

TABU 6.2005

13. vuosikerta
13 årgången
13th Annual volume

På svenska

- | | | |
|------------------------------|----|--|
| Ledare | 28 | Den generiska substitutionen utvidgas
Olavi Tokola |
| | 29 | Vid avvänjning från bensodiazepiner gäller det att skynda långsamt
Aki Rovasalo |
| | 32 | Om pediatrika farmakologins historia
Kauko Kouvalainen |
| | 36 | ASCOT – den mest signifikanta hypertoniundersökning hittills
Markku S. Nieminen |
| | 38 | Många rätt så friska finländare
Terhi Helmiö |
| Om biverkningar | 41 | Iriskomplicationer vid användning av tamsulosin i samband med kataraktoperationer
Olavi Pärssinen |
| | 42 | Anvisning om anmälan av läkemedelsbiverkningen förnyats |
| Om läkemedel för djur | 43 | Biverkningsanmälningar om immunologiska läkemedel för djur år 2004
Irmeli Happonen |
| Ex tempore | 45 | Ändring i specialtillståndsförfarandet för milbemycin |
| | 45 | Förorsakar Tamiflu neuropsykiatriska biverkningar? |
| | 45 | Läkemedelsverkets nya normer |

In English

- | | | |
|------------------|----|--|
| Editorial | 46 | Generic substitution is expanding
Olavi Tokola |
| | 47 | Common sense comes up trumps in the withdrawal of benzodiazepines
Aki Rovasalo |
| | 51 | ASCOT – the most extensive hypertension trial
Markku S. Nieminen |
| ADR News | 53 | Tamsulosin-induced iris complications associated with cataract operations
Olavi Pärssinen |

Olavi Tokola
Avdelningschef, professor
Läkemedelsverket

Den generiska substitutionen utvidgas

I samband med ändringarna i läkemedelslagen och sjukförsäkringslagen år 2002 fick Läkemedelsverket i uppdrag att göra upp en förteckning över sinsemellan utbytbara läkemedelspreparat som innehåller samma verksamma ämne i samma mängd, och som är sinsemellan biologiskt likvärdiga. I oktober 2002 offentliggjorde Läkemedelsverket kriterierna enligt vilka förteckningen över utbytbara läkemedel hade utarbetats och i februari 2003 publicerades den första förteckningen på verkets webbplats. I april 2003 infördes därefter generisk substitution, det vill säga läkemedelsbyte, i Finland.

Förteckningen utarbetades från början på så sätt att läkemedelsbytet skulle kunna göras med bibehållen patientsäkerhet och utan att äventyra följsamheten eller de olika parternas förtroende. Detta lyckades man med. Principerna för hur förteckningen görs upp har nästan inte behövt ändras alls under de gångna tre åren. I den första förteckningen fanns 1 502 preparat med försäljningstillstånd. De representerade 217 verksamma ämnen eller grupper av kombinationspreparat, och cirka 31 procent av alla läkemedelspreparat. I den nya förteckningen som nu har fastställts för det första kvartalet år 2006 är motsvarande siffror 3 205 läkemedelspreparat och 270 läkemedelssubstanser, medan 49 % av alla preparat är utbytbara.

Enligt vad Läkemedelsverket erfar har principerna för hur förteckningen görs upp inte ifrågasatts, förteckningarna har tillhandahållits vid rätt tidpunkt och som tilläggstjänst har aktörerna i branschen erbjudits en förteckning som utan kostnad kan laddas in i databaserna. Läkemedelsverket har säkerställt att endast parallellpreparat av hög kvalitet kommer in på den finska marknaden: parallellpreparatets kvalitet bedöms enligt samma kriterier som det ursprungliga preparatets, läkemedelstillverkningen omfattas av regelbunden myndighetsövervakning, parallellpreparatets biologiska likvärdighet påvisas genom kliniska läkemedelsprövningar eller i jämförande absorptionsundersökningar.

Reformen av läkemedelslagen i november 2005 och den

erfarenhet av generisk substitution som vi redan har samlat under tre år utgör grunden för en revidering av principerna för hur förteckningen görs upp och för en utvidgning av utbytbarheten.

Från och med ingången av 2006 innebär principerna för utbytbarhet att olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex och derivat av ett och samma ämne under vissa förutsättningar kan anses vara ett och samma verksamma ämne och därmed också utbytbara, förutsatt att kriterierna för utbytbarhet i övrigt är uppfyllda. I ansökningarna om försäljningstillstånd har läkemedelsformer som avger läkemedelssubstansen direkt (tabletter och kapslar i deras olika former) redan i flera år likställts och nu överförs denna princip också till den generiska substitutionen.

Antalet läkemedelsformer som omfattas av generisk substitution har utökats med depottabletter, depotkapslar, salvor och schampoo. Depottabletter och depotkapslar kan vara utbytbara sinsemellan liksom enterotabletter och enterokapslar, om förutsättningarna för likvärdighet i övrigt uppfylls. Den generiska substitutionen omfattar nu också antipsykotika och medel vid demens. Till terminologin har kommit paralleldistribution som motsvarar parallellimport enligt det centrala förfarandet.

Idag känner läkarna, patienterna, apoteken och läkemedelsindustrin redan sina rättigheter och skyldigheter kring den generiska substitutionen. Läkaren kan vid behov förbjuda läkemedelsbyte på medicinska eller terapeutiska grunder. I den situation då receptet skrivs ut måste man fortsättningsvis med tanke på läkemedelsbyte överväga bland annat eventuell överkänslighet hos patienten, möjlig obalans i vården, följsamheten med behandlingen och möjligheten för fel i läkemedelsbehandlingen. Patienten kan alltid, och utan att ange skäl, förbjuda substitutionen. Detta påverkar heller inte den läkemedelsättning patienten får från FPA.

Aki Rovasalo

Med.lic., tf biträdande överläkare

Polikliniken för allmän sjukhuspsykiatri

Hyvinge sjukhus

Vid avvänjning från bensodiazepiner gäller det att skynda långsamt

Om en patient har använt bensodiazepiner eller liknande insomningsmedel i flera veckor måste man kritiskt granska om medicineringen är nödvändig. Avvänjning är inte alltid ett ovillkorligt mål, men det är värt att inleda den om nackdelarna med medicineringen är större än fördelarna. Om läkemedelsberoende har uppstått får medicineringen inte avslutas abrupt. Avvänjningen sker långsamt och stegvis, under flera veckors tid, ibland till och med i månader. Förskrivningen av bensodiazepin borde alltid samlas till en enda läkare.

Till bensodiazepinberoende hör tolerans, det vill säga att läkemedlets effekt småningom minskar, en strävan att höja dosen, abstinens då dosen sänks och fortsatt användning trots att användningen är skadlig.

Det finns i praktiken tre vanliga former av bensodiazepinberoende (1). **Beroende vid normala terapeutiska doser** (lågdosberoende) är iatrogen. Det uppträder efter år av användning hos cirka hälften av äldre och kroniska patienter. **Vid eskalerande beroende** kan användningen ha inletts med normal behandling, men användningen har inte avbrutits och doserna börjar stiga. Dessa patienter kan ofta besöka flera läkare. Till läkemedelsaddikternas riskgrupp hör i Finland 2–3 % av dem som använder HCI-läkemedel. **Vid blandmissbruk** försöker man med hjälp av bensodiazepiner stärka effekten av andra rusmedel eller lindra abstinens.

Vid skadlig användning av bensodiazepiner är patienten inte beroende, men användningen ger upphov till fysisk eller psykisk skada, till exempel beteendestörningar eller minnesnedsättning. Det finns klara fynd av abstinenssymtom för bensodiazepin (tabell), till och med delirium, lömskt några veckor efter utsättningen. Bland symtomen efter utsättningen särskiljer man teoretiskt återfallssymtom (relaps,

det vill säga det ursprungliga ångestsyndromet återkommer), rekyleffekt (*rebound*, de ursprungliga symtomen förvärras tillfälligt) och egentlig abstinens (2).

Utred först användningens verkliga natur!

Som inledning på vården utreds användningens verkliga omfattning och längd. Uppgifter samlas in från alla tidigare vårdplatser. Genom intervjuer utreds patientens motivation för användningen och för avvänjning. Läkemedelsbehandlings fördelar och nackdelar vägs öppet tillsammans med patienten. Den långvariga användningen ger patienten åtminstone skenbar nytta, då användningen en gång fortsätter. Ibland räcker annan vård inte till för att hantera ångestsymtomen eller sömnstörningarna, eller så ger läkemedelsbehandlingen klar hjälp i behandlingen av en aktuell psykiatrisk eller neurologisk sjukdom (1, 2, 3).

Normalt överskrider nackdelarna klart fördelarna vid långvarig användning (1, 3, 4, 5). Beroende kan utvecklas för alla bensodiazepiner. På åtminstone en del patienter verkar de sederande och kan öka risken för olyckor. De ger upphov till störningar i de kognitiva funktionerna, konfusion och agitation, särskilt hos dementa. Ibland

försvagar de impulskontrollen och höjer därmed risken för blandmissbruk och aggressivitet. Bensodiazepinerna kan öka alkoholbegäret hos missbrukare. De går igenom moderkakan. Överhuvudtaget är de till skada i trafiken och i arbetslivet, även om patienten inte alltid märker det själv. I allmänhet är endast stora doser livsfarliga, men å andra sidan kan samtidig användning med alkohol ge upphov till oförutsägbara reaktioner. Nyttan med sömnmedel har endast påvisats i kortvarigt bruk. Det finns inga belägg för att bensodiazepiner skulle vara effektiva mot alkoholberoende (6).

Avvänjning ger många fördelar. För det första kan man först efter avvänjningen få en realistisk bild av behovet för läkemedlet (2). Allmänt taget kan patienten bli kvitt en onödig eller skadlig läkemedelsbehandling, varvid också livskvaliteten förbättras.

Det är nyttigt att tillsammans med patienten öppet dryfta de diagnostiska kriterierna (i sjukdomsklassificeringen), abstinenssymtomen (tabell) och fördelarna respektive nackdelarna med läkemedelsbehandlingen. Gamla psykiatriska störningar kartläggs och vid behov inleds behandling av dem. Om patienten sedan tidigare har förstämningssymtom eller ångestsyndrom lönar det sig att inleda en eventuell antidepressiv läkemedelsbehandling eller annan vård

Abstinenssymtom för bensodiazepiner

Affektiva och kognitiva störningar

ångest, rädsla
olust, irritabilitet
pessimism
återkommande tvångstankar, misstänksamhet

Sömnstörningar

sömlöshet, rubbad dygnsrytm, sömnlighet under dagen

Kroppsliga symtom och fynd

takykardi (puls över 100/min), förhöjt blodtryck
hyperreflexi, muskelspänningar, muskelryckningar, tremor, ataxi
agitation, motorisk rastlöshet
muskel- och ledsmärter
illamående
svettning
tinnitus
grand mal-kramper

Störningar i varseblivningen

depersonalisationsupplevelser (känsla av alienation)
suddig syn, känslig hörsel
illusioner, hallucinationer

minst 2–3 veckor innan avvänjningen från bensodiazepinerna inleds.

Avvänjning är inte ett ovillkorligt självändamål, den kan också medföra skada. En långvarig användning kan fortsätta kontrollerat om nackdelarna med abstinens är större än den förväntade nyttan. Ångest och sömnstörningar kan förvärras tillfälligt, särskilt om avvänjningen är alltför snabb. Avvänjning kräver motivation, tid, tålmod och samarbete också från läkarens sida (4, 6). Det lönar sig att inleda avvänjningen om patientens tillstånd förväntas bli bättre genom den.

Vården till en läkare

Hälsocentralens jour hänvisar patienten till sin egenläkare. I jourförhållanden skrivs recept på lugnande medel i regel inte ut, men vid behov ges akut läkemedelsbehandling mot abstinens (7). Abstinenssymtom på rusmedel eller läkemedel behandlas endast om de kan konstateras objektivt. Hotelser är inte ett abstinenssymtom, utan man kan be patienten återkomma vid behov eller rekommendera anstaltvård.

