

2.2001
9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Hannes Wahlroos **32** Från ord till handling för att effektivera läkemedels-
informationen
- Timo Sane **33** Om de nya insulinpreparaten för behandling av typ 1 diabetes
- Kari Raaska | Eija Kalso **36** Interaktion mellan tramadol och antidepressiva

Om biverkningar

- Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg **39** Iakttagelser från biverkningsregistret år 2000
41 Leflunomid och allvarliga leverskador

S u m m a r y

Editorial

- Hannes Wahlroos **42** From words to deed to get the message across – more
reliable drug information is needed
- Kari Raaska | Eija Kalso **43** Interactions of tramadol with antidepressants

ADR News

- Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg **46** Register of adverse drug reactions in 2000

48 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Hannes Wahlroos
ÖVERDIREKTÖR
Läkemedelsverket

Ledare

Från ord till handling för att effektivera läkemedelsinformationen

Läkemedelsverket föreslog i en utredning som lämnades in till social- och hälsovårdsministeriet i mars att det i Finland skulle grundas en ny riksomfattande enhet för läkemedelsinformation i anslutning till Läkemedelsverket. Centralen skulle arbeta självständigt, separat från Läkemedelsverket, men utnyttja dess stödtjänster. Resultatstyrningen skulle vila på social- och hälsovårdsministeriets ansvar. Det är fråga om en enhet som skulle inleda sin verksamhet med åtta sakkunniga och de totala kostnaderna för år 2002 skulle uppgå till ca 8 Mmk. Finansieringen skulle i sin helhet skötas ur statens budget.

Utredningen influerades av behoven att förbättra kvaliteten på läkemedelsbehandlingen, i enlighet med en kunskap baserad på forskning. Dessa behov konstaterades på 1990-talet i flera olika sammanhang. Initiativet utvecklades senast inom projektet ROHTO. Det är fråga om att för hälsovårdspersonalen – främst läkarna – samla in, koncentrera och distribuera information som främjar en rationell och kostnadseffektiv läkemedelsbehandling. Målet är att ändra praxis för läkemedelsbehandlingen så att den överensstämmer med denna information.

En central uppgift för den enhet som enligt planerna skall grundas är att evaluera nya läkemedel som kommer ut på marknaden, med särskild betoning på att påvisa deras terapeutiska ställning och helhetsekonomiska betydelse. Den information som enheten skulle förmedla hjälper läkaren att i praktiken placera in nya läkemedel i sitt eget läkemedelsurval och fungerar således i detta sammanhang som motvikt till den kommersiella informationen. Målet för verksamheten skulle vara att påverka ordinationspraxis.

Enheten för läkemedelsinformation skulle använda sig av omfattande nätverk av sakkunniga och samarbeta med forskningsinstitut och vetenskapliga samfund. Informationen skulle spridas dels på traditionella sätt, dels genom ett omfattande bruk av elektroniska publikationsmetoder. Regionala samarbetsnätverk skulle också skapas och redan fungerande strukturer skulle utnyttjas.

Praktiken i Finland och andra länder har visat att den information om forskningsresultat som läkemedelsindustrin delar ut till läkarna kan vara selektiv och inte ger en tillräcklig helhetsbild av nyttan och biverkningar av ett läkemedel. Nödvärdigt för den nya enhetens verksamhet är att den kan använda och publicera också de uppgifter från läkemedelsprövningar och de andra fakta som läkemedelsindustrin har lämnat in till Läkemedelsverket i samband med ansökan om försäljningstillstånd. Även den information om läkemedelssäkerheten som myndigheterna förfogar över samt de register som ingår i systemet för läkemedelsersättningar skulle vara viktiga informationsreserver för centralen. De ovan nämnda "arbetsredskapen" förutsätter naturligtvis politisk vilja, d.v.s. en omarbetning av lagstiftningen. För detta finns ett sporrande exempel i Danmark, där en liknande enhet redan fungerar.

Nu kan man fråga sig varför man helt enkelt inte utvidgar den läkemedelsinformation som Läkemedelsverket redan förmedlar och varför denna inte kunde finansieras med de intäkter som försäljningstillstånden inbringar, eller ur statens budget. Det är fråga om trovärdighet och att användningen av de avgifter som uppstår av industrin skall vara genomskinlig. Det är svårt att föreställa sig en situation där en och samma myndighet först beviljar ett nytt läkemedel försäljningstillstånd och därefter uppmanar till en mycket kritisk hållning gentemot läkemedlet. Dessutom indriver Läkemedelsverket uttryckligen avgifter av läkemedelsindustrin endast för att täcka de utgifter som uppstår vid behandlingen av ett visst tillståndärende.

Om vi vill förverkliga den i många år diskuterade idén om en av kommersiella intressen oberoende enhet för läkemedelsinformation har vi nu en förträfflig möjlighet till det. Det behövs vilja, vilket föreföll att finnas när utredningen gjordes. Det behövs också pengar; det gäller mindre än 2 % av de årliga utgifterna för läkemedelsersättningar.

Sammandrag

Timo Sane

DOCENT, SPECIALIST I INREMEDICIN OCH ENDOKRINOLOGI
Kliniken för endokrinologi
HUCS

Om de nya insulinpreparaten för behandling av typ 1 diabetes

Insulinbehandlingens principer vid typ 1 diabetes

I egenskap av insulin som tas i samband med en måltid har snabbverkande insulin nått en betydande position i behandlingen av typ 1 diabetiker. Med dess hjälp försöker man behärska den stegring av blodets glukoshalt som orsakas av en måltid. Snabbinsulin injiceras omedelbart före måltiden eller genast efter den och trots det förblir stegringen av blodets glukoshalt efter måltiden mindre än då man injicerar kortverkande humant insulin 20–30 minuter före måltiden. Vid användning av snabbinsulin fastställs den lämpliga insulindosen i relation till kolhydratmängden i den måltid som intas genom att man mäter blodets glukoshalt en timme efter måltiden.

