

Läkemedelsbiverkningar

Anna-Lena Berggren, Läkemedelsverket, Uppsala (vid författandet)

Karin Nylén, Läkemedelssäkerhet, Läkemedelsverket, Uppsala

I detta kapitel används ordet biverkning för en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel (1). Den regulatoriska definitionen som gäller för biverkningsrapportering är däremot mycket mer omfattande, se nedan. Regelverket är detsamma även för växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Vid användning av läkemedel finns alltid risk för biverkningar. Denna risk måste vägas mot förväntad nytta för den enskilda patienten. För banala och självläkande tillstånd är acceptansen för biverkningar låg. Vid allvarliga och livshotande sjukdomar kan även svåra biverkningar accepteras om behandlingen kan leda till minskat lidande, förlängd överlevnad eller tillfrisknande.

Att behandla patienter med läkemedel är komplext och kräver god kännedom om symtom, diagnostik och spontanförlopp av sjukdomar. Biverkning kan vara en differentialdiagnos till sjukdom (som ännu kanske inte diagnostiserats) och misstänkt sjukdom kan visa sig vara en biverkning. Klinisk värdering och diagnostisk kunskap är avgörande för en korrekt bedömning av den enskilde patienten. Många misstänkta biverkningar är all dagliga symtom såsom hosta, huvudvärk och förstoppning vilka kan inträffa i samband med insättande av läkemedlet i fråga, utan att vara orsakade av läkemedlet.

Viktiga ledtrådar talande för en biverkning är tidsamband, att symtomen försvinner när läkemedelsbehandlingen avslutas och att alternativa förklaringar till symtomen är mindre sannolika. Om symtomen återkommer vid förnyad exponering talar detta starkt för ett orsakssamband. (Det är självklart inte alltid möjligt/lämpligt att exponera patienten ytterligare en gång för läkemedlet). Det finns några få men allvarliga tillstånd där man i första hand alltid ska misstänka en läkemedelsbiverkning, exempelvis toxisk epidermal nekrolys TEN, anafylaxi och Torsade de pointes.

För att minimera antalet biverkningar är det viktigt att alltid följa upp insatt behandling och att omvärdera behandlingen utifrån uppnådd effekt och eventuell uppkomst av biverkningar. Det är också viktigt att omvärdera eller dosjustera allteftersom grundsjukdom, njurfunktion, annan samtidig behandling och andra faktorer relaterade till den enskilde patienten (exempelvis kognition, missbruk) förändras med tiden.

Bakgrund

Förekomst av misstänkta biverkningar

Biverkningar är frekvent förekommande och kan drabba många patienter negativt. Stora sjukvårdsresurser tas också i anspråk för att vårda patienter som drabbats av biverkningar. Långt ifrån alla biverkningar kan undvikas (om man vill kunna lindra och bota sjukdomar), men man måste sträva efter att minska konsekvenserna.

Man kan försöka få en uppfattning om förekomst av biverkningar genom till exempel journalgenomgångar i samband med inläggningar av patienter på sjukhus. I en aktuell genomgång av alla europeiska observationsstudier publicerade mellan år 2000 och 2014 beräknade man att andelen inläggningar på sjukhus till följd av biverkningar uppgick till cirka 3,5 % varav sannolikt < 0,5 % var dödliga. Andelen inläggande patienter som drabbades av en biverkning beräknades till cirka 10 % (2). I en svensk populationsstudie med material från 2001 uppskattades dödliga biverkningar stå för cirka 3 % av alla dödsfall. Nästan 2/3 av de fatala biverkningarna i studien utgjordes av blödningar (3).

Frekvens av biverkningar för ett specifikt läkemedel

I biverkningsinformationen i SmPC (Summary of Product Characteristics, produktresumén, som till stor del sammanfattas i FASS) anges frekvenssiffror för respektive biverkning. Dessa frekvenssiffror bygger vanligen på studier innan ett läkemedel blivit godkänt. Sällsynta biverkningar liksom effekter på längre sikt (till exempel maligniteter) upptäcks ofta först efter marknadsföring, när större och mer heterogena patientpopulationer använt läkemedlet under längre tid (4). Det är därför extra viktigt att rapportera biverkningar för nya läkemedel och biverkningar som inte tidigare är kända.

Efter godkännande är det betydligt svårare att ange frekvenssiffror eftersom det finns bristfällig information om antalet användare och inträffade biverkningar. Ibland kan man kontrollera resultat från tidigare genomförda prövningar och därifrån uppskatta frekvensen. I enstaka fall kan man genomföra en ny studie för att klarlägga frekvensen.

Indelning av biverkningar

Ofta används ett enkelt men grovt system i typ A- och typ B-biverkningar (5). Alla reaktioner kan dock inte med lätthet klassificeras i någon av dessa två typer. Indelningen är inte heller statistisk. När vi får kunskap om en mekanism kan en biverkning omklassificeras. Ytterligare grupper har senare adderats till den ursprungliga indelningen i typ A- och typ B-biverkningar, men de används mer sällan. Alternativa klassifikations-system har också föreslagits.

Typ A-biverkningar (A från engelskans augmented)

Absoluta majoriteten (cirka 80 %) av alla biverkningar räknas som typ A-biverkningar (6). Karaktäristiskt är att dessa biverkningar kan relateras till läkemedlets verkningsmekanism, vilket innebär att de oftast är förutsägbara och dosberoende. Exempel är sedation av anxiolytika och perifera ödem av kalciumantagonister. I stort sett alla patienter kan drabbas om dosen är hög i förhållande till patientens känslighet. De flesta av dessa biverkningar är reversibla, minskar vid dosreduktion och försvinner nästan alltid när läkemedlet sätts ut (4). För många av typ A-biverkningarna gäller att de debuterar inom de första dagarna och att de ofta kan avta i intensitet efter en tid (tidig tolerans).

Typ B-biverkningar (B från engelskans bizarre)

Typ B-biverkningar är kvalitativt skilda från läkemedlets normala effekt. De kallas därför också bisarra eller idiosynkratiska. De orsakas således inte av någon känd farmakologisk verkningsmekanism, de är oberoende av given dos, de drabbar enbart vissa individer och går i normalfallet inte att förutse. Typ B-reaktioner är sällsynta och ofta av allvarlig art (4).

Exempel på typ B-reaktioner är läkemedelsutlöst leverskada och svåra hudreaktioner. Latenstiden mellan exposition och idiosynkratisk reaktion är vanligen mellan någon vecka och ett par månader, men reaktionen kan komma både tidigare och betydligt senare (7). Många typ B-reaktioner uppstår sannolikt på immunologisk basis. Immunologiska biverkningar karaktäriseras ofta enligt den klassiska uppdelningen i typ I–IV, men i många fall är mekanismerna fortfarande inte helt klarlagda. För uppdelning i typ I–IV, läs vidare i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd.

Diagnostik

Ibland är det uppenbart att läkemedel är orsak till reaktionen, men i andra situationer kan läkemedelsreaktion kvarstå som en differentialdiagnos när andra mer troliga orsaker/sjukdomar uteslutits genom mer eller mindre omfattande utredning. Vissa läkemedel har en typisk biverkningsprofil och kan därför misstänkas i första hand (till exempel neutropeni vid cytostatikabehandling). Förekomst av symtom i populationen som inte exponeras för läkemedlet kan också ha betydelse för när man ska vara extra observant på möjligheten av en biverkning. Huvudvärk är till exempel ett så vanligt förekommande symtom att huvudvärk som uppkommer i tidsamband med en läkemedelsbehandling kan bero på slumpen och behöver inte nödvändigtvis vara orsakat av läkemedlet. Å andra sidan är aplastisk anemi väldigt sällsynt i befolkningen, men associeras relativt ofta till läkemedel, varför sannolikheten ökar att det kan röra sig om en biverkning.

Tidsaspekten från behandlingsstart till debut av symtom är viktig och kan också vara till hjälp i diagnostiken. Om reaktionen upphör när läkemedlet seponeras (dechallenge) talar detta för att ett orsakssamband kan finnas, men är inte något bevis. Många symtom/sjukdomar klingar av spontant (till exempel infektioner) eller går i skov, varför tidsambandet mellan utsättning av läkemedel och förbättring också kan vara slumpartat. Om reaktionen upphört efter utsättning och sedan återkommer om läkemedlet sätts in igen (rechallenge) så talar det däremot starkt för ett orsakssamband, det vill säga en läkemedelsbiverkning (8).

Att förebygga biverkningar

Risken att drabbas av en biverkning varierar mellan olika individer som exponeras för samma läkemedel. Denna individuella känslighet beror på en rad olika faktorer såsom ålder, kön, njur- och leverfunktion, genetiska faktorer, underliggande sjukdomar, exogena faktorer (rökning, alkohol etc.) liksom annan samtidig medicinering. Varje läkemedelsbehandling måste anpassas till den enskilde patientens förutsättningar för att så långt som möjligt undvika biverkningar med en samtidigt bibehållen effekt. Två av de viktigaste faktorerna att beakta är ålder och njurfunktion.

Ta hänsyn till ålder

Att behandla barn med läkemedel är extra komplicerat eftersom kroppsammansättning liksom lever och njurars mognad/eliminationskapacitet förändras under barnets tillväxt. Se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Konstitutionella faktorer.

Gravida och ammande kvinnor kräver också speciellt hänsynstagande. Se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Graviditet respektive Amning.

Äldre är generellt känsligare för läkemedel än unga. Vissa receptorsystem kan förändras med stigande ålder. Samma plasmakoncentration av ett läkemedel kan ha olika effekt hos äldre jämfört med hos unga. Bensodiazepiner ger till exempel mer konfusion och mindre sedation hos äldre jämfört med yngre. Antihypertensiva läkemedel orsakar mer ortostatism hos äldre (9). Socialstyrelsen har sammanställt en lista över preparat som bör undvikas om inte särskilda skäl föreligger. Listan innefattar långverkande bensodiazepiner, glibenklamid, kodein, propiomazin, tramadol och läkemedel med betydande antikolinerga effekter (10). Antikoagulantia och NSAID förknippas också ofta med biverkningar inte minst hos äldre patienter.

Ta hänsyn till njurfunktion

Inför läkemedelsbehandling måste man ha patientens njurfunktion i åtanke. Det gäller både vid nyinsättning och vid mångårig medicinerig med samma läkemedel hos samma patient eftersom njurfunktionen förändras.

Njurfunktionen avtar med stigande ålder. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) minskar till cirka 50 % vid 75 års ålder (9). I akuta situationer med exempelvis dehydrering, hypotoni eller annan akut svår sjukdom försämras ofta njurfunktionen tillfälligt (eller permanent). Det är då viktigt att dosjustera även patientens ordinarie läkemedel. Försämring av njurfunktionen medför en ökad risk för biverkningar av läkemedel med renal utsöndring som då kan ackumuleras. Typexemplet är metformin med åtföljande risk för laktatacidos.

I allmänhet kan GFR skattas med tillräcklig och likvärdig noggrannhet med formler baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Resultatet av ett estimerat GFR (eGFR) måste värderas med hänsyn till att skattningar baserade på kreatinin kan bli felaktiga hos patienter med påtagligt avvikande muskelmassa. Skattningar baserade på cystatin C kan å andra sidan bli felaktiga vid medicinerig med stora doser kortison, tyreoidadysfunktion och vid vissa maligna sjukdomar. Den noggrannaste skattningen erhålls sannolikt om man använder formler som kombinerar de två markörerna. Detta gäller i synnerhet hos patienter med lågt GFR. Lunds universitet tillhandahåller ett verktyg för detta på www.egfr.se. Inför läkemedelsordination till den enskilde patienten måste dosen anpassas till patientens storlek (kroppsyta) det vill säga absolut eGFR (ml/minut) som kan räknas fram exempelvis via länken ovan. Läs mer i kapitlet Skattning av njurfunktion, och i SBU:s utvärdering av metoder för att skatta njurfunktionen (11).

Det finns elektroniska förskrivarstöd där läkaren via länkar i ordinationsmodulen ska kunna beräkna absolut eGFR (ml/minut) och även kunna få evidensbaserade råd om lämplighet och dosanpassning av läkemedel vid nedsatt njurfunktion (12).

