

Bivirkninger av legemidler

Ueland, P.M

Legemiddelbivirkning: WHO definisjon

Uønsket eller skadelig reaksjon som skyldes legemidler brukt terapeutisk, profylaktisk eller for å modifisere fysiologiske funksjoner

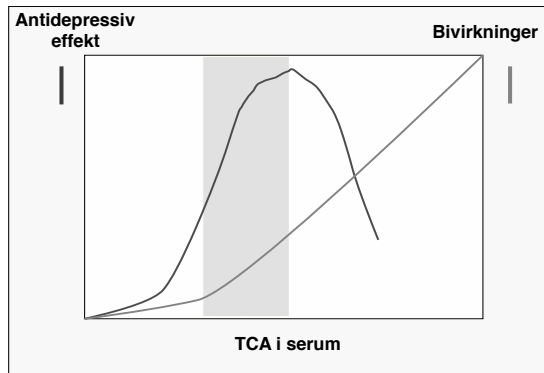
Klassifikasjon av bivirkninger

- Dose-relaterte, forutsigbare (type A)
- Ikke-dose-relaterte, uforutsigbare (type B)
- Bivirkninger som følge av langtidsbruk (type C)
- Senbivirkninger (type D)

Dose-relaterte, forutsigbare bivirkninger

- For sterk, tilsiktet effekt
 - Hypoglykemi ved insulin
 - Blødning ved antikoagulantia
 - Blodtrykksfall ved antihypertensiva
- Effekter fra andre organer enn målorganet
 - Tremor ved β_2 agonister
 - Nyreskade ved aminoglykosider
 - Benmargsdepresjon ved cytostatika
- Bivirkninger sekundært til ønsket virkning
 - Soppinfeksjon, diarre ved antimikrobielle midler

Bivirkninger ved TCA



Ikke-doserelatert, uforutsigbare, bivirkninger

- Allergiske reaksjoner
 - Sensibilisering, penicillin
 - Kryssallergi
- Endret receptorsensitivitet
 - Hypertermi ved halotan- og suxameton
- Spesiell legemiddelmetabolisme
 - Apnoe ved suksameton pga lav pseudokolinesterase
- Spesielle forhold
 - Hemolyse ved primakin pga G6PD mangel

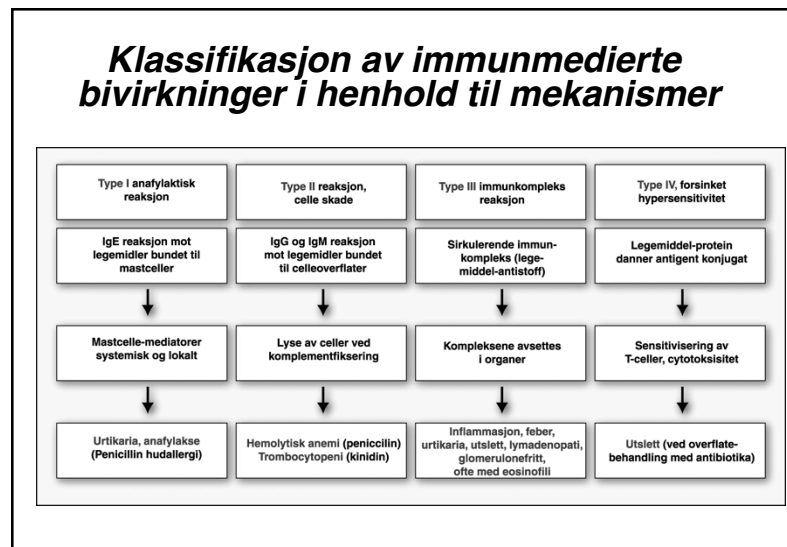
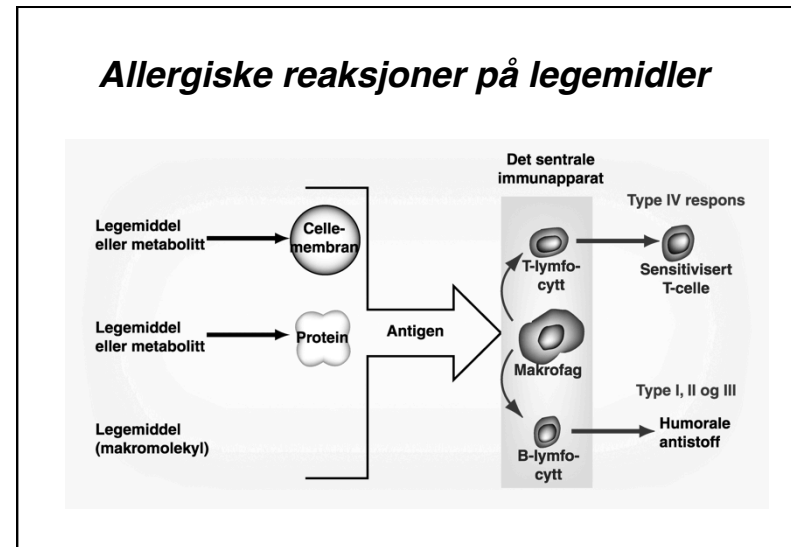
Bivirkninger ved langtidsbruk

