

5.2002

10. vuosikerta
10 årgången
10th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Petri Pommelin 22 Krav gällande vävnader och celler harmoniseras inom EU
- Pekka Autio 23 Misstänk allergi när ett eksem förvärras av kortisonsalva
- Pirkko Paakkari 25 Hjärt- och kärleffekter av koxiber?

Om biverkningar

- Riitta Tokola | Erkki Palva |
Leena Sommarberg 27 Statiner och muskelbiverkningar
- Satu Saarinen 29 Läkemedelsreklam i facktidskrifter för läkare

S u m m a r y

Editorial

- Petri Pommelin 32 Requirements concerning tissue and cells to be harmonised in the EU
- Pekka Autio 33 Suspect an allergy when a rash is worsened by cortisone ointment

ADR News

- Riitta Tokola | Erkki Palva |
Leena Sommarberg 35 Statins and muscular adverse drug reactions
- Satu Saarinen 37 Pharmaceutical advertising in professional journal for medical doctors

40 Lääkelaitoksen päätöksiä

PETRI POMMELIN

ENHETSCHEF

Enheten för medicintekniska produkter

Läkemedelsverket

Krav gällande vävnader och celler harmoniseras inom EU

Under det senaste decenniet har vävnader och celler av humant ursprung varit föremål för betydande intresse inom medicinen. Detsamma gäller användningen av produkter rekonstruerade av vävnader och celler vid behandlingen av olika sjukdomar. Vid sidan av traditionella vävnadstransplantat och implantat (allotransplantat) har det kommit medicinska produkter, där vävnad eller celler används som en del. Med hjälp av biotekniska metoder kan man av vävnader och celler producera produkter av en helt ny typ. Till denna grupp hör också preparat som innehåller patientens egna celler.

Även om mängden produkter på marknaden fortfarande är mycket liten så är forskningen och produktutvecklingen på området intensiv. Till exempel demineraliserat ben för ortopediska tillämpningar samt konstgjord hud baserad på människans celler för behandling av sår är i detta nu allmänt i kliniskt bruk. Med hjälp av tissue engineering har man åstadkommit blodkärlstransplantat och hjärtklaffar. Genom att kombinera teknikerna för tissue engineering och cellterapi har man åstadkommit bl.a. funktionell pankreasvävnad. Dessa är exempel på produkter som produktutvecklingen snart kan erbjuda marknaden.

Den ökade användningen av produkter som härstammar från människan, bekymmer om deras kvalitet och säkerhet samt de etiska synpunkterna på frågan har väckt EU-kommissionens uppmärksamhet. Trycket på att harmonisera olika viktiga frågor EU:s medlemsstater emellan är hårt. Ett resultat av detta är det i juni 2002 givna förslaget till direktiv om uppställande av kvalitets- och säkerhetsstandarder för överlämnande, anskaffning, undersökning, hantering, lagring och distribution av vävnader och celler av humant ursprung (det s.k. människovävnadsdirektivet)¹. Blod och blodprodukter (med undantag för blodets stamceller) samt människoorgan lämnas enligt förslaget utanför direktivet. Blod och blodprodukter regleras redan genom två direktiv^{2,3} samt genom en rekommendation av rådet⁴. Under beredning är också ett direktiv om blodtjänstverksamheten, det s.k. blodsäkerhetsdirektivet⁵. Utanför förslagens tillämpningsområde torde också lämnas vävnader och celler som tas från och flyttas till en och samma patient. Cell-

terapiprodukter övervakas i detta nu genom läkemedelsdirektivet².

Kommissionen har samtidigt påbörjat beredningen av ett direktiv gällande tissue engineering. Som bäst pågår ett öppet konsultationsförfarande om en ändamålsenlig struktur på regelverket; borde man följa förfarandet för försäljningstillstånd för läkemedel, bedömningsförfarande för medicinska produkter eller ur dessa sammanställa ett förfarande som lämpar sig för produktområdet. Industrin på området har redan i tio år försökt åstadkomma harmoniserade europeiska krav. Nu har också kommissionen och medlemsstaternas myndigheter konstaterat att det är nödvändigt att förenhetliga stadganden för att trygga patientsäkerheten.

Man har spått en rosenröd framtid för biotekniska produkter. Förväntningarna på nya innovationer är höga. Konkurrensen mellan forskargrupperna är hård. Också möjligheten till framgång genom att sälja produkter attraherar. Enligt en färsk teknologiöversikt av TEKES om läkemedelsövervakning i den biotekniska produktutvecklingen är det möjligt att få riskfinansiering, men kunskapen om myndigheternas krav är ringa.

Det är lagstiftarens uppgift att se till att den nationella lagstiftningen vattentätt tryggar patientens säkerhet utan undantag. Man måste se framåt, identifiera behoven och se till den nödvändiga koordineringen vid beredningen av gemenskapens lagstiftning. I Finland svarar social- och hälsovårdsministeriet för beredningen av lagstiftningen på detta område. Läkemedelsverket bistår ministeriet utgående från sin sakkunskap. Mängden bioteknologiska produkter ställer också Läkemedelsverket inför nya utmaningar; kunnandet måste fördjupas och vidgas.

*1 COM/2002/0319 final**

2 2001/83/EC

3 2000/70/EC

4 98/463/EC

5 COM/2000/0816 final

**<http://europa.eu.int/eur-lex/>*

Sammandrag

Pekka Autio

DOCENT, ÖVERLÄKARE

Enheten för dermatologi

Centralmilitärsjukhuset

Misstänk allergi när ett eksem förvärras av kortisonsalva

Kortikosteroiderna *) är antiinflammatoriska och immunosuppressiva läkemedel som används i stor omfattning. De spelar fortfarande en viktig roll vid behandlingen av många hudsjukdomar.

Problem vid behandling med kortikosteroider kan i allmänhet väntas då behandlingen förlängs eller då man försöker avsluta långa behandlingar.

