

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland



LÄAKELAITOS
LÄKEMEDELVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

Julkaisija | Utgivare | Publisher
LÄÄKELAITOS | LÄKEMEDELVERKET |
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES

Mannerheimintie 103b

PL | PB 55 FI-00301 Helsinki | Helsingfors | Suomi | Finland

Puh. | Tfn (09) 473 341

Telefaksi | Fax (09) 4733 4297

Internet: www.laakelaitos.fi | www.nam.fi

Päätoimittaja | Ansvarig utgivare | Editor-in-Chief
HANNES WAHLROOS

Ylijohtaja | Överdirektör | Director General

Professori | Professor

Toimitus | Redaktion | Editorial staff
LÄÄKETURVAOSASTO | LÄKEMEDELSSÄKERHET |
SAFETY AND DRUG INFORMATION

Puh. | Tfn (09) 4733 41

Osoitteenmuutokset | Adressändringar | Changes of addresses

Puh. | Tfn (09) 4733 4289

Palaute | Feedback
tabu@laakelaitos.fi

Design
KARI PIIPPO

Jakelu | Distribution
45 200 kpl
ISSN 1236-7427



TABU julkaisee lähinnä lääkevalvontaa, lääkehuoltoa sekä terveydenhuollon laite- ja tarvikevalvontaa käsitteleviä kirjoituksia. Julkaisu tarjoaa palstatilaansa myös lääkeasioista kiinnostuneille keskustelijoille. Lehdessä julkaistut kirjoitukset eivät edusta Läkelaityksen virallista kantaa, ellei nimenomaan toisin mainita. Kirjoitusten sisältöä voi lainata lähde mainiten. Kokonaisen kirjoituksen lainaamiseen tulee kuitenkin saada kirjoittajan lupa.

TABU publicerar närmast artiklar om läkemedelsövervakning, läkemedelsförsörjning samt övervakning av medicintekniska produkter. Också debattörer med intresse för läkemedelsfrågor bereds spaltutrymme. De artiklar som publiceras i TABU representerar Läkemedelsverkets officiella ståndpunkt om och endast om detta uttryckligen omnämns. Innehållet i artiklarna kan citeras med angivande av källan. För återgivning av en hel artikel erfordras emellertid tillstånd av artikelförfattaren.

TABU publishes mainly articles dealing with medicines control, pharmaceutical services, and the control of medical devices. The periodical also serves as a forum for debate or discussion input from authors sharing an interest in the subject matter. The articles published in TABU do not reflect the official views of the National Agency for Medicines, unless specifically stated otherwise. Any articles published may be quoted provided that the source is mentioned. An entire article may, however, not be reproduced without obtaining the author's permission prior to publication.

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 34 En genomlysning av läkemedelsförvaltningen och -politiken
Hannes Wahlroos
- 35 SLE-behandling och prognos
Riitta Heikkilä
- 39 Den generiska substitutionens mål och hur de har uppnåtts
Erkki Palva
- Om medicintekniska produkter** 41 Avbildningstekniken utvecklas
Tommi Kauppinen | Virpi Tunninen | Mika Korttesniemi
- Läkemedel för djur** 46 Anmälda biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur år 2007 i Finland
Jonna Kumpulainen

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 50 Transparency review of pharmaceutical administration and policies
Hannes Wahlroos
- 51 Treatment and prognosis for SLE
Riitta Heikkilä
- 55 ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors or a combination of these in the treatment of hypertension?
Heikki Ruskoaho
- 61 Achieving the aims of generic substitution
Erkki Palva
- 63 Clinical trials in Finland 2007
Jussi Holmalahti | Anu Puomila

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>

En genomlysning av läkemedelsförvaltningen och -politiken

Statsminister Matti Vanhanens andra regering håller på att genomföra en omfattande reform av förvaltningen och dess strukturer. I enlighet med regeringsprogrammet förnyas centralförvaltningen bland annat genom att verkställande uppgifter som kan överföras från ministerierna flyttas till lägre nivåer i förvaltningen. Ministeriernas uppgifter och de centrala ämbetsverkens uppgifter skiljs åt och de centrala ämbetsverkens uppgifter omvärderas. Det första arbetsprovet var att på rekordtid grunda det nya arbets- och näringsministeriet (ANM). Projekt för att utveckla och förnya förvaltningen pågår inom nästan alla förvaltningsområden.

Även inom social- och hälsovårdsministeriets sektor är projekten omfattande och sträcker sig från ministeriet till förvaltningsområdets ämbetsverk och institutioner. Ministeriets nya förvaltningsstruktur togs i bruk i början av maj. I samband med dessa projekt ges läkemedelsförvaltningen och -politiken en genomlysning.

Ingen förvaltning eller byråkrati kan vara ett självändamål. Det är synnerligen motiverat att förvaltningen och dess politiska styrning och koordination utreds och ruskas om då och då. Inom läkemedelsektorn har detta inte skett sedan början av 1990-talet då strukturerna för den nuvarande förvaltningen och verksamheten skapades. Sedan dess har vi bland annat passerat en historisk milstolpe i och med att Finland anslutit sig till EU och övervakningen av läkemedel och medicinteknisk utrustning har europeiserats.

En förutsättning för bra beslut är alltid bra utredningar och förslag. Denna gång beslutade social- och hälsovårdsministeriet att i utvecklingen av läkemedelsförvaltningen stöda sig på beredning av en erfaren utredningsman, professor Jussi Huttunen. Han tillsattes i början av februari för att utvärdera hur resurserna kunde omfördelas och hur verksamheten kunde effektiviseras vid Läkemedelsverket, Utvecklingscentralen för läkemedelsbehandling samt vid de avdelningar vid Stakes och Folkhälsoinstitutet som har hand om läkemedelsförvaltningen. Vidare ombads professor Huttunen utreda Folkpensionsanstaltens deltagande i utvärderingen av läkemedlens vär-

de. På dessa punkter lämnade utredningsmannen en mellanrapport i slutet av mars och rapporten har redan varit ute på remiss. I sitt utlåtande betonade Läkemedelsverket att läkemedelsförsörjningens resurser, kompetenskoncentrationer och förvaltningsstrukturer behöver fokuseras¹.

En tredje fråga under utredning gällde de läkemedelsärenden som social- och hälsovårdsministeriet samt Läkemedelsprisnämnden handhar. Denna utredningsdel (slutrapporten) skulle vara klar till utgången av maj. Utöver de ovan nämnda utredningsuppdragen kallades professor Huttunen till medlem i styrgruppen som bereder projektet för utvecklingen av ministeriets organisation och funktioner. Professor Huttunens uppgift i styrgruppen är att utvärdera läkemedelspolitikens förvaltning. Målet för projektet som avslutas i oktober är bl.a. att stärka förvaltningsområdets strategiska styrning och att utveckla Läkemedelsverkets ledning.

Utredningen av Finlands läkemedelspolitik har inte stannat vid bara en nationell utvärdering. Social- och hälsovårdsministeriet kallade redan under den föregående regeringsperioden *Elias Mossialos*, professor vid LSE (*London School of Economics*), att utreda problemen och möjligheterna inom Finlands läkemedelspolitik. En rapport publicerades i mars i år². Brister i koordinationen av läkemedelspolitiken och bristande kapacitet inom sektorn framträder som två av de viktigaste observationerna i rapporten.

För en gångs skull har tillräckliga satsningar gjorts på utredning. Nu behövs det konkreta riktlinjer för utvecklingen av läkemedelsförvaltningen och läkemedelspolitiken. Läkemedelsverket hoppas att lösningarna ska bygga på identifierade utmaningar för 2010-talet och på välfungerande styrningsprinciper för läkemedelsförvaltningen.

¹ http://www.laakelaitos.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/Ajankohtaista_Lausunnot_LL_Lausunto_valiraportista_180408.pdf

² Mossialos E & Srivastava D. Pharmaceutical Policies in Finland. Challenges and opportunities. <http://www.euro.who.int/Document/E91239.pdf>

Riitta Heikkilä

Med. lic.

Reumatologiska kliniken

HUCS

SLE-behandling och prognos

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en bindvävssjukdom som kan ha mycket varierande symtom. Symtomen kan variera från lindriga hud- och ledsymtom till svåra organskador, såsom njursymtom och symtom i centrala nervsystemet. Typiskt för sjukdomen är också att faserna av sjukdomsaktivitet är periodiska. SLE är ett exempel på en bindvävssjukdom som är förknippad med många immunologiska avvikelser såsom produktion av autoantikroppar och immunkomplex samt vävnadsskador som en följd av den immunologiska störningen (1). Diagnostiken av SLE bygger på ACR:s (*American College of Rheumatology*) uppdaterade klassificeringskriterier

Tabell 1. Klassificeringskriterier för SLE (ACR 1997)

1. Fjärilsutslag
2. Diskoid lupus
3. Fotosensitivitet
4. Sår i munnens slemhinnor
5. Artriter
6. Serositer (t.ex. pleurit, perikardit)
7. Njurskada (persisterande proteinuri > 0,5 g/dygn eller cellcylindrar)
8. Neurologiska symtom (t.ex. epileptiskt anfall, psykos)
9. Hematologisk avvikelse (hemolytisk anemi, leukopeni eller lymfopeni minst två gånger, trombocytopeni)
10. Immunologisk avvikelse (DNA-antikroppar, Sm-antikroppar eller fosfolipidantikroppar)
11. Positiva kärnantikroppar

från år 1997 (tabell 1). För en SLE-diagnos krävs att minst fyra av de elva kriterierna uppfylls.

Hydroxiklorokin

Hydroxiklorokin (HCQ) har länge använts som basläkemedel för behandling av SLE, och används särskilt för behandling av lindriga symtom på sjukdomen, såsom hud- och ledsymtom, serosit och lindriga hematologiska förändringar (1). HCQ:s verkningsmekanismer är inte helt kända, men läkemedlet har visats minska produktionen av cytokiner som bidrar till inflammationen, såsom interleukin-1, interleukin-6 och tumörnekrosfaktor-alpha (2, 3). HCQ minskar trombocyternas aggregation och adhesion (4). Läkemedlet har också en gynnsam effekt på lipidnivåerna: HCQ sänker triglycerid- och LDL-nivåerna (5, 6) och har också en hypoglykemisk effekt (6).

