

Flupirtiini kasutamisele kehtestatud piirangute järgimine

Katrin Kurvits¹, Maia Uusküla¹, Ott Laius¹, Helve Vestman¹

Ravimitest põhjustatud maksakahjustus (*drug-induced liver injury*, DILI) on harva esinev, ent potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Ameerika Ühendriikides on DILI sagedasim ägeda maksapuudulikkuse tõttu tehtavate maksasiirdamiste põhjus (1). Kergematel juhtudel avaldub DILI transaminaaside aktiivsuse suurenemisenähtena ilma spetsiifiliste sümptomiteta, mistõttu jäävad need juhud sageli diagnoosimata ning täpne DILI esinemissagedus ei ole teada (2).

DILI tekkega seostatud ravimeid on väga palju. Vaid üksikute ravimite puhul on maksakahjustus annusest sõltuv ja seetõttu etteaimatav (nt paratsetamool ja metotreksaat). Enamik DILI-juhtusid on idiosünkraatilised – tekivad ootamatult, sõltumata ravimi annusest või kasutamise kestusest (3). Ohuteguriteks peetakse kõrgemat iga, naissugu, tsütokroom P450 geneetilist polümorfismi, mitme hepatotoksilise ravimi samaaegset kasutamist ning varasema maksakahjustuse esinemist (2). Hepatotoksilisus on üks peamistest põhjustest, miks ravimi väljatöötamine lõpetatakse või juba heaks kiidetud ja aastaid turul olnud ravimi müügiluba lõpetatakse (4).

Flupirtiini on kesknärvisüsteemi toimiv mitteopioidne valuvaigisti, mis toimib selektiivse kaaliumikanali avajana närviraku membraanis. Kaaliumi väljavool vähendab

närvirakkude ülemäärast elektrilist aktiivsust, mis on paljude valuseisundite põhjuseks. Erinevalt opioiididest ei kaasne flupirtiini kasutamisega sõltuvuse ega tolerantsuse teket ning võrreldes mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ei põhjusta see raskeid seedetrakti, südame ja neerudega seotud probleeme. Seetõttu peeti flupirtiini heaks alternatiiviks opioiididele ja mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele (MSPVR), lisaks avaldab flupirtiini ka lihaspinget lõõgastavat toimet (5).

Need, opioiididest ja MSPVRi-dest erinevad omadused tingisid kasutamise suurenemise (eelkõige Saksamaal), ent sellega sarnasid ka flupirtiiniiniga seotud maksakahjustuste juhud, mistõttu alustas Euroopa Ravimiamet 2013. aastal flupirtiini kasu ja riski suhte hindamist. Ohutusandmete analüüsi tulemusel tuvastati enam kui kolmsada maksa ja sapiteede häirete juhtu, mille raskusaste ulatus transaminaaside aktiivsuse suurenemisest kuni maksapuudulikkuseni. Samas leiti, et andmed flupirtiini kasulikkuse kohta kroonilise valu ravimise kohta on ebapiisavad. Hindamise tulemusena piirati flupirtiini kasutamist: alates 2013. aastast tohib flupirtiini kasutada üksnes ägeda (lühiajalise) valu raviks, juhul kui teiste valuvaigistite kasutamine ei ole võimalik, ning mitte kauem kui 2 nädalat. Lisaks tuleb pärast ravi iga täisnädalat kontrollida patsiendi maksaensüümide aktiivsust ja mis tahes maksakahjustusele viitavate nähtude ilmnemisel tuleb ravi katkestada. Flupirtiini ei tohi kasutada olemasoleva makshaigusega patsientidel, alkoholi

liigtarvitamisel või samal ajal koostiste teadaolevalt maksakahjustust põhjustavate ravimitega (6).

