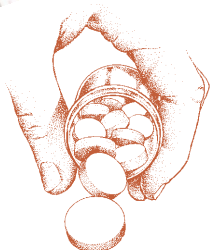


Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts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

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



Ulкусprofylax vid kortikosteroidbehandling?

Är profylax mot peptiska sår motiverat vid kortikosteroidbehandling?

Pauline Raaschou/Sigurd Vitols,
Karoline (Karolinska), april 2001.
Drugline nr 18924

Sambandet mellan peptiska sår och kortikosteroidbehandling är omdebatterat sedan mitten av 1900-talet då man först rapporterade misstänkt steroidinducerade magsår [1].

Prospektiva, randomiserade studier som belyser risken för magsår vid steroidbehandling som primärt effektmått saknas dock [2, 3], och behovet av magsårsprofylax är starkt ifrågasatt. En tidigare Druglineutredning från 1997 konkluderar att profylax i de flesta fall ej är motiverad [4].

Vid förnyad sökning framkommer en omfattande metaanalys från 1994 (som ej ingick i Druglineutredningen 1997) där man inkluderat 93 dubbelblinda, randomiserade kliniska prövningar med totalt 6 500 patienter [2]. De enskilda studierna var designade för att utvärdera steroidbehandling vid olika sjukdomstillstånd; ulküs förekomsten var ej primärt effektmått. Patienterna hade erhållit en medeldos på 35 mg prednison eller motsvarande, alternativt placebo, i genomsnitt 64 dagar. Frekvensen rapporterade biverkningar, däribland förekomst av peptiska sår och dyspeptiska besvär, sam-

manställdes i metaanalysen. Man fann ingen signifikant ökad risk för vare sig nydebuterade eller recidiverande peptiska sår vid steroidbehandling i dessa doser (totala ulküsfrekvensen i kontrollgruppen: 0,3 procent, steroidgruppen: 0,4 procent). Tendens till ökad incidens peptiska sår noterades ju längre steroidbehandlingen pågick, men skillnaderna var ej signifikanta vid något tillfälle under uppföljningen (till och med 12 månader). Inte heller analys av frekvensen perforerade eller blödande ulkus, eller ulküsorsakade dödsfall, visade någon signifikant skillnad.

Författarnas slutsats blev att det inte finns någon betydelsefull risk för steroidinducerade ulkus vid ovanstående dosering och att profylax ej är motiverad.

År 1997 publicerades en artikel i Läkartidningen om risken för steroidinducerade ulkus [1]. Även här bedömdes profylax som icke motiverad i de flesta fall. Ett undantag är samtidig behandling med NSAID, vilket har visat sig kraftigt öka risken för peptiska sår också vid jämförelse med NSAID-behandling ensamt [1, 5, 6, 7].

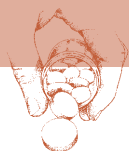
Försök har gjorts att iden-

tifiera potentiella riskfaktorer som trots allt kan motivera ulküsprofylax vid kortisonbehandling. Conn och Blitzer visar i en tidig metaanalys [5,8] att patienter som erhållit en total dos >1 000 mg prednison riskerade ulkus i större utsträckning än de patienter som erhållit en lägre total dos (5,3 procent respektive 0,1 procent). Liknande resultat har visats av Messer och medarbetare [5].

Resultaten är svårtolkade och risken för »confounding« är stor, då studierna primärt ej är designade för att utvärdera risken för kortisonutlösta ulkus (var god se ovan). De patienter som erhållit de högre doserna kan till exempel förmodas ha en allvarligare grundsjukdom, vilket i sig kan påverka risken för ulkus.

Patienter med tidigare genomgången ulkus hade i samma material ökad risk för recidiv i samband med kortisonbehandling (0,1 procent jämfört med 4,8 procent). I den avsevärt större och mer välkontrollerade metaanalysen från 1994, kunde dock ingen sådan skillnad påvisas [2].

Ökad risk för ulkus vid kortisonterapi hos patienter med



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

avancerad malignitet har antytts i en post mortem-studie av totalt 515 patienter [5]. Studien tar ej hänsyn till samtidig NSAID-behandling och anger ej lokalisering av de uppkomna GI-såren, vilket gör att resultaten måste tolkas med stor försiktighet.

