

TA
BU

Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National
Agency for Medicines, Finland

2 | 2006



TABU 2.2006

14. vuosikerta
14 årgången
14th Annual volume

På svenska

Ledare	36	Läkemedel för pediatrik användning som strategiskt fokuseringsområde Tapio Kuitunen
	37	Behandling av akne Kari Saarinen
	40	Läkemedelskada som ersätts Helena Gylling Reima Palonen
	42	Oralt rotavirusvaccin för småbarn Jaana Joensuu
Om biverkningar	44	Biverkningsregistrets år 2005 – gammalt och nytt Annikka Kalliokoski Leena Sommarberg Marja Forsell
	47	Komment till artikeln Förvärrade mjölkallergisymtom på grund av laktos med mjölkprotein i astmaläkemedel
Om växtbaserade läkemedel	48	Hur går med naturmedlen? Sari Koski
Om medicintekniska produkter	50	Rätt val av latexhandskar är viktigt Hely Reinikka-Railo Ritva Raunio
Ex tempore	53	Försiktighet vid användning av takrolimus och pimekrolimus
	53	Läkemedelsverket har utrett kvaliteten på läkemedelsinformation till patienterna
Om läkemedel för djur	54	Ceftiofur Liisa Kaartinen
	55	Karenstiderna för slakt efter injektionsvätskor innehållande A-, D- och E-vitaminer förlängd till 28 dygn

In English

Editorial	56	Medicinal products for paediatric use as NAM's strategic area Tapio Kuitunen
	57	Treatment of acne Kari Saarinen
	60	An injury by pharmaceutical insurance Helena Gylling Reima Palonen
ADR News	62	Adverse Drug Reaction register 2005 – some new, some old Annikka Kalliokoski Leena Sommarberg Marja Forsell
Medical devices	66	Correct choice of latex gloves Hely Reinikka-Railo Ritva Raunio
	68	NAM reviewed the quality of drug information received by patients

Läkemedel för pediatrik användning som strategiskt focuseringsområde

Valet av läkemedel för barn som strategiskt tyngdpunktsområde är nationellt sett välmotiverat. Pediatriken som specialiseringsområde har gedigna historiska traditioner i Finland. Arkkiater Arvo Ylppös betydelse som utvecklare av den pediatrika forskningen och utbildningen och rådgivningsnätverket är vida kända. Den pediatrika forskningen i Finland ligger på internationell toppnivå. Tack vare det välorganiserade och enhetliga utbildningssystemet finns det i Finland flera barnläkare per capita än i andra EU-länder.

Av dessa orsaker har Läkemedelsverket goda möjligheter att svara på de växande utmaningarna för läkemedelsövervakningen i EU. Dessa presenteras bland annat i en strategi (*EMEA Road Map 2010*) som Europeiska läkemedelsverket publicerade år 2005. I strategin framläggs ett nätverk av specialiserade, nationella utvärderingscentraler (*Network of Excellence*) som ett viktigt redskap. Specialisering och arbetsfördelning skapar förutsättningar för att utvärderingen av läkemedlens kvalitet, effekt och säkerhet inom EU även i fortsättningen ligger på en så hög nivå som möjligt. Läkemedelsverket publicerade redan 2004, bland de första nationella läkemedelsmyndigheterna, sina egna strategiska utvecklingsområden för inflytande inom EU.

Förordning om läkemedel för barn i EU kommer att innebära en viktig vändpunkt i utvecklingen av läkemedelsterapi för barn. Syftet med förordningen är att stärka forskningen kring och utvecklingen av läkemedel och läkemedelsformer avsedda för barn samt att främja det administrativa och vetenskapliga samarbetet mellan industrin och läkemedelsmyndigheterna. Beredningen av förordningen närmar sig sitt slut och det är möjligt att förordningen blir klar i juni eller juli. Den nya lagstiftningen kommer att bli en

utmaning till Läkemedelsverket under Finlands kommande period som EU-ordförande.

Förordningen om läkemedel för barn inkluderar prövningskyldigheter för de pediatrika läkemedlen. Ett läkemedelsföretag som utvecklar ett läkemedel för barn ska under utvecklingsarbetets gång lägga fram ett pediatrikt prövningsprogram för den nya pediatrika kommittén som ska etableras vid EMEA, eller ansöka om undantagstillstånd om företaget inte finner det befogat att ansöka om försäljningstillstånd för barn. Det pediatrika prövningsprogrammet är en förutsättning också för att försäljningstillstånd beviljas för vuxna.

En följd av förordningen om läkemedel för barn blir att antalet kliniska läkemedelsprövningar som utförs på barn ökar. För att undvika överlappande och onödiga prövningar samt för att trygga ett snabbare läkemedelsutvecklingsarbete inkluderar förordningen ett förslag till ett EU-nätverk för pediatrik läkemedelsforskning, som länkar samman de nationella nätverken och centren för kliniska prövningar. I Finland har representanter för universitetssjukhusens barnkliniker och Barnläkarföreningen i Finland förhandlat med Läkemedelsverkets experter om etableringen av ett nationellt nätverk. Verksamheten i EU-nätverket för pediatrika läkemedel väntas inledas under 2007.

Läkemedelsverket erbjuder finländska toppexperter på läkemedel för barn ypperliga möjligheter att påverka inom läkemedelsövervakningen i EU. Läkemedelsverket bygger aktivt upp sitt nätverk av utomstående experter, för att kunna fullfölja EMEA:s utvärderingsuppdrag. Läkemedelsföretag som utvecklar läkemedel för barn kan dra nytta av samarbetet med Läkemedelsverket.

Kari Saarinen

Avdelningsöverläkare

Hudsjukdomar och allergologi

Päijät-Hämeen Keskussairaala

Behandling av akne

Akne är en långvarig sjukdom i talgkörtlarna, periodvis varierande till sin svårighetsgrad. Typiska symtom är tilltäppta talgkörtelgångar, d.v.s. komedon, inflammationskvisslor, våtskande pustlar och i de svåraste fallen knölar och hålrum. De förekommer typiskt i ansiktet, på bröstet och på ryggen.

Sjukdomen kan ha en betydande inverkan på livskvaliteten hos unga patienter och på deras psykiska hälsa – faktiskt större än astma eller epilepsi (1). Viktiga faktorer för sjukdomens uppkomst är produktionen av androgenhormoner i kroppen, en ökad talgproduktion i talgkörteln, keratiniserad och tilltäppt talgkörtelgång, en ökning av propionbakterier och en inflammation i talgkörteln och dess omgivning. Genetisk predisposition har en viss betydelse särskilt i fråga om de svåraste akneformerna. Behandlingen bör riktas in på så många av de ovanstående orsakerna som möjligt (2).

Diagnos

Det går vanligen lätt att diagnostisera akne. Hörnstenen i diagnosen är förekomsten av komedon. Om sådana inte kan konstateras ska man för differentialdiagnos beakta bl.a. rosacea, follikulit och talgkörtelhyperplasi. För planering av behandlingen är det skäl att fastställa och notera svårighetsgraden på aknen. Den enklaste indelningen görs enligt förändringarna i huden: 1. komedoakne, 2. inflammationskvisslor och komedon, 3. utöver de föregående även pustlar, 4. därutöver knölar eller hålrum. Särskild uppmärksamhet bör fästas vid förekomsten av akneärr.

Även lindriga former kan leda till ärrbildning och då är det skäl att överväga effektivare behandlingar. Tilläggsundersökningar behövs sällan. Man kan misstänka polycystiskt ovarialsyndrom hos kvinnor med övervikt om de har svår akne eller akne som inte vill reagera på behandling, menstruationsstörningar och hudförändringar som tyder på insulinresistens, exempelvis *acanthosis nigricans* och rikligt med hudpolyper (*skin tags*).

Lokalbehandling

Den effektivaste lokalbehandlingen av komedoakne är retinoidkräm eller -gel. Tillgängliga hos oss är 0,025 % och 0,05 % tretinoinemulsion och 0,1 % adapalengel. Den vanligaste biverkningen av lokalbehandling med retinoider är att huden blir torr och irriterad, särskilt i vårt kalla klimat. En lindrig rodnad och fjällning hör emellertid till behandlingen. Man kan försöka vänja huden vid läkemedlet genom att börja med en svagare koncentration, genom att till en början smörja in huden bara för några timmar och genom att hålla paus i behandlingen någon dag. Krämen ska i alla fall smörjas in över hela akneområdet och inte bara på de enskilda förändringarna i huden.

Azelainsyra fungerar som komedolyt och minskar mängden propionbakterier. Dess effekt inträder långsammare än retinoidernas, men den ger upphov till mindre biverkningar i form av torr hud och irritation. Tillgängliga är 15 % gel och 20 % emulsion.

Benzoylperoxid minskar effektivt mängden propionbakterier i talgkörteln och har en keratolytisk effekt, d.v.s. minskar också förekomsten av komedon. Sålunda fungerar den också som enda behandling av lindriga akneformer. Det verkar som om benzoylperoxid inte är relaterat till problem med resistens hos propionbakterierna. Det finns en 4 % emulsion, ett 5 % gel och dessutom ett rengöringsgel som praktiskt kan användas över större hudområden, på ryggen och bröstet. Behandlingen medför ofta till en början att huden fjällar, torkar och blir irriterad, men dessa symtom försvinner då behandlingen fortsätter. Då behandlingen sätts in är det skäl att nämna för patienten att det finns en risk att färgen på textilier bleknar. Lokalt administrerad benzoylperoxid är den säkraste behandlingen under graviditet.

Av antibiotika för lokalbehandling är 1 % klindamycinlösning och -emulsion den enda som är tillgänglig i Finland. Lokal antibiotikabehandling ska

Komedoakne



Medelsvår akne



alltid kombineras med komedolytisk behandling och behandlingstiden ska helst inte vara längre än 8 veckor på grund av risken för resistens. Behandlingen ska av samma orsak inte heller kombineras med oralt administrerad antibiotika. Alldeles nyligen har ett kombinationsgel med klindamycin och benzoylperoxid fått försäljningstillstånd och det har visat sig effektivare än någondera var för sig, samtidigt som resistensproblemet är litet (3). Till behandling av mycket fet aknehud hör daglig rengöring med sura rengöringslösningar eller med rengöringsemulsioner. Uttorkande antiseptiska rengöringsmedel ökar emellertid risken för biverkningar av lokala läkemedelsbehandlingar.

Oral behandling

För behandling av medelsvår inflammatorisk akne behövs utöver de lokala behandlingarna också invärtes behandling: antibiotika, p-piller eller antiandrogena behandlingar. De primära antibiotikaalternativen är tetracyklinhydroklorid 500 mg x 2, lymecyklin 300 mg x 1–2 eller doxicyklin 100 mg x 1–2. Det fördelaktigaste alternativet är tetracyklin. Med de nyaste derivaten får man en snabbare respons och maten inverkar knappast alls på hur läkemedlet tas upp. De magproblem som är förknippade med erytromycin försvårar en långvarig användning. Erfarenheterna av azitromycin och roxitromycin i behandling av akne är få och långvarig behandling med dem blir dyr. Klindamycin ska inte användas invärtes för behandling av akne på grund av kolitrisken. Trimetoprim har effekt på akne med en dagsdos på 300–600 mg och kan övervägas om andra alternativ saknas (4).

Antibiotikabehandlingar ska

begränsas till 3–4 månader, men kuren kan förnyas om aknen inte kan hållas tillbaka med lokalbehandling. Man ska ändå inte glömma bort lokalbehandlingen också under antibiotikakuren och det logiska valet är benzoylperoxid som minskar risken för resistenta bakteriestammar. Utöver detta kan man också använda lokalt administrerade retinoider. Då är det förnuftigast att använda benzoylperoxid på morgonen och retinoid på kvällen så att de inte inaktiverar varandra.

