

# Artrox – skolmedicinens paradox?

## Marknadsföring i perspektiv av ett biverkningsfall

Glukosamin, tidigare klassat som naturläkemedel, har av Läkemedelsverket godkänts som läkemedel vid lätta till måttliga artrosbesvär. Detta trots att det saknas en ordentlig prövning och dokumentation. En fallbeskrivning antyder ett möjligt samband mellan intag av glukosamin (Artrox) och astma, men den möjligheten nämns varken i produktresumé eller i Fass-text.

**BENGT JÄRHULT**  
distriktsläkare, vårdcentralerna i Ryd och Öxnehaga; primärvårdens FoU-enhet Jönköping  
*bengt.jarhult@lj.se*

Att finna ett medel som ger symtomlindring och som synes bromsa progress av folksjukdomen artros torde vara en dröm för ett läkemedelsföretag. Enbart knä- och höftartros drabbar hundratusentals svenskar. Denna dröm har sedan år 2002 gått i uppfyllelse genom att kosttillskottet glukosamin förärats status som läkemedel tack vare Läkemedelsverkets snabbgodkännande.

Världens största läkemedelsföretag Pfizer dominerar genom sitt Artrox den svenska marknaden. Marknadsföringen är mycket omfattande i bl a TV, tidningar och på den sk informationwebbplatsen [www.atrox.nu](http://www.atrox.nu). I jätteannonser förmedlas budskapet: »Måste jag få stela leder för att jag blir äldre?« Lidande ansikten med bildtext av typ »Anna-Karin, 61, stela och värkande leder sedan 5 år« (Figur 1) ska övertyga de potentiella patienterna om att »Stela och värkande leder behöver inte vara en naturlig del av åldrandet«.

Genom att en mindre förpackning får försäljas receptfritt håller sig Pfizer formellt inom lagstiftningens ram. Syftet kan dock misstänkas vara att patienten tar med sig pillerönskemålet till sin läkare. Årskostnaden i dos för äldre – för denna inte sällan livslånga behandling – är 2 500 kronor.

Även läkarkåren är sedan länge utsatt för ett bombardemang av annonser och utskick. Bl a försöker Pfizer inbilla läkare att själva använda dessa piller – de kan då bli storförskrivare.

### Dokumentation och kostnadseffektivitet

Fullt logiskt har landstingens kostnader för medlet exploderat. 3 DDD/1 000 invånare åldersstandardiserat förskrivs av Artrox i delar av Jönköpings län! Pfizers produktansvarige meddelar mig

öppenhjärtigt att dokumentationen är bristfällig, vilket också bekräftas av de undersökningar som Pfizer hänvisar till [1, 2]. Underlaget i dessa är ett par hundra patienter med knäartros följda på en forskningsklinik för ben och brosk respektive på en reumatologisk specialistmottagning. Exklusionskriterierna är vida. Studiepopulationen är långt ifrån jämförbar med patienterna i svensk primärvård.

Inte heller Läkemedelsverkets produktresumé [3] hjälper allmänläkaren att förstå den godkända indikationen »symtomlindring vid lätt till måttlig artros«. Än mindre ger den läkaren underlag för en balanserad diskussion med den enskilda patienten! Biverkningsdata saknas i stor utsträckning. Graviditets- och amningsdata finns ej. Det finns inga interaktionsstudier. »Eventuella effekter av glukosamin på andra läkemedelsfarmakokinetik är ej kända« [3].

### Registrering

Hur har då Läkemedelsverket kunnat registrera medlet på en så bred indikation när dokumentationen nästan enbart gäller knäartros och bygger på korttidsstudier? Läkemedelsverkets egen hemsida [4] ger inte underlag för det reservationslösa godkännandet, som baseras på sju studier omfattande 580 patienter med knäledsartros.