Redan på 50-talet inkom de första rapporterna om allergi förorsakad av hydrokortison (1). Ännu på 70-talet trodde man emellertid att kontaktallergi uppstår vid behandling med kortikoider, men bara sporadiskt (2). De två senaste årtiondena har visat att kontaktallergi på grund av kortikosteroider är klart vanligare än vad man har trott. Uppskattningsvis 1–2 % av de personer som har lidit av långvarigt eksem har blivit överkänsliga för en eller flera kortikosteroider (3). Aktuella uppskattningar av förekomsten varierar mellan 0,5–5 % (4).

Den kliniska bilden av allergisk reaktion

När ett tydligt eksem inte förbättras av kortisonkräm, och i värsta fall förvärras, börjar den behandlande läkarens tro på diagnosen eller krämens effekt vackla – liksom också patientens tillit till läkarens skicklighet. Sjuktiden kan förlängas, för oftast lider den patient som blivit allergisk p.g.a. en steroid av något redan i sig långvarigt eksem, som t.ex. eksem på benen p.g.a. försäm-

** med kortikosteroider, steroider och kortikoider avses här glukokortikoider*

rat blodomlopp i venerna och äderbräck, och det långsamma tillfrisknandet är inte förvånande. Symtomen på kontaktallergi p.g.a. kortikosteroider är sällan dramatiska, bl.a. eftersom steroidernas antiinflammatoriska egenskap kan maskera den allergiska reaktionen. En svagare kortikoid kan sålunda bytas ut mot en starkare i hopp om ett bättre behandlingsresultat – med växlande framgång.

Om en kortikoid som orsakar kontaktallergi ges systemiskt åt en patient kan detta leda till att gamla eksemområden flammnar upp eller t.o.m. till eksantem eller purpura (5-6). Kontaktallergi vid kortikosteroider har också inrapporterats hos patienter som har använt inhalationskortikosteroider eller steroid-spray nasalt; dock rätt lite i relation till omfattningen av användningen (7).

Hudområden som mest typiskt uppvisar symtom är fötter, händer och ansikte. Personer med atopiskt, allergiskt eller annat långvarigt eksem och bensår kan anses höra till riskgruppen.

Många fallgropar i diagnosen

För att komma vidare med en eksempatient som reagerar dåligt på behandlingen, måste man komma ihåg att beakta möjligheten för kontaktallergi förorsakad av kortikosteroider. Att sedan utesluta eller säkerställa allergi är inte helt problemfritt. Kontaktallergi undersöks med epikutana test i enlighet med de rekommendationer som givits av den finländska arbetsgruppen för kontaktdermatit (8). Allergiforsk-

ningen är emellertid stadd i kontinuerlig förändring. Föremål för diskussion är bl.a. hur hög kortikoidhalten borde vara och i en hurudan bas den skall testas (9). Huvudbry orsakas också av felaktiga positiva och negativa reaktioner. De föregående kan åtminstone orsakas av reaktioner på salvbasen, de senare av steroidernas redan nämnda antiinflammatoriska effekt, testämnetts fysiokemiska egenskaper och det faktum att testämnet blandar sig dåligt med salva och otillräckligt penetrerar den hud som skall testas samt en alltför låg halt, sönderfall av salvbasen under förvaringstiden, dess vaso-konstriktionsegenskaper (i synnerhet i första testtalet) o.s.v. (10). De testreaktioner som steroiderna ger upphov till påminner inte heller i övrigt till alla delar om typiska epikutanreaktioner. Penetration av kortikosteroidsalva i en frisk testhud på ryggen är också sämre än i en eksemhud som behandlas, varför reaktioner som konstaterats i praktiken inte nödvändigtvis kommer fram i en testsituation.

Vad skall testas och var?

Sedan förekomsten av steroidallergierna överskred 1 % av alla kontaktallergier har tixokortolpivalat och budesonid tagits upp i grundserien för epikutantester i Finland på de dermatologiska poliklinikerna på universitetens sjukhus och på Institutet för arbetshygien (8). Man har valt tixokortolpivalat att representera hydrokortisonreaktionerna, för det fungerar bättre i testsituationer och korsreagerar med hydrokortison. Tixokortolpivalat testas som

1-procentig och budesonid som 0,1-procentig i vaselinbas. Hydrokortison eller tixokortolpivalat samt budesonid hittar största delen av kortikosteroidallergierna (11) och de rekommenderas över hela Europa för standardiserade epikutana testserier (12). En sen avläsning (6–8 dygn) är viktig; utan det förblir t.o.m. cirka 1/3 av kontaktallergierna orsakade av kortikoiderna odiagnosticerade (13).

I fall som är svåra att utreda rekommenderas att testerna skräddarsys enligt område och fall, i enlighet med ordinationspraxis för kortikosteroider och patientens vana att använda dem (14). Om det hos patienten vid epikutantest konstateras en allergisk reaktion mot tixokortol eller budesonid, rekommenderas åtminstone att en kortikosteroidtestserie utförs, för en stor del av patienterna blir överkänsliga mot flera kortikoider vid behandling av långvarigt eksem med läkemedelspreparat. Eftersom steroidens penetration vid epikutantest kan vara otillräcklig och testresultatet hotar att bli felaktigt negativt, görs ofta också ett intrakutantest där man under underarmshuden injicerar steroiden i en lämplig lösning och avläser resultatet efter 48 timmar (15).

Att testa kortikosteroidallergi är ytterst känsligt och kräver exakt avstämning, stor yrkesskicklighet och lång erfarenhet varför det skall utföras av ett allergitestlaboratorium som är insatt i förfarandet.

ROAT (*repeated open application test*) är ett lätt praktiskt testförfarande som bättre än epikutantest beskriver det kliniska kortikoidsvaret. Den kräm som skall testas smörjes in på insidan av underarmen smörjer man in tills en reaktion uppstår eller för högst en vecka. En stor del av de patienter som reagerar vid epikutantest reagerar också vid ROAT och detta test kan användas som kompletterande förfaringsätt (16).