Hormonell behandling är effektiv särskilt hos kvinnor som också uppvisar andra tecken på androgenaktivitet: s.k. SAHA-syndrom (Seborré, Akne, Hirsutism, Androgenetisk alopeci). En kombination av cyproteronacetat och etinylestradiol har varit det mest använda hormonpreparat i behandlingen av akne. Kombinationen av drospirenon och etinylestradiol förefaller vara lika effektiv men bättre tolererad (5). I patienthandledningen bör man minnas att effekterna av en hormonbehandling av akne börjar synas tidigast efter 6 månaders behandling. I början av behandlingen kan det vara nödvändigt med antibiotika och åtminstone regelbunden lokalbehandling utöver p-pillren. Övertygande bevis för att p-pillrens effekt minskar i samband med långvarig antibiotikabehandling finns inte. Då villkoren för att ordinera isotretinoin har skärpts borde man till en kvinna i fertil ålder och med medelsvår eller svår akne med mindre förbehåll än tidigare erbjuda möjlighet till hormonell behandling, trots att det inte finns direkta behov för preventivmedel.

Behandling av svår akne

Även om propionbakterier har betydelse för uppkomsten av akne är akne ändå ingen infektionssjukdom. Vid

svår akne (nodular, cystisk eller fulminant typ) ska behandlingen riktas in på att lugna kraftiga inflammationer. Det innebär att behandlingen ofta måste inledas med invärtes kortikosteroid (prednisolon 0,5–1 mg/kg) i 3–6 veckor följt av isotretinoin, en oralt administrerad retinoid med antiinflammatorisk effekt som utöver att den minskar överstora talgkörtlar effektivt minskar talgproduktionen och därigenom också antalet propionbakterier, och som har en komedolytisk effekt. Den inverkar alltså på varje aspekt av upphovsmekanismerna bakom akne utan att inverka på mängden androgenhormoner. Behandlingen med isotretinoin ska gärna inledas med en dos på 0,5 mg/kg och enligt behov och respons ökas till 1 mg/kg så att den totala dosen över hela behandlingen uppgår till omkring 120 mg/kg. Denna dos ger vanligen ett långvarigt terapisvar (6). Biverkningarna påminner om A-vitaminos: en oundviklig biverkning är att huden och slemhinnorna, särskilt läpparna, torkar. Huvudvärk och muskelsmärtor är ovanligare. Levervärdena och lipidnivåerna i serum kan tillfälligt stiga och det är att rekommendera att man kontrollerar dem efter 4–6 veckors behandling.

Man ska undvika samtidig användning av isotretinoin och tetracyklin på grund av att trycket i hjärnan kan öka. En ökad risk för depression och självmord har inte kunnat påvisas i undersökningar över stora patientgrupper, men på grund av reaktioner av idiosynkrasityp är det ändå skäl att noggrannare än vanligt följa med patienter som i sin anamnes har mentala problem (7, 8).

Den klart mest betydande biverkningen av läkemedlet är teratogenes varför kontraception är ovillkorligt nödvändig under behandlingen och en

Svår akne på ryggen



Nodulokystisk akne



månad efter den. Hälften av de graviditeter som inletts under pågående behandling leder till spontana missfall, mer än en fjärdedel av de barn som föds har synliga missbildningar och en ännu större del av dem har invärtes missbildningar eller utvecklingsstörningar (9). Isotretinoin är det enda läkemedlet som i vårt land regelbundet leder till aborter, i snitt 2 per år (10).

Europeiska kommissionens åtstramning av villkoren för när läkemedlet får ordinerats togs i bruk i vårt land 1.3.2005. Läkemedlet får fortfarande bara ordinerats av specialistläkare på hudsjukdomar. Då patienten är en kvinna i fertil ålder expedieras det bara för en 30 dagas kur på ett recept, och om behandlingen ska fortsätta kräver detta ett nytt recept som är i kraft bara i sju dagar. Telefonrecept accepteras inte. Innan läkemedelsbehandlingen inleds ska ett graviditetstest göras på ett laboratorium, likaså vid behov under behandlingen och en månad efter att kuren är slut. En effektiv och oavbruten kontraception bör inledas minst en månad före behandlingen och avslutas tidigast en månad efter behandlingens slut. Patienten borde använda minst två olika kontraceptionsmetoder av vilka den ena är ett mekaniskt hinder, t.ex. en kondom. Om läkaren emellertid på goda grunder anser det omöjligt att patienten blir gravid (t.ex. livmodern borta, patienten steriliserad) gäller normala expedieringsregler för recept. Då ska detta noteras i receptet, exempelvis: *Undantag från ordinationsvillkor på goda grunder*. Grunderna antecknas i patientjournalen.

Avslutningsvis

Isotretinoin togs i kliniskt bruk för mer än 20 år sedan och trots förvänt-

ningarna har man ännu inte fått fram något säkrare preparat sedan dess. Läkemedlet är emellertid mycket effektivt i behandlingen av svår akne och trots de obehagliga biverkningarna brukar motiverade patienter ytterst sällan avbryta behandlingen. Varje abort som beror på läkemedel är dock en abort för mycket och därför är de åtgärder man vidtagit för att förbättra säkerheten välmotiverade. Reglerna kan försvåra behandlingen exempelvis för sådana patienter som bor ute i glesbygden, men med vissa små arrangemang så som faxrecept kan problemen avhjälpas. Anmärkningsvärt är att läkaren fortfarande har chansen att avvika från ordinationsvillkoren om han eller hon på goda grunder kan anta att graviditet är omöjligt. Detta lämnar en smula utrymme för s.k. vanligt bondförnuft.

Litteratur

1. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-676.
2. Gollnick HPM, Zouboulis CC, Akamatsu H, et al. Pathogenesis and pathogenesis-related treatment of acne. *J Dermatol* 1991; 18: 489-499.
3. Ellis CN, Leyden J, Katz HI, Goldfarb MT, Hickman J, Jones TM, Tschene E. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis*. 2001 Feb; 67(2 Suppl):13-20.
4. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(suppl 3): 51-55.
5. van Vloten W, Haselen C, van Zuren E, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing eit-

her drospirinone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002; 69: 2-15.

6. Cunliffe W, van de Kerkhof P, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997; 194: 351-357.
7. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005 Jun; 24(2): 92-102.
8. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 515-519.
9. Vuola T. Föreläsning: Isotretinoinin uudet toimitusmääräykset (Nya expedieringsregler för isotretinoin). Läkardagarna 10.1. 2006
10. Malm H. HUCS Teratologiska informationen: muntliga uppgifter.

Helena Gylling

MD, professor i klinisk näringslära, Institutionen för klinisk näringslära, Kuopio universitet, och KUS enhet för klinisk näringsterapi, expertläkare 1996–2004, Läkemedelsskadeförsäkringspoolen

Reima Palonen

JK, ersättningschef

Läkemedelsskadeförsäkringspoolen

Läkemedelsskada som ersätts

Vi beskriver läkemedelsskadeförsäkringens ersättningsvillkor och presenterar de läkemedelsgrupper som oftast ger upphov till läkemedelsskador, liksom de vanligaste läkemedelsskadorna. Läkemedelsskadeförsäkringen har varit i kraft i Finland sedan 1984. I genomsnitt lämnas årligen in 220 nya anmälningar om läkemedelsskador, av vilka cirka hälften leder till ersättningar. Största delen av de ersatta skadorna är lindriga och endast cirka 12 % av dem som utsätts för skador får permanenta men av dem. Under 2000-talet har antalet anmälningar om läkemedelsskador stigit något, men den relativa andelen skador som berättigar till ersättning har bibehållits rätt lika från år till år.

Finland har sedan 1984 haft ett frivilligt system för ersättning av läkemedelsskador. Syftet med försäkringen är att ersätta personskador förorsakade av läkemedel (läkemedelsskador) då läkemedlet har överlåtits för konsumtion i vårt land och läkemedlets tillverkare, importör eller marknadsförare har anslutit sig till försäkringen. Med läkemedelsskada avses kroppssjukdom eller kroppsskada eller med dem jämförbar allvarlig psykisk sjukdom, som sannolikt har förorsakats av läkemedel som den skadelidande använt. Försäkringen ersätter också läkemedelsskador som har uppkommit under kliniska provningar, förutsatt att provningarna utförs enligt Läkemedelsverkets föreskrift och att företaget som utför provningen har anslutit sig till försäkringen eller utför provningen på uppdrag av ett företag som har anslutit sig till försäkringen. Med läkemedel avses i enlighet med läkemedelslagens 3 § preparat avsedda för människa, blod eller blodpreparat som ges vid blodtransfusion, t.ex. röda blodkroppar eller trom-

bocyter, eller intrauterina preventivmedel. Man bör notera att alla preparat som säljs på apoteken inte är läkemedel i den mening som avses i lagen och inte heller ersätts. Detta gäller också t.ex. homeopatiska preparat. Att ett läkemedel i Finland har överlåtits för konsumtion innebär att patienten själv har skaffat läkemedlet på apotek eller har fått det på en vårdanstalt eller läkarmottagning. Skador förorsakade av läkemedel som anskaffats utomlands eller över internet ersätts inte.

Om orsakssambandet

För att en läkemedelsskada ska vara ersättningsbar måste den uppfylla vissa kriterier. Till att börja med måste man utreda det sannolika orsakssambandet mellan läkemedelsanvändningen och skadan. Orsakssambandet bedöms utifrån etablerad medicinsk kunskap. I bedömningen utnyttjas också information i medicinska publikationer, biverkningsregister och samlingsverk utgivna med stöd av dessa. Vidare letar man fram den färskaste kunskapen i medicinska databaser. Om orsakssambandet inte är känt ersätts skadan inte som läkemedelsskada. För den slutgiltiga bedömningen av orsakssambandet används en skala i fem steg:

Mycket sannolikt

Största möjliga medicinska säkerhet om orsakssambandet. Andra möjliga orsaker saknas eller är mycket osannolika

Sannolikt

Det finns flera möjliga orsaker till skadan, men den aktuella orsaken är den sannolikaste då alla orsaker betraktas som helhet

Möjligt

Skadan kan ha flera orsaker och den aktuella orsaken är inte mer sannolik än de andra

Osannolikt

Motsatsen till sannolikt

Mycket osannolikt

Motsatsen till mycket sannolikt

Ett mycket sannolikt eller sannolikt orsakssamband uppfyller kraven på en ersättningsbar läkemedelsskada. Man bör emellertid beakta att läkemedelsterapins indikation och genomförande också måste vara ändamålsenliga för att kriterierna för ersättningsbarhet ska uppfyllas.

En läkemedelsskadas ersättningsbarhet påverkas också av skadans svårighetsgrad. Skadan kan anses ersättningsbar om den skadelidande fortlöpande har varit arbetsoförmögen eller haft nedsatt funktionsförmåga i minst 14 dagar, ådragit sig bestående sjukdom eller kroppsskada eller avlidit. Är skadan mindre allvarlig än detta betalas ingen ersättning för sveda och värk utan endast för kostnader och inkomstbortfall till följd av läkemedelsskadan, såvida det sammanlagda beloppet överstiger gränsen för ringa skada, som för tillfället är 85 euro.

Härefter utreds om skadan är en följd av medicinskt sett nödvändigt risktagande vid behandling av en allvarlig sjukdom eller om man kan anse att biverkningen av läkemedlet skäligen borde ha tålts med beaktande av bl.a. arten och graden hos den sjukdom som behandlats, läkemedelsskadans omfattning och sannolikheten för skada. Läkemedelsskador som uppstår i situationer som dessa ersätts inte. Ett exempel på nödvändigt risktagande är

t.ex. en cancerpatient med dålig prognos hos vilken cytostatikabehandling ger upphov till agranulocytos och polyneuropati. Detta innebär inte ersättningsbar läkemedelsskada. Exempel på en skada som skäligen kan tålas är viktökning förorsakad av neuroleptika, som alltså inte heller ersätts.