Eestis teavitas müügiloa hoidja ohutusosalase teabekirjaga arste 2013. aasta juulis ning teabematerjalid täiendavaks riskide vähendamiseks saadeti arstidele 2015. aasta juunis. Samal kuul teatati Eesti Ravimiametile maksakahjustuse juhust flupirtiini kasutamisel: patsiendil tekkis äge hepatiit 2 kuud pärast ravi alustamist flupirtiiniiniga, ravi lõpetati 3 nädalat pärast maksakahjustuse teket. Patsiendi maksanäitajad olid enne ravi alustamist normi piires.

Euroopa Ravimiamet (EMA) kohustas müügiloa hoidjaid ravimikasutusuuringute ja müügiloajärgsete ohutusuuringutega hindama 2013. aastal kehtestatud riskivähendamismeetmete efektiivsust. Saksamaal ja Portugalis tehtud uuringute tulemused näitasid, et suurel osal patsientidest kasutuspiiranguid ei järgitud ning täiendavad ohutusmeetmed ei täitnud oma eesmärgi. Seetõttu leidis EMA, et flupirtiiniinist saadav kasu ei kaalu üles võimalikke riske ja soovitas müügiloa 2018. aasta alguses lõpetada (7).

EESMÄRK

Uurimuse eesmärk oli kirjeldada flupirtiini kasutamist Eestis ning hinnata, kui suurel hulgal patsientidest kehtestatud piiranguid on järgitud ja kas see on muutunud pärast riskivähendamismeetmete rakendamist. Samuti sooviti tuvastada võimalikke flupirtiiniiniga seotud diagnoositud maksakahjustuse juhte.

MEETODID

Eesti Haigekassa retseptikeskusele tehti päring perioodil 01.01.2012–

¹ Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
flupirtiini, maksakahjustus, riskivähendamise meetmed, retseptiandmed

31.10.2017 flupirtiini (ATC kood N02BG07) ravi alustanutele välja kirjutatud retseptide kohta. Ravi alustanuteks arvati isikud, kellele ei olnud eelnevalt (2011. aasta jooksul) flupirtiini välja kirjutatud. Individuaalse annustamisskeemi puudumise tõttu kasutati flupirtiini ravi kestuse arvutamiseks defineeritud päevadoosi (400 mg) (8). Ravi, mille puhul vahe ühe retseptiga ostetud ravimi koguse lõppemisest kuni uue retsepti ostuni oli väiksem kui 7 päeva, peeti järjepidevaks. Isikute diagnoosid põhinevad flupirtiini esmase väljakirjutamise diagnoosil, mis on klassifitseeritud rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) järgi (9).

Lisaks tehti päring perioodil 01.11.2011–31.10.2017 flupirtiini ravi alustanud patsientide kõigi teiste välja ostetud ravimite retseptide kohta. Kooskasutamist uuriti teiste maksakahjustust põhjustavate ravimite ning flupirtiini kui ravimi omaduste kokkuvõttes nimetatud ravimite (paratsetamool, varfariin, diasepaam) puhul (10). Kuna maksakahjustust põhjustavaid ravimeid on väga palju, kasutati andmebaasil LiverTox põhinevat loetelu ravimitest, mis on seotud rohkem kui 100 DILI-juhuga (3). Koostoimete uurimises jäeti nende hulgast välja kasvavastased ja immunomoduleerivad ravimid, kuna valikud sellist ravi saavatel patsientidel on keerulised. Kooskasutamine defineeriti, kui flupirtiini ost langes kokku teise ravimi kasutamise perioodiga – antibiootikumide puhul 14 päeva, krooniliste haiguste ravimite puhul 60 päeva ostu kuupäevast ning paratsetamooli, diklofenaki ja ibuprofeeni korral arvutati kasutamise periood, lähtudes välja ostetud kogusest ja defineeritud päevadoosidest (8).

Maksaensüümide aktiivsuse mõõtmise kontrollimiseks tehti päring analüüsi „Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas“ tegemise kohta perioodil 01.11.2011–31.10.2017 (11). Maksaensüümide algväärtuste

kontrollimist enne ravi alustamist määratleti, kui analüüs oli tehtud kuni 30 päeva jooksul enne ravimi väljakirjutamist. Raviepisoodide ajal maksaensüümide jälgimist defineeriti, kui vähemalt ühe analüüsi tegemise kuupäev langes flupirtiini raviepisoodile.