Korsreaktioner

Kortikosteroiderna kan orsaka korsallergi, d.v.s. allergi mot en kortikoid kan leda till allergi mot en annan utan utsättning. Detta bekräftades när man hos patienten konstaterade allergiska testreaktioner för

sådana steroider som de aldrig hade utsatts för. Kliniska och på molekylstrukturer baserade undersökningar har lett till att de klassificerats i fyra olika grupper på basis av deras allergenegenskaper (17). Korsreaktionerna är mycket allmännare hos strukturellt närliggande, till samma grupp hörande kortikoider än hos sådana som strukturellt hör till olika grupper. Budesonidens struktur är exceptionell jämfört med de övriga kortikoiderna och reaktion på ämnet i epikutantest kan innebära överkänslighet för kortikoider i hela två olika grupper. Man har framfört att halogenerade steroider skulle orsaka färre kontaktallergier än inte halogenerade, sannolikt av den anledningen att det behövs mindre potent halogenerade steroider, varvid också mängden antigen är mindre och överkänslighetsrisken lägre (18).

Och efter testerna?

I bästa fall får man med tillräckligt omfattande allergitest klarhet i patientens dåliga tillfrisknande eller försämringen av eksemet. Genom testerna kan man sannolikt ställa diagnos på kontaktallergi eller utesluta den. Ofta avslöjas problemets upphov i en komponent i konserveringsmedlet eller en antimikrob eller dylikt och kortikoiden visar sig vara utan skuld. Efter undersökningarna skall man välja en lämplig behandling för patienten för att få också det ursprungliga hudproblemet under kontroll. En grundläggande handledning av patienten är viktig. Den skall också omfatta skriftlig information om kortikosteroider som är olämpliga för patienten (och som korsreagerar med dem) och/eller lämpliga kortikosteroider. En förteckning som upptar handelsnamnen på alla preparat på marknaden underlättar i hög grad egenvården i framtiden.

Jag tackar docent Antti Lauerma för hans kommentarer.

Litteratur

1. Burckhardt W. Kontakttekzem durch Hydrocortison. *Hautartz* 1959; 10:42-3.
2. Tegner E. Contact allergy to corticosteroids. *Int J Dermatol* 1976; 15(7):520-3.
3. Lauerma A. Contact hypersensitivity to glucocorticoids. *Väitöskirja, Helsingin Yliopisto* 1991.
4. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. Review. *Allergy* 2000; 55:698-704.
5. Lauerma AI et al. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(2Pt1):182-5.
6. Bircher AJ et al. Contact allergy to topical corticosteroids and systemic contact dermatitis from prednisolone with tolerance of triamcinolone. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(6): 490-3.
7. Bennet ML et al. Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. *Am J Contact Dermat* 2001; 12(4): 193-6.
8. Suomen kontaktidermatiittiyöryhmä. Epikutaani- eli lapputesti kosketusallergian osoittamisessa. *Suomen Lääkärilehti* 1996; 33:3487-3495.
9. Wilkinson SM, Beck MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996; 34(5):305-8.
10. Dooms-Goossens A et al. Contact allergy to hydrocortisone and thixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. *Contact Dermatitis* 1986; 14:94-102.
11. Boffa MJ et al. Screening for corticosteroid contact Hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995; 33(3):149-51.
12. Isaksson M et al. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 43(1):41-2.
13. Isaksson et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multi-centre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42(1):27-35.
14. Corazza M et al. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol* 2000; 10(7):533-5.
15. Seukeran DC et al. Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate? *Contact Dermatitis* 1997; 36(3):127-30.
16. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986; 14(4):221-7.
17. Coopman S et al. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121:27-34.
18. Thomson KF et al. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K.centers: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999; 141(5):863-6.

Sammandrag

PIRKKO PAAKKARI

ÖVERLÄKARE

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Hjärt- och kärleffekter av koxiber?

Alla antiinflammatoriska analgetika minskar prostaglandinsyntesen genom att hämma cyklooxygenasen, som förekommer i åtminstone två isoformer (COX-1 och COX-2). De magblödningar som de antiinflammatoriska analgetika orsakar beror i huvudsak på att COX-1-enzymhämmare minskar produktionen av prostaglandiner som skyddar magens slemhinna. COX-2-selektiva hämmare beräknas minska faran för allvarliga gastrointestinala blödningar med cirka hälften jämfört med icke-selektiva antiinflammatoriska analgetika. På senaste tid har man börjat misstänka att selektiv COX-2-hämning har en skadlig effekt på blodkärllsystemet och blodomloppet. Skyddar vi magen på bekostnad av hjärtat?

Teoretisk bakgrund

Två prostanoider, tromboxan (TXA₂) och prostacyclin (PGI₂), reglerar balansen i blodkärllsystemet. Mängden tromboxan, som uppstår i trombocyterna som produkt av COX-1-enzym, ökar när trombocyterna aktiveras t.ex. i samband med en blodkärllskada (1). Tromboxan ökar trombocyternas aggregation och drar samman blodkärlln. Det prostacyclin som produceras av COX-2-enzymet i blodkärllens endotelceller antagligen motverkar följderna av trombocyternas aktivering i organismen. Det hindrar trombocyternas aggregation, vidgar blodkärlln och minskar leukocyternas tendens att fästa sig vid varandra.

En COX-2-selektiv hämmare hindrar inte COX-1-förmedlad trombocyttaggregation men den minskar produktionen av prostacyclin i organismen (2). Man har antagit att

detta kan rubba balansen i blodkärllregleringen och öka risken för trombos.

COX-2-hämning påverkar inte alla endotelets skyddsfaktorer eftersom den inte minskar den endoteliala kväveoxidförmedlade vasodilationen (3).

Effekterna av COX-2-hämning i prövningar på djur

I prövningar på djur har inte brist på prostacyclin orsakat en ökning av spontana tromboser men responsen på trombotisk stimulans ökade vid brist på verkan av COX-2 (4). Hos möss, som antingen saknar prostacyclinreceptor eller har ett överskott av tromboxanreceptorer, blir aktiveringen av trombocyterna i samband med en blodkärllskada och blodkärllens profilferation kraftigare, d.v.s. risken för trombos ökar. Om både prostacyclin- och tromboxanreceptor fattas hos en mus, är responsen på en blodkärllskada densamma som hos en normal mus (5).