Det har gjorts flera uppföljningsundersökningar om nyttan av HCQ-behandling för SLE-patienter. Långvarig användning av HCQ har skyddat SLE-patienter mot faserna av sjukdomsaktivitet (7, 8) och minskat risken för tromboemboliska incidenter (9). Långvarig användning av HCQ minskar de permanenta organskador som sjukdomen förorsakar hos SLE-patienterna och förbättrar överlevnadsprognosen (9, 10). I en spansk uppföljningsstudie (11) konstaterades under en 10 års uppföljningstid färre maligniteter hos SLE-patienter som använde malariamedicinering än i kontrollgruppen.

Metotrexat och azatioprin

Även metotrexat används ofta för att behandla lindriga och medel-svåra symtom på SLE. Det finns flera icke-randomiserade undersökningar om metotrexatbehandling vid SLE, i vilka man har påvisat terapisvar särskilt för hud- och ledsymtom (12). Metotrexatbehandling kan användas också mot andra SLE-symtom, såsom myosit och serosit (13, 14). I två randomiserade undersökningar (15, 16) minskade metotrexatbehandlingen SLE-patienternas allmänna sjukdomsaktivitet jämfört med placebo. I läkemedelsterapigruppen var också den dagliga prednison dosen lägre än i placebogruppen.

Azatioprin är eventuellt det vanligaste immunsuppressiva läkemedlet som används för att minska behovet av steroider vid behandlingen av SLE. Azatioprin används i allmänhet inte i sjukdomens akutfas utan fungerar som basläkemedel för många SLE-patienter som har återkommande sjukdomsaktiveringsfaser och ett behov av att höja steroiddosen. Azatioprin används ofta som basläkemedel vid underhållsbehandling av nefrit (1).

Mykofenolatmofetil

Mykofenolatmofetil (MMF) är ett immunsuppressivt läkemedel som allt oftare används för behandling av SLE (17). MMF hämmar bl.a. B- och T-lymfocyternas proliferation och minskar antikroppsproduktionen. MMF har icke-immunologiska effekter på njurcellerna. I experi-

Tabell 2. Klassificeringen av lupusnephrit (WHO)

- I. Normal
- II. Mesangiell glomerulonefrit (GN)
- III. Fokal proliferativ GN
- IV. Diffus proliferativ GN
- V. Membranös GN
- VI. Skleroserande GN

mentella studier har MMF visat sig minska de mesangiäla cellernas proliferation. I djurmodeller hämmar MMF proliferationen av glomerulära, tubulära och interstitiella celler. MMF påverkar endast i ringa grad de övriga vävnaderna där graden av cellproliferation är hög (hud, benmärg, neutrofiler). Därför har läkemedlet allmänt taget mindre biverkningar än exempelvis cyklofosfamid. De vanligaste biverkningarna av MMF är symtom i mag-tarmkanalen (illamående, kräkningar, diarré). Användningen av MMF är inte som cyklofosfamidbehandling förknippad med nämnvärd ovarietoxicitet (17). MMF har vid SLE använts för behandling av varierande sjukdomsmanifestationer såsom hudsymtom, hematologiska förändringar och särskilt nefrit. Läkemedlet har gett terapi-svar också hos SLE-patienter som inte har haft nytta av tidigare immunsuppressiva läkemedelsbehandling (18, 19).

Lupusnephrit

Lupusnephrit är en av de viktigaste organmanifestationerna som påverkar prognosen för en SLE-patient (1). Enligt WHO:s klassificering delas njurförändringar in i sex klasser (tabell 2). Som etablerad induktionsbehandling av svår, proliferativ lupusnephrit har man använt intravenös steroid- och cyklofosfamid- (CYC) pulsbehandling (CYC 0,5–1 g/m² och steroid månatligen i ett halvt års tid, som fortsatt behandling pulsbehandling med tre månaders intervall i sammanlagt två års tid). Den förlängda behandlingen har gett bättre terapi-svar och färre recidiv än en sex månaders behandling. Behandlingen har förbättrat nefritpatienternas

prognos (20, 21, 22). Cyklofosfamidbehandling är emellertid känt förknippad med betydande biverkningsrisker såsom infektionsrisker i samband med leukopeni, gonadotoxicitet och en eventuell risk för maligniteter (23, 24). Därför är det förstärkt att man letar efter behandlingar och behandlingsprogram som ger upphov till färre biverkningar. I studien *Euro-Lupus Nephritis Trial* (25) har man jämfört cyklofosfamidbehandling med hög dos (månatligen 0,5–1 g/m² i.v. i ett halvt års tid och två uppföljande infusioner) och en lättare dosering (500 mg i.v. med två veckors intervall sex gånger). Som underhållsbehandling fick båda grupperna peroralt azatioprin. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 41 månader. Ingen skillnad kunde konstateras mellan grupperna i fråga om remission (54 % vs. 71 %) eller recidiv för nefropatin (29 % vs. 27 %). De patienter som behandlades med lägre doser hade färre biverkningar. I dag håller man därför på att övergå till kortare terapiperioder och lägre kumulativa läkemedelsdoser i cyklofosfamidbehandling.

Användningen av MMF som induktionsbehandling vid svår lupusnephrit har i fyra randomiserade undersökningar jämförts med CYC-behandling. Antalet behandlade patienter var totalt 268 och största delen hade lupusnephrit av klass III–IV. En metaanalys av dessa fyra studier (26) visar att

patienterna i MMF-gruppen oftare uppnådde remission för nefropatin; den relativa risken för att induktionsbehandlingen skulle misslyckas var 0,70 i MMF-terapi-gruppen. Likartade resultat till förmån för MMF-gruppen nåddes också för de övriga resultatmått: den relativa risken för kronisk njursvikt eller död var 0,44 jämfört med CYC-terapi-gruppen. Undersökningarna har utförts på patienter med svår lupusnephrit, men rätt väl bibehållen njurfunktion. I fråga om underhållsbehandling av lupusnephrit har man jämfört CYC-behandling med azatioprin och MMF-behandling (27). Överlag har man med azatioprin eller MMF nått gynnsammare terapi-svar och färre biverkningsproblem än med CYC-underhållsbehandling. Tabell 3 visar den nuvarande terapialgoritmen för behandling av svår proliferativ lupusnephrit (28).

Rituximab

Rituximab är en chimär monoklonal antikropp mot B-cellernas antigen CD20. Antigenet CD20 förekommer i alla omogna och mogna B-celler, med undantag för plasma-cellerna. Rituximabbehandling leder till en övergående depletion av B-cellerna (29). Den officiella indikationen för rituximab är svår reumatoid artrit (dos 1 g i.v. varannan vecka, två gånger) och lymfom (375 mg/m² varje vecka, fyra

Tabell 3. Terapialgoritm för svår lupusnephrit (28)

Induktionsbehandling

Metylprednisolon i.v. 1 g/3 dygn eller p.o. prednison 1 mg/kg, långsam dosminskning +

Alternativt

* CYC

* Standard: 0,5–1 g/m² i.v./mån. x 6

* Euro-Lupus: 500 mg i.v. varannan vecka x 6

eller * MMF 2–3 g/dygn 6 mån.

eller

Om terapi-svar uteblir byte CYC till MMF eller rituximab

Underhållsbehandling

* Lågdos prednison +

* MMF 1–2 g/dygn

eller

* Azatioprin 1–2 mg/kg/dygn

Stödbehandling

* ACE-hämmare / AT II antagonist

* Skydd för benbyggnaden

* Primär och sekundär prevention av kardiovaskulära sjukdomar

gångar). Sporrade av de goda resultaten vid behandling av reumatoid artrit har man testat rituximab också för behandling av SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns flera rapporter om användningen av rituximab för SLE-patienter (30). Terapisvar har skildrats också vid svåra sjukdomsformer som inte reagerar på annan behandling. Goda terapieresultat har uppnåtts bland annat vid behandling av lupusnephrit, symtom på centrala nervsystemet och hematologiska förändringar, samt i fråga om den allmänna sjukdomsaktiviteten. Rituximab har emellertid inte någon officiell indikation för behandling av SLE. Det har i världen rapporterats om två SLE-patienter som utvecklade svår progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) efter behandling med rituximab. PML är en ovanlig, svår och ofta fatal demyeliniserande sjukdom som uppträder hos gravt immunosuppressiva patienter. Bakom sjukdomen ligger en polyomavirus JC-infektion som kan aktiveras hos immunosuppressiva patienter. Nästan 2/3 av de PML-fall som beskrivits i samband med reumasjukdomar har gällt SLE-patienter. Många av dessa patienter har inte genomgått någon kraftig immunosuppressiv läkemedelsbehandling, och därför har man antagit att SLE i sig kan exponera för PML (31).

CNS-lupus

Hos cirka 50 % av SLE-patienterna uppträder neuropsykiatriska symtom i något skede av sjukdomen. För de neuropsykiatriska manifestationerna av SLE presenterades år 1999 en klassificering som omfattar totalt 19 syndrom (32) (tabell 4). I en rätt färsk översiktsartikel (33) följde man retrospektivt 41 patienter med CNS-lupus 1990–2002. Patienterna hade i genomsnitt haft SLE i 5,75 år då symtomen i centrala nervsystemet började. De vanligaste symtomen var huvudvärk (54 %), epileptiska anfall (42 %), synstör-

ningar (32 %), trötthet (27 %), hemipares (24 %), minnesstörning (24 %) och konfusion (24 %). Hos 10 patienter (24 %) var symtomen i centrala nervsystemet de första symtomen på sjukdomen och de diagnostiserades senare med SLE. Största delen av patienterna fick steroidbehandling (36/41). Hos en del patienter hade steroidbehandlingen kombinerats med annan immunosuppressiv behandling. En del av patienterna fick annan stödbehandling såsom antitrombotisk behandling eller warfarin, epilepsiläkemedel eller parkinsonläkemedel. I slutet av uppföljningstiden var 5 (12 %) patienter symtomfria, 17 (42 %) hade lindriga problem, 12 (32 %) hade måttliga problem och 2 (5 %) hade stora problem med att klara sig. Fem patienter (12 %) hade dött.