Ta hänsyn till leverns metaboliseringsförmåga vid känd leverskada

Levern har stor reservkapacitet för att bryta ner läkemedel. Det medför att leverskadan måste vara relativt uttalad innan förmågan att metabolisera läkemedel påverkas. Ofta anges att hänsyn till leverns kapacitet bör tas vid levercirros med nedsatt protrombinsyntes, stigande bilirubin och/eller fallande s-albumin. Vid svår levercirros shuntas portablodet till systemkretsloppet via shuntar inuti eller utanför levern (exempelvis esofagusvaricer), så kallad portosystemisk shuntning. Om en patient med svår levercirros ges en normal dos av ett läkemedel med hög förstapassagemetabolism (till exempel betablockare), kommer serumkoncentrationen i systemkretsloppet att bli oerhört mycket högre än hos en leverfrisk patient (13).

Tänk på interaktioner vid behandling med flera läkemedel

Viktiga farmakokinetiska interaktioner kan uppkomma genom påverkan på läkemedelsmetaboliserande enzymer exempelvis cytokrom P450 (CYP) och transportproteinet p-glykoprotein. De flesta av enzymerna kan induceras eller inhiberas av läkemedel och yttre faktorer (exempelvis rökning). Karbamazepin kan exempelvis inducera metabolismen av östrogener och progesteron (i p-piller) som då kan få en minskad effekt. Östrogener (i p-piller) kan å andra sidan inducera metabolismen av lamotrigin så att koncentrationen av antiepileptika sjunker. Ett annat exempel är flukonazol som kan verka hämmande på metabolismen av warfarin, vilket medför en ökad blödningsrisk. Antalet beskrivna läkemedelsinteraktioner ökar med fler läkemedel på marknaden. Dessutom finns interaktionsmöjligheter mellan läkemedel och födoämnen (till exempel grapefruktjuice), växtbaserade läkemedel och naturläkemedel (till exempel johannesört). Optimalt datorstöd vid förskrivnings- och ordinationstillfället genom exempelvis en interaktionsdatabas kopplad till ordinationsmodulen är nödvändigt för att kunna hantera den stora mängd information som finns idag. Interaktionsdatabasen Sfinx (svensk-finska interaktionsdatabasen) kan nås på Janusinfo.

Överväg koncentrationsmätning, TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Vilken koncentration som uppnås i blod/serum/plasma på en given dos av ett läkemedel varierar mellan olika individer. Att kunna mäta koncentrationen är viktigt speciellt för läkemedel med snävt terapeutiskt fönster och för läkemedel där det finns en kritisk tröskel för effekt. TDM sker mer eller mindre rutinmässigt exempelvis för immunosuppressiva läkemedel såsom takrolimus, cyklosporin och sirolimus. Andra exempel där TDM kan utnyttjas är antiepileptika, infektionsläkemedel (till exempel aminoglykosider, aciclovir), psykiatriska läkemedel, metotrexat och digoxin. För ett flertal läkemedel används koncentrationsmätning inte rutinmässigt, utan endast hos utvalda patienter vid behov. Indikationen kan då exempelvis vara dåligt terapeutisk svar, uttalade biverkningar, misstanke om läkemedelsinteraktion eller bristande följsamhet.

Tänk på möjligheten att utnyttja farmakogenetik

De enskilda CYP enzymerna (till exempel CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) har alla sina specifika substrat. Se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer Tabell 3. Vissa läkemedel (till exempel citalopram) kan dock metaboliseras av mer än ett enzymsystem, vilket minskar känsligheten för faktorer som kan påverka nedbrytningen (14).

En liten andel av befolkningen (andelen varierar med etnicitet) har genetiska varianter i något av enzymsystemen. Individer med "långsam metabolism" drabbas jämförelsevis ofta av uttalade effekter eller biverkningar, om behandling sker med en standarddos. Omvänt kan individer med "ultrasnabb metabolism" få för liten effekt. När det istället är metaboliten som står för effekten, till exempel vid behandling med kodein, kan ett inaktivt enzym (CYP2D6) hos långsamma metaboliserare leda till minskad läkemedelseffekt (15). Ultrasnabba metaboliserare kan däremot få oväntat och farligt höga koncentrationer av den aktiva metaboliten morfin efter intag av kodein. Fall med allvarliga biverkningar eller dödsfall hos nyfödda och ammande barn, och barn upp till 18 år postoperativt har rapporterats (16, 17).

Med genanalyser (genotypning) är det möjligt att identifiera patienter med genvarianter som leder till låg, hög eller ingen metaboliseringsförmåga. Alternativt kan patienten fenotypas genom analyser av koncentration av läkemedlet och dess metaboliter. Exempel på när dessa metoder användes i stort sett rutinmässigt är inför behandlingsstart med tiopurin (6-merkaptopurin, azatioprin och tioguanin), som genomgår en mycket komplicerad metabolism. 10-15 % av den västerländska befolkningen har ett mindre aktivt enzym och 0,5 % saknar helt enzymaktivitet, vilket kan leda till allvarliga blodbiverkningar vid behandling med normala doser (15).

Det finns också en immungenetisk bas för läkemedelshypersensitivitet. Exempel på sådan är överkänslighet för karbamazepin med hudbiverkningar där personer med hankinesiskt eller thailändskt ursprung och en viss HLA genotyp (HLA-B* 1502) löper betydligt större risk att drabbas av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (men inte andra hudutslag) än övriga patienter. Ett exempel där farmakogenetik införts rutinmässigt är screening av HIV patienter inför behandlingsstart med abacavir eftersom HLA-B* 5701-positiva patienter löper risk att drabbas av allvarliga överkänslighetsreaktioner med hudutslag, gastrointestinala och respiratoriska symtom.

Man har under lång tid satt stort hopp till fortsatt utveckling inom detta område, men sannolikt kommer farmakogenetik att bli ett redskap att utnyttja för speciella läkemedel och i speciella situationer, snarare än att vara utgångspunkt för att skraddarsy individuell behandling för alla patienter i den kliniska vardagen.

Tänk på potentiella biverkningar före behandlingsstart

Många läkemedel kan ge övergående biverkningar vid insättning. Att informera patienten och att titrera upp läkemedel kan vara ett bra sätt att minska biverkningarna i vissa fall och att öka följsamhet. Likaså kan utsättningsreaktioner och reboundfenomen undvikas genom en långsam uttrappning. I många situationer är dock in- eller uttrappning varken möjlig eller nödvändig.

Vissa läkemedel kan vara så intimt förknippade med en biverkning att medicinering för att lindra biverkningen bör sättas in redan profylaktiskt, exempelvis antiemetika vid cytostatikabehandling och laxerande vid opioidbehandling. Se även kapitlet Palliativ vård.

Vid initiering av långtidsbehandling är det ofta av värde att ha kontrollerat rutinprover innan behandlingsstart som utgångsvärden inför värdering av eventuella framtida läkemedelsbiverkningar. Många läkemedel kräver också uppföljning med till exempel blodprover, EKG, MRT och ögonkontroller. Man kan också behöva reducera risken för specifika biverkningar på längre sikt genom att till exempel screena för tbc inför immunsupprimerande behandling, behandla förebyggande med antivirala medel etc.

Följ alltid upp patienten avseende effekt och biverkningar

Att följa upp patientens sjukdom och insatt läkemedelsbehandling är sannolikt det effektivaste sättet att ge patienterna bästa möjliga behandling och omhändertagande. Behandling som utifrån den enskilda patientens sjukdomsbild inte har förväntad effekt eller ger oacceptabla biverkningar bör omvärderas. Nyttillkomna symtom och undersökningsfynd måste värderas kliniskt. Det är viktigt att skilja på sjukdomssymtom och biverkningar. För detta krävs kunskap om sjukdomsförlopp och diagnostisk kompetens.

Systemiska biverkningar av nya biologiska läkemedel

Den regulatoriska definitionen på ett biologiskt läkemedel är att det innehåller en aktiv substans som har ett biologiskt ursprung och som dessutom är så komplex i sin struktur att man inte kan verifiera läkemedlets fulla identitet och egenskaper utan att också ta hänsyn till exempelvis produktionsprocessen. Den regulatoriska definitionen kom till så sent som 2001. Orsaken var en kombination av säkerhetstänkande och ett behov av ett regelverk för biosimilarer (vilket skiljer sig från generikalagstiftningen).

Alla substanser av biologiskt ursprung klassas således inte som biologiska läkemedel. Vitaminer, antibiotika och de flesta polysackarider betraktas inte som biologiska substanser. Däremot betraktas komplexa substanser såsom insulin, vacciner, plasmaderiverade produkter (immunglobuliner, koagulationsfaktorer etc.) och monoklonala antikroppar som biologiska läkemedel (18, 19).

TNF- α -hämmare och övriga monoklonala antikroppar är två grupper av biologiska läkemedel som ökar snabbt i användning. Precis som för andra immunsupprimerande läkemedel så innebär behandling med TNF- α -hämmare en ökad risk för allvarliga infektioner. Vad avser långsiktiga biverkningar såsom ökad risk för maligniteter är kunskapen mer ofullständig.

Antikroppar är stora komplext uppbyggda proteiner som har större potential att inducera immunologiska reaktioner än små syntetiskt framställda läkemedel. Det rör sig om såväl lokala (på injektions/infusionsplatsen) som systemiska överkänslighetsreaktioner samt immunogenicitet. Några exempel på biverkningar av TNF- α -hämmare och övriga monoklonala antikroppar, som inte är knutna till ett specifikt organsystem, presenteras nedan.

Allvarliga infektioner/sepsis

Allvarliga infektioner och sepsis är vanligt förekommande. Risken är ökad även för opportunistiska infektioner liksom för reaktivering av latenta patogener. Exempel är reaktivering av tbc och hepatit B vid behandling med TNF- α -hämmare liksom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) vid behandling med natalizumab eller rituximab.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusion av främmande protein såsom TNF- α -hämmare och andra monoklonala antikroppar kan leda till frisättning av olika proinflammatoriska mediatorer, bland annat cytokiner, som orsakar ett akut syndrom med feber, frossa, muskelsmär, flush och klåda. Illamående, kräkningar, huvudvärk, dyspné, utslag och obehag från bröstet förekommer också. (I sällsynta fall

medvetlöshet, chock eller cirkulationsstillestånd). Symtomen kan vanligtvis kontrolleras genom att man avbryter infusionen eller minskar infusionstakten, liksom genom symptomatisk behandling. Reaktionen kan uppträda så sent som upp till ett par timmar efter avslutad infusion. För de flesta läkemedel tenderar biverkningen att vara vanligare vid den första exponeringen än vid upprepad exponering. För små proteiner såsom insulin, tPA och tillväxthormon är infusionsrelaterade reaktioner förhållandevis ovanliga (< 1 %). För antikroppar varierar frekvensen vid första exponering från några få procent (bevacizumab) upp till nästan 80 % (rituximab) (20).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan vara svårt att kliniskt särskilja från infusionsrelaterade reaktioner. IgE-medierade reaktioner inträffar ofta direkt efter infusionsstarten. De inträffar väldigt sällan vid den första exponeringen, men det är inte omöjligt, på grund av förformerade IgE-antikroppar som korsreagerar med läkemedlet. Om en akut överkänslighetsreaktion (anafylaxi) misstänks måste infusionen omedelbart stoppas och behandlingen sätts ut permanent. Även överkänslighetsreaktioner med fördröjd debut (serumsjuka) har rapporterats.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom är en potentiellt livshotande metabolisk komplikation som orsakas av massivt cellsönderfall. Det förekommer framförallt vid cytostatikabehandling av hematologiska maligniteter, men även vid behandling med monoklonala antikroppar, exempelvis rituximab och obinutuzumab (20).

Immunogenicitet

Nästan alla biologiska läkemedel är av tillräcklig storlek och sammansättning för att kunna framkalla ett antikroppssvar hos mottagare. Bland de patienter som utvecklar antikroppar börjar de vanligen bli detekterbara inom veckor till månader efter behandlingsstart. Det finns flera möjliga konsekvenser av antikropps bildningen varav några kan vara allvarliga, exempelvis en ökad benägenhet att utveckla infusionsrelaterade reaktioner. En annan potentiell konsekvens är att antikropparna neutraliserar läkemedlets effekt eller orsakar en snabbare eliminering av läkemedlet och därmed lägre exponering. I många fall resulterar dock inte antikropps bildningen i några kliniskt signifikanta effekter (20).

Ökad risk för maligniteter

Vid behandling med TNF- α -hämmare är risken för annan hudcancer än melanom ökad (även melanom har rapporterats). Baserat på nuvarande kunskap kan man inte heller utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med TNF- α -hämmare.