Den tid under vilken snabbinsulinet har effekt är märkbart kortare än för kortverkande humant insulin; därför framhävs betydelsen av basinsulinet då man använder snabbinsulin. För att nå ett idealiskt behandlingsresultat räcker inte längre en injektion med NPH-insulin på kvällen, som då man använder kortverkande humant insulin i samband med en måltid, utan NPH-insulinet måste injiceras minst 2, oftast 3 eller t.o.m. 4 gånger om dagen. Detta komplicerar insulinbehandlingen, eftersom en diabetiker kan bli tvungen att injicera insulin 7–8 gånger om dagen för att nå en optimal balans. Av denna anledning har övriga långverkande insulinpreparat i allt högre grad använts som basinsulin, men

problemet med dem är en betydande daglig variation i insulinets biologiska verkningar. Mängden basinsulin i blodet uppskattas genom att man mäter blodets glukoshalt före följande måltid och vid behov på natten. På grund av sin effektprofil är NPH-insulinet inte ett idealiskt basinsulin, för vid injicering på kvällen infaller den maximala effekten efter midnatt och ökar faran för nattlig hypoglykemi.

Vid sidan av lisproinsulin, som redan har använts i flera år, upptogs i början av detta år aspartinsulin som specialersatt läkemedel för behandling av diabetes. I det övriga Europa har den första långverkande insulinanalogen, glargininsulin, fått försäljningstillstånd. Nästa år kommer preparatet till Finland för finländska diabetiker. Båda de nya insulinpreparaten har framställts med genteknologi.

Aspartinsulin

Struktur och egenskaper

Prolinaminosyran (B28) i den karboxiterminala ändan i aspartinsulinets B-kedja har bytts ut mot asparginsyra (bild). För jämförelsens skull har man i lisproinsulin bytt ut den inbördes ordningen mellan prolin och lysin i position 28 och 29 i B-kedjan. I fettvävnad spjälks aspartinsulin också till dimer- och monomerform än kortverkande humant insulin, som bevaras länge i fettvävnad som en hexamerstruktur som gör absorberingen långsamma-

re. Aspartinsulin binds vid insulinreceptorerna lika kraftigt som humant insulin men det binds inte vid IGF-I-receptorerna kraftigare än humant insulin gör. I toxikologiska och immunogena provningar på försöksdjur skiljer sig preparatet inte från humant insulin.

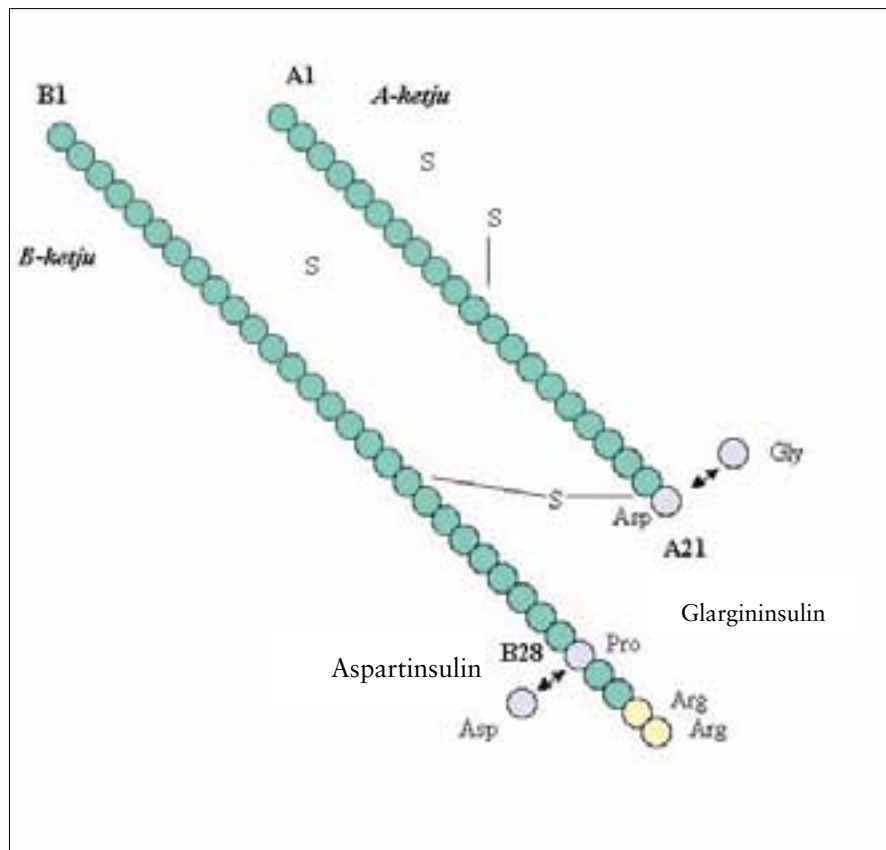
Farmakokinetik- och dynamik

Aspartinsulinets effekt inträder 10–20 minuter efter en subkutan injektion, d.v.s. klart snabbare än humaninsulinets effekt. Toppeffekten slår in ca 40–50 minuter efter injektionen och den maximala insulinhalten är dubbel jämfört med en likadana dos kortverkande humant insulin. Effekten upphör 3–5 timmar efter injektionen. Jämfört med samma dos kortverkande humant insulin är den glukoshaltsänkande verkan av aspartinsulin ca 60 procent högre under de 2 första timmarna efter injektionen, men efter detta förändras situationen snarast till det motsatta. De individuella variationerna i den metaboliska effekten är desamma som vid kortverkande humant insulin. Vad den sena verkan beträffar (från maximal effekt till halvmaksimal effekt) är den individuella variationen för aspartinsulin mindre än för humant insulin, varför det förekommer mindre variation i aspartinsulinets ”svanseffekter” än i humaninsulinets. Aspartinsulinets verkan beror inte nämnvärt på injektionsstället, men om man injicerar i magen är verkan betydligt kortvarigare än om man injicerar i överarmen eller låret.

