

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 239 december 2022

Bild: kristallstruktur av humant P450 2D6

Leversvikt och läkemedel

Sid 50–51

Leversvikt och läkemedel



I en tidigare artikel i denna serie diskuterades konsekvenser av organsvikt i allmänhet och njursvikt i synnerhet för elimination av läkemedel [1]. Cirka tre fjärdedelar av de vanligaste läkemedlen som förskrevs 2002 i USA elimineras dock inte renalt utan genom metabolism [2,3]. Om levern påverkas av sjukdom kan dess metabola förmåga påverkas och därmed även eliminationen av vissa läkemedel. Indirekt kan även läkemedel som elimineras renalt påverkas.

Text Jens Lindqvist, informationsläkare, Läkemedelscentrum, Michael Andresen, klinisk farmakolog, Läkemedelscentrum

Av de läkemedel som huvudsakligen metaboliseras elimineras

- ca tre fjärdedelar via enzym ur CYP-superfamiljen
- ca en åttondedel via enzym ur UGT-superfamiljen
- resterande del främst via esteraser.

En del läkemedel elimineras också delvis via MAO (monoaminoxidas), FMO (flavin-containing monooxygenase) och NAT (N-acetyltransferas) förutom via ovan nämnda enzymer. [2]

UGT- och CYP-enzymerna uttrycks övervägande i levern; därför är läkemedel som har CYP- och UGT-medierad metabolism mest berörda av en sviktande leverfunktion.

I takt med stigande portal hypertension och hepatocellulär dysfunktion kan en dekompenenserad levercirros utvecklas, med kliniska manifestationer på leversvikt i form av ascites, leverencefalopati, blödningsproblematik, ikterus mm. [4].

De vanligaste orsakerna till levercirros är i en europeisk kontext alkoholorsakad leversjukdom, viral hepatit (hepatit B/C), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) och autoimmun hepatit. I en svensk populationsstudie publicerad 2016 beräknades den årliga incidensen av levercirros till 14,1/100 000 och alkoholöverkonsumtion identifierades i 58% av fallen. [5,6]

Samtidigt med leverns försämrade funktion ses minskad aktivitet hos i princip alla leverns metaboliserande enzymer [7].

I normalfallet har levern ett stort överskott av metabol kapacitet, men vid framskriden levercirros kan kapaciteten sjunka till den grad att metabolismen av vanliga läkemedel påverkas.

Avvikelse i transaminaser, bilirubin samt GT kan vara tecken på lever- och gallvägsskada, men är inte särskilt användbara för att kvantifiera leverfunktionen. PK (INR) respektive albumin avspeglar bättre leverns funktion. För en mer noggrann kvantifiering av leverfunktionen är Child-Pugh-klassifikationen (prognostiskt instrument för levercirrosöverlevnad) ett användbart verktyg.

Child-Pugh-klassifikation

Indikator	1 poäng	2 poäng	3 poäng
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35-51	> 51
PK (INR)	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Albumin (g/L)	> 35	28-35	< 28
Ascites	Ingen	Lätt	Svår
Encefalopati	Ingen	Lätt	Svår

Child-Pugh A = 5-6 p B = 7-9 p C = 10-15 p [8]

Den sviktande leverfunktionen kan innebära kliniskt relevanta förändringar i såväl farmakodynamik som farmakokinetik av läkemedel. Detta kan leda till bland annat ökad plasmakoncentration för vissa läkemedel och öka risken för biverkningar. Risken beror dels på farmakokinetiska egenskaper, dels på patientkaraktäristika som allvarlighetsgrad av levercirrosen samt bakomliggande etiologi. [9]

Tyvärr finns ingen enkel endogen markör för att värdera leverns elimineringsfunktion av läkemedel. Olika kvantitativa tester av leverns eliminationskapacitet har värderats genom mätning av leverns elimination av markörs substanser (t ex galaktos, sorbitol, koffein mm.), men inget specifikt test har blivit kliniskt vedertaget som hjälp för dosanpassning av specifika läkemedel. [10]