Diagnoositud maksahaiguste ja transaminaaside aktiivsuse suurenemise tuvastamiseks tehti päring perioodil 01.01.2009–31.10.2017 diagnoosikoodidega K70–K76 ja R74.0 raviarvete kohta. Eelnev maksahaigus defineeriti, kui maksahaiguse raviarve alguskuupäev oli flupirtiini esmasest kasutamisest varasem. Flupirtiini raviga seotud maksakahjustuste tuvastamiseks võrreldi maksahaiguse ja transaminaaside aktiivsuse suurenemise diagnoosiga raviarve alguskuupäeva kokkulangemist flupirtiini ravi episoodiga ja sellele järgnenud kuuga.

Andmete analüüsimiseks kasutati peamiselt andmetöötlusprogrammi Microsoft Excel, ajas toimunud muutuste uurimiseks kasutati muutuspunkti regressiooni tarkvara Joinpoint Regression Program (12).

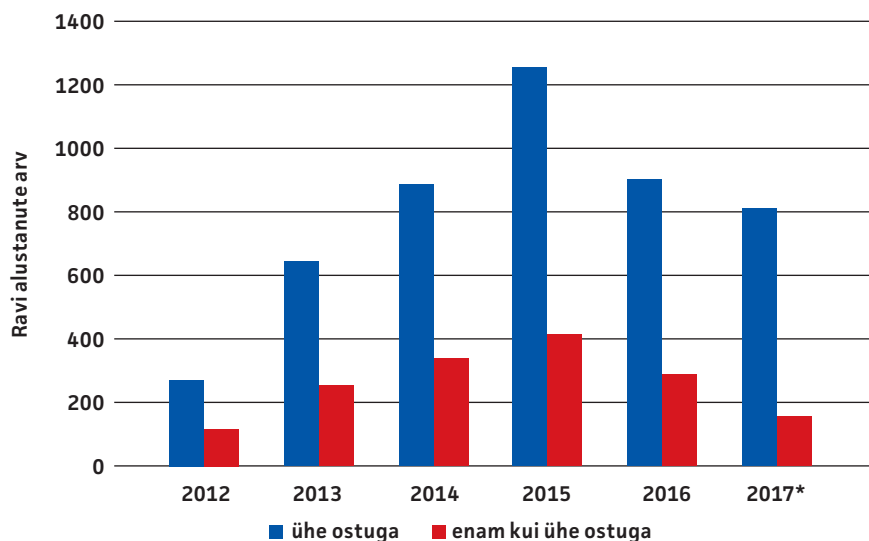
TULEMUSED

Perioodil 01.01.2012 kuni 31.10.2017 kirjutati välja 13 200 flupirtiini-

septi 7609 isikule, neist retseptidest 20% (n = 2605) annulleeriti, sest ravimit ei ostetud välja, ja 0,6% (n = 85) oli päringu hetkeks veel välja ostmata. Ravi alustas 6321 isikut vanuses 11–100, neist enamik (69%) oli naissoost. Kõige sagedamini määrasid flupirtiini perearstid (46%) ja neuroloogid (26%) peamiselt seljavalu (38%) ning teiste lihaskonna ja sidekoehaiguste (38%) puhul. 6%-l oli flupirtiini näidustuseks migreen, peavalu või teised peavalusündroomid ning 7%-l mujal klassifitseerimata valu (R52).