Prognos

SLE-patienternas mortalitetsrisk är 3–5 gånger högre än den övriga befolkningens. Patienternas prognos har emellertid förbättrats väsentligt under de senaste årtiondena. På 1950-talet var 5-årsöverlevnadsprognosen för SLE-patienter cirka 50 %. I dag är 10-årsöverlevnadsprognosen cirka 80 %. De viktigaste dödsorsakerna är svår sjukdomsaktivitet och särskilt graden av nefropati, infektioner, kardiovaskulära sjukdomar och maligniteter (1).

I en europeisk, prospektiv uppföljningsstudie har man granskat dödsorsakerna för SLE-patienter under åren 2000–2004 (34). På 12 olika center samlade man in uppgifter om cirka 2 500 SLE-patienter, över fem års tid. Under uppföljningstiden hade 91 patienter dött. Den genomsnittliga sjukdomstiden vid tidpunkten då patienterna dog var 10,2 år (0,1–40 år). Hos cirka 1/3 av patienterna var SLE i remission då patienten avled. Hos de övriga patienterna var sjukdomsaktiviteten tillsammans med utvecklade organskador bidragande faktorer bakom döds-

Tabell 4. Neuropsykiatriska manifestationer av SLE (32)

Centrala nervsystemet

1. Aseptisk meningit
2. Cerebrovaskulär sjukdom
3. Demyeliniserande sjukdom
4. Huvudvärk (bl.a. migren, idiopatisk intrakraniell hypertension)
5. Rörelsestörningar (korea)
6. Myelopati
7. Epileptiska anfall
8. Akut konfusion
9. Ängestsyndrom
10. Kognitiv dysfunktion
11. Affektivt syndrom
12. Psykos

Perifera nervsystemet

1. Akut inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (Guillain-Barrés syndrom)
2. Störning i autonoma nervsystemet
3. Mononeuropati
4. Myastenia gravis
5. Kranial neuropati
6. Plexopati
7. Polyneuropati

fallen. SLE var oftare en bidragande faktor bakom dödsfallet för de patienter som hade haft SLE i mindre än 5 år än bland dem som varit sjuka länge. De vanligaste dödsorsakerna var infektioner och kardiovaskulära sjukdomar. Bland infektionerna var de vanligaste pneumonier och ospecificerad sepsis. Bland de kardiovaskulära sjukdomarna var de vanligaste dödsorsakerna hjärtinfarkt, hjärtinsufficiens, plötslig död och cerebrala ischemiska incidenter. Kronisk njursvikt bidrog till döden hos 17,8 % och maligniteter hos 8 % (lymfom 3 %, leukemi 2 %, solid tumör 3 %).

SLE-patienter har förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdomar. Prevalensen för bland annat hypertoni, diabetes och hyperkolesterolemi är högre än normalt bland SLE-patienter. Utöver de traditionella riskfaktorerna anses SLE vara en separat riskfaktor för ateroskleros.

Den långvariga inflammatoriska sjukdomen leder till skador på endotel och blodkärl vilket höjer risken för att ateroskleros ska upp-komma (35). För att förbättra prognosen för SLE-patienter borde man i behandlingen eftersträva att behandla grundsjukdomens aktivitet. Vidare bör man i behandlingen av patienterna fästa uppmärksamhet vid de traditionella riskfaktorerna för ateroskleros och aktivt behandla även dessa (36).

Litteratur

- Hochberg MC et al. Rheumatology. 3rd edition. Mosby 2003.
- Sperber K et al. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 1993;20:803-8.
- Picot S. Chloroquine inhibits tumour necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1991; 164:830-1.
- Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987;30:1435-6.
- Hodis HN et al. The lipid, lipoprotein and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:661-5.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5:S16-22.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study on the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 1991;324:150-4.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A Long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:80-5.
- Ruiz-Irastorza G et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577-83.
- Molad Yet al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002; 11:356-61.
- Ruiz-Irastorza G et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:815-7.
- Kipen Y, Littlejohn GO, Morand EF. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:385-9.
- Rothenberg RJ et al. The use of methotrexate in steroid-resistant systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:612-5.
- Wilke WS et al. Methotrexate for systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 17 unselected cases. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:581-7.
- Carneiro JRM, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;8:1275-9.
- Fortin PR et al. Study of methotrexate in lupus erythematosus (SMILE): Significant decreased disease activity and steroid sparing effect in patients without damage. *Arthritis Rheum* 2001;44:S387.
- Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005;14:S9-11.
- Karim MY et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatol* 2002;41:876-82.
- Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:633-5.
- Boumpas DT et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340: 741-5.
- Gourley MF et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
- Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-7.
- Radis CD et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year-follow-up study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120-7.
- Houssiau FA et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- Walsh M et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 968-75.
- Contreras G et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
- Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney International* 2006;70:1403-12.
- Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney International* 2007; 72:676-82.
- Sfikakis PP et al. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheum* 2005;17:550-7.
- Calabrese LH et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2116-28.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: A study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644-54.
- Nossent J et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16:309-17.
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003;349:2379-80.

Erkki Palva
 Avdelningschef, professor
 Läkemedelsverket

Den generiska substitutionens mål och hur de har uppnåtts

Läkemedelskostnaderna har under de senaste årtiondena varit en av de snabbast växande kostnads-posterna inom hälsovården i Finland. Inom öppenvården steg läkemedelskostnaderna i genomsnitt 11 % per år från 1960 till början av 2000-talet. Ökningen beror dels på att läkemedelsanvändningen har ökat, bl.a. då läkemedelsterapi mot nya sjukdomar har blivit möjlig, dels på att läkemedelsterapin kontinuerligt förnyas på ett sådant sätt att de nya läkemedel som tas i bruk är dyrare än de som tas ur bruk.

Man har försökt stävja de stigande kostnaderna för läkemedelsterapi med olika metoder, av vilka en som tagits i omfattande bruk i många länder är generisk substitution. I Finland vidtog de första åtgärderna i denna riktning år 1993 då frivillig generisk substitution infördes. Enligt denna modell skulle läkaren aktivt genom egna anteckningar tillåta substitutionen. Systemet var i bruk till år 1996 men fick aldrig någon större ekonomisk betydelse. År 1996 infördes en modell som byggde på frivilliga generiska ordinationer (enligt läkemedlets generiska namn). Inte heller den metoden gav nämnvärda resultat.

Den nuvarande modellen för generisk substitution har varit i bruk sedan april 2003. I regeringens proposition till ändring av läkemedelslagen ställdes som mål för den generiska substitutionen att främja en kostnadseffektiv läkeme-

delsbehandling, att klargöra arbetsfördelningen mellan läkemedelsförskrivare och apotek, att förbättra patientens självbestämmanderätt och att göra konkurrensen på läkemedelsmarknaden effektivare. Sparpotentialen räknad utifrån kostnadsnivån år 2000 var enligt preliminära kalkyler 45 miljoner euro, av vilket man uppskattade att 15 miljoner euro skulle realiseras det första året.

Genom ändringen av läkemedelslagen infördes den generiska substitutionen på ett sådant sätt att apoteken förpliktas att byta ut det läkemedel läkaren har förskrivit mot det billigaste likvärdiga preparatet, eller mot ett preparat som till priset avviker endast lite från det billigaste (som ryms i den så kallade priskorridoren), om inte förskrivaren eller köparen explicit förbjuder detta. Substitutionen gäller de läkemedel som ingår i förteckningen över utbytbara läkemedel som Läkemedelsverket har publicerat. Då förteckningen utarbetas är huvudprincipen att garantera att substitutionen kan göras på ett tryggt sätt, så att läkemedlets effekt inte förändras på grund av bytet. Utanför substitutionen har man lämnat terapigrupper där vårdbalansen är känslig för dosvariationer samt läkemedelsformer för vilka det kan vara problematiskt att påvisa likvärdighet. Principerna för hur man har utarbetat förteckningen beskrivs i större detalj på Läkemedelsverkets webbplats [http://www.lakemedelsverket.fi/lakeme-](http://www.lakemedelsverket.fi/lakemedel/utbytbara/kriterier.html)

[del/utbytbara/kriterier.html](http://www.lakemedelsverket.fi/lakemedel/utbytbara/kriterier.html). Den nuvarande förteckningen omfattar 46 % av alla läkemedelspreparat med försäljningstillstånd.

Genom ändringen av läkemedelslagen år 2006 lämnades också läkemedel som skyddas av ett giltigt förfarandepatent i Finland samt av produktpatent i minst fem EES-länder utanför den generiska substitutionen. I det lagförslag om införande av ett referensprissystem som har varit ute på remiss i maj 2008 föreslås att den ovan nämnda begränsningen gällande patent avskaffas. Läkemedelsverket har understött förslaget.

De totala realiserade besparingarna under det första året med generisk substitution har beräknats till 88,3 miljoner euro (6 % av läkemedelskostnaderna). En tredjedel av detta belopp är en direkt följd av läkemedelssubstitutionen och två tredjedelar av den priskonkurrens substitutionen har lett till. År 2007 var besparingarna 35,6 miljoner euro, av vilket hälften

Generisk substitution år 2007

Utbytbara recept 22 miljoner

Utbytta 11,9 %

Läkaren förskrivit ett preparat inom priskorridoren 74,7 %

Kunden förbjudit substitutionen 9,7 %

Läkaren förbjudit substitutionen 0,2 %

Läkemedlet inte utbytt av annan orsak 3,5 %

kom kunderna direkt till godo och den andra hälften ersättningsystemet till godo.