Organspecifika läkemedelsbiverkningar

Biverkningar kan drabba alla organsystem. Redovisningen nedan är långt ifrån komplett. Ett urval av biverkningar presenteras, där allvarliga samt icke förväntade biverkningar har prioriterats. Självklara farmakodynamiska biverkningar liksom all dagliga/ospecifika symtom (som kan förekomma för de allra flesta läkemedel) redovisas oftast inte.

Som underlag för selektion av läkemedel har bland annat den europeiska biverkningsdatabasen EudraVigilance utnyttjats. Biverkningarna finns angivna i respektive läkemedels SmPC. För frekvenssiffror och mer detaljerad biverkningsinformation hänvisas till produktresumén för respektive läkemedel.

Blod

Läkemedel mot maligna sjukdomar ger ofta upphov till olika typer av hematologiska biverkningar. Läs vidare i kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet om organotoxiska biverkningar/benmärgshämning. Nedan presenteras ett urval av biverkningar orsakade av framförallt icke onkologiska läkemedel. Generellt kan sägas att hematologiska läkemedelsbiverkningar ofta är typ II-reaktioner (cytotoxiska reaktioner) som antingen drabbar alla eller några typer av de cirkulerande blodkropparna eller deras föregångare i benmärgen (21).

Anemi

Behandling med antikoagulantia och trombocythämmande medel innebär alltid en risk för blödning med en eventuell åtföljande järnbristanemi. I akuta situationer med blödning under pågående antikoagulantibehandling bör reversering övervägas. Antidoter även mot nya perorala antikoagulantia (NOAK) börjar komma ut på marknaden. Liksom vid spontana blödningar är det viktigt att påvisa blödningskällan.

Immunhemolytisk anemi orsakad av läkemedel är en relativt ovanlig biverkning, även om ett stort antal olika läkemedel kan ge upphov till DAT-positiv (Direkt Antiglobulin Test) hemolytisk anemi. Cefalosporiner (framförallt första generationen) och NSAID är de vanligaste orsakerna. Reaktionen upphör oftast då det aktuella läkemedlet seponeras (22).

Neutropeni och agranulocytos

Det dominerande symtomet vid neutropeni är en ökad infektionsbenägenhet, där risken för sepsis är stor. Det råder ett direkt men inte strikt samband mellan infektionernas incidens och svårighetsgrad och graden av neutropeni (22).

Ett flertal olika läkemedel kan orsaka neutropeni av varierande grad. Dels finns den förutsägbara neutropenien (typ A-biverkning) som följer efter cytostatikabehandling och som är dosrelaterad samt reversibel. Cytostatika påverkar benmärgen så att produktionen av vita blodkroppar minskar (21, 23).

Den andra typen av neutropeni utlöses idiosynkratiskt och beror sannolikt på en immunologisk mekanism som oftast resulterar i en ökad destruktions av vita blodkroppar (23). Incidensen i Sverige uppskattas till cirka 7-9 fall/miljon invånare och år. Kvinnor och äldre drabbas i högre frekvens. Reaktionen är ofta fördröjd 2-12 veckor efter påbörjad behandling, men kan sedan utvecklas snabbt och är allvarlig med över 5 % mortalitet (22). Om läkemedlet seponeras är reaktionen ofta reversibel, men återhämtningen kan vara långsam och kan också utebli (21). Fentiaziner, NSAID, sulfapreparat och tyreostatika är läkemedel förknippade med agranulocytos. Klozapin utgör ett särfall då incidensen av agranulocytos är förhållandevis hög och mekanismen sannolikt inte är immunologiskt medierad (troligen destruktions av neutrofila granulocyter genom apoptos) (23). Majoriteten (cirka 80-90 %) av fallen inträffar inom de första 18 behandlingsveckorna (24). Agranulocytos vid klozapinbehandling är vanligen reversibel vid utsättning, men kan orsaka sepsis och kan således vara fatal. För att kunna avbryta behandlingen i tid är regelbundna kontroller av antalet vita blodkroppar obligatorisk. Patienterna måste också informeras om varför, när och hur de ska kontakta sjukvården. Se även kapitlet Psykoser.

Tabell 1. Exempel på läkemedel som visats eller misstänks kunna orsaka idiosynkratisk agranulocytos.

ATC-kod	Läkemedelsgrupp/substans
A. Matsmältning och ämnesomsättning	protonpumpshämmare (PPI)
B. Blod	klopidogrel
C. Hjärta-kärl	ACE-hämmare, furosemid, spironolakton
H. Hormoner	propyltiouracil, tiamazol
J. Infektionsläkemedel	amoxicillin + klavulansyra, ciprofloxacin, flukonazol, meropenem, piperacillin/tazobactam, rifampicin, sulfametoxazol + trimetoprim, vancomycin
L. Tumörer och rubbningar i immunsystemet	infiximab, rituximab
M. Rörelseapparaten	allopurinol, NSAID
N. Nervsystemet	fentiaziner, fenytoin, karbamazepin, klorzapin, lamotrigin, mianserin, venlafaxin, zyklopentixol
P. Antiparasitära medel	kinin
R. Andningsorgan	alimemazin
S. Ögon och öron	acetazolamid, kloramfenikol

Trombocytopeni

Trombocytopeni kan uppkomma genom minskad produktion eller ökad destruktions av trombocyterna. Minskad produktion, ofta kombinerad med anemi och leukopeni, ses framförallt vid behandling med cytostatika som är direkt toxiskt för benmärgen. Benmärgshämningen är dosberoende och reversibel (25).

Ökad trombocytdestruktion genom immunologiska mekanismer med läkemedelsberoende trombocytantikroppar är sällsynt men allvarligt (25). Endast ett begränsat antal läkemedel anses kunna utlösa reaktionen. Se Tabell 2. Karaktäristiskt är att reaktionen uppträder cirka 5–10 dagar efter behandlingsstart, trombocytopenin är uttalad (ner mot $20 \times 10^9/l$) och förenad med blödningskomplikationer. För att trombocytopeni ska uppstå krävs att både läkemedel och antikropp är närvarande samtidigt. Det innebär att när läkemedlet eliminerats (efter utsättning) så börjar trombocytantalet normaliseras redan efter några dagar. De läkemedelsberoende trombocytantikropparna kan dock kvarstå i flera år, varför reexponering bör undvikas. Vid eventuell reexponering återkommer trombocytopenin inom timmar (22, 25).

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är ett sällsynt tillstånd som skiljer sig från ovanstående former av trombocytopenier eftersom blödningar uppstår mer sällan. Däremot drabbas mellan 25–50 % av patienterna av paradoxal tromboembolism, i första hand på vensidan, men även på artärsidan. (Tromboembolismen är sekundär till en komplex immunologisk reaktion där IgG-antikroppar i närvaro av heparin aktiverar trombocyterna. Aktiveringen resulterar i bildning av bland annat trombin). Tillståndet orsakas av ofraktionerat heparin, eller mer sällan, av lågmolekylära former. Efter 5–10 dagars exponering (upp till tre veckors fördröjning kan ses) sjunker trombocytantalet raskt, ibland ner mot cirka 50 % av utgångsvärdet. Vid reexponering kommer reaktionen direkt. HIT är ett allvarligt tillstånd med en mortalitet på 20–30 %. Vid HIT ska heparinbehandlingen sättas ut och alternativt antikoagulantium ges (22, 27).

Tabell 2. Exempel på läkemedel utöver cytostatika som är kända för att kunna utlösa trombocytopeni (vanligen immunologisk mekanism).

ATC-kod	Läkemedelsgrupp/substans
B. Blod	abciximab, heparin (ofraktionerat och lågmolekylärt)
C. Hjärta-kärl	tiazider
J. Infektionsläkemedel	ceftriaxon, kloramfenikol, rifampicin, sulfametoxazol + trimetoprim, vankomycin
L. Tumörer och rubbningar i immunsystemet	alemtuzumab
N. Nervsystemet	karbamazepin, valproat
M. Rörelseapparaten	ibuprofen
P. Antiparasitära medel	kinin

Aplastisk anemi

Aplastisk anemi kännetecknas av pancytopeni i perifert blod och ett lågt antal hematopoetiska stamceller i benmärgen. Tillståndet är sällsynt (cirka 2–3 fall/miljon invånare och år) och läkemedel svarar endast för en liten del av fallen. I de flesta fall är orsaken okänd. Även om biverkningen är sällsynt så är den fruktad. Flera läkemedel har stoppats under klinisk utveckling på grund av misstankar om utveckling av aplastisk anemi.

Cytostatika ger dosberoende pancytopeni och vissa substanser kan i tillräckligt höga doser ge en irreversibel aplastisk anemi. För övriga läkemedel är det mycket svårt att med säkerhet bevisa ett samband och därför vilar många av dessa associationer huvudsakligen på epidemiologiska data (22). Se Tabell 3 nedan för exempel.

Tabell 3. Exempel på läkemedel (utöver cytostatika) som associerats till aplastisk anemi.

ATC-kod	Läkemedelsgrupp/substans
C. Hjärta-kärl	furosemid
J. Infektionsläkemedel	linezolid, ribavirin, sulfametoxazol + trimetoprim
L. Tumörer och rubbningar i immunsystemet	peginterferon alfa-2a, rituximab
M. Rörelseapparaten	allopurinol, NSAID
N. Nervsystemet	fenytoin, karbamazepin, levopromazin
P. Antiparasitära medel	klorokin
S. Ögon och öron	acetazolamid, kloramfenikol

Endokrina organ och metabolism

Biverkningar som drabbar olika endokrina organ har noterats under senare år och är inte alltid reversibla. Nyare cancerläkemedel, till exempel nivolumab och ipilimumab, kan ge olika immunmedierade endokrinopatier som kan drabba hypofysen, binjurebarken samt tyreoida. Metabola biverkningar har också blivit alltmer aktuella vilket bör uppmärksammas ytterligare och åtgärdas.

Hyponatremi och SIADH

Hyponatremi är en vanligt förekommande elektrolytrubbning och definieras oftast som ett P/S-natrium på < 135 mmol/l. I ett sjukhusmaterial fann man att patienter över 65 års ålder med natrium < 130 mmol/l hade en fördubblad risk att avlida under sjukhusvistelsen, jämfört med normonatremiska patienter (28). Riskfaktorer för att utveckla hyponatremi anses vara kvinnligt kön, hög ålder, tidigare hyponatremi samt samtidig behandling med annat läkemedel som kan orsaka hyponatremi till exempel tiaziddiuretika.

Tillståndet kan vara potentiellt livshotande, men symtomen beror främst på hur snabbt hyponatremien utvecklats och delas ofta in i akut (< 48 timmar) eller kronisk (> 48 timmar). Patienter med akut hyponatremi har ofta mer uttalade symtom, medan patienter med kronisk hyponatremi har lindrigare symtom. Symtomen vid mild hyponatremi är ofta vaga och ospecifika, som yrsel, kognitiva störningar och trötthet.

Hyponatremi kan ha flera olika orsaker och delas traditionellt in efter patientens vätskestatus och relationen mellan kroppsvatten och natrium. En av de vanligaste orsakerna till euvolem hyponatremi är SIADH (syndrome of inappropriate ADH-secretion). Rubbningen beror på för hög insöndring av ADH i relation till plasmaosmolaliteten och kan uppstå till exempel vid cancersjukdom (ektopisk ADH-produktion) eller orsakas av läkemedel. Läkemedel som ofta orsakar SIADH är antidepressiva (både SSRI samt tricykliska), antiepileptika (karmazepin, valproat), neuroleptika (haloperidol) samt cytostatika (cisplatin, cyklofosfamid, vinkristin).

Hämning av binjureaxeln

Efter en långvarig behandling med systemiska glukokortikoider ses en hämning av binjurebarken via hypofys-binjureaxeln. Detta medför en risk för utlösande av akut binjurebarksinsufficiens (jämför Addison-kris) vid abrupt utsättande av behandlingen eller alltför låg dos i samband med allvarliga stressituationer. Exempel på sådana situationer kan vara infektioner med feber samt i samband med operationer, då man behöver öka dosen av glukokortikoiden.

Hypofysit

Immunologiskt verkande läkemedel kan ge hypofysit. Då dessa läkemedel används alltmer har man sett ett ökande antal fall av biverkningen. Ett exempel är ipilimumab som är en monoklonal antikropp, där man i de kliniska studierna har sett att upp emot 10 % av patienterna utvecklade hypofysit. Underfunktionen involverade enbart anteriora hypofysen. De flesta patienterna behövde substitution med glukokortikoid samt tyreoiddeahormon.