Tillsvidare har ingen studie publicerats där man sinsemellan skulle ha jämfört de biologiska verkningarna av aspartinsulin och lisproinsulin på friska försökspersoner eller diabetiker. De farmakokinetiska och farmakodynamiska prövningar som har utförts med preparaten är inte i sig jämförbara, eftersom undersökningarna har gjorts på olika försökspersoner och i olika laboratorier. Eftersom båda snabbinsulinens verkningar på individer varierar med ca 30 % förekommer det möjligen individuella skillnader mellan snabbinsulinerna. Det vore önskvärt med jämförande undersökningar för att kartlägga preparatens användningsprofil.

Kliniska prövningar

I jämförelse med humant insulin minskade aspartinsulin stegringen av blodets glukoshalt hos typ 1 diabetiker efter en standardiserad testmåltid. I jämförelse med humant insulin har också en förbättrad glukosbalans efter måltid påvisats i randomiserade 4 veckor långa behandlingsundersökningar. Långtidseffekterna av behandlingen utreddes i två randomiserade multicenterprövningar i Europa och Förenta Staterna samt Canada. Man jämförde aspartinsulin med kortverkande humant insulin som intogs med måltid antingen under 6 eller 12 månader. I jämförelse med humant insulin förbättrade i båda studierna aspartinsulin signifikativt glukosbalansen efter måltid och HbA1c-värdet minskade under studien en aning men signifikativt (0,12 och 0,15 %). I undersökningen utförd i Förenta Staterna och Canada injicerade ca 95 % av patienterna bara en NPH-injektion dagligen men i undersökningen utförd i Europa injicerade 41 % av patienterna två eller flera NPH-injektioner dagligen. Behandlingsresultatet var bättre ju fler NPH-injektioner patienterna använde som basinsulin. För incidensen av allvarliga eller lindriga hypoglykemier angav undersökningarna inga skillnader mellan personer som använt aspartinsulin respektive kortverkande humant insulin, men allvarliga nattliga hypoglykemier förekom signifikant mindre hos dem som hade använt aspartinsulin. Aspartinsulin lämpar sig också för behandling med insulinpump men re-



sultaten av pågående undersökningar har ännu inte publicerats. Om aspartinsulin injiceras 15 minuter efter det att måltiden påbörjats, är avviken i blodglukoset efter måltiden lika stor som då man injicerar humant insulin 15 minuter före måltiden, men betydligt större än då man injicerar aspartinsulin strax före måltiden. Den optimala injektionstidpunkten är således genast före måltiden eller omedelbart efter den. Inom en nära framtid kommer aspartinsulin att likt lisproinsulin förekomma i färdiga blandningar, där aspartinsulin har blandats i ett konstant förhållande med protamin utfällt i aspartinsulin. Aspartinsulin kan likt lisproinsulin dras upp i samma spruta med NPH-insulin, om detta sker omedelbart före injektionen.

Glargininsulin

Struktur och egenskaper

Till den karboxyterminala ändan i glargininsulinets B-kedja har tillsatts två argininer, vilket utvidgar insulinmolekylens isoelektriska fokus (5,4–6,7). På grund härav är insulinpreparatet klart som lätt sur lösning (pH 4,0) och det kristalliseras först i fettvävnadens neutrala pH. Glargininsulin bevarar i vävnaden sin hexa-

mera struktur längre än humant insulin vilket också förlänger dess effekt. Tillsättningen av två positivt laddade aminosyror till B-kedjans ända minskar molekylnstabiliteten. Därför har aminosyran i position 21 i A-kedjan bytts ut från asparbinsyra till glycin (bild). Glycin är som neutral aminosyra inte lika känslig som asparbinsyra för deamination och dimerisation orsakad av surhet. Eftersom glargininsulin är en lindrigt sur lösning kan det inte blandas med neutrala insulinpreparat. Som en klar lösning behöver preparatet inte blandas särskilt mycket och användningen är inte som vid NPH-insulin förknippad med problem orsakade av bristfälligt blandande.

Glargininsulin binds sämre än humant insulin vid insulinreceptorerna, men dess dissociation från receptorerna och *in vivo* effekt skiljer sig inte märkbart från humaninsulinets. Glargininsulinets affinitet för IGF-I-receptorn är sex gånger högre än humaninsulinets. Vid djurförsök och cellodlingar har man inte tidigare iakttagit mitogenes eller effekter som ger upphov till neoplasmer, men i en i fjol utförd undersökning med maligna osteosarkomceller hos människor var glargininsulin mer mitogent än humaninsulinet. Undersökningen har sedermera kritiserats och

resultatens kliniska relevans är tillsvidare öppen. I djurförsök är preparatet mindre immunogent än humant insulin.

Farmakokinetik- och dynamik

Glargininsulinets effekt inträder ca 90 minuter efter injektionen. Det når maximum först inom 12–13 timmar och effekten varar mer än 24 timmar. Under de första 8–10 timmarna efter en subkutan injektion är glargininsulinets effekt betydligt mindre än NPH-insulinets, vilket visar att effektprofilen är jämn. I denna undersökning var glargininsulinets individuella variationer något större än NPH-insulinets.