År 2007 ersatte FPA totalt 34,8 miljoner recept, av vilka 22 miljoner gällde utbytbara läkemedel (tabell).

Utvecklingen inom olika terapiområden och läkemedelsgrupper illustrerar väl den generiska substitutionens betydelse. Bild 1 visar hur försäljningen och konsumtionen av antiepileptika har utvecklats åren 2002–2007. Antiepileptika omfattas inte av den generiska substitutionen och därför kan utvecklingen inom denna grupp på sätt och vis ses som ett referensexempel på den allmänna utvecklingen. Under den granskade perioden har kostnaderna stigit betydligt snabbare än läkemedelskonsumtionens volym, vilket är en följd av att användningen av nya, relativt sett dyrare läkemedel växer i förhållande till hela läkemedelsgruppen. Under de senaste åren har trenden varit densamma för läkemedelskonsumtionen och kostnaderna som helhet.

Bild 2 visar hur användningen och försäljningen av antidepressiva har utvecklats de senaste åren. Utvecklingen illustrerar vad som kan uppnås inom ett terapiområde likt det föregående, där man också tar i bruk nya läkemedel som är dyrare än de tidigare: konsumtionen har ökat med över 40 procent sedan år 2002 men samtidigt har kostnaderna sjunkit med mer än 30 procent. Den generiska substitutionen har därmed också skapat utrymme för användningen av nya läkemedel som inte är utbytbara, utan att de totala kostnaderna stiger.

Gruppen ACE-hämmare, bild 3, är ett exempel på en situation där den generiska substitutionen har särskilt stor effekt: även om användningen har ökat med mer än 50 procent sedan år 2002 har kostnaderna samtidigt sjunkit med 80 procent.

En av de principer enligt vilka förteckningen över utbytbara läkemedel görs upp är att man med dess hjälp ska kunna garantera en lyckad substitution utan överraskande förändringar i terapivaret

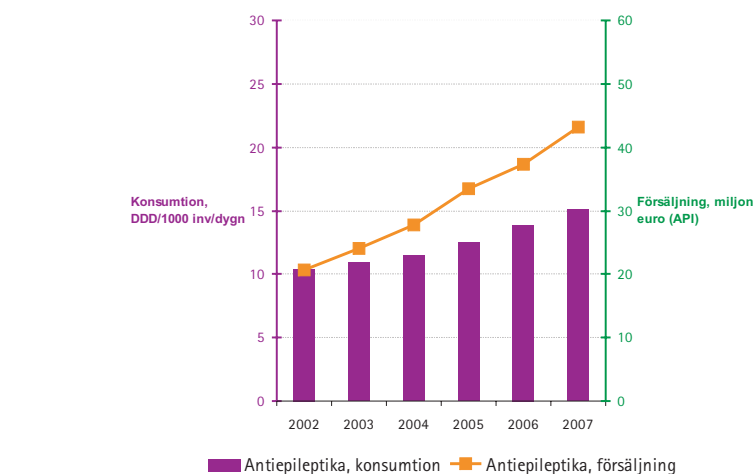


Bild 1. Konsumtion och försäljning av antiepileptika 2002–2007.

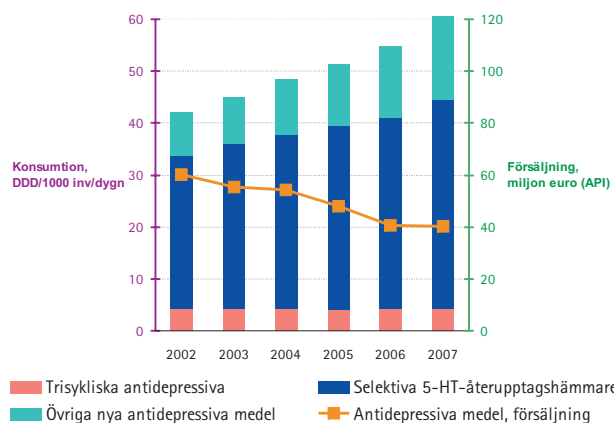


Bild 2. Konsumtion och försäljning av antidepressiva 2002–2007.

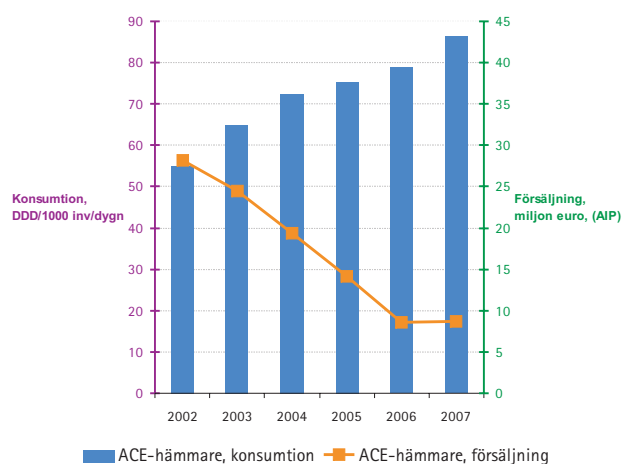


Bild 3. Konsumtion och försäljning av ACE-hämmare 2002–2007.

och utan biverkningar. Läkemedelsverket har endast tagit emot några enstaka anmälningar där man har misstänkt att en biverkning eller brister i ett läkemedels effekt har haft samband med att läkemedlet har bytts ut.

Granskar man hela den period då den generiska substitutionen har

tillämpats kan man konstatera att systemet är väletablerat i fråga om omfattning och storleken på besparingarna. Sparmålen förefaller ha nåtts rätt väl utan att systemet har medfört problem i anknytning till läkemedelsterapins effekt eller säkerhet.

Tomi Kauppinen
Avdelningschef, professor
Läkemedelsverket

Virpi Tunninen
Fysiker
Satakunta centralsjukhus

Mika Kortesiemi
Biträdande överfysiker
HNS-Röntgen

Avbildningstekniken utvecklas

Bilddiagnostiken har under 2000-talet gjort stora teknologiska framsteg. Avbildningsteknik som producerar tredimensionell information, såsom datortomografi (DT), magnetresonanstomografi (MR), nukleärmedicinsk tomografi (SPET) samt ultraljudsundersökning, har blivit mycket vanligare i medicinska patientundersökningar.

Från DT-apparater med enkel-snittsteknik har utvecklingen tagit ett språng till apparater med 320 snitt. Med modern flersnitts-DT kan man i en enda undersökning producera tusentals tvärsnittsbilder av patienten, med en tjocklek på under en halv millimeter per bild. Vid granskningen av en så stor datamängd lönar det sig inte längre att granska enskilda tvärsnittsbilder, utan i stället har man för att underlätta granskningen skapat tredimensionella granskningsmetoder. I magnetundersökningar använder vissa anstalter redan rutinmässigt magnetresonansapparatur (MR) med en fältstyrka på tre tesla. Även kombinationsapparaterna såsom SPET-DT-system har kommit för att stanna och då det gäller ultraljudsutrustningen talar man idag redan om 4D-avbildning. Genom att integrera bild- och patientdata har bildarkiv- och kommunikationssystemen (PACS, *Picture Archiving and Communication System*) vidare möjliggjort ett mångsidigt utnyttjande av bilddata i bildbehandlingen.

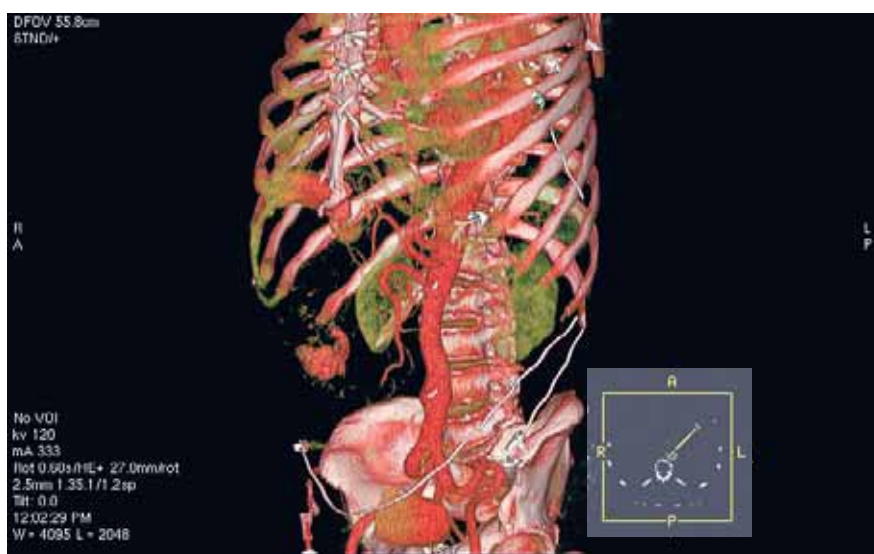
Datortomografi

Det diagnostiskt viktiga objektet är beläget under tjocka vävnadslager i patienten. Vid traditionell röntgenfotografering syns dessa vävnadslager ovanpå varandra som skuggbilder vars form utom

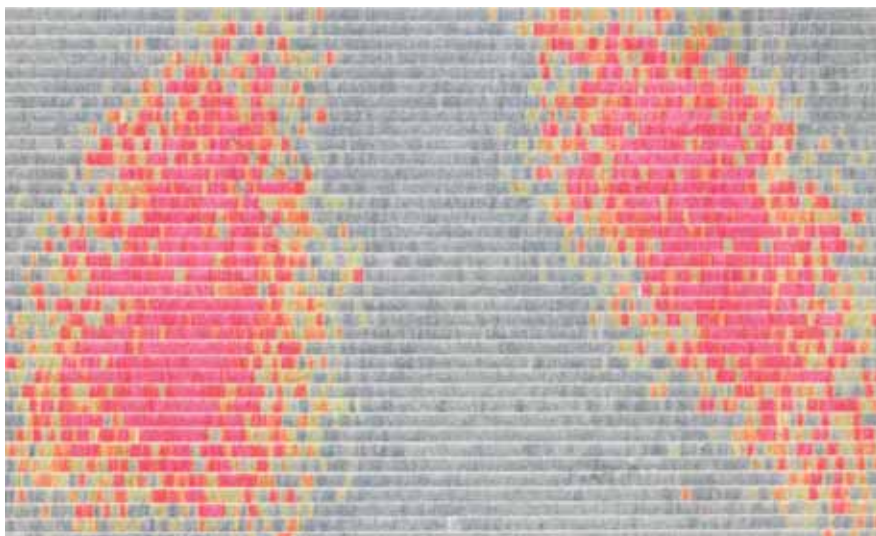
på patienten också beror på i vilken riktning bilden tas och på bildytans storlek. På grund av de överlappande avbildningarna täcks de diagnostiskt viktiga observationerna ofta under andra bilddata. I datortomografi används röntgenapparatur där strålningen produceras av ett röntgenrör. Dess funktionsprincip avviker emellertid väsentligt från en traditionell röntgenapparatur. Tack vare att bilddatan består av tvärsnitt eller är tredimensionell kan man vid DT direkt granska det område som undersöks, och överlappande vävnader utgör inget problem. På detta sätt kan man virtuellt öppna upp det studerade

objektet. Det diagnostiskt viktiga objektet kan vidare fås att framträda ännu tydligare till exempel med hjälp av kontrastmedel, på samma sätt som vid andra röntgenundersökningar.

