

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 245 december 2023

Spontanrapportering av biverkningar

– ett essentiellt verktyg i jakten
på okända säkerhetsproblem

Sid 42–43





Spontanrapportering av biverkningar – ett essentiellt verktyg i jakten på okända säkerhetsproblem

Sofia Sigrá Stein, ST-läkare klinisk farmakologi, Läkemedelscentrum

Varför är spontan biverkningsrapportering så viktig? Vad händer egentligen med rapporten efter att man har skickat in den till Läkemedelsverket? Gör min enskilda rapport någon skillnad? Frågorna kan vara många och svaren kanske inte alltid så lätta att hitta. Med denna artikel vill vi kort beskriva biverkningsrapportens livsbana; från att den skickas iväg tills att den eventuellt är med och bidrar till regulatoriska åtgärder på EU-nivå.

Varför ska vi rapportera in misstänkta biverkningar?

Ett kortfattat svar på denna fråga är att rapportering av misstänkta biverkningar från hälso- och sjukvården är mycket viktigt för att bidra till ökad kunskap om ett läkemedels säkerhet. De studier som ligger till grund för godkännande av ett läkemedel upptäcker inte alla biverkningar hos ett läkemedel, utan ofta bara de vanligaste. Sällsynta biverkningar finns det begränsad kunskap om för nya läkemedel; dessa upptäcks i regel först när ett stort antal personer har använt läkemedlet under en längre tid.

Dessutom används inte alltid läkemedel under samma förhållanden när det gäller till exempel ålder, komorbiditet och övriga läkemedel som under de kliniska prövningarna. Därför är spontanrapportering av biverkningar efter marknadsinförande ett mycket viktigt verktyg för säkerhetsövervakningen av godkända läkemedel i praktisk användning.

Vad ska rapporteras och av vem?

Enligt lag ska alla misstänkta biverkningar rapporteras av personal inom hälso- och sjukvården. Tanken på att rapportera alla biverkningar som man stöter på i den kliniska vardagen kan vara svindlande och det kan

verka praktiskt omöjligt. Följande biverkningar bör dock lyftas fram som extra viktiga att rapportera:

- Misstänkt biverkning av ett läkemedel under utökad övervakning (markeras som en upp och nedvänd svart triangel i produktinformationen i FASS); dessa läkemedel är ofta nya läkemedel med begränsad information eller läkemedel där det finns ett särskilt behov av att få in säkerhetsinformation.
- Allvarliga biverkningar.
- Nya/okända biverkningar.
- Biverkningar som verkar öka i frekvens.

Det är viktigt att komma ihåg att det räcker med att man har en misstanke om biverkan; ett orsakssamband behöver alltså inte vara utrett.

Biverkningsrapportering kan göras både via post till Läkemedelsverket och på nätet via ett e-formulär (<https://lakemedelsverket.se/rapportera-biverkningar/>). Även patient eller anhörig till patient kan rapportera in biverkning.

Efter rapportering har skett – underlag för signalspaning

Alla inskickade rapporter landar i Läkemedelsverkets biverkningsdatabas. På Läkemedelsverket finns biverkningshandläggare som jobbar med att manuellt gå igenom och kontrollera de rapporter som kommer in; saknas viktigt information kan rapportören kontaktas för att komplettera informationen i rapporten. Vissa grupper av rapporter prioriteras i systemet, till exempel rapporter om allvarliga biverkningar. Vidare kan vissa rapporter skickas för medicinsk granskning av en läkare; detta kan till exempel gälla rapporter om en misstänkt ny och allvarlig biverkan. Efter handläggning av rapporten skickas en oidentifierad version till den europeiska biverkningsdatabasen EudraVigilance. Den blir därmed en del av underlaget för den gemensamma läkemedelsövervakningen inom EU. Samtliga rapporter ingår även i det globala biverkningsarbetet inom WHO.

Rapporter från hälso- och sjukvården och patienter utgör tillsammans med omvärldsbevakning och vetenskaplig litteratur ett viktigt underlag för det som kallas för "signalspaning". Signalspaning innefattar alla åtgärder som används för att utreda och hitta signaler om okända säkerhetsproblem med läkemedel.

Signalspaningsarbetet inom EU

Inom EU finns en välutvecklad process för att jobba med signalspaning. Ansvar för detta arbete, samt arbetet med att utreda identifierade signaler (upptäckta tidigare okända problem), är fördelat mellan Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och de nationella läkemedelsmyndigheterna inom EU. Biverkningsdatabaser, där spontanrapporter om biverkningar samlas in, utgör den huvudsakliga källan för denna spaning tillsammans med vetenskaplig litteratur. Dessutom kan även prekliniska och kliniska studier på läkemedel generera signaler om potentiella säkerhetsproblem.