Med hänsyn tagen till brister i redovisningen av undersökningarna – och kvaliteten i dem – konstateras att glukosamin ger lätt till måttlig lindring av artrosbesvär och att denna effekt skiljer sig från placebo. Det finns dock ingen jämförande studie mellan glukosamin och paracetamol och ingen säkerställd överlägsenhet gentemot ibuprofen. Det finns inga belägg för att behovet av annan behandling minskar när glukosamin ges.

Den enskilde allmänläkaren, som vill ta ansvar för läkemedelskostna-

derna och att sjukvården prioriterar rätt saker, ska tydligen själv tvingas att värdera Arox och liknande medel.

Eftersom Pfizers marknadsföring mot allmänhet och läkare leder till att ett obetydligt studerat preparat får en bred användning finns det all anledning att vara observant. Underlaget för biverkningar är så dåligt att inte ens en frekvenstabell av rapporterade biverkningar finns med i Fass-texten. Och de ovanliga biverkningarna kan inte förväntas komma fram på det lilla underlag som förelåg vid registreringen [5]. Följande fall illustrerar osäkerheten.

### Fallbeskrivning

72-årig icke-rökande kvinna med lindrig periodvis psoriasis – dock utan ledengagemang – hade astma i 4–7-årsåldern, vilken sedan helt försvann. Vid ett tillfälle för ca fem år sedan haft en besvärlig urtikaria utan astma eller Quinckes ödem men med viss tryckkänsla/andningspåverkan. Hon utreddes på allergologisk klinik i efterförloppet med bl a RAST för skaldjur (räka, krabba, mussla) som var negativ. Någon säker orsak till nässelfebern gick inte att få fram.

Kvinnan ville själv pröva Artrox och fick dos enligt Fass på prov några månader under klinisk diagnos mild generell artros. Lederna blev möjligen något bättre men hon utvecklade under pågående behandling ansträngningsutlöst astma. Har tidigare alltid varit mycket



Figur 1. Annons i veckopress.

**ANNONS**

**ANNONS**

## Marknadsföringen av Artrox är ytterligare ett exempel på medikaliseringen av det svenska samhället.

fysiskt aktiv och aldrig reagerat med andningsbesvär.

Kvinnan misstänkte själv Artrox, som utsattes. Astmabesvärerna har först efter fyra månader klingat av något. Obstruktiviteten är dokumenterad via utredning hos astmasköterska, och patienten har symtomlindring av Bricanyl Turbohaler. På grund av frekventa besvär, delvis även i vila, har hon ställts på inhalationssteroid dagligen. Hon har utretts med röntgen lungor och klinisk undersökning utan att man funnit infektion eller alternativt orsak såsom NSAID-intag till denna i livet sena astmadebut.

### Orsakssamband?

Det är ovanligt att astma debuterar i denna ålder [6], även om det inte kan utslutas att sen debut och intag av Artrox var en slump. Patienten har emellertid inte någon säkerställd luft- eller födoämnesburen allergi, och det finns ingen anledning att ifrågasätta patientens sambandsbedömning. Ironiskt nog har samma patient tidigare reagerat på ett annat naturmedel med en kontaktallergi [7].

Även om det inte framgår av Fass 2004 eller av Fass på Internet att Artrox kan sättas i samband med astma finns i biverkningsregistret Swedis en rapport om att en patient med astma försämrades av Artrox, och i WHO's databas finns ytterligare en rapport, publicerad 2002 [8]. Den redovisar en exacerbation av astma vid användning av glukosamin-kondroitin som kosttillskott vid osteoartrit. Utifrån en bred litteratursökning i Medline under en 20-årsperiod finner författarna att det kan finnas en biologisk länk mellan glukosaminpreparat och sekret i luftvägarna hos astmapatienter. Glukosamininnehållande antigen har visat sig vara ett allergen för vissa astmapatienter [9].