Urvalet av DT-undersökningar har vuxit i och med att apparat-tekniken har utvecklats. Med dagens flersnitts-DT kan man på en gång ta 64 tvärsnittsbilder av patienten, över ett 4 cm långt område och som snabbast på bara 0,3 sekunder. Resultatet blir tredimensionell bilddata med en precision på mindre än en halv millimeter. Denna tekniska prestanda öppnar möjligheter för hjärtundersökningar av hög kvalitet medan



3D-vy från en aneurysmundersökning i en aorta, utförd med flersnittsdatortomografi (DT). Bild HNS-röntgen.

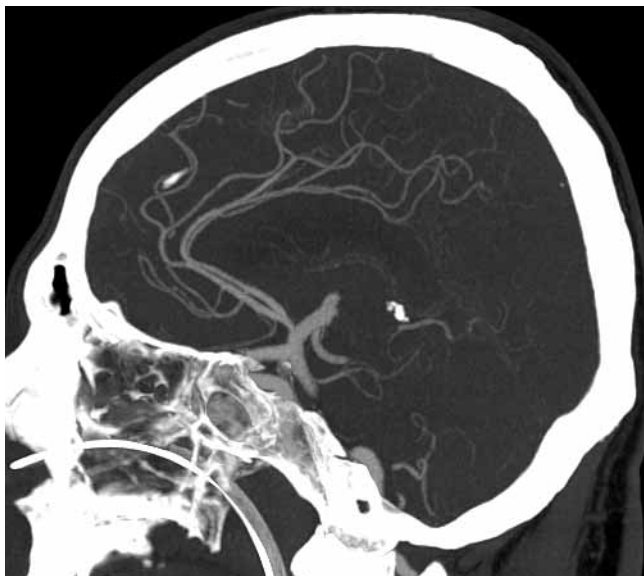


Lungskarta med isotoptekniken från år 1972. Bild Satakunta centralsjukhus.

patienten bara behöver hålla andan i några sekunder. Man kan också avbilda hela kroppen på 10 sekunder. Radiologen kan göra en virtuell dykning genom en millimetertjock kransartär i ett slående hjärtas vägg och på vägen granska eventuella förträngningar. Som metod för att utesluta koronarsjukdom har flersnitts-DT redan passerat den traditionella angiografen. Tekniska speciallösningar såsom DT-utrustning med två röntgenrör och flersegments-avbildning (stegvis insamling av bilddata av flera hjärtslag) har ytterligare förbättrat kvaliteten i DT-bilderna av hjärtat och gjort metoden mer tillförlitlig också vid hög och oregelbunden pulsfre-

kvens. DT används allt oftare också för fotografering av blodkärl, för perfusionsundersökning av hjärninfarktpatienter, för virtuell endoskopi av tarmkanalen samt för kartläggning av cancertumörer.

Den nyaste DT-utrustningen möjliggör allt större antal tvärsnitt och allt bättre täckning – upp till 320 tvärsnitt kan fotograferas samtidigt över ett 16 cm brett område. Det innebär att exempelvis hjärtat eller hjärnan kan fotograferas i sin helhet på en gång, på bara bråkdelen av en sekund. Undersökningen kan göras mer täckande genom att patienten flyttas fram och tillbaka i längdled under undersökningens gång.



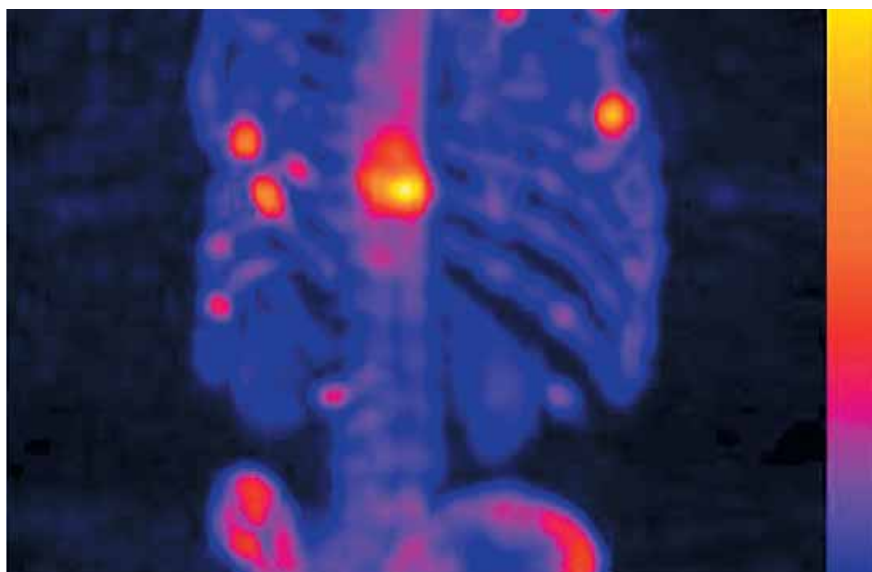
Rekonstruktionsbild i sagittalplan över en angiografiundersökning av hjärnan, utförd med flersnittsdatortomografi (DT). Bild HNS-röntgen.

Magnetresonanstomografi

Magnetresonanstomografi (MR) erbjuder väsentliga fördelar jämfört med DT-undersökningar. I stället för röntgenstrålning utnyttjar man i MR ett kraftigt externt magnetfält och elektromagnetiska pulser av radiofrekvens med vilka man får vävnaderna i patienten att ge upphov till svaga signaler som används för att producera bilddatan. Dessa radiopulser och de signaler av radiofrekvens som uppmäts i patienten skickas och tas emot med hjälp av spolar som optimeras för den aktuella undersökningen.

Vid MR-undersökningar används idag oftast magnetfält på 1,5 tesla, men fältstyrkan vid kliniska patientundersökningar håller på att höjas till upp till 3 tesla. I forskningsbruk diskuterar man redan magnetfältstyrkor på 7 tesla. Med en högre fältstyrka strävar man framför allt efter ett bättre förhållande mellan signal och brus, vilket är en central kvalitetsparameter vid bilddiagnostik. Med ett bättre förhållande mellan signal och brus kan man urskilja svagare signaler och mindre objekt i bilden.

Magnetresonanstomografi utsätter alltså inte patienten för skadlig joniserande strålning. Vidare är bildkvaliteten överlägsen de andra bilddiagnostiska metoderna då det gäller att urskilja mjuka vävnader. MR kräver betydligt mer tid än exempelvis datortomografi, där den egentliga bildtagningen sker på några sekunder. MR-avbildningen har emellertid blivit snabbare bl.a. med så kallad parallell avbildning. Vid parallell avbildning samlar man samtidigt bilddata med flera olika spolelement varvid bildtagningstiden kan förkortas, dock relativt sett mindre än vid flersnitts-DT. Som resultat får man antingen snabbare bildtagning eller högre geometrisk upplösning. Parallell avbildning kan i praktiken tillämpas i nästan all avbildning. Typiska tillämpningar är exempelvis hjärt- och kärlunder-



Isotopbild av skelettet. Avbildningen har gjorts som isotoptomografi (SPET) och har omarbetats till en 3D-modell som kan granskas som en roterande bild på datorskärmen. Patienten har prostatacancer som spridits till skelettet (ansamlingarna syns som ljusa objekt). Bild Satakunta centralsjukhus.

sökningar. Genom att kombinera metoden med andra avbildningsmetoder gör man det möjligt att effektivare använda magneten också för realtidsavbildning eller vid medicinska ingrepp.

Även MR-undersökningar har sina svagheter. Att undersökningen är långsam har diskuterats ovan och magneten bildar ett trångt rör vilket kan utgöra ett hinder för personer med klaustrofobi. MR lämpar sig inte heller för alla patienter, till exempel de som har pacemaker eller metalliska implantat som kan magnetiseras. För gravida rekommenderas inte MR-undersökningar, särskilt med utrustning som använder en hög fältstyrka på 3 tesla. En del patienter måste därför undersökas med andra metoder. Även utrustningens och undersökningarnas höga pris och den därav följande sämre tillgängligheten har bromsat användningen av denna i övrigt så ypperliga teknik. Trots dessa begränsningar kommer användningen av MR i framtiden att bli vanligare då bildtagningen blir snabbare och tillgången förbättras i och med att antalet apparater ökar.

