

4.2000

TA
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



S a m m a n d r a g

Ledare

Hannes Wahlroos 26 Läkemedelsbranschen och e-framtiden

Pekka Hannonen 27 Behandling av fibromyalgi

Om biverkningar

Marja-Leena Nurminen | Erkki Palva 29 Cisaprid och ventrikulära arytmier

S u m m a r y

Editorial

Hannes Wahlroos 31 The pharmaceutical field and e-future

Pekka Hannonen 32 Fibromyalgia

34 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Hannes Wahlroos

ÖVERDIREKTÖR

Läkemedelsverket

L e d a r e

Läkemedelsbranschen och e-framtiden

En av de största utmaningarna i läkemedelsbranschen inom de närmaste åren är att finna trygga och fungerande lösningar i Finland med tanke på att information förmedlas och ärenden utträttas på elektronisk väg. Till läkemedelsbranschens *e*-framtid hör bl.a. elektroniska recept och hur apoteken expedierar dem, *e*-handel med läkemedel, marknadsföring av läkemedel och läkemedelsinformation på Internet och möjligheter till elektronisk betjäning av konsumenter och företag. Framskridandet påskyndas av informationsteknologins utveckling och internationella exempel.

Lösningar i fråga om elektroniska recept har i Finland än så länge utvecklats av enskilda intresserade eller av IT-företag. Utifrån sett har det sett ut som om de grundramar för hälso- och sjukvården samt läkemedelsförsörjningen inom vilka också *e*-receptet skall fungera hade glömts bort i utvecklingsvisionerna. Minimivillkor är åtminstone datasekretess, patientens rättigheter, läkemedelssäkerheten, rationell ordination av läkemedel och sjukförsäkringens system för läkemedelsersättning. Vidare kräver sakens natur att riksomfattande lösningar eftersträvas. Det är utmärkt att social- och hälsovårdsministeriet har fäst uppmärksamhet på dessa frågor i makropilotutredningen i Satakunta av behandlingen av läkemedelsuppgifter. Det är också nyttigt att acceptera praktiska realiteter. Det är nämligen ett beklagligt faktum att flertalet sjukhus- och hälsostationsläkare inte förfogar över adekvata arbetsstationer på sina arbetsplatser.

Med *e*-handel menas oftast en köp- och säljtransaktion över Internet. Begreppet kunde vidgas genom inklusion av andra former av distanshandel, såsom order genom förmedling av television och telefon. Utvecklingstrycket på *e*-handel med läkemedel tycks komma från USA och från illegala Internetförsäljare av läkemedel. Tidvis varnas det på internationella forum för de läkemedel som dessa förmedlar.

Världshälsoorganisationen WHO:s anvisningar av i fjol är en allvarlig normering, den mest vägande hittills, när det handlar om inställningen till Internethandel med

läkemedel. För Finland vore det bäst om en lösning som är väl avvägd och innehåller minimivillkoren kunde genomföras. Ett eventuellt behov av ändringar i lagstiftning bör bedömas. Det vore naturligt att aktörerna i apotekssektorn svarade för utvecklingsarbetet. Europakommissionen har först nyligen tillsatt två arbetsgrupper som bör kunna bedöma eventuella behov av lagstiftning eller regelverk på EU-nivå i fråga om *e*-handel med läkemedel. Den ena arbetsgruppen borde ta ställning till konsumentinriktad, särskilt Internetförmedlad marknadsföring av receptläkemedel, som är tillåten i USA.

