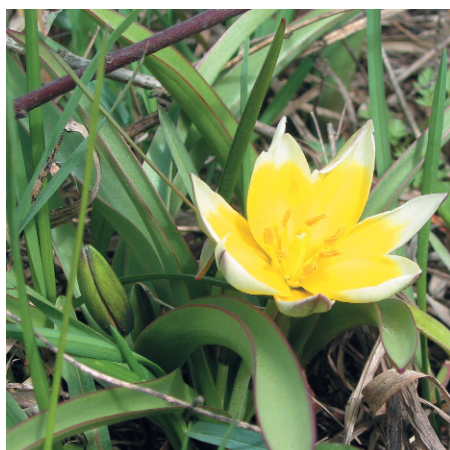
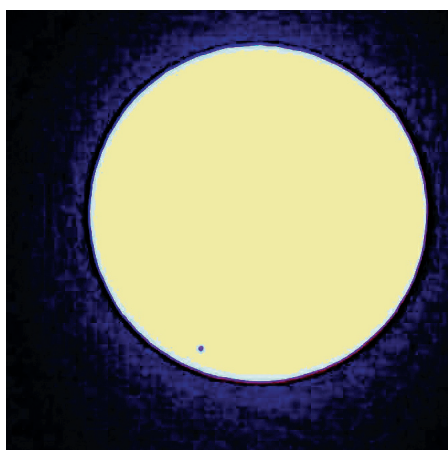


3.2004

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



3.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

Hannes Wahlroos 21 Biologiska preparat och läkemedel för barn

Olavi Tokola | Pekka Kurki |
Markku Toivonen 22 Läkemedelsverket koncentrerar sitt intresseområde inom
EU:s läkemedelskontroll

Juha Tapanainen 24 Mannens övergångsålder

Om biverkningar

Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg 26 Till Läkemedelsverket anmälda biverkningar på hud eller
underhudsvävnad åren 1973–2003

Om naturläkemedel

Anna-Liisa Enkovaara 28 Hur går det med sågpalmen?

Om medicintekniska produkter

Petri Pommelin 29 Medicinsk utrustning och säkerhet

Om läkemedel för djur

Tita-Maria Saukko 31 Biverkningsanmälningar om nitroskanat
31 Tea tree-oljans toxicitet hos hundar och katter

32 Tea tree-oljans användning hos människor

S u m m a r y

Editorial

Hannes Wahlroos 33 Biogical products and medicinal products for
paediatric use

Olavi Tokola | Pekka Kurki |
Markku Toivonen 34 The National Agency for Medicines is focusing particular
attention on medicinal product regulation in the EU

Juha Tapanainen 36 Male menopause

ADR News

Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg 38 Adverse drug reactions involving the skin and subcutaneous
tissue reported to the National Agency for Medicines
during 1973–2003

40 Lääkelaitoksen päätöksiä

51 Ilmoituslomake epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta

52 Blankett för anmälan om misstänkt läkemedelsbiverkning

Sammandrag

Hannes Wahlroos

ÖVERDIREKTÖR, PROFESSOR
Läkemedelsverket

Ledare

Biologiska preparat och läkemedel för barn

Läkemedelsverket fattade i april ett viktigt strategiskt beslut för att öka sitt inflytande inom EU.¹ Under de kommande åren kommer Läkemedelsverket att i EU-samarbetet fokusera på övervakningsfrågor kring biologiska preparat och läkemedel för barn. För de biologiska preparatens del ligger tyngdpunkten framför allt på preparat för genterapi, preparat för cellterapi och bioteknologiska preparat. Läkemedelsverket stärker härmed sin framtidsstrategi inom EU:s läkemedelsövervakning, vilken kontinuerligt förändras och utvidgas.

Samarbetet kring övervakningen av nya läkemedel koncentreras fortsättningsvis, också i den utvidgade unionen med 25 medlemsländer. Ett rationellt samarbete som håller hög kvalitet och sparar resurser förutsätter en förnuftig arbetsfördelning och specialisering myndigheterna emellan. Samtidigt är det inte trovärdigt att alla skall kunna vara experter på alla områden, inte ens de stora nationella organen.