Kliniska prövningar

Det har utförts tre 4 veckor långa prövningar om användning av glargininsulin i behandlingen av typ 1 diabetiker, där man som kortverkande insulin före måltiden använde humant insulin. Glargininsulin injicerades som en injektion på kvällen och jämförelsegruppen använde 1–2 injektioner av NPH-insulin som basinsulin. I två prövningar var glukosvärdet vid fasta betydligt lägre i glargininsulingruppen jämfört med de patienter som använde NPH-insulin. Förekomsten av nattliga hypoglykemiattacker hos patienter som använde glargininsulin minskade likaså betydligt i två undersökningar. I en prövning konstaterades också en märkbar sänkning i HbA1c-värdet (0,14 procentenheter) hos patienter som använde glargininsulin. Den hittills längsta publicerade prövningen om användning av glargininsulin i typ 1 diabetes varade 16 veckor och i den användes lisproinsulin som insulin i samband med måltid. Glargininsulin injicerades på kvällen och jämförelsegruppen använde NPH-insulin som basinsulin. Av patienterna i denna grupp injicerade 23 % NPH-insulin bara en gång dagligen och enbart 2,2 % av patienterna använde optimal dosering av NPH-insulin (mer än 2 dagliga injektioner). Glukoshalten vid fasta var betydligt lägre hos de patienter som använde glargininsulin än hos de som använde NPH-insulin. Ingen skillnad konstaterades i HbA1c-värdet eller i förekomsten av hypoglykemi. Glargininsulin orsaka-

de smärta i injektionspunkten hos 6 % av patienterna, medan motsvarande siffra för NPH-insulinet var 0,3 %. Ingen av de patienter som använde glargininsulin slutade emellertid använda preparatet på grund av denna biverkning. De preliminära undersökningarna av preparatet är således lovande. Resultaten av långvariga behandlingsprövningar visar i sinom tid om hoppet om ett idealiskt och tryggt basinsulin infrias.

Slutligen

Nya möjligheter erbjuds kontinuerligt för insulinbehandling av typ 1 diabetiker. Nya insulinpreparat och nya doseringssätt för insulin utvecklas. I kombination med utvecklingen av den övriga teknologin har förutsättningarna för att behandla patienter fortsättningsvis förbättrats. Den viktigaste resursen för en lyckad behandling är emellertid alltjämt patienten själv. Inget insulinpreparat ersätter i sig patientens ansvar för behandlingen av sin sjukdom, men med hjälp av nya preparat kan man finna lösningar som underlättar vardagen för varje patient och sålunda gör det lättare för honom eller henne att orka.

Sammandrag

Kari Raaska

PSYKIATER

Enheten för klinisk farmakologi
Helsingfors universitet/HUCS

Eija Kalso

DOCENT, AVDELNINGSOVERLÄKARE

Smärtkliniken
HUCS

Interaktion mellan tramadol och antidepressiva

Två tredjedelar av de patienter som lider av långvariga smärtor har symptom på depression och ca en fjärdedel uppfyller också de diagnostiska kriterierna för depression. Hos dessa patienter är en kombination av tramadol och antidepressiva vanlig.

Tramadol

Vid lindring av kronisk smärta baserar sig tramadolets effekt dels på en lindrig opioidverkan, dels på mekanismer som ökar serotonin- (5-HT) och noradrenalinverkan (NA). Tramadol hämmar upptagningen av serotonin och noradrenalin i de presynaptiska nervändarna och stimulerar dessutom frigöringen av 5-HT i de presynaptiska nervändarna. Vanliga biverkningar vid tramadolbehandling är illamående, svindel, trötthet och huvudvärk. I synnerhet hos äldre patienter kan biverkningarna hindra en långvarig effektiv behandling.

Antidepressiva

Alla antidepressiva på marknaden påverkar upptagningen av eller metabolismen för antingen serotonin, noradrenalin eller båda dessa. Gamla tricykliska antidepressiva har dessutom många receptoreffekter som i behandlingen av depression orsakar biverkningar (muskarin- och histamineffekt). Vid behandling av smärta kan också dessa system vara av betydelse.

De selektiva serotoninåterupptagshämmarna (SSRI) verkar genom att hämma de serotonintransportörer som i de presynaptiska nervändarna transporterar serotonin tillbaka till cellen. Fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin och citalopram är läkemedel inom SSRI-gruppen som finns på marknaden. Vid små doser (≤ 75 mg/dgn) fungerar också venlafaxin närmast som en serotoninåterupptagshämmare, men vid större doser har läkemedlet också en hämmande effekt på upptagningen av noradrenalin. Nefazodon är både en 5-HT-upptagshämmare och en 5-HT₂-receptorantagonist.

Reboxetin är en selektiv noradrenalinupptagshämmare vars direkta effekter på 5-HT-systemet är mycket små. Mianserin och mirtazapin ökar också 5-HT- och NA-transmissionen.

Farmakodynamiska interaktioner

Det är i teorin möjligt att en samtidig användning av tramadol och antidepressiva leder till att serotonin- och noradrenalineffekterna förstärks så att de uppnår en skadlig nivå. Serotoninbiverkningar har beskrivits när tramadol har använts tillsammans med fluoxetin, paroxetin eller sertralin (tabell 1). I dessa fall är hämningen av den CYP2D6-förmedlade tramadolmetabolismen en förklaring till en eventuell interaktion (se Farmakokinetiska interaktioner).

Även om inga fallbeskrivningar har publicerats om kombinationste-

rapi med moklobemid och tramadol – med undantag för ett där patienten avled på grund av serotoninindrom efter att ha tagit en överdos av moklobemid, klomipramin och tramadol – skall man vara särskilt försiktig vid denna kombination. I dessa fall ökar frigöringen av serotonin och cellupptagningen och metabolin hämmas. En del patienter kan få allvarliga serotoninbiverkningar redan vid vanliga behandlingsdoser.

Användning av amitriptylin och övriga tricykliska antidepressiva kan i kombination stärka varandras serotonerga och noradrenerga biverkningar. De doser amitriptylin som används vid behandling av smärta är mycket små (10–50 mg/dgn), och problemen med interaktion med tramadol troligtvis relativt sällsynta.

Både tramadol och SSRI-läkemedel kan sänka krampröskeln och detta kan förstärkas vid kombinationsterapi. I ett nyligen publicerat fall började en patient, som på sjukhus hade behandlats med tramadol, venlafaxin, prometazin och paracetamol, krampa morgonen efter hemkomsten, vilket ledde till att patienten avled. Alla tricykliska antidepressiva sänker krampröskeln liksom också mianserin och maprotilin.

