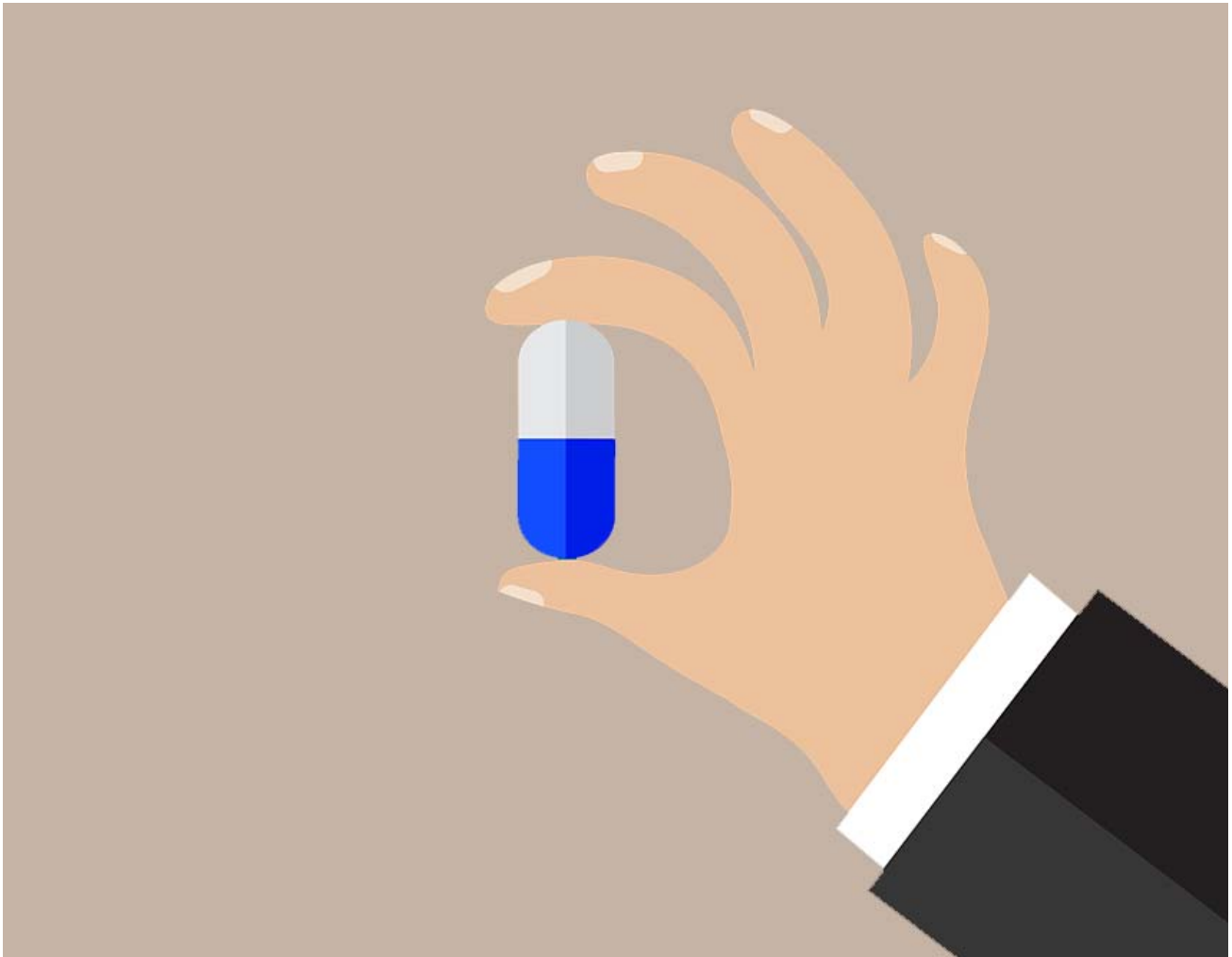


JULKAISTU NUMEROSSA 1/2016
LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

Litalginin käyttöä tulisi harkita tarkkaan

Marja-Leena Nurminen, Annikka Kalliokoski / Kirjoitettu 15.3.2016 / Julkaistu 11.4.2016



Metamitsolia sisältävä Litalgin aiheuttaa agranulosytoosia. Siksi Litalginia tulisi määrätä vain tarkan harkinnan jälkeen, eikä lainkaan pitkäaikaiseen käyttöön, ellei potilas ole tiiviissä seurannassa. Potilaille on kerrottava agranulosytoosin oireista ja neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti, mikäli niitä ilmenee.