Porträttet av konsumenten och patienten som passiv mottagare av reglementerad information är redan historia. Detta gäller också läkemedel. Den nye konsumenten är upplyst, medveten om sina rättigheter och villig att söka information om sin egen medicinering och sina medicineringsmöjligheter. Situationen har skapat en enorm marknadsföringspotential framför allt för läkemedelsindustrin men också för s.k. portalbolag. Internet är emellertid ett instrument som det är närmast omöjligt att bevaka utan luckor. Därför gäller det att finna medel som i alla fall säkerställer att det också finns tillgång till validerad läkemedelsinformation som är fri från kommersiella intressen. Efterfrågan på detta växer ständigt också bland yrkesfolket inom hälso- och sjukvården. Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA och myndigheterna i många medlemsländer i EU publicerar redan produktresuméer över läkemedel på sina webbplatser. Resuméerna är godkända och officiella informationspaket som beskriver läkemedlets egenskaper och riktiga användning. Också Läkemedelsverket kommer att satsa på denna utveckling.

Enligt uppgifter i pressen är det typiskt för företagen i IT-branschen att det är firmor som stöder sig på tonåriga kodare och programmerare som går i spetsen för utvecklingen. Därför är det nödvändigt att alla *e*-projekt inom läkemedelsbranschen drivs av ansvarskännande aktörer och de myndigheter som behövs här.

Sammandrag

Pekka Hannonen

DOCENT

Invärtesmedicin

Mellersta Finlands centralsjukhus

Jyväskylä

Behandling av fibromyalgi

Centrala drag vid fibromyalgisyndrom (FM) är muskuloskeletala smärtor, nattsömn som inte ger vila och en oförklarlig trötthet som börjar genast då patienten vaknat. Dessutom lider patienterna av psykosomatiska, psykiatriska, neurologiska och olika svårklassificerade symtom. Trots detta finns inga objektiva fynd.

Syndromets etiopatogenes och patofysiologi är dåligt kända. Den kliniska diagnosen baserar sig på anamnesen och palpationssmärta på anatomiskt i förväg bestämda ställen, vilket å sin sida verkar reflektera individens allmänna ångest och misär. På grund av FM:s många symtom är det allmänt att patienten stämplas med flera diagnoser, vilka inte reflekterar de symtom patienten förevisar eller de kliniska fynden, utan läkarens specialitet.

I en brittisk studie meddelade över 40 % av den vuxna befolkningen att de led av kronisk smärta och i en annan undersökning meddelade över 10 % att de led av utbredd smärta. Hos 2–3 % av befolkningen kan FM diagnosticeras. Majoriteten av patienterna är kvinnor och – då bara få patienter tillfrisknar – ökar syndromet med stigande ålder.

Störningar i hjärnans elektriska aktivitet under sömnen, neuroendokrinologiska störningar samt störningar i muskulaturens blodcirkulation och omsättning, en avvikande struktur på bindvävnaden, bristfälligheter vid bearbetningen av individens konfliktsituationer och primära psykiatriska problem har bl.a. erbjudits som patogenetisk mekanism för fibromyalgi. Tvisten fortsätter.

Behandling av fibromyalgi

En grundförutsättning för planeringen av den individuella behandlingen

och hur den genomförs är ett nära samarbete mellan patient och läkare. Ibland har patienten inhämtat rikligt med information och kräver att få bli undersökt av en specialist. Då kan utskrivning av en remiss bara förhindras genom att läkaren lyssnar fördomsfritt och omsorgsfullt till patienten, utför en detaljerad klinisk undersökning samt grundligt utreder smärtförmimelsens sammansatta karaktär.

Diagnos skall eftersträvas snabbt utan onödiga uteslutningsundersökningar som leder till undersökningsspiraler. Orsakerna till tröttheten (särskilt anemi, hypotyreos, hyperparatyreos och estrogenbrist) eller till de kroniska smärtorna (artrit, polymyalgi), som bör behandlas specifikt, skall emellertid beaktas. Det är ofta nyttigt att lyssna till patientens egna teorier och sakligt granska dem i ljuset av verifierbara data. Det är däremot viktigt att läkaren betonar symptomens funktionella och sålunda godartade karaktär. En allvarligt deprimerad patient hänvisas till psykiatrisk behandling.