När en ny signal om ett potentiellt säkerhetsproblem identifieras kommer ett medlemsland ansvara för den aktuella signalutredningen. Första steget är att utreda och besluta om signalen kan bekräftas eller inte. Bekräftas den så tas signalen vidare till EMA:s kommitté "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee" (PRAC). PRAC består av medlemmar från varje medlemsland och ansvarar för säkerhetsarbetet kring läkemedel för humant bruk inom EU. Härifrån tas beslut om hur man ska gå vidare med utredning av signalen, vilket oftast innebär att man ställer frågor till det företag som innehar marknadsföringstillståndet för läkemedlet och ber om kumulativa data. I samband med detta ger man även företaget en deadline som tar hänsyn till om signalen anses vara akut till sin natur eller inte.

När företaget har svarat på de frågor som ställts är det upp till det medlemsland som ansvarar för signalutredningen att ta ställning till informationen och föreslå en rekommendation. Förslaget skickas sedan till alla medlems-

stater/medlemmar i PRAC, som får komma med skriftliga kommentarer. Som ett sista steg sker en diskussion inom PRAC, vilket resulterar i en PRAC-rekommendation. En vanlig sådan kan till exempel vara att det inte finns tillräckligt med information för att konstatera ett orsakssamband mellan misstänkt biverkan och läkemedel (någon regulatorisk åtgärd är alltså inte motiverad), men att den misstänkta biverkningen bör fortsätta följas. Rekommendationen kan också leda till en regulatorisk åtgärd; den vanligaste innebär för läkemedelsföretaget att de måste uppdatera produktinformationen, till exempel skriva in en ny biverkan eller uppdatera frekvensen av en biverkan. Andra åtgärder kan vara att begära ytterligare säkerhetsstudier från läkemedelsföretaget, förändringar i användningsområdet (indikation) eller återkallande av försäljningstillstånd.

Sammanfattningsvis ser vi alltså att spontan biverkningsrapportering är en viktig del i arbetet med att upptäcka tidigare okända säkerhetsproblem hos läkemedel och att varje enskild rapport kan göra skillnad för detta arbete. Vi hoppas att vi har inspirerat till en ökad inrapportering av biverkningar och välkomnar er inom hälso- och sjukvården att kontakta oss på Läkemedelscentrum om ni har frågor eller önskemål om utbildningstillfälle inom detta på er klinik.

Referenslista till artikeln finns på <https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>

Rekommendation för förskrivning av receptfria läkemedel i Region Örebro län

Om läkemedel kan köpas receptfritt vid nedanstående tillstånd, bör recept inte utfärdas. Patienten bör i stället hänvisas till apotekens försäljning av receptfria produkter.

- 1 Tillstånd som beräknas gå över inom 2–3 månader med receptfri behandling. Detta inkluderar exempelvis kortare pollenallergi, kortvariga smärttillstånd, tillfälliga dyspeptiska besvär och tillfälliga förstoppningsbesvär.
- 2 Behandling med receptfria produkter gäller även vid vissa tillstånd som beräknas sträcka sig över en längre period än 2–3 månader. Exempel på detta är torr hud eller torra ögon som inte har sjukdom som orsak. Mjuggörande betraktas som egenvårdsmedel förutom vid svårare eksem, psoriasis och komplicerad hudsjukdom med större utbredning. Tårsubstut betraktas som egenvårdsmedel förutom vid sjukdom som diagnostiserad keratokonjunktivitis sicca, eller torrhet sekundär till annan system- eller ögonsjukdom såsom exempelvis facialis pares, reumatologisk sjukdom, Graft Versus Host Disease (GVHD) och korneal sjukdom.

Denna rekommendation gäller för samtliga patienter oberoende av ålder, det vill säga även där särskild hantering av läkemedelskostnaden råder (barn under 18 år, asylsökande och tillståndslösa).

Syftet med rekommendationen är att undvika vårdkontakter som orsakas enbart av receptförskrivning, där sådan inte behövs på grund av att läkemedlet är tillgängligt utan recept. Syftet är också att tydliggöra vid vilka tillstånd som läkemedel inte betraktas som del av behandling av sjukdom och därmed inte bör innefattas av läkemedelsförmånen och bekostas av regionen.



Nu finns patientinformationsbladet Långvarig smärta översatt till engelska, dari, arabiska och somaliska för utskrift på Vårdgivarwebben. Sök på *Patientinformation-Läkemedel vårdgivare Region Örebro län*



Scheelesymposiet 2023

Text: Maria Palmetun Ekbäck, överläkare och verksamhetschef Läkemedelscentrum

Scheelepriset har delats ut sedan 1961 och delas ut till minne av apotekaren och tillika kemisten Carl Wilhelm Scheele (1742 - 1786). Priset delas ut vartannat år av Apotekarsocieteten (APS). Syftet med priset är att lyfta fram aktuell läkemedelsforskning. I samband med prisutdelningen anordnas också ett symposium där både nya och etablerade forskare får möjlighet att presentera sin forskning inom ett närbeläget område till aktuellt pris.