Det är också viktigt att tänka på att njurens funktion kan påverkas vid levercirros, med utveckling av hepatorenalt syndrom. På grund av den ökade hemodynamiska påverkan som ses vid stigande tryck i portalkretslöppet aktiveras RAAS-systemet i syfte att bibehålla njurfunktionen. Administrering av läkemedel som hämmar RAAS-systemet (t ex NSAID-preparat, RAAS-blockad) kan i dessa fall leda till akut njursvikt. [11,12]

2018 publicerades en rapport om ett nederländskt initiativ med målet att öka kunskapen om läkemedelsbehandling vid sviktande leverfunktion. Utifrån tillgänglig evidens i medicinsk litteratur och produktresuméer för respektive läkemedel, utformades råd om användning av respektive läkemedel vid leversvikt – ”can be used”, ”use a safer alternative if possible” eller ”avoid the use”. Det finns totalt över 300 rekommendationer, som bl. a. är integrerade i primärvårdens kliniska beslutsstöd i Nederländerna, och finns tillgängliga för läsning på www.drugsinlivercirrhosis.org. [9]

Om det finns en metod tillgänglig för att mäta koncentrationen av aktuellt läkemedel kan koncentrationsmätning ofta vara till hjälp för att uppskatta och följa upp den aktuella eliminationsförmågan – detta är möjligen ett något underanvänt instrument. Beroende på frågeställningen kan olika tillvägagångssätt bli aktuella. Vid osäkerhet kan regionens Läkemedelsinformationscentral CLINT kontaktas via mejl för rådgivning kring det exakta förfarandet. <https://vardgivare.regionorebrolan.se/sv/kontakt-for-vardgivare/ovriga-enheter-balso-och-sjukvard/lakemedelscentrum/clint/>

När aktuellt clearance är känt, kan den anpassade dosen beräknas på samma sätt som i situationen med nedsatt njurfunktion [1].

		Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Zolpidem	Safety	unsafe	unsafe	unsafe
	Dosing	no dosing advice (unsafe)	no dosing advice (unsafe)	no dosing advice (unsafe)
Zopiclone	Safety	additional risks known	additional risks known	additional risks known
	Dosing	start at the lower end of the normal dosing range	start with half of the normal dose	no dosing advice possible

Sammanfattning

Nedsättning av leverns funktioner uppträder i regel på grund av sjukdomsprocesser och det ses inte en lika tydlig koppling till åldrandet som i fallet med sviktande njurfunktion. En vedertagen proxy för värdering av leverns metabola funktion liknande eGFR för njurfunktionen finns inte; albuminsyntes och produktion av koagulationsfaktorer kan dock användas. För en uppskattning av nödvändigheten att anpassa dosen kan Child-Pugh-klassifikationen användas. På webbsidan www.drugsin-livercirrhosis.org finns ett beslutsstöd för enskilda läkemedel; dessutom kan man genom att monitorera läkemedelskoncentrationer beräkna i vilken grad dosen behöver anpassas.

Referenslista till artikeln finns på:

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/sv-ll/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel>

Bilden på tidningens framsida kommer från:

Rowland P, Blaney FE, Smyth MG, Jones JJ, Leydon VR, Oxbrow AK, et al. Crystal structure of human cytochrome P450 2D6. *J Biol Chem* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Oct 19];281(11):7614–22. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M51123220>



JAK-hämmare, vad är det och hur används de?

Text: Maria Calles, apotekare, Läkemedelscentrum, Maria Palmetun Ekbäck, överläkare och verksamhetschef, Läkemedelscentrum Bilder: Maria Calles

JAK (januskinas)-familjen består av fyra typer av proteintyrosinkinaser: JAK1, JAK2, JAK3 och TYK2 (tyrosinas 2) [1].

Dessa medierar intracellulära signaler från flera olika typer av hormoner och cytokiner, såsom interleukiner, erythropoetin, leptin och interferoner och är därför involverade i många sjukdomar inklusive autoimmuna sjukdomar [2,3].

Vid aktivering av receptorn binder januskinaserna transkriptorproteiner av familjen STAT (signalomvandlare och aktivator av transkriptor) och fosforylerar dem, varpå de fosforylerade STAT-proteinerna bildar dimerer som går in i cellkärnan och fungerar som transkriptionsfaktorer (se bild 1–7) [1,3,4]. De fyra januskinaserna arbetar parvis som homo- eller heterodimerer, vilket ger upphov till många möjliga JAK-kombinationer [1].