Botande behandling finns inte, varför målet med behandlingen är att lindra symtomen och förbättra funktionsförmågan och livskvaliteten. Vid behandlingen av en fibromyalgiker skall alla möjliga behandlingsmetoder som stöder sig på verifierbara data genast tas i bruk. En stor del av patienterna blir emellertid besvikna på den hjälp läkarvetenska-

pen ger och tyr sig också till alternativ medicin; populära är dietvarianter och spårämnestillägg samt muskuloskeletal behandling, främst lymfaterapi.

Den sociala anamnesen är viktig för med dess hjälp klargörs eventuella konflikter inom familjekretsen och arbetsmiljön, patientens levnadsvanor, sömnhygien och hobbyer. Vid ergonomiska utredningar på arbetsplatsen och arrangemang av arbetsförhållandena är det skäl att förlita sig på personalhälsovården.

Läkemedelsfria behandlingsformer

FM-patienternas fysiska kondition är i allmänhet sämre än kontrollgruppens och genom att öka uthålligheten och muskelkraften med hjälp av träning har man försökt minska patienternas symtom och förbättra deras prestationsförmåga. Dessutom får patienterna information om fibromyalgi och behandlingen av den, de undervisas i hur man handskas med smärta, i hur man skapar (positiva) fantasier, i att slappna av, meditera, praktisera yoga och i sträckningsövningar osv. Enstaka rapporter om lindring av FM-symtom förekommer i samband med elakupunktur, återkopplingsträning, hypnoterapi och homeopati.

Läkemedelsbehandling av fibromyalgi - antidepressiva som smärtlindrare

Tricykliska antidepressiva (särskilt amitriptylin 10–15 mg/dg) används i små doser vid behandlingen av FM. Bäst hjälp ger produkterna i denna läkemedelsgrupp för sömnens kvalitet, smärta och trötthet, i mindre grad mot känslighet. Trots att största delen av de patienter som tål läkemedlet får en mild lindring av dessa läkemedel är det bara ca en tredjedel som får hjälp av dem. I allmänhet nås positivt terapivärde efter 1–2 veckors behandling.

För att lindra biverkningarna (torrhet i munnen, dåsighet) skall behandlingen inledas med så liten dos som möjligt. Läkemedlet kan tas i perioder. För vissa patienter passar något mindre antikolinergt tricykliskt antidepressivum bättre än amitriptylin.

Ciklobenzaprin som strukturellt påminner om amitriptylin anses närmast vara en muskelrelaxant, men den har också visat sig ha en positiv inverkan på FM-patienternas symtom.

Venlafaxin, en serotonin- och noradrenalininhibitor, har nyligen rapporterats vara till nytta för FM-patienter. I detta skede är det emellertid skäl att vänta på resultaten av kontrollerade studier.

Övrig läkemedelsbehandling

Vid kontrollerade undersökningar har antiinflammatoriska analgetika och glukokortikoider visat sig vara jämförbara med placebo. I en undersökning som vi själva har gjort har inte heller ett kombinationspreparat av ibuprofen och kodein visat sig vara effektivare än placebo. I ljuset av nyvarande dokumentation skall antiinflammatoriska analgetika inte användas vid fibromyalgismärta.

Vid en cross-overstudie som gjordes på några patienter lindrade intravenöst tramadol FM-patienternas smärta bättre än placebo. Avbrott på grund av att läkemedlet inte var verksamt var enligt preliminära uppgifter ovanligare bland patienter som randomiserats för tramadolbehandling än bland patienter i kontrollgruppen. I en undersökning, som exkluderade patienter med tramadolbi-

verkningar, minskade det aktiva läkemedlet smärtan bättre än placebo. Ett kombinationspreparat med paracetamol och kodein har visat sig fungera lika som tramadol hos patienter som lider av olikartade kroniska smärtor, bl.a. fibromyalgi.

Närmast på grund av faran för addiktion borde bensodiazepinerna undvikas vid behandlingen av kronisk smärta, också om i en cross-overstudie patienter som samtidigt använde alprazolam och ibuprofen erfor en betydande lindring av sina smärtor i jämförelse med patienter som fick placebo i en dubbelblind studie.