Bristande effekt hos ett läkemedel är inte en läkemedelsskada. Om en patients läkemedelsterapi eller annan behandling däremot har genomförts på ett bristfälligt sätt, eller om det har skett fel vid expedieringen av läkemedlet på apoteket, kan man ansöka om ersättning för skadan genom patientförsäkringen. Läkemedelsskador är dessa skador däremot inte.

Läkemedelsskadeförsäkringen är sekundär i förhållande till andra lagstadgade försäkringar och från de ersättningar som betalas enligt den drar man därför av förmåner som betalas enligt lagstadgade försäkringar eller ur allmänna medel. Ersättningarna fastställs enligt Trafikskadenämndens normer. Vid bedömning av permanent skada används social- och hälsovårdsministeriets skadeklassificering.

Frågan om ersättning genom försäkringen väcks av den som lidit skadan, på en särskild blankett som fås bl.a. genom Läkemedelsskadeförsäkringspoolens webbplats under adress www.lvp.fi. Den behandlande läkaren ger på en separat blankett sin egen beskrivning av skadan. Här önskar vi att den behandlande läkaren så noggrant och detaljerat som möjligt beskriver särskilt patientens verksamhetsförmåga efter skadan. Det är enklare för expertläkaren att bilda sig en uppfattning om skadans omfattning och graden av sveda och värk som patienten har lidit, för att inte tala om graden av permanent skada, om den behandlande läkaren t.ex. efter en skada på akillessenan beskriver hur väl patienten kan röra sig, vilka analgetika patienten har behövt, och hur länge patienten har varit sjukskriven eller haft nedsatt verksamhetsförmåga. Om det i utlåtandet däremot endast nämns 'vid ultraljudsundersökning konstaterad, partiell ruptur av akillessenan', kan inga av de ovannämnda slutsatserna dras av utlåtandet och vi blir tvungna att be om ytterligare utredningar, vilket oundvikligen förlänger behandlingen av ärendet.

Ersättning från Läkemedelsskadeförsäkringspoolen måste ansökas inom

tre år från att patienten har fått kännedom om skadan som läkemedlet har förorsakat, och senast inom tio år från den tidpunkt då den skadelidande slutade använda läkemedlet. På Läkemedelsskadeförsäkringspoolen behandlas varje skadeanmälan av en expertgrupp som består av en expertläkare, ersättningschefen, ersättningsjurister och ersättningshandläggare. Ersättningsgrunderna har presenterats på Läkemedelsskadeförsäkringspoolens webbplats.

Antalet ersatta läkemedelsskador och de vanligaste skadorna

Antalet nya läkemedelsskadeanmälningar har under de senaste 5 åren varierat i intervallet 162–280 anmälningar/år. Av dessa har 51–61 % lett till ersättning. Denna andel har bibehållits någotsånär konstant så länge försäkringen har varit i kraft.

De läkemedelssubstanser som förorsakar flest läkemedelsskador är de som används mest. Under perioden 2001–2005 förorsakade systemiskt verkande medel mot infektioner (ATC-klass J) flest skador, cirka en femtedel av alla ersatta läkemedelsskador. Läkemedel som påverkar nervsystemet (ATC-klass N) förorsakade 9 % av de ersatta skadorna, kinolonderivat (ATC-kod J01M) 7 %, antiinflammatoriska och antireumatiska medel (ATC-kod M01A) 5 % och hormonala preventivmedel för systemiskt bruk (ATC-kod G03A) 4 %.

De vanligaste läkemedelsskadorna är biverkningar på huden, som utgör ungefär en tiondedel av alla skador. En del av dessa skador är svåra hud- och slemhinneskador (mukokutant syndrom eller epidermal nekrolys) som ofta också lämnar permanenta, kosmetiska skador. Senskador förorsakade av kinolonderivat utgör 6 % av skadorna, liksom också leverskadorna och skadorna i samband med nervsystemet (t.ex. polyradikulit).

Mer än 60 % av skadorna under perioden är lindriga och har gett upphov till högst en veckas sjukhusvård eller som längst 2 månaders arbetsförmåga eller nedsatt verksamhetsförmåga. Vidare hämtade sig patienterna helt i över 80 % av fallen, varvid skadorna i detta hänseende måste tolkas som lindriga. Hos cirka 12 % av patienterna gav läkemedelsskadan permanenta men. Under en period på 20 år har 59

patienter avlidit som en följd av läkemedelsskador. Detta innebär mindre än 3 dödsfall per år. De vanligaste dödliga läkemedelsskadorna är lungfibros, blodpropp i lungor eller hjärna, lever-skada, svår epidermolys eller benmärgsskada.

Varför har anmälan om läkemedelsskada då förkastats?

Den vanligaste orsaken till avslag är avsaknaden av orsakssamband mellan läkemedlet och skadan, som ligger bakom 45 % av de förkastade fallen. I en femtedel av fallen har det varit fråga om en skada som skäligen borde ha tålts eller om nödvändigt risktagande, och i 15 % av fallen har skadan varit lindrig. Andra orsaker till avslag har sällan varit aktuella.

Slutsatser

Läkemedelsskadeförsäkringen som har varit i kraft i vårt land sedan år 1984 garanterar alla patienter en jämlik möjlighet till ersättning för oförutsedda personskador förorsakade av läkemedel. Såväl antalet anmälningar som antalet ersatta läkemedelsskador har hållits förhållandevis konstanta från år till år, även om antalet nya anmälningar om läkemedelsskador har ökat något under 2000-talet. Cirka hälften av anmälningarna leder till ersättning. Eftersom den viktigaste orsaken till att ersättning nekas är att orsakssamband mellan läkemedlet och skadan inte kan påvisas vore det med tanke på den sökande önskvärt att orsakssambandet och ersättningsgrunderna är väl genomtänkta då anmälan lämnas in. Antalet ersatta skador ligger däremot på en helt annan nivå än de siffror som ofta ges i offentligheten. Största delen av skadorna har också varit lindriga, till skillnad från vad man i offentligheten låter förstå. Å andra sidan är det möjligt att en del av de skador som läkemedel förorsakar – även svåra – aldrig anmäls till Läkemedelsskadeförsäkringspoolen. Därför är det skäl för läkarna att hålla också risken för läkemedelsskador i minne och berätta för patienterna om försäkringen.

Jaana Joensuu
Överläkare
Läkemedelsverket

Oralt rotavirusvaccin för småbarn Rotarix pulver och vätska till oral suspension, GlaxoSmithKline Biologics SA, Belgien

Ett rotavirusvaccin för små barn, Rotarix, fick försäljningstillstånd inom EU i februari 2006. Rotarix är ett monovalent levande försvagat virusvaccin. Det har utvecklats från ett humant rotavirus av typ G1. G1 är den vanligaste serotypen av rotavirus i Europa. Vaccinvirusstammen 89-12 utvecklades ursprungligen i USA i slutet av 1980-talet. Sedermera började GlaxoSmithKline utveckla vaccinet, vaccinviruset försvagades genom cellodlingstillväxt och man fick vaccinstammen RIX4414 som senare har fått namnet Rotarix (1).

Rotarix är avsett för barn över 6 veckor, för aktiv immunisering mot gastroenterit förorsakad av rotavirus. Till vaccineringsprogrammet hör två oralt administrerade doser (1 ml/dos, innehåller minst $10^{6.0}$ CCID₅₀ av RIX4414-stammen). Det rekommenderas att båda doserna är tagna innan barnet fyller 4 månader, dock allra senast innan barnet når 6 månaders ålder. Perioden mellan doserna ska vara minst fyra veckor. I kliniska prövningar har vaccindoserna i regel givits i 2 och 4 månaders ålder. Någon officiell nationell rekommendation eller anvisning existerar emellertid inte ännu.

Bakgrund

Rotavirus är den vanligaste orsaken till diarré hos barn i de utvecklade länderna. Rotavirus orsakar en betydande andel av svåra fall av diarré hos barn. Under vintersäsongen då rotavirus är särskilt vanliga står rotavirus för omkring 80–90 % av alla diarrépatienter som får sjukhusvård.

Rotavirusvaccinet har undersökts

genom kliniska prövningar sedan 1980-talet. Finland har ända sedan början under ledning av professor Timo Vesikari deltagit i det internationella forskningsarbetet som har resulterat i att vi nu har ett rotavirusvaccin ute på marknaden. Tusentals finländska barn har under en period på tio år deltagit i de vaccinprövningar som Vaccinforskningsenheten i Tammerfors och dess hjälpkliniker har utfört. Även Rotarix-vaccinet har först undersökts på barn i Finland.

Det första orala rotavirusvaccinet RotaShield som togs fram ur ett rotavirus från en rhesusapa registrerades i USA 1998. 1999 fick vaccinet försäljningstillstånd också i Europa men det hann aldrig komma ut på marknaden. Under ett knappt år var vaccinet i allmänt bruk i USA. Det visade sig mycket effektivt hindra svår rotavirusdiarré hos små barn. I en finländsk undersökning var skyddet mot svåra fall av rotavirusdiarré 91 % och mot fall som krävde sjukhusvård 100 %. Den vanligaste biverkningen av vaccinet var en feberreaktion som mer än 30 % av barnen i den finländska undersökningen uppvisade (2, 3).

RotaShield-vaccinet drogs från marknaden 1999 efter ett antal fall av tarminvagination efter vaccinering. Med tarminvagination avses att tarmen trycks in i sig själv. Fenomenet förekommer vanligast hos barn i åldern 4–9 månader och dess normala frekvens är på 1:2 500 i USA. Etiologin är inte känd liksom inte heller mekanismen som gör det möjligt för rotavirusvaccinet att förorsaka invaginationen. Enligt nuvarande uppfattning var faran för tarminvagination efter vacci-

net reell, men betydligt mindre än man ursprungligen bedömde. Den senaste riskbedömningen är 1:10 000 vaccinerade barn (1, 4, 5).

Sedermera har forskningen kring rotavirusvaccin fortsatt med andra vaccinkandidater. Såväl det humana rotavirusvaccinet Rotarix som rotavirusvaccinet från kalv RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD, registrerat i USA, men ännu inte i Europa) har visat sig vara effektiva och klart mindre skadliga än RotaShield. Användningen av de här vaccinen är inte förknippad med fall av tarminvagination. På grund av problemen med RotaShield har man krävt omsorgsfulla bevis på säkerheten hos nya vacciner. Detta har också lett till att forskningen i rotavirusvaccin till sitt omfång har bytt storleksklass. Bägge de nya, ovan nämnda vaccinen har undersökts på mer än 60 000 barn (6, 7, 8).

Skyddseffekt

I en klinisk effektprövning gjord i Finland deltog omkring 400 barn. I prövningen användes ett vaccin med ett mindre antal virus ($10^{3.3}$ CCID₅₀/dos) än vad Rotarix innehåller. Barnen fick vaccinet eller placebo oralt i två doser i 2 och 4 månaders ålder, uppföljningen fortsatte i två år. Under det första året gav vaccinet ett 90 % skydd mot allvarlig rotavirusdiarré och 73 % skydd mot alla slags rotavirusdiarré. Under det andra året vara motsvarande skydd 83 % och 73 % (7).

I Latinamerika har effekten av Rotarix ($10^{6.5}$ CCID₅₀/dos) undersökts på omkring 20 000 barn. De fick två doser av antingen placebo eller vaccin i 2 och 4 månaders ålder. Vaccinets

skyddseffekt mot allvarlig rotavirusdiarré som kräver sjukhusvård var 84,7 % (9).