I en experimentell infarktmodell minskar en lindrig hjärtmuskelischemi förorsakad hos kaniner följderna av en 12–72 timmar senare framkallad ny ischemi. Lindrig syrebrist orsakar en snabb ökning av COX-2 på ett ischemiskt område i hjärtmuskeln. COX-2-selektiva hämmare hindrade denna ökning av COX-2 och avlägsnade samtidigt ischemins hjärtskyddande effekt (6).

Hos hundar följde man upp hur trombos utvecklades i koronararterären där som endotelskada hade framkallats. Bildningen av koronartrombos blev märkbart långsammare hos hundar som hade fått acetylsalicylsyra (ASA) 17 timmar innan skadan vållades. Nyttan berodde delvis på att prostacyclin bildades,

eftersom celecoxib avlägsnade den skyddseffekt som ASA hade givit (7). I blodkärllens endotel gick effekten av ASA om inom 17 timmar, varför endotelcellen, om en skada uppstod, åter kunde producera skyddande COX-2-förmedlad prostacyclin; endast trombocyternas COX-1 blockeras irreversibelt med ASA.

Ingen aspekt i samband med COX-hämning är emellertid entydig, och COX-2-hämning kan också ha nyttiga kardiovaskulära effekter. På senaste tiden har man betonat den andel som en inflammation har i uppkomsten av ateroskleros (8). COX-2 ökar vid ateroskleros och enzyminhibition minskar inflammationsreaktionerna i blodkärlln samt utvecklingen av ateroskleros hos möss (9). Också efter en experimentell infarkt bibehölls hemodynamiken bättre hos råttor som fått COX-2-hämmare än hos djur som fått enbart hade fått vehikel (10).

Vad har observerats vid kliniska prövningar?

Frågan om koxibernas effekter på hjärtat väckte genom resultaten av prövningen VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) som jämförde effekten av och säkerheten hos rofekoxib och naproxen. I prövningen deltog cirka 8 000 reumatiska patienter som inte samtidigt fick behandlas med ASA eller antikoagulanter. Tromboser förekom hos 1,7 % av dem som behandlades med rofekoxib och hos 0,7 % som behandlades med naproxen. Andelen patienter som fick en hjärtinfarkt var på motsvarande sätt 0,5 % och 0,1 %. Vid en senare analys framkom att 4 % av patienterna hörde till en grupp som skulle ha behövt ASA-medicinering för att förebygga

trombos, och 38 % av infarkterna förekom hos patienterna i denna grupp (11).

I en motsvarande prövning med celecoxib, CLASS (*Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*; 12), var jämförelsepreparaten ibuprofen och diklofenak. I mängden kardiovaskulära fall iaktogs inga skillnader mellan preparaten. Det var tillåtet att använda ASA och 21 % av patienterna använde det i doser på högst 325 mg/dygn.

Man har misstänkt att skillnaden mellan de kardiovaskulära effekterna i prövningarna VIGOR och CLASS berodde på bl.a. slumpen (det totala antalet infarkter var litet), olika patientgrupper (till reuma kan anknytas en förhöjd risk för trombos; i VIGOR deltog huvudsakligen reumapatienter och i CLASS artrospatienter), den tillåtna ASA-medicineringen i CLASS eller naproxenets effekt som skydd för infarkt. Motstridiga resultat föreligger om naproxenets infarkttriskminskande effekt samt om hur långvarig dess trombocythämmande effekt är. I tre fall-kontrollundersökningar förknippades en måttligt sänkt infarkttrisk med användningen av naproxen (13–15), men i andra epidemiologiska utredningar har risken sänkts enbart av ASA (16, 17), det enda antiinflammatoriska analgetica som irreversibelt hämmar tromboxansyntes.

I ett kohortstudium rofekoxib 50 mg nästan fördubblade risken för allvarlig koronärsjukdom hos 50–84 åriga (1.70, 95 % CI 0.98–2.95, $P=0,058$; nya användare 1.93, 95 % CI 1.09–3.42, $P=0,24$). Rofekoxib 25 mg eller andra antiinflammatoriska analgeter (celecoxib, naproxen, ibuprofen) ökade inte risken (18).

Och sedan?

Utgående från de hittills fätaliga prövningarna verkar det som om COX-2-hämmare i de fall då trombosrisken redan i förväg är stor ytterligare höjer risken för infarkt. Mängden infarkter vid användning av COX-2-hämmare hos patienter som inte tidigare haft hjärtsjukdomar har varit liten. Inte heller fakta från prövningar med djur tyder på att COX-2-hämning i en normal

situation skulle öka risken för spontana tromboser.

Förslag har framlagts om att man till behandlingen av dem som använder COX-2-selektiva hämmare skulle lägga till en liten dos acetylsalicylsyra för att förebygga en eventuell förhöjd trombosrisk. I prövningen CLASS höjde en dos acetylsalicylsyra, som användes av kardiovaskulära orsaker, risken för blödningar i magtarmkanalen till nivån för vanlig behandling med antiinflammatoriska analgetika, m.a.o. gick nyttan med COX-2-selektiva hämmare om intet (19).

För patienter med förhöjd risk för både blödningar i magtarmkanalen och hjärtinfarkt borde man tänka på paracetamol eller opioider som alternativ smärtlindring. Dessa saknar emellertid den antiinflammatoriska effekten. I samband med en fortgående behandling med antiinflammatoriska analgetika har syntetiska prostaglandinblockerare och prostaglandinanalogen misoprostol visat sig minska risken för ulcus.

Efter de första årens användning av koxiberna återstår många öppna frågor. Enbart omfattande, prospektiva kliniska prövningar kan skapa klarhet i uppfattningarna om COX-2-selektiva hämmares effekter på magtarmkanalen och samtidigt svara på frågan om vilken COX-2-blockeringens effekt är på hjärt- och blodkärlsjukdomarna.