Avvänjningen kan inledas inom primärvården om doseringen är högst ungefär en och en halv gånger den officiella, högsta rekommenderade dosen, om patienten inte lider av en allvarlig psykiatrisk sjukdom eller är blandmissbrukare, och om patienten förbinder sig vid vårdplanen. Det är

klokt att be om konsultation av en psykiater om samarbetet med patienten haltar, om det finns tecken på en allvarlig personlighetsstörning, en allvarlig och obehandlad depression, allvarligt ångestsyndrom eller psykotisk bakgrund. Om bensodiazepinbehandlingen fortsätter längre än fyra månader utan avvänjning vore det bra att också höra en psykiaters åsikt om huruvida diagnostiken är rätt och om det finns andra vårdmöjligheter.

Om en tidigare avvänjning har misslyckats, om dygnsdosen då avvänjningen inleds är högre än en och en halv gånger den rekommenderade högsta dosen eller om användningen av bensodiazepin i doser över maxrekommendationen fortsätter utan avvänjningsförsök är det orsak att be om konsultation med en psykiater eller missbruksläkare, eller skriva en remiss till en A-klinik. Konsultationen tar upp bland annat en vägning av för- och nackdelarna med avvänjning. A-kliniken lämpar sig som vårdplats för patienter som är blandmissbrukare eller storkonsumenter av alkohol. Om patienten lider av en neurologisk sjukdom i vars behandling bensodiazepiner kunde vara till nytta är det klokt att be om konsultation med en neurolog.

Det är bäst att genomföra eller åtminstone inleda avvänjningen i anstaltsförhållanden, såsom på hälsocentralens bäddavdelning, socialsjukhus eller psykiatrisk avdelning, om den

inledande bensodiazepindosen är mer än dubbelt den officiella högsta rekommenderade dosen (svårt högdosberoende), om det inte går att få en tillförlitlig bild av den inledande dosen, om patienten är beroende av flera rusmedel eller uppvisar återkommande blandmissbruk (6), om patienten lider av andra allvarliga sjukdomar som svår sömnapné, koronarsjukdom eller allvarlig depression, eller om patienten också använder barbiturater.

Vårdplanen görs upp skriftligen

Planen för långvarig användning eller avvänjning görs upp skriftligen. Även en kopia av anteckningen i sjukjournalen räcker, och patienten kan underteckna den. Det är viktigt att be om skriftligt tillstånd av patienten för att få samla in uppgifter från tidigare vårdplatser, för att omedelbart till alla gamla vårdplatser få skicka en kopia av avtalet och senare information om hur det fortlöper eller går om intet samt för att få be apoteken i närområdet om registerutdrag över patientens läkemedelsinköp under de senaste sex månaderna.

Under behandlingens gång genomgår patienten alkometer- och drogtest som stickprov. Redan på förhand förklarar man för patienten att recepten inte förnyas även om de förkommer eller blir stulna; vid behov behandlas objektivt konstaterade akuta abstinenssymtom av juren.

I svåra fall – om dosen avviker från de officiella dosrekommendationerna, om det finns misstankar om att man misslyckats med att koncentrera vården eller om avvänjningen har misslyckats upprepade gånger – ingås också ett så kallat apoteksavtal (anvisningar och en modellblankett finns på webbplats <http://www.teo.fi/Hakemistot/h14/Apteekkisopimusohjeistus.doc>). Man kan be patienten föra dagbok över sin läkemedelsanvändning. Samtidigt kan patienten försöka identifiera risksituationer för överkonsumtion och överväga andra strategier för att klara sig (6).

Att fastställa den inledande dosen

Till att börja med fastställer man den inledande dygnsdosen av läkemedlet, med vars hjälp patienten kan sova tillräckligt och inte uppvisar abstinens-

symtom som förhöjd hjärtslagsfrekvens, höjt blodtryck, tremor eller svettning (tabell). Abstinenssymtomen kan också bedömas med hjälp av den så kallade CIWA-B-skalan.

I anstaltsvård kan dosen höjas till hela 20 mg diazepam med 2 timmars mellanrum (ad 200 mg/24 timmar), men endast om abstinenssymtomen konstateras i status och patienten inte är alls sederad. Mycket höga inledande doser kan i allmänhet på ungefär en vecka sänkas till cirka hälften (i anstaltsvård), särskilt om patienten använder diazepam. Dosen kan sänkas jämnt eller i förhållande till abstinenssymtomens styrka, i anstaltsförhållanden är det ingen väsentlig skillnad mellan dessa metoder. Vid svårt högdosberoende kan man använda karbamazepin eller valproat som stödjande läkemedel (5). Om en tidigare avväjning har misslyckats, om patienten är känslig för abstinenssymtom eller om patienten har använt mycket kortverkande läkemedel kan man börja med att övergå till diazepam med ekvivalent dos, överlappande i 1–2 veckors tid.

Lågdos- och högdos-avväjning

Om den inledande dosen är högre än den officiella rekommenderade högsta dosen kan dygnsdosen i allmänhet sänkas med 10–25 % med 1–2 veckors mellanrum. Den högsta rekommenderade dosen är cirka 40 mg diazepam, 120 mg oxazepam eller 6 mg alprazolam per dygn.

Då dosen ligger kring den högsta rekommenderade dosen eller lägre minskas den enklast i lugn takt med 10–20 % med 2–3 veckors mellanrum (1). Även i fråga om sömnmedel lönar det sig att bryta användningen stegvist.

Om lätta abstinenssymtom uppträder borde dosen inte höjas igen, snarare kan man vänta lite längre före nästa sänkning av dosen (2, 4). Abstinenssymtomen utvecklas 1–2 dygn efter att kortverkande bensodiazepin har minskats, och först efter 2–14 dygn då det gäller långverkande. I detta skede är det bra att undvika så kallade lugnande medel som tas vid behov, i stället bör man eftersträva en regelbunden läkemedelsbehandling. Patienten besöker mottagningen minst en gång per månad, man diskuterar abstinenssymtomen öppet och uppmanar till en fortsatt avväjning (1, 2, 8).

Man kan vid behov pruta på takten i avväjningen, men inte på dess mål. Patienten har nytta av uppföljningsbesök också efter avväjningen. Det finns en fara för relaps, och övriga psykiatriska symtom kan kräva vård (1, 8). Svåra personlighetsstörningar försämrar prognosen åtminstone för blandmissbrukare.

Om avväjningen misslyckas

Om avväjningen misslyckas ska läkaren inte beskylla patienten för detta utan alltid uppmanar till ett nytt försök. De övriga vårdplatserna informeras om situationen, i enlighet med vårdplanen.

Stödande läkemedel gör i allmänhet inte stor nytta, men man kan prova dem särskilt om en tidigare avväjning har misslyckats (1). Till exempel 10–20 mg propranolol (vid behov 40 mg) 2–3 gånger per dygn hjälper mot somatiska upphetsningsymtom i autonoma nervsystemet. Valproat, karbamazepin och eventuellt gabapentin kan lindra abstinensen något eller åtminstone förbättra vårdresultatet och förhindra spasmer. Sedativa antidepressiva (mirtazapin, mianserin, amitriptylin) lindrar sömnstörningar (5) liksom också 25–100 mg hydroxizin (3). Imipramin stöder avväjningen för patienter som lider av ångestsyndrom. Buspiron har oftast inte tillräcklig effekt för patienter som är läkemedelsberoende (4), men det finns också positiva erfarenheter för patienter med generaliserad ångest. Melatonin (dos 2–6 mg på kvällen) har ibland varit till hjälp vid sömnstörningar under avväjningsskedet. Med dexmedetomidin använt under övervakning av en anestesilog har man kunnat lindra svår abstinens efter bensodiazepiner och opioider, också hos barn. Man måste alltid minnas att de stödjande läkemedlen har sina egna nackdelar och kontraindikationer.

Läkemedelsberoende kan förebyggas

Då bensodiazepiner eller andra sömnmedel tas i bruk är det bra att tillsammans med patienten skapa en gemensam uppfattning om när läkemedelsbehandlingen ska avslutas (4). Man borde alltid leta efter också andra behandlingsalternativ för ångest och sömnstörningar. Man strävar naturligt-

vis efter att använda lägsta möjliga dos. Om läkemedelsdosen är låg kan det räcka med en enkel rekommendation från läkarens sida för att patienten ska uppmanas att minska läkemedelsanvändningen eller ta pauser i den.

Bensodiazepinernas derivat förorsakar beroende på olika sätt. Därför är i andra fall än akutvård till exempel oxazepam eller klordiazepoxid att föredra (effekten sätter inte in alltför fort) och undvika till exempel diazepam, lorazepam och alprazolam (4, 5) åtminstone för patienter som har haft beroendeproblem. Det lönar sig att undvika stora mängder recept och föredra itering. Om receptet "försvinner" kan itering inte användas.

Grunderna för en tidigare inledd långtidsanvändning borde utvärderas och konstateras åtminstone en gång per år (4, 6). Attityden är inte moraliserande utan kritisk. I andra enheter än jourenheter kan man ställa upp principen att bensodiazepinrecept aldrig skrivs ut vid ett första besök, vilket också patienterna synligt kan informeras om.

Litteratur

1. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-255.
2. Huttunen M. Bentsodiatsepiiniriippuvuus ja sen hoito. *Finlands Läkartidning* 1999;54:3721-3725.
3. Lauerma H, Syvälahti E. Bentsodiatsepiineja tulee välttää riippuvaisuuksiin taipuvaisen potilaiden hoidossa. *Finlands Läkartidning* 1999;54:3713-3719.
4. Tacke U. Bentsodiatsepiinien pitkäaikäiskäyttö ja hoidon lopettaminen. *Duodecim* 1996;112:55.
5. Ciraulo DA, Sarid-Segal O. Sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders. I verket: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins uppdaterade webbversion 2005.
6. Vorma H, Kuoppasalmi K. Bentsodiatsepiiniriippuvuus ja sen hoito. *Finlands Läkartidning* 2005;60:1279-1282.
7. Leppävuori A. Bentsodiatsepiinien käyttö psykiatrississa päivistystilanteissa. *Duodecim* 2002;118(3):297-304.
8. Holopainen A. Uni- ja rauhoittavat lääkkeit. I verket: Salaspuro M, Kiiänmaa K, Seppä K red. Päihdeläketiede. 2 upplagan. Kustannus Oy Duodecim, 2003, s. 436-445.

Se mer litteratur på sidan 7.

Kauko Kouvalainen
 Professor emeritus i pediatrik
 Uleåborg universitet

Om pediatrika farmakologins historia

Världens äldsta läkemedelsordination för ett barn torde vara en 3 500 år gammal dokumentation från Egypten. I en trollformel ges uppgifter om ett barn som helas med hjälp av ett läkemedel (1). Här följer en mycket fri översättning av trollformeln från tyska: Barnet hade insjuknat eller visat första symtom på en sjukdom. Sjukdomar förorsakades av spöken och onda andar. Därför riktar modern in sina åtgärder och läkemedel enligt följande etiologi:

*Gå bort du ondskans ande,
 som har kommit av mörker
 med sjukdom till mitt barn.
 Jag låter dig inte göra det!
 Jag har tillrett ett skydd mot
 dig för barnet.
 Jag har gjort det av örter,
 vitlök som skadar dig,
 honung som gör människan gott,
 men för spökerna är gifternas gift.
 Jag har gjort det av fiskben,
 av käkben från gädda med vassa tänder
 och av ryggsfenor från abborre.
 Dem klarar du inte!
 Jag motar bort dig!
 Vik tillbaka till ditt mörker.*

Jag vill rikta uppmärksamhet på örterna, vitlöken och honungen i brygden. Raderna *honung som gör människan gott, men för spökerna är gifternas gift* tillsammans med vitlöken som läkemedel visar att de här ämnena, som än i dag används inom folkmedicinen och undersöks inom den moderna medicinska vetenskapen, verkligen har en lång historia. Antagligen har vi här ett rekord inom sitt område. Naturens vassa vapen, rovfiskars tänder och abborrens taggiga ryggsfenor torde finnas med som effektfulla symboler – även om det verkligen finns vissa kemiskt verksamma ämnen också i slemmet på fiskfenorna.

Från den grekisk-romerska storhets-

tiden finns det inte många exakta uppgifter om medicinsk behandling av barn. Hippokrates (460–377 f.Kr.) kände till ett trettioal barnsjukdomar. Till dessa hörde bl.a. astma och gråtfylld sömnlöshet.