Sömnrubbningsmedel är centrala bland FM-symtomen, varför man försöker lindra patienternas symtom också med insomningsmedel. Både zopiklon och zolpidem har visat sig påskynda patienternas insomning, förbättra sömnens kvalitet och lindra trötthet följande dag, men de har inte visat sig vara effektiva mot smärta.

Vissa FM-patienters symtom har kunnat lindras med specifika 5-HT₃ receptorblockerare (tropisetron, ondansetron). I en femdagars ondansetronstudie fick kontrollgruppen 1000 mg paracetamol dagligen. Symtomen hos dessa patienter t.o.m. förvärrades under uppföljningen.

I en norsk studie över 8 veckor visade sig ett kombinationspreparat av paracetamol, koffein och karisprodol lindra FM-patienternas symtom. På grund av placeboeffektens märkbara reaktion skiljde sig terapivärdet hos de patienter som fick aktiv behandling inte statistiskt betydelsefullt från kontrollgruppen.

Gammahydroxibutyrat är en naturlig metabolit i det centrala nervsystemet som man tror fungerar som neurotransmitter eller neuromodulator. 4,5 g gammahydroxibutyrat på kvällen under fyra veckor minskade smärta och trötthet hos elva patienter i en öppen studie samtidigt som patienternas EEG under sömnen normaliserades.

Man vet att tillväxthormon avsöndras huvudsakligen under den djupa sömnen och halten kan följas upp genom att man mäter halten tillväxthormon I som är likt serumets insulin. Patienter vilkas halt hade sjunkit randomiserades för en 9 månader lång tillväxthormon- och placebobe-

handling. Aktivbehandlingen förbättrade patienternas symtom och funktionsduglighet, men terapivärdet försvann när behandlingen avbröts.

Slutligen

FM är ett vanligt, uppenbart multietiologiskt smärtsyndrom som är mångspektrigt till svårighetsgraden, patogenetiskt otillräckligt känt och ur folkhälsosynpunkt mycket betydande. Patienter med de svåraste symtomen använder rikligt med hälsovårdstjänster. Ökande forskningsresultat pekar på att mekanismer i centrala nervsystemet gör att dessa patienter tolkar vanliga förmimmelser – av friska människor upplevda som stimuli – som smärtförmimmelser.

Behandlingen av patienter med de svåraste symtomen måste planeras multiprofessionellt. Särskilt viktig har jag funnit insatsen av en egen sjuksköterska och fysioterapeut. Men också en ergoterapeut, näringsplanerare eller psykologs hjälp kan vara viktig. Behandlingen av patienterna med de allra svåraste symtomen skall koncentreras till ett kompetenscentrum.

Vissa patienter kan ha nytta av att regelbundet träffa en läkare. Härvid är det emellertid inte skäl att repetera patientens alla symtom och för säkerhets skull upprepa undersökningarna. Med hjälp av kontrollbesöken försöker man i stället genom positiv feedback stöda patienten att genomföra den uppgjorda behandlings- och rehabiliteringsplanen.

Patienternas mångsidiga symtom står i konflikt med de få objektiva fynden. Sålunda underskattas patienternas symtom mycket ofta och patienterna klassificeras som personer som antingen somatiserar, som eftersträvar sociala förmåner eller som är psykiskt sjuka. Då man inte känner till somatiseringens neurokemiska substrat kan det inte behandlas specifikt. Då selektiv behandling saknas skall alla behandlingsformer som vid undersökningar har visat sig vara verksamma utnyttjas genast när syndromet har diagnostiserats.

Marja-Leena Nurminen

ÖVERLÄKARE

Erkki Palva

FORSKNINGSREKTÖR, PROFESSOR

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Cisaprid och ventrikulära arytmier

Cisaprid (Prepulsid) är ett prokinetiskt läkemedel som aktiverar magens och tarmkanalens motorik genom att det binds vid 5-HT-receptorerna och effektiviserar acetylkolinets frigörelse från de postganglionära nervändarna. Det har använts i Finland sedan år 1989.

