

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Vitamin B₁₂-mangel – er oral behandling tilstrækkelig?

Af Preben Holme*

Diagnosticering

Det er vigtigt, at diagnosen vitamin B₁₂-mangel er stillet korrekt. Mistanken skal opstå hos patienter med uforklaret anæmi eller neurologiske symptomer samt hos ældre personer, veganere og hos personer med kronisk mave-tarmsygdom.

En nylig dansk oversigt har foreslået en diagnostisk strategi, hvor primært plasmacobalamin måles. En høj plasmakoncentration udelukker B₁₂-vitaminmangel (>250 pmol/l) og en lav værdi (<125 pmol/l) bekræfter mangel. Ved værdier imellem – i den såkaldte gråzone – foreslås det at måle plasmametylmalonat (MMA). En lav værdi udelukker og en høj værdi tyder på B₁₂-mangel. En værdi imellem angiver igen en gråzone, hvor der foreslås kontrol efter 1 år. Der er ingen entydig sammenhæng mellem plasmacobalamin og symptomer, idet der er set normale plasmakoncentrationer af cobalamin og metylmalonat hos patienter med symptomer på B₁₂-vitaminmangel, hvor behandling med B₁₂-vitaminindgift har medført bedring.

Behandling

I Danmark findes hydroxycobalamin til injektion 1 mg/ml (Vibeden) og cy-

anocobalamin som tabletter på 1 mg og til injektion 1 mg/ml (Betolvex).

Der har været forskellige traditioner for, hvordan B₁₂-vitaminmangel behandles og forebygges. Der findes dog – om end få – kontrollerede studier, hvor effekten af de forskellige præparater og deres administrationsformer er undersøgt.

Et engelsk studie omfattende 50 patienter, hvoraf 10 havde pernicious anæmi og 9 havde kirurgisk begrundet B₁₂-vitaminmangel, som hidtil var behandlet med hydroxycobalamininjektioner hver 3. måned. Patienterne fik ved starten af studiet 1 mg hydroxycobalamin intramuskulært og blev fulgt i månederne efter med måling af bl.a. B₁₂-vitamin og MMA. Når de nåede den nederste kvartil for plasma cobalaminkoncentrationen fik de oral cyanocobalamin 1 mg dagligt, og denne behandling blev fortsat under forudsætning af, at cobalaminkoncentrationen holdt sig over 10 percentilen (237 µg/ml). Hvis koncentrationen faldt under dette niveau, blev injektionsbehandling genoptaget. Patienterne blev fulgt i op til 18 måneder. Hos ingen af patienterne var det nødvendigt at genoptage injektionsbehandlingen hverken på baggrund af plasmakoncentrationsfald, hæmatologiske eller neurologiske forhold.

I et dobbeltblindet kontrolleret studie omfattende ældre sammenlignede man forskellige orale doser af cyanocobalamin med henblik på at finde den laveste dosis, der kunne fastholde MMA på det laveste niveau som udtryk for et normalt cobalamin-niveau i plasma. Doser mellem 0,6 og 1 mg reducerede plasma-MMA med ca. 33%.

Der er 2 studier, hvor oral behandling er sammenlignet med intramuskulær behandling.

Det ene ikke-blindede studie omfattende 70 patienter med megaloblastær anæmi, der blev randomiseret til at tage 1 mg cobalamin dagligt enten oralt eller intramuskulært i 10 dage og derefter én gang hver 4. uge. Efter 90 dage var stigningen i plasmacobalamin signifikant større end før behandlingen og i øvrigt lige stor i de 2 grupper. Neurologiske symptomer aftog i samme grad i de 2 grupper.

I et andet studie, som omfattede 38 patienter med nydiagnosticeret B₁₂-vitaminmangel, blev givet enten cyanocobalamin 1 mg intramuskulært på dag 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 og 90 eller cyanocobalamin 2 mg dagligt i en periode på 4 måneder. Plasmacobalamin steg i begge grupper i forhold til før behandling, men oral behandling medførte en signifikant

* Praktiserende læge, IRF.

større plasmakoncentration efter 4 måneder (1,005 mg/ml over for 0,325 mg/ml).