Litteratur

1. Patrignani P et al. COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:661-667
2. McAdam BF et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by COX-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:272-277
3. Verna S et al. Cyclooxygenase 2 blockade does not impair endothelial vasodilator function in healthy volunteers: randomized evaluation of rofecoxib versus naproxen on endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:2879-2882
4. Murata T et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-682
5. Cheng Y et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002;296:539-541
6. Shinmura K et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effect of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10197-10202
7. Hennen JK et al. Effects of selective cyclooxygenase inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-825
8. Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev* 2001;9:31-35
9. Burleigh ME et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor deficient mice. *Circulation* 2002;105:1816-1823
10. Saito T et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:772-775
11. Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;343:1520-1528
12. Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis; the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255
13. Solomon DH et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104
14. Watson DJ et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110
15. Rahme E et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-1115
16. Garcia-Rodriguez LA et al. Differential effect of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:382-387
17. Ray WA et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-123
18. Ray WA. et al. COX-2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-1073.
19. Deeks JJ et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-623

Sammandrag

Riitta Tokola

ÖVERLÄKARE

Erkki Palva

PROFESSOR

Leena Sommarberg

FORSKARE

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Statiner och muskelbiverkningar

Statinerna är HMG-CoA-reduktas-hämmare som hämmar levercellernas kolesterolsyntes och stimulerar LDL-receptorernas syntes, varvid plasmans LDL-kolesteroltal sjunker.

I kliniska prövningar förekommer en lindrig ökning av kreatinkin- asen (S-CK) i serum högst hos ett par procent av försökspersonerna.

Efter det att statinerna togs i ett mera omfattande bruk konstaterades ibland muskelsymtom hos patienterna under behandlingen. Det kan vara fråga om muskelsmär, -ömhet eller -svaghet utan samband med en förhöjning av CK, eller om myosit. Vid rabdomyolys är muskelsymtomen kraftiga, CK-värdet överskrider mer än 10-faldigt den övre gränsen för referensvärdet och serumets kreatinin stiger som tecken på njurskada. Rabdomyolys kan utvecklas så att den blir livshotande, särskilt om njurnekros förekommer i samband med den.

Det första statinet kom ut på marknaden i Finland år 1988. Enligt FPA:s statistik över läkemedelsersättningar fick 260 000 personer förra året ersättningar för statiner. Konsumtion av statiner ses i bild 1. Efter år 1988 har i Finland använts kumulativt lovastatin cirka 182 000 patientår, simvastatin 282 000, fluvastatin 73 000, pravastatin 49 000, atorvastatin 168 000 och serivastatin 3 000.

Rapporterna av statiner

242 biverkningsrapporter av statiner har lämnats in till Läkemedelsver-

kets biverkningsregister från år 1988 till slutet av august 2002 (bild 2).

Olika biverkningar på muskler har anmälts för 79 patienter. Den årliga mängden anmälningar om muskelbiverkningar presenteras i bild 2. Sammanlagt 106 enskilda muskelbiverkningar har inrapporterats. En patient kunde ha mer än ett symptom på biverkningar. Ungefärlig rapporteringsfrekvens av statinbiverkningar är 1: 8 000 och av muskelbiverkningar 1: 19 000 per mottagare.

Rabdomyolys

8 anmälningar (tabell 1) gällde rabdomyolys. Hälften av patienter behövde intensivvård. Alla patienterna tillfrisknade. I många fall framträdde medverkande andra läkemedel och sjukdomar. Simvastatindosen fördubblades hos tre patienter för-

rän rabdomyolys manifesterade. Patienten med långvarig lovastatin fick symptom om rabdomyolys inom två veckor från början av itrakonazolterapi.

Övriga biverkningar

Till biverkningsregister anmäldes under samma tid 32 rapporter om neurologiska biverkningar. Bland dem fanns två sensomotoriska polyneuropatier hos patienter som använde atorvastatin; de konstaterades med elektroneuromyografiundersökning. I det ena fallet var symptomen och fynden lokaliserade till de nedre extremiteterna, lindriga och övergående, i det andra var de svåra och lokaliserade till de övre extremiteterna. I detta fall blev kvar muskelatrofi och betydande funktionsstörning i händerna.

Bild 1. Konsumtion av statiner i Finland 1990–2001.

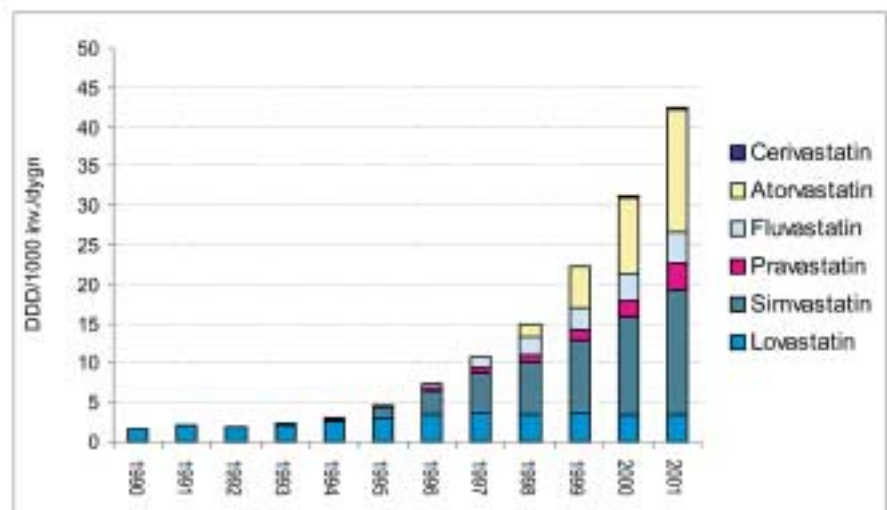
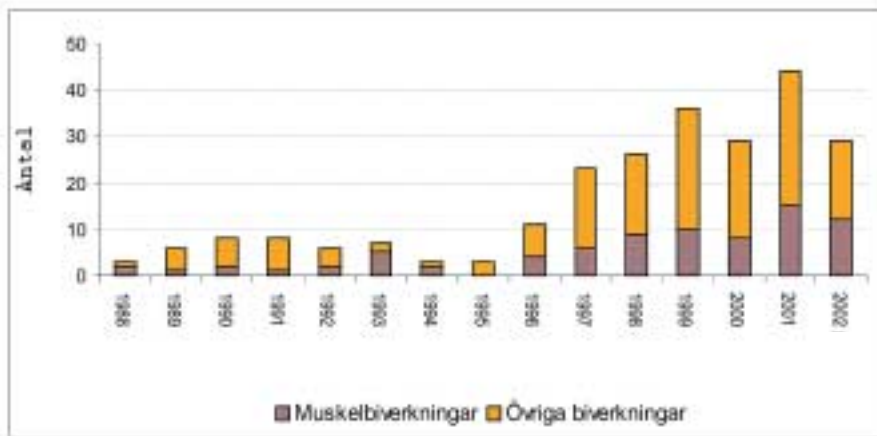