Litium, som används särskilt vid bipolär affektivt syndrom, har också serotonerga effekter, varför även detta läkemedel kan öka serotoninbiverkningarna om det används samtidigt med tramadol.

Tabell 1. Lista över fallbeskrivningar i litteraturen där man misstänker att samtidig användning av tramadol och antidepressiva har lett till serotonin syndrom

Rapport/patient	Övriga läkemedel	SSRI-dos o. duration	Tramadoldos o. duration	Symptom/ duration	Terapi o. resultat
Mason & Blackburn, 1997 , 42-årig kvinna astma, ryggvärk, allvarlig depression	metaproterenol 10mg x 4 po., pravastatin 20mg, triamcinolon 4 inh. x 4 kloroxazon 250mg x 4 omeprazol 20mg, paracetamol 325mg 1-2 x 4-6, terfenadin 60mg x 2	sertralin, dos? > ett år	300mg/dgn tre veckor	Atypisk bröstsmärt, sinustakykardi 140/min, konfusion, neuros, agitation, svettning, diarré, duration 3 veckor, fluktuerande	Situation förbättrade i 24–36 timmar, när tramadol hade slutats o. sertralindos minskats ad 50 mg/dgn
Kesavan & Sobaia 1999 , 31-årig kvinna fibromyalgi, endometriosis	?	fluoxetin 40mg/dgn tre år	400mg/dgn ca. 2 veckor	diarré, huvudvärk, agitation ängslan, blefaro-spasm, feber, svettning, språk-störning, hög S-prolaktin, duration 10 dgn, fluktuerande	procyklidin, klonazepam o. diazepam startades, fluoxetin o. tramadol slutades Symptom lindrade sig i sju dygn, total konvalescens i två månader
Lantz & al., 1998 78-årig kvinna allvarlig depression, osteoporos, frakturer på ryggradskotor, degeneration av makulan	multivitamin	paroxetin 20 mg/dgn, duration?	150 mg/dgn, 3 dgn	illamående, svettning, irritation, muskelsvag, virrighet, feber, takykardi duration 3 dgn	tramadol & paroxetin slutades, konvalescens i 4-5 dgn
Lantz & al., 1998 88-årig kvinna bipolär sjukdom, hypertoni, koronarsjukdom, glaukom	valproat 250mg x 2, kinapril 5mg x 1, timololdroppar, ASA 50mg x 4	paroxetin 10mg/dgn, 2 år	200 mg/dgn, 2 dgn	svettning, uppkastningar, sömnlöshet, svindel duration 2 dgn	cyproheptadin 2mg x3, paroxetin o. tramadol slutades, konvalescens i 4-5 dgn
Edbertz & al., 1997 47-årig man, depression, ledsmärtor	inga andra läkemedel	paroxetin 20 mg/dgn, 4 mån.	100 mg/dgn (1 tablett)	tremor, svettning, muskelryckningar, medvetlöshet, duration 12 timmar	tramadol slutades, paroxetindos halverades, patient kom till medvetandet i 24 timmar, konvalescens i en vecka

Inverkan av CYP2D6-polyformism

Tramadol metaboliseras till ämnesomsättningsprodukten M1 genom förmedling av CYP2D6. 5–10 % av befolkningen har långsam ämnesomsättning då det gäller detta enzym, 1–10 % ultra snabb och resten snabb. Vid långsam metabolism är tramadolhalterna i medeltal högre än vid snabb metabolism. Skillnaden är emellertid inte särskilt stor, sannolikt beroende på alternativa metabolismvägar. När det däremot handlar om halter av metaboliten (+)-M1, som till sin opioidverkan är

200 gånger så stark som stamsubstansen, kan patienter med snabb metabolism omsätta tiotals gånger så snabbt som de långsamt metaboliserande. Vid långsam metabolism förblir däremot tramadolets analgetiska effekt mindre.

Farmakokinetiska interaktioner

Flera antidepressiva – fluoxetin, paroxetin och venlafaxin – är substrat av CYP2D6. Hos patienter med långsam metabolism kan halterna av dessa läkemedel vara märkbart hö-

gre än vid snabb metabolism, vilket ökar de serotonerga, både för venlafaxinets och för tricykliska medels del också de noradrenerga effekterna. Även eliminationen av fluvoxamin kan vara märkbart avmattad vid långsam CYP2D6-metabolism. Även om en CYP2D6-hämmare inte höjer halterna av tramadol hos patienter med långsam metabolism, i motsats till vid fallet snabb metabolism, stärks de monoamineffekter som orsakas av både tramadolets och ovan nämnda antidepressiva på grund av högre halter av båda läkemedlen.

I fallbeskrivningarna i tabell 1 kan det särskilt vid interaktion mellan paroxetin och fluoxetin samt tramadol snarare vara fråga om farmakokinetisk interaktion. Fluoxetin och i synnerhet paroxetin hämmar CYP2D6-enzymet som metabolerar tramadol, varvid tramadolhalten och de serotonerga verkningarna förstärks.

Av de tricykliska antidepressiva har särskilt amitriptylin använts en hel del på smärtpatienter för behandling av neuropatisk smärta med små doser. Depressiva smärtpatienter kan samtidigt behandlas med en liten dos amitriptylin mot smärtor och med SSRI-läkemedel mot depression, i synnerhet om de får biverkningar av de större amitriptylin-doser som krävs för behandling av depression. De tricykliska antidepressiva är känsliga för CYP2D6-förmedlad interaktion och tillsammans med en CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin) kan halterna stiga märkbart. Härvid förstärks också läkemedlets serotonerga och noradrenerga effekter. Av SSRI-läkemedlen torde sertralin och citalopram vara det till de farmakokinetiska egenskaperna tryggaste antidepressiva som används med tricykliska läkemedel.

Patienterna har ofta andra sjukdomar och använder läkemedel som kan öka den skadliga interaktionen

mellan tramadol och antidepressiva (tabell 2).