I fråga om den grekiska medicinen kan nämnas att Soranos från Efesos (120–199 e.Kr.) noterade bröstmjölkens närmast läkemedelsaktiga effekt i vården av nyfödda och spädbarn. Han betonade starkt vikten av amning. I själva verket sägs utbudet av grekiska läkemedel för barn ha varit stort, men ändå ansåg grekiska läkare att de viktigaste hälsfaktorerna för barn var en god allmänvård, renlighet, god näring, massage och gynnsamma väderförhållanden.

Det stora namnet inom grekisk-romersk medicin är Galenus (Galenos i Grekland, 130–203 e.Kr.). Han skrev omkring 4 000 forskningsartiklar, varav största delen tyvärr har förstörts i eldsvådor. Bara 83 av Galenus ursprungliga forskningsrapporter har bevarats. Galenus var en gudabenådad kliniker. Hans terapeutiska ledstjärna var s.k. motsatsterapi: t.ex. skulle besvär och sjukdomar förorsakade av kyla behandlas med värme o.s.v. Han använde sig också gärna av fysioterapi. Galenus sysslade också med läkemedel. De olika laxativer som man inom den gamla medicinen använde så flitigt torde ha sin grund i Galenus läror (1, 2).

Galenus var en så stor auktoritet att den medicinska vetenskapen gick tillbaka på honom ännu efter 1 000–1 500 år. Utvecklingen stannade upp. Uppvaknandet ur den "galenska drömmen" kom först i slutet av medeltiden och den som kraftigast ringde in de nya tankegångarna, även i fråga om läkemedel, var tysken Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1542), känd under namnet Paracelsus (2). Det är han som har

infört kemin och kemiska tankebanor i farmakologin.

Medeltiden och också början av upplysningstiden var perioder av långsam utveckling i medicinens historia. Trots det härstammar de kliniska beskrivningarna av väldigt många sjukdomar, särskilt infektionssjukdomar, från denna tid. Under den här perioden användes också läkemedel, men de första kontrollerade forskningsresultaten om dem är av senare datum; den vetenskapliga grunden för läkemedelsterapi började huvudsakligen ta form först mot slutet av 1800-talet. När det gäller farmakologi för barn skedde ett betydande genombrott i och med anti-serum utvecklade mot infektionssjukdomar. Även acetylsalicylsyra och paracetamol utvecklades redan på 1890-talet. Men trots att man hade utvecklat bra läkemedel fanns det fortfarande kvar en hel del folktro också inom skolmedicinen. Farmakologin dominerades i hög grad av örtmedicinska läror baserade på folktraditioner (3). De flesta läkemedlen innehöll en eller flera örtpreparat men rekordet hålls nog av en blandning bestående av 40 olika komponenter. I själva verket ger folkdiktningen och Elias Lönnrots anteckningar och efterforskningar en utmärkt bild av denna period i medicinens historia. Boken *Suomalaisen Talonpojan Koti-Lääkäri* (Den finska husbondens husläkare) från 1839, baserad på Carl Nordblads svenska bok *Sundhet – Lärobok för menige Man*, är relativt bra på barnsjukdomar, med vårdanvisningar och allt (3). Det riktigt speciella med boken är att dess beskrivning av hur man behandlar rakitis är fullständigt korrekt: "Som medicin ges en tesked fiskleverolja, vilken fås på apotek, på morgon och kväll under flera på varandra följande månader."

D-vitaminer beskrevs först på 1920-talet och fiskleverolja som behandling av rakitis etablerades lång-

samt och inte förrän under slutet av 1800-talet och början av 1900-talet. Ibland verkar det räcka oändligt länge att få in forskningsresultat som stöd för en terapiform! Nämnas kan dessutom att solljusets effekt mot räkittis redan nämns av svensken Nils Rosén von Rosenstein år 1764 i världens första omfattande lärobok i pediatrik: *Barn-Sjukdomar och deras Botemedel*. Som bokens namn anger tar den också upp terapi.

Den pediatrika farmakologin utvecklas

Fortfarande långt in på 1800-talet behandlades barn enligt principerna för vuxenmedicin. Småningom började emellertid kraftiga åsikter göra sig hörda och betonade att barn farmakologiskt sett inte motsvarar små vuxna. De är individer med farmakologiska egenskaper som på flera sätt avviker från de allmänna reglerna (upptagning av läkemedel, elimination, metabolism, administrering, dosering och olika biverkningar m.m.) (1, 2, 4). I dag ska pediatrikisk läkemedelsterapi basera sig på undersökningar gjorda på barn i olika åldrar.

Den första som i Finland fäste uppmärksamhet vid läkemedelsterapi för barn var Elias Lönnrot som 1839 skrev följande: *“Endast genom att ihärdigt läsa, noggrant undersöka och hängivet ta lärdom kan jag bättre känna till och förstå det friska och sjuka tillståndet i människans kropp och ävenledes medicinernas natur och effekt. Om intaget av mediciner skall man minnas att barn och ålderstigna skall ha mindre än vad vuxna får”* (3). Det är ett förtjänstfullt budskap.

Mot slutet av 1800-talet kom de lönnrotiska allmänna anvisningarna om läkemedelsbehandling av barn småningom att specificeras. De anvisningar som presenteras nedan (5) användes i Finland in på 1960-talet, då man i behandlingen av en barnpatient var tvungen att använda läkemedel för vilka man bara kände till doseringen för vuxna. Den maximala dosen för ett barn grundade sig på barnets egen och en vuxens genomsnittliga vikt (tabell 1).

På 1960-talet var forskningen kring läkemedelshalter hos barn och annan kinetik och metabolism samt effekt på barn ännu fåtalig – många ansåg till och med att sådan forskning var etiskt

förkastlig. Tack vare samlade erfarenheter började man dock meddela läkemedelsdoser för barn i vikt- eller andra enheter per kilogram kroppsvikt hos barnet. Särskilt på 1960-talet angavs doseringen ofta också i enheter per hudyta. För att man skulle kunna fastställa hudytan på ett barn bifogade man till olika handböcker nomogram baserade på barnets vikt och längd. Hudytans storlek hade konstaterats korrelera bättre än vikten med flera olika fysiologiska reaktioner. Läkemedelsdoseringen baserad på hudyta uppfattades dock som besvärlig och användningen av hudyta har sedermera begränsats till vissa specifika läkemedel (6).

Läkemedelsterapi för barn har från och med 1950- och 1960-talen börjat finna sin form som en egen vetenskapsgren. Den första finländska pediatrik-kliniska farmakologen utexaminerades 1988 och den första docenten på området utnämndes 1993. Längre innehöll läkemedelsterapier för barn stora faromoment och också mindre fallgröpar (6, 7, tabellerna 2–3). Omskakande var fosterskadorna orsakade av talidomid i slutet av 1950-talet (8, 9). Det kliniska experiment som Silvermans arbetsgrupp (10) utförde där man med sulfafurazol försökte förebygga sjukhusinfektioner hos prematurer ledde bland ikteriska barn till dödsfall och svåra hjärnskador i och med att sulfan bands till de delar av albuminet som binder bilirubin. Följden blev att fritt bilirubin nådde hjärnan där det åsamkade skador på viktiga nervkärnor. Testserien var ett olyckligt kapitel i pediatrikens historia; barnen i referensgruppen fick för sin del oxitetracyklin som förorsakade uppenbara skador på tänderna. De två ovan beskrivna olycksfallen vid sidan av andra mindre missöden visade slutligen att farmakologisk information erhållen genom tester på vuxna inte räcker som grund för pediatrikisk farmakologi. Den pediatrika farmakologin måste beakta många viktiga särdrag som inte gäller vuxna eller som är av ringa betydelse för vuxna patienter (7). Barn och särskilt nyfödda och prematurer utgör en patientgrupp som måste få läkemedelsterapi och annan vård baserad på undersökningar gjorda specifikt på motsvarande grupp. I tabell 2 presenteras risker vid läkemedelsterapi för barn, vilka man lärt sig undvika bara genom pediatrikisk farmakologisk kunskap

Tabell 1. Dosregel för barn

Barnets ålder	Genomsnittlig vikt, kg	Läkemedelsdos
< 3 mån.	3,5	1/20 vuxendos
3 mån.–9 mån.	7	1/10
9 mån.–2 år	10	1/7
2–4 år	15	1/5
4–6 år	18	1/4
6–10 år	25	1/3
10–14 år	35	1/2
> 14 år	50	2/3
Vuxen	70	

Gaubius regler om den pediatrika läkemedelsdosen

< 1 år	1/12
< 2 år	1/8
< 3 år	1/6
< 4 år	1/4
< 7 år	1/3
< 14 år	1/2
< 20 år	2/3

Clarkes regel

Pediatrikisk dos (barnets vikt (kg) x vuxendos/70

För att fastställa doser för barn under 2 år användes också Friedes formel

Spädbarnsdos = barnets ålder i månader x vuxendos/150

(tabell 3). Glädjande nog har också den finländska forskningen bidragit med viktig kunskap härvidlag (bl.a. 11, 12). Det europeiska forskningsnätverk inom pediatrikisk farmakologi som för närvarande håller på att uppstå kommer att öppna alldeles nya möjligheter inom området (muntliga uppgifter av Kalle Hoppu, se också sidan 18).

Tabell 2. Särskilda biverkningar i barns läkemedelsterapi

Läkemedel eller åtgärd	Biverkning
<ul style="list-style-type: none"> • Snabb absorption av läkemedlet i slemhinnorna 	Ögondroppar med atropin och vissa läkemedel mot snuva har gett upphov till allvarliga förgiftningar. Borsyreförgiftningar bl.a. i samband med behandling av torsk med boraxglycerol. Absorption av kortikosteroider.
<ul style="list-style-type: none"> • Snabb intravasal läkemedelsbolus 	T.ex. hos prematurer har hyperosmolaritet förorsakat hjärnblödningar (natriumbikarbonat). Hjärtaktiva ämnen, t.ex. kalciumjoner, har gett upphov till hjärtstillestånd.
<ul style="list-style-type: none"> • Albuminets bindningsplatser för toxiska ämnen upptas av läkemedelssubstanser som använder samma bindningsplatser 	Hjärnskador förorsakade av fritt bilirubin hos ikteriska barn (kernikterus).
<ul style="list-style-type: none"> • Läkemedel som påverkar tillväxten. 	Hämmad tillväxt t.ex. vid långvarig kortikosteroidbehandling.
<ul style="list-style-type: none"> • Absorption av läkemedel via huden (särskilt på inflammerade områden). 	T.ex. hos barn som lider av iktyos svår salicylförgiftning av salicylvaselin. Borsyreförgiftningar av pulver som används för spädbarns hudvård. Kortikosteroiders depressiva effekt på binjurarna.
<ul style="list-style-type: none"> • Åtskilliga läkemedelsinteraktioner och enzyminduktioner samt genetiska avvikelser (t.ex. snabb-långsam acetylering). 	Hos barn måste man minnas bl.a. enzyminduktion förorsakad av t.ex. fenytoin som leder till starkare levertoxisk metabolik från paracetamol.
<ul style="list-style-type: none"> • Tetracykliner 	Skador på tandemalj och tandben hos barn under 8–10 år.
<ul style="list-style-type: none"> • Kloramfenikol 	Hos prematurer ofta fatalt "grey syndrome" (nedsatt kroppstemperatur, försvagad cirkulation, paralytisk ileus, grå hud). Man har i undersökningar konstaterat att kloramfenikolets metabolism varierar kraftigt hos prematurer. 20 mg/kg/dygn har ansetts vara säkert men hos vissa barn krävs till och med 100 mg/kg för att nå en terapeutisk men ändå nontoxisk nivå.
<ul style="list-style-type: none"> • Kumulerande läkemedel 	Hos prematurer och nyfödda kan nedsatt njurfunktion och kumulering av läkemedel leda till bl.a. hörselskador förorsakade av aminoglykosider.
<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsyra 	Kontraindikerad vid vattkoppor och influensa på grund av risken för Reyes syndrom.
<ul style="list-style-type: none"> • Effekt på fostret av läkemedelsterapi under graviditeten 	Talidomidmissbildningar etc. Ett stort antal teratogener och ämnen som förorsakar lindrigare skador.
<ul style="list-style-type: none"> • Vattenlösliga läkemedel, bl.a. antibiotika 	Nyfödda och spädbarn har 10–20 procentenheter mera extracellulärt vatten än äldre barn och vuxna. T.ex. vid antibiotikabehandling kan en dos jämförbar med terapi för vuxna (t.ex. mg/kg) sakna effekt på grund av den stora distributionsvolymen.

Tabell 3. Föreslagna åtgärder för att undvika beskrivna faromoment i barns läkemedelsterapi

- Läkemedelsordinationen bör ges i klarspråk och anvisningar även muntligt.
- Man bör kontrollera att den dos som anges i läkemedelsanvisningar och handböcker är en dygnsdos och inte en engångsdos. Likaledes bör man kontrollera att en dos som för större barn beräknas enligt vikt inte överskrider en vuxens dos (t.ex. sulfa!).
- För intravenöst administrerade läkemedel bör man noggrant följa den angivna doseringshastigheten för det aktuella läkemedlet.
- Då det gäller nya läkemedel bör man omsorgsfullt sätta sig in i tillgängliga teoretiska och kliniska data.
- Anvisningar om förvaring av läkemedel måste ges (förgiftningsolyckor!).
- Övriga läkemedel, även så kallade naturmedel, kan påverka det aktuella läkemedlets kinetik och metabolism. Naturmedel är ofta bristfälligt undersökta. Detta gäller särskilt barnpatienter som grupp och därför bör dessa preparat användas för barn endast efter noggrant övervägande.
- Läkemedel får inte tillsättas i följande intravenösa lösningar: aminosyrelösningar, alkoholhaltiga lösningar, dextranlösningar; lösningar som innehåller mannitol, natriumbikarbonat eller natriumlaktat, blod och andra blodprodukter, i fettemulsioner tillåts endast heparin.
- I doseringen av läkemedel borde man övergå till molära doseringsenheter (se texten).
- Läkemedelsdoser bör fastställas separat för prematurer och spädbarn, och separat för större barn.
- Dosen vid lokal terapi får inte överstiga dosen vid systemiska terapin.

Vad händer sedan?

Historien visar att pediatrik farmakologi först under de senaste åren har fått rationella riktlinjer. Man har nu allmänt accepterat den princip som introducerades i boken *Lapsi ja lääke* (Barn och läkemedel) för indelningen av pediatrik farmakologi, så att delområdet neonatologi separeras som en egen helhet. Vidare måste man i fråga om äldre barn beakta spädbarns-ålderns och pubertetens särdrag.

Det behövs mer grundlig och kontrollerad farmakologisk forskning som grund för den pediatrika farmakologin. Dessutom finns det behov av principiella ändringar i systemet. Skribenten har alltid förundrat sig över att doseringen av läkemedel, och till och med jämförelsen av olika läkemedels effekter (t.ex. mikrobers känslighet för läkemedlen) i huvudsak grundar sig på viktenheter, d.v.s. jordens dragningskraft. Läkemedlens önskade effekt, liksom eventuella biverkningar, sker trots allt på molekyl- och jonnivå enligt olika kemiska och fysikalisk-kemiska principer. Då man inom klinisk kemi och i laboratorieundersökningar gick över till molära enheter blev det lättare att förstå processerna och de framstod åtminstone som logiska. Övergången stannade emellertid upp halvvägs: läkemedelsmolekylerna överskuggas fortfarande av de gamla viktenheterna. Inom klinisk farmakologi och vid läkemedelsterapi borde man övergå till molära enheter (7). Vikten av detta kommer tydligt fram i den pediatrika farmakologins historia.

Då man på 1960-talet började justera pH-värdet i blodet hos nyfödda med hjälp av natriumbikarbonat (natriumhydrogenkarbonat) blev dosenheten helt korrekt millimol. Men där var det stopp. Läroböckerna angav att dosen 3 mmol/kg kan ges snabbt. Om en så stor bolus natriumbikarbonat snabbt injiceras i ådrorna hos ett barn på 3 kg blandas den ut i en plasmamängd på ca 100 ml. Osmolariteten stiger för en kort tid mycket högt, särskilt då molekylerna vidare delas upp i joner. Visserligen jämnar det snabbt ut sig igen. Under åren då man inledde natriumbikarbonatterapin rapporterades en ökning av antalet hjärnblödningar. Det är knappast förvånande med tanke på vad man vet om försöksdjur, nämligen att en ökning av osmolariteten med bara 20 mOsmol/l kan förorsaka hjärnblödningar inom

fem minuter. Tänker man i molekylära doser och på joniseringen står faran omedelbart klar för en. Ett annat exempel på den avgörande betydelsen av molekylära doser har vi i den ovan beskrivna konkurrensen mellan bilirubin och läkemedel om albuminets bindningsplatser. Hos nyfödda varierar albuminets förmåga att binda bilirubin enligt gestationstiden mellan ca 300 mikromol/l och 600 mikromol/l (se bild på sidan 11) (7, 11). Då man känner till i vilken grad läkemedlet binds vid albumin och samtidigt molmängden i läkemedlet (den molära dosen) får man omedelbart en bild av huruvida albuminets bindningskapacitet överskrids (7). En vanlig barndos sulfafurazol är 100 mg/kg/dygn (375 mikromol/kg/dygn). Bindningsgraden vid albumin är ca 84–90 %. Det är inte svårt att se att den använda dosen snabbt mättar en nyfödd albumin och att faran är uppenbar för att fritt bilirubin ska lämnas utanför försvarssystemet och nå hjärnan. Barnen som i Silvermans försök gavs sulfaf fick i själva verket hjärnskador redan vid låga bilirubinnivåer (medelvärde ca 14 mg/100 ml, endast över 20 mg/100 ml ansågs medföra risk).

Läkarkåren och den övriga hälsovårdspersonalen har utan svårigheter vant sig vid att använda molära enheter i laboratorieundersökningar. Det råder inget tvivel om att läkarna lika enkelt kunde övergå till att använda molära enheter också i all läkemedelsterapi. Samtidigt skulle man skapa en faktabaserad grund för jämförelser mellan läkemedels effekt.

Eftersom läkemedels kinetik och metabolism varierar mellan olika individer bör läkemedelsdosen i långvarig terapi byggas på fastställda nivåer (nivå i blodet, nivå i urinen). Ofta vore det nödvändigt att fastställa nivåerna också under korta terapier.

Avslutningsvis måste man poängtera att läkemedelsforskningens och den kliniska farmakologins metoder också borde utvecklas särskilt med tanke på behoven inom barnens farmakologi. I detta avseende är vi redan inne på rätt väg. Jag tror att vi om några årtionden befinner oss i en situation där patientens säkerhet och samtidigt behandlingens effekt tryggas individuellt. För precisionsbehandling krävs en rationell och exakt läkemedelsdos. En allmän övergång till molär dosering av läkemedel tillsammans med fastställda

nivåer skulle utgöra en väsentlig grundsten för utvecklingen av en säker precisionsmedicinering.

Viktiga framsteg i läkemedelsterapi och profylax mot sjukdomar hos barn

- Den enorma utvecklingen inom genkunskap, biokemi och immunologi
- Vaccinationer (Finland har ett av de mest kompletta vaccinationsprogrammen i världen)
- Utvecklingen av antimikrobika
- Ett antal läkemedelsgrupper: hormoner (lungsurfaktant, insulin, tyroxin, kortikosteroider etc.), astmaläkemedel, vitaminer, anestetika, cancerläkemedel, epilepsiläkemedel, iv-vätskor, etc.
- Den ökande kunskapen om pediatrik farmakologi. Utvecklingen av läkemedelsformer och doser lämpade för barn

Litteratur

1. Peiper A. Geschichte der Kinderheilkunde. I boken Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 1972.
2. Margotta R. Lääketiede kautta aikojen. Suomens Irma Rastedt. Werner Söderström Oy. Porvoo. Helsinki 1972.
3. Lönnrot E. Suomalaisen Talonpojan kotilääkäri (1839). Lääketieteellisen oppimateriaalikeskuksen kustannuksella tehty näköispainos. Kirjapaino Virtaset Oy. Tampere.
4. Cooke R E (red.). The biological basis of pediatric practice. McGraw-Hill Book co. New York, Toronto, Sidney, London, 1968.
5. Catzel P. Pediatric Prescriber. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1959.
6. Shirkey HC (red.). Pediatric therapy. C.V. Mosby Co. 6. edition 1990.
7. Kouvalainen K, Rantanen P, Uhari M. (red.) Lapsi ja Lääke. Kustannus Oy. Duodecim. Helsinki. 2001.
8. Briggs G G, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Willkins & Willkins. Baltimore. 1994.
9. Vähäkangas K, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. Skylla ja Kharybdis, Lääkelaitos. 2000.
10. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-624.
11. Sorto A. Vapaa bilirubiini ja bilirubiinin sitomiskapasiteetti vastasyntyneillä. Väitöskirja. Tampereen yliopisto. 1984.
12. Turpeinen M. Percutaneous absorption of hydrocortisone and adrenocortical suppression in patients with dermatitis. Väitöskirja. Helsingin yliopisto. 1988.

Markku S. Nieminen
 Professor, överläkare
 Invärtesmedicin och kardiologi
 HNS

ASCOT – den mest signifikanta hypertoniundersökning hittills

Resultaten från ASCOT-studien har i stor utsträckning publicerats i offentligheten. En del rapporter har hävdats att dödligheten i hjärtsjukdomar har minskat betydligt, då den största förändringen de facto är att fallen av stroke har minskat. Då gängse vård-rekommendationerna för behandling av hypertoni förnyas kommer resultaten från ASCOT-studien att beaktas.

I hypertoni studier har man i allmänhet jämfört å ena sidan en ny läkemedelsbehandling, eller en ny läkemedelsbehandling i kombination med diuretika, med å andra sidan den så kallade "gängse läkemedelsbehandlingen för hypertoni". Referensläkemedlet har ofta varit atenolol 50 mg x 1–2 och bendroflumetiazid 2,5–5 mg per dygn, vilket motsvarar 25–50 mg hydroklotiazid.

Hypotesen i ASCOT-studien var att man genom att använda vasodilaterande läkemedel, i detta fall amlodipin, vid behov i kombination med ACE-hämmaren perindopril, kunde minska antalet icke-dödliga och dödliga hjärtinfarkter. Studien planerades i början av 1990-talet och inleddes i februari 1998. Studiens statistiska tillförlitlighet bedömdes enligt antagandet att de i fråga varande hjärthändelserna skulle uppträda i 2 % av betablockerargruppen årligen, och att en vasodilaterande behandling skulle minska antalet hjärtinfarkter med 15 % jämfört med atenolol-tiazidgruppen. Studiens statistiska tillförlitlighet uppskattades till 80 % med en signifikansnivå på cirka 5 %. Vid planeringen av studien rekommenderades allmänt att studiens hypotes och statistiska tillförlitlighet skulle definieras enligt att den hypotetiska modellen skulle vara bättre än referensgruppen. I ASCOT-studiens statistiska analys inkluderades därför inte i planeringskedjet en så kallad *non-inferiority*-

princip, det vill säga likställdhet i relation till effektvariablerna.

Patienterna som accepterades för studien måste utöver hypertoni uppvisa minst tre av följande riskhöjande faktorer: rökning, hypertrofi av vänster kammare, manligt kön, koronarsjukdom i släkten, diabetes, mikroalbuminuri, ålder över 55 år, tidigare cerebrovaskulär störning, annan vaskulär sjukdom eller störning i fettmetabolismen. Ur studien uteslöts patienter som hade haft hjärtinfarkt eller som fick läkemedelsbehandling mot symtomatisk koronarsjukdom. Patienter som hade haft stroke under de senaste 3 månaderna uteslöts också.

Under studiens gång användes amlodipin i 82 % och perindopril under cirka 50 % av behandlingstiden. På motsvarande sätt använde 87 % av patienterna atenolol ett år in i studien, och 79 % under hela studiens tid. 66 % av patienterna använde diuretika. En del patienter i båda grupperna hade som tredje läkemedel alfablokkraren doxazosin och i diuretikagrupperna doxazosin och/eller spironolakton.