Läkemedelsverket har goda möjligheter till framgång inom de valda specialområdena. Sakkunskap och kompetens kring biologiska preparat och läkemedel för barn har redan byggts upp inom Läkemedelsverket, och kommer att stärkas ytterligare. Det är viktigt att vi lyckas koppla finländsk toppkompetens inom dessa områden till Läkemedelsverkets samarbets- och expertnätverk. Läkemedelsverket vill gå i bräschen då övervakningspraxis för nya typer av biologiska preparat utvecklas och då dessa preparat bedöms. EU:s nya lagstiftning om läkemedel för barn öppnar många påverkningsmöjligheter.

De valda tyngdpunktsområdena innebär inte att Läkemedelsverket i övrigt försummar sina förpliktelser som i fortsättningen tillkommer myndigheten i EU-samarbetet. Den fortlöpande, smidiga hanteringen av grunduppgifterna äventyras alltså inte. Däremot läggs emfasen och de viktigaste insatserna för att påverka härefter på biologiska preparat och på läkemedel för barn.

Läkemedelsverket torde vara den första nationella läkemedelsmyndigheten som öppet har redogjort för sitt strategiska val i det kommande samarbetet kring läkemedelsövervakningen. Det är möjligt att någon annan läkemedelsmyndighet gör samma val. I så fall kräver situationen arbetsfördelning och samarbete, vilket de valda fokuseringsområdenas omfattning ger goda möjligheter till. Det är däremot önskvärt att det inom EU uppstår nationella centrum som bygger på toppkompetens inom olika områden av läkemedelsövervakningen. Då kunde man genom en förnuftig arbetsfördelning ännu effektivare än förr trygga och främja EU-medborgarnas folkhälsa.

Läkemedelsverket hoppas att de gjorda valen hjälper den så kallade forskande läkemedelsindustrin då den bedömer Finlands Läkemedelsverks lämplighet för bedömningsuppdrag på EU-nivå, för vetenskaplig rådgivning och för andra expertuppdrag. Biologiska preparat och läkemedel för barn utgör båda omfattande helheter som är stadda i utveckling och som ingår i många läkemedelsbolags planer för läkemedelsutveckling.

¹ Se *www.nam.fi*, 6.4.2004 (english version)

Översättning Mats Forsskåhl

Sammandrag

Olavi Tokola

AVDELNINGSCHEF, PROFESSOR

Pekka Kurki

SEKTIONSCHEF

Markku Toivonen

SEKTIONSCHEF

Avdelningen för försäljningstillstånd
Läkemedelsverket

Läkemedelsverket koncentrerar sitt intresseområde inom EU:s läkemedelskontroll

Resultatavtalet för 2004 mellan social- och hälsovårdsministeriet och Läkemedelsverket förutsätter att Läkemedelsverkets inflytande i EU-ärenden skall utvecklas och att nivåmålsättning inom valda områden skall definieras. I Läkemedelsverkets strategiska planläggning och i Läkemedelspolitiken 2010 ser man Finland som en aktiv och respekterad aktör inom ramen för den europeiska läkemedelstillsynen.

Intressemålsättningen reflekterar Läkemedelsverkets val för skapandet av framtidsstrategin och förutsättningarna för en trovärdig och framgångsrik verksamhet i en miljö som ändras och utvecklas i raskt tempo. EU:s utvidgning för med sig myndigheterna i tio nya medlemsländer, som kommer att dela på de omfattande tillsynsuppgifterna. Det är klart att grunden för effektiva myndighetsinsatser i Europa måste skapas både genom samarbete och genom specialisering, för att nå bästa tänkbara resultat.

På basis av diskussioner inom Läkemedelsverket har man valt att koncentrera sig på delområdena biologiska läkemedel och barnmedicin. Valet innebär i första hand det, att Läkemedelsverket riktar in sig på dessa specialområden inom ramen för EU-samarbetet, utan att för den skull göra avkall på utförandet av sina övriga myndighetsuppgifter. Verksamheten byggs upp metodiskt

och vilar på den sakkunskap man redan skaffat sig.