Det tyder således på, at der kan startes med 1-2 mg cyanocobalamin oralt dagligt i starten og derefter 1 mg ugentligt. Det skal dog understreges, at det gælder behandling af B₁₂-vitaminmangel og dertil hørende hæmatologiske og neurologiske forandringer på kort sigt (4-12 måneder). Der mangler undersøgelser, der dokumenterer en lang/vedvarende effekt. Ydermere mangler der studier af ef-

fekten af og doseringen af cobalamin til patienter med svære neurologiske udfald.

Der er ikke den store forskel på prisen på cobalamin til oral og parenteral brug, men det har naturligvis fordele, at behandlingen kan gives oralt. Hvis man vælger at give behandlingen oralt, er det dog stadig nødvendigt 1-2 gange om året at måle plasmacobalamin og evt. hæmatologiske parametre og vurdere patienten med henblik på hæmatologiske og neurologiske problemer.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.



Lægernes vigtige rolle i overvågning af medicinbivirkninger

Af Doris I. Stenver. Lægemiddelstyrelsen, medlem af EU's bivirkningskomité

Lægemidlers sikkerhedsprofil:

Lægerne er tæt på patienterne, men har ikke overblikket. Det kan Lægemiddelstyrelsen til gengæld få på baggrund af lægernes bivirkningsindberetninger. Lægerne spiller en hovedrolle, når det gælder om at forebygge bivirkninger til gavn for patienterne.

I Danmark har læger kunnet indberette bivirkninger til myndighederne i mere end 40 år. Det er velkendt, at der observeres langt flere bivirkninger, end myndighederne modtager indberetninger om. Lægemiddelstyrelsen modtog i 2008 ca. 2.900 indberetninger, heraf ca. 2.100 fra læger. Dette antal skal ses i forhold til et lægemiddelforbrug i Danmark på omkring 3 millioner DDD årligt.

Underrapportering er ikke kun et dansk fænomen. Det kendes over hele verden. Underrapporteringen af bivirkninger kompromitterer patientsikkerheden, idet myndighederne ikke har mulighed for at reagere med forebyggende tiltag.

Patienter og pårørende har siden 2003 kunnet indberette bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen. Danmark var det første land i EU, der indførte bivirkningsrapportering direkte fra forbrugerne, men patientrapportering forventes at blive indført i det øvrige EU inden for en kort årrække. Efter en beskeden start er andelen af bivirkningsindberetninger fra forbrugerne steget støt. Blandt de ca. 2.900 individuelle bivirkningsrapporter, som Lægemiddelstyrelsen modtog i 2008, kom ca. 20 % fra patienter eller deres pårørende.

Det er positivt, at stadig flere patienter indberetter til Lægemiddelstyrelsen, men det er også forbundet med praktiske problemer. Eksempelvis er det mere tidskrævende at vurdere og følge op på en patientrapport, fordi patienten i sagens natur ikke benytter fagtermer. Af denne og mange andre grunde er det ønskeligt, at antallet af bivirkningsrapporter fra lægerne stiger.

Det p.t. mest kendte danske eksempel på underrapportering af bivirkninger er sagen om den mistænkte sammenhæng mellem gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og sygdoms-

billedet nefrogen systemisk fibrose (NSF)¹. Denne sag har heldigvis ført til etablering af et nyttigt samarbejde blandt mange aktører på sundhedsområdet, der nu går sammen om at realisere en national handlingsplan til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger². Lægemiddelstyrelsen rådfører sig med Bivirkningsrådet³ omkring effektivering af handlingsplanens elementer.

Et af handlingsplanens indsatsområder er ønsket om at øge lægernes motivation for at indberette bivirkninger. Dette mål skal nås gennem en flerstrengt indsats, der både gør det lettere for lægerne at indberette, og som samtidig synliggør, hvad der kommer ud af indsatsen.