I studien fanns alltså patienter som hade andra riskfaktorer, men inte symtomatisk eller på annat sätt påvisad koronarsjukdom. Referensläkemedlen var tiazid med hög dos och betablokkrare. Med den aktuella atenololdosen led 6 % av patienterna av symtomatisk bradykardi.

Studiens planerade längd var cirka

3,5 år, men eftersom färre hjärtinfarkter förekom under studiens gång förlängdes studien till nästan sex år.

ASCOT-studien avbröts inte på grund av infarkttrisen utan på säkerhetskommitténs rekommendation, för det första eftersom antalet strokefall var större i betablockerargruppen och för det andra på grund av att den totala mortaliteten var lägre i amlodipingruppen. Antalet hjärtinfarkter minskade emellertid inte signifikant.

Antalet primära effektvariabler var 429 i amlodipingruppen och 474 i atenololgruppen, och den relativa riskreduktionen var 10 % ($p < 0,1$). I fråga om stroke ledde den amlodipinbaserade läkemedelsbehandlingen till en 23 % reduktion av antalet händelser (327/422). Vad gäller alla kardiovaskulära händelser och åtgärder var riskreduktionen 16 % med amlodipinbaserad behandling. Totalmortaliteten var 738 i amlodipin-perindoprilgruppen och 820 i atenolol-diuretikagrupperna, riskreduktionen var 11 % ($p=0,025$). På motsvarande sätt uppträdde klart flera nya diabeteshändelser (799) i atenololgruppen än i amlodipingruppen, 567. Riskreduktionen med vasodilaterande behandling var -30% , $p < 0,0001$. Detta är ett synnerligen signifikant och beaktansvärt resultat eftersom diabetes är en central riskfaktor för kardiovaskulära sjukdomar.

I antalet hjärtinfarkter uppträdde inga skillnader under de två första

åren, men under den senare uppföljningen konstaterades en liten förändring för den vasodilaterande behandlingen.

Med tanke på vårdpraxisen i Finland är det uppenbart att resultaten från ASCOT-studien stöder uppfattningen att vasodilaterande behandling kan vara den primära terapin för patienter som inte har koronarsjukdom, rytmrubbningar eller hyperkinesi som kräver behandling med betablockerare.

I studien var patienternas genomsnittliga ålder 63 ± 8 år. Därmed kan slutsatserna inte direkt tillämpas på äldre personer för vilka terapirekommendationen fortsättningsvis är diuretika med låg dos. Studiens resultat bör inte heller tolkas så att de utesluter användningen av betablockerare som blodtrycksläkemedel. Betablockerare kan ofta vara nödvändiga på grund av takykardi eller extrasystoli, och de lämpar sig väl för kombinationsterapi.

Tidigare studier med betablockerare har byggt på höga doser. I praktiken förskrivs betablockerare emellertid enligt pulssvaret och i mindre doser än i stora behandlingsstudier, och de flesta patienterna använder dessutom något vasodilaterande läkemedel.

Man måste beakta att en stor del av hypertoni-patienterna har rytmrubbningar, förmaksflimmer, extrasystoli eller palpitation och kranskärlsproblem. I praktiken sköts den individuella läkemedelsbehandlingen av hypertoni i Finland vanligen väl.

Å andra sidan är det klart att läkemedelsbehandlingar med betablockerare och diuretika, särskilt med höga doser atenolol och tiazid, medför en förhöjd diabetesrisk. Detta stärker den praxis som redan i många år har varit huvudregeln i Finland, det vill säga att dygnsdosen hydroklorotiazid bör vara 12,5–25 mg.

Vid en granskning av Läkemedelsverkets statistik kan man konstatera att användningen av ACE-hämmare och

angiotensinreceptorblockerare liksom kalciumhämmare och betablockerare har ökat de senaste åren. För nya hypertoni-patienter och patienter som inte har snabb puls eller hyperkinesi samt vid långvariga blodtrycksproblem bör man föredra vasodilaterande läkemedelsbehandling, ensam eller i kombination med en låg tiaziddos, och vid behov senare en betablockerare. Därmed kan resultaten från ASCOT-studien inte direkt tolkas påverka antalet allvarliga händelser i Finland i någon väsentlig grad, utan resultaten stöder den nuvarande, individuella vårdpraxisen.

Är det skillnad mellan ACE-hämmare och/eller amlodipin?

Det är klart att ACE-hämmare snarare är att rekommendera för patienter som har ödem, i synnerhet om patienten har hjärtinsufficiens. Annars finns det inget skäl att byta ut en kalciumhämmare av amlodipintyp om terapivaret har varit gott, särskilt om annan läkemedelsbehandling inte behövs. Höga doser tiazid och/eller betablockerare bör undvikas eftersom de enligt flera undersökningar förefaller höja risken för diabetes och stroke. Mängden motion minskar och i allmänhet stiger samtidigt kroppsvikten.

Då man utvärderar ASCOT-studien bör man beakta det patienturval och den hypotes som har använts. Näst viktigast är att jämföra detta med vår praxis och justera våra rekommendationer, i vilka man redan tidigare särskilt har strävat efter att undvika stora tiaziddoser. Betablockerare torde hos hypertoni-patienter användas främst för deras övriga effekter, och dosen anpassas till den individuella patienten.

Vid behandling av hypertoni-patienter bör man minnas att det som kraftigast minskar antalet hjärtattacker är en god hantering av de övriga risk-

faktorerna och särskilt att kolesterolnivån hålls under kontroll med hjälp av diet och läkemedelsbehandling.

Referenser

Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S, ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 366(9489):907-13, 2005 Sep 10.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 366(9489):895-906, 2005 Sep 10.

Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *American Journal of Cardiology*. 96(5A):39F-44F, 2005 Sep 5.

Terhi Helmiö
Äldre forskare, TkD
Planering av läkemedelsförsörjningen
Läkemedelsverket

Många rätt så friska finländare

Nästan två miljoner finländare använde år 2004 inga receptbelagda läkemedel som ersätts genom socialförsäkringen (1). Ytterligare använde en miljon finländare läkemedel som omfattas av grundersättningen bara med lägre än 100 euro.

Två tredjedelar av läkemedelsersättningarna betalades för läkemedel i specialersättningsklasserna till över en miljon finländare som har specialersättningsrätt för någon specifik sjukdom (1), och därför intar denna grupp läkemedelsbehandling en synligare roll t.ex. i FPA:s egna undersökningar (2, 3, 4, 5). Mellan de två ovan nämnda befolkningsgrupperna finns en grupp på två miljoner finländare som har använt läkemedel som omfattas av grundersättningen och som enligt sina läkemedelskostnader kan delas upp i två delar: a) "normalfriska", det vill säga personer som sporadiskt har använt kortvariga och förmånliga läkemedelsbehandlingar, och b) personer som har använt läkemedel i större mängd och mer regelbundet. Denna artikel tar upp "normalfriska" personers användning av receptbelagda läkemedel och deras socioekonomiska situation sett i förhållande till hela Finlands befolkning.

De totala kostnaderna för hälsovården i Finland steg under åren 1992–2002 med knappt 7 %. Läkemedelskostnaderna steg under samma period med nästan 57 % och deras andel av de totala kostnaderna för hälsovården steg från 11 % till 16 % (6). Läkemedelskostnaderna som stod som grund för ersättningar var år 2004 cirka 1,5 miljarder euro, och för dem betalades en miljard euro ut i ersättningar till patienterna. Cirka en tredjedel av ersättningarna betalades för läkemedel som omfattas av grunder-sättningen. Antalet personer som får läkemedelsersättningar har på 2000-

talet legat på 3,2–3,4 miljoner per år, men antalet recept som apoteken expedierar har ökat år för år. I fjol över-skred antalet expedierade recept för första gången 40 miljoner (1, 7).

Ojämlikheter i hälsa, hälsobeteende och användning av hälso-tjänster har undersökts i någon mån. Till exempel enligt OECD:s undersökningar hör det finska hälsovårdssystemet till de mest ojämlika i OECD-länderna sett till antalet läkar- och specialisläkarsök i förhållande till människors förmögenhet (8, 9). I Finland har det endast utförts några enstaka utredningar om ojämlikhet i läkemedelsanvändningen. Patienternas jämlikhet med tanke på läkemedelsbehandlingar och läkemedelsanvändning har undersökts främst i relation till ålder, boningsort och kön. Enligt undersökningarna har män till exempel ordinerats färre men dyrare läkemedel än kvinnor (10). De har också ordinerats dyrare hypertoni-läkemedel än kvinnorna (11). I användningen av astmaläkemedel har man däremot observerat klara regionala skillnader (12,13).

Den diskussion som i flera år har förts om de ökande läkemedelskostnaderna och om hur ökningen ska kunna begränsas har nu nått fram till konkreta reformer av sjukvårdersättningarna. Under år 2005 har förnyats såväl läkemedelslagen, systemet för läkemedelsersättningar som sjukförsäkringslagen (14, 15, 16). År 2004 använde cirka 42 % av de finländare som fick ersättningar mindre än 100 euro på läkemedel, och för att skära ner de ständigt växande läkemedelsersättningarna har

man utöver de redan beredda reformerna bland annat föreslagit en själv-risk på 100 euro för dem som använder receptbelagda läkemedel (17).

Syftet med undersökningen var att utreda vilka receptbelagda läkemedel "normalfriska" personer har använt och vilka socioekonomiska grupper som i öppenvården har använt kortvariga läkemedelsbehandlingar som ersätts av FPA, utan diagnos som berättigar till specialersättning. Man undersökte alltså hur sporadiska användare av ersatta receptläkemedel avviker från den genomsnittliga finländaren i socioekonomiskt avseende, det vill säga enligt region, inkomstklass, utbildningsnivå samt ålder, kön och sysselsättningssituation.

Undersökningen genomfördes som registerundersökning och på så sätt att personernas identifikationsuppgifter hade avlägsnats. Till undersökningen valdes de vars kostnader för receptbelagda läkemedel var lägre än de genomsnittliga läkemedelskostnaderna för någon given befolkningsgrupp enligt åldergrupp eller kön, det vill säga de vars läkemedelskostnader var lägre än 100 euro per år. De lägsta genomsnittliga läkemedelskostnaderna för en enskild ålders- eller könsgrupp var 101 euro medan hela befolkningens genomsnittliga läkemedelskostnader i öppenvården var 470 euro per år (1).

Metoder

Som material användes FPA:s specialersättningsdatabas och receptregister

för år 2004 samt Statistikcentralens utbildnings- och förmögenhetsuppgifter från slutet av år 2003. Ur FPA:s receptregister för år 2004 plockades inköp av receptbelagda läkemedel för de personer som inte har någon rätt till specialersättning och vars kostnader som stod som grund för läkemedelser-sättningen i föl var lägre än 100 euro. Ur detta material togs ett slumpmässigt sampel på 50 % ut för undersökningen. Av receptuppgifterna inkluderades ATC-koderna, antalet förpackningar, inköpsdatum, läkemedelskostnaderna och den utbetalade läkemedelsersättningen. Ur det utvalda materialet avlägsnades uppgifter om de patienter som hade rätt till specialersättning, läkemedel i högre eller lägre specialersättningsklassen eller bristfälliga uppgifter.

Ur Statistikcentralens material togs följande variabler som beskriver patienternas socioekonomiska situation för slutet av år 2003: ålder, kön, modersmål, sjukvårdsdistrikt, hemkommunens storlek, sysselsättning, examen, inkomstklass.

I undersökningen inkluderades endast uppgifter om användningen av receptbelagda läkemedel som omfattas av grundersättningen. Utanför blev alltså uppgifter om användningen av läkemedel från distributionen inom anstaltsvården samt öppenvårdens egenvårdsläkemedel, läkemedel vars pris underskrider FPA:s självriskandelen (10 per inköp) och receptbelagda läkemedel som inte ersätts.

Resultat

Materialet omfattade 566 855 personer som hade totalt 1 215 354 recept för 998 012 läkemedel. En enskild person hade 1–16 recept för 1–9 olika läkemedel (bild 1). Under år 2004 hade nästan 52 procent bara ett läkemedel och 42 procent bara ett recept. Som mest hade en enskild person under årets gång tio recept med samma ATC-kod. En persons genomsnittliga läkemedelskostnader i materialet var 37,5 euro och den utbetalda ersättningen 10,1 euro (medianen för kostnaderna 30,1 euro och för ersättningarna 7,1 euro).

De allmännast använda läkemedlen var systemiskt verkande infektionsläkemedel (ATC-klass J, 410 000 läkemedelsanvändare), läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten (M,

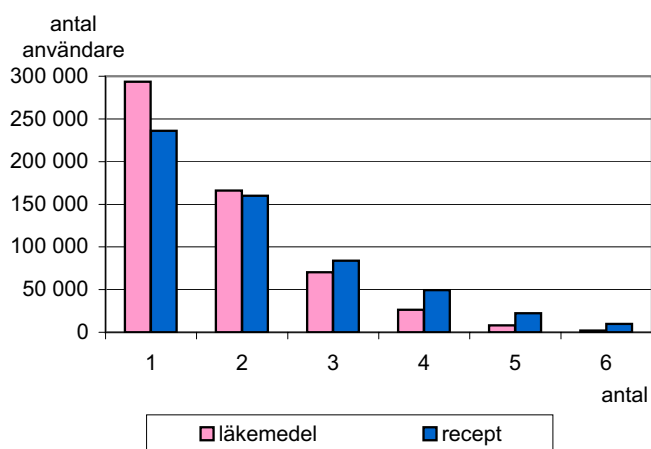


Bild 1. Antal användare i förhållande till antalet läkemedel och recept

190 000) och läkemedel mot sjukdomar i andningsorganen (R, 150 000).

De vanligaste antibakteriella läkemedlen (J01) var amoxicillin, cefalexin och azitromycin. Till denna grupp läkemedel hör emellertid många läkemedel vars pris för patienten ligger under självriskandelen på 10 euro. Då berättigar de till ersättning endast om man samtidigt köper andra läkemedel så att priset för engångsinköpet överskrider självriskandelen på tio euro. Därför är det troligt att det verkliga antalet användare är betydligt högre. De totala kostnaderna för antimikrobika år 2004 var 6,3 miljoner euro och de utbetalda ersättningarna 1,4 miljoner euro.

Bland antiinflammatoriska analgetika (M01) var de mest använda ibuprofen och diklofenak. Coxiber användes av 32 000 personer i detta material. Även många antiinflammatoriska analgetika är så billiga att de inte syns i receptregistret. Vidare säljs antiinflammatoriska analgetika i stora mängder utan recept, alltså som egenvårdsläkemedel. Därför är det verkliga antalet användare också i detta fall betydligt högre än materialet visar. De totala kostnaderna för antiinflammatoriska analgetika för normalfriska var 2,4 miljoner euro och de utbetalda ersättningarna 700 000 euro.

Bland läkemedlen mot sjukdomar i andningsorganen (R) var de vanligaste cetirizin, metetason och kombinationspreparat med pseudoefedrin (17 000 användare). Även preparat i denna läkemedelsgrupp säljs i stor utsträckning som egenvårdspreparat. De totala kostnaderna för läkemedel mot sjukdomar i andningsorganen för normalfriska var 2,8 miljoner euro och de utbetalda ersättningarna 900 000 euro.

Ersättningsbarheten för stora förpackningar med insomningsmedel har diskuterats eftersom dessa läkemedel är avsedda för kortvarigt bruk (18). För små förpackningar har ingen ansökan om ersättningsbart partipris lämnats in. 9 500 av de normalfriska använde insomningsmedel (N05CD, N05CF), mer än hälften av dem zopiklon. De totala kostnaderna för insomningsmedel för normalfriska var 191 000 euro och de utbetalda ersättningarna 36 000 euro.

De normalfriska personernas socioekonomiska ställning jämfördes med alla finländares socioekonomiska ställning för att utreda om några befolkningsgrupper är över- eller underrepresenterade i denna grupp. De normalfriska avvek inte nämnvärt från genomsnittsfinländaren i fråga om kön, modersmål, utbildningsnivå, inkomstnivå, sjukvårdsdistrikt eller hemkommunens storlek. Ålders- och sysselsättningsfördelningen avvek så till vida att materialet innehöll relativt sett flera barn och färre äldre och pensionärer än befolkningen som helhet. Detta förklaras av att flera äldre och förtidspensionerade personer lider av kroniska sjukdomar och därför inte ingår i materialet (bild 2).

Separat från materialet analyserades 18 844 recept för 13 863 personer som hade fått läkemedel med specialtillstånd. Medianen för kostnaderna för läkemedel med specialtillstånd var 14,0 euro per recept och för ersättningarna 4,2 euro per recept (medelvärden 17,6 euro och 5,6 euro). Medianen för kostnaderna per patient var 18,3 euro och för ersättningarna 5,7 euro (medelvärden 23,9 euro och 7,7 euro). De sammanräknade kostnaderna för recept på läkemedel med specialtillstånd var

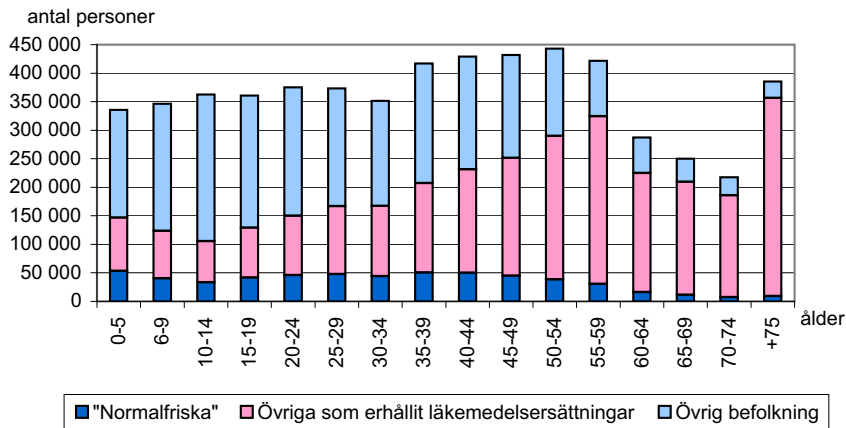


Bild 2. Antalet normalfriska personer och personer som har fått läkemedelsersättning i de olika åldersgrupperna i befolkningen

331 000 euro och de utbetalda ersättningarna 106 000 euro.

Slutsatser

År 2004 användes ersatta, receptbelagda läkemedel på ungefär följande sätt i Finland:

- 2/5 använde inte ersatta, receptbelagda läkemedel
- 1/5 använde receptbelagda läkemedel som omfattas av grundersättningen för mindre än 100 euro (de "normalfriska")
- 1/5 använde receptbelagda läkemedel som omfattas av grundersättningen för mer än 100 euro
- 1/5 använde receptbelagda läkemedel i den högre eller lägre specialersättningsklassen, av vilka en del även omfattas av grundersättningen.

Cirka 22 % av finländarna (en tredjedel av de 3,3 miljoner som hade fått läkemedelsersättningar) hörde till gruppen "normalfriska", det vill säga använde receptbelagda läkemedel som omfattas av grundersättningen för mindre än 100 euro. Denna grupp betalade totalt 42,5 miljoner euro för sina receptbelagda läkemedel och erhöll läkemedelsersättningar på 11,5 miljoner euro. Deras verkliga ersättningsprocent var alltså cirka 27 %. Läkemedelskostnaderna för de normalfriska utgjorde knappt 3 % av de totala läkemedelskostnaderna och ersättningarna cirka 1 % av alla läkemedelsersättningar.

Läkemedelsbehandlingen av två femtedelar av finländarna gav upphov till 97 % av de totala kostnaderna för läkemedel och av läkemedelsersättningarna gick 99 % till dessa personers läkemedelsbehandlingar.

Att majoriteten av finländarna får ersättning för sina läkemedelkostnader förefaller på befolkningsnivå rättvist. Kostnadseffektiviteten är också rätt god: läkemedelsersättningarna för mer än en miljon människor kostar drygt 11 miljoner euro. I dagens "läkemedelskostnadskris" kan någon dock ifrågasätta om det är förnuftigt att till mer än en miljon människor betala i genomsnitt tio euro per år i läkemedelsersättningar, då beloppet på individplanet är så marginellt. Borde man eftersträva ytterligare inbesparingar genom att justera läkemedelsersättningarna för den femtedel av finländarna som använder mer än 100 euro per år på receptbelagda läkemedel som omfattas av grundersättningen?

Apoteken registrerar uppgifter om alla recept men skickar uppgifter till FPA bara om de läkemedelsköp som det betalas läkemedelsersättning för. Detta förorsakar en snedvridning av materialet då man undersöker tillgången på läkemedel och läkemedelsanvändningens socioekonomiska fördelning. Med tanke på kommande undersökningar vore det bra om en riksfattande receptdatabas som omfattar alla finländare kunde etableras. Den kunde finnas i samband med FPA:s nuvarande receptregistersystem eller vara en separat databas från vilken uppgifterna ändå kunde kombineras med FPA:s databaser. Med hjälp av ett sådant register kunde man noggrannare undersöka läkemedelsanvändningen samt den socioekonomiska fördelningen i läkemedelsersättningarna och eventuella förändringar i dessa.

Litteratur

1. Läkemedelsverket och FPA. Finlands läkemedelsstatistik 2004. Helsingfors, 2005.
2. Ikäheimo P, Hartikainen S, Tuuponen T, Kiuttu J, Klaukka T. Aikuisastmaatikön lääkemäärä on suuri. *Finlands Läkartidning* 2005;60:3383.
3. Klaukka T. Diabetes yleisty merkittävästi vuonna 2004. *Finlands läkartidning* 2005;60:802-803.
4. Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE. Verenpaine-lääkitys muutoksen alla – hoitotulokset silti huonot. *Finlands Läkartidning* 2004;59:4728-4730.
5. Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, Rajaniemi S, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Lääkekustannusten jyrkän kasvun taustatekijät vuosina 2000-2004. *Finlands Läkartidning* 2005;60:1424-1428.
6. STAKES. Tilastotiedote - Statistikmeddelande - Statistical Summary 5/2004. Forsknings- och utvecklingscentralen för social- och hälsovården.
7. Finlands Apotekareförbund, 2005. Apteekkin toimittamat reseptit v. 1990-2004. Finlands Apotekareförbunds statistik 29.4.2005. Helsingfors.
8. van Doorslaer E, Masseria C, the OECD Health Equity Research Group. Income-related inequality in the use of medical care in 21 OECD countries. *OECD Health working paper no. 14. DELSA/ELSA/WD/HEA (2004)5.*
9. Teperi J. Kuka saa terveystalveluja? I verk: Heikkilä M, Roos M (red.). *Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelukatsaus 2005.* Stakes.
10. Klaukka T, Rajaniemi S. Män använder färre men dyrare läkemedel än kvinnor. *TABU Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, 1/1997.*
11. Martikainen J, Klaukka T, Koivisto P, Rajaniemi S. Vernepainelääkityksen kustannuksissa potilas- ja lääkäriyhmäkohtaisia eroja. *Finlands Läkartidning* 1997;52:1267-1272.
12. Haahtela T, Stenius-Aarniala B. Astmalääkkeet. *Hoidon periaatteet.* 2002. Kapseli 31, Läkemedelsverket & FPA.
13. Helin-Salmivaara A, Mäkinen R, Haahtela T. Uusien astmapotilaiden lääkehoito vaihtelee alueittain suuresti. *Finlands Läkartidning* 2005;60:920-922.
14. Läkemedelslagen (395/87). *Författning 853/2005: Lag om ändring av läkemedelslagen.* Trätt i kraft 7.11.2005.
15. SHM. Läkemedelsersättningar förändras i början av året. *Pressmeddelande 479/2005.*
16. SHM. Regeringen föreslår ändringar i finansieringen av sjukförsäkringen. *Pressmeddelande 237/2005.*
17. Hukkanen V. Lääketeollisuus kaippaa Kela-korvauksiin sadan euron omavastuuta. *Kaupalehti* 5.4.2005.
18. Eränkö P. Prosentin säästö lääkekorvauksiin. *Mediuutiset* 22.4.2005.

Iriskomplikationer vid användning av tamsulosin i samband med kataraktoperationer

Tamsulosin är en selektiv α_{1A} -adrenoceptorantagonist vars viktigaste indikation är behandling av symtom på godartad prostatahyperplasi.

Tamsulosin används i rätt stor omfattning i Finland (6,6 DDD/1 000 invånare/dygn år 2004, (genomsnittlig dygnsdos 0,4 mg)). Personer som lider av symtom på hyperplasi hör ofta till samma åldersgrupp som patienter som behöver en kataraktoperation.

I tidningen *J Cataract and Refractive Surgery* beskrevs nyligen ett syndrom som under kataraktoperationer uppträdde i samband med användning av tamsulosin, och som författarna gav namnet IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) (1). I det retrospektiva materialet som täckte en period på ett år hade 3 % av kataraktpatienterna använt tamsulosin. Granskat i efterhand kunde syndromet konstateras hos tio av sexton patienter som hade använt tamsulosin, men inte hos en enda av de patienter som hade använt andra systemiska α_1 -antagonister. En patient som konstaterades ha IFIS hade veterligen inte använt vare sig tamsulosin eller någon annan α_1 -antagonist. En IFIS-patient hade slutat använda tamsulosin ett år före kataraktoperationen, en annan tre månader före operationen. Författarna antog att hypotoni av iris så länge efter att läkemedlet hade satts ut kunde bero på diffus atrofi av irisens *dilatator pupillae*-muskel, försorsakad av tamsulosin-användningen.

Konno och Takayanagi (2) samt Nakamura et al. (3) har konstaterat att sammandragningen i *dilatator pupillae* hos kaniner förmedlas genom α_1 -adre-

noceptorerna. En undertyp av α_{1A} -adrenoceptorerna har konstaterats dominera i iris, korioidea (åderhinnan) och retina (näthinnan) (4). I *in vitro* undersökningar har tamsulosinets affinitet för α_{1A} -adrenoceptorerna varit 12–20-faldig jämfört med α_{1B} -receptorerna, och 2–3-faldig jämfört med α_{1D} -receptorerna (5, 6, 7). I en undersökning på hundar utförd av Sato et al. sjönk tamsulosinet i plasma till nära den lägsta mätbara halten på 4 timmar efter oral administrering, medan halterna i prostata och urinrör hölls 13–44-faldiga (8). Detta har antagits bero på tamsulosinets långvariga bindning vid målvävnaderna.

Hos manliga kataraktpatienter har man under de senaste åren allt oftare i samband med operationen observerat en abnormt fungerande, slapp iris, som har försvårat operationen. Då det kom fram att tamsulosinbehandling var en gemensam nämnare för dessa patienter inleddes på våren 2004 vid Mellersta Finland centralsjukhus, i samarbete med farmakologiska institutionen vid Kuopio universitet, en undersökning för att noggrannare utreda biverkningsmekanismen. Preliminära resultat från undersökningen har nyligen publicerats i tidningen *Acta Ophthalmol Scand* (9).

Fram till att undersökningen publicerades hade man i samband med operationen konstaterat IFIS, det vill säga en slak och fladdrande iris, hos alla sju opererade patienter som hade använt tamsulosin (vid det här laget hos alla

17 patienter). Normalt är pupillen vid en kataraktoperation väl dilaterad och iris är spänstig och hålls på plats under operationen, och faller inte fram i operationssnittet. Sex av sju patienter som hade använt tamsulosin uppvisade irisprolaps i samband med operationen och hos fyra patienter visade iris en tendens att fastna vid spetsen på fakemulsifikatorn eller irrigatorn (9). Vidare var pupillen svagt dilaterad; hos sex patienter av sju drogs pupillen ytterligare samman avsevärt under operationens gång vilket försvårade genomförandet av operationen.

De ovan beskrivna fenomenen försvårar alltså märkbart kataraktoperationerna och ökar i betydande grad risken för andra operationskomplikationer. En iris som faller fram i operationssnittet kan rivs sönder eller skadas så att resultatet blir en missformning av pupillöppningen eller att pupillen inte längre dras samman och utvidgas på normalt sätt. Chang och Campbell (1) har i sitt material också beskrivit brott i linsens bakre kapsel och glaskroppsförlust i 12 % av sina operationer. I mitt eget patientmaterial har komplikationer på den bakre kapseln inte förekommit.

Vid en kataraktoperation dilateras pupillen genom att sfincter pupillae-muskeln som drar samman pupillen paralyseras med parasympatikolytiska droppar (cyklopentolat eller tropikamid). Pupillens dilatation effektiviseras genom att man stimulerar irisens sympatomimetiskt nervkopplade dilatat-

ormuskel med sympatomimetiska metaoxedrin-droppar. Det är uppenbart att tamsulosin binds kraftigt vid dilatormuskeln postsynaptiska receptorer och därmed hindrar pupillen från att utvidgas. En långvarig tamsulosinanvändning kunde leda till atrofi av dilatormuskeln, vilket skulle förklara IFIS-syndromet.

Chang och Campbell (1) rekommenderar att patienter som använder tamsulosin ska hålla en 1–2 veckors paus i läkemedelsbehandlingen före en kataraktoperation. Själv har jag för några patienter rekommenderat pauser av varierande längd, på 1–4 veckor, men än så länge har inte ens en 4 veckors paus i läkemedelsbehandlingen eliminerat det aktuella fenomenet. Däremot ledde en paus i läkemedelsbehandlingen på bara en vecka till allvarlig ischuri hos en patient.

Det är viktigt att läkare som skriver ut tamsulosin kommer ihåg att läkemedlet försvårar en eventuell senare kataraktoperation. Den opererande läkaren bör däremot vid sidan av andra läkemedel fästa särskild uppmärksamhet vid detta läkemedels effekter som försvårar operationen. Det är också all anledning att även i fortsättningen försöka utreda på vilka sätt man genom

att modifiera den normala kataraktoperationen eventuellt kunde minska de ovan beskrivna problemen som tamsulosin förorsakar.

Till Läkemedelsverkets biverkningsregister har det tre gånger kommit in anmälningar om iriskomplikationer förorsakade av tamsulosin vid kataraktoperationer. Alla patienterna var över 70-åriga män som använde tamsulosin på grund av godartad prostatahyperplasi. Hos alla patienterna hade kataraktoperationen försvårats tekniskt i avsevärd grad, även om ingen fick bestående funktionella skador. Denna biverkning kommer att införas i produktresuméer och på bipacksedlar för preparat som innehåller tamsulosin.

Hittills vet man inte, om det är fråga om α_{1A} -antagonisternas klass-effekt.

Litteratur

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-73.
2. Konno F, Takayanagi I. Characterization of postsynaptic alpha1-adrenoceptors in the rabbit iris dilator smooth muscle. *Naunyn Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1986;333:271-6.

3. Nakamura S, Taniguchi T, Suzuki F, Akagi Y, Muramatsu I. Evaluation of alpha1-adrenoceptors in the rabbit iris: pharmacological characterization and expression of mRNA. *Br J Pharmacol* 1999;127:1367-74.

4. Suzuki F, Taniguchi T, Nakamura S, Akagi Y, Kubota C, Satoh M, Muramatsu I. Distribution of alpha1-adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes. *Br J Pharmacol* 2002;135:600-8.

5. Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A and Tsujimoto G. Use of recombinant alpha1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 1995;288:201-7.

6. Leonardi A, Hieble JP, Guarneri L, Naselsky DP, Poggesi E, Sironi G, Sulpizio AC, Testa R. Pharmacological characterization of the uroselective alpha-1 antagonist Rec 15/2739 (SB 216469): role of the alpha-1L adrenoceptor in tissue selectivity, part I. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:1272-83.

7. Taguchi K, Saitoh M, Sato S, Asano M, Michel MC. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:1-5.

8. Sato S, Ohtake A, Matsushima H, Saitoh C, Usuda S, Miyata K. Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations: Prostatic and urethral retention possible contributes to uroselectivity of tamsulosin. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:697-703.

9. Pärssinen O. The use of tamsulosin and iris hypotony during cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2005;83:624-626.

Anvisning om anmälan av läkemedelsbiverkningen förnyats

Ny uppmanas läkare, tandläkare, provisorer och farmaceuter att anmäla till Läkemedelsverket alla biverkningar som de misstänker eller konstaterar i samband med användningen av läkemedel, särskilt i följande fall:

- då läkemedelsanvändningen misstänks eller konstateras ha förorsakat en allvarlig biverkning. Sådana fall är:
 - dödliga biverkningar,
 - livshotande biverkningar,
 - biverkningar som kräver att sjukhusvård inleds eller förlängs,
 - biverkningar som leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, samt medfödda anomalier/missbildningar.
- då läkemedelsanvändningen misstänks eller konstateras ha förorsakat skadlig interaktion med ett annat läkemedel,
- då biverkningen är oförutsedd (till sin karaktär eller allvarlighetsgrad avviker från det som nämns i läkemedlets produktresumé),
- då biverkningen förorsakas eller misstänks ha förorsakats av ett nytt läkemedel som har funnits på marknaden i mindre än två år,
- då biverkningen enligt anmälares uppfattning förefaller uppträda allt oftare.

Den som anmäler en biverkning ska säkerställa att han eller hon kan tillhandahålla de uppgifter som krävs för att utvärdera det anmälda fallet. De uppgifter som behövs för utvärdering av en biverkning är:

- beskrivning av biverkningen: symtom, diagnos, undersökningar utförda för att klarlägga fallet och eventuell behandling
- misstänkt läkemedel eller läkemedelsbehandling: dos, administrationsätt, datum då läkemedelsbehandlingen inleddes och avslutats, indikation, annan samtidig läkemedelsbehandling
- patientuppgifter: identifierbar/spårbar person (ålder, kön, personbeteckning), hälsotillstånd innan läkemedelsbehandlingen inleddes, övriga sjukdomar och ärftliga riskfaktorer, övriga riskfaktorer
- fallets förlopp: biverkningens längd, sjukhusvård, återhämtning, effekter på biverkningen av att läkemedlet eller läkemedelsbehandlingen sätts ut eller återupptas
- anmälares identifikationsuppgifter: identifierbar person med rätt att förskriva eller expediera läkemedel

Det rekommenderas att anmälan om biverkning helst görs på en elektronisk blankett på netadress (<http://hava.nam.fi>), eller på en pdf-blankett som kan skrivas ut på Läkemedelsverkets webbplats (www.nam.fi), eller på den för ändamålet tryckta blanketten "Anmälan om misstänkt läkemedelsbiverkning" (nr 720r) som kan beställas med kuverten av Edita Abp, tel. 0204

Irmeli Happonen
Veterinär
Läkemedelsverket

Biverkningsanmälningar om immunologiska läkemedel för djur år 2004

Av de 236 biverkningsanmälningar som i föl lämnades in om veterinärmedicinsk läkemedel gällde 76 % (199) immunologiska preparat. De flesta anmälningar gällde biverkningar hos djur och i bara fyra fall misstänkte man bristande effekt hos ett immunologiskt läkemedel. Av djuren var 183 hundar, 13 katter, två hästar och ett svin. Antalet allvarliga biverkningar var 67 (34 %) av vilka 61 var anafylaktiska och resten andra allvarliga reaktioner. Antalet avviker inte mycket från motsvarande siffra för år 2003 (1). Biverkningarnas antal och art påminner om de fall som har rapporterats i Sverige (2, 3).

Biverkningar av vaccin

Biverkningar som vaccin förorsakar är omedelbara och fördröjda allergiska reaktioner, ospecifika reaktioner, lokala reaktioner och reaktioner på främmande kroppar. Biverkningen kan förorsakas av vaccinets inaktiverade eller försvagade antigen, av ett hjälpämne eller av tillverkningsrester. Vanligast är överkänslighet av typ I. En omedelbar allergisk reaktion uppträder inom några minuter till några timmar efter vaccinationen. I lindriga fall är symtomen ödem i ansiktområdet (bild), urtikaria och klåda. En allvarlig allergisk reaktion, anafylaktisk chock, utvecklas i allmänhet inom 15 minuter och kräver omedelbar vård (4). Symtomen på anafylaxi varierar mellan olika djurarter. Bland symtomen finns andningssvårigheter, kollaps, excitation, kräkningar, diarré, cyanos och klåda. Risken för allergiska reaktioner ökar under de följande vaccinationsgångarna, men de kan uppträda redan efter den första vaccinationen. Fördröjda allergiska reaktioner (överkänslighet av typ III) är ovanliga. Symtomen på

sådana, till exempel paplar, varande eksem och subkutan ödem, uppträder 1–3 veckor efter vaccinationen.