Biologiska läkemedel

Biologiska produkter är en heterogen grupp. Till de traditionella produkterna hör blodprodukter, som har en central roll i hälsovården och som dels sorteras under läkemedelstillsynen och dels under blodtjänstens kontroll. De viktigaste biologiska läkemedlen för folkhälsan är vacciner. De nyaste biotekniska läkemedlen har producerats med hjälp av rekombinant DNA- eller hybridomteknik. Man har gjort avsevärda framsteg bl.a. i behandlingen av diabetes, reuma- och autoimmunsjukdomar. De senaste utvecklingsområdena i bioteknologigruppen är genterapi och cellterapi, vars mest ambitiösa målsättning är att återställa funktionen i vävnad eller organ som förlorats genom sjukdom. Trots de bakslag den inhemska biotekniska industrin har upplevt under senare år, är biologiska läkemedel den snabbast växande läkemedelstypen. Upp till en tredjedel av alla läkemedel som för närvarande utvecklas, hör till denna grupp. Biotekniska läkemedel är stora utmaningar för myndigheterna. Såväl produktutvecklingen som kontroll av produkter grundar sig på inte endast på farmaci och farmakologi, utan även på cell- och molekylärbiologi samt im-

munologi. Tillsynsmyndigheterna behöver de senaste vetenskapliga kunskaper, eftersom reglarna är outvecklade eller endast riktgivande. De viktigaste metoderna för att garantera de biologiska läkemedlens säkerhet, speciellt infektionssäkerheten, är valet av råmaterial, testning samt en kontroll av produktionsmetoderna.

Övervakandet av biologiska läkemedel har alltid haft en speciell ställning. I många länder verkställer olika myndigheter tillsynen biologiska läkemedel och övriga läkemedel. Blodprodukter och vacciner har speciella, lagstadgade krav, bl.a. för kontroll av enskilda produktpartier. Inom EU har man centraliserat handläggandet av försäljningstillstånd för biotekniska produkter sedan 1987.

Läkemedelsverket stöder stärkandet av folkhälsoperspektivet inom ramen för unionens läkemedelspolitik. Biologiska läkemedel har en stor betydelse ur folkhälsoperspektivet och därför är dessa läkemedels säkerhet omnämnda i Läkemedelsverkets strategi. Under senare år har Läkemedelsverket utvecklat sin sakkunskap inom tillsynsverksamheten för bioläkemedel genom networking och rekrytering av experter. Läkemedelsverkets experter har medverkat i vetenskaplig rådgivningsverksamhet, bedömning av ansökningar för försäljningstillstånd, rapporteringsuppgifter samt i remissprocedur. Läke-

medelsverkets experter har vid ett flertal tillfällen haft en central roll när EU-regelverk har förberetts för biotekniska produkter.

Utvecklingen har under flera års tid gått i en sådan riktning att biologiska produkter utgör ett tyngdpunktsområde. Ändå är valet av biologiska produkter, som ett av koncentrationsområdena inom ramen för EU-verksamheten, en stor utmaning. Verksamheten inom de valda koncentrationsområdena förutsätter att man gör större vetenskapliga och administrativa insatser, att verksamhetens kvalitet höjs, vilket i sin tur förutsätter att man kan skapa bra samarbetsnätverk och att sakkunskapen utvecklas fortlöpande. Läke-medelsverkets ringa storlek kan vara en fördel när vi inom vissa avgränsade bioteknologiska områden bygger upp ett fungerande samarbete med experter i bioteknologi, farmaci, toxikologi och farmakologi.

Läkemedelsbehandling av barn

Läkemedlen för barn är ett utvecklingsområde som har en stor betydelse ur folkhälsoperspektivet, men som inte har fått tillräcklig uppmärksamhet. Ungefär 20% av befolkningen i Europeiska unionen är under 16 år. Dessa barn och unga lider av samma sjukdomar som vuxna, men också av sådana sjukdomar som vuxna inte lider av. Det finns ett begränsat utbud tillståndsbelagda läkemedel som är avsedda för barn, medan läkemedelsindustrin producerar nya läkemedel som främst är avsedda för vuxna. Det är allmänt att skriva ut recept till barn på basis av erfarenheter som man har fått genom vuxendata, utan att lämpliga prövningar hos barn har gjorts, och använder läkemedelsformer som inte har producerats med tanke på barnens behov. I vissa fall har tillverkaren gjort undersökningar vars resultat inte har vidarebefodrats till myndigheterna för bedömning. För närvarande ger lagen inte EU-myndigheterna befogenheter att kräva tillgång till sådana resultat. Då man utvecklar läkemedel för barn, sker utvecklingsarbetet i olika skeden och prövningar i olika åldersgrupper kan inte alltid utföras samtidigt, vilket leder till dröjsmål.

