

2.2004

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



*Läkelaitoksen tarkastustoiminta – osa EU:n lääkevalvontaa
3 Miten lääkkeiden yhteisvaikutusten riski muodostuu? 4 Tu-
berkuloosirokote 7 Siklopiroksiolamiini 9 Haittavaikutusre-
kisteriin saadut ilmoitukset vuonna 2003 10 Uudet psykoosi-
lääkkeet – vanhat haitat 12 Psykoosilääkkeistä aivoverenkier-*

2.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

Eija Pelkonen 31 Läkemedelsverkets inspektionfunktion – en del av EU:s läkemedelskontroll

Hannu Raunio 32 Vilka är riskerna för interaktioner mellan läkemedel?

Om biverkningar

Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 35 Anmälningar till biverkningsregistret år 2003

Tapani Vuola | Leena Sommarberg 37 Nya psykosläkemedel, gamla biverkningar

40 Psykosläkemedel kan öka förekomsten av circulationsstörningar i hjärnan hos äldre, dementa personer

40 Behandling av depression hos barn och ungdomar

Om naturmedel

Anna-Liisa Enkovaara 41 Blåbär till hjälp mot ögonsjukdomar?

Om medicintekniska produkter

Petri Pommelin 42 Information om biomaterial

Om läkemedel för djur

43 Varningar för tepoksalinets biverkningar skärps

S u m m a r y

Editorial

Eija Pelkonen 44 Inspections by National Agency for Medicines – part of the EU's medicine control

Hannu Raunio 45 How does the risk of drug interactions develop?

ADR News

Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 48 Reports received by the adverse drug reaction register in 2003

Tapani Vuola | Leena Sommarberg 50 New antipsychotics, old adverse reactions

53 Lääkelaitoksen päätöksiä

67 Ilmoituslomake epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta

68 Blankett för anmälan om misstänkt läkemedelsbiverkning

Sammandrag

EIJA PELKONEN

ENHETSCHIEF

Tillstånds- och inspektionsenheten

Läkemedelsverket

Ledare

Läkemedelsverkets inspektionsfunktion – en del av EU:s läkemedelskontroll

Läkemedelstillverkning är en kontrollerad verksamhet. Inspektionsfunktionen i den industriella tillverkningen av läkemedel ett led i tillståndansökningarnas handläggningsprocess. Läkemedelsmyndigheterna i unionens medlemsländer ansvarar för övervakningen av läkemedelsindustrins produktion, m.a.o. att industrin följer de gemensamma acceptabla tillverkningsmetoder (*GMP, Good Manufacturing Practices*) och att de läkemedel som förekommer på marknaden faktiskt är tillverkade enligt försäljningstillståndets krav. GMP-kriterierna är en viktig säkerhetsfaktor ur konsumentens synpunkt. Kraven och reglerna övervakas regelbundet genom inspektioner i industrins produktionsenheter.

Även sådana läkemedel som tillverkas utanför EU, men som är avsedda för EU-marknaden, måste tillverkas enligt unionens GMP-krav. Produktionsenheter utanför EU inspekteras genom medlemsländernas samordnade aktioner.

Läkemedelsindustrin har under senare år genomgått en strukturförändring som har inneburit nya utmaningar för läkemedelsmyndigheterna. Idag är tillverkningsprocessen uppdelad delprocesser görs hos underleverantörer. Ansvaret för läkemedlets tillverkningsprocesser fördelas allt oftare på flera underleverantörer, en fabrik tillverkar den aktiva substansen, en annan tablett av massan och tredje tar hand om förpackningen, en fjärde utför kvalitetskontrollen och en femte ansvarar för release av läkemedlet på marknaden. Samtidigt förläggs produktionen allt oftare till länder med billigare arbetskraft. Även om försäljningstillståndets innehavare har sin verksamhet i ett EU-land, kan produkten i praktiken tillverkas utanför EU. Detta förfarande kan innebära problem som inspektionsmyndigheterna skall vara medvetna om.

Yrkesmänniskorna i branschen inom EU kan visserligen avfatta en tillståndsansökan som formellt fyller alla

myndighetskrav, men de läkemedelsfabriker på andra sidan jorden som deltar i produktionsprocessen, vet inte alltid vad man i ansökan har uppgett om tillverkningsprocessen eller vad som krävs av tillverkningen inom EU. Det har t.o.m. hänt att en inspektör har förts till en helt annan fabrik än den som anges i tillståndsansökan. Det är också oroväckande att höra om fall där myndigheterna har meddelat den ansökande parten om en förestående inspektion, varpå ansökaren plötsligt meddelar att tillverkningen skall flyttas till en annan fabrik. Det finns goda skäl till att bekräftelsen på läkemedelssäkerheten inte endast går ut på en bedömning av skriftlig dokumentation.

Läkemedelsverkets inspektörer utför inspektioner som en del av hela EU:s kontrollmyndigheters inspektionsteam. När en utländsk tillverkare placeras på Läkemedelsverkets inspektionsprogram, faller fabriken inom ramen för Läkemedelsverkets inspektionsansvar så länge produktens tillstånd är i kraft. Idag har Läkemedelsverket både inhemska tillverkare på sitt ansvar och därtill läkemedelsfabriker utomlands, bl.a. i USA, Indien och Japan.

Vissa tecken tyder på att inspektionsverksamheten ytterligare kommer att utvidgas. Utöver de preparat som kräver försäljningstillstånd, har även läkemedel som används för kliniska prövningar inom EU belagts med lagstadgade GMP-krav avseende tillverkning. Då man reformerar EU:s läkemedelslagstiftning kommer motsvarande krav att gälla även för tillverkare av läkemedels-substanser. Då reformen träder i kraft kommer Läkemedelsverkets inspektörer att för unionens räkning inspektera både inhemska och utländska tillverkare. Efter aktivt samarbete mellan inspektörer inom EU skall GMP-krav och -tolkning harmoniseras.

Sammandrag

Hannu Raunio

PROFESSOR

Universitet i Kuopio

Vilka är riskerna för interaktioner mellan läkemedel?

Läkemedelskonsumtionen ökar i alla åldersgrupper och speciellt ökar andelen äldre personer som använder mer läkemedel än genomsnittsbefolkningen (1). Då konsumtionen ökar, blir det allt vanligare att man samtidigt tar fler läkemedel, och idag räknar man med att upp till 15% av de äldre människor som får mer än ett läkemedel, lider av skadlig interaktion (2).

Den mest betydande risken, och villkoret för att interaktionen skapas, är att patienten använder två eller fler läkemedel samtidigt. Patienterna (och friska personer) använder såväl läkemedel som olika naturläkemedel, andra "naturprodukter", funktionella livsmedel och andra preparat som innehåller farmakologiskt aktiva substanser. Det är viktigt att läkaren frågar patienten vilket eller vilka preparat hon eller han använder. Det är också skäl att läkaren är medveten om patienten håller någon form av specialdiät.

Om man beaktar hur vanlig polyfarmasin är idag, är det ändå förhållandevis sällsynt att man träffar på allvarliga interaktioner (3). Genom att identifiera de viktigaste riskfaktorerna för interaktion kan situationen ytterligare förbättras. Man kan dela in riskfaktorerna för läkemedlets interaktion i två klasser: faktorer som beror på läkemedlet och faktorer som beror på patienten. Oftast förekommer interaktion då två eller fler riskläkemedel ges åt en riskpatient.

Vad är ett riskläkemedel?

Interagerandet definieras på basis av den mekanism genom vilken interaktionen uppstår och indelas i farmakokinetisk eller farmakodynamisk

interaktion. En farmakokinetisk biverkning uppstår då läkemedlets halt i plasma ändras. En farmakodynamisk interaktion uppstår i mottagarstruktur (receptor) utan förändringar i plasma concentration. För att förstå interaktionen är det viktigt att dela in substanserna i "orsakande" medel och "objekt". Objektsubstansen är ett läkemedel vars förändrade halt i plasman förorsakar en skadlig interaktion. Den aktiva substansen är den faktor som förändrar objektets kinetik eller dynamik på ett sätt som förorsakar en skadlig verkan (3).