Som et eksempel på det første – at gøre det lettere at indberette – kan nævnes arbejdet med at forenkle indberetningsskemaet og integrere dette i lægens medicinmodul.

Som et eksempel på det andet – at synliggøre brugen af bivirkningsdata – kan nævnes, at Lægemiddelstyrelsen arbejder på fremover at kunne offentliggøre bivirkningsdata, udsende ny-

hedsbreve og udgive årsrapporter. Det er således intentionen, at det fremover bliver lettere for lægerne at orientere sig om nye bivirkninger ved lægemidler, og det er forhåbningen, at det yderligere motiverer lægerne til at yde deres vigtige bidrag.

Også internationalt, i regi af EU's bivirkningskomité (Pharmacovigilance Working Party), arbejdes der på at skabe større åbenhed og gennemsigtighed omkring brugen af bivirkningsdata. Det er således planen i nær fremtid at offentliggøre månedlige referater af udvalgte emner fra komiteens møder i det europæiske lægemiddelagentur (EMA) i London.

Et hyppigt anført kritikpunkt til forklaring af lægernes beskedne interesse for at indberette bivirkninger er, at lægerne ikke kan se, hvad der kommer ud af indsatsen. Lægerne kender i nogen grad til det regulatoriske system, som siden thalidomid-katastrofen i 1960'erne er bygget op nationalt og internationalt, men det er vigtigt at tydeliggøre, hvilken rolle lægerne spiller i dette system.

Det er vigtigt, fordi lægerne er dem, der er tættest på patienterne, og dermed dem, der direkte kan observere, hvad der sker. Lægerne har ikke overblikket over, hvilke bivirkninger der bliver observeret på verdensplan, men det kan myndighederne til gengæld få, hvis lægerne indsender bivirkningsindberetninger.

Formålet med denne artikel er derfor først og fremmest at beskrive systemet for overvågning af medicinbivirkninger, både det nationale og det internationale, med fokus på det europæiske myndighedssamarbejde samt på samarbejdet mellem myndigheder og lægemiddelindustrien.

Det nationale system for overvågning af medicinbivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen har ansvaret for at indsamle og vurdere oplysninger om medicinbivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen modtager indberetninger om bivirkninger enten i elektronisk format eller papirformat.

Efter modtagelsen udføres kvalitetskontrol af, om alle relevante oplysninger foreligger. En indberetning skal som minimum indeholde følgende oplysninger: patientens initialer, køn og fødselsdato, oplysning om hvem der indberetter, et eller flere mistænkte lægemidler samt en eller flere formodede bivirkninger.

Efter kvalitetskontrol indtastes oplysningerne fra indberetningerne i bivirkningsdatabasen (originalindberetningen arkiveres). Udover minimumsoplysningerne indtastes eventuelle oplysninger om andre samtidigt indgivne lægemidler, dosering og sygehistorie.

Bivirkningerne kodes i det internationalt anvendte klassifikationssystem MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authority*). Bivirkningen klassificeres som alvorlig eller ikke-alvorlig på baggrund af de fastsatte alvorlighedskriterier. Der sendes et kvitteringsbrev til indberetter.

Lægemiddelstyrelsen skal også sende indberetningerne videre til indehaveren af markedsføringstilladelsen og til den europæiske bivirkningsdatabase, Eudravigilance. Til sidstnævnte database indsendtes alene i 2008 næsten 500.000 individuelle bivirkningsrapporter fra myndighederne i EU. Hvis bivirkningsindberetningen er klassificeret som alvorlig skal dette ske senest 14 dage efter modtagelsen. Indberetningerne sendes også videre til WHO's database i Uppsala. Dermed indgår alle danske indberetninger hurtigt i den samlede internationale viden om bivirkninger.

Hvis der er behov for at indhente supplerende oplysninger fra indberetter, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen bede Lægemiddelstyrelsen om at indhente disse oplysninger.