Litalgin-lääkevalmiste sisältää metamitsolia ja pitofenonia. Metamitsoli (eli dipyroni) on tulehduskipulääke, jolla on lisäksi spasmolyttistä eli suoliston sileän lihaksen kouristuksia vähentävää vaikutusta. Pitofenoni on antikolinergi, joka rentouttaa sileää lihasta myös suoraan. Litalgin on ollut käytössä Suomessa jo 1960-luvulta lähtien. Sitä on saatavana tablettina, peräpuikkona sekä injektioliuoksena, jota voidaan annostella lihakseen ja laskimoon.

Agranulosytoosissa veressä on hyvin vähän neutrofiili-valkosoluja, ja siihen liittyy hengenvaarallisten infektioiden vaara. Ruotsissa poistettiin markkinoilta kaikki metamitsolia sisältävät lääkevalmisteet agranulosytoositapausten vuoksi vuonna 1974. Koska riski kuitenkin vaikutti pieneltä epidemiologisen näytön perusteella, sai metamitsolia sisältävä valmiste myyntiluvan vuonna 1995. Tämän jälkeen agranulosytoositapauksia alkoi jälleen ilmaantua, ja lääke asetettiin Ruotsissa uudelleen myyntikieltoon vuonna 1999.

Valkosoluhaittoja ilmoitettiin ennätysmäärä vuonna 2013

Fimean hättävähaitustietokantaan on tullut yhteensä 71 ilmoitusta metamitsolin käyttöön liittyvästä valkosoluhaitasta vuosina 1973–2015. Ilmoituksista 60 koski naisia ja 10 miehiä (yhden potilaan sukupuolta ei mainittu). Tavallisimmin Litalginia oli käytetty sappivaivoihin sekä tarkemmin määrittelemättömiin vatsakipuihin.

Vuosina 2010–2012 ilmoituksia tuli vuosittain 0–4 kappaletta, mutta vuonna 2013 niitä tuli yhteensä 10. Tämä saattaa liittyä loppuvuodesta 2012 julkaistuun Suomen Lääkärilehden artikkeliin, jossa kerrottiin Litalginin aiheuttamasta agranulosytoosista. Vuonna 2014 ilmoituksia oli yhteensä 2 ja vuonna 2015 yhteensä 4.

Ilmoituksista 52 kuvasi hättäterminä agranulosytoosin, ja näistä viidessä potilas joko kuoli häntään tai häntä oli yksi kuolemaan johtaneista tekijöistä. Nuorin agranulosytoosipotilas oli 16-vuotias ja vanhin 92-vuotias. Potilaiden Litalgin-hoidot olivat kestäneet vuorokaudesta aina pariin vuoteen ennen agranulosytoosin ilmaantumista.

Agranulosytoosien lisäksi muita valkosoluhaittoja kuvattiin 19 ilmoituksessa, ja näistä kahdessa häntä oli johtanut potilaan kuolemaan. Kummassakin tapauksessa kyseessä oli neutropeeninen infektio.

Agranulosytoosin ilmaantuvuutta ei tiedetä

Ruotsissa metamitsolivalmisteen asettaminen myyntikieltoon perustui arvioon, jonka mukaan agranulosytoosin riski olisi ainakin yksi tapaus 1 500 metamitsolia saanutta kohden. Yli 90 % tapauksista ilmeni ensimmäisten kahden hoitokuukauden aikana ja potilaista 23 % kuoli.

Vuoden 2012 jälkeen metamsolin ja agranulosytoosin yhteyttä on arvioitu maailman terveysjärjestö WHO:n, Sveitsin ja Saksan haittavaikutustietokantojen perusteella sekä saksalaisen tapaus-verrokkitutkimuksen (Berlin Case-Control Surveillance Study) avulla. Viimeksi mainitussa tutkimuksessa agranulosytoosin riskiksi arvioitiin noin yksi tapaus miljoonaa käyttäjää kohden vuodessa. Potilaat olivat keskimäärin 50-vuotiaita, ja kolme neljästä agranulosytoosin saaneesta oli nainen.