Uute kasutajate trendid ja ravi kestus

2012. aastal oli flupirtiini uusi kasutajaid veidi üle 400, seejärel suurenes uute kasutajate arv oluliselt – aastane kasvumäär oli keskmiselt 59%. Kõige rohkem oli uusi kasutajad 2015. aastal (n = 1668), sellele järgnenud aastatel kahanes ravi alustajate hulk keskmiselt 28% aastas (vt joonis 1). Enamik kasutajatest piirdus ühekordse flupirtiini ravikuuriga, keskmiselt osteti 8 päevaks jaguv kogus. 12%-l (n = 746) kasutajatest oli vähemalt üks üle 14 päeva kestnud flupirtiini kasutamise episood, mis kestis kesk-



*Andmed on kuni 31.10.2017 välja kirjutatud retseptide kohta.

Joonis 1. Flupirtiini ravi alustanute arv aastate kaupa.

miselt 23 päeva. Oli üksikuid (n = 14) patsiente, kes kasutasid flupirtiini väikeste vahedega (vahe keskmiselt 1 kuu) mitme aasta vältel.

Eelnev maksahaigus

3,7%-l (n = 237) patsientidest oli flupirtiini esmasele väljakirjutamisele eelnev maksahaiguse diagnoosiga raviarve, kõige sagedamini (n = 113) mittealkohoolne maksa rasvtõbi (K76.0). 12 isikul oli flupirtiini kasutamisele eelnevalt diagnoositud maksatsirroos (K74), 9 isikul maksa alkoholtõbi (K70) ning 37 isikul krooniline hepatiit (K73). Maksahaiguste korral on flupirtiini kasutamine vastunäidustatud.

Maksaensüümide kontroll

Kuu aja jooksul enne esmast flupirtiini väljakirjutamist kontrolliti maksaensüümide aktiivsust 13%-l patsientidest. Flupirtiini kasutamise episoodide korral, mis kestsid 8 kuni 14 päeva, tehti maksaensüümide analüüs 4%-l juhtudest, kauem kui 14 päeva kestnud episoodide puhul oli analüüside tegemise osakaal 9%. Aastate jooksul see oluliselt ei muutunud (vt joonis 2).

Kooskasutamine maksatoksiliste ravimitega

32% (n = 2027) kasutajatest kasutas flupirtiini samal ajal teise maksakahjustust põhjustava ravimiga (2459 võimalikku koostoimet), kõige sagedamini koos statiini, diklofenaki või parasetamooliga (vt tabel 1). Lisaks kasutas 9% patsientidest flupirtiini koos diasepaami või varfariiniga, mis võivad flupirtiini toimet oluliselt tugevdada.

Maksakahjustuse diagnoos flupirtiinravi ajal

14 isikul langes maksahaiguse diagnoosimine kokku flupirtiini raviepisoodiga või sellele järgnenud kuuga. Nendest ühel patsiendil diagnoositi ravimitest põhjustatud maksatoksikoos (K71.1). Andmetest nähtub, et patsient kasutas flupirtiini kolme kuu vältel kahes episoodis (paarinädalase vahega), teise episoodiga langes kokku perearsti diagnoositud täpsustamata maksahaigus, millele on järgnenud täpsustamata maksapõletiku diagnoosiga erakorralise meditsiini raviarve ja gastroenteroloogi täpsustatud diagnoos – ravimitest põhjustatud maksatok-