Bild 2. Biverkningsrapporter av statiner 1988–31.8.2002



Tabell 1. Rabdomyolys ansluten till statiner 1998–31.8.2002

	Statin och dygnsdos	Interagerande läkemedel	Patientens ålder och kön
2001	Simvastatin 40 mg	Nej	68-årig kvinna
2002	Simvastatin 80 mg*	Makrolidantibiotikum	50-årig man
2001	Simvastatin 80 mg*	Gemfibrozil	55-årig kvinna
2000	Simvastatin 80 mg*	Ciklosporin	52-årig man
2001	Simvastatin 80 mg	Fluvoxamin	51-årig kvinna
1996	Lovastatin 80 mg	Itrakonazol	54-årig kvinna
1998	Pravastatin 20 mg	Bezafibrat	66-årig kvinna
2001	Serivastatin 300 mikrog	Nej	54-årig man

* Dosen fördubblades strax innan biverkningarna började

EU:s arbetsgrupp för läkemedelssäkerhet (PhVWP) rekommenderar att S-CK mäts innan statinbehandling sätts in i följande fall där patientens benägenhet för rabdomyolys har stigit

- Njurinsufficiens
- Hypotyreoos
- Muskelsjukdom hos patienten eller patientens släkt
- Muskeltoxicitet i samband med statiner eller fibrat i en tidigare anamnes
- Hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (> 70 år) patienter skall man överväga att mäta S-CK om man misstänker faktorer som exponerar för rabdomyolys.

I dylika fall skall man alltid överväga riskerna av en behandling i relation till nyttan av behandlingen och man skall noggrant följa med patientens kliniska tillstånd.

Om den kontrollerade utgångsnivån för S-CK överskrider den övre gränsen för det femfaldiga referensvärdet rekommenderas att statinbehandling inte sätts in.

Under terapi

Om muskelsmärta, -svaghet eller -kramper förekommer under behandlingen, skall S-CK-värdet alltid fastställas. Om S-CK-värdet är mer än femfaldigt högre än den övre gränsen för referensvärdet, skall statinbehandlingen sättas ut. Om de kliniska muskelsymtomen är kraftiga skall statinbehandlingen sättas ut, även om S-CK-värdet inte är så högt.

Om muskelsymtomen försvinner och S-CK har normaliserats kan man efter en tid sätta in statinbehandlingen på nytt i minsta möjliga dos. Patienten skall noggrant följas upp.

Riskfaktorer

Riskfaktorer för statinernas muskelskador är stora statindoser, hög ålder, njurskada, en annan muskelsjukdom, behandling med flera läkemedel samtidigt och postoperativt tillstånd. Statinernas lipofili diskuteras. Man har emellertid inte jämfört statinernas säkerhet sinsemellan i detta avseende. Förklaringen till skillnaderna i muskeltoxicitet mellan olika statiner kan i vissa fall finnas hos leverns cytokroma P450-enzymerna som metaboliserar leverns läkemedelssubstanser. Isoenzym CYP 3A4 handhar högradigt simvastatinets, atorvastatinets och lovastatinets metabolism, varför en eventuell interaktion måste övervägas särskilt noggrant i dessa fall när annan läkemedelsbehandling planeras. Läkemedel som hämmar CYP3A4-förmedlad metabolism är bl.a. ciklosporin, itrakonazol, ketokonazol, diltiazem, verapamil, nifedipin, erytromycin, klaritromycin och många HIV-läkemedel. Som följd av interaktion kan statinets halt i plasman stiga till en toxisk nivå. Också en riklig användning av grapejuice eller alkohol kan leda till en skadlig interaktion. Många ovannämnda läkemedel är substrater eller hämmare av P-glykoprotein, vilket kan medverka i interaktionen. Också andra CYP-system kan delta i nedbrytning av vissa statiner med undantag nedbrytning av pravastatin. Risken för myopati/rabdomyolys ökar också med samtidig behandling med fibrater och statiner.

Sammandrag

Antalet anmälningar om muskelbiverkningar är lågt också med beaktande av underrapportering. Rabdomyolys är troligtvis en mycket sällsynt dosberoende klasseffekt av alla statiner och kan i bland vara följd av interaktion.

För att undvika risken för biverkningar rekommenderas individuell dosering och iakttagande av interaktioner.

Den bifogande data kan inte användas för bedömning av säkerheten mellan statiner, eftersom dessa uppgifter baseras på läkarnas frivilliga och spontana rapporter av biverkningar.

Sammandrag

Satu Saarinen

PROVISORSSTUDERANDE

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Läkemedelsreklam i facktidskrifter för läkare

Läkare får information om receptbelagda läkemedel vid presentationer eller på posten, men mest genom reklam i medicinska facktidskrifter. Läkarens första källa till information om ett nytt läkemedel är i själva verket oftast en läkemedelsannons (1).

Marknadsföringen av läkemedel övervakas av Läkemedelsverket (2). Vidare har Läkemedelsindustrin rf anvisningar om marknadsföring av läkemedel (3), som medlemsföretag i branschen har förbundit sig att iaktta.

I föreskrift heter det: "*Marknadsföringsmaterial som riktar sig till hälsovårdspersonal skall alltid innehålla de väsentliga uppgifter enligt produktprofilen som gäller preparatets indikationer och rekommendationer för dess användning samt preparatets effekt och säkerhet.*" (2). Materialet skall också uppta datum då resumén har skrivits eller reviderats (2). Marknadsföringen av läkemedel till hälsovårdspersonal skall enligt anvisningarna vara aktuell och överensstämma med produktresumén och den skall innehålla den information som är väsentlig med tanke på förskrivning av läkemedlet. Uppgifterna om läkemedlet skall dessutom vara klara och lättbegripliga (3).