Lægemiddelindustrien (formelt indehaverne af markedsføringstilladelsen for lægemidlerne) skal jævnligt udarbejde såkaldte periodiske sikkerhedsopdateringer. Disse skal indsendes til myndighederne, halvårligt i de første 2 år efter påbegyndt markeds-

føring, derefter med længere intervaller eller på anmodning fra myndighederne.

En sikkerhedsopdatering indeholder for en given periode ALLE bivirkningsindberetninger indsamlet fra ALLE de lande, hvor lægemidlet markedsføres. Endvidere indeholder en sikkerhedsopdatering oplysninger om forbrug samt om eventuelle ændringer i produktresumé / indlægsseddel og/eller markedsføringsstatus, indført siden forrige sikkerhedsopdatering (i et eller flere lande).

Sikkerhedsopdateringen indeholder også oplysning om planlagte, igangværende eller afsluttede sikkerhedsstudier med lægemidlet med fokus på eventuel ny viden af betydning for vurderingen af lægemidlets sikkerhedsprofil. Endelig indeholder sikkerhedsopdateringen firmaets vurdering med hensyn til, om der – på baggrund af de fremlagte oplysninger – er grundlag for at ændre produktresuméet for lægemidlet, eksempelvis tilføje nye kontraindikationer (afsnit 4.3), nye advarsler eller forsigtighedsregler (afsnit 4.4), nye interaktioner (afsnit 4.5) eller nye bivirkninger (afsnit 4.8).

En sikkerhedsopdatering er således et nyttigt værktøj i overvågningen af lægemidlers bivirkninger. På grundlag af sikkerhedsopdateringerne kan Lægemiddelstyrelsen løbende følge med i udviklingen af et lægemiddels sikkerhedsprofil.

Lægemiddelstyrelsen laver ikke kausalitetsvurdering på alle modtagne bivirkningsindberetninger. Kausalitetsvurdering er relevant, når der foreligger et signal om en mulig ny, ikke hidtil erkendt bivirkning ved et lægemiddel, eller der er tale om kendte bivirkninger af særlig alvorlig karakter, eksempelvis Stevens-Johnsons syndrom eller aplastisk anæmi.

Lægemiddelstyrelsen styrker i øjeblikket indsatsen med hensyn til at bruge indkomne bivirkningsdata aktivt i søgningen efter nye bivirkninger. Bivirkningsdatabasen skal moderniseres og søgeværktøjerne forbedres. Udover

at foretage signalgenerering i den danske database vil Lægemiddelstyrelsen også fremover udnytte adgangen til den europæiske database og søge efter nye signaler i denne.

Det internationale system for overvågning af medicinbivirkninger

Da systemet for indberetning af bivirkninger blev etableret i Danmark for mere end 40 år siden, var fokus næsten udelukkende på nationale bivirkningsdata. I dag er der etableret et omfattende internationalt samarbejde, der for Danmarks vedkommende er centreret i EU.

I 1995 blev det europæiske lægemiddelagentur (EMA⁵) etableret i London. Samtidig etableredes Pharmacovigilance Working Party (EU's bivirkningskomité), hvor hvert EU-medlemsland (formelt) er repræsenteret med et medlem (typisk deltager 2-3 medarbejdere fra Lægemiddelstyrelsen i disse møder).

Bivirkningskomiteen mødes 2-3 dage hver måned for at drøfte aktuelle bivirkningssager af fælles interesse for medlemslandene. Typisk er der 20 konkrete bivirkningssager på dagsordenen for hvert møde. Alle tidens væsentlige bivirkningsspørgsmål diskuteres i komiteen.

Udover konkrete bivirkningsspørgsmål beskæftiger komiteen sig også med udvikling af guidelines og bidrager til diskussionen på områder med udviklingspotentiale, eksempelvis hvordan man kan forbedre åbenhed og kommunikation om bivirkninger, hvordan man kan forbedre signalgenereringen, hvordan man kan forbedre samarbejdet med læger og patienter etc.

