt till patienter med porta-caval shuntning och justera dosen långsamt uppåt till lämplig nivå. Exempel på läkemedel med hög förstapassagemetabolism är propranolol, vissa antidepressiva och antipsykotika. Väg in känd porta-caval shuntning oavsett Child-Pugh klass vid dosering av läkemedel. (Fig 5)

Figur 5. Porta-caval shuntning och läkemedel med hög förstapassagemetabolism.



Weiss YA et al., Br. J. clin. Pharmac. (1978) 5,457

Figur 6. Sammanfattning dosering av psykotropa läkemedel.

| LÄKEMEDEL | REDUCERAD LEVERFUNKTION | | | BIVERKAN |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Minimal Child-Pugh A | Måttlig Child-Pugh B | Avancerad Child-Pugh C | |
| Antidepressiva | | | | |
| Hög(>50%) 1-st pass metabolism (t.ex. venlafaxine, sertralin, bupropion) | Grön | Röd | Röd | Överdoser, encephalopati |
| Lägre(<50%) 1-st pass metabolism (t.ex. escitalopram) | Grön | Gul | Röd | Överdoser, encephalopati |
| Antipsykotika | | | | |
| Hög(>50%) 1-st pass metabolism (t.ex. klorpromazin, olanzapin, quetinapin) | Grön | Röd | Röd | Överdoser, encephalopati |
| Lägre(<50%) 1-st pass metabolism | Grön | Gul | Röd | Överdoser, encephalopati |
| Benzodiazepiner | | | | |
| Huvudsakligen typ 2 metabolism (t.ex. oxazepam, temazepam, lorazepam) | Grön | Gul | Röd | Överdoser, encephalopati |
| Benzodiazepinbesläktade hypnotika | | | | |
| Huvudsakligen demetylering/oxidering och elimination via njurar (Zopiklon, Zolpidem) | Grön | Gul/Röd | Röd | Överdoser, encephalopati |

- Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
- Dosjustering, ofta med särskild hänsyn till njurfunktion
- Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

Vågar man ge psykotropa läkemedel till patient med känd leversjukdom?

För psykotropa läkemedel (Fig 6), dvs antidepressiva, antipsykotika med flera gäller normaldos (grön markering) för de flesta vid Child-Pugh A. Dosjustering och preparatval (gul markering) som regel vid Child-Pugh B och bör undvikas (röd markering) som regel vid Child-Pugh C. Vid porta-caval shuntning kan preparat med lägre förstapassagemetabolism vara att föredra, till exempel för antidepressiva, för att undvika koncentrationstoppar. Gränsöverskridande samtala kring risk/nytta, dosering och preparatval vid Child-Pugh B och särskilt Child-Pugh C bör föras.

Vågar man ge antidiabetika till patient med känd leversjukdom?

Varför antidiabetika som exempel här? Dels på grund av att de är vanliga läkemedel men framför allt för att prevalensen för icke-alkoholisk leversteatos (NAFLD)/steatohepatit (NASH) hos typ 2-diabetiker är relativt hög. NASH kan utvecklas i det tysta till cirrhos och nedsatt leverfunktion utan att mycket annat noteras än lätt höjning av ASAT/ALAT om man inte använder sig av till exempel Child-Pugh eller annan score för att prediktera metabol funktion. Särskilt i vissa fall (till exempel vid långvarig diabetes typ 2 och kraftig övervikt) finns skäl att åtminstone med Child-Pugh-klassificering grovt kartlägga leverns metabola funktion inför preparatval och dosering.

För nyare antidiabetika saknas ofta studier på patienter med nedsatt leverfunktion (därför frågetecknen i figur 7). Mycket talar dock för att de flesta kan användas vid både Child-Pugh A och Child-Pugh B men att dosreduktion respektive lämpligt preparatval blir aktuellt vid Child-Pugh C. Det finns några läkemedel med en potentiell levertoxicitet (sulfonylurea) respektive hög risk för laktacidosis (metformin) som dock bör undvikas vid leversjukdom när alternativ terapi finns.

Övergripande sammanfattning - läkemedelsdosering vid nedsatt leverfunktion

- Tänk i funktionsklass (typ Child-Pugh).
- Om behov finns kan rätt läkemedel, i normal dos ordineras till de flesta patienter med normal funktion eller lätt nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh A).
- Dosjustering och samverkan över verksamhetsgränser behövs vid svårare grader (Child-Pugh B-C) av sviktande leverfunktion.