År 2013 introducerades den första JAK-hämmaren i Sverige. Det var ruxolitinib (Jakavi) med huvudsaklig affinitet till receptorer med JAK1/2 [2]. Jakavi används vid vissa blodsjukdomar. Flera år senare, 2020 kom ytterligare en JAK-hämmare med samma indikation, fedratinib (Inrebic) [5].

I somras blev ruxolitinib godkänd i USA för ytterligare en indikation, vitiligo. Det nya läkemedlet är en kräm som strykes på huden och har namnet Opzelura [6]. Den Europeiska Läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA) har ännu inte tagit ställning till något godkännande.

2017 kom tofacitinib (Xeljanz, JAK 1/3/(2)) och baricitinib (Olumiant, JAK 1/2), båda med indikationen reumatoid artrit.

Senare godkändes tofacitinib för ytterligare indikationer – ulcerös kolit, psoriasisartrit, juvenil idiopatisk artrit samt ankyloserande spondylit. Baricitinib godkändes för behandling av atopisk dermatit och alopecia areata.

Upadacitinib (Rinvoq, JAK 1/3) godkändes i början av 2020 för behandling av reumatoid artrit. Därefter har läkemedlet godkänts för indikationerna psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och atopisk dermatit.

Filgotinib (Jyseleca, JAK 1) godkändes i början av 2021 för behandling av reumatoid artrit och ulcerös kolit [2].

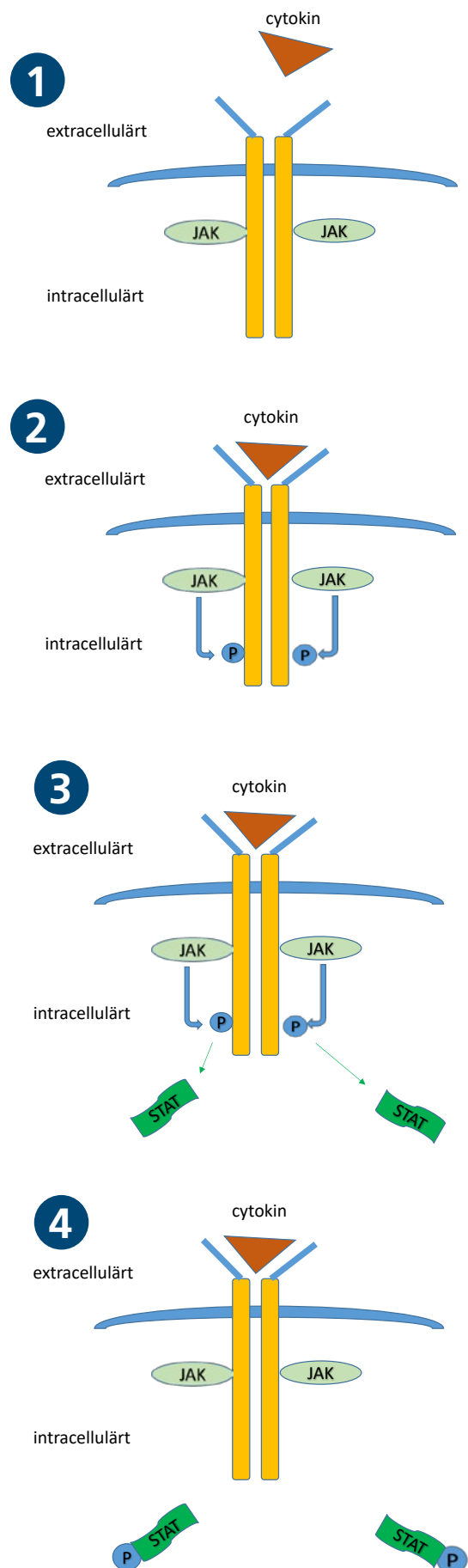
I slutet av 2021 godkändes abrocitinib (Cibinqo) inom EU, för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit [7]. Cibinqo tillhandahålls ännu inte i Sverige.