Eftersom objektläkemedlet är orsaken till den resulterande biverkningen, är det denna substans egenskaper som är avgörande för graden av biverkningens allvarlighet (4). Här förekommer stor variation mellan olika läkemedel. Med varfarin kan en relativt liten förändring i plasmahalten ge upphov till blödningar (halten ökar) eller hindra te-

rapisvaret (halten minskar). Ett exempel på motsatsen är de läkemedel som har en stor terapeutisk bredd t.ex. mikrobläkemedlen i penicillingruppen, och som inte förorsakar biverkningar ens om plasmahalterna varierar förhållandevis mycket.

Vi bör notera att förorsakande läkemedel kan förekomma i vilken som helst terapeutisk grupp och att deras egenskaper varierar i hög grad. Läkemedel som patienterna i allmänhet tål mycket bra, t.ex. itraconazol och erytromycin, kan vara viktiga faktorer i interaktion. Tabell 1 visar läkemedlets viktigaste egenskaper som objektsubstanser.

I praktiken är det de tre första egenskaperna som har den största betydelsen, eftersom läkemedlets skadliga verkan, brant dosrespons eller toxicitet beroende på dosering i extrema fall t.o.m. kan leda till patientens död. Däremot föreligger sällan någon risk för patienten på grund av att t.ex. kodeinets analgetiska verkan försvagas som en följd av att CYP2D6-enzymet blockeras. Läkemedel som ökar den aktiva substansens metaboli fungerar som hinder för p-pillrens verkan, vilket kan leda till graviditet även för en person som regelbundet tar p-piller (5). Fenytoinet är ett exempel på ett läkemedel vars metaboli och därmed eliminering ur kroppen satureras redan vid terapeutisk dosering. Lyckligtvis gäller detta mycket få läkemedel.

Hur identifierar vi riskpatienten?

Det finns många faktorer som beror på patienten och som påverkar risken för att läkemedel interagerar. De viktigaste faktorerna är sannolikt patientens ålder, sjukdomar och ge-

Tabell 1. Läkemedlets riskegenskaper

<i>Riskegenskap</i>	<i>Exempel på läkemedel</i>
<i>Skadlig effekt</i>	Warfarin
<i>Brant dosrespons</i>	Verapamil
<i>Dosrelaterade toxicitet</i>	Digoxin
<i>Förhindrar terapivar</i>	Kodein
<i>Förhinrad prevention</i>	P-piller
<i>Saturerad metaboli</i>	Fenytoin

netiska struktur i den mån den påverkar terapivaret (tabell 2). Ytterligare en riskfaktor skapas i en situation där flera läkare vårdar patienten samtidigt.

Alder

När man talar om läkemedelsterapi för barn, avses beaktandet av barnets tillväxt och utveckling med tanke på läkemedlets kinetik och dynamik (6). Jämfört med vuxna och äldre barn, har nyfödda en begränsad förmåga att eliminera ett flertal läkemedel. Detta kan leda till biverkningar om man ger ett nyfött barn ett toxiskt läkemedel. Det klassiska exemplet är letalt grey-baby syndrom hos nyfödda som förorsakas av kloramfenikol.

Äldre människor är en tydlig riskgrupp. De använder läkemedel i stor utsträckning, de har oftare mer än en sjukdom och gamla människor går igenom fysiologiska förändringar som bidrar till interaktion mellan läkemedel. Hos äldre människor elimineras läkemedel långsammare och dessutom kan det hos äldre människor förekomma förändringar i svaret på receptornivå (7). Ett bra exempel är den ökade känsligheten för antikolinergiska läkemedel – det finns många psykofarmaka och läkemedel för Parkinsons sjukdom som tillsammans med analgetika kan leda till en oväntad kumulativ effekt, t.ex. förstoppning, urinretention och förvirring (8).

Nedsatt organfunktion och komorbiditet

Det finns många sjukdomar, speciellt sådana där leverns och njurarnas funktion försvagas, som förorsakar förändringar i läkemedlets kinetik

Tabell 2. Patientens riskegenskaper

Riskegenskap	Exempel
Ålder	Nyfödd, åldring
Nedsatt organfunktion	Nedsatt lever- och njurfunktion
Komorbiditet	Ulcus, astma, demens
Avvikande genstruktur	CYP2D6-enzymal dysfunktion

och dynamik. Akuta och kroniska leversjukdomar kan påverka bindningen av läkemedlet i plasman eller leverns blodflöde, substansmetabolism, distributionen i kroppen samt även kroppens känslighet för läkemedlets effekt (9). När njurarnas funktion är nedsatt kan läkemedels-substanserna inte utsöndras normalt med urinen. Därtill kan metabolin förändras och likaså distributionen eller det ställe i kroppen där läkemedlet verkar (10). Nedsatt hjärtfunktion är en annan faktor som påverkar många läkemedels kinetik

Leverns kapacitet har en mycket stor betydelse för många främmande substansers kinetik, och därför är det i praktiken endast en långt framskriden leversjukdom som i betydande grad påverkar läkemedlets effekt i kroppen. Däremot är en nedsatt njurfunktion en fysiologisk företeelse; en 80-åring har kvar ungefär hälften av en 30-åringens njurfunktion. Det finns många substanser, speciellt antiinflammatoriska analgetika, som ytterligare hämmar njurarnas funktion hos äldre människor. En annan tydlig och praktisk skillnad mellan nedsatt funktion i levern och i njurarna är den, att njurfunktionen är lätt att mäta, medan leverns funktion kan hämmas på olika sätt av många olika sjukdomar och det är svårt att kvantifiera funktionen (9, 10).

Läkemedelsterapin bör läggas upp på så sätt att man inte endast beaktar den sjukdom som vårdas, utan även andra sjukdomar och tillstånd som kan ha en betydande inverkan på terapivaret (11). Tabell 3 presenterar några exempel på vanlig

komorbiditet som ge upphov till eller förvärra biverkningar av läkemedelsinteraktion.

Avvikande genstruktur

Det finns ett flertal proteiner (enzymer, transportproteiner, receptorer) som påverkar det slutgiltiga terapivaret och vars kodande gener varierar inom befolkningen (genetisk polymorfism). Man känner redan till ett flertal avvikande former av dessa alleler som har förknippats med oväntade terapivar (12). Bland de bäst kända exemplen är CYP2D6-enzymet, som inte funktionerar hos ca 7% av finländarna. Hos dessa människor metaboliseras CYP2D6-enzymet långsammare än normalt, något som kan ha allvarliga biverkningskonsekvenser.