Isotopundersökningar

I isotopundersökningar används radioaktiva isotoper för att diagnostisera patienterna. Vid undersökningen ges patienten en radioaktiv substans eller ett läkemedel märkt med en radioaktiv isotop, vanligen intravenöst. Den radioaktiva substansens förflyttning i det undersökta objektet eller dess ansamling i patientens kropp undersöks utanför kroppen med hjälp av en så kallad gammakamera. Vid en isotopundersökning är det därmed patienten själv som fungerar som strålningskälla och gammakameran bara kartlägger strålningen från patienten. Därför kan man i allmänhet tryggt vid behov utföra ytterligare avbildningar utan att höja patientens strålningsdos.

Gammastrålningen från patienten passerar en strålningsavgränsare (kollimator) framför kamerans detektor. Efter detta når strålningen den del av kameran som egentligen ser strålningen, det vill säga NaI-kristallen, där gammastrålningens interaktion ger upphov till en liten ljusblxt. Blixten fångas upp av fotomultiplikator-



Gammaavbildning av en ung mans skelett. På bilden syns en infektion ovanför knäet. Bild Satakunta centralsjukhus

rör på kristallens andra sida, skickas vidare till kamerans elektronik, och därifrån slutligen till avbildningsdatorn för behandling.

Snittfotografering med gammakamera blev möjligt redan i början av 1970-talet, och grundprincipen har inte väsentligt förändrats sedan dess. Vid den tomografiavbildning som kallas SPET-avbildning roterar kamerans detektor runt patienten och stannar med exempelvis fyra graders intervall för att i cirka en halv minut ta en statisk projektionsbild. Efter bildtagningen rekonstrueras dessa bilder till tvärsnittsbilder och andra snitt. Med hjälp av snitten kan

man noggrannare än tidigare granska spårämnets fördelning i kroppen.

Fördelen med isotopundersökning är att man kan följa upp och mäta kroppens funktionella tillstånd. Metoden erbjuder därmed en metabolisk undersökning, medan en radiologisk undersökning ger exakt anatomisk data om objektet. De traditionella radiologiska undersökningsmetoderna och isotopundersökningarna granskar därför samma objekt på olika sätt, och genom att jämföra dem kan man utnyttja den kunskap som båda undersökningsmetoderna ger.

Kombinerade avbildningar

En anatomiskt exakt DT-undersökning kan också kombineras med andra avbildningsmetoder. Ett exempel på detta är kombinationen av DT och PET (positronemissionstomografi) i en PET-DT-hybridutrustning som producerar DT:s anatomiska och PET:s funktionella bilddata. PET-DT har sedan millennieskiftet haft stor betydelse för utvecklingen inom bilddiagnostiken av cancer.

Numera finns det också hybridapparatur där en vanlig gammakamera har kombinerats med datortomografiutrustning, i en så kallad SPET-DT-hybridutrustning. Nivån på DT-utrustning-

en varierar från basmodeller med några snitt till DT-apparater med upp till 16-snitt. Båda avbildningarna görs på en gång, med patienten liggande i samma ställning på bildtagningsbordet. SPET-DT möjliggör en kombinerad avbildning där DT- och SPET-bilderna exempelvis kan placeras på varandra. Det gör det enklare att anatomiskt lokalisera isotopansamlingarna.

Ultraljudsundersökning

Ultraljud är en mekanisk svängningsrörelse precis som det ljud våra öron hör, men med så hög svängningsfrekvens att människans öra inte kan uppfatta det. Ultraljudet fortplantas som en longitudinell vågrörelse i mediet och då det möter en gränsyta i mediet reflekteras en del av det tillbaka i den riktning det kom ifrån. Det reflekterade ekot registreras av en givare och apparaturen bygger upp en bild utifrån ekots reflektionstid och styrka. Även om funktionsprincipen i grunden är enkel har också ultraljudsapparaturen genomgått en omvälvande utveckling under de senaste decennierna.

De enklaste ultraljudsanordningarna skickade bara in en enda signal i vävnaden som skulle undersökas, varefter signalen reflekterades från gränsyterna. Resultaten av undersökningen var inte en bild utan en kurva med vars hjälp man kunde bedöma gränsyntans läge. Apparater som fungerar på detta sätt kan fortfarande användas exempelvis för undersökning av bihålor.

Då apparaturen utvecklades utrustades givaren med flera ultraljudskrystaller. En sådan apparat producerar en tvådimensionell tvärsnittsbild av vävnaden, i riktning med ultraljudsstrålen. Efter vidare utveckling kunde bilden också granskas som en rörlig bild i realtid. Utöver det undersökta objektets rörelser är det också möjligt att utreda blodflödets hastighet och riktning med hjälp av en doppler-ultraljudsanordning

som utnyttjar dopplereffekten.

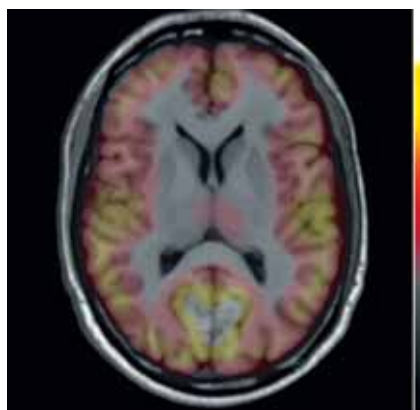
Utrustning som producerar en tvådimensionell snittbild används i stor omfattning i radiologiska, kardiologiska och framför allt gynekologiska undersökningar. Fördelar med undersökningarna är bland annat att de är enkla och ofarliga för patienten. Å andra sidan måste ultraljudsundersökningen alltid utföras av en erfaren expert.

Dagens ultraljudsapparater visar en 3D-bild av formen på det undersökta objektets yta, och då denna tredimensionella bild granskas i realtid talar man redan om en 4D-ultraljudsbild.

Den kändaste tillämpningen för 3D-ultraljud torde vara ultraljudsundersökningar under graviditeten. 3D-undersökningarna som snabbt blivit vanligare särskilt bland privata serviceproducenter intresserar givetvis de väntande mödrarna – metoden erbjuder trots allt en möjlighet att se fostrets anletsdrag. I tidningsartiklar och webbdiskussioner har de tredimensionella fosterundersökningarna liknats vid en äventyrsresa i den egna kroppen. Dessutom förefaller det råda en uppfattning om att denna undersökningsmetod erbjuder fullständig säkerhet om att fostret är friskt. Man bör emellertid minnas att en 3D-undersökning under inga omständigheter ersätter den egentliga, traditionella ultraljudsscreeningen. Vidare måste man minnas att inte heller ultraljudsundersökningar kan rekommenderas bara av psykosociala orsaker eller för nöjes skull, utan en medicinsk indikation ska alltid ligga bakom undersökningen. Orsaken till detta är de mekaniska effekter och värmeeffekter ultraljudet ger upphov till i patienten. Det saknas ännu täckande forskning om vilka långtidseffekter de förorsakar.

Strålningsdosen

Bilddata uppstår aldrig gratis. Då man på patienten utför en undersökning som bygger på jonise-



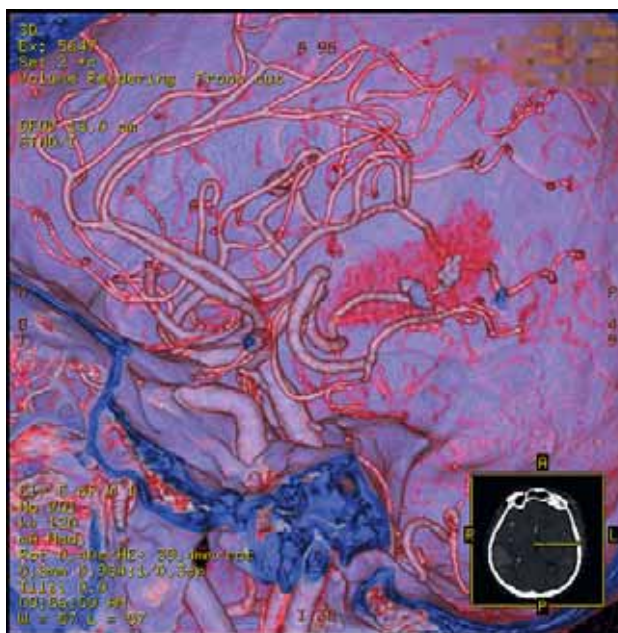
Kombinationsbild av hjärnan. En isotoptomografibild (SPET) har kombinerats med en magnetresonansbild (MR). Bild HNS-röntgen.

rande strålning (isotopundersökning, radiologisk undersökning) måste åtgärden vara välmotiverad. Undersökningen ska alltså ge upphov till mer nytta än skada för patienten. Den remitterande läkaren avgör alltid hur nödvändig undersökningen är för den individuella patienten och vilken undersökningsmetod som ska användas.

Vid DT roterar röntgenröret under bildtagningens gång runt det område som ska undersökas, varvid patienten exponeras för strålning från olika riktningar. Den strålningsdos som uppkommer på detta sätt avviker klart från dosstorleken vid traditionell röntgenfotografering där strålning träffar ytan från bara en riktning. Vid DT kan även djupt liggande vävnader exponeras för betydande strålningsdoser. Som helhet betraktat ger dessa för patienten upphov till en strålningsrisk (så kallad effektiv dos) som särskilt vid DT-undersökning av bålen är 100- eller till och med 1 000-faldig jämfört med en traditionell lungröntgen, som ger en strålningsdos på cirka 30 mikrosievert (μSv). Som jämförelse kan man nämna att bakgrundsstrålningen årligen ger finländarna en strålningsdos på i genomsnitt cirka 4 millisievert (= 4 000 mikrosievert).

Det finns emellertid effektiva tekniska redskap för att minska strålningsdoserna. De nyaste DT-apparaternas dosreglering (mA-modulation) kan automatiskt justera den använda dosnivån enligt patientens geometri och vävnadsegenskaper. Metoden fungerar i realtid under bildtagningens gång och beroende på patient och det undersökta objektet kan man nå dossänkningar på tiotals procent utan att bildkvaliteten blir lidande. Dosregleringen medför också klara ekonomiska besparingar eftersom ett röntgenrör som belastas mindre håller längre i användning vilket innebär att apparatens dyraste slitagedel inte behöver bytas så ofta.

