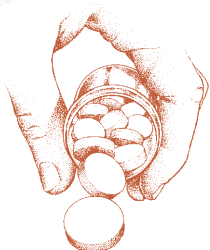


Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Huddinge Universitetssjukhus av med dr Mia von Euler, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline.

Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Kodein ibland verkningslöst

Kan kodein av metabola skäl förutsättas sakna analgetisk effekt hos stora patientgrupper (så kallade långsamma hydroxylerare via CYP2D6)? Drabbas dessa patienter ändå av biverkningar?

Filip Josephson/Ylva Böttiger,
DRIC (Huddinge), november 2003,
Drugline nr 20317

Kodein är en opiatreceptoragonist med mycket låg affinitet för my-receptorn, som huvudsakligen medierar opioidernas analgetiska och sederande effekter [1, 2]. Kodeinets analgetiska effekt medieras via dess metabolit, morfin, som bildas genom O-demetylering av kodein via enzymet CYP2D6 i levern. Aktivt CYP2D6 saknas hos så kallade långsamma hydroxylerare (LH) som utgör ca 7 procent av den kaukasiska populationen [3]. Därutöver är flera vanliga läkemedel, exempelvis fluoxetin och terbinafin, kraftiga hämmare av CYP2D6, vilket gör att deras användare uppträder som LH. Människor med en eller två intakta CYP2D6-gener kallas snabba hydroxylerare (SH).

Det finns två studier publicerade som behandlar kodeins effektivitet som analgetikum hos LH [3, 4]. I den ena fick nio LH och nio SH 170 mg kodein som engångsdos. Därefter studerades dess

analgetiska effekt i ett köldprovokationstest. Den relativt höga dosen valdes då den ger ungefär samma plasmakoncentrationer av morfin hos SH som 20 mg morfin. Mycket riktigt fick SH ungefär samma analgetiska effekt som med morfin. LH fick däremot ingen påvisbar analgetisk effekt av 170 mg kodein. Blodkoncentrationerna av kodein var lika i bägge grupperna, medan morfin nått och jämnt var påvisbart hos LH. Klassiska opiatbiverkningar som sedering och eufori var lika vanliga i bägge grupperna, medan hälften av SH upplevde illamående, vilket inga LH gjorde. Grupperna var inte stora nog för vidare statistisk analys av dessa data [4].

I den andra studien fick 14 SH och 14 LH 75–100 mg kodein (beroende på vikt) varefter de utsattes för flera smärtprovokationstest. Precis som i förstnämnda studie uppnåddes analgetiska effekter bland SH men

ej bland LH. I denna studie angav dock LH inga opioidrelaterade biverkningar [3].

Båda dessa små studier talar alltså för att hela kodeins kliniskt relevanta analgetiska effekt medieras via dess metabolit, morfin. Vad gäller opioidrelaterade biverkningar av kodein är det möjligt att sådana förekommer vid högre doser. Studiematerialens storlek tillåter dock inga säkra slutsatser härvidlag. Andra data visar att såväl SH som LH får en nedsatt gastrointestinal motilitet efter intag av 50 mg kodein, vilket stödjer möjligheten av direkta biverkningar av kodein [2]. Opiaternas antipropulsiva verkningsmediering på flera nivåer, och via flera receptortyper, inklusive my- och kappareceptorerna [1].

Sammanfattningsvis talar tillgängliga evidens för att s k långsamma hydroxylerare via CYP2D6, som utgör en icke oansenlig del ➤



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

→ av de svenska patienterna, inte kan förväntas få kliniskt relevant analgetisk effekt av kodein. Möjligen är de likväl känsliga för en del kodeinrelaterade biverkningar, även om det experimentella stödet för detta i terapeutiska doser är svagt.

Referenser

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors.

Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

2. Hasselström J. On the kinetics, metabolism and effects of morphine, codeine and their metabolites [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 1992.
3. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, anal-

gesic effect and side effects. Eur J Clin Pharmacol 1996;51:289-95.

4. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schänzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. Pain 1998;76:27-33.



Hjärtsvikt och influensavaccin

Kan influensavaccin orsaka hjärtsvikt?

En man i 70-årsåldern med cytostatika- och alendronatbehandlat myelom vaccinerades med Bergivac mot influensa. En timme senare utvecklade patienten hjärtsvikt med andningsdepression och lungödem. Han hade ingen tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Fallet har rapporterats till det regionala biverkningscentret.

Elin Kimland/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), april 2003, Drugline nr 19879

Inga fall av hjärtsvikt efter vaccinering mot influensa finns beskrivna i tillgängliga databaser, annan farmakologisk litteratur eller hos producenten. I en internationell tidskrift har fem fall av perikardit, en vecka efter administrering av influensavaccin, publicerats [1-4]. Hos en av patienterna observerades ånyo symtom efter re-exponering för influensavaccin [1]. Alla patienterna återställdes helt.

Till det svenska biverkningsregistret finns rapporterat två kardiovaskulära biverkningar (hypertoni och hypotensiv reaktion), bedömda som möjligt relaterade till influensavaccin [5]. Fyra fall av cirkulatorisk svikt finns dokumenterat i WHO's internationella biverkningsregister [6]. Dessa rapporter är dock ej sambandsbedömda.

Patientens reaktion skulle kunna associeras till en anafylaktisk reaktion, vilket i sällsynta fall har beskrivits som biverkan av influensavaccin [5, 7]. Dessa reaktioner tros bero på en allergisk reaktion mot någon av de ingående komponenterna i

vaccinet (mest sannolikt rester av äggproteiner). Anafylaxi har observerats omedelbart och upp till 10 minuter efter vaccinering [5].

Sammanfattningsvis kan sägas att inga fall av hjärtsvikt finns beskrivna i litteraturen eller hos producenten i samband med influensavaccinering. Ett fåtal fall av andra kardiovaskulära komplikationer liksom anafylaktisk reaktion finns beskrivna.

Referenser

1. Streifler JJ, Dux S, Garty M, Rosenfeld JB. Recurrent pericarditis: a rare complication of influenza vaccination. BMJ 1981;283:526-7.
2. Meester A de, Luwaert R, Chaudron JM. Symptomatic pericarditis after influenza vaccination. Report of two cases. Chest 2000;117:1803-5.
3. Desson JF, Leprevost M, Vabret F, Davy A. Acute benign pericarditis after anti-influenza vaccination. Presse Med 1997;26:415.
4. Godreuil S, Delhaume O, Besset-Prat L, Blayac JP, Peyriere H, Bonnet P. Acute haemorrhagic pericarditis following influenza vaccination. Presse Med 2003;32:258-9.
5. Swedis (Läkemedelsverkets

biverkningsregister, citerad 2003-04-10).

6. Intdis (WHO's biverkningsdatabas, citerad 2003-04-04).
7. Influenza vaccine. Drugdex(R) System; Micromedex, Inc, Englewood, Colorado (utgåvan upphör att gälla 3/2003).