Det är uppenbart att avvikande genstruktur kan ge upphov till allvarliga biverkningar i läkemedelsvården. Följande händelseförlopp har misstänkts som orsak till interaktion med dödlig utgång. Patienten använder läkemedlet X, som har en förlängande effekt på hjärtats QT-intervall. Detta läkemedel elimineras genom CYP2D6- och CYP3A4-enzymernas funktion. Patienten saknar av genetiska orsaker CYP2D6-enzymet, och följaktligen fungerar denna metaboliseringsrutt inte. Detta innebär i sig inget problem, eftersom CYP3A4-enzymet tar hand om substansens metabolism och därmed eliminering. Därefter får patienten ny mediciner, t.ex. itrakonazol, som hämmar metabolismen genom CYP3A4-enzymet. I denna situation stiger halten av läkemedel X till en farlig nivå, som i sin tur leder

Tabell 3. Komorbiditets inverkan på läkemedelsbehandlingen

Sjukdom	Läkemedel, som förvärrar sjukdomen
Matsmältningskanalen - slemhinneskador - förstoppning	Antiinflammatoriska analgetika, glukokortikoider Opioider, antikolinerg
Neurologiska och psykiska sjukdom - epilepsi (kramper) - demens	Psykosläkemedel, trisykliska antidepressiva, amantadin, koffein, fluorokinoloner Antikolinergiska medel, (trisykliska antidepressiva, flera psykosläkemedel)
Övriga sjukdom - astma - diabetes	Betablockerare Diuretika, betablockerare, glukokortikoider

Tabell 4. Exempel på läkemedel som i praktiken kan ge upphov till betydande farmakokinetisk interaktion

Objekt	Ökar koncentration (orsakande medel)	Minskar koncentration (orsakande medel)
Warfarin, tolbutamid	Mikonazol, gemfibrozil	Johannisört
Lovastatin, felodipin, midazolam, sisaprid, ciklosporin, buspiron	Itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, grapesaft	Karbamazepin, fenytoin, Johannisört
Digoxin	Kinidin, verapamil	Rifampicin
Imipramin, amitriptylin, metoprolol	Fluoxetin, kinidin	

till takykardi (torsade de pointes). Om patienten därtill råkar ha en genetiskt avvikande kaliumkanal i hjärtat som leder till en tendens att få förlängt QT-intervall, finns det en allvarlig risk för biverkningar med dödlig utgång. Man misstänker att detta har hänt åtminstone med terfenadin, men man kan inte vara helt säker på saken eller med säkerhet koppla ihop något läkemedel med dylika fall.

Vilka läkemedel borde man följa?

Det finns talrika källor som belyser interaktion, vissa med imponerande kompletta förteckningar över läkemedel som interagerar sinsemellan. Tabell 4 presenterar en kortfattad förteckning över vissa läkemedel som under senare år har nämnts som orsakande medel och objekt i farmakokinetisk interaktion. Tabellen visar ett antal exempel.

Utöver dessa, känner man till ett flertal betydande interaktioner som uppstår på farmakodynamisk grund. På senare tid har speciellt sådana läkemedelskombinationer som med olika mekanismer höjer serotoninmängden i synapsen, varit aktuella. Det mycket vanliga analgetika tramadol är ett exempel på ett serotoninökande läkemedel, och om det används i kombination med antidepressionsmedel kan det ge upphov till ökad serotonin effect (13).

Sammanfattning

Det är möjligt att minska interaktionens risker genom att vara medveten om de riskfaktorer som beror på läkemedlet och de riskfaktorer som beror på patienten. Vi får efterhand klarhet i de genetiska faktorernas roll för biverkningar och interaktion

och i framtiden torde det vara möjligt att undvika farliga läkemedelskombinationer för känsliga patientgrupper. Läkemedelsterapins tumregel är: Undvik att ge riskpatienter två eller fler riskläkemedel samtidigt!

Litteratur

- 1) Linjakumpu T, Hartikainen S, Klauka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Ikääntyvien ja iäkkäiden monilääkitys yleisty. Suomen lääkärilehti 2002;57:4102-4104.
- 2) Barat I, Andreassen F, Damsgaard EMS. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:501-509.
- 3) Raunio H. Lääkkeiden yhteisvaikutukset - hallittavissa oleva ongelma. Suomen lääkärilehti 2003;58:3537-3541.
- 4) Neuvonen PJ. Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Pharmaca Fennica 2004, s. 2785-2790. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.
- 5) Raunio H, Ojala R. Vähentävätkö mikrobilääkkeet ehkäisytablettien tehoa. Suomen lääkärilehti 2003;58:1313.
- 6) Hoppu K, Jaakkola R. Lapset, terapeutiset orvot - vanha mutta edelleen ajankohtainen pulma. Tabu 1996;5:6-10.
- 7) Crome P. What's different about older people. Toxicology 2003;192:49-54.
- 8) Tilvis R, Neuvonen PJ. Lääkehoidon erityispiirteet vanhuksilla. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, toim. Neuvonen PJ ym., s. 101-113. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2002.

- 9) Vuoristo M, Pentikäinen PJ. Lääkkeiden käyttö maksatautien yhteydessä. Pharmaca Fennica 2004, s. 2798-2800. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.

- 10) Pasternack A, Pörsti I. Lääkkeiden käyttö munuaisten vajaatoiminnassa. Pharmaca Fennica 2004, s. 2801-2812. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.

- 11) Scheinin M. Lisäsairauksien vaikutus lääkehoitoon. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, toim. Neuvonen PJ ym., s. 130-135. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2002.

- 12) Pelkonen O, Raunio H. Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta. Duodecim 1998;114:971-977.

- 13) Raunio H, Ojala R, Laitinen K. Tramadoln yhteisvaikutukset. Suomen lääkärilehti, 2003; 58, 4826-4827.

Sammandrag

Marja-Leena Nurminen

ÖVERLÄKARE

Leena Sommarberg

FORSKARE

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Om biverkningar

Anmälningar till biverkningsregistret år 2003

Senaste år fick Läkemedelsverkets biverkningsregister sammanlagt 936 anmälningar där läkemedel misstänktes ha biverkningar. Nästan hälften av anmälningarna avsåg allvarliga biverkningar. 21 läkemedel förekom med en frekvens på tio eller fler anmälningar.

Ett flertal läkemedel i listans topp var sådana som nyligen kommit ut på marknaden, ett bekant fenomen eftersom nya läkemedel oftare förekommer i anmälningarna än gamla beprövade läkemedel. Den bifogade förteckningen kan inte användas för bedömning av läkemedlets inbördes säkerheten, eftersom användarnas antal varierar stort, dvs. ett läkemedel som används i stor utsträckning kan ge upphov till fler biverkningsanmälningar än ett läkemedel som används mer sällan, även om incidensen av biverkningar i själva verket är i samma klass.

Antimikrobiella läkemedel

Rapportförteckningen toppas av levofloxacin (30 st), ett antibakteriellt läkemedel i fluorokinolongruppen. Merparten av anmälningarna (23) uppgav problem med akillesse-nan (seninflammation eller -ruptur). Fram till slutet av år 2003 fick Läkemedelsverket 97 anmälningar om problem med senor, av vilka 66 förekom i samband med levofloxacinbehandling. Merparten av patienterna har varit äldre (67±13 år), och 76 % var män. Samtidigt kortikosteroidbehandling ökar risken för senruptur. Om patienten misstänks lida av tendinit är det skäl att omedel-

bart avbryta fluorokinolonbehandlingen.

Telitromycin är ett nytt antibiotiskt preparat i ketolidgruppen, med en struktur som är snarlik makrolidantibiotika. Läkemedlet kom ut på marknaden i Finland i medlet av 2002. Senaste år gav det upphov till 20 biverkningsanmälningar, av vilka sex gällde hudreaktioner, fem fall av svindel och fem av synstörningar. I läkemedlets produktresumé anges svindel som en vanlig biverkning (1–10% av patienterna), medan hudreaktioner och synstörningar är förhållandevis ovanliga (0,1–1%). År 2003 uppdaterades telitromycinets produktresumé och läkare varnas nu för att skriva ut preparatet åt

myasthenia gravis-patienter som lider av muskelsvaghet, eftersom telitromycin kan förvärra sjukdomens symtom.

Läkemedelsverket fick 13 biverkningsanmälningar om nitrofurantoin, som används för urinvägsinfektioner. Anmälningsorsaken var i tio fall lungreaktion (alveolit, lunginfiltrat eller -fibros) och i ett fall andnöd. Eftersom risk föreligger för allvarliga lungreaktioner, är det skäl att fästa speciell uppmärksamhet vid nitrofurantoinbehandlade patienters lungsymtom, t.ex. hosta och andnöd.