Hyperprolaktinemi

Äldre neuroleptika kan via hämning av dopaminerga receptorer i hypofysen ge upphov till hyperprolaktinemi, detta kan i sin tur leda till menstruationsrubbingar, gynekomasti, nedsatt fertilitet samt galaktorré. Andra läkemedel som kan ge upphov till hyperprolaktinemi är bland annat metoklopramid, östrogen, SSRI, aripiprazol, amiodaron och verapamil.

Tyreoidedysfunktion

Till läkemedel som kan orsaka tyreoiditer hör amiodaron, litium samt interferon alfa. Tyreoiditer kan ofta efterföljas av hypotyreos. Monoklonala antikroppar såsom alemtuzumab, ipilimumab och nivolumab kan ge upphov till immunrelaterade biverkningar med både både hypo- och hypertyreos. I kliniska prövningar med alemtuzumab har man sett olika tyreoidestörningar hos upp till 1/3 av patienterna (29).

Viktökning

Biverkningar med viktuppgång vid neuroleptikabehandling är ett problem. Viktuppgången är en tidig parameter som ökar risken för att utveckla typ 2-diabetes och hjärt-kärlkomplikationer. Tydligast anses denna biverkning vara för olanzapin. Man bör informera patienten om möjlig viktuppgång och ge råd om kost och fysisk aktivitet. Om viktuppgången sker i början av behandlingen bör patienten följas extra noga. Andra läkemedel som kan ge viktuppgång är exempelvis litium och valproat.

Hyperglykemi och hyperlipidemi

Förhöjning av p-glukos kan hänga samman med den viktuppgång som kan ses vid neuroleptikabehandling, men behandling med antipsykotika kan öka risken för diabetes utan relation till viktuppgång. Fasteglukos bör följas, men för flera antipsykotiska läkemedel finns enstaka fall beskrivna med en hastigt utvecklad diabetes tidigt efter insättande av behandlingen. Man har också sett enstaka fall där patienter insjuknat i akuta diabeteskomplikationer till exempel hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom. Även andra läkemedel till exempel glukokortikoider, tiaziddiuretika, mTOR hämmare och ceritinib kan ge upphov till hyperglykemi samt typ 2-diabetes. Vid behandling med nivolumab och pembrolizumab har även typ 1-diabetes noterats.

Hyperlipidemi kan orsakas av några olika läkemedel, exempelvis neuroleptika (klozapin, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, zuklopentixol), kalcineurinhämmare och mTOR hämmare.

Sexuella biverkningar

De vanligaste rapporterade sexuella biverkningarna är erektil dysfunktion och minskad libido. De läkemedelsgrupper som oftast anges som orsak till dessa besvär är antidepressiva, blodtryckssänkande, 5-alfareduktashämmare samt GnRH-antagonister som används vid behandling mot prostatacancer.

Gastrointestinalkanalen

Många olika läkemedel kan ge besvär från gastrointestinalkanalen, exempelvis illamående, diarré och obstipation. En del av dessa besvär kan lindras om läkemedlet trappas upp vid insättning, till exempel vid behandling med metformin och GLP-1-analoger.

Gingivit och gingivahyperplasi

Gingivit och gingivahyperplasi är specifika biverkningar för till exempel fenytoin samt vissa kalcium-antagonister såsom nifedipin och felodipin. Även vid behandling med ciklosporin kan gingivahyperplasi förekomma, särskilt hos barn.

Esofagit

Ett flertal läkemedel har lokalirriterande effekt som kan ge upphov till frätskador i matstrupen. Den irriterande effekten har ofta varit kopplad till vissa salter, till exempel hydroklorid. Skadorna kan uppkomma vid nedsväljning med för lite vätska eller nedsväljning i liggande ställning då tabletterna kan vidhäfta slemhinnan. De flesta produkter är nu säkrare då man genomfört ett stort arbete med förbättrade beredningsformer, men det är fortfarande viktigt att inta läkemedel med tillräcklig mängd vätska och i upprätt ställning. Alendronsyra är ett exempel på ett läkemedel som kan ge upphov till svåra esofagiter, vilka i sällsynta fall kan leda till esofagusstrikturer. Även järnsalter, kaliumklorid samt propranololklorid kan ge detta problem.

Ulcus

Det är välkänt att acetylsalicylsyra och andra NSAID orsakar skador på mukosan i övre gastrointestinalkanalen, dels via lokala effekter och dels via prostaglandinsyntesen. I allvarigare fall uppkommer ulcerationer och blödningar som kan kräva sjukhusvård. Risken för allvarliga perforationer med komplikationer kan vara lägre för selektiva COX-2-hämmare, men dessa är å andra sidan förknippade med ökade kardiovaskulära risker och rekommenderas inte för längre tids behandling.

Man brukar anse att NSAID (inkluderat ASA) svarar för ungefär en tredjedel av alla akuta magblödningar. NSAID har en stor användning, även inom egenvård. Många av patienterna som drabbas är äldre och sköra. Hos patienter som tidigare haft ulcus kan profylax med PPI övervägas vid långtidsbehandling med NSAID eller ASA i lågdos. SSRI ökar också risken för magblödning och vid samtidig medicinering med NSAID ökar risken påtagligt.

Även glukokortikoider kan i vissa fall ge ulcus. Detta har varit omdiskuterat, men en metaanalys från 2014 visade på ökad risk för gastrointestinal blödning och perforation hos glukokortikoidbehandlade patienter i slutenvård, men inte hos mindre sjuka patienter i öppenvård. PPI kan användas som ulcusprofylax, men vid steroidbehandling i öppenvård anses normalt inte ulcusprofylax behövas (30).

Vissa nyare cancerläkemedel såsom multikinashämmare har visats sig kunna orsaka gastrointestinala perforationer.

Obstipation, diarré och kolit

Många läkemedel, till exempel opioider, kan ge upphov till obstipation som i sällsynta fall till och med kan leda till ileus. Det är lämpligt att överväga profylaktisk behandling redan från början, med laxerande medel och ickefarmakologiska åtgärder.

Vissa proteinkinashämmare kan ge upphov till så svår diarré att sjukhusvård krävs. Antibiotikaassocierad diarré är vanligt, sekundärt till rubbad tarmflora. Symtomen debuterar ofta under pågående antibiotikaterapi, men kan också komma viss tid efter avslutad behandling. Cirka 20 % av fallen och nästan alla fall med påvisad kolit orsakas av *clostridium difficile*. Alla antibiotika kan utlösa *clostridium difficile*-associerad diarré, men vanligen är det cefalosporiner, klindamycin och fluorokinoloner.

Kolit och framförallt mikroskopisk kolit kan utlösas av läkemedel och har rapporterats hos patienter som behandlats med bland annat leflunomid, NSAID, PPI och SSRI. NSAID kan även ge makroskopisk inflammation som kan likna inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och även utlösa skov hos patienter med känd IBD.

Pankreatit

Det är enbart en mindre andel av alla akuta pankreatiter som anses associerade till läkemedel. Ofta bedöms läkemedelsutlösta pankreatiter vara milda till moderata i svårighetsgrad, men även svåra inklusive fatala fall har beskrivits. Mekanismen är i de flesta fall inte känd. Läkemedel som anses kunna ge pankreatit inkluderar bland annat azatioprin, olanzapin, quetiapin, statiner och valproat. Även DPP-4 hämmare och GLP-1-receptoranaloger, furosemid, glukokortikoider, tiazid-diuretika samt immunsuppressiva medel kan orsaka pankreatit.

Hjärta och kärl

Det är relativt vanligt med biverkningar som drabbar hjärtat och/eller kärlsystemet. Många läkemedel som används inom psykiatrin kan ge förändringar av blodtrycket och upphov till rytmrubbningar. Inom det onkologiska området har alltmer fokus riktats på olika hjärtbiverkningar, där ofta hjärtats kontraktionskraft har blivit nedsatt.

Blodtrycksförändringar

Lättare blodtrycksfall med ibland mer accentuerad ortostatisk hypotension förekommer vid behandling med till exempel neuroleptika, dopaminerga preparat och vissa orala diabetesläkemedel (SGLT2-hämmare). Blodtrycksförhöjning kan ses vid behandling med abirateron, cyclosporin, interferoner, levofunomid, proteinkinashämmare och venlafaxin. Även kombinerade p-piller kan åstadkomma en lätt blodtrycksstegring som oftast går tillbaka när behandlingen avslutas.

Kardiovaskulär risk

I en klinisk studie visade sig risken för att insjukna i kardiovaskulär sjukdom vara ökad för sibutramin (antiobesitasmedel), vilket ledde till att produkten togs bort från marknaden. Diabetesläkemedlet rosiglitazon har också tagits bort från marknaden (EU) på grund av en ökad risk för hjärtsvikt och hjärtinfarkt.

Även selektiva COX-2 hämmare medför en ökad risk att insjukna i hjärtinfarkt. En viss riskökning föreligger även för traditionella NSAID, till exempel diklofenak och ibuprofen i hög dos. För nyare cancerläkemedel, däribland ett flertal proteinkinashämmare, har man sett en ökad risk för att insjukna i olika typer av kardiovaskulära händelser. Detta har uppmärksamats mer under senare år bland annat med tanke på cancerpatienters ökade överlevnad.

Klaffpåverkan

Olika typer av aptitnedsättande medel som tidigare använts kunde ge påverkan på hjärtklaffar. Även dopaminagonister (till exempel pergolid samt kabergolin) kan i sällsynta fall ge fibrosutveckling av klaffar (dopaminerga substanser kan även ge retroperitoneal fibros).

Nedsatt kontraktionskraft

Vissa läkemedel har en direkt myocyttoxisk effekt som kan ge upphov till myokardit/kardiomyopati. Välkända är olika cytostatika till exempel cisplatin och antracykliner. För antracykliner är risken för hjärtsvikt beroende av den kumulativa dosen. Även andra cancerläkemedel kan ge upphov till myokardskada, bland annat bevacizumab, pertuzumab, trastuzumab, lapatinib, sorafenib och sunitinib.

QT-förlängning och Torsade de Pointes

Ett flertal studier har funnit att läkemedel som förlänger QT-intervallet är associerade med en speciell form av ventrikulär tackykardi, Torsade de Pointes (TdP), som kan vara övergående, resultera i synkope eller övergå i ventrikelflimmer och död. Riskfaktorer är bland annat kvinnligt kön, bradykardi, olika elektrolytrubbningar, användning av diuretika samt anamnes på hjärtsjukdom. Under de senaste årtiondena har man upptäckt ett antal läkemedel som kan orsaka detta tillstånd, varav flera tagits bort från marknaden. De flesta av rapporterna som kom under 1970- och 1980-talen rörde sig om olika antiaryt-

mika. Därefter kom rapporter om bland annat antihistaminer (desloratadin, prometazin), antibiotika (erytromycin) och antidepressiva läkemedel. Sedan 1990-talet kräver läkemedelsmyndigheterna studier för att värdera nya läkemedels potential att orsaka QT-förlängning.

Exempel på läkemedel som kan ge upphov till QT-förlängning samt TdP är domperidon, flukonazol, fluorokinoloner, makrolider, neuroleptika, SSRI, tricykliska antidepressiva (amitryptilin), venlafaxin och proteinkinashämmare. Man bör beakta individuella riskfaktorer och samtidig användning av flera QT-förlängande läkemedel.

Rytmrubbningar

Genom påverkan på olika mekanismer i retledningssystemet kan ett flertal läkemedel ge upphov till olika typer av rytmrubbningar. Ökad mortalitet genom proarytmisk effekt har under årens lopp visats för flera antiarytmika.

Venös tromboembolism

Kvinnor som använder kombinerad hormonell antikonception har en högre risk för venös tromboembolism (VTE) än kvinnor som använder andra preventivmetoder. P-piller som innehåller drospirenon medför också en ökad risk för VTE, jämfört med p-piller som innehåller 2:a generationens gestagener. Se kapitlet Venös tromboembolism, samt kapitlet Antikonception och aborter. Även neuroleptika, lenalidomid och talidomid ger ökad risk för att insjukna i VTE.

Hud

Huden drabbas ofta av läkemedelsbiverkningar. Exantem av olika orsaker är vanligt och läkemedel svarar för cirka 50–70 % av alla exantem hos vuxna, men bara cirka 10–20 % hos barn, där virus är en mycket vanligare förklaring (31). Virusinfektioner kan också öka risken för läkemedelsexantem genom att virus ospecifikt ökar T-cellernas cytotoxicitet.