APS delar också ut stipendier till forskning och kongressdeltagande för forskare på olika nivåer, samt stipendier för kurser.

Professor Peter G Schultz är årets Scheelepristagare för upptäckten att expandera den genetiska koden.

Professor Schultz har forskat på hur man kan manipulera en av de mest centrala aspekterna av livet självt – den genetiska koden. Peter Schultz doktorerade i kemi vid The California institute of technology, Caltech, men kom också att intressera sig alltmer för biologi. En av de frågor som Professor Schultz ställde sig var; varför består allt liv på jorden av proteiner, uppbyggda av 20 aminosyror? Utifrån den frågeställningen startade han 1985 en forskargrupp och ett laboratorium vid Berkeley University i Kalifornien. Där arbetade man med att ta fram en modell som möjliggjorde skapandet av den första konstgjorda aminosyran, som man i nästa steg lyckades föra in som den 21:a aminosyran i ett protein. År 1989 publicerade forskargruppen sin första studie om sin modell i Science.

1999 började Peter Schultz på Forskningsinstitutet Scripps research där han är President och Professor i Kemi.

Förändring av den genetiska koden

För att kunna omprogrammera cellen behöver man kunna föra in substrat utan att störa den normala cellfunktionen. Detta kan göras med hjälp av en reaktion som kallas bioortogonalitet. Den bioortogonala reaktionen ska vara så olik den normala att det inte blir någon störning, men så anpassad att det kan fungera i cellen. Reaktionen ska bokstaveligt talat "gå vinkelrätt" mot det normala systemet i cellen. Reaktionen sker i två steg. Ett cellulärt substrat modifieras och adderas till cellen; substratet är "märkt". Via en sond läggs den komplementära funktionella grup-

pen till och ska sedan reagera med substratet.

Normalt sett finns fyra kvävebaser som byggstenar i DNA – adenin, guanin, cytosin och tymin. Om den genetiska koden ska utvidgas krävs att man kan lägga till nya komponenter till translationsmaskineriet. Stoppkodonen har sedan tidigare identifierats, vilket gör att man kan koda för icke naturliga aminosyror (non-canonical Amino Acids/icke kanoniska aminosyror) in vitro. Ett tRNA som specifikt kan översätta nonsenskodonet behövs också. Slutligen måste den icke-kanoniska aminosyran komma in i värdens cytoplasma i rimliga koncentrationer och inte vara cytotoxisk.

Bioortogonala par för att genetiskt koda icke-kanoniska aminosyror (ncAAs) i högre organismer inklusive jäst, maskar, flugor,

däggdjursceller och nu senast i humana hematopoetiska och embryonala stamceller har skapats. Dessutom har biosyntetiska vägar konstruerats till organismer som gör det möjligt för bakterier att både biosyntetisera och genetiskt koda för onaturliga aminosyror.

Peter Schultz forskning har bland annat möjliggjort helt nya och mycket effektiva verktyg för att med stor exakthet studera hur proteiner fungerar, vilket har lett till att nya läkemedel och vaccinkandidater har kunnat utvecklas. Forskare har sedan lärt sig allt mer om hur man kan påverka proteiners egenskaper med hjälp av onaturliga aminosyror. I dag har Scrippsforskarna och andra forskare tagit fram över 250 sådana aminosyror.

Precisionsterapi

Några av de läkemedel som bygger på den grundforskning som fått Scheelepriset är till exempel behandlingar mot olika cancerformer, bland annat en antikropp mot bröstcancer som sannolikt snart blir godkänd.

Föreläsning av svenska forskare inom områden som hade association till Scheelepriset

På årets Scheelesymposium föreläste också en rad svenska forskare som på olika sätt har byggt vidare på Professor Schultz forskning. Symposiet var välbesökt och en hel del doktander fanns på plats.

Christian Hedberg professor i organisk kemi vid Umeå Universitet presenterade sin forskargrups arbete om hur man kan identifiera bakteriella toxiners targets som finns i cellerna vid den intracellulära infektionen. Detta kan göras med hjälp av ett kovalent nukleotid co-substrat som leder till att ett ternärt komplex bildas. Ett ternärt komplex är en tredelad kombination av till exempel enzym-kofaktor-substrat eller enzym-substrat₁-substrat₂ för ett multisubstratenzym. Den aktiva formen är involverad i många enzymkatalyserade reaktioner. På så sätt kan man se profilen för en rad bakteriella toxiner som har en AMP-ylrande (post-translationell modifiering, tidigare kallad adenylylering) effekt.