- Ofte irreversible
- Kronisk organskade
 - Nefropati ved analgetikabruk
 - Hudatrofi ved glukokortikoider
- Funksjonsendring
 - Binyrebarkinsuffisiens ved glukokortikoider
- Legemiddelavhengighet

Senbivirkninger

- Karsinogenese
 - immunosuppresjon
- Teratogenese
 - Cytostatika
 - Antikoagulantia
 - Antiepileptika
 - Aminoglykosider
 - Tetrasykliner
 - Litium

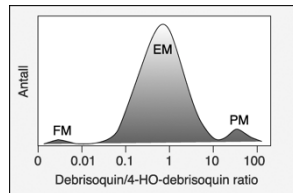
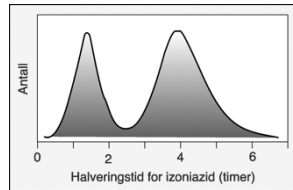
Faktorer som påvirker bivirkninger ved legemidler	
Bestemmende faktorer (determinanter) for legemiddelbivirkninger	Faktorer ved pasienten
	Alder – nyfødte, barn og eldre
	Kjønn
	Genetikk
	Tidligere eksposisjon, allergi, atopiske reaksjoner
	Sykdom og organskade
	Vaner, alkohol, misbruk, røking, compliance
	Eksposisjon, sol
	Xenobiotika, plantestoffer, legemidler
	Faktorer som tilskrives legen
Feil legemiddel eller legemiddelkombinasjon	
Feil administrasjonsveg	
Feil dose	
Feil varighet av behandlingen	
Legemiddelet	
Interaksjoner	
Feil ved legemiddelet, batch problemer, holdbarhet, dose	



- ### Genetisk bestemte bivirkninger
- Farmakokinetiske reaksjoner
 - Farmakodynamiske reaksjoner

Farmakokinetiske reaksjoner

- Hydrolyse
- Acetylering
- Oksidering



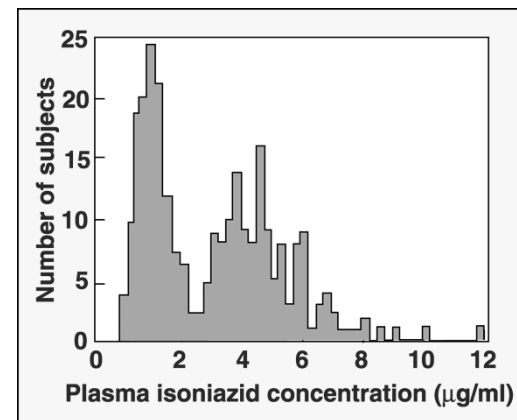
Legemidler metabolisert ved hydrolyse

- Suksameton
- Hydrolyseres vha butyrylkolinesterase
- 1:2500 er homozygote for allele assosiert med sen metabolisme
- Apnoe av inntil timers varighet

Legemidler metabolisert ved acetylering

- Sene acetylators (SA) er homozygote for et autosomal recessivt gen, en NAT2 allele
- Hurtige acetylators (FA) er heterozygote
- Etnisk variabilitet: 55 % av europeere SA

Acetylator fenotyping

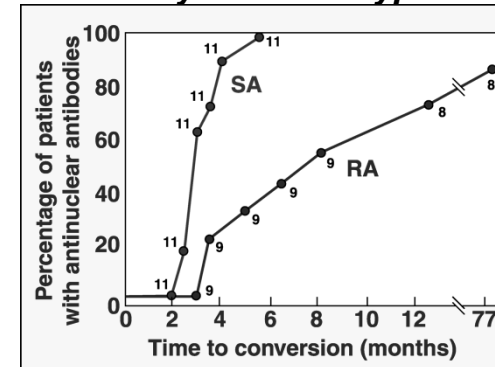


Modifisert fra Evans (1960) BMJ 2:485

Bivirkninger og acetyleringsfenotype

Legemiddelbivirkninger og acetyleringsfenotype		
Legemiddel	Fenotype	Bivirkning, økt forekomst
Isoniazid	SA	Perifer neuropati LED Interaksjon med fenytoin Hepatitt ved samtidig rifampicin
Hydralazin	SA	LED, spesielt ved høye doser Andre bivirkninger
Prokainamid	SA	LED
Sulfasalazin	SA	Mild hemolyse
Dapson	SA	Hematologiske bivirkninger