Det giver ikke længere mening kun at se på nationale bivirkningsdata, når man skal vurdere et lægemiddels sikkerhedsprofil og tage stil-

ling til, om balancen mellem fordele og ulemper fortsat er acceptabel. Set i forhold til tiden, hvor bivirkningssystemet blev oprettet, har myndighederne i dag let adgang til de samlede internationale erfaringer med lægemidlerne. Beslutninger træffes på baggrund af det totale data sæt. Det betyder IKKE, at danske bivirkningsdata er overflødige, og at det dybest er lige meget om danske læger indberetter eller ej.

Som eksemplet med gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og NSF viser, identificeres nye signaler om alvorlige bivirkninger af og til i et af verdens mindste lande. Det var de danske bivirkningsrapporter, der førte til, at denne mistænkte bivirkning blev vurderet i EU's bivirkningskomité. Det var de danske indberetninger, der førte til, at der blev truffet en fælleseuropæisk beslutning om at søge at forebygge yderligere NSF-tilfælde. Dette skete dels ved at ændre produktinformationen for samtlige markedsførte MR-kontrastmidler, med tilføjelse af kontraindikationer og / eller advarsler og forsigtighedsregler, dels ved at opnå enighed om at stratificere produkterne i 3 klasser, lav-, mellem- og høj-risikoprodukter.

Et andet eksempel på en bivirkningssag, der i øjeblikket vurderes i EU-komiteen, er bivirkninger ved vacciner mod livmoderhalskræft, henholdsvis Gardasil® og Cervarix®. Sidstnævnte anvendes i England og det er således muligt – på baggrund af det europæiske samarbejde og under den meget vigtige forudsætning af, at lægerne indsender bivirkningsindberetninger – at følge og sammenligne udviklingen i bivirkningsprofilerne for de 2 vacciner.

For visse lægemidler har Lægemiddelstyrelsen et særligt ansvar i vurderingen af lægemidlers bivirknin-

ger. Det gælder for de produkter, hvor Lægemiddelstyrelsen har vurderet registreringsansøgningen på vegne af nogle eller alle øvrige EU medlemslande og/eller for præparater, der har en dansk udstedt markedsføringstilladelse.

Herudover er det Lægemiddelstyrelsens opgave at monitorere, hvad der sker på dansk territorium og oplyse andre medlemslande herom. Kvaliteten af dette arbejde afhænger i sagens natur af de informationer, Lægemiddelstyrelsen modtager fra dem, der ordinerer, bruger og markedsfører lægemidlerne. Ikke mindst lægernes indberetninger er meget vigtige.

Har du spørgsmål?

Har du spørgsmål vedrørende indberetning af bivirkninger, enten af praktisk eller faglig karakter, er du altid velkommen til at kontakte Lægemiddelstyrelsen, afdelingen Forbrugersikkerhed.

Afdelingens vagttelefon – 44 88 97 57 – er åben alle hverdage. Du kan også kontakte os via e-mail ved at skrive til fos-box@dkma.dk.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.laegemiddelstyrelsen.dk kan du finde mange oplysninger om bivirkninger. Her finder du også links til andre nyttige hjemmesider, eksempelvis EMA's hjemmeside www.emea.europa.eu.

1. Redegørelse om kontrastmidlet Omniscan®. Lægemiddelstyrelsen. Marts 2008
2. Ugeskrift for Læger nr. 5 26. januar 2009
3. Bivirkningsrådet blev oprettet i 2003. En oversigt over Bivirkningsrådets medlemmer og opgaver kan findes på www.laegemiddelstyrelsen.dk
4. En bivirkning klassificeres som alvorlig hvis den eksempelvis medfører patientens død, invaliditet, hospitalsindlæggelse eller uarbejdsdygtighed; kriterierne fremgår af indberetningsskemaet.
5. European Medicines Agency, www.emea.europa.eu