Simon Elsässer är docent och chef för det kemiska och syntetiska systembiologiska laboratoriet vid Karolinska Universitetet. Han presenterade sin forskargrups arbete med att visualisera non-canonical amino acids sk ”mutant”-proteiner (ncAAs) genom fluorescensmärkning, samt en modell för att inkorporera ncAAs

i humana celler. Han diskuterade också utmaningar och möjligheter som kommer med utvidgandet av den genetiska koden.

Annelie Eriksson Karlström är professor i molekylär bioteknologi vid KTH. Hon presenterade sin forskargrups arbete med ett ”pretargeting”-baserat system för att uppnå högt kontrastinnehåll i tumören, ”PNA-pretargeted affibody based radionuclide therapy”. Metoden bygger på att en peptide nucleic acid hybrid (PNA) har hög affinitet till tumörvävnad. En Affibody, vars target är tumören, konjugeras till en primär PNA-probe som binder med hög affinitet till en sekundär radiomärkt PNA-probe. Den primära PNA administreras först och den sekundära radiomärkta administreras efteråt. På så sätt uppnås en hög radionukleotid-koncentration i tumören. Detta är studerat i musmodell hos möss med HER2-uttryckande tumörer.

Sara Mangsbo är Immunolog och professor med inriktning mot biologiska läkemedel vid Uppsala Universitet samt gästprofessor vid SLU från 2024. Hon har en bred forskningsprofil inom såväl laborativ som praktisk läkemedelsutveckling. Hon är också medgrundare till flera företag som jobbar inom fältet.

Professor Mangsbo berättade om sin forskargrups arbete med ”The Adaptable Drug Affinity Conjugate” (ADAC) technology. ADACs består av bispecifika antikroppar med en bindande del länkad till en ”tag”. ADACs kan inkorporera olika ämnen såsom små molekyler, biologiska ämnen eller nukleinsyror, vilket gör denna teknologi lämplig för precisionsmedicin.

Det första ADAC-proteinet var STRIKE2001 vars target var CD40 och ledde till ett aktiverat T-cellssvar mot specifika neoantigener. Det finns stora möjligheter att forska vidare på och utveckla STRIKE2001 via ADAC-teknologin då det är en så anpassningsbar teknologi. Detta möjliggör utveckling av personalized medicine.

Fredrik Frejd har en adjungerad professur i precisionsmedicin inom cancerområdet vid Immunologiska, genetiska och patologiska institutionen vid Uppsala Universitet.

Professor Frejd redogjorde för forskning gällande Affibody Protein Tweezers, IL-17AA-fångst och klinisk translation. Bakgrunden är att flera signalerande molekyler som driver autoimmuna sjukdomar är av dimer karaktär. IL-17AA är en viktig homodimer som driver

flera autoinflammatoriska tillstånd, medan IL-17AF heterodimeren och IL-17FF homodimerer tros vara viktiga för den epiteliala barriärfunktionen och dess skyddsfunktion. I en effektiv läkemedelsbehandling där target är IL-17 är det en fördel att inte blockera IL-17AF heterodimeren eller IL-17FF homodimeren. Izokibep är en affibodymolekyl som blockerar IL-17AA. Storleken på en affibody är 18,6 kDa, men den har ändå egenskaper som en antikropp. Studier med izokibep pågår mot psoriasis, psoriasisartrit och hidradenitis suppurativa.

Anna Falk är professor vid Lunds universitets Stamcellscentrum och föreståndare för det nyligen inrättade utvecklingscentrumet för avancerade terapier, LU-ATMP.

Professor Falk redogjorde för sin forskning gällande omprogrammering av inducerade pluripotenta stamceller (iPS) och forskningen gällande genetiska sjukdomar i hjärnans nervceller. Genom att odla fram hjärnorganoider kan cellulära modeller för friska och sjuka hjärnor skapas. En hudbiopsi tas från en person varefter cellerna omprogrammeras till iPS-celler och vidare till nervceller. Därefter kan olika sjukdomar studeras i ”minihjärnorna” som skapas. Omprogrammeringen av cellerna går till så att fyra gener tillsätts i cellodlingsskålen med hudceller. Hudcellens yta bryts ner med hjälp av en svag elektrisk impuls eller en lipid så att generna kan ta sig in i cellen. Efter två veckors odling kan specifika proteiner och molekyler sättas till, varvid stamcellerna omvandlas till nervceller. Efter fyra veckor har iPS-cellerna utvecklats till en miniatyrhjärna.

Professor Falk har upptäckt att nervcellerna från en person med autism utvecklas långsammare och att utskotten är kortare, jämfört med nervceller från en odiagnostiserad individ samt att antalet nervceller är färre hos personer med autism. Det finns flera ”räddningsmekanismer” i en riktig hjärna som kan väga upp när signaler och tillväxt går fel, varför man får vara försiktig med att dra för långtgående slutsatser av detta.