### Färgämnen

Beträffande Artrox finns emellertid också anledning att överväga ett flertal färgämnen som kan inducera allergiska reaktioner, bl a E 110 (para-orange). Det är ett färgämne som före Sveriges EU-inträde var förbjudet i vårt land då det misstänktes vara cancerogent. Pfizer tillsätter nu para-orange i Artrox utan några medicinska eller galeniska skäl. Varför Läkemedelsverket godkände detta

toxiska färgämne är okänt. I tidigare diskussioner i Läkartidningen om färgämnestillsättning (bl a Waran) och allergiska reaktioner har Läkemedelsverket hänvisat till Livsmedelsverket [10]. Konkurrentpreparatet Glucosine från Recip är dock utan färgämne.

Pfizers produktspecialist skriver till mig: »Ja, patienter kan få astmaliknande symtom av färgämnet para-orange vid behandling med Artrox.« Varför framgår då inte det med tydlighet av produktresumé/Fasstext? Få läkare torde uppfatta att det är Pfizers helt onödiga färgämne som åsyftas i kontraindikationens formulering »Överkänslighet mot glukosamin eller mot något hjälpämne«. Pfizers produktspecialist uppger vidare att Pfizer Sverige gärna vill ta bort E 110 men att man inte kan påverka moderbolaget.

### Slutsats

Det finns anledning för allmänhet och läkare, särskilt allmänläkare, att observera Artrox bristfälliga dokumentation, breda forskningskriterier utan evidens för effekt, och ofullständiga kunskapsunderlag vad gäller biverkningar. Preparatet innehåller färgämnen som kan inducera allergiska reaktioner. Vissa data tyder på att glukosamin i sig kan relateras till astma eller försämring av astma, men det framgår inte av produktresumé eller Fasstext.

I en medicinsk kommentar nyligen i Läkartidningen om forskningsetik [11] föreslogs att samma krav ska gälla alternativmedicin som konventionell medicin. Det paradoxala är att Läkemedelsverket gör om alternativmedicinska me-

del till skolmedicinska utan en ordentlig prövning och utan ens de krav på vetenskaplig dokumentation som vore naturliga att ställa på naturläkemedel.

### Kampanj om motion?

Motion har minst likvärdig effekt på smärta som läkemedel [12]. Motion och fysisk aktivitet kan skydda mot artrosutveckling [13], en effekt som är bättre dokumenterad än spekulationerna om glukosamins positiva roll för brosket. Men några annonskampanjer på det temat lär vi inte få se. Marknadsföringen av Artrox är ytterligare ett exempel på medikaliseringen av det svenska samhället.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

3. Produktresumé. www.mpa.se
5. Beermann B. Läkemedelsbiverkningar. I: Läkemedelsboken 2003/2004. Stockholm: Apoteket, 2004. p. 976.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol 2. Asthma s.1419-51. 14 ed, Mc Grave Hill, New York 1998.
7. Järhult B. Kräv tillverknings- och biverkningskontroll av naturmedel. Läkartidningen 1986;83:480.
8. Tallia F, Cardone D. Asthma Exacerbation Associated with Glukosamine-Chondroitin Supplement. J Am Board Fam Pract 2002;15:481-4.
10. Hilver SE. Färgämnen i läkemedel är desamma som är tillåtna i livsmedel. Läkartidningen 2004;101:311-12.
11. Isaksson H. KAM-forskning måste vara etiskt berättigad. Läkartidningen 2004;101:2622.
12. Roos E M. Fysisk aktivitet kan påverka tidig artros. Både styrke- och konditionsträning ger smärtlindring och bättre funktion. Läkartidningen 2002;99:4484-89.
13. Roos E M, Dahlberg L. Motion som artrosmedicin – träning påverkar brosket positivt. Läkartidningen 2004;101:2178-80.