Efter mitten av 1990-talet började det komma in rapporter om livsfarliga hjärtrubbningar i samband med användningen av cisapridprodukterna. Cisaprid blockerar kaliumkanalerna vilket kan åstadkomma QT-intervallförlängning och utsätta patienten för ventrikulära hjärtrubbningar. Rytmrubbningar har inte förekommit i kliniska studier men myndigheter och innehavarna av försäljningstillstånd har fått in anmälningar om fall av QT-intervallförlängning, takykardi, torsade de pointes samt kammarflimmer. När anmälningarna om biverkningar ställs i relation till användningen av läkemedlet, verkar risken för rytmrubbningar vara mycket liten: i EU-länderna har man uppskattat att QT-intervallförlängning eller allvarlig ventrikulär arythmi har förekommit hos 1,5 patienter per en miljon patientmånader. Största delen av dessa fall var patienter som samtidigt använde läkemedel som inhiberar cisaprids metaboli, och/eller som tidigare drabbats av hjärtsjukdom eller riskfaktorer för arythmi. I USA har rapporteringstätheten varit något större än siffran för EU-länderna, 7,6 fall per en miljon patientmånader, varav 90 procent var utsatta för minst en samtidig riskfaktor.

Till Läkemedelsverkets biverkningsregister har sänts in sammanlagt tre anmälningar om QT-intervallförlängning vid cisapridbehand-

ling och en rapport om torsade de pointes. Anmälan om torsade de pointes gällde en 72-årig kvinna med flera riskfaktorer som utsätter patienten för arythmi, bl.a. hypokalemi orsakad av tiaziddiuretikum och samtidigt tricykliskt antidepressivum. På patienten sattes dessutom in roxitromycinbehandling, vilken ansågs ha utlöst reaktionen.

Kontraindikationer för cisapridbehandling

En majoritet av de allvarliga hjärtfe-len i anslutning till cisapridbehandling har således rapporterats hos patienter som samtidigt har använt antingen läkemedel som inhiberar cisaprids metaboli eller som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter som i bakgrunden har haft en hjärtsjukdom som gör patienten mottaglig för arythmi. Produktresumén upp-

tar ett flertal situationer där cisaprid är kontraindikerat eller i vilka särskild försiktighet skall följas.

Cisaprid metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4-enzymet. Samtidig användning av läkemedel som inhiberar dessa enzymer kan leda till en ökning av plasmans cisapridhalt och allvarlig arythmi. Därför är en samtidig användning av dessa läkemedel med cisaprid kontraindikerad (Tabell). Också grapejuice som intas tillsammans med cisaprid ökar cisaprids biotillgänglighet, och därför får de inte intas samtidigt. Cisaprid får inte heller användas för patienter som tidigare har utvecklat QT-intervallförlängning, t.ex. i samband med samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet, i samband med känd hypokalemi eller hypomagnesemi eller kliniskt betydande bradykardi. Kontraindikationer för cisapridanvändning är också

Tabell. Kontraindikerade ämnen vid cisapridbehandling

Potenta CYP3A4-inhibitorer, t.ex.:

- svampmedel med azolstruktur (som ketonazol, itrakonazol, mikonazol och flukonazol)
- makrolidantibiotika (som erytromycin, klaritromycin eller troleandomycin)
- HIV-proteasinhiberare (som ritonavir, indinavir, sakinavir och nelfinavir)
- nefazodon
- grapejuice

Läkemedel som förlänger QT-intervallet, t.ex.:

- vissa läkemedel för rytmrubbningar, sådana som hör till gruppen IA (ex. kinidin, disopyramid och prokainamid) och till grupp III (amiodaron och sotalol)
- vissa tricykliska antidepressiva (ex. amitriptylin)
- vissa tetracykliska antidepressiva (ex. matrotilin)
- vissa psykosläkemedel (ex. fentiazin, pimozid, haloperidol och sertindol)
- vissa antihistaminer (ex. astemizol och terfenadin)
- vissa fluorokinolor (ex. grepafloxacin och sparfloxacilin)
- bepridil (icke-selektiva kalciuminhibitorer)

känd kongenital QT-intervallförlängning eller i familjen förekommande QT-intervallförlängning.