De tre postulerade riskfaktorerna: hög totaldos kortison, tidigare ulkussjukdom och avancerad malign sjukdom, är således dåligt underbyggda. Frågan om huruvida ulkusprofylax vid kortisonbehandling är motiverad till dessa patienter är ej klarlagd. Randomiserade studier vore av stort värde för att belysa frågeställningen.

Sammanfattningsvis är profylaktisk behandling mot magsår vid kortisonbehandling i de flesta fall inte indi-

cerad. Undantag är samtidig behandling med NSAID och kortison, en kombination som kraftigt ökar risken för ulkus. Hög totaldos av kortison, tidigare anamnes på ulkus samt avancerad malign sjukdom har pekats ut som eventuella riskfaktorer för ulkus i samband med kortisonterapi. Dessa misstankar är dock dåligt underbyggda i den på epidemiologiska studier baserade litteraturen. Frågan om huruvida ulkusprofylax vid kortisonbehandling är motiverad till dessa patienter är ej klarlagd.

Referenser

1. Aly A. Steroider och NSAID: kombination ökar risk för magsår. Läkartidningen 1997;94:545-6.
2. Conn HO, Poynard T.

Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 1994;236:619-32.

3. Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer; a critical analysis. J Chron Dis 1985;38:457-68.
4. Drugline nr 13010 (år 1996).
5. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. Palliat Med 1994;8: 313-19.
6. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAID-drugs. Ann Intern Med 1991; 114: 735-40.
7. Gusandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: A myth revisited. BMJ 1992;304:655-6.
8. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N Engl J Med 1976; 294:473-79.



Interaktion mellan Roaccutan och antibiotika

*Interagerar isotretinoin (Roaccutan) med norfloxacin (Lexinor)?
Frågan rör en 30-årig kvinna som behandlas med isotretinoin för akne. Insättning av norfloxacin, för behandling av en okomplicerad nedre urinvägsinfektion, övervägs.*

Marine Andersson/Ylva Böttiger,
DRIC (Huddinge), februari 2003
Drugline nr 19709

Inga rapporter om interaktion mellan isotretinoin och norfloxacin hittades i litteraturen. Det är känt att isotretinoin metaboliseras i levern via cytokrom-P-450-systemet. Exakt vilka enzym som är involverade är dock ej klart. Vissa av metaboliterna är aktiva, bland annat 4-oxo-isotretinoin [1]. Metaboliterna glukuronideras innan de utsöndras via urinen eller gallan [2].

Norfloxacin utsöndras främst via tubulär sekretion och glomerulär filtration, och ca 30 procent av den givna dosen utsöndras oförändrad via urinen. Metabolism sker främst i levern, och ett flertal metaboliter återfinns i urinen. Norfloxacin hämmar CYP1A2 och CYP3A4 [3]. Cirka 30 procent av den giv-

na dosen utsöndras i feces [4]. Norfloxacin är inte förstahandsmedel vid urinvägsinfektion. Trimetoprim, nitrofurantoin och pivmecillinam är lämpliga förstahandsalternativ vid behandling av okomplicerad nedre urinvägsinfektion [5].

Trimetoprim utsöndras via glomerulär filtration och tubulär sekretion. Upp mot 50 procent av administrerad dos utsöndras oförändrad i urinen [6]. Nitrofurantoin utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen även om en viss del av substansen reduceras i levern och av den interstitiella floran [7]. Pivmecillinam hydrolyseras snabbt i kroppen till mecillinam, som är den aktiva substansen. Omkring 45 procent av den administrerade dosen pivmecillinam utsöndras oförändrad i urinen [4].

Ingen interaktion finns beskriven mellan isotretinoin och norfloxacin, trimetoprim, nitrofurantoin eller pivmecillinam.

Referenser

1. Drugline nr 12394 (år 1995).
2. Drugline nr 18897 (år 2002).
3. Fass 2002, interaktionskapitel.
4. Parfitt K, editor. Martindale, The complete drug reference. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
5. Kloka listan: rekommenderade läkemedel vid vanliga sjukdomar. Läksak, Stockholms läns landsting 2003.
6. Drugline nr 14007 (år 1997).
7. Drugline nr 15922 (år 1999).