## Läkemedelsverket svarar:

# Artrox plats i terapin

■ Läkemedelsverket instämmer i Bengt Järhults uppfattning att dokumentationen för Artrox är begränsad. Detta framgår också av Läkemedelsverkets värdering av produkten i läkemedelsmonografin: »Glukosamin har en, jämfört med paracetamol och NSAID, långsamt insättande symtomlindrande effekt vid lätt till måttlig artros. Effekten ter sig måttlig, men studier av hög kvalitet som medger effektjämförelse med gängse farmakologisk behandling saknas. Den gynnsamma biverkningsprofilen är en fördel.«

### Varför godkändes Artrox?

Beslutet bör ses i ljuset av den situation som rådde när glukosamin klassades som läkemedel. Glukosaminprodukterna marknadsfördes kraftfullt som kost-

tillskott med påståenden om läkemedelseffekter. Användningen var omfattande och många patienter vittnade om en god effekt. Eftersom det är syftet med användningen, i detta fall att lindra sjukdom, som är avgörande för klassificeringen av en produkt, så måste glukosaminprodukterna klassificeras som läkemedel. De uppfyllde inte heller kriterierna för naturläkemedel.

### Fördelar med läkemedelsklassificering

En av fördelarna med en klassificering som läkemedel är, att det ger större möjlighet att upptäcka negativa effekter. Kontinuerlig säkerhetsövervakning är av stort värde – biverkningsrapportering förekommer inte på kosttillskott – och sjukvårdens möjligheter att identifiera misstänkta samband med glukosamin,

av den typ Bengt Järhult förtjänstfullt rapporterar (och förhoppningsvis rapporterat till Läkemedelsverkets biverkningsregister?) skulle vara ytterligt begränsad. En av drivkrafterna för att få in glukosaminprodukterna under läkemedelskontrollen var möjligheten att få tillstånd just biverkningsrapportering och att kunna tillgodose att patienter som vill behandla en sjukdom får tillgång till produkter av god farmaceutisk kvalitet. Således var patientens bästa målet med Läkemedelsverkets beslut!

### Effekten översteg placebo

Minimikravet för godkännande av ett läkemedel är, att det kan visas att effekten är skild från placebo. Så är fallet med glukosamin. Glukosaminprodukter är godkända som läkemedel i ett flertal europeiska länder och några stora säkerhetsproblem hade inte identifierats, vilket motiverade receptfriheten av mindre förpackningar. Den vida indikationen kan givetvis diskuteras. I detta avseende valde Läkemedelsverket att följa den tradition som gällt för övriga preparat som godkänts i avsikt att lindra symtom vid artros, dvs att ej specifikt godkänna endast för den bäst dokumenterade ledgruppen.

### Färgämnen och motion

De färgämnen som ingår i Artrox är alla godkända inom EU och ingår i ett stort antal läkemedel. Läkemedelsverket kan därmed ej påverka tillsatsen av färgämnen i detta fall.

Beträffande Bengt Järhults påpekan- de om värdet av motion vid artros vill vi nämna att i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för artros (Information från Läkemedelsverket 3:2004) anges att fysisk träning är förstahands- behandling – före läkemedel.

### Ny kunskap kan leda till omprövning

Avslutningsvis – på senaste tiden har rapporterats om misstänkta biverkningar vid behandling med glukosamin, och studier har publicerats som tyder på att medlets effekt är begränsad. I och med läkemedelsklassificeringen och godkännandet av produkten genereras således ny kunskap, vilket kan leda till att produktens värde och plats i terapin omprövas på samma sätt som görs för andra läkemedel.

**Jane Ahlqvist Rastads**

specialistläkare, Senior Expert  
Jane.Ahlqvist-Rastad@mpa.se

**Tomas Salmonson**

Senior Expert, delegat i CHMP  
(den europeiska läkemedelsnämnden);  
båda vid Läkemedelsverket, Uppsala

## Akut otitis media:

# Rekommendationerna har haft effekt!

För oss känns det naturligt att förorda handläggning av akut otitis media med information och rekommendation att avstå från antibiotika de första dagarna. Sedan konsensus i otitfrågan lades fast år 2000 har man i Östergötlands län strävat efter ett gemensamt förhållningssätt bland berörd sjukvårdspersonal. Om detta är enda orsaken vet vi inte, men vi kan konstatera att antalet läkarbesök med diagnosen AOM nästan halverats, från 10 340 till 5 640, mellan 1999 och 2003.