I fråga om de olika typerna av rotavirus har kliniska undersökningar visat på effekt mot rotavirusdiarré förorsakad av typerna G1P[8], G3P[8] och G9P[8] (7, 9).

Säkerhet

Rotarix har i alla säkerhetsundersökningar visat sig vara väl tolererat. Diarré, kräkningar, aptitlöshet, feber och irritation förekom inte märkbar mer hos barn som fått Rotarix-vaccinet än i placebogruppen (6, 7, 9).

En omfattande säkerhetsundersökning gjordes i Latinamerika och Finland. I undersökningen försökte man reda ut förekomsten av eventuella tarminvaginationer inom 30 dagar från vaccinationen. Mer än 63 000 barn deltog i undersökningen. Man kunde inte konstatera större risk för tarminvagination hos de barn som fått Rotarix-vaccinet än hos barnen i placebogruppen. Inom 30 dagar från vaccinationen diagnostiserades 13 tarminvaginationer, av dessa fanns 6 i vaccingruppen och 7 i placebogruppen (9).

Även om Rotarix inte har visat sig förorsaka tarminvagination är det kontraindicerat hos barn som tidigare har haft tarminvagination eller som har en medfödd missbildning i matspjälkningskanalen, vilket kan leda till tarminvagination. Vaccinserien på två doser ska också enligt anvisningarna ges innan den åldersperiod då man vet att förekomsten av tarminvagination hos barn är som störst.

I övrigt har vaccinet samma

kontraindikationer som andra vacciner med levande virus. Bland annat bör barn med brister i immunsystemet inte vaccineras.

Litteratur

1. Vesikari T. Rotavirusrokotteiden uusi tuleminen. *Suom Lääkäril* 2004; 44: 4251
2. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang X-L, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350:1205-9
3. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 334-40
4. Peter G, Myers MG; National Vaccine Advisory Committee; National Vaccine Program Office. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines; summary of a workshop. *Pediatrics* 2002; 110: e67
5. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 410-416
6. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22 (21-22): 2836-42
7. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10): 937-43
8. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33
9. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 11-22

Annikka Kalliokoski, överläkare
 Leena Sommarberg, forskare
 Marja Forsell, farmakovigilansassistent

Läkemedelsverket

Biverkningsregistrets år 2005 – gammalt och nytt

I år har det gått 40 år sedan man i efterdyningarna efter talidomidkatas-trofen började samla in biverkningsanmälningar i Medicinalstyrelsens biverkningsregister. I fjol passerade Läkemedelsverkets biverkningsregister en milstolpe i form av 20 000 anmälningar och på årsnivå sattes igen ett nytt rekord med sammanlagt 1 224 anmälningar. Av dessa var 657 (54 %) allvarliga.

Anmälningar om läkemedelsbiverkningar kommer in från läkare, tandläkare, provisorer och farmaceuter. Dessutom anmäler innehavare av försäljningstillstånd (allvarliga) biverkningar som kommer till deras kännedom. Biverkningar som observeras i samband med kliniska interventionsstudier hör inte till biverkningsregistret. Denna artikel tar endast upp så kallade spontanrapporter, biverkningar som har publicerats i litteraturen behandlas alltså inte. Även biverkningarna vid vaccineringsen (92 anmälningar) lämnas utanför behandlingen.

Blanketten för biverkningsanmälningar som kan fyllas i och lämnas in över webben har tagits emot väl. I fjol kom 150 anmälningar från hälsovårdspersonal in i elektronisk form. Andelen elektroniska anmälningar steg från 3 % i mars till 36 % i november. I december var andelen elektroniska anmälningar 22 %. Den elektroniska anmälningssblanketten finns på adress <http://hava.nam.fi>. För att göra en anmälan behöver man FiMnet-koder. Om en anmälare ännu inte har FiMnet-användarkoder finns det anvisningar för att få sådana på Läkemedelsverkets webbplats på adress www.nam.fi. På samma sida kan man också skriva ut en traditionell pappersblankett för anmälan.

Alla biverkningsanmälningar som skickas in till Läkemedelsverket utvärderas vid ett expertmöte som hålls en gång i veckan på avdelningen för läkemedelssäkerhet. Samtidigt beslutar man om behovet av eventuella fortsatta åtgärder. Ibland räcker de anmälda uppgifterna inte till för en bedömning utan man tvingas kontakta anmälaren för att få mera information.

År 2005 inkom anmälningar om sammanlagt 333 läkemedelssubstanser, men för de flesta av dessa gjordes bara några anmälningar. Tabellen nedan tar upp de läkemedel som gav upphov till 10 eller flera anmälningar (sammanlagt 32 läkemedel). I förteckningen finns flera ”stående favoriter”; till exempel antipsykotika klozapin har under de senaste tio åren alltid legat på plats 1–4 bland de oftast anmälda läkemedlen, med ett årligt antal anmälningar på 21–44. Även i år gällde en stor del av klozapin-anmälningarna (25 stycken) olika leukocytrelaterade biverkningar.

Då man läser förteckningen bör man minnas att man inte på basis av antalet anmälningar kan jämföra olika läkemedels säkerhet med varandra. Antalet patienter som använder de olika läkemedlen varierar kraftigt, och läkemedel som är i allmän användning kan ge upphov till fler anmälningar än de som används mer sällan. Biverkningar av nya läkemedel torde anmälas oftare än gamla bekanta läkemedel. Biverkningar som har diskuterats i media kan också öka antalet anmälningar för det aktuella läkemedlet.

Pregabalin och epilepsi-läkemedel

Pregabalin (Lyrica) är en GABA-analog som fick försäljningstillstånd år 2004

och som används för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna samt som tilläggsbehandling för partiella epilepsianfall hos vuxna.

Sammanlagt kom det in 41 anmälningar om biverkningar av pregabalin. Av patienterna var hälften (20) äldre än 65 år. Endast en patient använde pregabalin på grund av epilepsi, de övriga mot (neuropatisk) smärta. Dygnsdoserna varierade i intervallet 25–300 mg då biverkningarna framträdde, och hos ungefär hälften av patienterna var dygnsdosen över 150 mg.

Granskar man de biverkningar som i respektive pregabalinanmälan har bedömts vara mest betydelsefulla är antalet biverkningar på nervsystemet högst (sammanlagt 18 st.). De anmälda biverkningarna är nedsatt medvetandenivå (3 anmälningar), muskeltkramp (2), yrsel (2), konfusion (2), somnolens (2), tremor, minnesstörningar, kramper, tillfällig hemipares, rastlöshet, gångrubbningar samt visuella hallucinationer. Många av dessa är kända biverkningar som nämns i produktresumén för pregabalin. Förvärrad hjärtinsufficiens, förhöjda leverenzymmer och illamående anmäldes två gånger vardera, de övriga anmälningarna gällde enskilda biverkningar.

Enligt produktresumén för pregabalin man vid båda indikationerna börja med en dygnsdos på 150 mg varefter den enligt patientens terapivar samt tolerans stegvis kan höjas till den maximala dygnsdosen på 600 mg. Om patienten har nedsatt njurfunktion måste dosen justeras med hänsyn till kreatininclearance. Av samma orsak kan det vara befogat att minska dosen för äldre patienter och att inleda behandlingen försiktigt, till exempel

Läkemedlen som gav upphov till flest anmälningar år 2005

	st.
<i>pregabalin</i>	41
<i>klozapin</i>	35
<i>levonorgestrel</i>	25
<i>levofloxacin</i>	25
<i>tamsulosin</i>	24
<i>etoricoxib</i>	22
<i>ketiapin</i>	22
<i>etonogestrel + etinylestradiol</i>	21
<i>atorvastatin</i>	18
<i>mirtazapin</i>	17
<i>terbinafin</i>	17
<i>zoledronsyra</i>	17
<i>risperidon</i>	17
<i>valdecoxib</i>	16
<i>rosuvastatin</i>	15
<i>infliximab</i>	15
<i>simvastatin</i>	14
<i>bevasizumab</i>	14
<i>capecitabin</i>	13
<i>bupropion</i>	13
<i>glargininsulin</i>	12
<i>ezetimib</i>	12
<i>isotretinoin</i>	12
<i>etanersept</i>	12
<i>lamotrigin</i>	12
<i>venlafaxin</i>	12
<i>jomeprol</i>	12
<i>norelgestromin + etinylestradiol</i>	11
<i>ciprofloxacin</i>	11
<i>drosiprenon + etinylestradiol</i>	10
<i>adalimumab</i>	10
<i>valproinsyra</i>	10

med dosen 25 mg två gånger per dygn.

Näst mest anmälningar bland epilepsiläkemedlen förorsakade lamotrigin (12) och därefter valproinsyra (10). Den oftast anmälda biverkningen av lamotrigin var väntat nog eksem (5 anmälningar); bland biverkningarna av valproat anmäldes pankreatit två gånger, liksom också granulocytopeni. Övriga biverkningar anmäldes en gång var.

Antipsykotika, antidepressiva och bupropion

Upp på listan över de mest anmälda läkemedlen nådde bland antipsykotika utom klozapin även ketiapin (22 st.) och risperidon (17 anmälningar). De oftast anmälda biverkningarna av ketiapin var förhöjda levervärden (4 st.), samt granulocytopeni, takykardi och malignt neuroleptikumsyndrom, som alla gav upphov till 2 anmälningar. Även i samband med användning av risperidon anmäldes 2 fall av malignt neuroleptikumsyndrom, liksom 2 fall vardera av hyperprolaktinemi, förhöjda

levervärden och eksem. Malignt neuroleptikumsyndrom har beskrivits också i samband med atypiska antipsykotika, dock som sällsynt (Poutanen och Kiviniemi 2004).

Bland antidepressiva medel kom det in flest anmälningar om mirtazapin (17 anmälningar) och venlafaxin (12). För mirtazapin kom det in 2 eller flera anmälningar om följande biverkningar: leukopeni av olika grad (3 anmälningar), spasmer (2) och rastlösa ben (2) samt viktökning (2). Alla dessa är biverkningar som nämns i produktresumén för mirtazapin. Bland biverkningarna av venlafaxin anmäldes oftast abstinenssymtom (4 anmälningar, se TABU 4/2005) samt hudsymtom (3). En anmälan kom in om serotonininsyndrom med dödlig utgång i samband med överdosering av venlafaxin.

Om bupropion som används för avvänjning från rökning inkom 13 anmälningar, av vilka 8 beskrev olika hudsymtom (urticaria, eksem, folliculit). I tre anmälningar beskrevs olika biverkningar på nervsystemet (insomnia, konfusion, hypoestesi, rastlöshet, yrsel).

Preventivmedel

Levonorgestrel steg med 25 anmälningar upp på plats 3 på listan över oftast anmälda läkemedel. En anmälan gällde minipiller och de övriga ett hormonellt livmoderinlägg, Mirena. I samband med användning av Mirena anmäldes 10 oönskade graviditeter, av vilka 4 var extrauterina. Hormonspiralens Pearl index (antalet graviditeter per hundra kvinnoår) är 0,1 och kopparspiralens 0,6. Risken för extrauterin graviditet är enligt uppskattning 1/100 utan kontraception, 1/1 000 med kopparspiral och 1/5 000 med hormonspiral (Heikinheimo och Lähteenmäki 2004). Det är möjligt att en eventuell graviditet hos användare av hormonspiral är så överraskande att tröskeln för en anmälan därför överskrids. Övriga biverkningar av Mirena var blödningsstörningar och hudsymtom (2 anmälningar vardera), resten av biverkningarna var enskilda fall.