Situationen kan korrigeras endast

med lagstiftning. Kommissionen har 8.3.2004 presenterat ett utkast till en förordning om läkemedel som är avsedda för pediatrik bruk. Detta sker 1) genom att främja utvecklandet av nya läkemedel och läkemedelsformer för barn, 2) genom att säkerställa att de läkemedel som skrivs ut åt barn är producerade på basis av högklassig forskning och korrekt tillståndsförfarande samt 3) genom att utöka och utveckla den vetenskap man redan har om vilken verkan läkemedlen har på barn. Man planerar att tillämpa sporrande åtgärder för läkemedelsindustrin i avsikt att stöda utvecklingsarbetet.

Utkastets centrala punkt är principen att alla ansökningar för försäljningstillstånd, innan de behandlas, skall omfatta en pediatrik utvecklingsplan och lämnas in till en nämnd för pediatrik medicin som skall upprättas inom Europeiska läkemedelsverket (EMA). Ansökaren kan anhålla om befrielse från kravet om den pediatrika utvecklingsplanen eller om uppskov. Syftet är inte att göra processen långsammare för nya, viktiga läkemedel som är avsedda för vuxna. Alla pediatrika undersökningar som gäller läkemedel som har fått försäljningstillstånd i EU, skall skickas till EMA eller en nationell myndighet för bedömning inom ett år från det att förordningen trätt i kraft. Myndigheterna skall ombesörja att produktbeskrivningen uppdateras. Dessa krav utgör en betydande utmaning för industrin och för myndigheterna. Förordningsutkastet har därtill som målsättning att säkerställa att gamla läkemedel, vars patentskydd gått ut, men som ännu skrivs ut till barn, skall testas avseende kvalitet, verkan och säkerhet.

Läkemedelsverket följer med förordningsutkastets beredelse och förbereder sig för de utmaningar som förordningen kommer att innebära i för- och efterhandstillsynen, både nationellt och på EU-nivå. Detta innebär att vi måste vara aktiva när den barnmedicinska nämnden upprättas och bl.a. ställa upp med experthjälp och vara beredda på att ta emot bedömningsuppdrag för sådana undersökningsrapporter som redan finns tillgängliga. Ett annat viktigt mål är att uppdaterade existerande läkemedels data för läkemedel

som redan fått nationella försäljningstillstånd. Läke-medelsverket deltar redan aktivt i EMA:s pediatrika expertgrupps verksamhet. Expertgruppen har bl.a. till uppgift att kartlägga de viktigaste problemområdena inom barnmedicin.

Läkemedelsverket bistår med vetenskaplig rådgivning om de utredningar och undersökningar som behövs för att påvisa att läkemedel avsedda för barn fyller kraven för kvalitet, verkan och säkerhet. Läke-medelsverket har bl.a. gett råd i hemlandet om utvecklandet av produktformer för barn och deltagit aktivt i EMA:s vetenskapliga rådgivningsverksamhet genom att erbjuda finsk expertis och genom att utföra koordineringsuppdrag för rådgivningstjänsten.

Vi utvecklar vår expertis med interna utbildningsprogram och genom upprätthållandet av expertkontakter. Då vi väljer biologiska läkemedel och barnmedicin som koncentrationsområden, medför detta vissa synergifördelar, eftersom allt fler nya preparat hör till gruppen biologiska läkemedel. Många sjukdomar som kan vårdas med gen- eller cellterapi, uppstår redan i barndomen.

Sammandrag

Biologiska läkemedel och barnmedicin är viktiga ur folkhälsosynpunkt. Intressebevakningen förutsätter goda kontakter och att man fortlöpande utvecklar både den egna expertisen och kvalitetssystemen.