I likhet med tidigare år toppade terbinafintabletterna listan på biverkningsanmälningar (17 st)

De oftast förekommande läkemedlen i anmälningar som år 2003 inkommit till Läkemedelsverkets biverkningsregister

läkemedel	antal anmälningar
levofloxacin (Tavanic)	30
jopromid (Ultravist)	27
selecoxib (Celebra)	26
klozapin (flera olika läkemedel, bl.a. Leponex, Froidir)	26
rofekoxib (Vioxx, Vioxxakut)	25
simvastatin (flera olika läkemedel, bl.a. Corolin, Lipcut, Zocor)	21
telitromycin (Ketek)	20
etorikoxib (Arcoxia)	20
influximab (Remicade)	19
terbinafin (Lamisil)	17
atorvastatin (Lipitor)	15
ketiapin (Seroquel)	14
risperidon (Rispedal)	14
etinylestradiol + etonogestrel (NuvaRing-inlägg)	14
etinylestradiol + drospirenon (Yasmin)	13
fluvastatin (Canef, Lescol)	13
nitrofurantoin (Nitrofur-C)	13
venlafaxin (Efexor)	12
karbamazepin (flera olika läkemedel, bl.a. Tegretol, Neurotol)	11
bupropion (Zyban)	11
mirtazapin (Remeron)	10

bland läkemedel för svampinfektion. De vanligaste biverkningar är störningar i smaksinnet (9 st) och olika hudreaktioner (5 st).

Antiinflammatoriska analgetika och antireumatiska läkemedel

Koxiber, t.ex. etorikoxib, rofekoxib, selekoxib och valdekokoxib förekom i sammanlagt 78 biverkningsanmälningar. I sex fall rapporterades om allvarlig gastrointestinal blödning eller ulcus (3 selekoxib, 2 etorikoxib, 1 rofekoxib). Nästan alla anmälningar handlade om människor som fyllt 70 år.

De flesta anmälningarna om selekoxib avsåg olika allergiska symtom och eksem (11 st). Symtom som tyder på allergisk reaktion anmäldes även i samband med etorikoxibbehandling (7 st). Rofekoxib gav upphov till anmälningar om bl.a. ödem, viktökning och/eller ökade kreatinhalter i serum (7 st). Två patienter som fått rofekoxibbehandling hade enligt biverkningsrapporten fått litiumförgiftning då läkemedlet användes samtidigt med litium. Läkemedlets produktresumé varnar för att antiinflammatoriska analgetika kan öka litiumhalten i plasma och att höjda litiumvärden i plasman också har rapporterats i samband med rofekoxibbehandling.

I antireumatikagruppen inkom i likhet med tidigare år mest anmälningar om infliximab (19 st), som används för svår, aktiv ledreumatism och för Crohns sjukdom, där behandling med andra läkemedel inte har gett tillräckligt resultat. Läkemedlet godkändes genom EU:s centraliserade system mot slutet av år 1999. De flesta biverkningsanmälningarna senaste år i anknytning till infliximabbehandling gällde allvarliga överkänslighetsreaktioner (6). Leverreaktion anmäldes hos tre patienter och tuberkulos hos två. Vissa patienter som fått infliximabbehandling har reagerat med nedsatt motståndskraft för infektion. Sedan läkemedlet kom ut på marknaden är det speciellt infektioner som utgör den vanligaste allvarliga biverkningen. Produktresumén påminner att innan infliximabbehandlingen inleds måste alla patienter kontrolleras med avseende på både aktiv och inaktiv tuberkulos. Fram till slutet

av år 2003 har Läkemedelsverket fått in 54 biverkningsanmälningar i anknytning till infliximabbehandling, av vilka sju gällde tuberkulosinfektion och en av patienterna avled. Ytterligare tre rapporterades fall av annan allvarlig infektion ledde till patientens avlidande.

Psykofarmaka

I gruppen psykofarmaka gällde de flesta anmälningarna andra generationens psykosläkemedel: klozapin (26), risperidon (14) och ketiapin (14).

De flesta klozapinanmälningarna avsåg fall av granulocytopeni eller agranulocytos (14 st). På grund av förändringar i blodbilden måste de vita blodkropparna kontrolleras både innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingens förlopp. Hyperglykemi har rapporterats hos två patienter som fått klozapin och hos en patient gav läkemedlet upphov till diabetes mellitus. Samtliga fall har varit allvarliga och föranlett vård på sjukhus. I USA har läkarorganisationerna gett ut information om viktökning och risk för diabetes i samband med användandet av atypiska neuroleptiska läkemedel (Diabetes Care 27: 596-601, 2004), speciellt klozapin och olanzapin. Även risperidon och ketiapin är förknippade med viktökning, medan forskningen kring diabetesrisken har gett motstridiga resultat.

Två patienter som fått klozapinbehandling har enligt anmälningarna fått allvarliga störningar i hjärnans blodcirkulation. Läkemedelsverket har nyligen gett ut en varning om cirkulationsstörningar hos äldre demenspatienter, eftersom man i samband med kliniska prövningar har konstaterat att risken för cirkulationsstörningar hos patienter som får risperidon- och olanzapinbehandling är större än hos placebo-gruppen. Vad beträffar övriga neuroleptika, finns det inte ännu tillräcklig information om cirkulationsstörningar hos äldre demenspatienter.

De biverkningsanmälningar som senaste år kom in i anknytning till ketiapinbehandling angav som biverkningar bl.a. hyperprolaktinemi (2), malignt neuroleptikasyndrom (1), ortostatisk hypotension (1) och

extrapyramidalsymtom (1), som alla är typiska biverkningar för neuroleptika. Hos en patient med ketiapin rapporterades förlängd QT-intervall med tillhörande livsfarlig tachykardi (*torsade de pointes*). Alla neuroleptika medför risk för förlängd QT-intervall, men det finns mest data om sertindol, tioridazin, pimoqid och haloperidol. Pimoqid marknadsförs inte längre i Finland.

Risperidonbehandling har medfört allvarliga neurologiska biverkningar (dystoni, extrapyramidala störningar, tardiv dyskinesi) hos tre patienter och malignt neuroleptikasyndrom hos en patient. Hos två patienter rapporterades leverreaktion och hos en förlängd QT-intervall.

I antidepressivgruppen föranledes de flesta anmälningarna av venlafaxin (12 st) och mirtazapin (10 st). Hos två patienter med venlafaxin rapporterades förlängd QT-intervall och hos den ena även tachykardi (*torsade de pointes*). Därtill anmäldes ett fall där patienten förlorat medvetandet, men rapporten gav inte uppgifter om eventuell arrytm. Serotoninsyndrom anmäldes i två rapporter där patienten behandlats med venlafaxin, den ena därtill med mirtazapin.

Bupropion var orsaken till 11 anmälningar. Det används inte i Finland vid depression utan för människor som vill sluta röka och då i samband med motiverande stödåtgärder. I nio fall rapporterades en allergisk reaktion eller hudreaktion.

Hormoner

Den nya vaginalinlägg NuvaRing som innehåller etonogestrel och etinylloestradiol gav upphov till 13 fall av icke önskad graviditet och ett fall av lungemboli. Kombinationspreparat som innehåller drospirenon och etinylloestradiol förekom senaste år i 13 biverkningsanmälningar, varav sju gällde förstoppning i blodkärl (lungemboli, hjärntrombos, hjärnfarkt/ischemia). Man har förknippat en ökad risk för ven- och artärtrombos med hormonpreparaten, inklusive vaginalinlägg. Tillsvidare vet man inte hur stor risken med nyare hormonpreparat är jämfört med de äldre kombinationspreparat.

Serumlipidsänkande medel

År 2003 fick Läkemedelsverket sammanlagt 60 biverkningsrapporter om statiner. Listan toppas av simvastatin (21 st) och atorvastatin (15 st) samt fluvastatin (13 st). Ett nytt statin, rosuvastatin, förekom i 7 anmälningar, vilket är förhållandevis många om man beaktar att läkemedlet kom ut i handeln så sent som i juli 2003. De vanligaste biverkningarna i samband med statinbehandling är muskelvärk och/eller en ökad kreatinkinashalt (19 st) samt leverreaktion (ökat enzymvärde eller hepatit; 17 st).