Om preventivringen NuvaRing (etonogestrel och etinylestradiol) inkom sammanlagt 21 anmälningar, av vilka 15 gällde oönskade graviditeter. Tromboemboliska incidenter anmäldes 2 gånger, liksom lokala symtom (infektion i livmoderhalsen, irritation i liv-

modern).

Preventivplästret Evra (norelgestromin och etinylestradiol) gav 11 anmälningar, av vilka 10 gällde oönskade graviditeter och en djup ventrombos. Enligt produktresumén för Evra kan vikten inverka negativt på preventionseffekten hos kvinnor över 90 kilogram. Endast i tre fall nämndes den gravidas vikt i anmälan.

Om preventivtablettens Yasmin som innehåller drosiprenon och etinylestradiol kom det in 10 anmälningar, av vilka 6 gällde oönskade graviditeter (ett abortivägg), 3 tromboemboliska incidenter (2 lungembolier) och en förhöjda levervärden.

Enligt produktresumén har Pearl index i NuvaRing-prövningar varit 0,4–1,3 vid korrekt användning och 0,6–1,7 då användarmisstag och metodfel har beaktats. Motsvarande Pearl index i produktresumén för Evra är 0,7 och 0,9. Det är möjligt att användarmisstag spelar en större roll utanför provningarna.

Pearl index för kombinations-p-piller är 0,1 för användning enligt anvisningarna och 3 för typisk användning (Heikinheimo och Lähteenmäki 2004). Det är alltså förhållandevis vanligt att glömma ta tablettarna, vilket givetvis försämrar preventionseffekten. Anmälningar om bristande kontraception är ofta förhållandevis bristfälliga och man kan inte på basis av dem fastställa om läkemedlen har använts korrekt eller inte.

Antimikrobika

År 2005 kom levofloxacin in sammanlagt 25 anmälningar, av vilka 19 gällde tendinit (9) eller ruptur (10) i akillessenan, som är välkända biverkningar i samband med fluorokinoloner (Palva 1996, Pohjola-Sintonen och Kannisto 2004). Allt som allt kom det in 42 biverkningsanmälningar om fluorokinoloner, av vilka 26 gällde akillessenan. Vidare anmäldes skador på plantar fascia och på fingrets sensor, en gång vardera. Övriga biverkningar förekom i enskilda fall.

Om terbinafin inkom 17 anmälningar år 2005, det vill säga i stort sett lika många som året innan (15). Flest anmälningar kom det liksom året innan om en känd biverkning, avsaknad av smaksinne eller störningar i smaksinnet (7 anmälningar), näst mest om olika typer av eksem (6 anmälning-

ar). Förhöjda levervärden anmäldes två gånger och pankreatit en gång.

Tamsulosin

I 21 av de 24 anmälningarna om tamsulosin beskrevs IFIS-syndromet (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) som komplicerar starroperationer. Arbetsgruppen för läkemedels säkerhet på Europeiska läkemedelsverket har under Finlands ledning utvärderat denna biverkning och produktresuméerna uppdateras som bäst med ändamålsenliga varningar.

Coxiber

Om coxiberna fick Läkemedelsverket i fjol in totalt 48 anmälningar: 22 gällde etoricoxib, 16 valdecoxib (vars försäljningstillstånd har dragits in tillfälligt), 8 celecoxib och 2 rofecoxib som hösten 2004 drogs från marknaden.

Bland anmälningarna om etoricoxib beskrev 8 olika överkänslighetsreaktioner (såsom eksem och symtom i slemhinnorna, bland dessa en anafylaktisk reaktion) och 7 biverkningar på hjärtat och cirkulationsorganen (en hjärt- och en hjärninfarkt). Resten utgjorde blandade, enskilda biverkningar. Bland anmälningarna om valdecoxib stod biverkningar på hjärtat och cirkulationsorganen för totalt 6 (en hjärninfarkt), olika hudsymtom för 5 och biverkningar på levern för 2. I anmälningar om celecoxib nämndes svullnad i ansiktet och kring munnen tre gånger och urticaria två gånger, de övriga biverkningarna utgör enskilda fall (bl.a. hepatit och pankreatit).

Statiner och ezetimib

Om statinerna kom det år 2005 in sammanlagt 53 anmälningar. Mest anmälningar inkom gällande atorvastatin (18 anmälningar), rosuvastatin (15) och simvastatin (14). Största delen (29) av anmälningarna om statiner gällde olika grader av biverkningar på muskler (oftast muskelsmärter och/eller förhöjd kreatinkinas). Näst mest anmäldes biverkningar på levern (10). Dessa är välkända biverkningar av statinerna.

Ezetimib som kom ut på marknaden 2003 gav upphov till 12 anmälningar av vilka 2 gällde muskelsmärter och litet förhöjd kreatinkinas hos patienter som även tidigare hade fått lik-

nande symtom av statiner. De övriga anmälningarna gällde blandade biverkningar, bland vilka 3 på matspjälkningsorganen och 3 på huden.

Zoledronsyra

Om bisfosfonater inkom sammanlagt 22 anmälningar och största delen av dessa gällde zoledronsyra (17 anmälningar). Såväl zoledronsyra som dess oftast anmälda biverkning osteonekros i käken (8 anmälningar) är nya på listan över mest anmälda biverkningar. Orsak till behandlingen för dessa patienter var multipelt myelom i sju fall och metastaserad cancer i ett fall.

Osteonekros i käken beskrivs i produktresumén för Zometa. Största delen av fallen har uppträtt i samband med tandbehandling och ofta har en infektion också varit närvarande. Innan bisfosfonatbehandling sätts in borde man överväga tandundersökning och förebyggande tandvård, och under behandlingens gång borde man i mån av möjlighet undvika invasiv tandbehandling. Det är inte känt om risken minskar om bisfosfonatbehandlingen sätts ut.

EMA:s arbetsgrupp för läkemedels säkerhet utarbetar en klassutredning av bisfosfonaterna med avseende på osteonekros i käken. Även om denna biverkning är förknippad särskilt med intravenöst administrerade bisfosfonater avsedda för behandling av cancersjukdomar kommer också produktresuméerna för orala bisfosfonater att uppdateras.

Immunosuppressiva läkemedel

Infliximab gav år 2005 upphov till 15 anmälningar, etanercept till 12 och adalimumab till 10 anmälningar. Totalt 7 av dessa gällde tuberkulosinfektioner. Sammanlagt har 18 fall av tuberkulosinfektioner i samband med användning av immunosuppressiva läkemedel (ATC-klass L04AA) anmälts till biverkningsdatabasen.

Om infliximab anmäldes biverkningar på levern 5 gånger (en av dessa ett hepatocellulärt carcinom) och överkänslighetsreaktioner 4 gånger (en anafylaktisk reaktion). Om tre tuberkulosinfektioner anmäldes också. För etanercept kom 2 anmälningar om sepsis som också inkluderade ledinfektioner förorsakade av bakterier, samt en anmälan om tuberkulosinfektion. En anmälan gavs om malignitet, liksom

också om allergisk reaktion. Den mest anmälda biverkningen av adalimumab var tuberkulosinfektion (3 anmälningar, dessutom en *Mycobacterium avium*-infektion). Störningar i hjärnans cirkulation anmäldes två gånger, svullnader två gånger och malignitet en gång (bröstcancer).

Cytotoxiska medel

Om cytotoxiska medel (L01) gavs sammanlagt 53 anmälningar. Flest anmälningar gavs om bevacizumab som hämmar nybildningen av blodkärl i tumörer och används för behandling av metastaserad kolorektalcancer (14), samt för oralt capecitabin, ett förstadium till 5-fluorourasil (13).

Av anmälningarna om bevacizumab gällde 5 tromboemboliska biverkningar (3 lungembolier och 2 djupa ventromboser), 3 blödningskomplikationer (näsblood, melena och hjärnblödning). Biverkningar på hjärtat och cirkulationsorganen anmäldes tre gånger och gastrointestinal perforation två gånger.

Av biverkningarna av capecitabin gällde 4 hjärtat, bland dessa beskrevs i 3 anmälningar bröstsmärter och i 3 granulocytopeni. De övriga anmälningarna gällde enskilda biverkningar.

Insuliner

Långverkande insuliner anmäldes sammanlagt 20 gånger. Insulin glargin (12 anmälningar) är en nykomling bland de oftast anmälda läkemedlen. Flest anmälningar kom in gällande höga blodsockervärden (4 anmälningar). I tre av dessa anmälningar misstänkte man störningar i doseringsanordningen och i ett fall bristande effekt hos läkemedlet i övrigt. Svängande blodsockervärden på grund av interaktion mellan läkemedel anmäldes tre gånger (som bidragande läkemedel i interaktionen misstänktes ögondroppar med brimonidin och betaxolol, enalapril samt tramadol). Insulin detemir anmäldes 8 gånger, de flesta anmälningarna gällde hypoglykemi (5) och reaktioner på injektionsstället (2).

Isotretinoin

Om biverkningar av isotretinoin kom det in sammanlagt 12 anmälningar, och även detta är ett nytt läkemedel bland de mest anmälda. Två gånger anmäldes djup ventrombos, förhöjda

levervärden samt muskel- och ledsmär-
tor. I en anmälan beskrevs en 17-årig
ynglings självmordstankar och tendens
att dra sig tillbaka från skolarbetet.
Sambandet mellan isotretinoin och
självmod har diskuterats mycket. Det
är fråga om ett ovanligt fenomen och
orsakssambandet är inte säkerställt.

Kontrastmedel med jod

Kontrastmedel som innehåller jod hör
också till de ”stående favoriterna”.
Sammanlagt kom det in 45 anmäl-
ningar om dessa, av de enskilda ämne-
na mest om jomeprol (12 anmälning-
ar). Anmälningarna om kontrastmedel
beskrev nästan utan undantag över-
känslighetsreaktioner såsom urticaria
och symtom i slemhinnorna. Anafylak-
tisk chock beskrevs i två anmälningar.

Litteratur

Läkemedelsverkets anvisning ”Anmälan av
läkemedelsbiverkningar” (1/2005)

Heikinheimo O och Lähtenmäki P. Raskau-
den ehkäisy ja sterilisaatio. I boken (ed. Yli-
korkala O och Kauppila A): Naistentaudit ja
synnytykset, 4. upplagan. Kustannus Oy
Duodecim, Helsingfors 2004.

Palva E. Fluorokinoloner och tendinit - ovan-
lig läkemedelskada. TABU 1996;1:19.

Pohjola-Sintonen S och Kannisto M. Molem-
pien akillesjänteiden repeämä fluorokinolonin
komplikaationa. Duodecim 2004;120:975-9.

Poutanen O och Kiviniemi P. Pahanlaatuinen
neuroleptioireyhtymä – kiireellistä hoitoa vaa-
tiva häiriö. Duodecim 2004;120(2)163-8.

Läkemedelsverket vill tacka alla inom hälsovården som har anmält biverkningar

*I synnerhet ovanliga biverkningar och
interaktioner kan framträda bara i sam-
band med en mer omfattande använd-
ning av läkemedlen och vid behandling-
en av olika typer av patientgrupper.*

*Läkemedelsverket anmäler alla allvarliga
biverkningar till Europeiska läkemedels-
verkets biverkningsdatabas som får in
anmälningar från alla EES-länder.*

*Vidare anmäls alla biverkningar till
WHO:s biverkningsdatabas som omfat-
tar biverkningsinformation från mer än
90 länder. Syftet med denna verksamhet
är att förbättra patientens läkemedels-
säkerhet.*

Anmäl läkemedels- biverkning

Läkare, tandläkare, provisorer och far-
maceuter uppmanas att anmäla till
Läkemedelsverket alla biverkningar
som de misstänker eller konstaterar i
samband med användningen av läke-
medel, särskilt i följande fall:

Allvarliga fall är:

- dödliga biverkningar,
- livshotande biverkningar,
- biverkningar som kräver att sjuk-
husvård inleds eller förlängs,
- biverkningar som leder till bestå-
ende eller allvarlig aktivitetsbegräns-
ning eller funktionsnedsättning,
samt
- medfödda anomalier/missbildning-
ar.