Utvikling av prokainamid-indusert antinukleært antistoff i henhold til acetylator fenotype



Modifisert fra Woorsley (1978) NEJM 298:1157

Legemidler metabolisert ved oksidering

- Poor metabolizer (PM) fenotype finnes hos 5-10 % av kaukasiere
- Legemidler: flere β -blokkere, TCA, codein
- PM fenotype disponerer for dose-avhengige bivirkninger

Farmakodynamiske reaksjoner

Genetisk bestemt farmakodynamiske reaksjoner					
System	Mekanisme	Arv	Prevalens	Legemidler	Bivirkning
G6PD	80 varianter av G6PD	x-linked	10 millioner	8-aminokinolin-antimalaria midler, dapson og andre sulfoner, nitrofurantoin, 4-kinoloner (ciprofloxacine), sulfonamider	Hemolytisk anemi
Methemoglobinemi	Methemoglobin reductase mangel	Autosomalt recessivt	1:100 er heteroz	Som ovenfor	Hemolytisk anemi
?	?	Autosomalt recessivt	5%	Kortikosterioder	Økt intra-okulært trykk
?	?	Autosomalt dominant	1:20000	Noen anestetika, halon, suksinylkolin	Hypertermi
Porfyri, intermittert	Defekt porfyrinsyntese, sekundær økning i d-levulin syntase	Autosomalt dominant	15:1000000	Barbiturater, klorokin, etanol, sulfonamider, fenytoin, griseofulvin	Anfall

Legemidler som ofte gir bivirkninger

- Antibiotika
- Cytostatika
- Antikoagulantia
- Kardiovaskulære legemidler
- Perorale antidiabetika
- NSAIDs
- CNS legemidler

Organsystemer

- Hud
 - Ofte symmetrisk utbredelse. Kløe, urtikaria
- Mage-tarm
 - Kvalme tyder på ventrikkelretensjon. Kan reduseres ved samtidig matinntak
- Benmarg
 - Produksjon av celler reduseres. Ved aplastisk anemi er alle celletyper redusert. Agranulocytose. Trombocytopeni, kan gi småblødninger fra hud, tannkjøtt, nese
- Hjerne-kar
 - Arytmier, hjertesvikt, hypotensjon, hypertensjon
- CNS
 - Tretthet, svimmelhet, forvirring, tremor (β 2-agonister), hodepine (nitroglycerin), krampes (teofyllin, TCA)

Organsystemer

- Redusert perifer sensibilitet
 - Perifer nerveskade
- Lever og nyrer
 - Utsatte organer pga høye konsentrasjoner av legemiddel / metabolitt
 - Levercelleskade gir transaminaseøkning
 - Hemmet gallefunksjon kan gi forhøyet alkalisk fosfatase
 - Eldre er utsatt for nyreskade
 - Ved lever / nyresvikt reduseres vedlikeholdsdosen av legemiddel som elimineres via de respektive organer. Metningsdosen uforandret

Melding av bivirkninger

- Lovbestemt meldeplikt
- Meldeplikten omfatter:
 - Dødelige og livstruende bivirkninger.
 - Bivirkninger som har gitt varige, alvorlige følger.
 - Nye eller uventede bivirkninger.
- I tillegg ønskes melding av
 - Alle bivirkninger av nye legemidler
 - Alle bivirkninger av legemidler under særlig overvåking
 - Problemer ved seponering av legemidler
 - Reaksjoner pga. overdosering eller feilbruk av reseptfrie legemidler

Melding av bivirkninger

- Bivirkningsrapportering forvaltes av Statens legemiddelverk.
- Rapportering
 - Melding til det regionale legemiddelinformasjonscenteret, RELIS,
 - Melding på eget skjema
- Registrering
 - Bivirkningsmeldingene evalueres og besvares av RELIS
 - Lagres i en nasjonal database ved Legemiddelverket.
 - Overføres de til den internasjonale databanken ved WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring i Uppsala og den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA)