



TABU 2.2005

13. vuosikerta
13 årgången
13th Annual volume

På svenska

Ledare	22	Traditionella växtbaserade läkemedel – övervakningen förändras inom EU Anna-Liisa Enkovaara
	23	Urinvägsinfektioner hos äldre anstaltspatienter Elina Kolho
Om biverkningar	26	Anmälningar till biverkningsregistret år 2004 Tapani Vuola Leena Sommarberg Tinna Voipio
Medicintekniska produkter	28	Hälsovårdens små sterilisatorer Juhani Ojajärvi
	31	Säker användning av fixeringsanordningar för patienter Tuomo Aarnikka Petri Pommelin
Om läkemedel för djur	32	Antiinflammatoriska analgetika för hästar Bela Arosalo
	34	Behandling av hundar och katter med fenobarbitalpreparat Tita-Maria Saukko Jouko Koppinen

In English

Editorial	35	Traditional herbal medicinal products – changed monitoring within the EU Anna-Liisa Enkovaara
	36	Urinary tract infections in elderly institutionalised patients Elina Kolho
Medical devices	39	Reports received by the Adverse Drug Reaction register in 2004 Tapani Vuola Leena Sommarberg Tinna Voipio
	42	Small sterilizers in Finnish health care Juhani Ojajärvi
	45	Lääkelaitoksen päätöksiä

Traditionella växtbaserade läkemedel – övervakningen förändras inom EU

Direktivet om traditionella växtbaserade läkemedel 2004/24/EG trädde i kraft 30.4.2004. I Finland genomförs direktivet i samband med reformen av läkemedelslagen 30.10.2005. Med traditionellt växtbaserat läkemedel avses ett läkemedelspreparat som innehåller växter som traditionellt har använts medicinalt, såsom valeriana, humle eller nässla. Preparatet är avsett för att lindra mindre krämpor och kan utöver växtextrakt endast innehålla vitaminer och mineralämnen. Preparatet måste ha varit i bruk som läkemedel i minst 30 år, av vilka minst 15 år inom Europeiska gemenskapens område, och får under denna tid inte ha konstaterats ge upphov till biverkningar.

Ett traditionellt växtbaserat läkemedel får säljas då den nationella myndigheten har registrerat preparatet. Registreringen är en enklare process än förfarandet för försäljningstillstånd för läkemedel. Inga prekliniska eller kliniska prövningar behöver utföras med preparatet, förutsatt att myndigheten på basis av erfarenheter av 30 år av användning anser det vara trovärdigt att preparatet har ringa effekter och är säkert. Kvalitetskraven för traditionella växtbaserade läkemedel motsvarar kvalitetskraven för konventionella läkemedel.

Inom Europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA har man redan etablerat en kommitté för växtbaserade läkemedel (*Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC*). Den inledde sin verksamhet på sommaren 2004 då medlemmarna utsågs – en expert från vart och ett av de 25 medlemsländerna. Kommittén har som mål dels att trygga säkerheten hos de växtbaserade läkemedel som säljs inom gemenskapens område, dels att harmonisera den ställning som växtbaserade läkemedel har i de olika medlemsländerna. I detta syfte utarbetar kommittén en förteckning över sådana medicinalväxtextrakt och kombinationer av extrakt som uppfyller kraven i

direktivet och som kan användas i traditionella växtbaserade läkemedel. Dessa förteckningar kommer inom några år att utgöra grunden för nationell registrering och också för erkännande av registreringar.

I Finlands läkemedelslagstiftning har det sedan 1983 ingått stadganden om produkter som ursprungligen benämndes produkter av läkemedelstyp och som numera kallas naturmedel. Läkemedelsverket har beviljat preparaten försäljningstillstånd och ansökningarna har behandlats som ansökningar baserade på litteraturen. Inga prekliniska eller kliniska prövningsresultat har krävts för preparaten, så länge den sökande med hänvisning till den vetenskapliga litteraturen har kunnat visa att den drog som preparatet innehåller har haft en 'en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå'. Med väletablerad användning avses att preparatet inom EU har använts som läkemedel i minst 10 år. Det nuvarande förfarandet för försäljningstillstånd för naturmedel utgör alltså redan en typ av förenklat förfarande.

Då läkemedelslagen ändras kommer en del av de nuvarande naturmedlen att räknas som sådana traditionella växtbaserade läkemedel som avses i den nya lagen. Detta gäller till exempel vissa preparat som innehåller ginsengrot. En del av naturmedlen uppfyller emellertid inte definitionen på traditionella växtbaserade läkemedel och därför kan det också hända att vissa preparat omklassificeras som konventionella läkemedel. Efter reformen av läkemedelslagen kan man för ett växtbaserat läkemedelspreparat – beroende på preparatets sammansättning, traditionella användning och indikation – ansöka om registrering som traditionellt växtbaserat läkemedel eller om försäljningstillstånd som konventionellt läkemedelspreparat.

ELINA KOLHO

DM, speciallistläkare i inre medicin

Mejlans sjukhus

Urinvägsinfektioner hos äldre anstaltspatienter

Urinvägsinfektion är den vanligaste bakterieinfektionen hos patienter som vårdas på långvårdsanstalt. I prevalensundersökningar som har utförts i Förenta Staterna har man konstaterat att nästan var tionde anstaltspatient behandlas med systemiska antimikrobika. Upp till hälften av dessa läkemedelsbehandlingar ges för att behandla infektioner i urinvägarna.

Symtomfri bakterietillväxt (bakteriuri) är ett mycket vanligt fynd bland den äldre befolkningen. Prevalensen ökar med stigande ålder och bakteriuri konstateras hos 20 procent av kvinnor över 80 år och hos 10 procent av män i motsvarande ålder. Sänkt funktionsförmåga höjer också risken för bakteriuri.

Bakteriekolonisation i det periuretrala området är av central betydelse för uppkomsten av bakteriuri. Bakteriekolonisationen förstärks av östrogenbrist, brist på baktericida prostatasekret och bristande kontinens. Även om östrogenbrist anses vara en riskfaktor för bakteriekolonisation har östrogenbehandling inte kunnat konstateras minska prevalensen för bakteriuri hos kvinnor i anstaltsvård. Hos män i anstaltsvård konstateras symtomfri bakteriuri hos 15–30 procent, medan motsvarande siffror bland kvinnor är 30–50 procent. Alla patienter som har haft en kvarliggande kateter i minst två veckor har bakterier i urinen (1, 2).

Prevalensen för urinvägsinfektion med symtom är enligt litteraturen 0,1–2,4 per tusen vård dygn. De stora skillnaderna mellan olika undersökningar förklaras av mängden patientspecifika riskfaktorer och

de kriterier som har använts för att diagnostisera infektionerna. Infektioner med symtom är vanligare hos kvinnor, prevalenstalen är cirka fyra gånger högre än motsvarande siffror för män. Urinvägsinfektion med feber är emellertid klart ovanligare och prevalensen för den har i olika undersökningar varierat i intervallet 0,05–0,1 per tusen vård dygn.

Främmande föremål som katetrar i urinvägarna och försvårad blåstömning höjer mottagligheten för urinvägsinfektioner med symtom. Svårigheter att tömma blåsan beror i allmänhet på prostatahyperplasi, livmoderframfall eller neurogen blåsa (1, 2).

Allmänt om diagnostiseringen av urinvägsinfektion

Symtomfri bakteriuri hos anstaltspatienter ska inte behandlas med antimikrobika i annat fall än före elektiva urologiska åtgärder. I tre randomiserade, prospektiva studier minskade behandling av symtomfri bakteriuri inte vare sig prevalensen för infektioner med symtom eller mortaliteten bland anstaltspatienter (3, 4) eller äldre (5). Onödig användning av antimikrobika höjer kostnaderna och utsätter i onödan patienten för

biverkningar. Onödig användning av antimikrobika bör även undvikas eftersom resistensen mot antimikrobika ökar. I flera undersökningar som berört långvårdsanstalter har det visats att tidigare behandling med antimikrobika är en riskfaktor för resistent mikrobkolonisation eller infektion förorsakad av en sådan. Vid empirisk behandling är det svårt att beakta möjligheten för resistens, och därför kan terapivaret vid behandling av svåra infektioner vara sämre för bärare av resistent mikrober än för andra patienter. På långvårdsanstalter kan resistent mikrober spridas från en patient till en annan genom kontaktinfektion. En omfattande användning av antimikrobika främjar selektionen av resistent mikrober vilket lätt kan leda till en endemi av en resistent mikrober. I Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt isoleras största delen av de mot tredje generationens kefalosporiner resistent *E. coli*-stammarna (ESBL-producerande stammar) ur urin på långvårdsavdelningarna.

Eftersom symtomfri bakterieväxt i urinen hos anstaltspatienter allmänt behandlas med antimikrobika har man försökt skapa olika definitionshelheter för diagnostisering av urinvägsinfektioner. Ett konsensusmöte i Förenta Staterna har sammanställt minimikriterier för en infektion i urinvägarna i fall där anstaltspatienter inte har främmande föremål i urinvägarna. Kriterierna framställs i tabell 1 (6). Om patienten inte har en urinvägskateter förutsätter diagnosen av en urinvägsin-

Tabell 1. Minimikriterier för urinvägsinfektion enligt ett konsensusmöte i Förenta Staterna (6).

Dysuri eller

temperatur i armhålan > 37.8° och minst en av följande

Ökad urinträngning som antingen nytt eller förstärkt symptom

Tätare urineringsbehov som antingen nytt eller förstärkt symptom

Suprapubisk smärta

Ömhet kring njurarna

Makroskopisk hematuri

Ny urininkontinens

Tabell 2. Gränsvärden för urinodling vid olika infektionstyper

Okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor	10 ² bakterier/ml (förutsätter pyuri)*
Komplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor	10 ⁵ bakterier/ml
Nedre urinvägsinfektion hos män	10 ⁴ bakterier/ml (förutsätter pyuri)
Pyelonefrit	10 ⁴ bakterier/ml (förutsätter pyuri)

* känslighetsgränsen för en normal urinodling är 10³ bakterier/ml

fektion enligt dessa kriterier alltid symptom som är lokaliserade till urinvägarna och som har uppkommit eller akut förvärrats (6). Om patienten har en urinvägskateter saknas infektionssymtomen i de nedre urinvägarna. Terapiindikationen är misstänkt infektion i de övre urinvägarna med symptom som feber, frossa, delirium och hypotension, ensamma eller tillsammans (6).

Man misstänker ofta att ospecifika symptom som aptitlöshet, trötthet, illamående och konfusion hos en anstaltspatient beror på infektioner i urinvägarna. Allmänsymtomen beror emellertid sällan på urinvägsinfektioner. I praktiken kan det vara svårt att ställa diagnos och fatta ett terapibeslut, särskilt om patienten har så allvarliga kognitiva störningar att en tillförlitlig anamnes för symtomen i urinvägarna inte kan fås. Om man väljer att behandla bakteriuri på grund av ospecifika symptom borde man innan behandlingen inleds beskriva symtombilden, och därefter behandlingens effekt på den. Detta är till hjälp då framtida terapibeslut ska fattas.

I Canada har man utrett varför symptomfri bakteriuri behandlas så ofta. I undersökningen deltog 16 skötare och 17 läkare som hade arbetet på långvårdsanstalt i mer än fem år. En urinodling gjordes ofta på initiativ av skötaren, på basis av ospecifika symptom – skötarna beskrev indikationerna för att göra en odling med orden: "patienten var inte sig själv" eller "odlingen gjordes för säkerhets skull". Läkarna inledde behandlingen på basis av urinfyndet eftersom de inte var egentliga vårdande läkare och trodde att odlingen hade gjorts på grund av symptom eller var osäkra på tolkningen av urinfyndet, eller för att de var rädda för att en symptomfri bakteriuri skulle leda till en allvarlig infektion (7).

Laboratoriediagnostik

Diagnosen urinvägsinfektion förutsätter att man utöver symtomen konstaterar en signifikant bakterieväxt i urinen. Nya rekommendationer har nyligen givits för vad som utgör en signifikant bakterieväxt. De

Tabell 3. Försorsakare av urinvägsinfektioner hos anstaltspatienter

Gramnegativa stavar

E. coli

Klebsiella-arter

Proteus-arter

Enterobacter-arter

Providencia stuartii

Morganella morganii

Serratia marcescens

Citrobacter freundii

Pseudomonas aeruginosa

Grampositiva kocker

Enterokock-arter

nya rekommendationerna ger olika gränsvärden för olika infektionstyper (tabell 2). Dessa gränsvärden har inte validerats för långvårdspatienter, för vilka gränsen för signifikant bakterieväxt fortfarande i regel kan anses vara 10⁵ bakterier/ml (2). Om en anstaltspatient uppvisar tydliga symptom på urinvägsinfektion kan man emellertid överväga en diagnos också vid lägre bakteriemängder.

Urinodling är en viktig undersökning då man misstänker infektion i urinvägarna hos anstaltspatienter eftersom mångfalden mikrober som förorsakar infektioner är så mycket större än i den öppna vården (tabell 3). Genom urinodling kan man fastställa att läkemedelsbehandlingen träffar rätt. Bakteriedodling med urin gör det också möjligt att följa upp prevalensen för urinvägsinfektioner på anstalten och patogenerna bakom dem. Genom uppföljningen kan man också upptäcka eventuella infektionsepidemier och resistensproblem.

I allmänhet strävar man efter att ta urinprovet ur mittstrålen. Det är oklart om tvätt av det periuretrala området har någon betydelsefull minskande effekt på bakteriekontamination. Engångskateterisering för att få ett urinprov kan vara befogat på kvinnor om urinprovet inte kan erhållas på annat sätt. Om en patient har blivit symptomfri med hjälp av ett läkemedel som haft effekt på mikroben är det inte nödvändigt att genomföra en kontrollerande urinodling efter behandlingen (1, 2, 8).

Patienter på långvårdsanstalter har mindre nytta av andra urinundersökningar. Att leukocyter sak-

nas i urinprovet utesluter i allmänhet med tillräcklig tillförlitlighet en signifikant bakterieväxt, om patienten inte lider av neutropeni. Även om antalet leukocyter i urinen skulle vara större än normalt varslar fyndet inte nödvändigtvis om bakteriuri eftersom det hos upp till var tredje anstaltspatient konstateras pyuri utan signifikant bakterieväxt. Även symtomfri bakteriuri förorsakar inflammationssvar i urinvägarna, varför 90 procent av patienterna med symtomfri bakteriuri också har pyuri (1, 2, 8). Ett signifikant antal leukocyter i urinsedimentet är över 10 leukocyter i synfältet, mindre än 5 leukocyter är ett normalt fynd och 5–10 leukocyter utgör ett övergångsområde.

Det är arbetskrävande att undersöka urinsediment och därför används på de flesta ställen provstickor som screeningtest. Med provstickorna undersöker man leukocyter för att detektera pyuri och nitrittest som kemisk markör för bakteriuri. Provstickornas känslighet och specificitet för att konstatera pyuri (över 10 leukocyter i synfältet) är förhållandevis goda, känsligheten är 75–96% och specificiteten 94–98%. Nitrittestets specificitet är god, men känsligheten för att konstatera signifikant bakteriuri är under 30 %, och för anstaltspatienter sannolikt ännu sämre. Teoretiskt är nitrittestet positivt om det i urinen finns en signifikant mängd nitritproducerande bakterier, förutsatt att kosten ger tillräckliga mängder nitrater. Alla de patogener som normalt förorsakar urinvägsinfektioner hos anstaltspatienter, såsom enterokockerna och *Pseudomonas aeruginosa*, producerar emellertid inte nitrit. Nitrittestet är inte heller positivt om urinen inte har funnits i blåsan i minst fyra timmar, eftersom bakterierna inte på kortare tid hinna omvandla nitrat till nitrit.

Klassificering och behandling av nedre urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner klassificeras som okomplicerade eller komplicerade. En urinvägsinfektion är komplicerad om patienten har obstruktiv uropati eller blåsretention som överstiger 50 ml. Urinvägsinfektionen klassificeras som komplicerad också

om patienten lider av njurinsufficiens eftersom antimikrobikumets sekretion i urinen kan vara nedsatt. Indelningen är viktig eftersom okomplicerade urinvägsinfektioner kan skötas med antimikrobikabehandling på 3–5 dygn, beroende på läkemedlet, medan en komplicerad infektion kräver en behandling på 7–14 dygn, i sällsynta fall till och med längre. Ibland botas inte en komplicerad urinvägsinfektion utan man tvingas ta till långvarig suppressionsbehandling. Vid en sådan behandling använder man normala terapidoser för urinvägsinfektion och inte profylaxdoser. Under behandlingens gång görs uppföljande urinodlingar med en månads mellanrum för att kontrollera att resistens inte utvecklas mot det använda läkemedlet och att andra mot det aktuella läkemedlet resistenta stammar inte selektteras.

Med relaps av en urinvägsinfektion avses att en infektion med symptom, förorsakad av samma mikroorganism, konstateras inom två veckor från att behandlingen med antimikrobika har satts ut. Orsaken till relapsen är vanligen att antimikrobikan inte har haft effekt eller att kuren har varit för kort. Orsaker till att behandlingen med antimikrobika har varit för kort kan vara att det trots allt har varit fråga om en komplicerad infektion, eller att patienten har en prostatainflammation förorsakad av en bakterie. Det kan också ha varit fråga om en övre urinvägsinfektion varvid läkemedelsbehandlingen har blivit för kort eller tillräckliga halter i njurvävnaden inte har nåtts med det valda läkemedlet. En infektion som uppfyller definitionen på en relaps kan visserligen i verkligheten också vara en reinfektion. Misstanke om relaps förutsätter alltid noggrannare utredningar.

Rekommendationerna för Gängse vård vilka revideras som bäst torde ge handledning i valet av antimikrobikum. Vid valet av läkemedelsbehandling för anstaltspatienter är de allmänna anvisningarna endast riktgivande, eftersom man i valet av läkemedel måste beakta vilka patogener som tidigare har förorsakat infektioner hos patienten liksom patientens tidigare historia av behandling med antimikrobika, samt anstaltens eller avdelningens ende-

miska mikrober och deras känslighet.

Litteratur

1. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2000;31:757-61.
2. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol* 2002;12: 51-55.
3. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GKM et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983; 3209: 1420-1426.
4. Nicolle LE, Mayhew JW, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly subjects. *Am J Med* 1987;83:27-33.
5. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994; 120:827-833.
6. Loeb M, Bentley DW, Bradley S. et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2001;22:120-123.
7. Walker S, McGeer A, Simor AE et al. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *Canadian Medical Association J (CMAJ)* 2000;163:272-277.
8. Wilson ML och Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38: 1150-1158.

TAPANI VUOLA
Överläkare

LEENA SOMMARBERG
Forskare

TINNA VOIPIO
Forskare

*Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket*

Anmälningar till biverkningsregistret år 2004

I anmälningen om biverkningar slogs förra året nytt rekord med 1 118 anmälningar. Nästan hälften av de anmälda biverkningarna var allvarliga biverkningar, det vill säga sådana som ledde till eller förlängde sjukhusvistelse, förorsakade bestående skada eller försämrade funktionsförmågan, var livshotande eller ledde till döden.

Det går inte att utgående från antalet biverkningar dra några direkta slutsatser om skillnader mellan olika läkemedel: om ett läkemedel används mycket uppträder det också i allmänhet fler biverkningar, det görs flera anmälningar om nya läkemedel – vilket vi också hoppas – läkemedel som har varit på tapeten rapporteras i allmänhet oftare, och till exempel läkemedelsföretagets egen aktivitet i fråga om att registrera biverkningar som personalen har fått kunskap om kan synas i form av flera biverkningsanmälningar.

Kolesterolläkemedel

I fjol innehöll hela materialet mest anmälningar om rosuvastatin (handelsnamn Crestor), totalt 38 stycken. Av dessa gällde cirka hälften muskelsmärter eller en kombination av muskelsmärter och förhöjt kreatininas. Förhöjda levervärden anmäldes också. Försäljningen av rosuvastatin låg på samma nivå som försäljningen av fluvastatin (Lescol), för vilket det gjordes nio anmälningar, men fluvastatin kom ut på marknaden redan år 1996, rosuvastatin år 2003. Sex av fluvastatinets anmälningar gällde biverkningar på levern.

För det mest använda atorvastatinet (Lipitor) anmäldes 18 olika gånger, där pankreatit framträder som en grupp (4 fall). För simvasta-

tin anmäldes 15 fall av varierande biverkningar, oftast förhöjda levervärden eller muskelsmärter.

Antiinflammatoriska analgetika och reumaläkemedel

Näst mest biverkningsanmälningar inkom om valdecoxib (Bextra), 31 stycken. I dem framhävs inte direkt någon särskild biverkning: hematom, biverkningar på levern och urtikaria anmäldes fyra gånger vardera, och de övriga biverkningarna förefaller åtminstone vid en ytlig granskning uppträda i enstaka fall.

För etorikoxib, det vill säga Arcoxia, fick Läkemedelsverket in 26 anmälningar. Av dessa gällde fem förhöjda levervärden, tre svullnad i fötterna och två i ansiktet. Selecoxib (Celebra) förekommer 20 gånger i fjolårets data, tre av anmälningarna gäller allergiska reaktioner, två anafylaxi och fem fall någon form av hudreaktion.

Om rofekoxib (Vioxx, Vioxx-akut) gjordes 14 anmälningar som inte verkar vara koncentrerade till något särskilt. Inom koxibgruppen nämndes bara några fall av biverkningar på hjärtat, även om de var mycket omtalade på annat håll. I anmälningarna om koxiber nämndes däremot fyra fall av ulcus.

Koxiberna kom ut på marknaden ungefär samtidigt och det finns inga större skillnader i försäljningssiffrorna, liksom inte heller i mängderna anmälda biverkningar. Valdecoxib som gav upphov till flest anmälningar såldes också mest. Några dramatiska slutsatser går alltså inte att dra utifrån dessa biverkningar.

Om traditionella antiinflammatoriska analgetika inkom endast sporadiska anmälningar.

Av reumaläkemedlen gav infliximab (Remicade) även i fjol upphov

till flest anmälningar, 16 stycken. Etanersept (Enbrel) och leflunomid (Arava) anmäldes båda 12 gånger och adalimumab (Humira) åtta gånger. Inga särskilda biverkningar av individuella preparat förefaller framträda denna gång, med undantag för fem fall av eksem anmälda för etanersept. I hela gruppen finns sju fall av blodbildsförändringar, fyra av vaskulit och tre av lungfibros.

Antimikrobika

Det tredje högsta antalet anmälningar gjordes i fjol för levofloxacin (Tavanic), som året innan stätade på första plats på listan. Anmälningarna gällde utom i några undantagsfall den typiska biverkningen för detta läkemedel, det vill säga inflammation och/eller ruptur på akillesenan. Min kollega Marja-Leena Nurminen behandlade frågan i sin artikel om biverkningar år 2003 (Tabu 2/2004): det förefaller som om särskilt äldre män (76%) med samtidig kortikosteroidbehandling är känsliga för denna biverkning. Detta tyder också på att läkemedlet används med omdöme i svåra fall. Enskilda fall har inträffat också utan annan samtidig läkemedelsbehandling och därför måste läkemedlet omedelbart sättas ut alltid då man misstänker seninflammation. Även för moxifloxacin (Avelox) och siprofloxacina (flera preparat) inkom några anmälningar om biverkningar på akillesenan.

Telitromycin (Ketek) anmäldes i fjol 14 gånger. Tre anmälningar gällde synstörningar, de övriga var varierande. 14 anmälningar gjordes också för kombinationspreparat med nitrofurantoin och askorbinsyra. Av dessa gällde hälften nitrofurantoinets kända lungbiverkningar,

"20 i toppen" -listan

Läkemedel	Antal biverkningsrapporter
rosuvastatin	38 st.
valdecoxib	31 st.
levofloxacin	28 st.
vaginalring med etonogestrel och etinylestradiol	26 st.
etorikoxib	26 st.
klozapin	26 st.
bupropion	25 st.
selecoxib	20 st.
atorvastatin	18 st.
jomeprol	18 st.
infliximab	16 st.
simvastatin	15 st.
terbinafin	15 st.
venlafaxin	15 st.
ketiapin	14 st.
lamotrigin	14 st.
mirtazapin	14 st.
kombinationspreparat med nitrofurantoin och askorbinsyra	14 st.
rofekoxib	14 st.
telitromycin	14 st.

lunginfiltration eller lungfibros.

Terbinafin (Lamisil) som är avsett för behandling av svampinfektioner föranledde 15 anmälningar. I hälften av dessa gällde den anmälda biverkningen avsaknad av eller störningar i smaksinnet, vilka är kända biverkningar av läkemedlet. För övriga antimikrobika inkom endast enstaka anmälningar.

Hormoner

Nummer fyra på fjolårets lista över biverkningar är en preventivring som innehåller etonogestrel och etinylestradiol (NuvaRing). Den anmäldes 26 gånger och förutom sex biverkningar av varierande karaktär var problemet i resten, 20 anmälningar, önskad graviditet.

Ställt i relation till försäljnings-siffrorna förorsakade ett preventivplåster som innehåller etinylestradiol och norelgestromin (Evra) ungefär lika många anmälningar, det vill säga nio, av vilka åtta fall gällde önskad graviditet. Preventivtabletter som innehåller etinylestradiol och drospirenon (Yasmin) var föremål för 8 anmälningar. Av dessa gällde två lungemboli, två andra hjärnemboli och hjärninfarkt. Användningen av alla hormonella

preventivpreparat är förenad med en förhöjd risk för ven- och artärtrombos. Än så länge är det inte känt hur hög risk dessa nyare preparat medför, jämfört med de gamla.

Bland övriga hormonpreparat framträder tibolon med tio anmälningar, av vilka den anmälda biverkningen i fem fall var cancer i endometrium, i ett bröstcancer och i ett ovarialcancer. Det är svårt att bedöma dessa fall, sannolikheten för cancer ökar med åldern, och innan behandlingen med tibolon inleddes hade alla kvinnor utom en i årtal genomgått annan hormonbehandling. Produktresuméerna för alla preparat i denna grupp inkluderar också omfattande varningar.

Neuroleptika och antidepressiva samt bupropion

På fjärde och femte plats på listan ligger klozapin och bupropion. Klozapin samlade 26 anmälningar, av vilka 17 gällde läkemedlets sedan länge kända blodbiverkningar. Bland neuroleptika syntes också ketiapin (Seroquel) på listan med 14 anmälningar. De anmälda biverkningarna var varierande men mycket typiska för neuroleptika: tre fall av malignt neuroleptikasyndrom, två av granulocytopeni, ett av dystoni och tardiv dyskinesi samt enskilda andra såsom hyperglykemi, förlängd QT-tid och hepatit. Olanzapin (Zyprexa) och risperidon anmäldes vardera sju gånger, vilka innehöll varierande biverkningar typiska för neuroleptika.

Om bupropion (Zyban) som används som hjälp vid rökavvänjning inkom 25 anmälningar. Mest rapporterades olika psykiska biverkningar (sammanlagt sju), men också urtikaria (fyra anmälningar) och eksem (fyra anmälningar).

Bland antidepressiva framträder venlafaxin (Efexor) med 15 biverkningsanmälningar och mirtazapin med 14. För venlafaxinets del dras uppmärksamheten till fallen av förlängd QT-tid, som anmäldes fyra gånger. I fråga om mirtazapin sticker sju anmälningar om epileptiska anfall ut. Biverkningarna nämns i båda läkemedlens produktresuméer.

Av de nyare antidepressiva samlade också escitalopram (Cipralax) nio anmälningar, men de gällde vari-

erande biverkningar. Milnacipran (Ixel) anmäldes sju gånger, av vilka fyra fall gällde höjt blodtryck.

Kontrastmedel

En slags stående favoriter bland anmälnarna är de allmänt använda jomeprol, jopromid och johexol, för vilka det kom in 18, 13 och 11 anmälningar. Dessa kontrastmedel med jod förefaller inte sinsemellan avvika från varandra i fråga om biverkningar. De vanligaste anmälda biverkningarna för denna grupp är urtikaria, allergisk reaktion, illamående och anafylaktisk reaktion.

Enskilda läkemedel

Vissa enskilda läkemedel syntes på listan över mest anmälda läkemedel: antiepileptikumet lamotrigin (Lamictal) anmäldes 14 gånger, hälften av gångerna för olika hudbiverkningar, som produktresumén också varnar för. För cancerläkemedlet kapecitabin (Xeloda) gjordes 11 anmälningar, av vilka fyra nämnde någon hjärtbiverkning. Kandesartan var det misstänkta läkemedlet i tio anmälningar. Dessa anmälningar verkar inte uppvisa någon särskild trend.

Att anmäla biverkningar

Biverkningsanmälningarna spelar en viktig roll i utredningen av säkerhetsprofilen särskilt för nya läkemedel. Då ett läkemedel kommer ut på marknaden har det alltid testats på ett rätt litet antal patienter, oftast noggrant utvalda. Inte förrän en större grupp människor utsätts för läkemedlet klarnar dess verkliga säkerhet i användning. Därför är Läkemedelsverket särskilt intresserat av nya typer av biverkningar, nya läkemedel, biverkningar inom nya patientgrupper och förändringar i biverkningsincidens. Det är också bra att anmäla interaktioner mellan (nya) läkemedel.

För att göra det enklare att lämna in anmälningar har vi utarbetat en blankett på finska som kan fyllas i och lämnas in över internet. Den finns på adress <http://hava.nam.fi> (Obs! Inget www i början).

JUHANI OJAJÄRVI

MKD, specialistläkare i klinisk mikrobiologi

Hälsovårdens små sterilisatorer

Syftet med sterilisering av apparater och produkter inom hälsovården är att förhindra att smitta sprids genom deras förmedling. I primärvården sker steriliseringen ofta med små sterilisatorer: torrsterilisatorer eller små ångautoklaver. Ansvar för steriliseringsverksamheten och övervakningen av den har den yrkesmässiga användaren. Med yrkesmässig användare avses enligt lagen verksamhet inom hälso- och sjukvård.

Ångsterilisering är som metod att rekommendera framom torrsterilisering. Den europeiska standarden (SFS-EN 13060:2004) definierar ångautoklaver med en volym som inte överskrider 60 liter, som små autoklaver. Det har blivit brukligt att klassificera små autoklaver enligt den process de tillämpar (tabell 1).

En stor del av de autoklaver som är i användning idag motsvarar ännu inte standard SFS-EN 13060. Gamla autoklaver har inte förvakuum och deras program liknar därför programmen i standardens typ N. I denna artikel behandlas standardenliga autoklaver av typ N och gamla autoklaver tillsammans som "N-autoklaver". Tandvårdens kassettautoklaver har inte heller förvakuum. I dem steriliseras huvudsakligen instrument.

Läkemedelsverket genomförde under åren 2003–2004 ett projekt vars syfte var att kartlägga den steriliseringsapparat som används i primärvården samt detaljer i anslutning till användningen. Innan den egentliga undersökningen inleddes erhöles preliminära uppgifter om

sammanlagt 1 003 små autoklaver från de största leverantörerna av apparatur. Största delen av de autoklaver som har sålts den senaste tiden motsvarar standard SFS-EN 13060.

Enkäten omfattar 272 hälsocentraler och samkommuners hälsostationer och 1 090 privata läkarmottagningar. Bland hälsocentralerna finns också sådana som endast bedriver tandvård.

Resultat

Enkäten besvarades av 90 % av enheter. Information samlades om 1 519 sterilisatorer på 730 enheter. Av hälsocentralerna hade 86 % en sterilisator, av de privata klinikerna 45 %. Några enheter meddelade att de hade lagt ut steriliseringsverksamheten. Antalet små sterilisatorer som endast används inom tandvården var 182 (12 %).

Torrsterilisatorerna var den vanligaste typen vars andel var en tredjedel (bild 1). Bland bordsautoklaverna fanns det lika många autoklaver av typ B (med pulserande förvakuum) som av typ N, cirka 22 %.

Anordningarnas genomsnittliga

ålder var 12 år, men åldersfördelningen var anmärkningsvärt bred (bild 2). Den äldsta torrsterilisatorn var 48 år. Genomsnittsåldern för torrsterilisatorer var 17 år, för små autoklaver 10 år. Antalet små sterilisatorer äldre än 20 år var 231, av vilka 133 var torrsterilisatorer och 76 små autoklaver.

Med sterilisatorer steriliserades främst instrument. Med 106 apparater steriliserades textilier, trots att de saknade förvakuum. Förpackade instrument steriliserades också felaktigt i 269 autoklaver, som saknade förvakuum och i 68 kassettautoklaver.

Övervakningen av sterilisatorers steriliseringseffekt varierade och även uppvisade direkta brister. En processindikator, till exempel en färgsticka, skall användas vid varje steriliseringscykel, men användes endast vid 70 % av körningarna. Ofta förlitade man sig på bara ett autoklavtejp, som limmades på förpackningarna, men den visar inte om steriliseringen har lyckats, endast att förpackningen har varit i autoklaven. Täthetstest minst en gång i veckan utfördes bara cirka 12 % och Bowie & Dick -test, som

Tabell 1. Små sterilisator

- Autoklaver av typ B lämpar sig för all sterilisering. Genom upprepade vakuumpulser avlägsnas luften ur autoklaven och ett förvakuum skapas, varefter mättad vattenånga leds in i autoklaven. I dessa autoklaver kan man även sterilisera textilier.
- Autoklaver av typ N lämpar sig endast för sterilisering av oförpackat fast gods. De saknar vakuumpump. Godset som ska steriliseras får inte förpackas och måste användas omedelbart efter steriliseringen. I dessa autoklaver får man inte sterilisera textilier eller ihåliga och rörformiga föremål, eftersom steriliseringen kan äventyras av luft som eventuellt stannar kvar i autoklaven.
- Autoklaver av typ S har flera specialprogram för sterilisering av ihåligt, poröst eller förpackat gods. De kan användas för att sterilisera förpackat gods, textilier eller rörformiga föremål endast om de är utrustade med för ändamålet lämpliga program.

mäter ångpenetrationen på mindre än 9 % av bordsautoklaverna av typ B. Nästan 10 % meddelade att de utförde detta test på autoklaver av typ N, trots att testet överhuvudtaget inte kan utföras på autoklaver av denna typ.

Situationen för torrsterilisatorerna var lika ogynnsam: temperatur, tid och tryck övervakades i bara 42 % av fallen och färgstickor användes bara vid cirka varannan sterilisering. Endast cirka 7 % av termometrarna kalibrerades enligt rekommendationerna, det vill säga en gång per år. 48 % av mätarna hade aldrig kalibrerats. I bara cirka 12 % av anordningarna användes biologiska indikatorer minst en gång per halvår.

Utan någon kontroll av effekten (inga färgstickor, biologiska indikatorer, täthetstest, Bowie & Dick-test eller kalibrering av utrustningen) användes 182 (13 %) av alla små sterilisatorer (tabell 2). Situationen för torrsterilisatorerna var relativt sett sämst: av dem saknade 96 (22 %) all form av kontroll.

Bild 1. Fördelningen mellan olika typer av sterilisatorer

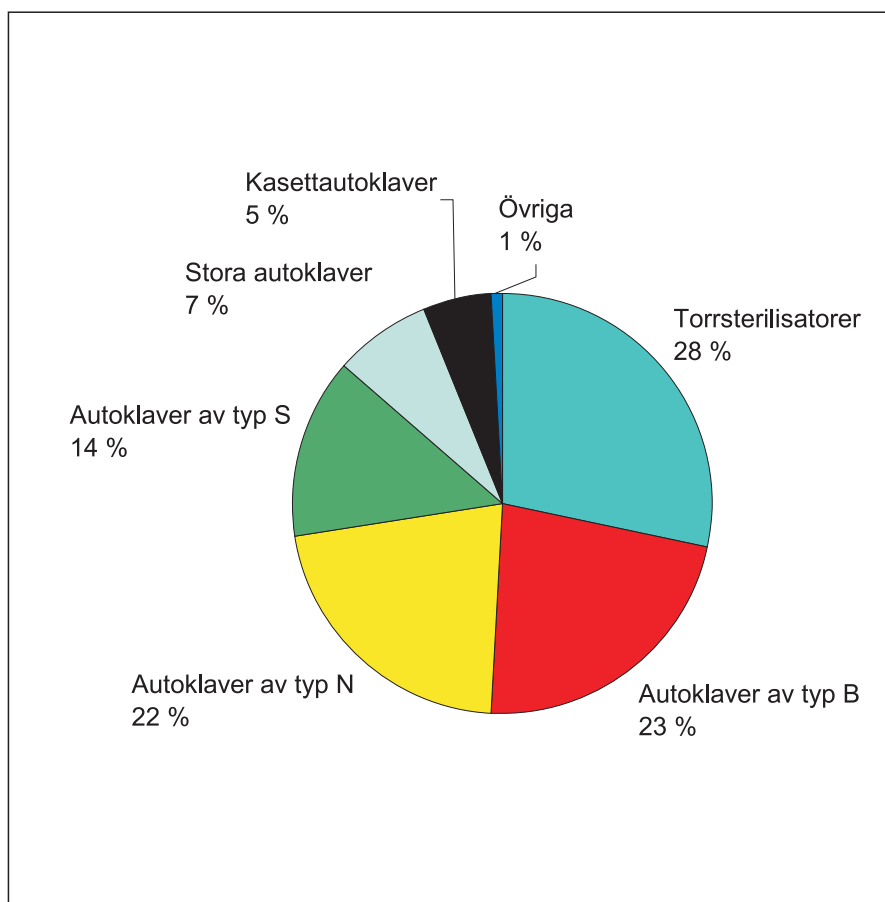
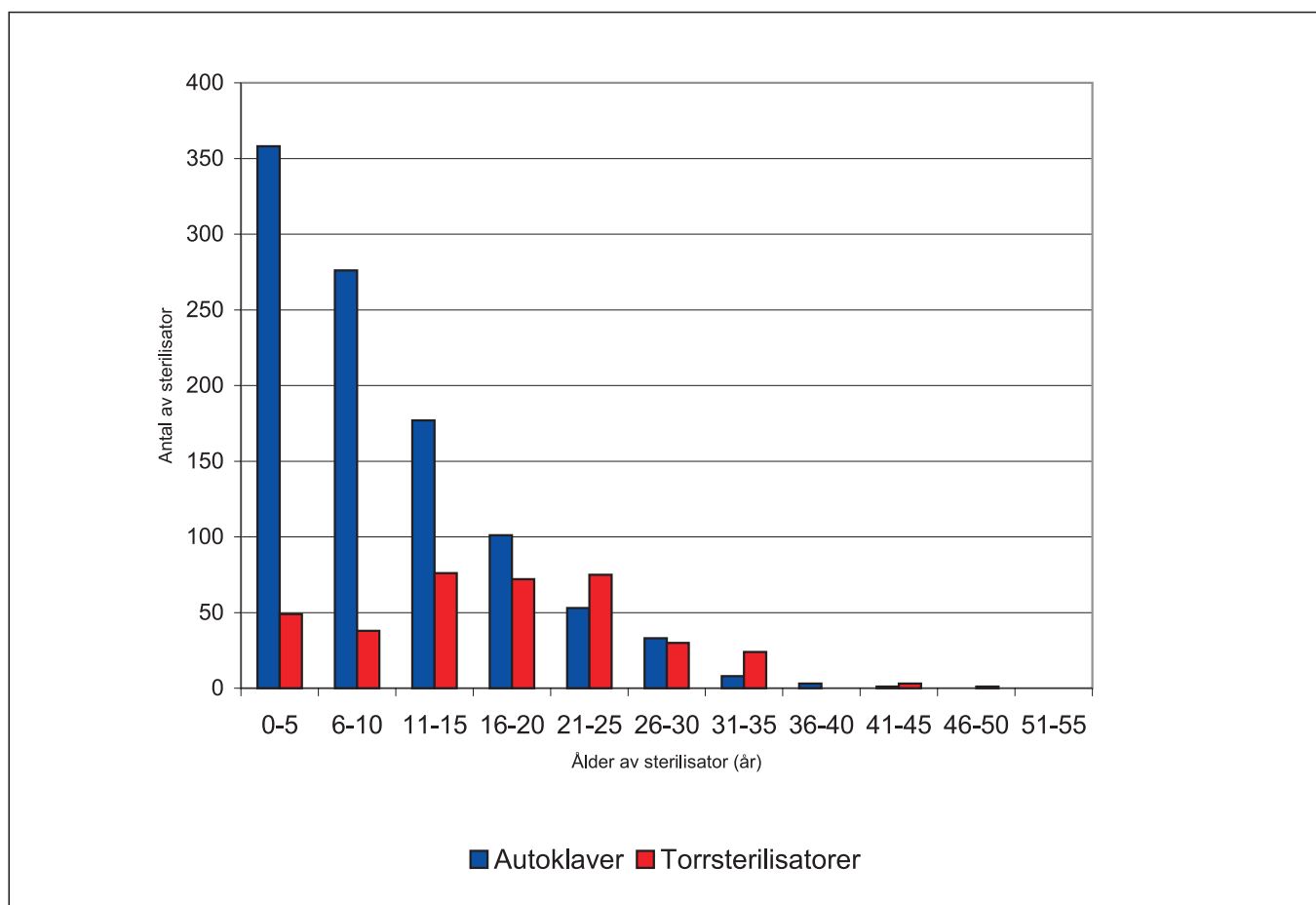