Komment till artikeln **Förvärrade mjölkallergisymtom på grund av laktos med mjölkprotein i astmaläke- medel**

TABU nr 1/2006

Under de senaste fem åren har Allergenlaboratoriet fått ett flertal förfrågningar om eventuella mjölkproteiner i inhalerade lak-
toshaltiga astmaläkemedel som orsak till allergisymtom. Det är alltså inte fråga om laktosintolerans.

I följd inledde vi noggrannare undersökningar av preparaten och har kunnat visa att det finns mätbara mängder mjölkpro-
teiner i pulverinhalatorer som innehåller laktos och även i andra preparat som används för behandling av allergi och astma.

Mängderna är mycket små – på nanogramnivå eller lägre (en miljondel av ett milligram) per dos – men inhalerade klart
tillräckliga för att förorsaka symtom.

Liksom doktor Rintala konstaterar är det befogat att för känsliga mjölkallergiska patienter som får symtom av astmaläke-
medel kontrollera läkemedlets hjälpämnen och vid behov byta till ett laktosfritt alternativ.

Soili Mäkinen-Kiljunen
Docent, kemist
Allergenlaboratoriet
HUCS, Hud- och allergisjukhuset

Sari Koski
Specialforskare
Avdelningen för försäljningstillstånd
Läkemedelsverket

Hur går med naturmedlen?

I och med att Finland implementerade ändringarna i läkemedelsdirektivet 2001/83/EG ändrades också bestämmelserna om naturmedel.

Termen naturmedel har avlägsnats helt och hållet ur den nationella lagstiftningen och ersatts med växtbaserat läkemedel och traditionellt växtbaserat läkemedel.

Nya termer

Termen naturmedel togs in i Finlands läkemedelslagstiftning då Finland gick med i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES) 1994 och samtidigt tog i bruk EU-lagstiftningen om läkemedel. I det då gällande läkemedelsdirektivet 65/65/EG definierades inte växtbaserade läkemedel för sig. Emellertid nämndes i det direktivet, liksom i det nuvarande läkemedelsdirektivet 2001/83/EG, artikel 1, bland olika läkemedelssubstanser också växtbaserade substanser: växter, växtdelar, växtsekret och extrakt. Med direktivet om traditionella växtbaserade läkemedel 2004/24/EG som infogats i det nuvarande läkemedelsdirektivet infördes för första gången termen herbal medicinal product (växtbaserat läkemedel i den svenska versionen av direktivet) och en definition av termen. I samma direktiv definieras också för första gången termen traditional herbal medicinal product (traditionellt växtbaserat läkemedel på svenska). I Finlands nationella lagstiftning har termerna översatts med växtbaserat preparat och traditionellt växtbaserat preparat. De verksamma ämnena i både växtbaserade läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel är växtbaserade.

Växtbaserade läkemedel med försäljningstillstånd

Växtbaserade läkemedel är läkemedelspreparat för vilka man ska söka försäljningstillstånd av Läkemedelsverket. Till ansökan om försäljningstillstånd ska man foga dokumentation enligt läkemedelsdirektivet, där man visar på preparatets kvalitet, säkerhet och effekt. Om man genom att detaljerat referera till publicerad vetenskaplig litteratur kan visa att en eller flera beståndsdelar i preparatet har en etablerad medicinsk användning och erkänd effekt samt godtagbar säkerhetsnivå enligt nämnda direktiv förutsätts den sökande inte till ansökan bifoga resultat från prekliniska och kliniska prövningar. Sannolikt kommer ansökningarna om försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel i de flesta fall att vara just sådana litteraturansökningar baserade på väl etablerad medicinsk användning (*well-established use, WEU*).

Traditionella växtbaserade läkemedel som förutsätter registrering

Det finns emellertid många preparat framställda av växtbaserade ämnen vars effekt och säkerhet, trots en tradition av långvarig medicinsk användning, inte har påvisats genom forskningsresultat eller tillräcklig vetenskaplig litteratur. Sådana traditionella växtbaserade läkemedel bör registreras enligt kraven i direktiv 2004/24/EG. Samtidigt bör man minnas att kvaliteten på traditionella växtbaserade läkemedel bör påvi-

sas på samma sätt som för vanliga växtbaserade läkemedel, genom ändamålsenliga undersökningar för varje preparat.

Registrering som traditionellt växtbaserat läkemedel kan inte komma i fråga om det aktuella preparatet kan beviljas försäljningstillstånd som växtbaserat läkemedel eller registreras som homeopatiskt preparat. I fråga om traditionella växtbaserade läkemedel bör alla villkor för registrering som nämns i artikel 16 a (jmf läkemedelslagen § 22 mom.1) uppfyllas. Utöver detta ska man beakta att det aktuella preparatet eller ett motsvarande preparat ska ha varit i oavbruten medicinsk användning i minst 30 år innan ansökan görs och av dessa minst 15 år inom EU. Traditionella växtbaserade läkemedel kan utöver de växtbaserade verksamma ämnena innehålla vitaminer och mineraler, om dessa främjar verkningskraften av de växtbaserade verksamma ämnena.

Monografier och förteckning

Direktivet om traditionella växtbaserade läkemedel innehåller också bestämmelser om inrättandet av en ny kommitté för växtbaserade läkemedel, (*Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC*) underställd Europeiska läkemedelsverket. Kommittén inledde sin verksamhet på hösten 2004.

En av de uppgifter kommittén för växtbaserade läkemedel har är att göra upp monografier (gemenskapsmonografier) i form av produktresuméer över såväl växtbaserade läkemedel som traditionella växtbaserade läkemedel. Avsikten med monografierna är att de ska utgöra grunden för en harmonisering av effekt- och säkerhetsbedömningarna i förfarandet för ömsesidigt erkännande och det centraliserade för-

Växtbaserat läkemedel (herbal medicinal product) är ett läkemedelspreparat, vars aktiva substans består av växtbaserade material (herbal substance) eller växtbaserade beredningar (herbal preparation) eller en kombination av dessa.

Med **traditionellt växtbaserat läkemedel** (traditional herbal medicinal product) avses ett sådant humanläkemedelspreparat vars verksamma ämnen består av växtbaserade material, växtbaserade beredningar eller en kombination av dessa. Dessutom ska det uppfylla villkoren för registrering enligt bestämmelserna i läkemedelslagen § 22 moment 1. Traditionella växtbaserade läkemedel kan också innehålla vitaminer och mineraler, om dessa främjar verkningarna av de verksamma växtbaserade substanserna.

Med **växtbaserade material** (herbal substance) avses i allmänhet torkade men också färska hela eller sönderdelade växter, växtdelar, alger, svampar och lavar. Vissa växtsekret som inte har behandlats på något sätt ses också som växtbaserade ämnen. I Europafarmakopén definieras växtbaserade ämnen på samma sätt men termen som används är herbal drug.

Med **växtbaserade beredningar** (herbal preparation) avses produkter som erhålls genom att växtbaserade material genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentring eller jäsning. Växtbaserade beredningar omfattar bl.a. finfördelade eller pulveriserade växtbaserade material, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade extrakt. I Europafarmakopén används samma definition på växtbaserade beredningar men de går under termen herbal drug preparation.

I en tidigare version av läkemedelslagen användes termen **naturmedel** för sådana preparat med en väletablerad medicinsk användning i vilka den verksamma beståndsdelen eller de verksamma beståndsdelarna härstammar från växt- eller djurriket, bakterier eller mineraler (Läkemedelslagen 2002 § 21 mom. 2).

farandet för försäljningstillstånd. Då medlemsländerna behandlar en ansökan om försäljningstillstånd eller registrering ska de beakta de gällande gemenskapsmonografierna om sådana existerar. Då nya gemenskapsmonografier blir klara bör innehavaren av en registrering överväga om de föranleder förändringar i registreringshandlingarna. Information om ändringar bör ges ut på ändamålsenligt sätt. Det finns möjlighet att kommentera utkast till gemenskapsmonografier då de publiceras på EMEA:s webbplats.

Kommittén för växtbaserade läkemedel gör upp ett förslag också för Europeiska kommissionen till förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa vilka används i traditionella växtbaserade läkemedel. I vissa fall kan en ansökan om registrering av ett traditionellt växtbaserat läkemedel gälla sådana växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa som finns upptagna i förteckningen. Då behöver en del av de upp-

gifter som normalt ska ingå i ansökan inte bifogas. Om några växtbaserade material, växtbaserade beredningar eller kombinationer av dessa avlägsnas från förteckningen dras registreringar baserade på denna tillbaka om kompletterande handlingar inte levereras till vederbörande myndighet inom tre månader.

Naturmedel i framtiden

Naturmedel enligt definitionen i den tidigare läkemedelslagstiftningen finns fortfarande kvar på den finländska marknaden i några år. Så småningom försvinner de emellertid och omvandlas till växtbaserade läkemedel med försäljningstillstånd, registrerade traditionella växtbaserade läkemedel, övriga läkemedel med försäljningstillstånd eller homeopatiska eller antroposofiska preparat. Vissa växtbaserade läkemedel kan möjligen omklassificeras som kosttillskott underställda livsmedelslagstiftningen. Detta kan komma i fråga om preparaten kan klassificeras som icke-

läkemedel. Detta förutsätter emellertid att det inte för preparaten framställs några medicinala användningsändamål.

Omklassificeringen av naturmedel sker enligt läkemedelslagens bestämmelser om ikraftträdande. Innehavarna av försäljningstillstånd har fått anvisningar både per brev och över Läkemedelsverkets webbplats.

Att läsa

1. Anvisningar om ärendet på Läkemedelsverkets webbplats (www.nam.fi), Läkemedelsverkets föreskrifter och anvisningar, läkemedelslagen och -förordningen
2. Anvisningar på Europeiska läkemedelsverkets webbplats (www.emea.eu.int) samt sidorna om Kommittén för växtbaserade läkemedel (HMPC), dess sammansättning och arbete.
3. EU-lagstiftningen och anvisningarna på Europeiska kommissionens webbplats (www.pharmacos.eu.int)

Hely Reinikka-Railo
Överinspektör

Ritva Raunio
Avdelningssekreterare

Läkemedelsverket

Om medicintekniska produkter

Rätt val av latexhandskar är viktigt

Under det senaste decenniet har Läkemedelsverket låtit göra flera undersökningar av allergenhalterna i rågummit som finns i latexhandskar. Undersökningarna har visat att de genomsnittliga allergenhalterna i handskarna kontinuerligt har minskat, med undantag för de två senaste åren.

Undersökningar gjorda på de handskar som fanns på marknaden 2005 tyder emellertid på att den gynnsamma utvecklingen inte har fortsatt, även om skillnaderna i allergenhalter inte är stora. Situationen kan fortfarande betecknas som god då man i 26 % av alla 84 latexhandskartyper, tillverkade av 20 olika producenter, inte har kunnat påvisa allergener och i 46 % bara påvisat låga allergenhalter.