Skadliga serotonineffekter

Hos majoriteten av de patienter som i början av behandlingen har biverkningar, upphör dessa eller minskar avsevärt inom 1–2 veckor när behandlingen fortsätts. En del patienter får betydande biverkningar redan vid låga doser. Vanliga biverkningar av serotoninselektiva läkemedel är kväljningar, aptitlöshet, muskelryckningar, sömnrubbingar, ångest och störningar i de sexuella funktionerna.

Om biverkningarna är allvarliga kallas situationen under vissa förutsättningar serotoninsyndrom. Sternbach förutsätter att åtminstone tre av följande symtom skall förekomma samtidigt: en förändring i psyket/medvetandegraden, agitation, myoclonus, hyperreflexi, svettning, darrningar, diarré, koordinationstörningar och feber. Den kliniska bilden kan vara mycket lik malignt neuroleptisyndrom och kan vara fatal. I praktiken är risken för serotoninsyndrom i stort sett obefintlig om SSRI-läkemedlen används enligt behandlingsdoserna. Situationen kan uppstå som följd av en betydande överdosering eller om man dessutom samtidigt använder ett annat läke-

medel med serotonerg effekt.

Symtomen på serotoninsyndrom kan snabbt försvinna utan egentlig behandling när det serotonerga läkemedlet sätts ut. I allvarliga fall kan man t.o.m. behöva intensivvård.

Slutligen

När tramadol och antidepressiva ordinerar åt samma patient skall möjligheten av interaktion beaktas. Rätt få rapporter har publicerats om allvarliga interaktioner vid samtidigt bruk av antidepressiva och tramadol. Det är emellertid skäl att förhålla sig allvarligt till dem, eftersom de är förståeliga med tanke på dessa läkemedels farmakokinetiska egenskaper och farmakodynamiska effekt. Om vi förstår att beakta de eventuella problemen vid kombination av tramadol och antidepressiva, utsätts inte patienterna för onödiga risker. Det är skäl att undvika att ordinera tramadol åt en patient som använder moklobemid. Av SSRI-läkemedlen torde sertralin och citalopram vara de tryggaste för kombinationsterapi med tramadol, eftersom de hämmar SYP2D6 i mindre grad. Den farmakodynamiska interaktionspotentialen är emellertid densamma för alla SSRI-preparat, och inget av dem kan i detta hänseende anses riskfritt.

Tabell 2. Till Finlands Läkemedelsverk inrapporterade dödsfall, där patienterna hade använt tramadol samtidigt med antidepressiva

Patient	Medikation	Symtom	Tramadolhalt Behandlingsnivå 0,1–0,3 mg/l	Halter av övriga läkemedel
83-årig kvinna, ramlat, opererad p.g.a. höftfraktur, tillfrisknande	tramadol 200 mg/dgn, doxepin 100 mg/dgn, enalapril, furosemid, amoxicillin, doxycyklin, metotrexat 5 mg/dgn, ketoprofen, insulin	funnen livlös, dödsorsak: tramadol- intoxikation	4,4 mg/l	doxepin: 0,7 mg/l (behandlingsnivå 0,03–0,15 mg/l)
79-årig man	tramadol, perfenazin, levomepromazin, paracetamol+kodein, amitriptylin (doser inte uppgivna)	funnen livlös hemma	1,4 mg/l	amitriptylin 0,1 mg/l (behandlingsnivå < 0,2 mg/l)
72-årig man	tramadol, moklobemid, dextropropoxifen (doser inte uppgivna)	avlidit vid höftfraktursoperation, dödsorsak: fettemboli	0,8 mg/l	dextropropoxifen 0,4 mg/l moklobemid 2 mg/l
22-årig man	tramadol (dos?) sertralin 50 mg/dgn	efter en veckas behandling en min. lång medvets- löshet och krampanfall		

Iakttagelser från biverkningsregistret år 2000

År 2000 inlämnades till Läkemedelsverkets biverkningsregister 713 anmälningar om misstänka läkemedelsbiverkningar, varav 377 (53 %) var allvarliga. Det totala antalet biverkningsanmälningar var något mindre än föregående år, men andelen allvarliga biverkningar har ökat i någon mån. Anmälningarna fördelar sig rätt jämt på olika läkemedel; tio eller flera anmälningar inkom om bara tolv läkemedel. Tabellen är inte en förteckning över de skadligaste läkemedlen och kan inte användas för bedömning av den inbördes säkerheten för olika substanser. I synnerhet för nya läkemedel önskar Läkemedelsverket att alla biverkningar skall anmälas, varför det inkommer flera anmälningar om dem än om mångt väl känt läkemedel. Däremot förekommer det på listan också sådana gamla läkemedel som ofta ger upphov till allvarliga biverkningar eller läkemedel vars säkerhetsaspekter ofta diskuteras.

I toppen på listan ligger klozapin, ett psykosläkemedel av andra generationen. En majoritet av anmälningarna (65 %) gäller granulocytopeni eller agranulocytos. Denna reaktion är känd sedan tidigare; en förändring i blodbilden uppträder hos ca 1 % av de patienter som behandlas med klozapin. På grund av att biverkningen är så vanlig och allvarlig skall antalet leukocyter och en B-diff bestämmas innan klozapinbehandlingen påbörjas. Under medicineringen ska leukocyterna kontrolleras veckovis under 18 veckors tid och därefter åtminstone en gång i månaden. En läkare får maximalt ordinera den mängd klozapin som behövs mellan två leukocytkontroller. Det skall påpekas för patienten att han eller hon

omedelbart skall ta kontakt med läkaren om det förekommer några infektionssymtom, feber eller halsont.