Flera JAK-hämmare har testats för behandling av covid-19-infektion och våren 2022 godkändes baricitinib (Olumiant) för detta i USA. JAK-hämning kan lugna den cytokinstorm som ses vid allvarlig covid-19-infektion och minska mortaliteten. [8]

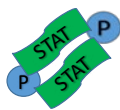
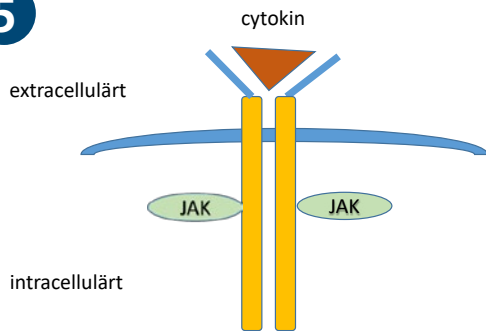
JAK-hämmarna är så kallade targeted DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). Jämfört med biologiska DMARDs är fördelen att JAK-hämmarna kan blockera flera olika cytokiner på en gång. TNF-hämmarna blockerar framförallt ett specifikt cytokin eller en viss typ av cytokinreceptor. En annan fördel är att JAK-hämmarna är små molekyler, vilket gör att de kan administreras oralt i tablettform. [9]

2019 inledde EMA en granskning av tofacitinib (Xeljanz), vilket föranleddes av att kardiovaskulära händelser hade identifierats hos några personer över 50 år med kardiovaskulära riskfaktorer så som högt blodtryck, diabetes, rökning, mm., vilka hade behandlats med läkemedlet [10]. En varning om att den rekommenderade dosen inte bör överskridas när läkemedlet används för behandling av ledgångsreumatism utfärdades [11].

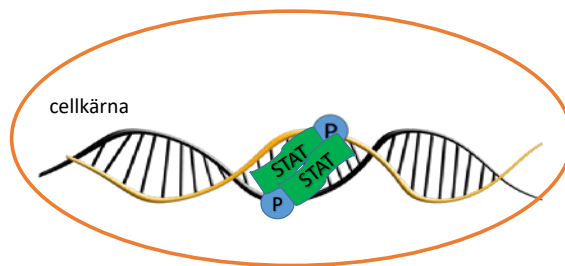
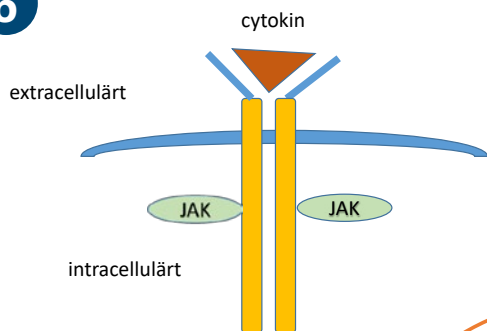
Efter att EMA:s granskning hade avslutats 2021 kom nya rekomen-



5



6



dationer till hälso- och sjukvårdspersonal, samt en uppdaterad produktinformation med tillägg om att användning av Xeljanz endast bör ske om inget lämpligt behandlingsalternativ är tillgängligt för; patienter över 65 år, patienter som är nuvarande eller tidigare rökare, patienter med andra kardiovaskulära riskfaktorer eller patienter med andra riskfaktorer för malignitet. [12]

EMA startade sedan en granskning av samtliga JAK-hämmare som används för inflammatoriska sjukdomar, för att se om ovanstående risker fanns för hela gruppen [13].

I slutet av oktober i år kom svaret. EMA rekommenderar att alla JAK-hämmare som används för att behandla inflammatoriska sjukdomar, dvs. Jyseleca, Olumiant, Rinvoq, Xeljanz och Cibinqo, i normalfallet inte ska ges till patienter som:

- är 65 år och äldre
- löper ökad risk för allvarlig hjärtkärlsjukdom (som hjärtinfarkt eller stroke)
- röker eller har gjort det under lång tid tidigare
- löper ökad risk för cancer

Man rekommenderar också att använda JAK-hämmare med försiktighet till patienter med andra riskfaktorer för blodpropp (VTE) utöver de som anges ovan. Vidare bör doserna reduceras hos vissa patientgrupper som har riskfaktorer för VTE, cancer eller allvarlig hjärtsjukdom. [14]

Jakavi och Inrebic som används för bla. myelofibros ingick inte i EMA:s granskning [15].