Bild 2. Sterilisatorernas åldersfördelning



Tabell 2. Små sterilisatorer helt utan kontroll *)

Sterilisatorotyp	%	Antal
Torrsterilisator	22,3	96
Autoklav av typ N	12,0	40
Autoklav av typ S	11,5	24
Kassettautoklav	7,5	8
Autoklav av typ B	4,1	14
Sammanlagt		182

*) Inga process- eller biologiska indikatorer, inga täthetstest, inga Bowie & Dick-test och ingen kalibrering av utrustningen

Underhållsintervallen för apparaterna varierade stort. Sterilisatorerna underhålls efter 40–2500 användningar. En del apparater hade aldrig fått service trots att de hade köpts redan på 1970-talet.

Slutsatser

Någon täckande databas över små sterilisatorer i vårt land finns inte. Enkäten visade att apparatbeståndet är anmärkningsvärt gammalt. Anordningar som är äldre än 20–25 år är inte nödvändigtvis längre tillförlitliga och kräver för att fungera ändamålsenligt mera än nya standardenliga apparater. Det vore skäl att helt överge användningen av mer än 20 år gamla, små sterilisatorer. Alternativen är att övergå till att använda engångsartiklar eller att köpa utomstående steriliseringstjänster.

Nya, standardenliga autoklaver av typ B med vilka man kan sterilisera också förpackade artiklar och textilier fanns på cirka 23 % av enheterna. De kommer småningom att ersätta de gamla autoklaverna där luften inte evakueras med hjälp av en vakuumpump.

I Finland finns fortfarande små autoklaver där luften inte avlägsnas med förvakuum. Även kassettautoklaverna saknar i allmänhet föregående luftevakuering. Trots detta

meddelade 81 % av dem som besvarade enkäten att de steriliserade också förpackat gods i dessa autoklaver.

Det finns stora brister i övervakningen av steriliseringsprocessen. Autoklavernas temperatur, processens tid och tryck kontrolleras vid mindre än 50 % av steriliseringscyklerna. Mest oroväckande är att steriliseringsprocesserna i cirka 13 % av de små sterilisatorerna inte kontrolleras på något sätt. Detta visar att de personer som ansvarar för steriliseringen saknar kunskap om steriliseringsverksamheten och om det ansvar den är förbunden med.

Lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård inkluderar allmänna krav för yrkesmässig användning samt förpliktelser som berör kvalitetssäkring och trygghet av funktionssäkerheten.

En yrkesmässig användare, i detta fall hälsovårdsenheten, ansvarar för att hälsovårdsutrustningen är säker och används på ett säkert sätt. Användningen av gamla autoklaver medför risker för att steriliseringen ska misslyckas och för möjliga infektioner samt för faror i anknytning till användningen av tryckkärl. Kvalitetssystemen som verksamhetsenheterna för hälsovård tillämpar förutsätter standardenliga sterilisatorer, eller en övergång till engångsartiklar.

Förslag till fortsatta åtgärder

Användningen av mer än 20 år gamla sterilisatorer är inte att rekommendera eftersom det är problematiskt att fastställa deras steriliseringseffekt. Underhåll av gammal utrustning blir också dyrt, liksom att arrangera utbildning för personalen och upprätthålla dess kompetens. Den tid som går åt till underhåll av utrustningen kan också ofta användas bättre för annan verksamhet.

Undersökningen visade på behovet av utbildning och kunskap bland personalen som ansvarar för underhåll av utrustningen. Utbildning borde arrangeras regionalt, till exempel i samband med sjukvårdsdistriktens egen utbildning. De konstaterade, avsevärda bristerna i övervakningen av små sterilisatorer och utbildningsbehovet bland användarna kräver åtgärder.

Läkemedelsverket kommer att utfärda rekommendationer för övervakningen av små sterilisatorer senare.

Litteratur

Lag om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård 1505/1994. Ändrad genom lagarna 680/1999, 345/2000 och 892/2001.

Förordning om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård 1506/1994. Ändrad genom förordning 426/2000.

Sterilointi terveydenhuollossa. Läkemedelsverket, TLT-Info 3/1998. Internetadress: <http://www.nam.fi/julkaisut/laitteet/laitejulkaisut/index.html>

SFS-EN 13060: 2004 Små ångsterilisatorer.

TUOMO AARNIKKA
Inspektör

PETRI POMMELIN
Avdelningschef

Medicintekniska produkter
Läkemedelsverket

Säker användning av fixeringsanordningar för patienter

Läkemedelsverket har fått kännedom om fall som berör fastspänningsbälten, som har använts för att säkra patienter, har varit orsak till dödsfall hos patienter. Inhemska användare samt myndigheter inom den Europeiska unionen har anmält dylika risksituationer. Patienter, som var säkrade med enbart bältets midjedel, har ramlat ur sängen och blivit hängande i bältet, som har glidit upp på bröstkorgen. Trycket mot bröstkorgen har orsakat patienters dödsfall på grund av klämeffekten.

Läkemedelsverket har fått anmälningar även om risksituationer, där patienten har hamnat i kläm mellan sängen och dess utsida eller gavel.

De fall av inklämning, som har riktats mot bröstkorgsområdet, har gällt de äldre modellerna av Segufix standard 2201 M och Segufix simplex 2200 M, där sidofixeringsremmarna inte har varit en fast del av fixeringsanordningen. Det finns även risk för dödsfall på grund av inklämning hos patienter, som har bundits med enbart midjebältet när fixeringsanordningar av andra tillverkare används.

Sidofixeringsremmarna begränsar patientens rörlighet i sängen och tillsammans med sänggrindar i upprätt läge hindrar de patienter från att ramla ut. I de nyare Segufix-modellerna är remmarna för fästning på patientens sidor fastsatta i höftbältet, men i de äldre modellerna är fixeringsbältena separata. Tillverkaren har uppdaterat nya bruks- och säkerhetsanvisningar för Segufix fixeringsbälten.