Av bakterieläkemedlen gav levofloxacin, som hör till gruppen fluorokinoloner, upphov till de flesta biverkningsanmälningarna. 14 av anmälningarna gällde inflammation eller ruptur i akillessenan. Tendinit orsakade av fluorokinoloner behandlades första gången i TABU år 1996. Efter detta har det till Läkemedelsverkets biverkningsregister inlämnats sammanlagt 42 anmälningar om biverkningar på akillessenan på grund av olika fluorokinolonderivat. Mer än en tredjedel gällde senrupturer. Användningen av fluorokinoloner har ökat med ca 75 % sedan år 1996. För den största delen av denna ökning står levofloxacin, som har

21 anmälningar, varav två tredjedelar gällde lungreaktioner, vanligtvis lunginfiltration eller -fibros. Tre av reaktionerna var fatala. Dessa patienter var mellan 71 och 92 år gamla och hade använt nitrofurantoin i profylaktiskt syfte mot kronisk urinvägsinfektion. På grund av riskerna för allvarliga lungreaktioner skall man fästa särskild uppmärksamhet vid alla lungsymtom, som t.ex. hosta och andnöd, hos patienter som använder nitrofurantoin.

Vad gäller svampdödande läkemedel inlämnades de flesta anmälningarna om biverkningar i samband med användningen av oralt terbinafin. Största delen av anmälningarna gällde olikartade kliande hudreaktioner. Också störningar i smaksinnet rapporterades under terbinafinbehandling.

Bland antiinflammatoriska analgetika rapporterades de flesta biverkningarna i samband med användningen av nimesulid. I över hälften av fallen gällde anmälan leverreaktioner, antingen en stegring av leverenzymerna (6 st.) eller hepatitis (8 st.). Användningen av nimesulid har ökat betydligt eftersom läkemedlet anses vara en relativt selektiv COX-2-blockerare och orsaka mindre gastrointestinala lesioner än äldre antiinflammatoriska analgetika. På grund av leverreaktionerna uppdaterades nimesulidets produktinformation förra året. I produktresumén varnas det bl.a. för att patienter som uppvisar onormala värden vid funktionsprov för levern och/eller som uppvisar symtom som pekar på leverskada under en nimesulidbehandling måste följas upp noggrant samtidigt som medicineringen avbryts. Dessa patienter skall inte på nytt ut-

De läkemedel som gett upphov till flest anmälningar till Läkemedelsverkets biverkningsregister år 2000

läkemedel	antal anmälningar
klozapin	31
levofloxacin	25
nimesulid	25
nitrofurantoin	21
terbinafin	15
jopromid	15
valproat	14
atorvastatin	13
sulfasalazin	10
fluvastatin	10
rofekoxib	10
vigabatrin	10

funnits på marknaden i Finland sedan mitten av år 1998.

Rikligt med anmälningar har varje år inlämnats om nitrofurantoin som används vid behandlingen av urinvägsinfektioner. År 2000 inkom

sättas för nimesulid. En kort översikt över användningen av antiinflammatoriska analgetika har nyligen ingått i TABU.

Totalt 16 misstänkta biverkningar inrapporterades år 2000 i samband med användningen av de nya COX 2-selektiva antiinflammatoriska analgetika, koxiberna. Av dessa gällde 10 användningen av rofekoxib och 6 selekoxib. De anmälningar som inkom om användning av selekoxib gällde vanligtvis olika allergiska reaktioner och eksem. För rofekoxibets del anmäldes enstaka fall av svullnad, hematuri, klåda samt illamående och uppkastningar. En patient insjuknade i magsår under rofekoxibbehandling; patienten använde samtidigt ASA i låga doser. För rofekoxib anmäldes också två misstankar om interaktion med varfarin: i den ena hade varfarinets hämmande verkan på blodkoaguleringen förstärkts, i den andra försvagats. Redan tidigare har man känt till att rofekoxib kan sänka tromboplastintiden (INR) hos patienter som får varfarin. Av denna anledning skall terapivaret på orala antikoagulanter uppföljas noggrant i synnerhet i början av en rofekoxibbehandling eller då dosen ändras. På grund av en eventuell interaktion skall blodets koaguleringsaktivitet följas upp noggrant också hos patienter som samtidigt använder selekoxib och varfarin. Rofekoxib kom ut på marknaden i Finland i slutet av år 1999 och selekoxib ett halvt år senare.

Vad gäller statiner som hämmar kolesterolsyntesen har mest anmälningar till biverkningsregistret inlämnats om atorvastatin och fluvastatin.

Typiska symtom för båda substansernas del var muskelsmärter, en ökning av kreatininfosfokinase och en stegring av leverenzymerna. Konsumtionen av statiner har ökat kraftigt i Finland under senare hälften av 90-talet. Både atorvastatin och fluvastatin är nu bland de tre mest använda statinerna.

Jopromid är ett lågsmolärt jodhaltigt kontrastmedel som används vid angiografier, urografier samt dantortomografier. Sammanlagt 15 biverkningsanmälningar inlämnades till Läkemedelsverket år 2000. En majoritet var allergiska reaktioner (urticaria, anafylaxi). I produktresumén rekommenderas särskild försiktighet med patienter som är överkänsliga för jodhaltigt kontrastmedel. Även patienter med en tendens för allergi får lättare än andra överkänslighetsreaktioner. Man kan försöka förebygga dessa genom att ge patienten t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider före undersökningen.

Av epilepsiläkemedlen anmäldes valproat mest. I två fall rapporterades en ökning av de epileptiska anfällen vid samtidig användning med meropenem. Meropenem är ett antibiotikum som används för behandling av allvarliga infektioner och det kan sänka halten fritt valproat i serumet. Fyra biverkningsfall gällde valproatsyndrom hos barn då modern hade använt valproat under graviditeten. Det anses att valproat i någon mån ökar risken för fostermissbildningar och bl.a. orsakar defekter i neuralröret. Även epilepsi i sig ökar missbildningarna och en obehandlad epilepsi kan leda till at-

tacker vilket är en risk både för modern och fostret. Eftersom vissa epilepsiläkemedel kan minska halten folsyra i serumet och öka risken för defekter i neuralröret, kan man försöka minska risken för defekter i neuralröret genom att ge folsyratablett redan då graviditeten planeras och under den första trimestern.