Behandlingen av cisapridets hjärtbiverkningar i EU:s läkemedelskontrollsystem

På grund av rytmrubbningarna har Prepulsidets produktresumé ändrats flera gånger. Den senaste ändringen infördes i februari 2000 då innehavaren av försäljningstillståndet (Janssen-Cilag Oy) även skriftligen informerade läkarna om saken.

I mars 2000 meddelade FDA att Janssen har beslutat sluta marknadsföra cisaprid i USA och läkemedlet fås bara begränsat. I detta sammanhang inleddes också en diskussion i pharmacovigilance-gruppen i EMEA:s läkemedelskommitté (CPMP) om förhållandet mellan för- och nackdelar med cisaprid vid olika indikationer. Dessa indikationer har varierat mycket i olika länder. Cisaprid har använts i stor utsträckning mot förstoppning och funktionell dyspepsi; ingendera av dessa är en indikation som officiellt godkänns i Finland.

På initiativ av Tyskland inleddes i juni 2000 en utvärdering av cisaprid enligt EU-direktiv, som gäller godkända indikationer med beaktande av den QT-intervallförlängning med därmed hörande livsfarliga rytmrubbningar som cisaprid orsakar. Denna utvärdering kommer med tiden att leda till ett kommissionsbeslut som binder alla EU:s medlemsländer. Tyskland har tillsvidare också återtagit försäljningstillstånden för de produkter som innehåller cisaprid.

Läkemedelsverket sammankallade på grund av problemen kring cisaprid en expertgrupp i juni. Mötet bedömde att cisaprid trots de sällsynta men farliga rytmrubbningarna är nödvändigt för vissa patientgrupper för vilkas behandling det inte finns någon ersättande medicinbehandling. Mötet beslutade rekommendera följande vid användningen av läkemedlet:

- ◆ *Prepulsid skall ordineras bara för svår motilitetsstörning i övre mag-tarmkanalen som konstaterats genom erforderliga undersökningar (t.ex. vid allvarlig motilitetsstörning i matstrupen förorsakad av skleroderma, eller vid gastropares eller intestinal pseudo-obstruktion som kan ha olika orsaker).*
- ◆ *Användning av Prepulsid rekommenderas bara vid behandling inledd av specialist.*
- ◆ *Patienterna skall utvärderas noggrant innan cisaprid sätts in och den eventuella nyttan av läkemedlet skall vägas i relation till risken för allvarlig ventrikulär arytmi. Under behandlingen skall patienterna regelbundet följas upp av en läkare.*
- ◆ *Prepulsid får inte användas samtidigt med CYP3A4-inhiberare eller läkemedel som förlänger QT-intervallet (se tabell).*
- ◆ *Läkemedlet får inte användas om patienten tidigare har haft QT-intervallförlängning t.ex. i samband med användningen av läkemedel som förlänger QT-intervallet, i samband med konstaterad hypokalemi eller hypomagnesemi eller en kliniskt betydande bradykardi. Läkemedlet är kontraindikerat också om patienten har en kongenital förlängning av QT-intervallet eller om det i släkten förekommer ett kongenitalt syndrom med QT-intervallförlängning.*
- ◆ *Särskild försiktighet skall följas hos patienter som har en hjärtsjukdom eller som man misstänker har riskfaktorer för rytmrubbningar i hjärtat. Innan cisaprid sätts in skall dessa riskpatienter undersökas med EKG för att utesluta en QT-intervallförlängning, och serumelektrolyterna (kalium, magnesium) och njurverksamheten skall diagnostiseras.*
- ◆ *Alla patienter skall undersökas med EKG ca 2 veckor efter det att behandlingen har inletts.*