I maj frågade EMA de nationella myndigheterna vilka områden dessa ansåg sig vara starka på och vilka områden de var intresserade av inom ramen för den europeiska läkemedelstillsynen. Läke-medelsverkets val gjordes i rätt tid, vilket underlättade Finlands svar. Koncentrationsområdesvalen kommer sannolikt att synas i Läke-medelsverkets framtida uppdrag, i rapporteringsuppgifter, referenslandsuppgifter, vetenskaplig rådgivning, förberedelse för arbetsgrupper, ordförandeval och personalens sakkunskap, men även i efterföljningstillsynen, säkerhetsövervakningen och inspektionen.

Översättning Peter Sundholm

Sammandrag

Juha Tapanainen

PROFESSOR

Kliniken för förlossningar och kvinnosjukdomar

Uleåborgs universitetssjukhus

Mannens övergångsålder

Efter medelåldern sjunker mannens testosteronproduktion märkbart. Till skillnad från kvinnans menopaus utgör mannens övergångsålder, d.v.s. andropaus, en kontinuerlig, långsamt framskridande process.

Den sjunkande fertiliteten beror i huvudsak på att den sexuella aktiviteten minskar och inte i så hög grad på förändringar i spermatogenesisen. Kvaliteten på och rörligheten hos spermerna sjunker visserligen, men spermietätheten förblir på omkring samma nivå. Detta beror åtminstone delvis på lägre ejakulationsfrekvens och volym. Från och med det 40:e levnadsåret sjunker halten av fritt testosteron i blodomloppet med i genomsnitt en procent per år, vilket innebär att halterna hos 70-åringar är 30–40 % lägre än hos en ung man. Dessutom utjämnas testosteronets dygnsrytm med stigande ålder. Den sjunkande testosteronhalten har att göra med en ökad mängd protein som binder könshormoner (SHBG) i blodet. Man känner inte till den direkta orsaken till detta och det höjda östrogen-androgenförhållandet kan åtminstone inte ensamt förklara den sjunkande halten. Testosteronet omvandlas till östrogen och dihydrotestosteron (DHT), vilket är den viktigaste aktiva androgenen i de flesta vävnaderna, bl.a. prostatan. Halterna av DHT i blodet bibehålls mer eller mindre oförändrade hos äldre män. Också binjurens androgenproduktion börjar sjunka efter 30-årsåldern och hos män över 70 har den sjunkit till en tredjedel.

Varför minskar androgenerna?

Testiklarnas sjunkande androgenproduktion beror på att mängden Leydigsceller som står för produktionen minskar och att blodcirkulationen sjunker. Dessutom minskar effekten av GnRH, som utsöndras av hypotalamus, på hypofysen och

vävnadernas sensitivitet för androgener. Androgenunderskott som kan klassificeras som hypogonadism kan konstateras hos knappt 10 % av män under 60 men hos minst 20 % av män över 60. De individuella skillnaderna är betydande och en del av alla friska män över 80 har fortfarande en testosteronhalt som motsvarar unga vuxnas. En försvagad utsöndring och effekt av androgener borde tydligt öka utsöndringen av LH i hypofysen. Detta inträffar emellertid inte alltid och äldre män kan ofta ha LH-halter som är bara något förhöjda eller normala. Detta återspeglar det faktum att hypotalamus-hypofys-testikelaxelns sensitivitet för hormonala återkopplings-effekter minskar.

Andropausen

Testiklarnas sjunkande hormonala aktivitet och de förändringar detta ger upphov till kallas *partial androgen deficiency of the aging male*, PADAM, eller *androgen decline in the aging male*, ADAM. Typiska symtom på andropaus är sjunkande livskraft, trötthet, irritation, nedstämdhet, sjunkande sexuell lust, svettning och heta svallningar samt minskad muskelmassa och -kraft. Försämrat minne har också associerats med sjunkande androgennivå. Många sjukdomar, ohälsosamma levnadsvanor som rökning, hög alkoholkonsumtion och alltför lite motion bidrar ytterligare till att androgennivåerna sjunker. Erektionsstörningar är allmänna hos åldrande män. Av 40–45-åriga män i Finland lider en knapp fjärdedel av erektionsstörningar i någon mån, medan

nästan alla 65–70-åringar åtminstone tidvis lider av erektionsstörningar. Trots detta kan bara 15 % av dessa förklaras med androgenbrist.