Lars Löf

Tidigare professor samt tidigare överläkare vid Läkemedelskommittén, Region Västmanland

Figur 7. Sammanfattning dosering av antidiabetika.

| LÄKEMEDEL | REDUCERAD LEVERFUNKTION | | | BIVERKAN |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------|
| | Minimal Child-Pugh A | Måttlig Child-Pugh B | Avancerad Child-Pugh C | |
| Biguanider metformin | Green | Yellow | Red | Laktat acidosis |
| Sulfonylurea glibenclamid, glipizid mfl | Yellow | Red | Red | Hypoglykemi |
| α-glukosoxidas hämmare acarbose, nigtol, voglibose | Green | Green ? | Green ? | Hyperammonemi ? |
| Thiazolindinedioner pioglitazon | Green | Yellow | Red | Hepatotoxicitet |
| DPP-4 hämmare sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin | Green | Green ? | Yellow ? | ? |
| SGLT2 hämmare dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin | Green | Green ? | Yellow ? | ? |
| GLP-1 receptor agonister exenatide, liraglutide, lixisenatide | Green | Green ? | Yellow ? | ? |
| Insulin och insulinanaloger | Green | Green | Yellow | Hypoglykemi |

- Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
- Dosjustering, ofta med särskild hänsyn till njurfunktion
- Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

Referenser för vidareläsning

- [Pharmacokinetics of Unchanged Morphine in Normal and Cirrhotic Subjects., Mazoit JX et al., ANESTH ANALG 293 .. 1987;66:293-8](#)
- [Analgesics in Patients with Hepatic Impairment-Pharmacology and Clinical Implications. Bosilkovska M. et al., Drugs, 2012; 72 \(12\): 1645](#)
- [Analgesia for the cirrhotic patient: A literature review and recommendations ., Dwyer JP., Jayasekera C., Nicoll A., J. Gastroenterol Hepatol. 29 \(2014\) 1356–1360](#)
- [Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. Scheen AJ., Clin Pharmacokinet 2014 Sep;53\(9\):773-85](#)
- [Can paracetamol \(acetaminophen\) be administered to patients with liver impairment? Hayward K.L. Et al., Br J Clin Pharmacol., 2015, 81:2., 210](#)
- [Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment. Thalal A.H., Clin Pharmacol Drug Dev. 2017. March ; 6\(2\): 206](#)
- [Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. Telles-Correia D. et al., World J Gastrointest Pharmacol Ther., 2017, February 6; 8\(1\):](#)
- [Chemical transformations of xenobiotics by the human gut microbiota., Koppel N., Rekdal VM., Balskus E., Science 356, 1246 \(2017\)](#)
- [Drugs and the liver. Vaja R., Rana M., Anaesthesia & Intensive Care Medicine Volume 21, Issue 10, October 2020, Pages 517-523](#)
- [Managing medicines in alcohol-associated liver disease: a practical review. Johnson A.L., Hayward K.L., Australian Prescriber 2021, 44:3, 96.](#)

Grapefrukt och mjölk – hur kan livsmedel påverka läkemedelsbehandling?

När vi hör ordet ”interaktion” förknippas detta oftast med två eller fler läkemedel som på något sätt påverkar varandras effekt. Men interaktioner kan också uppstå när läkemedel kombineras med livsmedel, kosttillskott, naturläkemedel och andra substanser som tobak och alkohol.

Interaktionen kan vara farmakodynamisk, dvs att läkemedlet och den interagerande substansen förstärker eller motverkar varandras effekt. Eller så kan den vara farmakokinetisk, dvs påverka läkemedlets omsättning (absorption, fördelning, metabolism och utsöndring) i kroppen. Livsmedel påverkar oftast antingen absorptionen av läkemedel i tarmen eller nedbrytningen av läkemedel via metaboliserande enzymer. I den här artikeln fokuseras på vanliga perorala läkemedel.

Interaktionsstöd

Interaktionsknappen i journalsystemet Cosmic varnar endast för interaktioner som finns i läkemedelslistan i Cosmic. För att söka på andra substanser kan Janusmed interaktioner på Janusinfos hemsida användas. Exempel på substanser som kan sökas i Janusinfo är mjölk, grapefruktjuice, tranbär, johannesört, alkohol och rökning. För dospatienter i Pascal ser det ut på liknande sätt som i Cosmic.

Interaktioner i samband med absorption

Absorptionen av vissa läkemedel kan påverkas av samtidigt intag av mat och/eller mineralrika livsmedel samt kosttillskott. Rekommendationer om hur läkemedlet ska tas i förhållande till födointag och mineralrika livsmedel skiljer sig mellan preparat. Mineraler som t ex kalcium, järn, magnesium och zink kan binda till vissa läkemedel och bilda olösliga komplex i tarmen, vilket försämrar absorptionen. För vissa läkemedel, som t ex Levaxin, är interaktionen mest relevant vid in- eller utsättning av mineraltillskott eller vid förändringar i kostvanor eftersom dosen ställs in efter patientens rutiner.