Vilken plats har JAK-hämmarna i behandlingen på våra kliniker?

På USÖ:s hematologsektion används JAK-hämmare framför allt för behandling av myelofibros där de har inneburit ett värdefullt behandlingstillskott. Nästan uteslutande används ruxolitinib (Jakavi).

Livskvaliteten för patienter har ökat då JAK-hämmare minskar konstitutionella symtom och mjältyvolymen. I sammanslagna analyser av de två registreringsstudierna med ruxolitinib vid myelofibros ses även en liten överlevnadsvinst.

JAK-hämmare har även användning utanför subvention vid polycytemia vera, där de kan ha en mycket god effekt på klåda, och utanför indikation vid graft-versus host sjukdom efter allogen stamcellstransplantation.

/Överläkare, sektionschef Erik Ahlstrand

På mag-tarm- och leversektionen, USÖ användas JAK-hämmare än så länge enbart som andra linjens "målinriktad behandling" efter att patienter med ulcerös kolit har sviktat i behandlingseffekt med TNF-hämmare. TNF-hämmare provas nästan alltid först, eftersom dessa är billigare, fungerar bra även vid graviditet och det finns betydligt större erfarenhet av preparaten samt mer långtidsdata på effekter och bieffekter. Fördelen med JAK-hämmarna är att de är i tablettform, vilket många patienter föredrar framför sprutor och som kan medföra bättre följsamhet till behandlingen. Man screenar alltid patienterna för viktiga kardiovaskulära riskfaktorer samt risk för DVT och lungemboli före behandlingsstart. Cancerrisken är också mycket viktig att följa upp. Den JAK-hämmare som används främst är tofacitinib (Xeljanz).

/Överläkare Carl Eriksson, Överläkare Jonas Halfvarsson, Specialistläkare Daniel Bergemalm

På USÖ:s reumatologiska sektion behandlas idag 80 patienter med JAK-hämmare, varav de flesta har diagnosen RA. Under 2022 har insättandet minskat på grund av rapporter om ökad risk för proppar och cancer. TNF-hämmare används i första hand om konventionella DMARDs inte är tillräckliga. Om TNF-hämmare inte fungerar kan JAK-hämmare vara ett alternativ till biologiska läkemedel. Patienter som har en mer interleukin-6-driven profil brukar svara bra på JAK-hämmare. JAK-hämmare används också vid spondylartriter. Man är väldigt försiktig med att använda JAK-hämmare hos patienter som har eller haft cancer eller är riskpatienter för kardiovaskulära händelser. En stor fördel med JAK-hämmare är dock att de är tabletter.

/ Överläkare, sektionschef Annika Söderbergh

På hudsektionen, USÖ används JAK-hämmare som ett alternativ för patienter med svårt atopiskt eksem. Oftast har dessa tidigare fått annan systembehandling såsom methotrexate, cyklosporin eller dupilumab, men pga. biverkningar eller bristande effekt behövt byta behandling. Det första biologiska läkemedel godkänt på atopiskt eksem var dupilumab, vilket är en monoklonal antikropp som hämmar IL4/IL13-signaler. Hittills har man använt detta läkemedel före JAK-hämmarna, dels på grund av att man har mest erfarenhet av det, men även på grund av en ofta bättre biverkningsprofil och längre säkerhetsstudier. Vid mycket svårt atopiskt eksem runt ögonen är dupilumab dock ett sämre val, eftersom den kan ge en rad olika ögonbiverkningar och då kan en JAK-hämmare övervägas före dupilumab. De JAK-hämmare som man främst använder är upadacitinib (Rinvoq) och baricitinib (Olumiant). Patientgruppen med atopiskt eksem är oftast unga och friska patienter, vilket sannolikt är positivt avseende tex. hjärtkärlbiverkningar. Det kan också bli fråga om behandling med JAK-hämmare under kortare perioder tex. under vintertid när eksemet ofta är svårare. Vid sådan korttidsbehandling bör teoretiskt sett risken för biverkningar inte vara betydande, men där behövs fler långtidsstudier.