Åtgärder vid hälsovårdsenheten

Hälsovårdsenheten skall se till att man vid användning av en fixerings-

anordning ställer sänggrindarna i upprätt läge och använder de delar, som hör till anordningen för att begränsa patientens rörelser och för att hindra att patienten ramlar ur sängen.

Hos mycket oroliga patienter är det nödvändigt att använda skydd för sänggrindarna för att hindra att patienternas extremiteter råkar i kläm mellan sänggrindarna och sängens övriga konstruktioner.

Vid fixeringen av en patient skall hälsovårdspersonalen alltid säkerställa att

- de använda fixeringsanordningarna är ändamålsenliga och motsvarar kraven
- alla delar av den använda fixeringsanordningen passar ihop och att de är i gångbart skick.
- tillverkarens anvisningar följs när fixeringsanordningarna används

När det gäller fixeringsanordningar, som är fästa i sängen måste det speciellt säkerställas att

- en patient inte når den eldrivna sängens styrapparat.
- sidofixeringsremmarna används tillsammans med midjedelen, vilket säkerställer att patienten förblir liggande mitt i sängen
- sänggrindarna är låsta i upprätt ställning
- patienten inte stryps mellan madrassen och sidogrindarna eller sänggaveln
- det vid behov används skydd för sidogrindarna för att hindra att patientens extremiteter råkar i kläm.

Anmäla om risksituation

En verksamhetsenhet inom hälsovårdsbranschen måste alltid till Läkemedelsverket skriftligt anmäla alla allvarliga risksituationer, som

har orsakats av produkter och utrustning för hälso- och sjukvård (Läkemedelsverkets anvisning 7/2001 Användarens anmälan om risksituation). Anvisningen och anmälningsblanketten för risksituationer finns att få på Läkemedelsverkets webbsida www.nam.fi/svenska/medicintekniska_produkter/risksituationer/index.html.

Det är fråga om en allvarlig risksituation, när en förändring i eller funktionsstörning av egenskaper eller prestanda hos en produkt eller utrustning för hälso- och sjukvård har orsakat eller skulle ha kunnat orsaka patienten eller användaren skada, sjukdom, försämring av hälsotillståndet eller leda till döden. Även bristfälliga märkningar eller bruksanvisningar kan leda eller skulle ha kunnat leda till ovan beskrivna situation.

BELA AROSALO
Veterinär
Helsingfors universitet

Antiinflammatoriska analgetika för hästar

De antiinflammatoriska analgetika för hästar som för tillfället är registrerade i Finland är flunixin, metamizol, ketoprofen, vedaprofen och meloxicam. Dessutom är det på basis av kaskadregeln tillåtet att använda ketoprofen och acetylsalicylsyra (ASA). Förutom att de hämmar prostaglandinsyntesen antar man att flera antiinflammatoriska analgetika också har andra verkningsmekanismer som man än så länge inte känner till. Den prostaglandinsynteshämmande effekten torde förmedlas genom hämning av cyklo-oxygenasenzymet (COX-1 och -2). Effekten av antiinflammatoriska analgetika varierar från djurart till djurart och dessutom från individ till individ. Likaså varierar selektiviteten hos ämnena enligt typ COX-1 och -2 hos olika djurarter. Av de antiinflammatoriska analgetika som för tillfället är i användning finns det inget som är särskilt COX-2-selektivt hos hästar.

Man har konstaterat att antiinflammatoriska analgetika anhopas i inflammationsområdet. Detta är orsaken till de långa verkningsstiderna, även om halterna av flera ämnen sjunker snabbt i plasman. Samtliga antiinflammatoriska analgetika har vissa biverkningar – irritation i magtarmkanalen och njurtoxicitet – som beror av dosen och längden på användningen. Överkänslighetsreaktioner är ovanliga. Sannolik-

heten för biverkningar ökar om olika antiinflammatoriska analgetika används samtidigt eller om de används tillsammans med kortisonpreparat (1).

Läkemedelsbehandling mot smärta hos hästar innebär en balansgång mellan tillgång till läkemedel, läkemedlets effekt och verkningsstider samt säkerhet i användningen. Den sistnämnda faktorn bör beaktas eftersom hästen räknas som ett produktionsdjur och läkemedelsbehandling därför är belagd med karenstid.

Acetylsalicylsyra

Acetylsalicylsyra, d.v.s. aspirin (ASA), lämpar sig inte längre för läkemedelsbehandling vid smärta hos hästar. Problemen vid behandling av hästar är den oerhört korta halveringstiden och den svaga smärtstillande och antiinflammatorisk effekten vid icke-toxisk dosering. Dessutom har man konstaterat att ASA använt på dräktiga djur förorsakar missbildningar hos fostret. I litteraturen rekommenderas ASA för hästar bara för att hämma aggregation av trombocyter, exempelvis vid tromboflebit eller koagulationsstörningar, med en dosering på 10 mg/kg varannan dag (1).

Flunixin

När det gäller användning av flunixin på hästar finns det både forskningsresultat och samlad erfarenhet. Trots detta känner man inte till flunixinets exakta verkningsmekanismer. Effekten torde förmedlas som hämning av prostaglandinsyntesen, men möjligen också andra vägar. Läkemedlet absorberas nästan fullständigt hos hästar då det administreras oralt (1). De rekommenderade doserna varierar mellan 0,25 och 1,1 mg/kg. Den smärtlindrande effekten

med en dos på 0,5 mg/kg är svag vid ortopedisk smärta, men med en dos på 1 mg/kg två gånger dagligen är den bra. Om man ytterligare höjer dosen förbättras inte effekten men verkningsstiden förlängs (2, 3). De antiendotoxiska effekterna inträder redan vid doser på 0,25–0,5 mg/kg. Vid en sådan dosering ska administrationsintervallen förkortas till 6–8 timmar (1, 4, 5). Flunixin har konstaterats ha en chockförebyggande effekt vid kolikoperationer, om läkemedlet administreras före operationen eller genast efter operationen (4, 5). Emellertid kan det då fördröja läkningen av den ischemiska skadan på slemhinnan (6).

Biverkningarna vid den rekommenderade doseringen och vid behandlingstider kortare än två veckor är ovanliga. Vid långvarig användning eller med mycket stora doser förekommer irritation i magtarmkanalen. Det finns också indikationer på att flunixin minskar sammandragningsförmågan i tarmkanalens glatta muskulatur mer än ketoprofen eller fenylobutazon. Följderna av detta kan vid långvarigt bruk vara förstoppning i tjocktarmen (7). Det har inte rapporterats några biverkningar på fostret vid användning av flunixin på dräktiga ston. Särskilda undersökningar om säkerheten vid sådan användning har dock inte gjorts. Flunixin ser dock inte ut att penetrera moderkakan ens vid inflammation av moderkakan (13). Somliga veterinärer använder bara små doser flunixin på föl eftersom de misstänker att den risk för magsår som läkemedlet förorsakar är större hos föl än hos vuxna hästar.

Vedaprofen

Vedaprofenets verkningsmekanism förmedlas som en inhibition av pros-

taglandin E₂- och tromboxan B₂-syntesen. Delvis hämmar vedaprofen dessutom uppsvallande inflammation och att de vita blodkropparna söker sig till exsudatet (8). Vid visceral smärta, såsom koliksmärtor, är effekten ungefär lika stor som med flunixin. I Finland finns vedaprofen att få som pasta med en rekommenderad dos på 1 mg/kg två gånger dagligen. Säkerheten då preparatet används på föl under sex månader har inte undersökts. Några toxiska effekter av vedaprofen på fostret har inte konstaterats varför det kan användas på dräktiga ston. Säkerheten hos digivande ston har inte undersökts. Innan förlossningen ska man sluta använda läkemedlet eftersom det hämmar PGF₂-alfa aktiviteten. Effekterna av långvarigt bruk har inte undersökts (9).