Det kan vara relevant att tänka lite extra på mineraler när det gäller vissa antibiotika. Flera antibiotika kan påverkas av samtidigt intag av födoämnen som innehåller mycket mineraler, t ex mejeriprodukter och mineralberikade juicer/drycker. De flesta studier har undersökt hur absorptionen påverkas efter intag av en mängd motsvarande ett glas mjölk (ca 200-300 ml). Men för t ex tetracyklin har redan en liten mängd mjölk i te/kaffe visats minska biotillgängligheten med 40-50 %. Mineralinnehållande kosttillskott och läkemedel som t ex Kalcipos-D minskar också upptaget. Interaktionen kan ofta undvikas genom att separera intagen med några timmar, alternativt göra uppehåll med kosttillskottet tills antibiotikakuren är avslutad. Kom ihåg att också fråga patienter om receptfritt intag av kosttillskott.

Grapefrukt

Vissa livsmedel kan också påverka nedbrytningen av läkemedel och ett typiskt sådant livsmedel är grapefrukt. Grapefrukt integrerar med många perorala läkemedel, och bör helst undvikas vid behandling med bl a kalciumantagonister,



amiodaron, statiner, vissa antidepressiva, antiepileptiska och immunosuppressiva läkemedel samt vissa cytostatika. Det har påvisats att en hel grapefrukt eller ett glas juice kan påverka läkemedelseffekten i mer än 72 timmar efter intaget, men störst påverkan ses under de första timmarna. Detta innebär att interaktionen kan förekomma även om grapefrukt intas vid en annan tidpunkt än läkemedlet. Grapefrukt påverkar läkemedelsomsättning i kroppen främst genom att hämma det metaboliserande enzymet CYP3A4 och i viss mån via läkemedelstranportörer som P-glykoprotein (P-gp). Grapefrukt orsakar en irreversibel hämning av CYP3A4, framför allt i tunntarmen. Detta kan minska förstapassagemetabolismen vilket leder till ökad läkemedelskoncentration och risk för biverkningar. För vissa läkemedel, t ex amiodaron, kan ökande läkemedelsnivåer ge upphov till allvarliga biverkningar som torsade de pointes.

Grapefrukteffekten tros bero på furanokumariner, men andra ämnen kan också bidra. Liknande effekter kan förväntas för vissa andra citrusfrukter som pomelo, pomerans och limefrukt.

Sammanfattning

Livsmedelsinteraktioner kan övervägas vid oväntade effekter av vissa läkemedel, som inte kan förklaras bättre på andra sätt. I allmänhet rekommenderas inte att undvika livsmedel p g a läkemedelsbehandling, men stora förändringar i kosten eller överkonsumtion kan påverka effekten av vissa läkemedel. Mineralrika livsmedel och kosttillskott bör separeras med några timmar från vissa antibiotika för bästa effekt. Grapefrukt kan öka risken för biverkningar av flera vanliga läkemedel.

Hämtat från Region Värmlands läkemedelsskrift
Våra läkemedel.

Marika Callmar och Nariporn Singkum
Kliniska apotekare på Mora Lasarett

Smärre justeringar till västmanländska förhållanden har gjorts.

Länkar

[Kaffe/te med mjölk och dess påverkan på biotillgängligheten för tetracyklin, Biopharm Drug Dispos.](#)
[Interaktion livsmedel-läkemedel, Oman Med J](#)
[Janusmed interaktioner](#)
[Liknande egenskaper hos läkemedel som interagerar med grapefrukt, Janusinfo](#)
[Läkemedelsinteraktioner med grapefrukt, Läkartidningen](#)
[Här går det att söka vilka livsmedel som innehåller stor mängd av ett visst näringsämne, Livsmedelsverket](#)



Nya beslutsstöd för läkemedelsbehandling

Det finns flera webbaserade beslutstöd som hjälp vid läkemedelsordination. Janusmed njurfunktion, Blandbarhetsdatabasen och Janusmed riskprofil är de senaste i raden av beslutstöd som har öppnats upp för alla Sveriges regioner.

Janusmed njurfunktion ger information om läkemedel är lämpligt utifrån patientens njurfunktion, om det behöver dosjusteras samt om något läkemedel är njurtoxiskt.

Blandbarhetsdatabasen innehåller information om hur ett läkemedel kan spädas och om två läkemedel kan ges samtidigt i samma infart. Om inkompatibla läkemedel sam-administreras finns risk för kateterocklusion, terapivikt och embolier.

Janusmed riskprofil värderar patientens läkemedelslista utifrån nio riskområden: antikolinerga effekter, förstoppning, sedation, ortostatism, ökad blödningsbenägenhet, serotonerga effekter, kramper, förlängt QT-intervall och njurpåverkan.