/Överläkare, Anna Josefson

Referenslista till artikeln finns på:

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/sv-ll/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedellakemedell/publikationer/rapport-om-lakemedell>





Illustration: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Fråga

Vilka risker finns det vid den beskrivna höga dosen av escitalopram?

50-årig, manlig patient med depressiva besvär. Escitalopram doseras 20 mg morgon och kväll sedan länge; patienten står även sedan lång tid tillbaka på itraconazol från medicinkliniken.

Patienten är helt hjärtfrisk, icke-rökare och har ingen hypertoni eller anamnes för plötslig hjärtdöd i familjen. Inga kliniska eller anamnestiska tecken på långt QT-syndrom.

EKG utan anmärkningar, ingen förlängd QT-tid. Inga svettningar eller tecken på serotonerga biverkningar.

En koncentration av escitalopram togs 19 h efter senaste intag av escitalopram.

Koncentrationer:

(S)-citalopram (uppmätt som citalopram) 86 nmol/L (50-200 nmol)

N-desmetylcitalopram 81 nmol/L

N-desmetylcitalopram/(S)-citalopram-kvot 0,93 (0,25-0,35)

Sammanfattning av svaret

Utifrån det uppmätta värdet (även om provet inte togs som dalvärde) bedöms risken för en för hög dalkoncentration som låg; däremot finns det indikationer på en snabb metabolism.

En genotypning av patienten kan diskuteras.

I det aktuella läget bedöms risken för en skadlig påverkan på QT-tiden som låg; en regelbunden uppföljning av EKG samt vid behov rekommenderas.

Vid en förändrad dosering eller kliniska tecken på förändrad kinetik rekommenderas en ny koncentrationsmätning.

Inför tillägg av ytterligare läkemedel bör en värdering avseende farmakokinetiska interaktioner, risk för ökad serotonerg effekt och för ökad effekt på QT-tid göras.

Vid nytillkomna tecken på hjärtsjukdom rekommenderas en ny värdering om doseringen och val av läkemedlet.

Frågor till CLINT skickas in per mail till
CLINT@regionorebrolan.se

Nytt datum för Läkemedelsinformation på våra villkor

LIVV-dagarna som skulle ha varit i början av december flyttas fram.

Nya datum är: 20 mars och 21 mars (samma innehåll båda dagarna)

Tid: kl 13-16.30

Plats: Wilandersalen, M-huset, USÖ. Möjlighet kommer även finnas att delta digitalt från Lindesbergs lasarett, Karlskoga lasarett samt från sin egen dator.

Temat för utbildningen är **primärpreventiv kardiovaskulär riskskattning**.

På programmet står:

- Introduktion
- Riskskattning när det är enkelt
- Riskskattning när det inte är lika enkelt
- Patientfall med mentimeter och panel

Föreläsare: Kardiolog Katarina Palm, ST-läkare inom kardiologi Lisa Landemar, Distriktsläkare Jens Lindqvist, Kristina Bohlin och Gustaf Joachimsson. Kardiolog Anna Nordenskjöld deltar i panelen.

Varmt välkomna!
/Läkemedelskommittén

Anmälan göres via utbildningsportalen på Region Örebro's intranät alternativt till maria.calles@regionorebrolan.se.



INNEHÅLL

SID 50-51

Leversvikt och läkemedel

SID 52-54

JAK-hämmare, vad är det och hur används de?

SIDA 55

CLINT-fråga

SIDA 56

Nytt datum för LIVV-dagar

Nästa nummer av Rapport om Läkemedel utkommer i februari 2023.

God Jul och Gott Nytt År!



Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Kristina Bohlin
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Informationsapotekare Maria Calles
Redaktör: Apotekare Maria Calles,
maria.calles@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck, verksamhetschef
Läkemedelscentrum och ordförande i
Läkemedelskommittén Region Örebro län

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019 602 06 07

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län