Även isotopundersökningar



3D-vy från en angiografiundersökning av hjärnan, utförd med flersnittsdatortomografi (DT). Bild HNS-röntgen.

exponerar patienten för strålning. Exponeringens storlek beror på det använda radiologiska läkemedlet, den givna läkemedelsdosens totala aktivitet samt hur aktiviteten förflyttas i patientens kropp. Vid gammafotografering av skelettet är exempelvis den effektiva dosen patienten exponeras för cirka 3 millisievert (mSv).

Till skillnad från radiologiska undersökningar och isotopundersökningar använder man vid ultraljuds- och magnetresonansundersökningar ingen joniserande strålning alls, och därför är dessa metoder enligt dagens kunskap förhållandevis säkra för patienten. Användningen av metoderna har blivit vanligare, även om användningen av magnetundersökningar begränsas av apparatens pris och storlek.

Sammanfattning

Avbildningsanordningarna och -metoderna har utvecklats snabbt de senaste åren. För såväl magnetresonanstomografins som datortomografins del finns det orsak att vänta att den tekniska utvecklingen fortsätter kraftig och att nya tillämpningar dyker upp inom nya områden av medicinsk avbildning, samt att tredimensionell avbildning blir vanligare och

blir den dominerande formen av bilddata. Även kombinerade avbildningar där en anatomiskt exakt DT-undersökning kombineras med annan avbildningsteknik kommer att bli vanligare. Kombinerad avbildning har stor betydelse särskilt för cancerundersökningar.

Med tredimensionell bildbehandling kan man visualisera avbildningarna och i framtiden blir det som en del av PACS-systemet möjligt att erbjuda 3D för alla användare, varvid den inhämtade bilddata kan utnyttjas i så stor omfattning som möjligt. Även andra elektroniska system spelar en roll i styrningen av avbildningsapparaturen, i distributionen av data samt möjligheterna att utnyttja den.

Visualisering och tredimensionalitet gör bilderna spektakulära och enkla att tolka, men samtidigt framhävs experternas sakkunskap för att inte bilderna och bilddiagnoserna ska leda till fel slutsatser. Den ökande bildbehandlingen kräver även i fortsättningen särskilda experter, kanske till och med mer än tidigare, eftersom mängden multiprofessionellt samarbete åtminstone inte kommer att minska i framtiden.

Jonna Kumpulainen
Veterinär
Läkemedelsverket

Anmälda biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur år 2007 i Finland

År 2007 tog Läkemedelsverket emot totalt 241 biverkningsanmälningar om läkemedel för djur, av vilka 70 % gällde sedvanliga veterinärmedicinska läkemedel. Det totala antalet biverkningsanmälningar per år har under de två senaste åren sjunkit med över trettio anmälningar. Det förefaller framförallt bero på att antalet anmälningar om immunologiska preparat har minskat. Största delen av anmälningarna gäller åter en gång smådjur (118 hundar, 33 katter, ett marsvin och en kanin). Endast 14 anmälningar gäller produktionsdjur (7 nötkreatur, 5 hästar, en fisk och en get). En anmälan gjordes om biverkning på människa.



Foto: Suvi Loikkanen.

Biverkningar på smådjur

Antiparasitära, insektdödande och repellerande medel

Flest anmälningar (91 st.) gjordes om antiparasitära, insektdödande och repellerande medel, och en stor del av dessa anmälningar gällde utvärtes administrerade spot-on lösningar. Sju anmälningar klassificerades som allvarliga. I ett fall gavs en 10-årig hanhund ett selamectinpreparat mot öronskabb. Sju timmar senare blev hunden rastlös och uppvisade tremor och dyspné, hundens tillstånd försämrades och den dog. Till de ovanliga biverkningarna av selamectin hör muskeltremor, letargi och dregling samt till de mycket ovanliga neurologiska symtom (t.ex. anfall, ataxi). I anmälningen framgår inte om hunden eventuellt har kommit åt att slicka upp lösningen ur pälsen. Gällande de neurologiska symtomen kunde sambandet mellan läkemedelsbehandlingen och biverkningen anses möjligt, men i brist på en obduktion kunde orsakssambandet bakom dödsfallet inte klassificeras.

I ett annat fall gav ägaren av misstag en 4 månader gammal hund ett moxidektin + imidaklopridpreparat peroralt (*off label*-användning). Efter ett dygn fick hunden diarré, den uppvisade symtom i centrala nervsystemet (ataxi) och fick anfall av epilepsi-

typ. Hunden kunde inte stå upp och den ylade. Då symtomen förvärrades beslöt ägaren sig för eutanasi. Enligt produktresumén kan läkemedlet vid peroral administrering i enskilda fall ge upphov till övergående neurologiska symtom såsom ataxi, generaliserad tremor, ögonsymtom, onormal andning och kräkningar. Epilepsiartade anfall nämns inte. Med fullständig säkerhet kan man emellertid inte utesluta andra orsaker till de neurologiska symtomen, eftersom ingen obduktion utfördes. Biverkningens orsakssamband klassificerades i detta fall som möjligt.

Orsakssambanden bakom de andra allvarliga biverkningarna kunde inte klassificeras. Orsaken till detta är bristfälliga uppgifter i anmälan, att flera läkemedel givits samtidigt och/eller avsaknaden av obduktionsuppgifter. I de anmälningar som klassificerades som icke-allvarliga var de vanligaste symtomen hudreaktioner (klåda, rodnad, hårfällning). Även neurologiska symtom förekommer i viss mån (letargi, ataxi).

Antalet anmälningar om bristfälligt terapivar på moxidektin + imidaklopridpreparat ökade jämfört med året innan. Orsaken till detta är troligtvis att man nu kräver att specialtillståndsansökan för ett annat preparat mot ektoparasiter kompletteras med en biverkningsanmälan om bristfälligt terapivar på ett moxidektin

+ imidaklopridpreparat med försäljningstillstånd, i fall där man ansöker om att få använda ett preparat med specialtillstånd för behandling av demodikos.

Systemiskt verkande antiinfektiva läkemedel

Om antimikrobika gjordes 16 anmälningar. Två fall klassificerades som allvarliga. I ett fall gavs en hund en sulfa-trimeto-primkur på grund av en urin-vägsinfektion, men symtomen lättade inte. Ägaren gav hunden difloxacin-tabletter. Cirka en timme efter att hunden hade tagit läkemedlet fick den symtom på anafylaktisk chock. Hos veterinären behandlades hunden symptomatiskt och den återhämtade sig helt. Tidsramen för läkemedelsbehandlingen är förenlig med uppkomsten av anafylaktisk chock förorsakad av läkemedlet. Orsakssambandet bakom biverkningen klassificerades som möjligt. I det andra allvarliga fallet (det misstänkta läkemedlet cefovecin) kunde inte orsakssambandet klassificeras på grund av de knapphändiga uppgifterna i anmälan. I de icke-allvarliga fallen inom denna läkemedelsgrupp var symtomen oftast varierande symtom i mag-tarmkanalen eller hudsymtom.

Läkemedel som påverkar nervsystemet

Om läkemedelspreparat som påverkar centrala nervsystemet gjordes 19 (15 allvarliga) anmälningar. Bland de fall som gällde katt handlade 12 om misstänkt eller konstaterat lungödem. De läkemedel som använts i dessa fall var medetomidin eller dexmedetomidin kombinerat med ketamin, butorfanol och/eller propofol. I de flesta fallen var symtomen kramper, andningssvårigheter och rosslande vätska i lungorna. Symtomen började i allmänhet rätt snabbt efter att katten sederats. Största delen av

katterna återhämtade sig från biverkningen. Lungödem nämns som en ovanlig biverkning i produktresumén för de flesta medetomidinpreparaten samt ett dexmedetomidinpreparat. Nästan alla fall klassificerades som möjliga till sitt orsakssamband. I största delen av fallen undersöktes hjärtat inte efter biverkningen och eventuella hjärtrelaterade orsaker kunde inte uteslutas med säkerhet. Antalet biverkningsanmälningar av denna typ ökade jämfört med året innan. Vilka orsaker som ligger bakom detta kan man endast gissa sig till; förekom flera fall av lungödem eller var veterinärerna mer benägna än tidigare att anmäla biverkningarna? I år har Läkemedelsverket inte tagit emot en enda anmälan om lungödem hos katt eller hund som behandlats med medetomidin eller dexmedetomidin.

I ett allvarligt fall avlägsnades tandsten från en katt under dexmedetomidin-butorfanol-sedation. Katten gavs också atipamezol för uppvaknandet. Två dygn senare blev katten apatisk, började kräkas och drack mycket. Fyra dagar efter ingreppet observerades ömhet i främre buken samt lätt dehydrering. Katten diagnostiserades med akut hepatopati. På grund av tidssambandet mellan symtomen och läkemedelsbehandlingen samt läkemedlets metaboli i levern ansågs orsakssambandet mellan läkemedelsbehandlingen och biverkningen vara möjlig.

I ett allvarligt fall sövdes en ett år gammal katt med medetomidin och ketamin inför kastring. Fem minuter efter att läkemedlen hade administrerats konstaterades andnings- och hjärtstillestånd. Katten återupplivades och återhämtade sig fullständigt. Eftersom båda läkemedlen som användes för anestesi kan förorsaka förändringar i hjärt- och andningsfunktionerna är det möjligt att fallet handlar om en läkemedelsbiverkning. På grund

av att flera läkemedel hade använts samtidigt kan man emellertid inte med säkerhet bedöma ett enskilt läkemedels orsakssamband med biverkningen. Biverkningen klassificerades som möjlig för båda läkemedlens del.