Genuttryck från mer än 100 iPSC-celinjer har jämförts mellan definierade odlingsförhållanden och odefinierade odlingsförhållanden. Den forskningen visar att standardiserade odlingsförhållanden måste föreligga för att reducera variabiliteten mellan olika iPSC-linjer och bias.

Opioider och obesitaskirurgi Del 2

Text: Stefan Wallén, klinisk apotekare och doktorand, Läkemedelscentrum

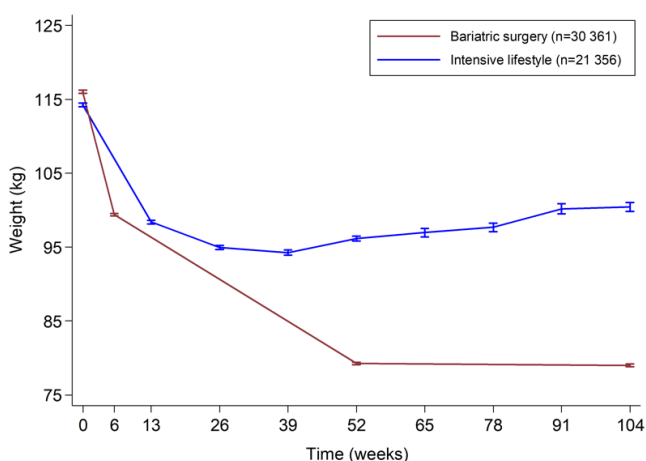
Föregående artikel handlade om hur övervikt och obesitas har ökat och fortsätter att öka i Sverige, vilka de vanligaste operationsteknikerna vid obesitaskirurgi är och att man i en registerstudie har sett en ökad användning av opioider bland de som har genomgått obesitasoperation. Både antalet individer med en hög opioidförbrukning samt genomsnittsdosen av opioid per dygn är förhöjd i gruppen obesitasopererade som helhet.

Vi har börjat lägga det pussel som beskriver vad som händer efter obesitasoperation avseende opioidanvändning, men många bitar saknas innan bilden är tydlig. Studien som beskrivs i denna artikel är också en registerstudie, men till skillnad från föregående studie jämförs här opioidanvändningen hos en grupp som har genomgått obesitasoperation med opioidanvändningen hos en kontrollgrupp.

Introduktion

Ur ett forskningsmetodologiskt perspektiv väger kontrollerade, randomiserade studier tyngre än observationsstudier. Vid forskning på effekterna av obesitaskirurgi skulle ett sådant förfarande dock vara oetiskt då det skulle innebära placebokirurgi för hälften av de i studien inkluderade kandidaterna, varför vi får nöja oss med att analysera retrospektiva registerdata. Genom att använda lämpliga statistiska metoder elimineras så många förväxlingsfaktorer som möjligt.

Vår forskargrupp samarbetade med en forskargrupp på Karolinska institutets kliniska epidemiologienhet, som förfogar över ett register innehållande data över ett stort antal överviktiga individer som har deltagit i ett kommersiellt tillgängligt viktningsprogram (livsstilsförändringsgruppen). Som kontrollgrupp till obesitasopererade patienter är livsstilskontrollgruppen mycket bra, eftersom den är mer lik patientgruppen obesitasopererade än en generell befolkningskontrollgrupp. Likheter består av att individerna i grupperna är överviktiga och genomgår en intervention som leder till viktningsprogram (fig 1). När man jämför dessa grupper är det mer sannolikt att man faktiskt får veta om det är operationen i sig som leder till den ökade opioidanvändningen eller ej.



Figur 1: viktning obesitasopererade jämfört med livsstilskontrollgruppen

Statistisk metod

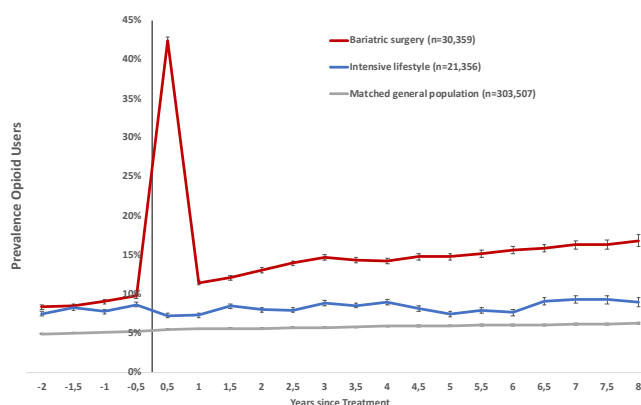
Patienter och kontroller matchades avseende en mängd olika faktorer för att göra grupperna så lika varandra som möjligt. I vår studie valde vi matchningsfaktorer som vi vet kan påverka risken att använda opioider såsom ålder, tidigare opioidanvändning, utbildningsnivå och tidigare diagnos substansmissbruk, men även en mängd andra faktorer för att

grupperna skulle likna varandra så mycket som möjligt. Den statistiska matchningsmetod som vi använde oss av (coarsened exact matching) tillåter att man har olika antal patienter och kontroller i matchningens olika grupper, vilket gör att minimalt med data förloras.