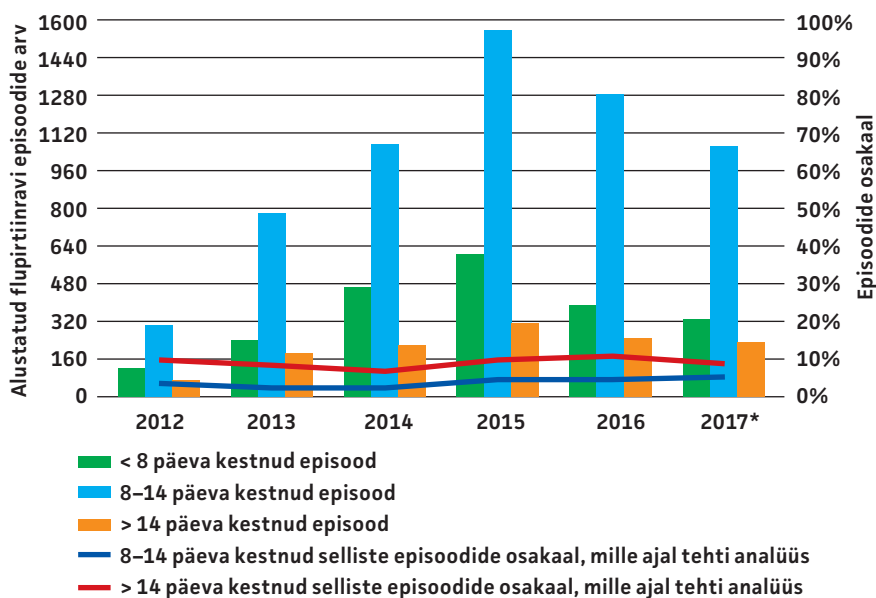
sikoos. Lisaks on andmetest näha, et patsient ostis kaks päeva pärast flupirtiini esmast ostu ka klaritromütsiini, mis võib samuti teadaolevalt maksakahjustust põhjustada.

Ühel patsiendil oli vahetult pärast flupirtiini kasutamise episoodi leitud transaminaaside ja laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine ning andmetest on näha, et patsient kasutas samal ajal ka etorikoksiibi. Ülejäänud flupirtiini kasutamise ja sellega samal ajal maksahaiguse diagnoosimise juhtude haigusteks olid 8-l muu maksahaigus (K76), sealhulgas 6 mittealkohoolse maksa rasvtõve diagnoosi; 2-l biliaartsirroos (mõlemal juhul diagnoositud enne flupirtiini kasutamist); 2-l mujal klassifitseerimata krooniline hepatiit (K73), mille puhul ei ole seotus flupirtiiniga tõenäoline.

ARUTELU

Flupirtiinist põhjustatud maksakahjustuse juhtude kirjeldustest, mis on avaldatud rahvusvahelises kirjanduses, nähtub, et sümptomid on tekkinud juba paarinädalasel kasutamisel või alles pärast aastapikkust ravi (13, 14). Seetõttu aitab võimalikku kahjustust avastada maksaensüümide aktiivsuse jälgimine. Kuigi enamik patsientidest oli kasutanud flupirtiini lühiajaliselt, oli kauem kui kaks nädalat kestnud episoodide arv aastate kaupa stabiilne ning väga väikesel osal nendest oli ravi ajal kontrollitud maksaensüümide aktiivsust. Transaminaaside aktiivsuse baasväärtuste määramine enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal võimaldaks varakult avastada muutusi ning ennetada raskemate kõrvaltoimete tekkimist.

Meie uurimuse tulemuste põhjal kasutas kolmandik patsientidest flupirtiiniga samal ajal mõnda teist maksatoksilist ravimit. Kuna DILI-juhtumeid on kirjeldatud enam kui tuhande ravimi puhul ja uurimuses vaadeldi kooskasutamist nendest väikese osa puhul, võis potentsiaalset koostoimet omavate



*Andmed on kuni 31.10.2017 välja kirjutatud retseptide kohta.

Joonis 2. Flupirtiinravi episoodide arv aastate kaupa ja selliste episoodide osakaal, mille ajal maksa ensüümide aktiivsust määrati.