Kontrastmedel

Jopromid är ett lågsmolalt kontrastmedel som innehåller jod. Det används vid angiografier och urografier samt som kontrastförstärkning vid tomografier. År 2003 inlämnades sammanlagt 27 anmälningar om biverkningar av jopromid till Läkemedelsverket, de flesta med allergisk reaktion som orsak, vilket följer trenden från tidigare år. Vid användning av preparaten skall man vara speciellt försiktig med patienter som är överkänsliga för jodhaltiga kontrastmedel. Även patienter med fallenhet för allergi drabbas lättare av överkänslighetsreaktioner. Man kan försöka förhindra reaktionerna genom att t.ex. ge patienten antihistaminer och/eller kortikosteroider före undersökningen.

Tapani Vuola

ÖVERLÄKARE, PSYKIATER

Leena Sommarberg

FORSKARE

Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket

Nya psykosläkemedel, gamla biverkningar

Konsumtion av psykosläkemedel har varit relativt konstant under de senaste 20 åren (bild). Sedan början av nittiotalet har försäljningsstatistiken visat en ökning och stabilisering av klozapinförsäljningen och under de fem senaste åren har andra atypiska neuroleptika ökat sin andel till en dryg tredjedel. Detta märks även i biverkningsregistret, som uppvisar en ökning i antalet anmälningar om äldre psykosläkemedel under registrets tidigare år, medan anmälningar av nyare antipsykotika börjar förekomma i slutet på nittiotalet. Denna artikel avser att granska biverkningar av antipsykotika i Läkemedelsverkets biverkningsregistrets data. Biverkningarna granskas dels under den hela trettioårsperioden och dels under de senaste tio åren.

Biverkningsregistret har mottagit sammanlagt 974 anmälningar om biverkningar som förknippas med antipsykotika. Numera får registret alltså in fler anmälningar än tidigare. Detta beror sannolikt dels på att anmälningsaktiviteten har ökat och dels på att nya läkemedel föranleder mer anmälningar än gamla, och speciellt i det aktuella fallet på att man idag användes klozapin mera än förut, vilket givetvis ökar antalet rapporterade biverkningsfall. Den presenterade data är delvis överlappande, dvs. mer än ett läkemedel kan misstänkas i samma biverkningsanmälan och en anmälan kan ta upp mer än en biverkning.

Om biverkningar

Hela data

Hälften av alla anmälningar misstänker **klozapin** i 484 anmälningar. De för klozapinet typiska biverkningarna i blodet förekom ofta, bl.a. leukocytopeni, granulocytopeni och agranulocytos och därtill ofta tecken på infektion. Man misstänker att klozapin i 22 fall skulle ha förorsakat patientens död. Tidigare har detta läkemedel varit i begränsat bruk i Finland men senare kommit ut på marknaden med nya säkerhetsanvisningar. I de fall klozapinbehandling har sammankopplats med dödsfall, misstänks 12 fall bero på infektion på grund av förändringar i blodbildningen och i fem fall har man konstaterat ökad läkemedels-halt i plasman.

Nummer två i biverkningdata är **klorpromazin** (75 st) som redan länge har varit i omfattande bruk och vars typiska biverkningar är olika störningar i leverns funktion, bl.a. höjda levervärden, gul hy och hepatit (22 st). Olika förändringar i blodbildningen har rapporterats 17 gånger, likaså malignt neuroleptikasyndrom (11 st). **Levomepromazin** och **promazin** ökar antalet i denna grupp till över 100 anmälningar.

Risperidon framstår som den tredje anledningen i biverkningsdata med 71 anmälningar. Risperidonet misstänks för hyperprolaktinemi och/eller störningar i menstruationscykeln (17 fall), malignt neuroleptikasyndrom (8 fall) samt förlängd QT-intervall (5 fall) och förändringar i blodbildningen (4 fall). Typiska

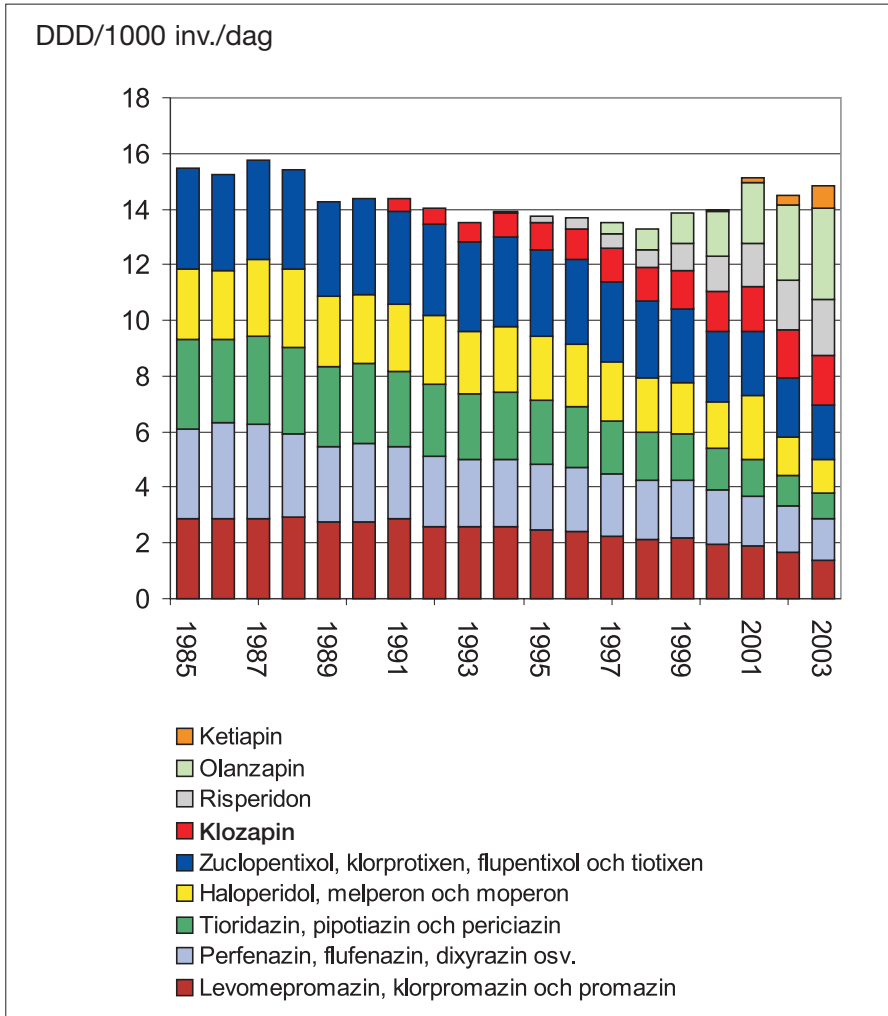
biverkningar för antipsykotika är därtill extrapyramidalsymtom, rörelsestörningar, skakningar och ökad salivutsöndring, som förekommer i 12 fall.

Nummer fyra i psykosmedeldata **olanzapin** (52 st) har varit på marknaden en något kortare tid. Symtom varierar men oftast har man anmält om hyperprolaktinemi eller mjölkutsöndring (6), förändringar i blodbildningen (6), malignt neuroleptikasyndrom (6) och olika slag av svullnader (5 st).

Haloperidol har länge varit i bruk och går med 43 anmälningar, liksom **tioridazin** med 39 anmälningar, förbi **ketiapinet** i data. I haloperidolanmälningarna gällde över hälften (22) malignt neuroleptikasyndrom, därtill tre tardiv dyskinesi, tre extrapyramidalsymtom och tre rytmstörningar, medan de övriga anmälningarna gällde symtom som förekom endast i enstaka fall. I sex fall av malignt neuroleptikasyndrom fanns även något annat psykosläkemedel som misstänkt. Om **tioridazin** har fått anmälningar gällande förändringar i blodbildningen (8), arrytmi (6) samt malignt neuroleptikasyndrom (3). I sex fall misstänkte man att biverkningen hade lett till patientens avlidande.