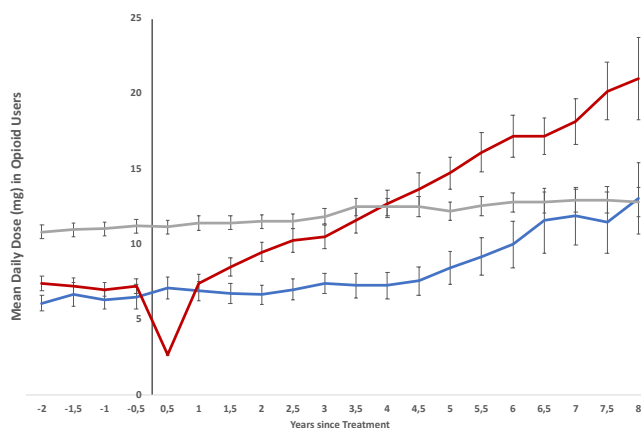
Resultat

Den slutgiltiga populationen bestod av 30 359 obesitasopererade, vilka matchades med 21 356 livsstilskontroller och 303 507 befolkningskontroller.

Andelen opioidanvändare (fig 2) och genomsnittlig opioiddosis hos användare (fig 3) ökade mer hos obesitasopererade än i kontrollgrupperna under de åtta år som studien omfattade. Ytterligare analyser visade att obesitasopererade individer hade signifikant högre sannolikhet att dö av opioider än individer i kontrollgrupperna (fig 4).

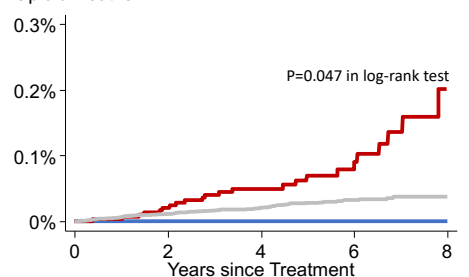


Figur 2: prevalens opioidanvändare 2 år innan till och med 8 år efter intervention



Figur 3: genomsnittlig opioiddosis hos opioidanvändare

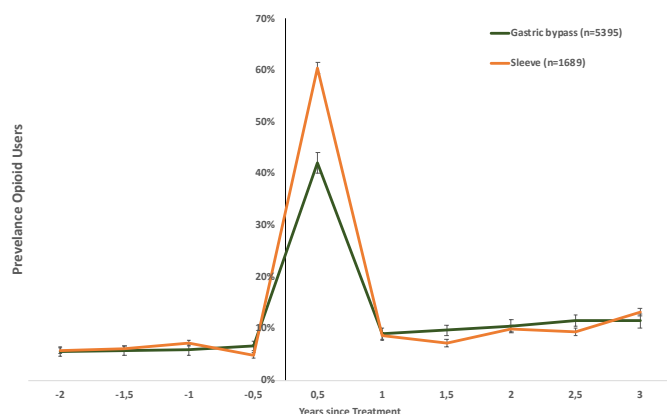
Opioid Deaths



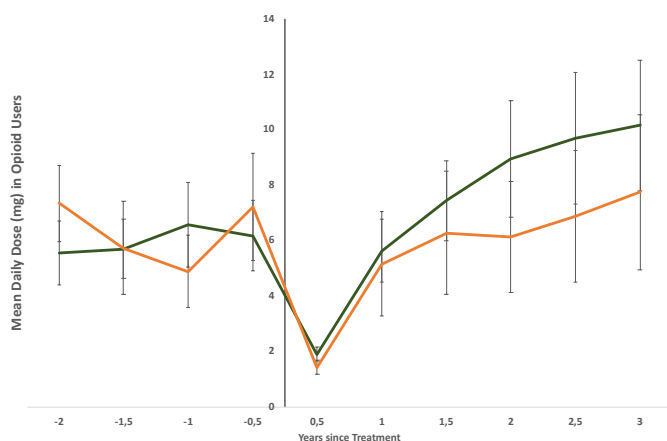
Number at risk (opioid deaths)	30,359	(6)	27,310	(7)	18,131	(5)	8640	(5)	1886
Bariatric surgery	21,356	(0)	18,593	(0)	11,559	(0)	5,732	(0)	1,797
Intensive lifestyle	303,507	(33)	270,942	(22)	179,238	(17)	85,126	(3)	18,684
Matched general population									