Tabel 1. Flupirtiini kasutamine koos teiste maksa kahjustavate ravimitega

Maksa kahjustav ravim	Isikute arv	Osakaal (%) kõigist flupirtiini kasutajatest
statiin	778	12
diklofenak	710	11
paratsetamool	270	4
ibuprofeen	167	3
allopurinool	142	2
kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv	112	2
karbamasepiin	72	1
amoksitsilliin + klavulaanhape	54	< 1
amiodaroon	44	< 1
nitrofurantoiin	42	< 1
sulfasalasiin	40	< 1
valproehape	10	< 1
sulfoonamiid + trimetoprim	8	< 1
propüülthiouratsiil	5	< 1
testosteron	3	< 1
dihüdralasiin	1	< 1
disulfiraam	1	< 1

patientside hulk olla veelgi suurem, sest ligikaudu 90% patsientidest kasutas samal ajal flupirtiiniga veel vähemalt üht ravimit. Kirjanduse andmetel on 67%-l juhtudest, mil on teatatud flupirtiiniga seotud maksa ja sapiteede häiretest, kasutatud flupirtiini koos vähemalt ühe maksa- ja sapiteede probleeme põhjustava ravimiga (15). Ka käesoleva uurimuse põhjal selgus, et flupirtiini kasutamisel diagnoositud maksakahjustuse juhtude puhul tarvitati samal ajal teisi ravimeid. Seega on polüfarmakoterapia oluline tegur DILI kujunemisel, mistõttu on äärmiselt tähtis vältida mitme potentsiaalselt hepatotoksilise ravimi kooskasutamist. Kuna flupirtiini ei ole koostoimete hindamiseks kasutatavas andmebaasis InxBase, ei kuvata flupirtiini väljakirjutamisel automaatselt meeldetuletust koostoime kohta, mistõttu võis arstidel flupirtiini koostoime teiste ravimitega tähelepanuta jääda.

Käesolevas uurimuses tuvastati üks tõenäoline DILI-juht. Arvestades

uuritavate hulka, DILI harva esinemist (kuni 20 uut juhtu 100 000 inimese kohta aastas) (16) ning diagnoosimise keerukust, on tulemus ootuspärane. Teiste diagnoositud maksahaiguste puhul, mis langesid kokku flupirtiini kasutamisega, ei ole ravimist tingitud kahjustus tõenäoline. Raviarvete andmete vähene informatiivsus ja osalt ka kvaliteet on registripõhiste uurimuste oluline puudus.

Oluline on märkida, et sageli kasutati flupirtiini krooniliste seisundite puhul, milleks see pärast piirangute kehtestamist enam näidustatud ei ole. Samas jäi suurel osal esimene flupirtiiniost ainsaks, mis võib tähendada, et flupirtiini kasutamisest ei saadud soovitud toimet ning eelistati teisi valuravimeid. Kuigi ravimivaheust ei uuritud, esines flupirtiini ja teiste valuvaigistite kooskasutamist ligikaudu viiendikul flupirtiini kasutajatest.

Lisaks oli üksikuid juhte, kus flupirtiini oli välja kirjutatud mitmeks kuuks jaguvas koguses või

korduvretseptidena. Lühiajaliseks kasutamiseks ette nähtud ravimi puhul on selline praktika taunitav.

Kahtlemata on käesoleva uurimuse puuduseks, et patsientide individuaalne annustamiskeem ei ole teada. Patsientide tegelik ööpäevane annus võis defineeritud päevadoosist olla suurem või väiksem või manustati flupirtiini vajaduse järgi, mistõttu võib flupirtiini tegelik kasutamisperiood erineda arvutatust ning olla mõnel juhul oluliselt pikem.

JÄRELDUSED

Kokkuvõtteks tuleb tõdeda, et vaatamata 2013. aastal kehtestatud täiendavatele ohutusmeetmetele ei ole Eesti arstide teadlikkus flupirtiini võimalikest riskidest ja ettevaatusabinõudest piisav. Väga harv maksaensüümide aktiivsuse jälgimine ja suhteliselt sage võimalikku koostoimet omavate ravimite kasutamine on DILI iseloomu arvestades murettekitav. Kuna ka teiste Euroopa riikide tulemused on sarnased, oli ravimite riskihindamise komitee soovitus müügiluba lõpetada mõistlik otsus.