Ketiapinet är ett nytt psykosläkemedel, vilket märks i det ökade antalet anmälningar (38). I allmänhet minskar anmälningsfrekvensen då klinikerna vänjer sig vid läkemedlen och nya, "mer intressanta" läkemedel kommer ut. Det är därtill möjligt att anmälningsfrekvensen ökar genom att de nya preparaten kan vara en besvikelse: förväntningarna står högt men "mirakelmedicinen" låter vänta på sig. **Ketiapinet** har gett upphov till åtta anmälningar om agranulocytos, fem fall av malignt neuroleptikasyndrom, tre av arrytmi samt diverse andra symtom.

Andra biverkningar fördelar sig på en rad olika preparat, men här märker man **litium** med 32 anmälningar, av vilka sex anger störningar i sköldkörtelns funktion och fem anger ökad läkemedelshalt i plas-



Konsumtion av psykosläkemedel åren 1985–2003

man, där man i tre fall misstänkte att biverkningarna berodde på interaktion. I två fall var litium förknippat med njurproblem.

Psykosläkemedlens biverkningar åren 1994–2003

Under de senaste tio åren har anti-psykotika förekommit 564 gånger i biverkningsanmälningar. Merparten, dvs. 306 st, gällde klozapin och speciellt förändringar i blodbildningen. Eftersom man övergått till nyare psykosläkemedel, följer data denna trend genom att det näst efter klozapin görs mest anmälningar om risperidon (65 st), därefter olanzapin (45 st) och ketiapin (36 st).

Även om de nya läkemedel har trängt undan äldre läkemedel sedan

1994 (bild), har biverkningsregistret alltjämt fått in anmälningar om många allvarliga biverkningar. Sålunda förekommer t.ex. **malignt neuroleptikasyndrom** 45 gånger. De flesta anmälningarna gällde klozapin (8 st), risperidon (8 st), därefter haloperidol (7 st), ketiapin och olanzapin (vardera 6 st), zuclopentixol (4 st) och diverse andra läkemedel i enstaka fall.

Sammanlagt har registret fått 44 anmälningar där rapporten föranledes av **hjärt-relaterade biverkningar**. Oftast har det gällt arrytmi och/eller förlängd QT-intervall. Dessa anmälningar anger i 12 fall klozapin som orsak, risperidon i 8 fall, sertindol och ketiapin i 7 fall vardera samt olanzapin i 5 fall.

Bland de störningar i blodbildet,

närmast agranulocytos eller granulocytopeni, som förekommer i data de senaste tio åren, finns 32 fall utom klozapinet. I dessa fall har misstankarna riktat sig mot ketiapin (8 fall), olanzapin (7 fall), risperidon och levomepromazin (vardera 4 fall) samt enstaka andra läkemedel.

Mjölksöndring eller **hyperprolaktinemi** rapporterades 29 gånger, av vilka 17 fall riktades till risperidon. Olanzapin nämndes sex gånger, sertindol och ketiapin vardera två gånger, men klozapin inte en enda gång. Utöver föregående symtom nämndes risperidon som misstänkt i två fall där menstruationen uteblev.

Leverbiverkningar förekom i 28 rapporter, med symtom som varierade mellan höjd enzymnivå och allvarliga leverskador. Även i denna grupp förekommer klozapinet 11 gånger medan klorpromazin och risperidon anges i 5 fall, olanzapin i fyra fall, ketiapin i två och klorprotixen i ett fall.

Ödem har anmälts 11 gånger. Olanzapin var misstänkt i fem fall, ketiapin i fyra fall och risperidon respektive klorpromazin i ett fall vardera.

Extrapyramidalsymtom nämns 10 gånger, i tre fall förknippat med risperidon, i två fall med perfenazin och i övriga fall i samband med enstaka läkemedel, bl.a. ketiapin.

Bland anmälningarna som har gällat **kramper** (8 st) misstänkte man klozapin i tre fall, olanzapin och sertindol i två fall vardera samt risperidon i ett fall.

Olanzapin, risperidon och sertindol misstänks i två fall vardera och haloperidol i ett fall i sammanlagt sju rapporter om **tardiv dyskinesi**. Bortsett från en 80 år gammal kvinna, var patienterna i åldern 21–50.

Under de senaste tio åren har 27 **dödsfall** rapporterats. Av dessa gällde 10 fall klozapin, men även olanzapin och risperidon misstänktes i tre fall vardera, visserligen så att risperidonet förekom tillsammans med något annat läkemedel. Enstaka fall har anmälts om klorpromazin (med

mer än ett läkemedel), levomepromazin, haloperidol och promazin.

Anmälningar om psykosläkemedel år 2003

Biverkningsregistret har fått in 936 anmälningar sammanlagt. Senaste år fick registret in 63 anmälningar som gällde psykosläkemedel. De flesta anmälningarna i denna grupp gällde klozapin (26 st), medan ketiapin och risperidon vardera anmäldes 14 gånger. Olanzapin förekom i två anmälningar.

Neuroleptika och äldre patienter

EMEA och de nationella läkemedelsmyndigheterna på olika håll i Europa har varnat de risker som förknippas med olanzapin och risperidon, dvs. ökad risk för blodcirkulationsstörningar i hjärnan hos demenspatienter. Olanzapinet har därtill förknippats med dubbel risk för dödsfall i denna patientgrupp. Biverkningsregister i Finland har inte fått in anmälningar om blodcirkulationsstörningar i hjärnan hos demenspatienter i anknytning till dessa läkemedel.

Under de 10 senaste åren har de misstänkta biverkningarna som gällt patienter över 65 år (54 st) är den oftast förekommande orsaken förändringar i antalet vita blodkroppar (13 st), av vilka 6 misstänktes bero på klozapin. Den näst vanligaste orsaken var malignt neuroleptikasyndrom (11 st) där man misstänkte haloperidol (4 fall), periazin, olanzapin och zuklopentixol i två fall vardera samt risperidon i ett fall. I sex fall anmälde förlängd QT-intervall, två gånger vardera i samband med sertindol och risperidon, även om det i det ena risperidonfallet gällde kombinationsbehandling med två andra psykosläkemedel.

Under de 10 senaste åren har man i gruppen patienter över 65 år i sex fall misstänkt psykosläkemedel som delfaktor i dödsfall, oftast i samband med malignt neuroleptika-

syndrom. Två av dödsfallen kopplas ihop med haloperidol, två med levomepromazin och i enstaka fall olanzapin eller samverkan mellan risperidon, haloperidol och klorprotixen.

Sammandrag

Av de nära tusen biverkningsanmälningar om psykosläkemedel, gällde ca. hälften klozapin. Nya psykosläkemedel kommer ut på marknaden, vilket även återspeglas i biverkningsrapporterna. Rapporteringen har varit livlig; inte heller är de nyare läkemedlen fria från biverkningar.

Biverkningsblankett på finska och svenska finns på sista sidan av den här TABU. Ifyllda blanketten insändes till Läke-medelsverket, avdelningen för läkemedelssäkerhet, Box 55, 00301 Helsingfors.

Blanketten kan också skrivas ut på webbplats http://www.nam.fi/uploads/svenska/Anm_om_biverkn.pdf

Psykosläkemedel kan öka förekomsten av cirkulationsstörningar i hjärnan hos äldre, dementa personer

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA kan det antipsykotiska läkemedlet olanzapin (Zyprexa) öka risken för cirkulationsstörningar i hjärnan hos äldre demenspatienter cirka trefaldigt (för olanzapin 1,3 %, för placebo 0,4 %) och dödligheten ungefär dubbelt (olanzapin 3,5 %, placebo 1,5 %). Bedömningen grundar sig på iakttagelser som myndigheterna själva gjort och på resultat från nya kliniska prövningar.