Figur 4: opioidrelaterad död

Eftersom de olika operationsteknikerna kan leda till olika påverkan på farmakokinetiska parametrar, jämfördes GBP och SG med avseende på opioidanvändning. Då SG är en relativt ny operationsmetod finns färre patienter att studera och uppföljningstiden är kortare, vilket innebär att resultaten är statistiskt mer osäkra. De resultat vi fick visar inte någon statistiskt signifikant skillnad gällande opioidanvändning (fig 5 visar prevalens och fig 6 visar genomsnittlig dos). Den postoperativa nedgången i opioiddos hos opioidanvändare som kan ses i graferna, beror på det större antal individer som hämtade ut ett recept (med låg dos) efter operationen, vilket späder ut den genomsnittliga dosen hos användarna.

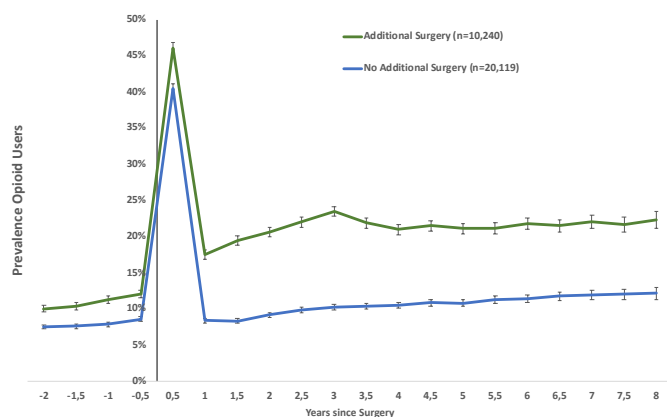


Figur 5: prevalens opioidanvändare (2 år före till och med 3 år efter operation)

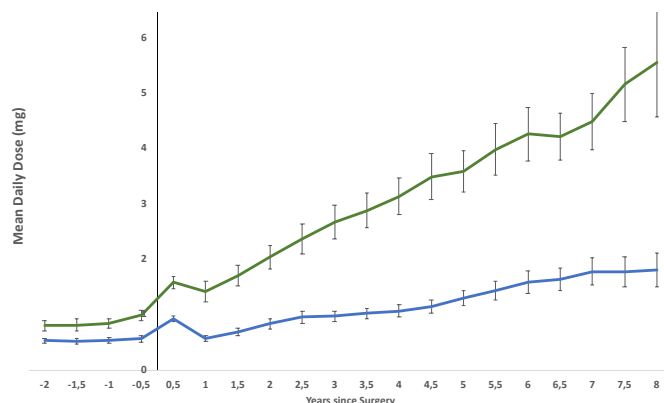


Figur 6: genomsnittlig opioiddos hos användare

Av de undergrupper som vi undersökte var det en som speciellt stack ut; den med individer som genomgick ytterligare kirurgi (ortopediska operationer i höft eller knä, gastrointestinal kirurgi och bortoperation av överskottshud) (fig 7 och fig 8). Ungefär en tredjedel av de som gjorde obesitasoperation genomgick minst en ytterligare operation inom uppföljningsperioden. I den gruppen var det mer än dubbelt så vanligt att använda opioider tre år efter obesitasoperationen.



Figur 7: prevalens opioidanvändare



Figur 8: genomsnittlig opioiddos

Diskussion

Vad kan man tänka sig för mekanismer som kan förklara ett ökat behov av opioider?

Man skulle kunna dela upp det i två huvudkategorier, fysiska respektive psykiska orsaker. I denna text kommer endast fysiska orsaker diskuteras, och som sann apotekare börjar jag naturligtvis med farmakokinetiken.

Det är lätt att föreställa sig att upptaget av läkemedel skulle minska när man kopplar förbi tolvfingertarm och delar av tunntarm, vilket sker vid gastric bypass (GBP)-kirurgi. Verkligheten är dock betydligt mer komplex och inga generella antaganden kan göras. För det fåtal läkemedel där farmakokinetiken har studerats minskar exponeringen för vissa, ökar för andra och förblir oförändrad för några. När det gäller opioider har i detta sammanhang morfin [2,3] och oxikodon [4] studerats, men endast för patienter som har genomgått gastric bypass. Dessa studier visar att den totala exponeringen (AUC) och toppkoncentrationen (Cmax) ökade efter GBP och man såg även ett snabbare tillslag av morfin i flytande beredningsform. Morfin i depåberedning (med långsam frisättning) visades inte ha förändrad farmakokinetik hos GBP-opererade jämfört med icke opererade kontroller. Studien där oxikodons egenskaper studerades visade liknande effekter med flytande beredningar, men där såg man även en signifikant minskad tid till effekt för depåformulerad oxikodon hos de opererade. Med tanke på att skillnaden var endast ca 2 minuter är det förvisso knappast relevant i klinisk verksamhet. Däremot kan man tänka sig att kapslar och tabletter som inte är depåformulerade beter sig mer som flytande preparat, dvs får högre biotillgänglighet och kortare tid till effekt. Den typen av snabbare återkoppling kan öka risken för läkemedelsberoende. Alkoholupptaget påverkas på liknande vis, både efter GBP och SG och man har sett att risken för alkoholberoende ökar efter obesitasoperation [5]. Förändrad farmakokinetik är med andra ord inte en anledning att öka opioiddosen hos obesitasopererade, snarare tvärtom.