I betraktande av nedanstående föreskrifter och anvisningar och med tanke på att var tionde läkare i primärhälsovården använder annonser i fackpressen som informationskällor (4) kunde man tänka sig att läkemedelsannonserna är tydliga och att de är informationspaket med täckande sakinnehåll. I den här studien

har vi sett efter om detta är fallet: vad är det för information man får av annonserna och hur bra stämmer uppgifterna överens med produktresumén?

Material och metoder

Som material användes läkemedelsannonser i april- och majnumren av den medicinska tidskriften *Duodecim* och Finlands *Läkartidning*. Det sammanlagda antalet tidskrifter var 12, varav 8 st. i Finlands *Läkartidning*. Det fanns totalt 94 annonser. Av dem var största delen (87 st.) annonser för läkemedel som fås ut bara mot recept. En del (7 st.) var reklam för läkemedel vars minsta förpackningsstorlek är receptfri medan de större fås bara mot recept.

Sju annonser var tudelade genom att en del (motsvarande produktresumén) befann sig på ett annat ställe i tidningen. Fyra av dessa annonser hade ett omnämnande om att produktresuméer fanns på annat ställe i tidningen, i en nämndes också sidonumret. I tre fall omtalades det inte att annonsen fortsatte på annat ställe, och de tolkades därför som separata annonser.

I flera annonser fanns olika läkemedelsformer eller styrkor av samma läkemedel. De har i den här utredningen behandlats som en enda annons. Annonser för egenvårdsläkemedel och påminnelseannonser har här utelämnats. I marknadsföring genom påminnelseannonser är det enligt Läkemedelsverkets föreskrift tillåtet att nämna bara läkemedlets namn eller namnet och innehavaren av försäljningstillståndet.

Annonstexterna jämfördes med produktresuméerna (SPC). Föremålen för undersökning är följande: läkemedlet/medlen, indikationer, kontraindikationer, interaktioner, biverkningar, varningar samt användning under graviditet och amning. Här granskades det om dessa teman hade tagits upp i annonserna och i så fall, i vilken utsträckning. Vidare kontrollerades det om datum då materialet var skrivet (månad och år) eller senast hade reviderats. Annonser som befanns ha bristfälliga uppgifter om detta tittade man närmare på. Förpacknings-, pris- och källuppgifter gick man inte in på i denna utredning.

Resultat

Det fanns 28 annonserande företag. I nio annonser hävdades det inte att läkemedlet var tryggt eller att preparatet inte hade biverkningar eller var addiktivt. I tre annonser saknades namnet på läkemedelssubstansen (tabell 1). En av dessa annonser meddelade gruppen av läkemedelssubstanser men gav inte närmare uppgifter om substansens namn. Av två andra annonser framgick namnet på läkemedelssubstansen indirekt av namnet på preparatet men det nämndes inte skilt för sig. I en annons syntes namnet på läkemedelssubstansen bara på en avbildad läkemedelsförpackning.

Indikationer

I största delen av de undersökta annonserna var indikationer omtalade i samma ordalag som i produktresumén eller på ett till sakinnehållet

Tabell 1. Frågor nämnda (alla eller de vanligaste) i produktresuméerna (SPC) och annonserna antal och andelar

Nämnda frågor	n	SPC/SPC (%)	n	Annons/SPC (%)	varav alla (%)	varav vanligaste(%)
Läkemedelssubstans	94	100	91	97		
Indikation	94	100	94	100	93	7
Kontraindikation	94	100	90	96	86	14
Interaktion	86	91	49	57	41	59
Biverkningar	93	99	76	82	12	88
Varningar	93	99	57	61		
Graviditet och amning	87	93	43	49		
Datum			5	5		

med resumén överensstämmande sätt. I sju annonser fanns klara brister eller fel i omtalandet av indikationerna (tabell 2). I två av dessa annonser var det fråga om att indikationerna var olika för barn än för vuxna, men detta hade inte framhållits. I tre annonser hade indikationerna omtalats i alltför allmänna ordalag: närmare uppgifter (t.ex. vem läkemedlet är avsett för och i vilka situationer) saknades. I två annonser saknades information som är väsentlig med tanke på förskrivningen av läkemedlet. I den ena annonsen (antibiotika) uppgavs i stor omfattning vissa infektioner som indikationer, men begränsningar av användningen nämndes inte. I den andra annonsen, som var klart bristfällig till sitt informationsinnehåll, var indikationerna inte tydligt anvisade; däremot framhöll annonsen hur stor effekt läkemedlet har vid förebyggande av vissa sjukdomar.

Kontraindikationer

I alla produktresuméer var några kontraindikationer angivna. I ca 86 % av annonserna var alla kontraindikationer nämnda. I ca 14 % av annonserna är bara de vanligaste nämnda (tabell 1). Kontraindikationer saknades helt i ca 4 % av annonserna (tabell 2). I produktresuméerna för tre av dessa hade emel-

lertid endast överkänslighet angivits som kontraindikation, varigenom bara en annons saknade egentliga kontraindikationer.

Interaktion

I sju produktresuméer nämndes inte en enda interaktion. De vanligaste interaktionerna är omnämnda i ungefär en femtedel av annonserna och alla i ungefär en tredjedel av annonserna (tabell 1).

I omkring hälften av annonserna (45 st.) saknas interaktionerna helt. Enligt nästan alla (40 st.) av dessa produktresuméer för läkemedel är interaktioner kliniskt möjliga, varför de vanligaste eller viktigaste av dessa borde ha nämnts i annonserna.

Biverkningar

I nio annonser nämns alla de biverkningar som också finns i produktresuméerna. I drygt hälften av annonserna hade de allmännaste biverkningarna nämnts (tabell 1), i en tredjedel av dessa (21 st.) hade dessutom några av de mer sällsynta biverkningarna omtalats.