Läkemedel mot sjukdomar i urin- och könsorgan samt könshormoner

Av sex anmälningar för gruppen läkemedel mot sjukdomar i urin- och könsorgan samt könshormoner klassificerades en som allvarlig. I det aktuella fallet gavs en 2-årig hund en aglepristoninjektion per dag under två på varandra följande dagar, för att inducera abort. En vecka efter att läkemedlet hade givits bildades mellan skuldrorna en knöl som småningom blev mycket hård. Pälsen lossnade runt knölen och huden inflammerades. Hunden haltade också på frambenen. Knölen avlägsnades kirurgiskt och konstaterades vid patologisk undersökning bestå av nekrotisk fettvävnad med inslag av fibroplasi. På grund av tidpunkten för symtomen och preparatets potential för att irritera vävnaderna klassificerades biverkningen som möjlig.



Foto: Veterinär Taina Kivistö.

lig. Det är möjligt att någon annan orsak har bidragit till uppkomsten av symtomen, exempelvis orenheter som har följt med injektionsnålen in i vävnaden eller patientens egen bristfälliga motståndskraft.

Läkemedel mot tumörer och rubbningar i immunsystemet

Om läkemedlen i denna grupp gjordes sju anmälningar, som alla gällde ett ciklosporinpreparat. Två av anmälningarna klassificerades som allvarliga. I det ena fallet konstaterades *diabetes mellitus* hos en 5-årig westie efter en ciklosporinbehandling som hade pågått i drygt ett år. Enligt produktresumén har ciklosporin observerats påverka insulinhalten i blodomloppet och höja blodsockernivån, och läkemedlet rekommenderas inte för hundar som lider av diabetes. Läkemedelsbehandlingen hade pågått i över ett år då diabetesen bröt ut. Läkemedlets betydelse för att hunden utvecklade diabetes förblir oklar, men det kan anses möjligt att det bidrog till sjukdomen. Biverkningens orsakssamband klassificerades som möjligt. Den andra allvarliga anmälning-

en klassificerades inte på grund av bristfälliga uppgifter. I de icke-allvarliga fallen observerades bl.a. kräkningar, diarré, trötthet, nysningar, papillom i munnen, skakningssymtom och en godartad hudtumör. I fråga om symtomen i mag-tarmkanalen och papillomen ansågs biverkningarnas orsakssamband möjligt, men för de övriga biverkningarna kunde orsakssambandet inte klassificeras.

Övriga smådjursläkemedel samt läkemedelspreparat avsedda för människa

Om läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten gjordes tre anmälningar, av vilka en klassificerades som allvarlig. I detta fall misstänktes en karprofenbehandling ha förorsakat funktionsstörningar i levern hos en 11-årig hund, vilket ledde till eutanasi. På grund av de bristfälliga uppgifterna kunde orsakssambandet inte klassificeras. En obduktion hade eventuellt klarlagt orsakerna bakom symtomen. Andra anmälningar gällde läkemedel för matspjälkningsorganen samt örnläkemedel avsedda för smådjur. Fallen var inte allvarliga.

Tre anmälningar gjordes om läkemedelspreparat avsedda för människa. Alla anmälningar klassificerades som allvarliga. Förhöjda njurvärden hos en hund klassificerades som en möjlig biverkning av ett kombinationspreparat med sulfametoxazol och trimetoprim. Ett fall där en hund dog efter att ha fått doxicyklin intravenöst och ett där en katt dog efter behandling med azitromycin klassificerades inte till sitt orsakssamband.

Biverkningar på produktionsdjur

Systemiskt verkande antiinfektiva läkemedel

Under året gjordes 11 anmälningar om antimikrobika. Tre av anmälningarna i denna grupp var allvarliga. I ett fall hade en 2-årig varmblodshäst fått en prokainpenicillinkur efter en operation för svallkött. Ägaren gav injektionerna själv. Efter injektionen på morgonen den femte dagen blödde det ur stickhålet, hästen föll omkull omedelbart efter injektionen, fick kramper och svettades, och slemhinnorna var blekt grå. Hästen dog en knapp timme efter att symtomen hade börjat. Läkemedlet kan vid injektionen ha kommit in i en åder och förorsakat en omedelbar reaktion. Det är också möjligt att hästen fick en akut, kraftig anafylaktisk reaktion på penicillinet eller någon annan substans i preparatet. En annan möjlighet är toxicitet förorsakad av prokainet (mera om detta i TABU 6/2006).

I ett annat fall behandlade en veterinär en ko mot feber, diarré, kvarbliven efterbörd och akut mastit. Som behandling gavs benzylpenicillin, karprofen och kloprostenol samt stödbehandling. Följande dag var juvret degigt, det fanns gas i vävnaden och



Foto: Suvi Loikkanen.

mjölken var blodig vassla. Fem dagar senare skalades hudens ytskikt av, lättklövarna hade lossnat, juvret var blåaktigt och blodsprängt. På grund av kons dåliga allmäntillstånd beslutade man avliva den. Som orsak till symtomen misstänkte man starkast en inflammation förorsakad av en klostridie och symtom förorsakade av toxiner. Det föreföll osannolikt att enrofloxacin hade andel i symtomen. Utan obduktion var det emellertid omöjligt att noggrannare klassificera fallet.

En anmälan gällde bristande effekt hos ett oxitetracyklinpreparat vid behandling av en flavobakterieinfektion hos regnbågs lax. Resultaten av *in vitro*-känslighetsbestämningar motsvarar inte nödvändigtvis alltid situationen *in vivo*. Den bristande effekten klassificerades som sannolik. Tre anmälningar gällde otillräcklig karenstid för mjölk, i fall där korna hade behandlats med oxitetracyklin eller penetamat. I två fall överskred dosen något den rekommenderade dosen i produktresumén (*off label*-användning). Biverkningens orsakssamband klassificerades i samtliga fall som sannolikt. Orsakerna till att läkemedlet fanns kvar i mjölken efter karenstiden förblev oklara. Karenstidsundersökningarna har utförts på friska djur och ett sjukt djurs läkemedelsmetaboli motsvarar inte nödvändigtvis ett friskt djurs metaboli. Mera information om detta finns i TABU 1/2007.

Övriga läkemedel för produktionsdjur

Två allvarliga anmälningar gjordes om läkemedel som påverkar nervsystemet. I det första fallet gavs en häst ett romifidinpreparat med specialtillstånd, för en håltundersökning. Hästen var även

efter detta något orolig och terapivaret var inte det önskade, så dosen upprepades. Efter några minuter föll hästen ned på knä och vidare i grodställning. Hästen försökte resa sig, kravlade, tumlade en stund och blev liggande i cirka 10 minuter. Efter detta reste sig hästen nästan normalt. Hästen avlivades emellertid en vecka senare eftersom bakändan inte bar. Det förblev oklart om det berodde på fallet att hästens bakända inte bar. Utifrån anmälan är det svårt att avgöra vad det berodde på att hästen föll, och om det handlade om en reaktion av anafylaktisk typ. I preparatets svenska produktresumé nämns ataxi och hjärtsymtom som möjliga biverkningar. Enligt anmälan påminner hästens symtom snarare om kollaps än ataxi. Orsakssambandet klassificerades som möjligt. I ett annat fall sövdes en bock med xylazin och ketamin inför kastration. Bocken fick också ketoprofen och penicillin samt lidokain lokalt. Bocken dog under operationen. Biverkningen klassificerades som möjlig.

En anmälan gjordes om läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten. I det fallet började en finskhäst skaka och föll på sida strax efter en flunixininjektion. Hästen steg snart upp igen men var tydligt ataktisk och nervös samt svettades och andades intensivt. Symtomen fortsatte i cirka 15 minuter varefter hästen lugnade sig och föreföll återhämta sig. Enligt produktresumén kan det efter intraarteriell administrering förekomma symtom som de beskrivna, det vill säga ataxi, hyperventilation, rastlöshet och muskelsvaghet. Enligt anmälaren gavs läkemedlet intravenöst (iv). I samband med denna administrationsmetod kan biverkningen anses vara oväntad. Det kan hända att hästen var känsligare än normalt för läkemedlet, och

därför reagerade också på iv-administrering. På grund av tidpunkten för symtomdebuten och utifrån symtombeskrivningen klassificerades orsakssambandet som sannolikt. Liknande fall har också beskrivits i Sverige¹.

Biverkningar på människa

En anmälan gjordes om biverkning på människa, gällande en spot-on lösning med metaflumizol och amitraz, avsedd för behandling av ektoparasiter. Efter att ha administrerat läkemedlet hade djurets ägare fått ögonsymtom, svidande läppar och huvudvärk. I produktresumén nämns att preparatet kan förorsaka lindrig ögonirritation samt överkänslighet i huden och allergiska reaktioner. Biverkningar på människa klassificeras alltid som allvarliga.

Sammanfattning

Största delen av biverkningsanmälningarna år 2007 gällde väntade biverkningar. En biverkning anses väntad då den nämns i läkemedelspreparatets produktresumé. Biverkningsanmälningarna år 2007 föranledde inga ändringar i de befintliga varningarna i produktresuméerna.

¹ Tjälve, H. Läkemedelsbiverkningar hos djur 2005 och 2006, del 1. Svensk Veterinärtidning 2007;12:23-30.

Läkemedelsverket vill rikta ett varmt tack till alla veterinärer som har lämnat in en biverkningsanmälan!

Osoitteenmuutoslomake |
Adressändringsblankett |
Change of address

- Osoitteenmuutos/nimenmuutos
- Ilmoitus tehty maistraattiin
tai Väestörekisterikeskukseen
- Olen lääkäri
- hammaslääkäri
- apteekkari/proviisori
- lääketieteen/farmasian opiskelija
- farmaseutti
- eläinlääkäri
- muu, mikä _____
- en halua lehteä enää

Nimi | Namn | Name

Entinen jakeluosoite (takakannessa)

Uusi jakeluosoite | Ny adress | New address

Postinumero | Postnummer | Postcode

Postitoimipaikka | Stad | City

Land | Country

Ota kopio tai taita tästä ja niittaa yhteen



Läkelaitos
maksaa posti-
maksun

LÄÄKELAITOS

TUNNUS 5001010

FI 00003 VASTAUSLÄHETYS

FINLAND