Allmänt

Det är känt att operations- och undersökningshandskar tillverkade av naturgummi kan ge upphov till allergiska reaktioner hos användarna. De första observationerna gjordes redan 1979. Till symtomen hör bl.a. lokal eller allmän urticaria, klåda, eksem på händerna, konjunktivit, snuva, astma och till och med anafylaktisk chock. Till riskgrupperna hör bl.a. hälsovårdspersonal som ofta använder handskar, särskilt läkare och operationsskötare, tandläkare och -skötare, personer som använder hushålls- och skyddshandskar, småbarn med matallergier, atopiker, personer med eksem på händerna och exempelvis spina bifida-patienter. Överkänslighet mot naturgummi diagnostiseras genom pricktest eller genom att påvisa latexspecifika antikroppar av klass IgE i serum. Att det är fråga om allergi framgår antingen av en entydig

symtombild eller av provokationstest med handskar. Under de två senaste decennierna har användningen av skyddshandskar ökat som en följd av riskerna för smittsamma sjukdomar. Den ökade användningen av skyddshandskar har å sin sida ökat antalet personer överkänsliga mot latex. Enligt undersökningarna har < 1 % av hela befolkningen latexallergi medan motsvarande andel bland hälsovårdspersonal är 3–10 % (1).

Då naturgummiallergi observerades bland handskanvändare och patienter (omedelbar reaktion typ I mot proteinerna i latex från gummiträd) började tillverkare och myndigheter skrida till åtgärder för att minska allergenhalterna i de latexartiklar som används inom hälsovården. I Finland började Läkemedelsverket år 1994 följa upp allergenhalterna i de latexhandskar som fanns på marknaden. Undersökningarna har genomförts i samarbete med Folkhälsoinstitutets immunobiologiska laboratorium och med Tammerfors universitetssjukhus klinik för hud- och veneriska sjukdomar. Ansvariga forskare har varit professor emeritus Timo Palosuo och docent Kristiina Turjanmaa.

I Finland har man utvecklat en kommersiell kvantitativ testmetod (FITkit™) med vilken man kan mäta den exakta halten allergener. I en jämförelse mellan detta test och traditio-

nella metoder baserade på IgE (2) har man kunnat konstatera en anmärkningsvärt hög korrelation mellan den totala allergeniteten hos handskextrakten, reaktiviteten vid pricktest och summan av fyra kliniskt viktiga latexallergener (Hev b1, Hev b3, Hev b5 och Hev b6.02). I en undersökning 2005 användes den nämnda kommersiella testmetoden. I testen fås allergenerna som lösts ur handskextrakt att fastna på ELISA-skivor med hjälp av monoklonala antikroppar. Allergenerna påvisas med specifikt enzymkonjugerade monoklonala antikroppar som reagerar på andra strukturer (epitoper) i allergenmolekylerna. I de tidigare sex undersökningarna har grundmetoden varit latex-IgE-ELISA inhibitionsteknik. Man har emellertid nu frångått denna metod i marknadsundersökningar eftersom lämpliga humanserum, som innehåller det nödvändiga spektret av antikroppar mot latex av IgE-klass, inte finns tillgängligt i tillräckliga mängder.

Krav på handskarna och förutsättningar för att de ska komma ut på marknaden

Krav på säkerheten och prestandan hos operations- och undersökningshandskar som ska tas i bruk och föras ut på marknaden infördes 1995 (3) då Finlands lagstiftning om medicintekniska

produkter harmoniserades med Europeiska direktiv om medicintekniska produkter (4). Bestämmelserna i direktivet gäller också alla produkter som förs in i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Det innebär att tillverkare i så kallade tredje länder blir tvungna att följa samma krav på säkerhet och funktionalitet. De facto ligger de flesta produktionsanläggningarna i Thailand, Indonesien och Malaysia, där också rågummiproducenterna finns.

Fortfarande återstår utmaningen att få vävnader, celler och kroppens vätskor att gå ihop med latex. De proteiner latex innehåller är svåra att avlägsna ur råmaterialet för handskarna eftersom det inte går att tillverka latexhandskar fullständigt utan naturgummi proteiner. Genom att effektivisera de metoder som används vid tillverkningen kan man emellertid minska halterna av allergiframkallande proteiner. De skadliga beståndsdelarna i proteinerna har redan identifierats och två av dem har visat sig vara de mest betydande huvudallergenerna i handskarnas rågummi (Hev b5 och Hev b6.02). De två andra allergenerna som undersöks med FITkit (Hev b1, Hev b3) är skadliga med tanke på spina bifidpatienter.

Handskarna förutsätts ha goda kemiska, fysikaliska och biologiska egenskaper. Handskar av naturgummi har goda skyddsegenskaper, är hållbara och elastiska, och därför är naturgummi trots allergirisken det mest använda handskmaterialet. I syfte att komplettera de allmänna villkoren i lagstiftningen har man gjort upp europeiska harmoniserade standarder (5).

Tillverkaren är tvungen att göra en riskanalys av handskarna där nyttan i användning granskas och vägs mot riskerna. Utöver hur vävnaderna går ihop med handskarna måste man också utvärdera hur handskarna går ihop med de ämnen som används tillsammans med handskarna, liksom hur dessa ämnen påverkar handskmaterialet.

Halterna av proteiner som framkallar allergi minskas under olika faser av framställningsprocessen. Tillverkaren ska visa och dokumentera de lösningar som valts för att minska allergihalterna eller avlägsna allergenerna.

I Europeiska unionen har man inte

fastställt gemensamma godkända gränsvärden för tillåtna allergenhalter. I ett ställningstagande av Europeiska kommissionens vetenskapliga komité (6) konstateras att mängden allergener ska vara så liten som möjligt (*as low as reasonably possible, ALARP*). De metoder som allmänt används för att mäta lösbara proteiner i tillverkarnas produktion (*Modified Lowry och Amino acid assay analysis*) mäter endast den totala mängden proteiner och inte utslutande de allergiframkallande proteinerna. Därför kan de inte användas för att fastställa en 'säker' allergenhalt.

I praktiken kan risken inte elimineras fullständigt. Därför bör användarna ges på förpackningarna information om trygg användning och ändamålsenlig förvaring av handskarna. Europeiska kommissionen har publicerat en guide med praktiska råd för riskutvärderingar, avsedd för tillverkare och angivna granskningsinstitut som utvärderar kravenligheten (7). Den innehåller anvisningar för hur man administrerar tillverkningsprocessen och för märkning av förpackningarna. I guiden rekommenderas bl.a. att man på förpackningar med latexprodukter tydligt anger att produkten innehåller latex, d.v.s. naturgummi, och att produkten kan förorsaka anafylaktisk chock hos allergiska personer. Termer som "relativt säker", "låg allergenitet", "hypoallergen" eller "lågproteinhaltig" får inte användas eftersom de ger en ogrundad bild av mängden allergener.

Av förpackningstexten ska framgå om handsken är pudrad eller utan puder. På förpackningar med pudrade operationshandskar ska finnas anvisningar om att vävnadernas exponering för puder bör minimeras.

Särskilda uppgifter som ska ges om sterila handskar är tillverkningsdag, sista förbrukningsdag och steriliseringsmetod. På förpackningen ska det också finnas en indikator som visar att steriliseringen har genomförts.

I Finland förutsätts att förpackningarna förses med information om säker användning både på finska och svenska, medan övriga uppgifter kan ges på engelska. Tillverkarna brukar ange de övriga uppgifterna med hjälp av standardenliga (EN-980) symboler.

Resultaten av handskundersökningen 2005

I den handskundersökning Läkemedelsverket lät göra 2005 delades handskarna in i fem olika kategorier utgående från hur allergena de är. Den nya indelningen baserar sig på jämförelser med tidigare metoder (8). FITkit-värdena ges som den sammanlagda mängden av fyra handskallergener angiven i viktheter per gram material i handsken.

Allergennivåerna är klassificerade enligt följande:

- ◆ Mycket låg (*Very low*) allergenhalt (kan inte uppmätas, d.v.s. summan av de fyra allergenerna < 0,03 µg/g)
- ◆ Låg (*Low*) allergenhalt (0,03–0,14 µg/g)
- ◆ På gränsen (*Borderline*) till allergenhalt (0,15–0,29 µg/g)
- ◆ Måttlig (*Moderate*) allergenhalt (0,30–1,14 µg/g)
- ◆ Hög (*High*) allergenhalt (≥ 1,15 µg/g)

Av de undersökta 84 handsktyperna placerade sig 39 i grupperna "mycket låg" och "låg". Av dessa har 22 handskar inga mätbara mängder allergener alls. Nästan hälften av alla handskar på marknaden hör till gruppen lågallergena. På gränsen ligger 7 handskar och en måttlig allergenhalt uppvisade 25 handskar. 13 typer av handskar är dock fortfarande sådana som överskrider gränsen för hög allergenhalt. Handskar som uppvisade måttliga eller höga allergennivåer kan inte rekommenderas för användning eftersom användningen är förknippad med en klar hälsorisk.

Även om undersökningen omfattar ett specifikt parti levererat av tillverkaren själv visar den att vissa tillverkare i sin produktionsprocess har metoder för att minska allergenmängderna. Man kan utgå från att det på marknaden finns tillräckligt många handskar som innehåller så lite naturgummi allergener att de lämpar sig för allergiska personer och personer som inte är medvetna om sin allergi (mycket låg, låg allergenhalt). För personer med konstaterad latexallergi är det säkrast att välja handskar utan naturgummi eller med "mycket låg" allergenhalt, som det finns flera olika typer av på marknaden. Handskar helt utan latex bör

användas då man inom sjukvården behandlar patienter med naturgummi-allergi.

Nästan alla handskförpackningar märker att *produkten innehåller latex*. Den åtföljs av en varning om att *latex kan framkalla allergiska reaktioner*. Informationen ska handleda användare som är överkänsliga för latex att välja handskar som inte innehåller latex överhuvud. Förpackningarna med de undersökta handskarna är, med några undantag när, försedda med den information som krävs. I fråga om språkraven kring förpackningstexterna finns emellertid brister. Möjligheterna att få tillverkare i tredje länder att korrigera informationsspråken på förpackningarna är små. Strikta nationella språkrav kan leda till att produkter som annars är bra inte kommer till försäljning eftersom tillverkaren inte är beredd att göra ändringar bara för ett enda litet marknadsområde. Genom samarbete mellan olika instanser och genom att sprida information försöker man dock förbättra situationen.

Ständigt bättre kvalitet

Undersökningar av allergenhalterna i latexhandskar har utförts i Finland sedan 1994. Undersökningarna har alltid gällt en viss tillverkares handskparti ute på marknaden under en viss tidpunkt. Syftet med undersökningarna har varit att följa hur allergenhalterna i tillverkarnas handskar har ändrats då internationella undersökningar har riktat uppmärksamhet mot allergirisken och det har publicerats forskningsresultat om allergenhalter. Valet av handskar har stor betydelse för att förebygga att latexallergi såväl uppkommer som förvärras. I anbudsförfaranden borde man rutinmässigt av tillverkaren begära testresultat som visar på allergenhalterna i handskpartiet som ska beställas.

Jämförelser av kvaliteten i olika till-

verkares produktion är svåra att göra utgående från partispecifika undersökningsresultat, eftersom handelsnamnen på handskarna ändras så ofta. Där det ändå är möjligt har man noterat att kvaliteten på produktionen från en och samma tillverkare kan vara ojämn. Det är därför omöjligt att göra slutledningar om att vissa tillverkare är pålitliga. Under tio år har situationen emellertid förbättrats en hel del.

För att minska allergenhalterna i latexhandskar måste arbetet framskrida på flera olika fronter samtidigt. Man måste utveckla standarder och kvalitetskrav, utveckla olika myndigheters samarbete kring marknadsövervakningen samt vidareutveckla övervakningen av handskproduktionen och forskningsarbetet.

Den undersökning Läkemedelsverket har låtit göra har publicerats som TLT-Info. Den finns tillgänglig och kan skrivas ut över nätet på adress (www.laakelaitos.fi/svenska/publikationer/medicintekniska).