Ospecifika symtom är kortvarig feber och 1–3 dygn efter vaccinationen aptitlöshet och orolighet, samt hos hund och katt kräkningar och diarré. Lokala reaktioner vid injektionsstället är icke-immunologiska. Vid injektionsstället kan det uppstå ödem som är som kraftigast efter 48 timmar för att därefter småningom försvinna. Smärta kan också uppträda, särskilt om vaccinet är kallt, om vaccinationen råkar ges nära en nerv eller vaccinets osmolalitet eller pH avviker från kroppens värden. Till reaktioner på främmande kropp hör granulom vid injektionsstället (överkänslighet av typ IV).

Biverkningar hos smådjur

Största delen av biverkningarna var väntade reaktioner, det vill säga allergiska, ospecifika eller lokala reaktioner. Dessa biverkningar identifieras i allmänhet väl och man kan förbereda sig på dem. Med tanke på risken för anafylaktisk chock ombeds kunderna vänta på mottagningen tillsammans med sina djur i minst 15 minuter efter vaccinationen, så att eventuell vård kan inledas i tid. Veterinärer bör ha bered-



En av de vanligaste biverkningarna av vaccin är ödem i ansiktet.

skap och klara verksamhetsmodeller för behandling av anafylaxi (4). Tabellen presenterar antalen misstänkta biverkningar hos hund och katt, enligt vaccintyp.

Hundar

Av de 183 misstänkta vaccinationsbiverkningarna hos hund klassificerades 63 som allvarliga. Av dessa var 59 anafylaktiska reaktioner och fyra andra allvarliga symtom. År 2004 var ett toppår i fråga om rapporterade allergiska reaktioner hos hundar. Antalet anmälningar minskade klart mot slutet av året. Hundraserna varierade men dvärgraserna var de mest representerade: dvärgschnauzer 18 (10 %), tax 12 (7 %), bichon frise 8 (4 %), dvärgtax 7 (4 %), dvärgpudel 6 (3 %) samt tibetansk spaniel och chihuahua, båda 4 (2 %). Antalet shetland sheepdogs var 8 (4 %) och cockerspanielar 7 (4 %). Antalet tikar var 103 (57 %) och hanhundar 79 (43 %). Det anmäldes alltså något mer biverkningar hos tikar än hos hanhundar. Ras- och könsfördelningen liknar den i det svenska biverkningsmaterialet från 2003 (2). Småvuxna raser förefaller vara känsligare för biverkningar men de nämnda raserna är också mycket populära och vanliga. Könets inverkan på förekomsten av vaccinationsbiverkningar är oklar eftersom skillnader mellan kön inte har konstaterats i alla biverkningsmaterial, inte heller i det svenska materialet från 2004 (3). Enligt Moore et al. (5) löper unga vuxna och små hundar som får flera vaccin samtidigt större risk än andra.

Biverkningar uppträder hos såväl valpar som vuxna hundar. Sju fall förekom i samband med den första valpvaccinationen. Symtomen i dessa fall var urtikaria, kräkningar, diarré, svaghet, trötthet och sömnlighet. Ett fall

gällde en pinschervalp som fick encefalolit av ett kombinationsvaccin mot valpsjuka (6). En valp hade ospecifik dermatit.

Misstankar om bristande effekt gällde i två fall rabiesvaccin och i ett fall ett kombinationsvaccin mot fyra sjukdomar. I fallen med rabiesvaccin överskred inte antikropparna i serum den nivå som krävs för export. Detta innebär emellertid inte att hundarna saknar skydd mot sjukdomen (1). I fallet med kombinationsvaccinet hade en hundvalp på fem månader fått kombinationsvaccinet i tre och fyra månaders ålder, men insjuknade ändå i en parvovirusinfektion och dog. En liten del av de djur som vaccineras får inte den skyddande immuniteten på önskat sätt. En möjlig orsak kan också vara att parvovirusstammen muterar varvid vaccinet inte längre skyddar mot sjukdomen. Denna valp hade inte fått andra vaccin men man måste komma ihåg att andra vaccin som ges samtidigt som parvovaccinet kan störa uppkomsten av immunitet, om man inte känner till hur vaccinen interagerar. Fallet klassificerades som möjligt i fråga om orsakssammanhang och reaktionen som oväntad.

Katter

Av de 13 biverkningsanmälningar som lämnades in om katter klassificerades tre som allvarliga. Av dem gällde en anafylaktisk chock, en allvarliga generella symtom medan en gällde en lokal reaktion kring skuldrorna som klassificerades som allvarlig och som senare genom biopsi konstaterades vara sarkom. Noggrannare information om vaccinassocierade sarkom hos katter

finns i TABU nummer 4/2005 (7). I höst har Läkemedelsverket tillsammans med veterinärpatologerna inlett ett projekt för att kartlägga förekomsten av sarkom. Av katterna var tre av rasen ragdoll, två siameser, två burmeser, en europeisk katt och tre huskatter. För två katter angavs inte ras. Antalet hanar var sex och honor sju. I TABU 3/2005 finns en artikel om biverkningar på ragdoll-katter (8). Under en kort period kom det in ganska tätt med rapporter om vaccinationsreaktioner hos ragdoll-katter, varefter antalet rapporter minskade. Man kan endast spekulera i om det minskade antalet rapporter orsakades av att vaccinet byttes, av någon annan orsak eller av att kattägarna under den aktuella perioden var särskilt observanta i fråga om biverkningarna.

Biverkningar hos produktionsdjur

De två enda anmälningarna om hästar gällde misstänkta lokala reaktioner på vaccin. Ett treårigt och ett 11-årigt halvblodssto gavs vaccin mot hästinflensa och stelkramp. Nästa dag konstaterades ödem och smärta vid injektionsstället. Orsakssammanhanget var sannolikt och reaktionen oväntad. En biverkning hos svin var anafylaktisk chock efter vaccination. Det gällde en sex månader gammal galt som vaccinerades mot svinros och parvovirus. Cirka 20 sekunder efter vaccinationen började svinet vackla, föll omkull och fick andningssvårigheter. Öronen blev blå, det uppstod blå fläckar på huden. Ögonen och omgivningen kring ögonen blev röda. Svinet gavs adrenalin

intravenöst och det återhämtade sig. Veterinären som rapporterade fallet räddade svinet genom sitt snabba och exemplariska agerande.

Vaccinationsbiverkningar på produktionsdjur är säkert vanligare än antalet anmälningar ger vid handen.

Läkemedelsverket och Forskningsanstalten för veterinärmedicin och livsmedel EELA vill tacka alla som har lämnat in anmälningar och hoppas att aktiviteten fortsätter. Med tanke på säkerhetsuppföljningen av vaccin vill vi påminna anmälarna om att vaccinets partinummer ska antecknas på biverkningsanmälan eftersom det gör det möjligt att följa upp vaccinationsbiverkningarnas incidens per vaccinparti.

Litteratur

1. Saukko T-M, Lehmann K. Biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2003. TABU 2005;1: 30-32.
2. Tjalve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2003, del 2. Svensk Veterinärtidning 2004;14:17-25.
3. Tjalve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2004, del 2. Svensk Veterinärtidning 2005;14:17-24.
4. Kuusela E. Om anafylaxin hos djur. TABU 2004; 4:35.
5. Moore GE, Guptill LF, Ward MP et al. Adverse effects diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. JAVMA 2005; 7:1102-1108.
6. Leppänen M. Komplikationer vid valpsjuevaccinering av pinschrar. TABU 2005;1:28-29.
7. Autio K. Vaccinering av katter och sarkom. TABU 2005; 4:20.
8. Saukko T-M. Ragdoll-katter och vaccination. TABU 2005; 3:20.

Antal misstänkta biverkningar av vaccin hos hund och katt, enligt vaccintyp

Vaccintyp	Hund		Katt	
	Biverkningar totalt	Allvarliga	Biverkningar totalt	Allvarliga
Kombination 1 *	88	31	9	2
Kombination 1 * + rabies	48	18	4	1
Parvo	31	10		
Parvo + rabies	3	1		
Rabies	6	1		
Leptospira	5	1		
Annat**	2	1		
Totalt	183	63	13	3

* Hund: levande, försvagat/avirulent vaccin mot valpsjuka, adeno- och parvovirus ± parainfluensavirus.

Katt: levande, försvagat vaccin mot herpes-, calici- och panleukopenivirus; inaktiverat vaccin mot rinotrakeit, calici- och panleukopenivirus ± klamydia; levande, försvagat vaccin mot rinotrakeit, calici- och panleukopenivirus.

** Parainflensa, parainflensa + rabies.

Ändring i specialtillståndsförfarandet för milbemycin

Interceptor-tabletter (milbemycin) har beviljats specialtillstånd för användning på djur, mot noskvalster, demodikos och skabbkvalster samt för profylax mot hjärtmask. Numera finns det emellertid antiparasitära medel med försäljningstillstånd för profylax mot hjärtmask samt för behandling av demodikos och mot skabbkvalster. Därmed kvarstår noskvalster som primär indikation för Interceptor. Tillstånd beviljas härefter endast för denna indikation.

Tillstånd kan emellertid i enskilda fall och för ett individuellt djur beviljas för behandling av demodikos, för profylax mot hjärtmask eller mot skabbkvalster, om det har visats att ett veterinärmedicinskt läkemedel med försäljningstillstånd inte har effekt eller ger upphov till biverkningar. Ett villkor för att specialtillståndet ska beviljas är att det till specialtillståndsansökan för ett enskilt djur bifogas en biverkningsanmälan (antingen biverkning hos djuret eller otillräcklig effekt) eller att ansökan hänvisar till en biverkningsanmälan.

Irmeli Happonen

Förorsakar Tamiflu neuropsykiatriska biverkningar?

Oseltamivir (Tamiflu) är en hämmare av enzymet neuraminidas hos influensa A- och B-virus. Det inhiberar A- och B-virusens replikation och patogenitet. Tamiflu används för behandling av influensa hos barn äldre än 1 år samt för profylax och behandling av influensa hos vuxna och barn äldre än 13 år.

I Japan misstänker man att två unga mäns självmord har samband med användningen av Tamiflu. Det första fallet (en 17-årig pojke) rapporterades i juli 2004 och det andra (en 14-årig pojke) i juli 2005. Båda dog traumatiskt, uppenbarligen som följd av konfusion. Tamiflu har använts världen över, enligt uppskattning på 27 miljoner patienter.

De oftast rapporterade biverkningarna är störningar i matspjälkningskanalen. Till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har sammanlagt 63 allvarliga psykiatriska skador anmälts. Orsakssambandet mellan de neuropsykiatriska skadorna och läkemedlet Tamiflu har inte kunnat påvisas. Influensa och hög feber kan vara förknippade med neuropsykiatriska symtom, särskilt hos barn och äldre. Bedömningarna försvåras av svårigheterna att kliniskt utvärdera barns psykiatriska tillstånd, och av att äldre patienter ofta använder många läkemedel samtidigt.

Till Läkemedelsverket har inga neuropsykiatriska biverkningar anmälts anknytna till Tamiflu-terapi.

I produktresumén för Tamiflu nämns inga neuropsykiatriska biverkningar utom huvudvärk och sömnlöshet. Innehavaren av försäljningstillståndet har ombetts ge en utredning över de allvarliga neuropsykiatriska symtomen.

Rajaratnam Radhakrishnan

Översättning Mats Forsskåhl

Läkemedelsverkets nya normer

Ändringarna (108/2005) i läkemedelslagen (395/87) trädde i kraft den 7.11.2005. Ändringarna gäller en uppdatering av EU:s lagstiftning. Läkemedelsverket har den 7.11. 2005 fattat beslut om de nya föreskrifterna och anvisningarna till följd av lagändringarna.

Föreskrift

Säkerhetsövervakning av läkemedel 1/2005

Säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel 2/2005

Kliniska prövningar av veterinärläkemedel 3/2005

Ansökan om och upprätthållande av försäljningstillstånd för läkemedelspreparat och registrering 4/2005

Märkning av försäljningsemballage och bipacksedel för läkemedelspreparat 5/2005

Anvisningar

Anmälan av läkemedelsbiverkningar 1/2005

Förpackningsmärkning för läkemedelspreparat 2/2005