Majoriteten av hudbiverkningar är av typ B, till skillnad från de flesta andra organsystem där typ A dominerar. Bakomliggande mekanismer är ofta komplexa. Det finns immunologiska reaktioner av typ I–IV (se kapitlet om Allergier), men också idiosynkriska reaktioner där immunmekanismerna fortfarande inte är helt klarlagda (30). Typ IV-reaktioner är fördröjda (dagar till veckor) T-cellsmedierade reaktioner som anses ligga bakom flera allvarliga hudreaktioner (32).

Av alla hudbiverkningar utgörs cirka 90 % av toxikodermier (exantematösa/makulopapulära utslag) som är ofarliga reaktioner. Näst vanligast är urticaria/angioödem. De allra allvarligaste och livshotande reaktionerna är mycket sällsynta. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har en incidens på cirka 10 fall/miljon och år (33). Riskfaktorer för att utveckla svåra hudbiverkningar är hög ålder, kvinnligt kön (skillnader i bland annat T-cellsaktivering har föreslagits), virusinfektioner, immunsuppressiv behandling, underliggande immunmedierade sjukdomar och cancer (35). Även ge-

netiska faktorer har betydelse (35). Ett exempel är att HLA-B*15:02-allelen hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har ett starkt samband med risken för att utveckla SJS vid behandling med karbamazepin. Likaså har HLA-B*5801-allelen samband med risken för utveckling av SJS/TEN vid allopurinolbehandling.

För att skilja de sällsynta, men allvarliga hudbiverkningarna från de vanliga och ofarliga bör man vara observant på symtom och tecken som kan ses som varningsflaggor för en allvarlig reaktion eller utveckling mot en allvarlig reaktion. Några sådana tecken är utbredd rodnad (mörk färgton), ödem i huden, smärtor i huden, blåsbildning, hudavlossning, slemhinneengagemang (oralt, genitalt, ögon), massiv eosinofili, allmänpåverkan och feber (31).

Det är framförallt relativt nyinsatta läkemedel som ska misstänkas. Vissa läkemedel är ofta förknippade med hudbiverkningar och bör misstänkas i första hand. Exempel på sådana är antibiotika, anti epileptika, NSAID och allopurinol. Viktigaste åtgärden är att sätta ut det/de misstänkta läkemedlen. Vid milda symtom, exempelvis en lätt toxikodermi utan klåda, kan fortsatt medicineri i vissa situationer tillåtas om indikationen är mycket stark. Vid misstanke om allvarliga reaktioner remitteras patienten akut till sjukhus (31). För praktisk handläggning och utredning av penicillinreaktioner se kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Läkemedelsallergi.

Av praktiska skäl klassificeras läkemedelsdermatoser oftast efter den kliniska bilden. Ett och samma läkemedel kan ligga bakom flera olika typer av hudreaktioner. Utifrån reaktionens utseende är det inte möjligt att peka ut det skyldiga läkemedlet. Undantag finns alltid, ett exempel är hand-fotsyndrom (ömhet, svullnad och förtjockning av huden i handflator/fotsulor) som ses framförallt vid behandling med proteinkinashämmare.

Nedan presenteras några vanliga och några mycket sällsynta men allvarliga hudbiverkningar.

Toxikodermi (makulopapulöst exantem)

Toxikodermi svarar för cirka 90 % av alla läkemedelsorsakade hudbiverkningar (35). Utslaget debuterar ofta 4–14 dagar efter insättning av läkemedlet, men kan komma tidigare inte minst vid reexponering. Klåda och låggradig feber kan förekomma. Efter utsättning av skyldigt läkemedel försvinner utslaget på några dagar. Mekanismen är fortfarande inte helt klarlagd, möjligen en typ IV-reaktion (35). Vanliga orsaker är allopurinol, anti epileptika, antibiotika och tiazider. Allopurinol ökar också risken för utslag hos patienter som samtidigt behandlas med ampicillin eller amoxicillin.

Urtikaria och angioödem

Urtikaria är den näst vanligaste läkemedelutlösta hudbiverkningen. Urtikaria och angioödem är associerade med varandra i 50 % av fallen och kan också vara en del i anafylaxi (35). Mekanismen är antingen en snabb IgE-medierad typ I-reaktion (till exempel för penicillin) eller en icke IgE-medierad pseudoallergisk reaktion (till exempel för ACE-hämmare, där nedbrytning av bradykinin anses ha betydelse). ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB) skiljer sig från de flesta andra läkemedel genom att angioödem kan uppkomma flera månader eller år efter insättande. Urtikaria och/eller angioödem rapporteras som biverkningar i hög frekvens för de flesta av TNF- α -hämmarna.

Fotosensibilisering

Ultraviolett strålning eller synligt ljus kan göra vissa läkemedel mer reaktiva. Det kan resultera i en smärtsam inflammation liknande en förstärkt brännskada (fototoxisk reaktion), eller mindre ofta en fördröjd T-cellsmedierad immunreaktion analog till ett allergiskt kontakteksem (fotoallergisk reaktion). Doxycyklin kan ge en fototoxisk reaktion och tiazider ger huvudsakligen fotoallergiska reaktioner. Vissa läkemedel kan ge båda typer av reaktioner. Proteinkinashämmaren vemurafenib leder till kraftigt ökad solkänslighet. Fotosensibilisering är också en vanlig rapporterad biverkning för lokalt applicerade geler innehållande ketoprofen.

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

AGEP är ett sällsynt tillstånd (1–5 fall/miljon och år) som karakteriseras av ett snabbt insjuknande (< 4 dagar) med utveckling av otaliga små sterila pustler på en rodnad ödematös hud. Feber och neutrofilier är vanligt. Slemhinneengagemang ses hos cirka 20 % av patienterna. Tillståndet kan misstolkas som infektiöst. Orsaken är nästan alltid en idiosynkratiskt utlöst läkemedelsreaktion på antibiotika. När läkemedelsbehandlingen avslutas läker huden i de flesta fall spontant. Mortaliteten är cirka 1–2 %, och betingas framförallt av sekundärinfektion hos äldre patienter med komorbiditet (31, 35, 36).

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

DRESS är ytterligare en sällsynt, men potentiellt livshotande idiosynkratiskt utlöst läkemedelsreaktion med hudmanifestationer, feber, hematologiska avvikelser (eosinofili eller atypiska lymfocyter) och engagemang av inre organ. Levern är det organ som oftast drabbas, men även njure, lunga och hjärta kan engageras. Symtomen debuterar ofta 2–8 veckor efter insättande av läkemedlet (och kan progrediera även efter utsättning av skyldigt läkemedel). Ofta ses prodromalsymtom med klåda, influensaliknande symtom, lymfadenopati, dysfagi och feber (38–40 grader C) som kan pågå i flera veckor. Hudutslagen debuterar ofta först därefter. Ansiktsödem framförallt periorbitalt är ett viktigt diagnostiskt tecken. Slemhinnor i mun och på

läppar engageras ofta, men relativt lindrigt. Tillståndet kan vara associerat till herpesvirus. Typiska orsakande läkemedel är abacavir, allopurinol, antiepileptika, strontiumranelat och sulfonamider. Mortalitet är cirka 10 % och är relaterat till engagemang av inre organ (31, 35, 37).

Erythema multiforme (EM)

EM kännetecknas av mynstora utslag av "måltavleutseende". I många fall är orsaken okänd. Infektioner (till exempel herpes simplex och mykoplasma) svarar för den överväldigande majoriteten och läkemedel (antibiotika, antiepileptika, allopurinol, proteinkinashämmare och NSAID) endast för en liten andel. De flesta fall spontanläker inom en månad (38).

Stevens-Johnsons syndrom (SJS)

SJS är en mycket allvarlig men sällsynt, idiosynkratiskt utlöst, reaktion. Typiskt är ett akut insättande med snabb progress av smärtsamma lesioner i hud och slemhinnor (EM-liknande utslag, blåsor, erosioner och slutligen hudavlossning) i kombination med feber och allmänsymtom. Vid SJS drabbas < 10 % av kroppsytan. Vid ökad omfattning kategoriseras tillståndet som TEN (se nedan). Läkemedel som kan orsaka SJS kan ofta också orsaka TEN, se nedan. Mortaliteten ligger kring 5–15 % (31, 35).

Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Lyells sjukdom

TEN är precis som SJS en mycket allvarlig men sällsynt idiosynkratiskt utlöst reaktion. Den orsakas i cirka 80 % av läkemedel, exempelvis antiepileptika, NSAID, trimetoprim + sulfametoxazol, rituximab och allopurinol (31). SJS och TEN debuterar oftast under de första veckorna eller inom 2 månader från behandlingsstart. Hälften av patienterna har ett par dagars prodromalsymtom med allmänsymtom, feber, diarré och ledbesvär som efterföljs av ett smärtsamt exantem med hudavlossning och stora slappa blåsor. Patienten är lättblödande och infektiöskänslig, slemhinnor och epitel i tarm och lunga drabbas och naglar och hår kan lossa. Hudavlossningen omfattar > 30 % av kroppsytan. Mortaliteten ligger kring 10–30 %.

Lever

Misstänkta leverbiverkningar av läkemedel kan variera i svårighetsgrad från lätt stegring av aminotransferaser till fulminant leversvikt. Läkemedelsinducerad leverskada, drug induced liver injury (DILI), är ett ovanligt men viktigt tillstånd. Allvarlig leverreaktion är en av de vanligaste orsakerna till att läkemedel tas bort från marknaden (till exempel troglitazon och ximelagatran). Leverpåverkan är också en vanlig orsak att läkemedel stoppas under utvecklingen och aldrig kommer till godkännande.

I en prospektiv studie från Island uppskattades incidensen DILI till 19 fall/100 000 och år. Leverskada sekundärt till växtbaserade läkemedel och kosttillskott tycks öka i frekvens (39). Läkemedel som metaboliseras av CYP450-systemet har en högre

risk att orsaka DILI jämfört andra läkemedel (40). Ofta är det reaktiva metaboliter som orsakar läkemedelsreaktionen. Man tror inte att patienter som redan har en kronisk leverskada och cirros är predisponerade för DILI, men om de väl drabbas, så har de högre risk för ett komplicerat förlopp med sämre prognos (41).

DILI är en differentialdiagnos till olika sjukdomstillstånd vid både lindrig och svår leverpåverkan. Latens till DILI efter behandlingsstart varierar påtagligt, allt från ett par dagar upp till ett år (42). Det finns inga specifika markörer som avslöjar att orsaken är läkemedel och inte heller någon patognomon bild vid leverbiopsi (40). En lätt transaminasstegring vid läkemedelsbehandling kan bland annat vara ett uttryck för förändrad levermetabolism genom induktion av olika enzymssystem. Vid fortsatta kontroller ses ingen ytterligare stegring. Vid allvarigare leverskada ses däremot en relativt snabb och markant stegring av aminotransferaser, samt eventuellt även stegring av andra leverprover. ASAT och bilirubin är viktiga prediktorer för allvarlig skada med död och/eller levertransplantation (43).

Leverreaktionerna har traditionellt delats in i tre grupper:

- *Hepatocellulära reaktioner*, med stegring av aminotransferaserna och minimal stegring av alkaliska fosfataser.
- *Kolestatiske reaktioner*, med stegring av bilirubin samt alkaliska fosfataser, där aminotransferaserna är i det närmaste normala.
- *Blandade reaktioner*, där bilirubin, alkaliska fosfataser samt aminotransferaser är stegrade.

Många läkemedel kan dock orsaka flera typer av leverskada och ibland ser man också övergång från en typ till en annan (44).

Prognosen vid DILI i frånvaro av ikterus eller leversvikt är oftast god. I de flesta fall normaliseras leverproverna inom 6–8 veckor efter utsättning av läkemedlet. DILI med samtidig ikterus är däremot ett allvarligt tillstånd. Risken att dö av leverskadan eller vara i behov av levertransplantation uppskattas till cirka 10 % (41). Den vanligaste orsaken till akut läkemedelsutlöst leversvikt är intoxication med paracetamol och näst vanligast är idiosynkratisk DILI. Bland de läkemedel som kan orsaka dosberoende leverskada finns förutom paracetamol exempelvis metotrexat. I Sverige dominerar flukloxacillin bland de läkemedel som orsakar idiosynkratisk DILI (39).