Tio anmälningar om biverkningar vid behandling med vigabatrin inlämnades förra året. Alla gällde synstörningar. Man känner till att vigabatrin orsakar bestående begränsningar av synfältet hos åtminstone en tredjedel av patienterna. På grund av synfältsreaktionerna är användningen av läkemedlet begränsad och vigabatrin får numera användas vid behandling av epilepsi bara i de fall då effekterna av alla andra ändamålsenliga läkemedelskombinationer har visat sig vara otillräckliga eller dåligt tolererade. Dessutom används vigabatrin hos barn som monoterapi för behandling av infantilitetsspasticitet. Före behandlingen skall synfältet undersökas och under behandlingen skall en synfältsuppföljning upprepas med sex månaders mellanrum. Det är sällan möjligt att undersöka synen hos barn under 9 år. Hos alla barn skall man emellertid bedöma användningen av synfältet och vid behov skall barnen sändas till en ögonläkare.

Tio fall av biverkningar anmäldes om sulfasalazin. Biverkningarna är typiska för sulfasalazin: i sex fall var det fråga om en förändring av blodbildningen, i tre fall en leverreaktion och ett fall eksem.

Biverkningsregister.

Läkemedelsverkets biverkningsregister inledde sin verksamhet inom medicinalstyrelsen år 1966. Till registret inkommer årligen 600-700 anmälningar från läkare och tandläkare över misstänka eller konstaterade biverkningar hos läkemedel.

Läkare och tandläkare uppmanas att anmäla misstänkta eller konstaterade biverkningar vid användningen av läkemedel till Läkemedelsverket. Anmälning bör alltid göras i följande fall:

- om man misstänker eller har konstaterat att användningen av ett läkemedel lett till en dödlig eller livsfarlig reaktion eller skadlig interaktion
- om biverkningen leder till sjukhusvistelse eller till att sjukhusvistelse förlängs
- om biverkningen till kvalitet eller styrka är oväntad och/eller tidigare okänd
- om biverkningens frekvens, oberoende av svårighetsgrad, verkar öka enligt läkarens eller tandläkarens åsikt
- om biverkningen förosakas eller misstänks ha förosakats av ett nytt läkemedel som funnits i handeln kortare tid än två år.

Det enklaste sättet att anmäla biverkningar är att använda de blanketter som har tryckts för ändamålet och som kostnadsfritt kan rekvireras från Edita Ab, PB 800, 00043 Edita, tel. (09) 566 01. För mera detaljerade uppgifter kan en kopia av sjukberättelsen bifogas anmälan.

Anmälningarna om biverkningar sänds till Läkemedelsverket, Biverkningsregistret, PB 55, 00301 Helsingfors, tfn. (09) 4733 4290.

Sammandrag

Leflunomid och allvarliga leverskador

Till Europas läkemedelsmyndighet har anmälts allvarliga, ibland fatala leverskador (hepatitis, leverinsufficiens och, mycket sällsynt, akut levernekros) hos reumapatienter som har behandlats med leflunomid (Arava). Arava säljs i alla EU-länder och i Norge.

Arava används som ett reumaläkemedel som på lång sikt påverkar sjukdomens förlopp hos vuxna med aktiv reumatoid artrit. Leflunomid hämmar dihydro-orotat-dehydrogenas-enzymet och har en antiproliferativ verkan.

För patienter som har använt leflunomid har anmälts sammanlagt 296 leverbiverkningar (129 allvarliga, av dem 9 fatala). Läkemedlet har hittills använts på ca 200 000 patienter. Leverreaktionerna uppträdde oftast inom sex månader efter behandlingsstarten. I en majoritet av fallen fanns det förväxlande faktorer. 78 % av de patienter som uppvisade allvarliga leverreaktioner hade en annan samtidig eventuellt hepatotoxisk medicinering. Dessutom fanns det i ungefär en tredjedel av de allvarliga fallen också andra riskfaktorer, som alkoholism, funktionsstörningar i levern, akut hjärtinsufficiens eller pankreascancer.

Läkarna erinras om att behandling med leflunomid skall inledas under övervakning av en specialist i reumatologi.

På grund av allvarlighetsgraden av leverreaktionerna önskar Läkemedelsverket fästa uppmärksamhet vid följande faktorer:

- Leflunomid är kontraindicerat hos patienter med leverinsufficiens
- Samtidig behandling med metotrexat och/eller andra hepatotoxiska läkemedel rekommenderas inte eftersom det ökar risken för allvarlig leverskada
- Rekommendationerna för uppföljning av behandling med leflunomid skall följas noggrant
- S-ALAT måste kontrolleras innan leflunomidbehandlingen sätts in och kontroller måste utföras minst en gång i månaden under de sex första månaderna, därefter var åttonde vecka
- Vid S-ALAT-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet kan behandlingen fortsättas genom att dosen sänks från 20 mg till 10 mg och levervärdena följs upp veckovis. Om S-ALAT fortsätter att mer än tvåfaldigt överskrida normalgränsen eller stiger tre gånger över den normala övre gränsen måste behandlingen med leflunomid avslutas och åtgärder vidtas för en snabb wash-out procedur (anvisningar i produktresumén).
- Om det förekommer allvarliga leverbiverkningar av leflunomid, eller om den aktiva metaboliten av någon annan anledning snabbt måste avlägsnas ur organismen (graviditet, byte av medicinering till något annat eventuellt hepatotoxiskt läkemedel som t.ex. metotrexat), skall man inleda och följa upp en forcerad wash-out procedur genom att noggrant följa anvisningarna.

Produktresumén och bipacksedeln för leflunomid uppdateras för ovan stående uppgifters del.

Ytterligare information ger överläkare Pekka Kurki, tfn (09) 4733 4225, överläkare Riitta Tokola, tfn (09) 4733 4331 och överläkare Marja-Leena Nurminen, tfn (09) 4733 4294.