Andropaus – diagnos och vård

Det är inte alltid lätt att konstatera androgenbrist till följd av åldrande eftersom det oftast är fråga om en relativ brist som ger upphov till olika grader av symtom. Av de kliniska symtomen korrelerar natt- och morgonerektion kanske bäst med androgenhalterna. Om erektion förekommer mindre än en gång i veckan kan det vara ett tecken på androgenbrist. Avsaknaden av sexuell lust kan också tyda på testosteronbrist. Utöver en noggrann kartläggning av symtomen och kliniska undersökningar borde insättningen av en androgenbehandling alltid basera sig på att testosteronhalterna fastställs. Att testosteronet i serumet håller sig inom gränserna för en låg eller alternativt normal nivå visar emellertid inte hela sanningen. I referensvärdena för testosteron beaktas inte mannens vikt och kroppsmasseindex. Om en man med övervikt och bukfetma har lågt helhetstestosteron kan det fria testosteronet ändå ligga inom det normala intervallet beroende på höga insulinhalter och låg nivå av bindande protein. På motsvarande sätt kan en mager man uppvisa betydande symtom även om han har relativt höga testosteronhalter. Om en man har tydliga symtom på andropaus och testosteronet i serumet ligger under 10 nmol/l kan androgenbehandling ofta vara gynnsam. Om halten ligger mellan 10 och 15 nmol/l kan det vara skäl att

Androgenpreparater		Dosering
Orala preparater	testosteronundekanoatkaps 40 mg mesterolontabl 25 mg	120–160 mg/dygn 25–75 mg/dygn
Hudpreparater	testosteronplåster 2,5 mg/24 h och 5 mg/24 h testosterongel 50 mg/dos	2,5–5 mg/dygn dospåse/dygn
Injektionsvätska	testosteronpropionat/fenylpropionat/ -isokaproat/dekanoat	250 mg 3–4 veckans intervall
Depotinjektionsvätska	testosteronundekanoat 1000 mg/dos	1000 mg 3–4 månadens intervall

överväga en provbehandling på 3–6 månader och följa med om symtomen eventuellt lindras.

Testosteronpreparat

Testosteronbehandling kan ges oralt, som injektion i en muskel och genom huden i form av plåster eller gelpreparat. Vid användning av testosteronderivat som tas oralt varierar de uppnådda testosteronhalterna tydligt beroende på hur läkemedlet absorberas och bryts ned i levern. På grund av den snabba nedbrytningen skall preparatet tas tre gånger dagligen för att man skall uppnå en jämn hormonell effekt. Det vanligaste preparatet är testosteronundekanoat som tas i doser på 80 mg på morgonen, 40 mg på dagen och kvällen. Vissa patienter kan behöva en dagsdos på upp till 240 mg. Med denna dosering stiger testosteronhalterna inte för högt.

Testosteroninjektioner (200–250 mg) ges med 3–4 veckors mellanrum. Med testosteronplåster som byts dagligen, med testosterongel eller med depotinjektionsvätska, som administreras im. 3–4 månadens intervall, uppnås jämna halter.

Effekten av en hormonbehandling bedöms på läkarmottagningen efter 3–6 månader. Mätningar av testosteronhalten i serum är vanligen inte till någon nytta eftersom utsöndringen av endogent testosteron och andra androgener minskar och en radioimmunologisk diagnos inte hjälper vid bedömningen av den bioaktiva androgennivån. Därför är kliniska förnimmelser den viktigaste mätaren på terapivar.

Biverkningar av behandling

De androgener som används vid

substitutionsbehandling har mycket lite biverkningar. Fet hud, acne, ömma/förstorade bröst och svullna lemmar kan vara tecken på alltför hög dos. Lipideffekterna av androgenerna beror på preparatet och dosen, men den fysiologiska behandlingen inverkar inte märkbart på fettvärdena. Störningar i leverns funktion är ovanliga under behandlingen. De kan förekomma då man använder metylerade testosteronpreparat, men preparat som inte innehåller metyltestosteron är vanligen säkra. Då behandlingen inleds är det skäl att undersöka kolesterol och leverenzymerna. Androgenerna accelererar erytropoes varför hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras årligen och doseringen vid behov minskas. Vanligen ger detta inte några problem om testosteronets utgångsvärden är klart låga. Vid behandling av relativ androgenbrist kan däremot hemoglobin och hematokrit stiga betydligt. En utdragen androgenbehandling kan bromsa upp spermatogenesisen på grund av minskad gonadotropinutsöndring, men utgående från de kunskaper man har nu är förändringarna övergående.