Man har likaså observerat att det antipsykotiska läkemedlet risperidon (Risperdal) ökar cirka trefaldigt (3,3 % vs. 1,2%) risken för cirkulationsstörningar i hjärnan hos äldre demenspatienter.

Mekanismen bakom vad som beskrivits ovan är okänd. I kliniska prövningar ökade risken för cirkulationsstörningar i hjärnan särskilt om patienten hade vaskulär demens eller blandad vaskulär demens. Det finns inga prövningar beträffande säkerheten av de antipsykotiska läkemedel som varit i bruk redan länge om dessa används för att behandla äldre patienter med demens.

De biverkningar som här beskrivs har inte framkommit hos andra patienter än hos gamla patienter med demens. Under de gångna 30 åren har Läkemedelsverket fått endast tre anmälningar om störning i blodcirkulationen i hjärnan hos patienter som använt antipsykotiska läkemedel.

Det är skäl att vara kritisk vid användningen av antipsykotiska läkemedel vid demenssymtom

Läkemedelsverket rekommenderar att äldre med demensrelaterade psykosor och beteendestörningar behandlas med antipsykotiska läkemedel endast om detta är absolut nödvändigt mot bakgrund av patientens tillstånd. Behovet av antipsykotiska läkemedel hos demenspatienter skall omprövas upprepade gånger och med regelbundna tidsintervall.

Behandling av depression hos barn och ungdomar

I USA, Kanada och EU-medlemmländer pågår diskussioner om användningen av antidepressiva för behandling av depression hos barn och ungdomar. Man har påstått att de nyare antidepressiva inte skulle vara effektiva för behandling av depression hos barn eller ungdomar och att de kunde leda till ökade självmordstankar och -handlingar hos vissa barn eller ungdomar. Läkemedelsmyndigheterna i Britannien har rekommenderat att barn eller ungdomar inte bör behandlas med dessa läkemedel, ifall man inte övervägt detta omsorgsfullt och inte har tillgång till specialistöverinseende.

Läkemedelsverket anser att det inte behövs några ökade restriktioner för närvarande, emedan inte ens de nyare antidepressiva i Finland omfattar indikationen depression hos barn eller ungdomar. Allmänt taget konstateras det i produktresuméerna att det inte finns tillräckligt med bevis för att dessa läkemedel skulle vara tillräckligt trygga eller effektiva att användas hos barn. På basen av kliniska prövningar har sertralin indikationen obsessiv-kompulsiv störning hos barn. I produktresumén för fluvoxamin nämns att det endast finns kortvarig erfarenhet av användningen av fluvoxamin hos barn med obsessiv-kompulsiv störning, men att fluvoxamin dock inte rekommenderas för behandling av depression hos barn. Betydelsen av de ökade självmordstankarna och -handlingarna är oklar, eftersom sådana symtom är typiska för patienter med depression. Dessutom anses det allmänt att då depressionstillståndet förbättras, kan också dessa symtom vara ett tecken på aktivering i hjärnan, trots att lynnet inte ännu hunnit påverkas.

Efter övervägande kan läkare föreskriva läkemedel för behandling av patientens tillstånd också då det faller utanför de godkända indikationerna. Antidepressiva används också i Finland i viss utsträckning för behandling av depression hos barn och ungdomar. Exempelvis var antalet patienter i åldern 15 år eller yngre som i fjol fick läkemedelsättning för antidepressiva cirka 1 800. Det finns inte anledning att plötsligt sluta antidepressivabehandling hos barn eller unga; behandlingens för- och nackdelar skall bedömmas individuellt.

Ett deprimerat barn eller ungdom borde alltid skickas till barn- eller ungdomspsykiatrisk konsultation.

Sammandrag

Anna-Liisa Enkovaara

ÖVERLÄKARE

Läkemedelsverket

Blåbär till hjälp mot ögonsjukdomar?

I Finland delar man ut en broschyr där en ögonspecialist rekommenderar ett blåbärspreparat med orden ”blåbärsextraktet hjälper dig att hålla ögonen i skick”. Blåbär har av tradition använts för diarré på grund av att bären innehåller garvsyror och av bladen har man bryggt te som man har ansett bota urinbesvär. Att rekommendera blåbärsextrakt för behandling av ögonsjukdomar grundar sig tillsvidare mer på tro och hopp än solida vetenskapliga bevis.

Icke bättre synförmåga i mörker

Under andra världskriget trodde britiska flygare att blåbärssylt gav dem bättre synförmåga för nattflygningar. Också vetenskapsmännen blev intresserade av blåbärets (*Vaccinium myrtillus*) förmodande positiva inverkan på synförmågan. En undersökning på 1960-talet tycktes stöda hypotesen (1).

Emellertid har färskare jämförelser mellan blåbärsextrakt och placebo inte visat någon skillnad på inverkan på synförmågan (2). Jämförelsen gjordes av forskare som hittade trettio kliniska prövningar där man testat blåbärsextraktets inverkan på mörkersynen.

Jämförelsens konklusion försvårades emellertid av att de fyra nya prövningar (3,4,5,6) hade gjorts med stor doseringsvariation mellan prövningar. En prövning byggde på en engångsdos om 12–36 mg (3) medan man i en annan prövning gav 160 mg blåbärsextrakt per dygn i en månads tid (6). Teamet som utförde jämförelsen fäste sig även vid det faktum att de flesta undersökningar som gav negativt resultat grundade sig på en mindre dosering än de äldre undersökningarna som gav positivt resultat (2).

Skillnader i blåbärsextraktens komposition

Blåbärsextraktets komposition varierade i olika prövningar och såväl antocyanosidernas fördelning som halt varierade beroende på råmaterialens ursprungsland. Blåbär och dess extrakt innehåller 15 olika antocyanosider, som förmodas vara bärens aktiva substans. Ett flertal undersökningar har utförts med ett standardiserat extrakt som innehåller sammanlagt 25% antocyanider. Standardiseringen i sig utgör emellertid ingen garanti för att extraktet håller jämn kvalitet, eftersom enskilda antocyanidhalter i extrakten kan variera beroende på blåbärets växtmiljö och extraktets tillverkningsmetoder (7,8). Därmed eventuellt också extraktets verkan kan emellertid variera. Det är möjligt att detta är en förklaring till att undersökningarna har gett olika resultat.

Hur är det då med ögonsjukdomar?

Litteraturen känner inte till kliniska prövningar som skulle stöda påståendet att blåbärsextrakt är till hjälp för trötta och gamla ögon eller torra och röda ögon, såsom marknadsförare påstår. I den viktigaste medicinska databanken (www.ncbi.nlm.nih.gov) fanns endast en artikel om en klinisk prövning gällande blåbärets inverkan på synförmågan i mörker (5).

Två mindre prövningar som publicerades på 1980-talet har konstaterat att ett standardiserat blåbärsextrakt bromsar förloppet utveckling i retinopati dvs. förändringar i ögats näthinna som kan ha uppstått av olika skäl (9,10). På basis av de gamla undersökningarna och de inledande nyare studierna kan man inte rekommendera blåbär för vården av besvär i ögats näthinna eller för förebyggande vård.

Det blåbärspreparat som marknadsförs kraftigt i Finland är ett kosttillskott som har tillverkats på en läkemedelsfabrik och som marknadsförs av apoteken med hänvisning till en läkares expertis. Hälsovårdspersonalen och den övervakande myndigheten kan inte längre stämpla kosttillskott och naturprodukternas eventuella olagliga marknadsföring som enbart ”naturpreparatbranschens flummigheter”.