**SIGVARD MÖLSTAD**  
primärvårdens FoU-enhet, Jönköping;  
vice ordförande STRAMA  
sigvard.molstad@lj.se

**SVEN ENGSTRÖM**  
distriktsläkare, Ryds Vårdcentral, Linköping

II Behandlingen av akut otitis media (AOM) har nyligen diskuterats i Läkartidningen. Handläggningen i primärvård studerades retrospektivt av Anna Lundborg Ander och Robert Eggertsen (LT 41/2004, sidorna 3142-6). Resultaten jämfördes med rekommendationerna från en konsensuskonferens år 2000.

Lundborg och Eggertsen uttrycker sin besvikelse över dålig följsamhet till de nya rekommendationerna eftersom nästan alla patienter erhöll antibiotika, en stor andel förskrevs amoxicillin och behandlingstiden generellt var alltför lång. Deras resultat stämmer i stort överens med tidigare svenska studier från primärvården år 2000 och 2002 [1, 2]. Som möjliga orsaker till den bristande följsamheten anger Lundborg och Eggertsen att otitkonsensusrekommendationerna var tvetydiga och att den tolk-

ning som givits i öron-, näs- och halskapitlet i Läkemedelsboken (LB) var vinklad till förmån för att behandla med antibiotika. Eva Ellegård och Kristian Roos (LT 44/2004, sidan 3461) replikerade att deras skrivning inte stod i strid med otitkonsensus och att budskapet i LB stod fast.

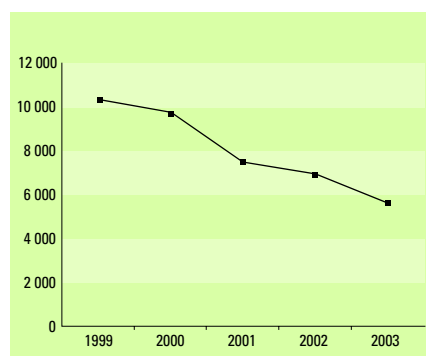
Vi instämmer med Lundborg och Eggertsen i att tolkningen av otitkonsensus i LB är mycket tvivelaktig. Däremot förefaller de nya rekommendationerna ha haft genomslag genom förändringar i befolkningens besöksmönster, vilket är viktigt att ta hänsyn till när man skall analysera följsamhet till rekommendationer.

### Tolkning av otitkonsensus

På grund av att det vetenskapliga underlaget inte var helt entydigt ges i otitkonsensus två alternativ för handläggning av AOM hos barn 2–16 år gamla. Alternativ 1 är att ge information och att rekommendera att föräldrarna tills vidare (3 dygn från symtomdebut) avstår från antibiotika. Alternativ 2 är att som tidigare behandla med penicillin V i 5 dygn.

Vår bestämda uppfattning är att det känns naturligt att överväga handläggning enligt alternativ 1 före alternativ 2. Det skulle därför vara rimligt att fördelningen av patienter mellan de två handläggningsalternativen skulle bli lika. Texten i LB ger onekligen läsaren intrycket att alternativ 2 är att föredra. Den bör därför, enligt vår uppfattning, ändras. Dessutom anges i LB att »En del otiter, även variga, spontanläker, men en varig otit skall som regel antibiotikabehandlas [vår kursivering]«. I studier och i bakgrundsdokument till otitkonsensus framkommer tydligt att *de flesta* variga otiter spontanläker; LBs text är därför missvisande.

I sin replik skriver Ellegård och Roos:



Figur 1. Antal läkarbesök med diagnosen akut otitis media i Östergötland 1999–2003.