Lisäksi metamsolin haittavaikutuksista on julkaistu systemaattinen katsaus ja meta-analyysi, mutta mukaan otetut kliiniset tutkimukset (yhteensä 79 kpl) olivat hyvin lyhytkestoisia (kerta-annos tai muutaman päivän käyttö) eikä haittavaikutuksia kerätty systemaattisesti. Tutkijaryhmä on tekemässä systemaattista katsausta havainnoivista tutkimuksista, joissa on selvitetty metamsoliin liittyvää agranulosytoosin riskiä.

Litalgin ei sovi iäkkäille

Fimean Lääke 75+ -tietokannan mukaan Litalgin kuuluu D-ryhmän lääkkeisiin. Tällä tarkoitetaan iäkkäillä vältettävää lääkettä, vaikka käyttö on mahdollista erityistapauksissa tai kertaluonteisesti. D-luokan lääkkeiden haittavaikutusriskin arvioidaan tavallisesti ylittävän hoidosta saatavan hyödyn.

Syynä Litalginin D-luokitukselle on metamsoliin liittyvän agranulosytoosiriskin lisäksi sen poistumisen hidastuminen munuaisten vajaatoiminnassa. Pitofenoni on iäkkäillä ongelmallinen antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi; se aiheuttaa suun kuivumista, ummetusta, huimausta, takykardiaa, virtsaamisvaikeuksia, sekavuutta ja muistihäiriöitä. Lisäksi Alzheimerin taudin lääkkeiden teho vähenee yhteiskäytössä.

Harkintaa lääkkeen määräämiseen

Suomessa Litalginin kulutus on pysynyt suhteellisen vakaana, ja vuonna 2015 se oli 0,63 DDD/1 000 as/vrk. Tämä vastaisi noin 3 500 potilasta, jos he ottaisivat neljä Litalgin-tablettia joka päivä vuoden ajan. Todennäköisesti käyttäjämäärä on paljon suurempi.

Koska Litalgin ei kuulu lääkekorvausjärjestelmään, ei sen käyttäjien ikä- ja sukupuolijakaumasta ole saatavilla tietoa lääkekorvaustilastoista. Litalgin on melko kallis käyttäjälleen: 30 kappaleen pakkaus maksaa 16 euroa ja 100 kappaleen pakkaus 46 euroa.

Litalgin-valmisteyhteenvedossa todetaan, että potilaalle tulee antaa ohjeet lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkäriin, jos hänelle tulee agranulosytoosiin liittyviä oireita kuten kuumeilua tai kurkkukipua. Annostusohjeen yhteydessä kehoitetaan lisäksi seuraamaan potilaan verenkuvaa (ml. valkosolujen erittelylaskenta), jos Litalgin-valmistetta käytetään pitkäaikaisesti.

Vaikka agranulosytoosi olisikin harvinainen Litalginin haitta, se voi johtaa jopa potilaan kuolemaan. Siksi Litalginia tulisi määrätä vain tarkan harkinnan jälkeen, eikä lainkaan pitkäaikaiseen käyttöön, ellei potilaan hyvää seurantaa pystytä toteuttamaan.

**Marja-Leena Nurminen**

LT, dosentti
Ylilääkäri, Fimea

**Annikka Kalliokoski**

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Asiantuntijalääkäri, Kela

LISÄÄ AIHEESTA**Lääkeviranomainen valvoo tulehduskipulääkkeiden turvallisuutta**

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/palstat/laakeviranomainen-valvoo-tulehduskipulaakkeiden-turvallisuutta)

KIRJALLISUUTTA

Blaser LS, ym. **Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports.** Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 209–17.

Hedenmalm K, Spigset O. **Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole).** Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 265–74.

Huber M, ym. **Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case–Control Surveillance Study.** Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 219–27.

Kalliokoski A, Nurminen ML. **Litalginin aiheuttama agranulosytoosi voi yllättää.** Suom Lääkäril 2012; 67(45): 2218–9.

Kötter T, ym. **Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis.** PLoS One 2015; 10(4): e0122918.

Stammschulte T, ym. **Metamizole (dipyron)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012.** Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 1129–38.