För de patienter som har genomgått ytterligare kirurgi finns ett tydligt samband med opioidanvändning, men kausaliteten är inte helt tydlig. Dessa patienters opioidanvändning är högre redan innan obesitasoperationen jämfört med de som inte genomgår ytterligare kirurgi, så någon form av selektionsbias föreligger. Vissa av operationerna kan ses som en följd av tidigare obesitasoperationer, t ex plastikkirurgiska ingrepp av överskottshud. Man kan misstänka att flera av de gastrointestinala operationerna är galloperationer som är starkt relaterade till den snabba viktneidgången efter obesitasoperation. Även om man bortser från att vissa operationer kan betraktas som följer av obesitasoperation kvarstår skillnader mellan opererade och kontrollgrupp.

Sammanfattningsvis är risken för långvarig opioidanvändning förhöjd hos individer som har genomgått obesitasoperation. Många olika faktorer bidrar till detta, men en faktor som har uppenbart stor inverkan är ytterligare kirurgiska åtgärder. För dessa patienter är det särskilt viktigt att efter varje operativt ingrepp sätta upp en tydlig plan för när och hur man ska sluta med opioidbehandlingen.

Referenslista till artikeln finns på

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



Mellansvenskt läkemedelsforum Gävle 7 – 8 februari 2024

Gemensamma utbildningsdagar för läkare

Korta föredrag som utifrån aktuell evidensbaserad kunskap besvarar kritiska frågor av praktiskt värde för vården. Vi belyser och diskuterar hur och när läkemedel bör användas på ett rationellt sätt. Målet är bättre beslutsunderlag vid förskrivning.

Arrangörer:

Läkemedelskommittéerna i
Dalarna, Gävleborg, Sörmland,
Uppsala, Värmland, Västmanland
och Örebro

Ur programmet:

- Menopausal hormonterapi
- Urinvägsinfektion – vad vet vi och vad vi inte vet
- Läkemedel efter bariatrisk kirurgi
- Lungcancer - nya möjligheter och utmaningar i utredning och behandling
- Astma/KOL
- Smärta och smärtbehandling
- Placebo och placeboeffekten
- Alzheimers sjukdom - läkemedelsval idag samt framtida möjligheter och utmaningar
- Jättecelsarterit
- Läkemedelsbiverkningar i huden

Program och anmälan:

www.regionorebrolan.se/lakemedelsforum

(sista anmälningsdag 22 december)

Levaxin – två styrkor tagna ur förmånen

TLV har beslutat att **Levaxin** i två olika styrkor - **75 µg samt 125 µg** - tas ur förmånen. Detta gäller från 1 dec 2023. Bakgrunden är att tillverkaren av läkemedlet (Orifarm) har begärt ett högre pris än vad TLV bedömt vara motiverat. Detta innebär att när patienter hämtar ut recept på dessa styrkor kommer de att få bekosta läkemedlet själva, även om de uppnått gränsen för högkostnadsskyddet. Kostnaden för läkemedlet är dock lågt; i nuläget kostar 100 tabletter Levaxin 75 µg 75 kr. Priset kommer dock att variera mellan olika apotek och kan stiga.

Läkemedelscentrum har justerat favoritmallarna för förskrivning och anpassat dem så att förskrivning i första hand sker via de fortfarande subventionerade doserna. Vid eventuella frågor går det bra att höra av sig till lakemedelskommitten@regionorebrolan.se.

INNEHÅLL

SID 42–43

Spontanrapportering av biverkningar – ett essentiellt verktyg i jakten på okända säkerhetsproblem

SID 43

Nu finns patientinformationsbladet Långvarig smärta översatt.

SID 43

Rekommendation för förskrivning av receptfria läkemedel i Region Örebro län

SID 44–45

Scheelesymposiet 2023

SID 46–47

Opioider och obesitaskirurgi, Del 2

SID 48

Mellansvenskt läkemedelsforum

SID 48

Levaxin – två styrkor tagna ur förmånen

**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