Meloxicam

Meloxicam inhiberar också tromboxan B₂- samt PGF₁-alfa och PGE₂-syntesen. Dess effekt har undersökts på hästar särskilt vid smärtor i stödvävnader och muskler och dess smärtlindrande effekt har då visat sig vara något bättre eller i samma klass som vedaprofenets. Den rekommenderade dosen oralt är 0,6 mg/kg per dygn.

Meloxicam har snäv terapeutisk bredd. Biverkningar har konstaterats med tredubbla doser efter fyra veckors behandling. Det handlar om typiska biverkningar för antiinflammatoriska analgetika, ulcus i magtarmkanalen och njurtoxicitet. Hos hästar som behandlats med den rekommenderade dosen har man inte kunnat konstatera några biverkningar under en behandling på 42 dagar. Tillverkaren rekommenderar dock högst två veckor långa kurer. Läkemedlet får inte ges åt föl yngre än sex veckor. Säkerheten för dräktiga ston har inte undersökts. (9)

Ketoprofen

Ketoprofen är en relativt icke-selektiv prostaglandinsynteshämmare. Preparaten innehåller två enantiomerer (S+ och R-) vars farmakokinetik skiljer sig från varandra och dessutom mellan olika djurarter. *In vitro* är S(+)-enantiomeren en 250 gånger effektivare PGE₂-synteshämmare än

R(-)-formen. Ketoprofenpreparat administreras intravenöst. Läkemedlet elimineras huvudsakligen genom levern. Den rekommenderade dosen för en häst är 2,2 mg/kg iv med 12–24 timmars mellanrum i högst 5 dagar för att lindra inflammation, visceral smärta eller smärta i stöd- och muskeltvävnader. Samtidigt har 2,2 mg/kg inte visat sig ha någon märkbar effekt på smärta hos hästar som lider av fång, medan en dos på 3,6 mg/kg har gett tydlig smärtlindring. Då dosen höjs förekommer irritation i magtarmkanalen oftare. Ketoprofenets säkerhet på dräktiga ston eller föl har inte undersökts (1).

Metamizolnatrium

Metamizolnatrium är ett antiinflammatoriskt analgetikum som har en antipyretisk och smärtstillande effekt vid visceral smärta. Med den rekommenderade dosen 25 mg/kg är den analgetiska verkningstiden under en timme. Läkemedlet finns i kombinationspreparat med antikolinergikum hyoscinbutylbromid, som förorsakar en cirka 20 minuter lång lätt spasmodys i tarmkanalen (11, 12). Metamizol har en halveringstid på cirka 5 timmar (14). Läkemedlet har inte undersökts på föl eller dräktiga ston. Intramuskulära injektioner är synnerligen vävnadsirriterande (10).

Vid valet av antiinflammatoriska analgetika borde man eftersträva en så liten dos som möjligt som lindrar symtomen, och samtidigt undvika långa kurer. Att kombinera antiinflammatoriska analgetika ger ingen nytta. Vid kombinationsbehandling ökar tvärtom risken för biverkningar.

Flunixin är ett bra förstahandsläkemedel vid viskeral smärta (såsom koliksmärtor) och vid inflammatoriska smärtor (som uveit, laminit och lymfangit). Flunixin kan användas som förstahandsläkemedel också då det finns ett långvarigt behov av antiinflammatoriska analgetika.

Av de nya läkemedlen förefaller vedaprofen lämpa sig bättre för behandling av visceral smärta, medan meloxicam lämpar sig för behandling av ortopedisk smärta hos fullvuxna hästar. Även på små föl kan man använda flunixin och på dräktiga ston antingen flunixin eller vedaprofen.

Litteratur

1. The United States Pharmacopeial Convention. *J Vet Pharmacol Therap* 27; sup1, 2004
2. Moses V, Hardy J, Bertone A, Weisbrode S. Effects of anti-inflammatory drugs on lipopolysaccharide - challenged and -unchallenged equine synovial explants. *Am J Vet Res* 62, 1: 54-60, 2001
3. Toutain P, Autefage A, Legrand C, Alvierie M. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. *J Vet Pharmacol Therap* 17: 459-469, 1994
4. Cambell N, Blikslager A. The role of cyclooxygenase inhibitors in repair of ischaemic-injured jejunal mucosa in the horse. *Equine Vet J* 32: 59-64, 2000
5. Gerdemann R, Deegen E, Kietzmann M, et al. Kolikpsherden im perioperativen Bereich. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 104; 9: 365-368, 1997
6. Gerdemann R, Deegen E, Kietzmann M, et al. Effect of flunixin meglumine on prostanoids in horses with mechanical ileus. *Pratique Vet Equine* 28; 4: 261-267, 1996
7. Hoogmoed L M van, Snyder J, Harmon F. In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. *Am J Vet Res* 61; 10: 1259-1266, 2000
8. Lees P, May SA, Hoeijmakers M, et al. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. *J Vet Pharmacol Therap* 22, 2: 96, 1999
9. The European Medicines Agency: www.emea.eu.int/index/indexv1.htm
10. Pyörälä S, Laurila T, Lehtonen S, et al. Local tissue damage in cows after intramuscular administration of preparations containing phenylbutazone, flunixin, ketoprofen and metamizole. *Acta Vet Scand* 40;2: 145-150, 1999
11. Roelvink MEJ, Goossens L, Kalsbeek HC, et al. Analgesic and spasmolytic effects of dipyrrone, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 129; 17: 378-380, 1991
12. Keller H, Faulstich A. Ein Beitrag zur Kolikbehandlung des Pferdes mit Buscopan. *Tierarztl Umschau* 40; 8: 581-584, 1985
13. Murchie TA, Macpherson ML, LeBlanc MM. A microdialysis model to detect drugs in the allantoic fluid of pregnant pony mares. *Proceedings 49th Annual American Association of Equine practitioners Convention*: 118-119, 2003
14. Schlingloff YC. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Metamizol und Dexamethason unter Berücksichtigung dopingrelevanter Aspekte beim Pferd. *Tierärztliche Hochschule, Hannover; Saks*, 138, 1997

Behandling av hundar och katter med fenobarbitalpreparat

1998 fattade jord- och skogsbruksministeriet (JSM) och Läkemedelsverket ett beslut om att veterinärer ska få överlåta fenobarbitalpreparat till djurägare/-innehavare. Vid den tidpunkten hade man tillgång till fenobarbitalpreparat bara med specialtillstånd. Det aktuella beslutet baserade sig på 3 § i JSM:s förordning om användning, överlåtelse och förskrivning av läkemedel för behandling av djur (numera 23/VLA/2002), enligt vilken det var möjligt för en veterinär att till djurägare eller -innehavare överlåta läkemedel som kräver specialtillstånd, även om det i övrigt var förbjudet att överlåta i fråga varande läkemedel.

För tillfället finns ett fenobarbitalpreparat med försäljningstillstånd till salu, men det lämpar sig i fråga om styrka inte för alla hundar eller katter. Därför är man fortfarande tvungen att söka specialtillstånd för att få lämpligare fenobarbitalpreparat.

Då det är svårt att motivera varför en veterinär får överlåta ett visst fenobarbitalpreparat men inte ett annat till en djurägare eller -innehavare har JSM och Läkemedelsverket beslutat att återta beslutet från 1998. Från och med juni 2005 beviljas fenobarbitalpreparat för behandling av epilepsi hos katt eller hund mot specialtillstånd, i regel bara separat för varje djur.

Eftersom läkemedelsbehandling av epilepsi ofta måste inledas brådskande beviljas emellertid veterinärer specialtillstånd för små mängder fenobarbitalläkemedel. Då kan en veterinär på mottagningen till djurägaren överlåta den mängd läkemedel som behövs för att behandla sjukdomen tills ett specialtillstånd för det specifika djuret har beviljats.

Fenobarbitalpreparat enligt specialtillstånd som beviljats enskilda veterinärer före den 1.6.2005 får överlåtas till djurägare fram till 31.12.2005. Efter detta gäller samma regler för överlåtande av fenobarbitalpreparat som för andra HCI-läkemedel.

Tita-Maria Saukko och Jouko Koppinen