Akut leverskada vid paracetamolintoxikation

Antalet fall i Sverige med dödlig utgång efter paracetamolintoxikation uppskattades 2013 till 10–20 fall/år (46). Typiskt är att skadan av paracetamol kommer med kort latens med snabbt stigande aminotransferaser som kan nå extremt höga nivåer, men där bilirubin samtidigt är lågt (42).

Prognosen vid paracetamolintoxikation betingas av dosens storlek och tid till insättning av antidoten acetylcystein. Om behandling med acetylcystein kan sättas in inom cirka 8–10 timmar efter en akut paracetamolintoxikation är skyddet mot leverskada i normalfallet nästan fullgott. Man har på senare tid noterat att detta inte alltid stämmer för beredningar med modifierad frisättning (7). Se aktuell information på Giftinformationscentralens webbsida.

Svårigheterna med att behandla överdosering av beredning med modifierad frisättning har medfört att EMA:s säkerhetskommitté i december 2017 rekommenderade att denna produkt bör dras tillbaka från marknaden.

Idiosynkratisk DILI

Idiosynkratiskt utlöst DILI är oförutsägbar, varierar påtagligt i svårighetsgrad och har längre/variabel latens jämfört med toxiska leverskador. Per definition anses reaktionen vara oberoende av dos, men observationer på senare tid har gjorts som kan tala för viss relation till dos/tröskelvärde av dos (41).

Överkänslighetssymtom såsom utslag, feber och eosinofili kan ses hos cirka 25 % av patienterna (41). Den grupp av läkemedel som orsakar flest antal fall av DILI inkluderar bland annat antibiotika (flukloxacillin, amoxicillin + klavulansyra, erytromycin och sulfametozazol + trimetoprim), diklofenak, disulfiram, ibuprofen, isoniazid och flutamid. Efter en kort antibiotikakur är tid till reaktionen ofta 1–3 veckor. Läkemedel som har hög risk för att kunna orsaka DILI är bland annat antiepileptika, azatioprin och infliximab (46).

Lungor

Biverkningar som drabbar lungorna är ofta reversibla och ibland inte så allvarliga, till exempel hosta vid ACE-hämmarbehandling. Dock finns även en del läkemedel som ger upphov till interstitiella lungsjukdomar med ibland allvarliga konsekvenser för patienten.

Bronkkonstriktion

Bronkkonstriktion kan ses vid allergiska reaktioner, antingen som led i en anafylaktisk reaktion (till exempel antibiotika) eller som en isolerad astmaattack. Acetylsalicylsyra och NSAID är de vanligaste orsakerna till läkemedelsutlöst astma. Betablockerare kan försämra astma genom att orsaka bronkkonstriktion. Man bör framförallt undvika icke-selektiva betablockerare hos patienter med känd astma.

Dyspné

Oklar dyspné har visat sig kunna uppstå i samband med behandling med ticagrelor hos patienter med akut koronart syndrom. Det är oklart vilken mekanism som ligger bakom detta. Flera hypoteser finns föreslagna bland annat en ökning av adenosin eller en påverkan på en specifik receptor (P2Y-12) (47). Dyspnén är inte relaterad till ansträngning, kommer oftast under första veckan och är ofta av mild till moderat svårighetsgrad. De flesta patienter behöver inte avsluta behandlingen med ticagrelor.

Interstitiell lungsjukdom

Läkemedel anses orsaka endast ett par procent av alla interstitiella lungsjukdomar (48). Reaktionen kan framkallas både genom toxiska och immunologiska mekanismer. Symtom kan utvecklas redan efter ett par dagars behandling eller först efter flera år (49). Även om interstitiell lungsjukdom utlöst av läkemedel är sällsynt, så har mer än 350 olika läkemedel associerats till tillståndet, bland andra amiodaron, nitrofurantoin, NSAID, sulfasalazin samt vissa cytostatika (till exempel metotrexat, bleomycin), proteinkinashämmare och monoklonala antikroppar (48, 52).

Opportunistiska lunginfektioner

Det är viktigt att uppmärksamma olika opportunistiska lunginfektioner, till exempel tbc och pneumocystis carinii, i samband med olika immunsupprimerande behandlingar och att utreda patienten vid diffusa, ospecifika symtom.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH orsakad av läkemedel är mycket sällsynt, men förstås allvarligt. Tillståndet kan orsakas av bland annat interferon alfa, leflunomid, dasatinib, flera cancerläkemedel till exempel cyklofosfamid samt rituximab.

Muskel

Muskelbiverkningar kan variera i svårighetsgrad allt ifrån diffusa obehag till svåra smärtor, muskelsvaghet och rabdomyolys med njurskada. Det finns flera olika bakomliggande mekanismer. Många läkemedelsutlösta myopatier är potentiellt reversibla i tidiga stadier (51). Utöver statiner och glukokortikoider kan ett stort antal läkemedel orsaka muskelbiverkningar. Några exempel är onkologiska substanser såsom brentuximabvedotin, imatinib, dasatinib, nilotinib och taxaner. Vid behandling med interferoner är övergående influensaliknande symtom med muskelvärk frekvent förekommande.

Statiner kan orsaka en rad olika typer av muskelbiverkningar. Vanligast är myalgi medan svårare biverkningar såsom myopati och rabdomyolys är mer sällsynt. Det finns en association mellan myopati utlöst av höga doser simvastatin och genetiska faktorer (51). Risken för myopati/rabdomyolys är dosberoende, där interaktioner med andra läkemedel kan ha betydelse. Interaktionsrisken kan skilja sig något åt mellan de olika statinerna på grund av varierande nedbrytning via CYP 3A4 (vilket

man kan utnyttja i behandlingsvalet). Biverkningarna uppträder oftast tidigt efter behandlingsstart (4–6 veckor), men kan debutera efter flera års användning inte minst vid doshöjning eller tillägg av andra interagerande läkemedel (52). I de flesta fall försvinner muskelbesvären vid dosminskning eller när läkemedlet seponeras och återkommer vid eventuell återinsättning. Nyligen har man uppmärksammat en sällsynt immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) vid behandling med statiner. Det typiska för IMNM är proximal muskelsvaghet och stegrad CK som kan kvarstå efter seponering (53).

Vid behandling med glukokortikoider är muskelpåverkan snarast att förvänta med hänsyn till substansens katabola effekter. Steroidmyopatin karaktäriseras således av muskelatrofi. Vid långtidsbehandling med glukokortikoider anses incidensen av muskelbiverkningar (utan specifikation) vara upp emot 50 % (51). Glukokortikoider och fluorokinoloner kan i sällsynta fall orsaka senrupturer.

Nervsystemet

Ett urval av neurologiska och psykiatriska biverkningar presenteras nedan. För att ge en bättre överblick har läkemedlen delats in i CNS-aktiva respektive övriga läkemedel. I Tabell 4 redovisas enskilda symtom med exempel på läkemedel som kan orsaka biverkningen.

CNS-biverkningar av CNS-aktiva läkemedel

Läkemedel som utövar sin effekt i CNS (centrala nervsystemet) kan oftast också orsaka biverkningar från CNS. Antidepressiva läkemedel kan ge hallucinationer och krampanfall. Antiepileptika kan ge depression och hallucinos. Neuroleptika kan ge krampanfall och parkinsonism etc. Tramadol är ett centralt verkande analgetikum som relativt ofta ger biverkningar, inte minst konfusion hos äldre. Olika typer av psykiatriska symtom är vanliga biverkningar vid läkemedelsbehandling av Parkinsons sjukdom, men symtomen kan också vara en del i sjukdomsutvecklingen eller psykologiska reaktioner på sjukdomssituationen. Det kan således vara svårt att säkerställa huruvida reaktionen är en biverkning. Vid behandling med CNS-aktiva läkemedel kan även paradoxala reaktioner inträffa, exempelvis rastlöshet av bensodiazepiner.

Läkemedel är en vanlig orsak till dagtrötthet/somnolens. Det gäller antidepressiva, antiepileptika, bensodiazepiner, neuroleptika och opioider. Toleransutveckling sker ofta, men ibland kan biverkningen förhindra fortsatt behandling. I lämpliga situationer kan biverkningen utnyttjas som en önskvärd effekt. Mirtazapin ges exempelvis med fördel till patienter där sömnsvårigheter ingår som led i depressionen.

Plötsliga sömnnattacker är en mer specifik biverkning relaterad till behandling med dopaminagonister och levodopa. Dopaminerga preparat har på senare år också förknippats med flera andra specifika biverkningar såsom köp- och spelberoende liksom hypersexualitet.

Konfusion är relativt vanligt hos äldre. Det är viktigt att utesluta påverkbara utlösande faktorer då tillståndet är reversibelt. Läkemedel bör alltid misstänkas. CNS-aktiva läkemedel kan ofta vara orsaken, men även andra läkemedel bör övervägas. Läs även Läkemedelsbehandling hos äldre, Faktaruta 3.

Motorikstörningar är vanliga vid behandling med framförallt de äldre neuroleptikapreparaten. Akut dystoni uppträder oftast vid inledning av behandlingen, medan parkinsonism kommer inom några månader och tardiva dyskinesier efter längre tids behandling (> 3 månader) och debuterar då ofta vid dossänkning.

Malignt neuroleptikasyndrom är en sällsynt, men mycket allvarlig komplikation till framförallt första generationens, men även andra generationens antipsykotika. Det kan ses vid start av högdosbehandling eller vid abrupta doshöjningar, men liknande tillstånd kan förekomma även vid snabb utsättning av dopaminerga preparat (till exempel levodopa, dopaminagonister). Tillståndet debuterar oftast inom fyra veckor från det att neuroleptika satts in (54). Symtomen är bland annat uttalad muskelstelhet, hypertermi, fluktuerande medvetandegrad och autonom instabilitet. S-CK är kraftigt förhöjt. Rabdomyolys med åtföljande njursvikt är en fruktad komplikation (55).

Serotonergt syndrom kan uppkomma när flera serotonerga läkemedel kombinerats (till exempel SSRI, SNRI, MAO-hämmare, tricykliska antidepressiva, mirtazapin, duloxetin, buspiron, tramadol, triptaner, linezolid) men kan även ses vid monoterapi. En kombination av symtom såsom agitation, tremor, myoklonier och hypertermi ses vid syndromet (54, 56).

Neurologiska biverkningar av övriga läkemedel

Neurologiska biverkningar kan vara en dosbegränsande faktor vid cancerbehandling (57). En av de vanligare komplikationerna till cytostatikabehandling är perifer neuropati/polyneuropati som ofta är sensorisk, axonal och irreversibel. Hos vissa patienter med lättare symtom av cytostatikainducerad polyneuropati kan dock symtomen gå i regress, förutsatt att cytostatikabehandlingen avslutas (57, 58).

Även behandling med biologiska och immunosuppressiva läkemedel är associerat med neurotoxicitet både i centrala och perifera nervsystemet. Det är viktigt att ha kännedom om och uppmärksamma sådana biverkningar för att om möjligt förhindra ytterligare skada (57). Det finns flera sällsynta men allvarliga neurologiska biverkningar relaterade till immunsuppressiv behandling. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en mycket ovanlig opportunistisk infektion med JC-virus. Patienterna drabbas av en allvarlig encefalit med hög dödlighet. Misstänkt läkemedel måste omgående sättas ut. Hittills har de flesta rapporterade PML-fallen setts vid behandling med natalizumab och rituximab.

TNF- α -hämmare har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiologiska tecken på demyeliniserande sjukdom i CNS (MS-lik förändringar, tvärsnittsmyelit, optikusneurit) samt demyeliniserande polyneuropati, både akut (Guillain Barré syndrom) och kronisk. Detta måste beaktas om TNF- α -hämmare övervägs till patient med redan existerande neurologisk demyeliniserande sjukdom.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) är ett sällsynt neurologiskt tillstånd som kan debutera relativt akut med huvudvärk, kramper och synstörningar. Ofta ses högt blodtryck. Läkemedel och då framförallt vissa immunsupprimerande och cytotoxiska preparat är en av flera möjliga orsaker (59). Vid seponering av läkemedlet är tillståndet vanligen reversibelt (både kliniska och radiologiska förändringar går i regress) såvida inte infarkter hunnit utvecklas (57).

Tabell 4. Biverkningar och exempel på orsakande läkemedel.