SUMMARY

Compliance with restrictions on the use of flupirtine in Estonia

Katrin Kurvits¹, Maia Uusküla¹, Ott Laius¹, Helve Vestman¹

Flupirtine is a non-opioid analgesic with additional muscle relaxant properties. Although it was initially considered a safe alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), post-marketing data has revealed serious cases of liver

¹ Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@raviamet.ee

Keywords:
flupirtine, liver injury, risk minimisation measures, prescription data

damage. To minimise the risks, the European Medicines Agency (EMA) restricted the use of flupirtine in 2013 and extra risk minimisation measures were introduced. Yet hepatotoxicity reports have continued and further studies have shown incompliance with the safety restrictions, which has led to the withdrawal of flupirtine in the European Union.

The aim of this study was to describe the prescribing practice of flupirtine and to evaluate whether the restrictions were followed by physicians in Estonia.

We retrieved prescriptions of all new flupirtine users from 2012 to October 2017 from the Estonian Health Insurance Fund's Prescription Centre. Persons for whom flupirtine had not been prescribed in 2011 were defined as new users. For calculation of duration of flupirtine treatment, the defined daily dose (400 mg) was used. Additionally, the prescriptions of other medicines and the records of performed enzyme analysis for the period November 2011-2017, as well as the records of diagnosed liver disorders for 2009-2017 were obtained.

During the study period there were 6321 new flupirtine users. Flupirtine was mainly prescribed by general practitioners (46%) and neurologists (26%) mostly

for dorsalgia (38%) and for other diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (38%). The rate of incident users was high (75%). After 2015 the number of new users decreased and the mean annual decline rate was 28%. The proportion of patients with liver disease, according to the medical histories, was low (4%). Prior to treatment, liver enzymes were measured in 13% of the patients. During treatment, liver enzyme tests were performed in 4% of those who had taken flupirtine for 8-14 days and in 9% of those who had taken flupirtine for more than two weeks. Of the patients 32% had used flupirtine concomitantly with medicines known to cause liver problems. One patient was diagnosed with hepatic failure due to drugs and another had abnormal serum enzyme levels; both had used other medicines concomitantly.

In conclusion, the results of the study show that flupirtine is mostly used for chronic conditions and the rate of incident users is high. This may indicate that other medicines are preferred to flupirtine in the case of acute pain. Furthermore, the almost complete lack of liver enzyme tests and the comparatively high rate of concomitant use of other hepatotoxic medicines raise concern.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-Induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-76.
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
3. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol* 2015;89:327-34.
4. Watkins PB. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:788-90.
5. Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar GM, Kumar T. Flupirtine: clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:172-7.
6. European Medicines Agency. Assessment report for flupirtine containing medicinal products [Internet]. [cited 2017 Nov 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Flupirtine-containing_medicines/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500146103.pdf.
7. European Medicines Agency. PRAC recommends that the marketing authorisation of the painkiller flupirtine be withdrawn [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Flupirtine-containing_medicinal_products/human_referral_prac_000069.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
8. WHO Collaboration Center [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.whocc.no/>.
9. WHO International Classification of Diseases [Internet]. [cited 2017 Nov 20]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
10. Katadolon ravimi omaduste kokkuvõte [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: http://ravimi-register.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1115255.pdf.
11. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (02.05.2017) [Internet]. RT I, 29.04.2017, 7. [cited 2017 Nov 20]. Available from: <https://www.riigi-teataja.ee/akt/129042017007>.
12. Statistical Research and Applications Branch NCI. Joinpoint Regression Program, Version 4.5.0.0 [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
13. Puls F, Agne C, Klein F, et al. Pathology of flupirtine-induced liver injury: Virchows Arch 2011;458:709-16.
14. Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Flupirtine-induced liver injury – seven cases from the Berlin Case-control Surveillance Study and review of the German spontaneous adverse drug reaction reporting database. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:453-9.
15. Anderson N, Borlak J. Correlation versus causation? pharmacovigilance of the analgesic flupirtine exemplifies the need for refined spontaneous adr reporting. *PLoS One* 2011;6.
16. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419-25.