

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitets-sjukhuset Huddinge, av med dr Mia von Euler, och Asa Jansson, apotekare, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentbundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



NSAID och leverpåverkan

Är NSAID (non-steroidal anti-inflammatorisk drog) kontraindicerat hos patient som tidigare fått leverpåverkan under NSAID-behandling? Om NSAID ges till patienten, är det några särskilda laboratorievärden som bör följas?

En patient med psoriasis och ledproblem behöver antiinflammatorisk behandling. Efter ett gallstensanfall behandlades patienten med diklofenak i större doser och utvecklade en intrahepatisk kolestas.

Camilla Porath/Lennart Andrén,
LIV (Göteborg), april 2003,
Drugline nr 20627

Orsaken till leverbiverkan av diklofenak kan i vissa fall vara immunoallergiska reaktioner, och i andra fall direkt toxiska effekter [1]. En anledning till att vissa individer får toxiska effekter kan vara avvikande metabolism. Det förefaller inte finnas någon generell korsreaktivitet med avseende på leverpåverkan inom hela NSAID-gruppen, utan den kemiska strukturen kan ha betydelse.

I en artikel beskrivs tre patienter som utvecklade hepatit i samband med diklofenakintag [2]. Alla tre kunde senare ta naproxen utan att få leverpåverkan. Naproxen tillhör en annan kemisk grupp än diklofenak. Det NSAID som enligt litteraturen är säkrast från lever-synpunkt är ibuprofen, vilket tillhör samma kemiska grupp som naproxen (propionysyraderivat) [1, 3, 4].

COX-2 hämmarna celecoxib (Celebra) och rofecoxib (Vioxx) har en annan kemisk struktur än diklofenak, och på grund av detta är det teoretiskt möjligt att

dessa kan tolereras väl av en patient som reagerat på diklofenak. Ingen uppgift som stödjer detta har dock hittats i litteraturen. Leverpåverkan av dessa COX-2 hämmare har rapporterats i ett fåtal fall [5]. COX-2 hämmarna är dock relativt nya på marknaden och har betydligt mindre omfattande dokumentationen än äldre NSAID.

I det svenska biverkningsregistret finns sammanlagt 132 rapporterade leverbiverkningar som bedömts kunna ha samband med diklofenak [6]. Motsvarande siffra för naproxen är 68, ibuprofen 33, celecoxib 8 och rofecoxib 9 [6].

NSAID är enligt uppgifter i litteraturen generellt inte kontraindicerat efter leverreaktion på diklofenak [1, 3]. Däremot rekommenderas att ett NSAID med annan kemisk struktur väljes. Leverfunktionsvärden, framför allt ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser och bilirubin, bör följas under behandlingen.

Referenser

1. Micromedex: Drug consults, Englewood (Co): Micromedex, Inc; 6/2003 Vol 116.
2. Scully LJ, Clarke D, Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:744-51.
3. Rabinovitz M, Van Thiel DH. Hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704.
4. Freeland GR, Northington RS, Hedrich DA, Walker BR. Hepatic safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:473-9.
5. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anti-hypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22:169:83.
6. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister citerat 2003-04).



Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se



Ciklosporin och amning

Är ciklosporinbehandling förenlig med amning?

Den aktuella frågan gällde en kvinna med svår systemisk lupus erythematosus, som behandlades med bland annat ciklosporin och prednisolon och som fött ett friskt och fullgånget barn.

Ylva Böttiger,
DRIC (Huddinge), oktober 2003,
Drugline nr 20429

Frågan angående ciklosporin och amning ställs med viss regelbundenhet till Läke medelsinformationscentralen, och frågan har också tidigare behandlats i Drugline upprepade gånger, allteftersom nya publikationer i ämnet har påträffats.

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk i koncentrationer som motsvarar dem man finner i moderns blod. Den generella rekommendationen har hela tiden varit att inte amma under pågående ciklosporinbehandling, av rädsla för farmakologisk påverkan på barnet. Några sådana negativa effekter hos ammande barn har dock inte rapporterats. Däremot finns nu några publikationer som rapporterar att ciklosporinbehandlade mödrar har ammat sina barn utan synbara bieffekter.

Vi har hittat dokumentation rörande 14 fall av amning under pågående maternell ciklosporinbehandling. Ciklosporinkoncentrationen i bröstmjölken har varierat mellan 75 och 1 000 ng/ml. Detta överensstämmer väl med det koncentrationsspann man finner under ett dosintervall hos t ex en njurtransplanterad patient. Den viktjusterade dosen till det ammade barnet har i de rapporterade fallen motsvarat högst 1,5 procent av moderns dos [1-4].

I ett fall har man funnit mätbara blodkoncentrationer av ciklosporin hos ett ammade barn. Den njurtransplanterade modern behandlades med 350 mg ciklosporin per dygn (5,3 mg/kg). Barnet föddes friskt och fullgånget, vägde 3,3 kg och amrades från början. Efter fyra veckor uppmättes en mjölkkoncentration av ciklosporin på 403 ng/ml och blodkoncentrationer hos barnet på 131

respektive 117 ng/ml vid två på varandra följande tillfällen, just före moderns dosintag. Amningen avslutades då, även om inga negativa effekter kunde ses hos barnet [4]. I övriga 13 rapporterade fall har man ej kunnat påvisa mätbara halter av ciklosporin hos barnet.

Ciklosporin har låg och varierande biotillgänglighet, framför allt beroende på aktiv återtransport från tarmmukosa till tarmlumen via P-glykoprotein och pre-systemisk metabolism i tarmepitel och lever via enzymet CYP3A4 [5]. Även elimineringen varierar kraftigt både inom och mellan individer. Både P-glykoproteinet och CYP3A4 kan såväl hämmas som induceras av andra läkemedel och födoämnen, och genetiska avvikelser kan förekomma [6]. En genetiskt nedsatt P-glykoproteinaktivitet skulle t ex kunna vara en möjlig förklaring till oväntat hög biotillgänglighet och mätbara blodkoncentrationer av ciklosporin, trots en låg dos.

Det är inte troligt att ett barn som ammas av en ciklosporinbehandlad kvinna kommer att drabbas av några akuta systembiverkningar av typen njurtoxicitet eller ökad infektionskänslighet så länge man inte kan påvisa mätbara blodkoncentrationer hos barnet. Ännu saknas dock all vetenskap kring möjliga lokala och kroniska effekter på utvecklingen av de immunologiska funktionerna i barnets tarm, där substansen bevisligen finns närvarande i väl mätbara koncentrationer. Därför kvarstår tills vidare den generella rekommendationen att inte amma under pågående ciklosporinbehandling. Om en ciklosporinbehandlad kvin-

na, efter noggrant övervägande, ändå väljer att amma sitt barn, bör detta föranleda koncentrationsbestämningar hos barnet vid ett par tillfällen.

Referenser

1. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97:816-8.
2. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:253-5.
3. Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. *BMJ* 1997;315:463.
4. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.
5. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:248-60.
6. Yates CR, Zhang W, Song P, Li S, Gaber AO, Kotb M, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:555-64.