Symtom/biverkning	Läkemedelsgrupp/substans
akut dystoni	metoklopramid, neuroleptika
aseptisk meningit	immunglobulin, ipilimumab, NSAID, trimetoprim
benign intrakraniell hypertension	doxycyklin, glukokortikoider, isotretinoin, acitretin, somatropin
cerebellär ataxi	cytarabin, fluorouracil
dagtrötthet, sedation	antiepileptika, bensodiazepiner, neuroleptika, opiater, SSRI, talidomid
demyeliniserande sjukdom i CNS	TNF- α -hämmare
depression, suicidtankar	antiepileptika, betablockerare, interferoner, medel vid ADHD, vareniklin
dopaminergt dysreglerings-syndrom (exempelvis köp- och spelberoende, hypersexualitet)	dopaminerga preparat
encefalopati	interferon alfa-2a, metotrexat, valproat
epileptiska anfall	antidepressiva, lidokain, neuroleptika, tramadol
hallucinationer	antidepressiva, antiepileptika, antikolinergika, dopaminagonister, fluorokinoloner, medel vid ADHD, tramadol
huvudvärk	antidepressiva, glycerylnitrat, kalciumantagonister, NSAID, sildenafil, östrogen
konfusion	antikolinergika, ciklosporin, dopaminagonister, fentanyl, interferon alfa-2a och -2b, levodopa, paroxetin, pregabalin, rivastigmin, takrolimus, tramadol, vissa neuroleptika, vissa bensodiazepiner
malignt neuroleptikasyndrom	neuroleptika (även vid snabb utsättning av dopaminerga preparat)
mani	glukokortikoider
minnesstörningar, kognitiva symtom	antidepressiva, antiepileptika, antikolinergika, antipsykotika, bensodiazepiner
narkolepsi	Pandemrix (avregistrerat)
parkinsonism	metoklopramid, neuroleptika, propiomazin
plötsliga sömnattacker	dopaminagonister, levodopa
PML (progressiv multifokal leukoencefalopati)	dimetylfumarat, fingolimod, natalizumab, rituximab
polyneuropati, neuropati (UNS)	amiodarone, disulfiram, isoniazid, kemoterapi (till exempel bortezomib, etoposid, vincaalkaloider), lenalidomid, metronidazol, monoklonala antikroppar (brentuximabvedotin, ipilimumab, rituximab), nitrofurantoin, statiner, talidomid
polyneuropati, neuropati (demyeliniserande)	ipilimumab, TNF- α -hämmare, vacciner
PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)	axitinib, bevacizumab, bortezomib, ciklosporin, cisplatin, cyklofosfamid, gemcitabin, lenvatinib, regorafenib, rituximab, sorafenib, sunitinib, takrolimus
serotonergt syndrom	linezolid, MAO-hämmare, mirtazapin, SNRI, SSRI, tricykliska antidepressiva, tramadol, triptaner

Njure

Läkemedel är en vanlig orsak till akut njursvikt. Aminoglykosider, NSAID, röntgenkontrastmedel och ACE-hämmare är vanliga orsaker (60). I de flesta fall är njurfunktionsnedsättningen helt eller delvis reversibel (61). Före insättande av behandling och under behandlingens gång är det viktigt att värdera riskfaktorer såsom hög ålder, redan känd bakomliggande njurfunktionsnedsättning, diabetes, hjärtsvikt, samtidig exponering för andra njurtoxiska läkemedel och hypovolemi. Njurfunktionen måste följas för att kunna upptäcka eventuell skada.

Ett och samma läkemedel kan påverka njuren genom flera olika mekanismer.

Läkemedelsinducerad njurskada kan indelas på olika sätt, exempelvis i hemodynamiskt orsakad skada, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, tubulointerstitiell nefrit och akut tubulär skada. Inflammatoriska förändringar kan leda till fibros (62).

Hemodynamisk påverkan (genomblödningspåverkan)

Njurarnas funktion värderas via deras filtrationsförmåga, den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Urinproduktion och GFR upprätthålls med autoreglering av filtrationstrycket i glomeruli där tonus i afferenta och efferenta arterioli moduleras. För patienter med hypovolemi är njurgenomblödningen beroende av cirkulerande prostaglandiner som dilaterar afferenta arterioli. Samtidigt upprätthålls det intraglomerulära trycket genom angiotensin II-medierad kärlkonstriktion. Läkemedel som påverkar prostaglandinaktiviteten (NSAID) eller renin-angiotensinsystemet (ACE-hämmare, ARB, aliskiren) kan påverka njurens förmåga att autoreglera det glomerulära trycket och minskar således GFR (62). Vid insättning av ACE-hämmare eller ARB minskar således filtrationstrycket varför njurfunktionen alltid måste följas upp hos alla patienter. Hos patienter som behandlas med ACE hämmare eller ARB och drabbas av dehydrering på grund av exempelvis diarré eller kräkningar, kan njurfunktionen försämrans akut. Detta behandlas genom att tillfälligt sätta ut läkemedlen och tillföra vätska (61).

Andra läkemedel som cyklosporin och takrolimus kan orsaka dosberoende kärlkonstriktion av afferenta arterioli vilket kan leda till njursvikt hos riskpatienter (62). Här är det viktigt att följa serumkoncentrationerna av läkemedlen och använda lägsta effektiva dos.

Glomerulära skador

Inflammatoriska förändringar i glomeruli (glomerulonefrit) är mer sällsynt än interstitiella nefrit/tubulointerstitiella nefrit. Några läkemedel som associerats till glomerulonefrit är interferon-alfa, pamidronat och NSAID (60, 61).

Interstitiella skador

Vid behandling med antibiotika (framförallt β -laktamantibiotika, ciprofloxacin, sulfametoxazol + trimetoprim, rifampicin), NSAID och PPI kan en allergisk icke dosberoende akut interstitiell nefrit drabba individer med särskild känslighet (61). Kroniska interstitiella nefrit orsakas mer sällan av läkemedel, men risk finns vid behandling med till exempel cisplatin, cyklosporin och litium (61). Kronisk litiumbehandling kan resultera i olika former av njurskada, där nefrogen diabetes insipidus drabbar upp till cirka 20 % av patienterna, oftast efter mångårig behandling (50, 61).

Kristallnefropati orsakas av läkemedel som producerar olösliga kristaller vilket kan resultera i en interstitiell reaktion. Vanliga läkemedel associerade till tillståndet är antibiotika (ampicillin, ciprofloxacin), antivirala läkemedel (aciklovir, ganciklovir, indinavir) och metotrexat. Risken för kristallnefropati är relaterad till läkemedelskoncentrationen i urin och urinens pH. Den risk är störst för hypovolema patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning (62).

Tubulära skador

Tubulusceller är känsliga för toxiska läkemedel eftersom de exponeras för höga koncentrationer. Risken kan reduceras genom att minska exponeringen (lägsta effektiva dos i förhållande till aktuell njurfunktion, se till att patienten är väl hydrerad).

Läkemedel som är associerade till akut tubulär nekros är bland annat aminoglykosider, amfotericin B och zoledronsyra (50, 62). För aminoglykosider är sambandet mellan dos, infusionshastighet, behandlingstid, serumkoncentration och riskerna för akut njurfunktionsnedsättning väl kända. Möjligheterna till prevention är därmed goda, men även vid terapeutiska doser har incidensen av nefrotoxicitet rapporterats vara så hög som 10–25 %. I regel är skadan dock övergående (50, 61).

Njurskada orsakad av jodinhållande röntgenkontrastmedel drabbar framförallt patienter med redan nedsatt njurfunktion. Risken är särskilt stor om patienten dessutom har andra riskfaktorer såsom diabetes, myelom, hypovolemi, hypoxi, hjärtsvikt eller medicinering med andra nefrotoxiska läkemedel. Njurarna kan skadas på flera olika sätt och patofysiologin är endast delvis känd (61). Hos patienter som drabbas, ser man sjunkande GFR inom de första 24–48 timmarna efter exponeringen. I de flesta fall är skadan reversibel och njurfunktionen normaliserar inom 7–10 dagar (63). För att förebygga kontrastmedelsinducerad nefropati är det viktigt att identifiera riskpatienter, sätta ut nefrotoxiska läkemedel, säkerställa att patienten är väl hydrerad före, under och efter undersökningen, samt att ge minsta möjliga kontrastmedelsdos. Särskild försiktighet är befogad för patienter som medicinerar med metformin. En eventuell akut njursvikt till följd av kontrasttillförsel leder till ackumulation av metformin, som i sällsynta fall kan leda till laktatacidos med hög mortalitet.

Skelett

Läkemedelsbiverkningar som drabbar skelettet visar sig först efter en längre tids behandling. Hittills är endast ett mindre antal substanser kända för att kunna orsaka skelettbiverkningar.

Frakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater och denosumab. De ses främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Frakturerna kan inträffa efter minimalt trauma eller utan föregående trauma.

Även andra läkemedel exempelvis pioglitazon har kopplats till ökad frakturrisik. Långtidsbehandling med PPI har också associerats med ökad frakturrisik, men det tycks inte finnas en klar association till minskad benmineraltätthet (64).

Osteonekros

Osteonekros i käkbenet (ONJ) är en känd biverkning vid behandling med bisfosfonater och denosumab. Ökad risk ses vid hög kumulativ dos. Andra riskfaktorer är dåligt tandstatus, cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, längre tids behandling med glukokortikoider och rökning. På senare tid har man observerat att bisfosfonater i sällsynta fall även kopplats till osteonekros i yttre hörselgången.

Fall av ONJ har även noterats vid behandling med onkologiska läkemedel såsom bevacizumab och sutent. De flesta fallen rapporteras dock hos patienter med tidigare eller samtidig exponering för bisfosfonater.

Osteoporos

Systemisk behandling med glukokortikoider ökar risken för osteoporos. Vid förväntad lång behandlingstid kan behandling med benspecifika läkemedel övervägas som profylax (65). Ytterligare substanser som vid långtidsanvändning har associerats till osteoporosutveckling är exempelvis vissa antiepileptika, hepariner och högpotenta gestagener. Hos postmenopausala kvinnor bör översubstitution av levotyroxin undvikas på grund av en ökad risk för osteoporos.

Ögon

Under den senaste tioårsperioden har nyupptäckta ögonbiverkningar varit relaterade till framförallt systemiska läkemedel (läkemedel mot urologiska sjukdomar, diabetes, antibiotika och onkologiska preparat). Merparten har uppdagats genom biverkningsrapportering efter marknadsföring och gäller specifika symtom såsom nedsatt syn, dubbelseende och dimsyn där majoriteten är reversibla (66).

Biverkningar av läkemedel applicerade i ögat

Vanliga biverkningar av ögondroppar är lokala symtom med irritation och rodnad. Allergi mot aktiv substans eller konserveringsmedel kan ge svullnad och eksem. I sällsynta fall kan systemiska symtom uppkomma. Ögondroppar innehållande betablockerare kan ge bradykardi och droppar med parasimpatikomimetika kan exempelvis ge illamående eller kräkningar.

Intravitreal administrering (med ranibizumab eller bevacizumab) är förenat med biverkningar relaterade till injektionsproceduren och/eller lokal inflammation (20). Allvarliga komplikationer såsom näthinneavlossning och endoftalmit kan förekomma. Även systemiska arteriella trombemboliska händelser har rapporterats efter intravitreal injektioner av VEGF-hämmare (66).

Ögonbiverkningar vid systemisk läkemedelsbehandling

Ett antal vitt skilda ögonbiverkningar kan uppkomma vid systemisk läkemedelsbehandling. Några exempel är akut glaukom vid behandling med antikolinerga läkemedel och topirammat. Långtidsbehandling med glukokortikoider kan ge katarakt och glaukom. Klorokinfosfat/hydroxiklorin kan orsaka en irreversibel central retinal skada och vigabatrin kan ge en irreversibel synfältsinskränkning (67).

Keratit eller uveit kan orsakas av flera olika grupper av onkologiska läkemedel (cytostatika, monoklonala antikroppar och tyrosinkinashämmare), samt av bisfosfonater, etanercept och isotretinoin. Linezolid är associerat med en rad ögonbiverkningar såsom optikusneurit, synfältsdefekter och förändrad synskärpa.

Öron

Det sannolikt mest välkända exemplet på läkemedel som kan orsaka permanent hörsel förlust är aminoglykosider. Risken för hörselnedsättning ökar med exponeringsgraden. Vid behandling med aminoglykosider bör därför njurfunktion och serumkoncentration följas. Erytromycin har i sällsynta fall associerats med en reversibel ototoxisk effekt. Även loopdiuretika kan medföra hörselrubbingar, som oftast är övergående och drabbar patienter med njursvikt och/eller vid intravenösa injektioner med allt för hög injektionshastighet. Ototoxicitet vid behandling med cisplatin har observerats hos upp till 30 % av patienterna. De kan drabbas av tinnitus och/eller hörselnedsättning. Yrsel har också rapporterats.