Litteratur

1. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T: Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602
2. Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K: Quantitation of latex allergens. *Academic Press. Methods* 2002; 27: 52-58.
3. Lag om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård
4. Direktiv 93/42/EES om medicintekniska produkter.
5. SFS-standarder

EN 455-1, Terveysthuollossa käytettävät kertakäyttöiset käsineet. Osa 1: Reiättömyyttä koskevat vaatimukset ja testaaminen 2000

SFS-EN 455-2, Terveysthuollossa käytettävät kertakäyttöiset käsineet. Osa 2: Fysikaalisia ominaisuuksia koskevat vaatimukset ja testit 2000

SFS-EN 455-3, Medical gloves for single use. Part 3: Requirements and testing for biological evaluation 2000

SFS-EN ISO 14971 Terveysthuollon laitteet ja tarvikkeet. Riskinhallinnan soveltaminen terveysthuollon laitteisiin ja tarvikkeisiin 2001

SFS-EN ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices 2003

6. Opinion on Natural rubber latex allergy, adopted by SCMPMD on 27 June, DOC sanco/SCMPMD/2000/0009/Final

7. Guidelines on Medical Devices, MED-DEV. 2.5/9 rev. 1, 02-2004

8. Timo Palosuo, muntliga uppgifter, 2006

Försiktighet vid användning av takrolimus och pimekrolimus

Europeiska läkemedelsverkets kommitté för medicinska produkter för humant bruk (CHMP) har utvärderat säkerhetsinformationen om takrolimus (Protopic) och pimekrolimus (Elidel) som administreras lokalt på huden. Orsaken till detta är att hudtumör och lymfom i vissa fall har rapporterats hos patienter som använt preparaten. Slutledningen efter CHMP:s bedömning är att nyttan av dessa hudläkemedel är större än biverkningarna. Kommittén rekommenderar emellertid försiktighet vid användningen av dem.

Enligt tillgängliga uppgifter kunde CHMP inte fastställa huruvida de rapporterade fallen av hudtumör och lymfom orsakades av användning av Protopic eller Elidel. CHMP har uppmanat innehavarna av försäljningstillstånd att ge närmare uppgifter om säkerhetsprofilen vid långtidsbruk för att man skall kunna säkerställa en godtagbar relation mellan nytta och risk. CHMP rekommenderar ändringar i preparatets produktinformation i syfte att öka patienternas och läkarnas medvetenhet om eventuella risker vid långtidsbruk.

Protopic och Elidel används lokalt vid behandling av atopisk dermatit (eksem). CHMP rekommenderar att patienter varken slutar använda eller ändrar sin användning av dessa preparat utan att först kontakta den läkare som ordinerat preparatet.

Protopic och Elidel har i Finland saluförts sedan slutet av 2002. Läkemedelsverkets biverkningsregister har inte mottagit några anmälningar om eventuella maligna tumörer i samband med användningen av dessa preparat.

Marja-Leena Nurminen

Läkemedelsverket har utrett kvaliteten på läkemedelsinformationen till patienterna

Läkemedelsverket har publicerat ett sammandrag av undersökningar om läkemedelsinformation och dess kvalitet. Resultaten finns samlade i en rapport på engelska **Drug information for consumers and patients – a review of the research** som ska utgöra stöd och grund för vidare diskussion kring och utveckling av läkemedelsinformationen i USA och EU. Centrala teman är läkemedelsinformationens källor, distribution, specialbehov och framtida utmaningar.

Patienter behöver mer information än tidigare om sin läkemedelsterapi för att kunna delta i och påverka besluten kring den egna behandlingen. De vanligaste källorna till läkemedelsinformation är läkaren och apotekspersonalen. Patienter söker också information på läkemedlens bipacksedlar, över internet och i dagstidningar och tidskrifter. Kvaliteten i läkemedelsinformationen varierar dock en hel del. Ofta är det svårt att skilja bra information från dålig.

I utredningen konstateras att patienterna och konsumenterna borde erbjudas redskap och handledning för att kunna bedöma informationen. Det borde vara enkelt att identifiera ursprunget och källan till uppgifterna, liksom en eventuell sponsor. Europeiska unionen har som mål att förbättra såväl kvaliteten på läkemedelsinformationen som tillgången till den. Europeiska läkemedelsverket kommer att öppna en portal genom vilken såväl hälsovårdspersonal som patienterna själva kan hitta tillförlitlig och utvärderad information.

Ulla Närhi

Liisa Kaartinen
Sektionschef
Läkemedelsverket

Ceftiofur

Naxcel 100 mg/ml injektionsvätska för svin, Pfizer Ltd., Belgien

Läkemedelsverket presenterar från och med detta nummer nya läkemedel för veterinärmedicinskt bruk i tidningen TABU. Här presenteras det första cefalosporinet av den tredje generationen som har fått försäljningstillstånd som veterinärmedicinskt läkemedel, det vill säga ceftiofur. Preparatet Naxcel som innehåller ceftiofur har fått försäljningstillstånd genom det centraliserade förfarandet och uppgifterna i denna artikel bygger på det offentliga europeiska utvärderingsutlåtandet som har publicerats på EMEA:s webbplats.

Preparatet innehåller ceftiofur som kristallinisk fri syra i vegetabilisk olja, vilket innebär att ceftiofuret frigörs långsamt vid injektionspunkten. Preparatet är avsett för behandling av infektioner hos svin genom intramuskulär engångsinjektion. På grund av läkemedlets långsamma elimination är karenstiden för slakt 71 dygn.

Farmakodynamik

Cefalosporinerna har samma verkningsmekanism som de övriga betalaktamerna. De hämmar bakteriernas cellväggsyntes. Ceftiofurets viktigaste metabolit är också antimikrobiellt aktiv. Ceftiofur är effektivt mot de flesta patogenerna hos svin: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus suis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* och *Mannheimia haemolytica*. Bakterier vars MIC är ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ anses känsliga och bakterier vars MIC är ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ anses resistenta. MIC-värdena för de undersökta *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Pasteurella multocida*-, *Haemophilus parasuis*- och *Streptococcus suis*-bakterierna var under 0,5 $\mu\text{g/ml}$. *Streptococcus suis*-stammarna i Europa är i allmänhet inte resistenta mot ceftiofur, men i Förenta Staterna är plasmidmedierad resistens vanlig.

Farmakokinetik

Ceftiofur metaboliseras i kroppen snabbt till desfuroylceftiofur som också är antimikrobiellt aktivt. Då den rekommenderade dosen ges intramuskulärt stiger läkemedelskoncentrationen i plasma inom en timme över 1 mikrogram per milliliter. Den maximala koncentrationen i plasma (ca 4,2 $\mu\text{g/ml}$) nås efter cirka 22 timmar. Koncentrationer av ceftiofur och dess metabolit över 0,2 $\mu\text{g/ml}$ anses terapeutiska. Sådana koncentrationer behålls i 158 timmar efter injektionen. Inom 10 dygn utsöndras 60 % av läkemedlet i urin och 15 % i feces.

Om säkerheten

Personer som är överkänsliga mot betalaktamer ska inte utsättas för läkemedlet. Även i övrigt bör man undvika att läkemedlet kommer i kontakt med huden eller ögonen. Svullnad i ansiktet, läpparna eller ögonen samt andningssvårigheter är allvarliga symptom och kräver omedelbar läkarhjälp.

Ceftiofurets effekt på utvecklingen av resistens hos zoonotiska bakterier i djurens tarmsystem har undersökts. Bland europeiska *E. coli*- och *Salmonella*-stammar som isolerats från svin har inga ceftiofuresistenta stammar noterats, trots att kortverkande cefalosporinpreparat i många länder har använts sedan 1989. Dessutom är Naxcel injektionsvätska avsedd bara för

behandling av enskilda svin och anses därför inte öka risken för att resistens ska utvecklas.

Karenstiden för slakt har fastställts enligt restmängderna vid injektionsstället. Ceftiofur och desfuroylceftiofur finns länge kvar vid injektionsstället. Karenstiden har fastställts till 71 dygn.

I säkerhetsundersökningar på svin har ceftiofur visat sig vara säkert vid överdosering. Tillfällig lokal svullnad kan förekomma vid injektionsstället. Vävnadsreaktioner såsom små områden av missfärgning och små cystor har iakttagits i upp till 42 dygn efter injektionen. Alla reaktioner har försvunnit inom 56 dygn då engångsinjektionen har begränsats till en dos på maximalt 4 milliliter. Kontraindikationer är överkänslighet för ceftiofur eller andra betalaktamer.

Kliniska prövningar

För behandling av luftvägsinfektioner hos svin, förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* eller *Streptococcus suis*, har effekten påvisats genom dostitreringsstudier samt i fältförhållanden i två konfirmerande studier i Europa och en i Förenta Staterna. På basis av studierna konstaterades en engångsdos på 5 mg/kg intramuskulärt vara effektiv vid behandling av dessa infektioner.

Infektioner förorsakade av bakteri-

en *Streptococcus suis* kan vara symptomfria eller medverka till luftvägssyndromen. Hos unga grisar förorsakar bakterien fall av septikemi och plötslig död eller polyartrit, polyserosit eller meningit. Detta syndrom kan även vara förknippat med pneumoni. I en provokationsstudie påvisades effekt hos djur med alla de ovan beskrivna symtomen, men eftersom behandlingen hade inletts i ett tidigt skede krävdes att effekten också kunde påvisas i fältförhållanden. I fältstudien som genomfördes i Europa fanns inte tillräckligt många grisar med meningit, och därför godkändes behandling av luftvägsinfektioner, blodförgiftning, polyartrit och polyserosit förorsakade av *S. suis* som indikation. Doseringen är den samma som vid behandling av luftvägsinfektioner.

Liksom användningen av andra antimikrobika bör även användningen av detta läkemedel bygga på resistensbestämning, och myndighetsföreskrifter och lokala stadganden måste beaktas.

Ceftiofur i den finländska veterinärmedicinen

Enligt produktresumén för Naxcel injektionsvätska bör användningen bygga på resistensbestämning, och myndighetsföreskrifter och lokala stadganden om antimikrobika måste beaktas.

I Finland har det varit förbjudet att använda cefalosporiner av tredje och fjärde generationen på djur, utan specialtillstånd för veterinärmedicinsk användning. Hittills har ceftiofur använts med specialtillstånd för behandling av allvarliga infektioner hos föl.

Det yttersta målet är att så länge som möjligt upprätthålla effekten av antimikrobika med brett spektrum, varför de endast bör användas på basis av resistensbestämning och i fall där andra effektiva alternativ med smalare spektrum inte finns att tillgå.

Karenstiderna för slakt efter injektionsvätskor innehållande A-, D- och E-vitaminer förlängd till 28 dygn

A-vitaminer hör till de ämnen för vilka man enligt EU:s lagstiftning om restmängder inte behöver fastställa ett övre gränsvärde för residuum (MRL). Trots detta har man i samband med bedömningen av MRL-behovet rekommenderat att man fastställer en karenstid för slakt efter användning av A-vitaminpreparat, eftersom A-vitaminer ackumuleras i djurets lever och kring injektionspunkten. Två injektionsvätskor med A-, D- och E-vitamin har försäljningstillstånd i Finland: Adevirol-S vet och Ultraplex vet. Preparaten är avsedda för nöt, svin och får. För bägge preparaten har karenstiden för slakt förlängts till 28 dygn i samband med att försäljningstillståndet förnyades. Hittills har karenstiden varit noll dygn. Den nya karenstiden för Ultraplex-preparatet har harmoniserats med Sverige så att den är lika lång i båda länderna. Den har trätt ikraft 30.6.2005. Den nya karenstiden för Adevirol-S-injektionen har trätt i kraft 15.3.2006. Karenstiden för mjölk bibehålls för bägge preparatens del som förut (0 dygn).

Liisa Kaartinen

Översättning Mats Forsskåhl