Biverkningar omnämns inte alls i ca 19 % av annonserna, trots att produktresuméerna för alla dessa läkemedel beskriver några biverkningar (tabell 2). Dessutom framhölls i en annons inte en enda biverkning, men eftersom det var fråga om insu-

lin är det mycket svårt att dra gränsen mellan biverkningar och varningar. I fem av de annonser som saknar uppgift om biverkningar hade biverkningarna kvitterats med en allmän kommentar, såsom "biverkningarna är jämförbara med placebo" eller "biverkningarna är i allmänhet lindriga". I en annons hänvisades det till allmänna biverkningar som motsvarande läkemedel har: "rapporterade biverkningar ansluter sig vanligen till de farmakologiska verkningarna av betablockerare". I alla dessa produktresuméer hade biverkningar beskrivits som enligt reglerna borde ha framhållits i annonsen.

Till typen var de annonser som saknade upplysning om biverkningar uppseendeväckande och även i övrigt föga informativa. Så omtalas det t.ex. i en annons hur bra risken för olika sjukdomar kan förebyggas med läkemedlet, men uppgifter enligt produktresumén saknades.

Varningar

Varningar hade nämnts i drygt hälften av annonserna (tabell 1). I en läkemedelsannons hette det att det går att slå upp varningarna i Pharmaca Fennica. För alla de läkemedel vars annonser saknade varningar var vissa varningar nämnda i produktresuméerna. Av dessa varningar gällde

Tabell 2. Total eller partiell avsaknad av uppgifter som är viktiga för användning och säkerhet

	Saknas	%
Indikationer	Partiellt	7
Kontraindikationer	Totalt	4
Biverkningar	Totalt	19
Varningar	Totalt	39

nästan alla biverkningar (36 st.) eller sjukdomar vid vilka läkemedlet inte bör användas (35 st.). I ungefär hälften (21 st.) ingick anvisningar eller uppmaningar om uppföljning av patientens tillstånd eller laboratorievärden.

Användning vid graviditet och amning

I ungefär hälften av annonserna nämns användning under graviditet och amning (tabell 1). I samtliga dessa fall är läkemedlet kontraindicerat vid graviditet och amning eller så skall läkemedlet användas bara om det är ovillkorligen nödvändigt eller så har användningen av läkemedlet inte undersökts, varför det inte är att rekommendera. I de annonser som saknar omnämmandet heter det i sex produktresuméer att hinder inte föreligger för användning under graviditet och amning eller att ett omnämmande inte var relevant (t.ex. för prostataläkemedel).

Datum

Bara 5 % av annonserna har klart omnämmande av det datum då annonsen är skriven eller dess innehåll har blivit uppdaterat (tabell 1). I ca 40 % av fallen (35 st.) ingick datum på sidan av annonsen antingen som sådant eller som en del av en kod. Datum saknades helt i 57 % (54 st.) av annonserna.

Slutsatser

Allmänt taget gav annonserna gott besked om nästan allt som är väsentligt för en riktig och trygg användning av läkemedlen. Texten med läkemedelsinformation var i snart sagt alla annonser finstilt och mycket svärläslig. Det verkade som om texterna var avsedda att läsas bara av unga människor i utmärkt belysning. Ofta tog en bild största delen av annonsutrymmet och man frågar sig vad som är ändamålsenligt: de föreställningar som annonsen inger eller dess faktainnehåll.

Annonserna med produktresuméerna på annat ställe i tidningen var vilseledande, särskilt om det inte finns något samband mellan annonserna. I dessa fall märkte läsaren lätt bara den större och mer uppseendeväckande annonsen, varvid sakinnehållet förblir bristfälligt eller saknas helt.

I nästan hälften av annonserna hade inga varningar framförts och i ca varje femte fall saknades biverkningarna helt (tabell 2). Det är mycket svårt att bedöma vilka varningar eller biverkningar det är som är väsentliga och alltså borde framhållas i annonsen. Bör t.ex. sällsynta biverkningar nämnas, och i så fall, bör då alla nämnas? Om bara en del plockas ut, på vilka grunder skall de då väljas?

Situationen har till all lycka förbättrats hisnande sedan år 1998. Enligt en undersökning som gjordes då saknades biverkningarna i hela 89 %, kontraindikationerna i 75 % och varningarna i 86 % av annonserna (5). Biverkningarna saknades bara i hälften av annonserna enligt en undersökning år 2000 (1). Under de två senaste åren har det emellertid inte inträtt förändringar: samma viktiga saker saknas fortfarande. Som Paul konstaterade i sin utredning (5), är det sannolikt att avsak-

naden av säkerhetsuppgifter ändå inte vållar särskilt stor risk eftersom läkarna knappast baserar sina förskrivningar till patienterna enbart på läkemedelsannonser.

I föreskriften om marknadsföring av läkemedel ställs kravet att läsaren av annonsen får så fullständig information om produkten att han eller hon kan bilda sig en uppfattning om dess terapeutiska betydelse (2). På basis av denna undersökning kan man inte hävda att denna förutsättning realiserar särskilt bra. Trots att största delen av tidningsläsarna läser annonserna kursoriskt skall annonsernas betydelse som kunskapsförmedlare inte underskattas. Rätt använda är läkemedelsannonserna en ypperlig kanal för saklig läkemedelsinformation för den förskrivande läkaren.

Litteratur

1. Klaukka T, Helin-Salmivaara A, Hupponen R, Idänpää-Heikkilä JE: Iskulause, suuri kuva ja paljon tekstiä petiitillä - mitä lääkäri saa lääkemainoksesta? Suomen Lääkärilehti 27-29: 2778-2782, 2000
2. Marknadsföring av läkemedel. Föreskrift 3/97. Läkemedelsverket 1997
3. Lääkemarkkinoinnin ohjeet Lääketeollisuus ry, 2001
4. Helin-Salmivaara A, Sairanen S, Klaukka T: Millaista tietoa lääkäri tarvitsee ja mistä hän sen löytää? Suomen Lääkärilehti 47: 4850-4853, 2000
5. Paul R: Marknadsföring av läkemedel i dagens Finland. TABU 4: 41, 1998

Översättning Mona Martin