Spontanrapportering av biverkningar

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska snarast rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (1). Med biverkning menas en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.

Det är särskilt viktigt att rapportera allvarliga och/eller okända misstänkta biverkningar eller de som tycks öka i frekvens. En biverkning definieras som allvarlig om den leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning/funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd anomali eller defekt. Även biverkningar i samband med felanvändning, förgiftningar, överdoseringar, missbruk eller användning utanför godkänd indikation ska rapporteras enligt EU:s regler. Misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet ska också rapporteras.

Syftet med biverkningsrapportering är att fånga upp säkerhetssignaler

När ett läkemedel väl är godkänt är kunskapen om *vanliga* biverkningar ofta god. *Ovanliga* biverkningar, liksom biverkningar som uppträder först efter en längre tids behandling, går däremot sällan att upptäcka i de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet. För att så snabbt som möjligt fånga upp misstankar om nya okända biverkningar, så kallade signaler, så uppmanas sjukvårdspersonal, patienter och apotekspersonal att rapportera om de misstänker att ett läkemedel orsakat en önskad effekt. Detta kallas för spontanrapportering.

Läkemedelsverket, tillsammans med motsvarande myndigheter i ett 30-tal europeiska länder följer kontinuerligt förekomsten av misstänkta och kända biverkningar samt vidtar åtgärder för att minimera risker. Myndigheterna kan ålägga företagen att ändra FASS-texten exempelvis vad gäller doseringsanvisning, användning i vissa patientgrupper eller uppdatera biverkningsinformationen. Om riskerna med ett läkemedel bedöms vara större än nyttan kan läkemedlet tas bort från marknaden.

Alla läkemedel övervakas noggrant efter att de introducerats på EU-marknaden. För vissa läkemedel finns det mindre information tillgänglig än för andra. Detta kan till exempel bero på att det är en helt ny substans eller att det finns begränsad information om användning under längre tid. Dessa läkemedel kan vara föremål för "utökad övervakning".

Läkemedel under utökad övervakning är märkta med en symbol (svart triangel med spetsen nedåt) i bipacksedel och i produktresumé. En kort text finns med som förklaring. För dessa läkemedel är biverkningsrapportering extra viktig.

Leder biverkningsrapportering till något nytt konkret?

Exempel på viktiga nya biverkningar som identifierats de senaste åren är ketoacidosis hos patienter med behandling av typ 2-diabetes med SGLT2-hämmare. Tillståndet är extra förhållandevis eftersom några av patienterna hade en mindre uttalad förhöjning av blodsockret än förväntat (< 14 mmol/l) i relation till acidosen. Narkolepsi efter vaccinering mot svininfluensa

och spelberoende vid behandling med dopaminerga preparat är andra exempel. Informationen i produktresumén uppdateras. Tack vare klinisk vaksamhet och biverkningsrapportering kommer således viktiga biverkningar till kännedom för forskrivare, sjukvårdspersonal och patienter.

Information om nyupptäckta biverkningar ges återkommande i Läkemedelsverkets tidskrift Information från Läkemedelsverket, samt på Läkemedelsverkets webbplats.

Biverkningsrapportering i praktiken

Det som ofta leder till att en misstänkt läkemedelsbiverkning rapporteras är att patienten drabbas av ett nytt symptom som uppfattas som oväntat och utan tydlig förklaring utifrån sjukdomsbilden, men där det finns ett tidsmässigt samband mellan läkemedelsbehandlingen och händelsen. Läkemedelsbiverkningar kan likna i stort sett alla sjukdomssymtom. Detta innebär att man alltid måste ha kunskap om patientens anamnes och status för att kunna föra ett differentialdiagnostiskt resonemang om huruvida patientens symptom kan vara betingade av sjukdom eller läkemedelsbehandling. Observera dock att det inte finns något krav på att man måste vara säker på att det finns ett kausalsamband mellan läkemedlet och den misstänkta biverkningen för att rapportera. Blotta misstanken räcker för att rapportera.

Grundat på en enskild rapport om en misstänkt biverkning är det oftast inte möjligt att säkerställa ett orsakssamband. En biverkningsrapport är däremot en viktig pusselbit, där det samlade mönstret i rapporteringen kan bidra med kunskap till om det finns ett kausalsamband mellan läkemedel och symptom. Viktig information i en biverkningsrapport är tidsuppgifter för när läkemedelsbehandlingen påbörjades i relation till när symptom/undersökningsfynd noterades. Det är också väsentligt att beskriva hur symtombilden förändras i de fall där läkemedlet seponeras (och om det eventuellt återinsatts i ett senare skede). Annan samtidig medicinering liksom grundsjukdom och differentialdiagnostiska överväganden kan ge ytterligare ledtrådar. Blanketter för biverkningsrapportering finns på Läkemedelsverkets webbplats.

Den drabbade patienten

Om en biverkning inträffat är det viktigt att förskrivaren noga diskuterar händelsen med patienten och försöker förklara varför en biverkning uppträtt och eventuella konsekvenser för framtiden (till exempel om patienten bör undvika läkemedlet ifråga). Vid allvarliga biverkningar bör patienten också få skriftlig information för att undvika reexponering. Viktigt är också att säkerställa att informationen förs vidare till andra vårdgivare genom korrekt markering/dokumentation i ordinationsöversikter, journalhandlingar etc.

Patienten bör också uppmärksammas på möjligheten att anmäla reaktionen till Läkemedelsförsäkringen (Svenska Läkemedelsförsäkringen AB). Den som anser sig ha blivit skadad av ett läkemedel har rätt att vända sig till Läkemedelsförsäkringen för att få sin sak prövad. Om försäkringsgivarens utredning konstaterar läkemedelsskada kan anmälaren få ersättning. De flesta läkemedelsbolag i Sverige är anslutna till försäkringen (se FASS för varje enskild produkt).

Andra säkerhetsåtgärder

Andra åtgärder som Läkemedelsverket och motsvarande myndigheter i EU kan vidta framförallt vad gäller nyare läkemedel är att ställa krav på olika uppföljningsstudier efter godkännandet. Resultat från dessa studier kan ge ytterligare information som kan påverka produktinformationen för respektive produkt.

Olika utbildningsprogram kan finnas för läkemedel med specifika säkerhetsproblem till exempel komplicerad interaktionsproblematik.

Läkemedel med teratogen potential, till exempel talidomid och bosentan, kan ha speciella "Pregnancy Prevention Programme" där relevant information samt utbildningsprogram riktade mot både patient, förskrivare och ibland även anhöriga ingår.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:14) om säkerhetsövervakning av humanläkemedel. Socialstyrelsen; 2016.
2. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug safety*. 2015;38(5):437-53.
3. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65(4):573-9.
4. Norlén P, Lindström E. Farmakologi. Stockholm: Liber; 2009.
5. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6268):974-6.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
7. Arbetsgrupp SgF. Utredning av patologiska leverprover, bakgrundsdocumentation. 2012.
8. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
9. Rang HP. Pharmacology. In: Rang HP, Ritter JM, editors. Rang & Dale's Pharmacology: Churchill Livingstone; 2015. p. 136-7.
10. Socialstyrelsen. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. 2017.
11. (SBU) Sbfmu. SBU. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: 2012.
12. Njursjukdomar Sllefm. Beräkna och beakta njurfunktion vid val och dosering av läkemedel: Janusinfo; 2016. 2016-01-19.
13. Björnsson ES, Jacobsen EI, Einarsdottir R, Chalasani N. Discrepancies in liver disease labeling in the package inserts of commonly prescribed medications. *Gastroenterology*. 2015;148(2):269-73.
14. Rang HP. Pharmacology, chapter 9. Rang & Dale's Pharmacology: Churchill Livingstone; 2016.
15. Lindquist Appell M, Mårtensson L-G, Almer S, Peterson C. Nyttan av farmakogenetik för en mer individualiserad behandling. *Läkartidningen* 2015;27-28.
16. EMA. Restriktioner för användning av kodein för smärtlindring hos barn-CMDh godkänner PRAC:s rekommendation: European Medicines Agency; 2013 [updated 20130628].
17. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006;368(9536):704.
18. EU-Kommissionen. Kommissionens direktiv 2003/63/EG 2003.
19. Welin M, Liliemark J. Biosimilarprodukter jämförbara med originalpreparaten. *Läkartidningen*. 2009;106(23).
20. Stephens C. Detection and Evaluation of Adverse Drug reactions, chapter 12 Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice 2012.
21. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ. Pharmacology chapter 57. Rang and Dale's Pharmacology London: Churchill Livingstone; 2016.
22. Gahrton G, Juliusson G. Blodets sjukdomar: Lärobok i hematologi: Studentlitteratur; 2012.
23. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology*. 2014;30(2):95-101.
24. EMA. Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of council directive 2001/83/EC for Leponex and associated names. In: (CPMP) CFPMP, editor. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002.
25. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2013;27(3):137-45.
26. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and

- pathogenic mechanisms. *Immunohematology*. 2014;30(2):55-65.
27. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2519-32.
 28. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
 29. Willis M, Robertson NP. Drug safety evaluation of alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2014 Aug;13(8)
 30. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
 31. Vahlquist A. *Rorsmans Dermatologi Venerologi: Studentlitteratur AB*; 2012.
 32. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43(7):758-66.
 33. Stephens C. Detection and Evaluation of Adverse Drug reactions, chapter 2 Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice 2012.
 34. Stephens C. Detection and Evaluation of Adverse Drug reactions, chapter 3 Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice 2012.
 35. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med*. 2016;28:17-24.
 36. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2001;28(3):113-9.
 37. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31-7.
 38. Sola CA, Beute TC. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med*. 2014;14(3):90-2.
 39. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Archives of Toxicology*. 2015;89(3):327-34.
 40. Sarges P, Steinberg JM, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights from a Review of the 2015 Literature. *Drug safety*. 2016;39(9):801-21.
 41. Chalasani N, Björnsson E. Reviews in basic and clinical gastroenterology. *Gastroenterology*. 2010;138:2246-59.
 42. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):575-86, viii.
 43. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42(2):481-9.
 44. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):231-45.
 45. Höjer J, Karlson-Stiber C, Landgren A, Olsson E, Personne M, Persson H. Paracetamolförgiftningar allt vanligare, *Läkartidningen*. 2013;110:CFW3.
 46. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(2):1-7.
 47. Belchikov YG, Koenig SJ, Dipasquale EM. Potential role of endogenous adenosine in ticagrelor-induced dyspnea. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):882-7.
 48. Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med*. 2015;13:245.
 49. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*. 2012;13:1-9.
 50. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68.
 51. Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(3):213-20.
 52. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2016;36(17):1012-22.
 53. EMA. Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) (EPITT no 18140) European Medicines Agency; 2015 [cited 2015 22 januari].
 54. Petersén Å, Lundberg L. Malignt neuroleptikasyndrom – sällsynt diagnos med hög dödlighet. *Läkartidningen*. 2009;106:1273-6.
 55. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome Review: Focus on Treatment and Rechallenge. *Ann Pharmacother*. 2016;Jul 15. Epub ahead of print.
 56. Munhoz RP, Scorr LM, Factor SA. Movement disorders emergencies. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(4):406-12.
 57. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity - focus on newer treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016;13(2):92-105.
 58. Weimer LH, Sachdev N. Update on medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(1):69-75.
 59. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):914-25.
 60. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal

- disorders. *J Renal Inj Prev.* 2015;4(3):57-60.
61. Aurell M, Samuelsson O. *Njurmedicin: Liber*; 2014.
 62. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-50.
 63. Janusinfo. Sfinx interaktioner 2016.
 64. Lau AN, Tomizza M, Wong-Pack M, Papaioannou A, Adachi JD. The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty. *Endocrine.* 2015;49(3):606-10.
 65. Svenska Osteoporossällskapet. Vårdprogram för osteoporos. 2015.
 66. Penedones A, Mendes D, Alves C, Marques FB. Drug-induced ocular adverse reactions: review of the safety alerts issued during the last decade. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(5):258-68.
 67. Hilal-Dandan R, Brunton LL. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and THERAPEUTICS*, chapter 64: Goodman & Gilman; 2014.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2018-03-17 16:17