Litteratur

1. Jayle GE, Aubert L. Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal. *Therapie* 1964; 19: 171.
2. Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision – a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 38 – 50.
3. Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. *Eye* 1998; 12:967 - 969.
4. Zadok D, Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides in a multiple oral dose on night vision. *Eye* 1999; 13: 734 – 736.
5. Munth ER, Laurent JM, Jasper P. The effect of bilberry nutritional supplementation on night vision acuity and contrast sensitivity. *Altern Med Rev* 2000; 5: 164 – 173.
6. Mayser HM, Wilhelm H. Effects of anthocyanosides on contrast vision (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(Suppl.):63.
7. Martinelli EM, Baj A, Bombardelli E. Computer aided evaluation of liquid-chromatographic profiles for anthocyanins in *Vaccinium myrtillus*. *Anal Chim Acta* 1986; 191:275.
8. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inform J* 2002; 34:15 – 23.
9. Perossini M, Guidi G, Chiellini S, Siravo D. Diabetic and hypertensive retinopathy therapy with *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. (artikeln på italienska) *Ann Ottal Clin Ocul* 1987; 113: 1173 - 1190.
10. Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. (artikeln på tyska) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1981; 178: 386 - 389.

Översättning Peter Sundholm

Information om biomaterial

Läkemedelsverkets website presenterar en omfattande utredning om biomaterial som utnyttjas i hälsovården (Läkemedelsverkets publikationer 12/2003 Biomateriaalit). Utredningen består av åtta delutredningar. En allmän översikt och ett sammandrag ger läsaren en allmän uppfattning om ämnet. Läsaren får detaljuppgifter i fem delutredningar som är indelade enligt specialområde (ortopedi och traumatologi, hjärtkirurgi och kardiologi, blodkärlskirurgi, mjukvävnadskirurgi, odontologi, mun- och facialkirurgi samt otorinolaryngologi). Biomaterial med humant ursprung granskas i en separat utredning.

Verkställande av projektet

Läkemedelsverket och Finn-Medi Tutkimus Oy med samarbetsparter avtalade om att åren 1998–2000 utföra en omfattande utredning om användningen av biomaterial inom hälsovården. Läkemedelsverket svarade för finansieringen och Finn-Medi Tutkimus Oy för organiserandet och arbetskoordinationen. Utredningens syfte var att producera information om den kliniska användningen av biomaterial i hälsovårdens medicintekniska produkter samt om materialsäkerhet och olika funktionsaspekter.

Varje delutredning genomfördes under ledning av en ansvarsperson (editor) i en grupp bestående av experter i den aktuella branschen. Editorn hade till uppgift att övervaka arbetet så att det täcker hela ämnesområdet samt att koordinera arbetsgruppens interna kommentarer. Textförfattarna hade till uppgift att se till att det egna specialområdets text gav en komplett bild av användandet av biomaterial på det aktuella området. En av målsättningarna var att tillämpa en arbetsmetod som samtidigt främjar skapandet av ett

kontaktnät för biomaterialexperterna i vårt land.

Varje delutredning behandlades och godkändes i ledningsgruppen innan den överläts åt Läkemedelsverket. Efter språkgranskning o.a. redaktionsarbete publicerades utredningen i Läkemedelsverkets publikationsserie.

Information, anvisning och nya krav

Läkemedelsverket har som målsättning att på sikt utreda vilka risker som föreligger i anknytning medicintekniska produkter, och att ge ut information till konsumenter och till yrkespersonalen i hälso-branschen. Härvid skall man speciellt betona material och utrustning som placeras i människokroppen. Målet är att främja rätta och säkra arbetsmetoder.

Biomaterialutredningen var ett viktigt steg för att uppnå Läkemedelsverkets målsättning. Man hoppas att utredningen skall bli ett uppslagsverk som forskare och hälsovårdspersonal kan använda för att identifiera och bedöma riskmoment i anknytning till biomaterial. Det är viktigt att vi kan undvika en upprepning av misstag som gjort p.g.a. felaktiga lösningar. Detta är speciellt viktigt med tanke på utvecklandet av nya material och metoder och hur dessa tas i bruk.

Tekes, Sitra och Läkemedelsverket arrangerade 30.1.2002 ett gemensamt seminarium med rubriken Terveiden tutkimuksesta tuotteeksi (Från hälsoforskning till hälsoprodukt), som var ett annat viktigt steg. Man har redan under många år förutspått en glänsande framtid för biotekniska produkter. Nya innovationer har kommit med höga förväntningar. Konkurrensen är livlig mellan olika utvecklingsteam. Många

Vad är biomaterial?

Biomaterial och därav tillverkade implantat är naturlig eller syntetisk produkt som används i kontakt med vävnad, blod eller vätskor i vävnaden, som protes eller i diagnostiskt eller terapeutiskt syfte på så sätt, att materialet inte är skadlig för den levande organismens funktion.

Syntetiska biomaterial är i allmänhet metaller, keramer, polymer, kompositer eller kombinationer av dessa. Produkter med ursprung från naturen kan härstamma från människa- eller djurben, dentin, brosk, bindvävnad, lungor eller hud.

har fascinerats av möjligheten att sälja framgångsrikt. Riskkapital har erbjudits, men all information om myndighetskrav har varit mindre lättillgängligt och därför har ett av seminariets mål varit att ge ut information om myndighetsförfarandet i anknytning till läkemedels- och utrustningsbranschen.

Läkemedelsverket tog ett tredje viktigt steg genom att samarbeta med olika EU-organ i förberedandet av det s.k. om mänsklig vävnad (direktiv om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler) och förberedandet av direktivet om tissue engineering. Projektarbetet har blivit mer spännande genom att EU-myndigheterna förbereder ändringar till direktiven om läkemedel och är på slutrakan med direktivet om kliniska prövningarna.

Lagstiftarna har till uppgift att ombesörja att den nationella lagstiftningen utgör en komplett garanti för patientens säkerhet. I Finland är det social- och hälsovårdsministeriet som förbereder författningar och regelverk. Läkemedelsverket hjälper ministeriet i egenskap av övervakande myndighet och sakkunnigt organ. Den lavinartade ökningen av biotekniskt material innebär en utmaning för både Läkemedelsverket och hälsovårdsbranschen; vi måste skärpa kunskanndet.

Varningar för tepoxalinets biverkningar skärps

Det icke steroida anti-inflammatoriska medlet Zubrin, tepoxalin, hindrar funktioner av både cyklo-oxygenas och 5-lipo-oxygenas, vilket leder till att både prostaglandin- och leukotriensyntesen hämmas. Medicinen har varit i bruk i Finland sedan år 2001 med indikationerna lindring av inflammationssymtom samt behandling av smärta vid olika led- och rörelseorgansjukdomar hos hund.

Kommissionen godkände i januari en ny användning av Zubrin tabletter. Tabletterna kan nu ges även i maten. Samtidigt gjordes en ändring i produktresumén baserad ett utlåtande av CVMP och dess läkemedelssäkerhetutskott.

Efter att användningen av tepoxalin blivit omfattande, har medicinen orskat så många allvarliga biverkningar och biverkningar som lett till döden i EU-länderna, att CVMP ansåg det befogat att varna om allvarliga biverkningar (de kursiverade meningarna nya avsnitt i produktresumén): Kräkningar och diarré kan förekomma under behandlingen. Alopeci och erytem kan också förekomma sporadiskt. Typiska biverkningar som förknippas med icke-steroida anti-inflammatoriska medel är kräkningar, lös avföring, diarré, blodig avföring, nedsatt aptit och trötthet. Om något av dessa symtom uppträder, bör behandlingen avslutas omedelbart. *I sällsynta fall, särskilt hos äldre eller känsliga hundar, kan dessa biverkningar vara allvarliga och fatala.* I kliniska studier var incidensen av gastrointestinala reaktioner (diarré/kräkningar) 10 %.

Veterinärerna ombedes fästa uppmärksamhet vid denna ändring. När misstanke om biverkning uppträder, bör en anmälan göras till Läkemedelsverket.