Beslutsstöden finns tillgängliga via länkarna nedan:

Länkar

[Janusmed njurfunktion](#)

[Blandbarhetsdatabasen](#)

[Janusmed riskprofil](#)

Hänt sen sist

Läkemedelsverket

Nya behandlingsrekommendationer för säsongsinfluensa

Antivirala läkemedel utgör ett viktigt komplement till vaccination – och har bättre effekt ju tidigare i sjukdomsförloppet de ges. Det är delar av innehållet i Läkemedelsverkets nya behandlingsrekommendation.

Nya regeringsuppdrag ska förbättra möjligheten att förutse och avhjälpa rest- och bristsituationer

Regeringen har uppdragit åt Läkemedelsverket att utveckla arbetet med att hantera rest- och bristsituationer. Sedan tidigare har Läkemedelsverket regeringens uppdrag att förbättra informationen kring läkemedelsrester.

Nytt uppdrag sätter fokus på effektivare och säkrare läkemedelsanvändning vid psykisk sjukdom

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att stärka och utveckla insatserna inom området psykisk hälsa och suicidprevention med fokus på en effektivare och säkrare läkemedelsanvändning.

Socialstyrelsen

Nationella riktlinjer för vård vid obesitas

De första nationella riktlinjerna för vård vid obesitas har kommit.

TLV

TLV får uppdrag om läkemedel för sällsynta sjukdomar

TLV har fått regeringens uppdrag att stärka tillgången till läkemedel vid behandling av sällsynta sjukdomar – utan att det ökar de totala kostnaderna för läkemedelsbehandling.



Tack Inge!

Inge slutar som ordförande för Läkemedelskommittén

Efter många intensiva år som ordförande i Läkemedelskommittén är det nu dags för Inge att med ålderns rätt lämna uppdraget vidare. Men Inge jobbar kvar, inte minst med alla sina uppdrag på det nationella planet. Han kommer även finnas som stöd i det vardagliga arbetet på hemmaplan ett tag till. Det är vi mycket tacksamma för!

Inges engagemang är något utöver det vanliga, oförtröttligt sätter han sig in i nya frågeställningar från stort till smått, alltid med gott resultat. Aldrig någon otydlighet, alltid med ett väl genomtänkt svar.

Vi hoppas att Inge – även om han har kvar många andra uppdrag – nu ska kunna få lite mer tid över till sin stora familj, till fler simturer, konsertbesök och inte minst många trevliga sedvanliga fikastunder.

Milad Rizk

Verksamhetschef Reumatologkliniken
Vice Ordförande Läkemedelskommittén

Ett stort tack till avgående ordförande i Läkemedelskommittén

– ”Inge – har du några minuter? Jag har tänkt på en grej...”
Eller – ”Inge... jag har en idé jag skulle vilja testa på dig...”

Den ”grejen” eller ”idén” kunde vara allt från restnoterade läkemedel till långsiktiga och strategiska diskussioner om läkemedelsförsörjning, en dysfunktionell dosmarknad eller farmacins plats i vården. Jag kan inte erinra mig ett enda tillfälle när Inge svarade: ”Nej, inte nu – det passar inte”.

Det är nog inte bara vårt gemensamma intresse för läkemedel och läkemedelsfrågor i både det stora och lilla perspektivet som bidragit till våra många och långa diskussioner utan nyckeln är den bredd och stora engagemang inom läkemedelsområdet som Inge besitter.

Förutom att Inge starkt bidragit till farmacins utveckling, genom att alltid finnas där som ett bollplank för undertecknad, har Inge också under många år varit region Västmanlands ansikte utåt i många läkemedelsfrågor. Han sitter i TLVs nämnd, Informationsgranskningsnämnden för bedömning av läkemedelsinformation, LOK och en rad andra nationella grupperingar med fokus på läkemedel och läkemedelsanvändning.

Nu är det dags att lämna över ordförandeklubban till Lena Ottosson Bixo men eftersom Inge inte riktigt är klar ännu så behåller han en del uppdrag en tid till. Det gläder oss alla.

Karl-Johan Lindner

Verksamhetschef enheten för Sjukvårdsfarmaci

Välkommen Lena!

Läkemedelskommittén har fått en ny ordförande – Lena Ottosson Bixo!



Lena är mångårig ledamot av Läkemedelskommittén och expertgrupp. Hon har även verkat några år som informationsläkare, framför allt inom sitt specialområde, diabetes. Förutom diabetes har Lena ett brett medicinskt kunnande och stort intresse av läkemedel, så hon är utan tvekan rätt person att axla

rollen som ordförande i Läkemedelskommittén.

Vi hälsar Lena välkommen som ledare av ett kunnigt, trevligt och engagerat team av kommitté- och expertgruppsledamöter och till nära samverkan med enheten för Sjukvårdsfarmaci.

Redaktionskommitté: Elisabet Andersson, Inge Eriksson, Desirée Loikas

Redaktör: Elisabet Andersson, Västmanlands sjukhus, Västerås

Telefon: 021-17 56 97

E-post: lakemedelskommitten@regionvastmanland.se