Innan behandlingen inleds bör man konstatera att prostatacancer inte föreligger. Vanligen räcker det att känna på prostatan via ändtarmen och fastställa den prostataspecifika antigenen (PSA) i serumet. Androgenbehandling har inte konstaterats öka förekomsten av prostatacancer, men kan emellertid bidra till att en redan förekommande cancer progredierar. Eftersom uppföljningstiderna vid undersökningar av androgenbehandling än så länge är relativt korta bör prostatan och PSA undersökas årligen. Av samma orsak är det skäl att avbryta behandlingen om den inte tydligt är till nytta för

patienten. Vid godartad prostatahyperplasi har androgensubstitutionsbehandling inte konstaterats ha klara negativa effekter. Eventuell sömnapné kan öka under testosteronbehandlingen. Testosteronbehandlingen ökar blodets östradiolhalt, vilket hos äldre män relativt ofta leder till gynekomasti.

Sammanfattning

Stigande ålder för med sig flera olika symtom och besvär och en del av dessa har att göra med andropausen. De viktigaste symtomen som har att göra med sjunkande androgennivå är förändringar i det allmänna hälsotillståndet och libidon. Eftersom så gott som alla såväl fysiologiska som patologiska förändringar som stigande ålder medför beror på flera olika delfaktorer är det ofta svårt att fastställa om symtomen beror på sjunkande testosteronnivå och om androgensubstitutionsbehandling hjälper. Beslutet att inleda behandling bör basera sig på såväl anamnes som fastställda testosteronvärden. Effekten och behovet av androgenbehandling kan utredas genom en provbehandling på några månader. Om ingen klar respons på behandlingen uppnås inom ett halvt år lönar det sig inte att fortsätta den, åtminstone inte med samma preparat, då man inte känner till riskerna med en långtidsbehandling. Det är skäl att minnas att bara en del av alla män behöver testosteronbehandling och har nytta av en sådan. Största delen grånar och åldras lyckligt omedvetna om en eventuell androgenbrist. Undvik alltså onödiga undersökningar och behandlingar utan klara symtom och fynd som tyder på hormonbrist.

Sammandrag

Jyrki Vanakoski

ÖVERLÄKARE

Leena Sommarberg

FORSKARE

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Om biverkningar

Till Läkemedelsverket anmälda biverkningar på hud eller i underhudsvävnad åren 1973–2003

Olika hudreaktioner har bedömts höra till de vanligaste läkemedelsbiverkningarna, men möjligheterna för att få en exaktare överblick över hur allmänna de är försvåras av flera olika inverkanse faktorer. Reaktionen på läkemedel avviker vanligen inte från hudreaktioner orsakade av något annat. Till detta kommer det faktum att särskilt lindriga och odefinierbara hudreaktioner lätt förbises vid rapporteringen av biverkningar.

I relation till läkemedelskonsumtionen har incidensen för hudreaktioner förorsakade av läkemedel bedömts vara omkring 2 %. En fingerisning om att hudreaktioner är allmänna än andra läkemedelsbiverkningar ges av att 5 862, motsvarande 30 %, av alla anmälningar inlämnade till Läkemedelsverket under åren 1973–2003 har att göra med misstankar om biverkningar på huden eller i underhudsvävnaderna.

Av de olika läkemedelsgrupperna förorsakades flest anmälningar om hudbiverkningar av systemiskt använda infektionsläkemedel, läkemedel mot hjärt- och kärlsjukdomar samt läkemedel som påverkar nervsystemet (diagram). De fem mest rapporterade biverkningstermerna stod för 75 % av alla biverkningar på huden eller i underhudsvävnaderna och de tre mest rapporterade var urtikaria (24 % av alla anmälningar), mer allmänt "eksem" (22 %) och erytematöst/rodnande eksem (17 %).

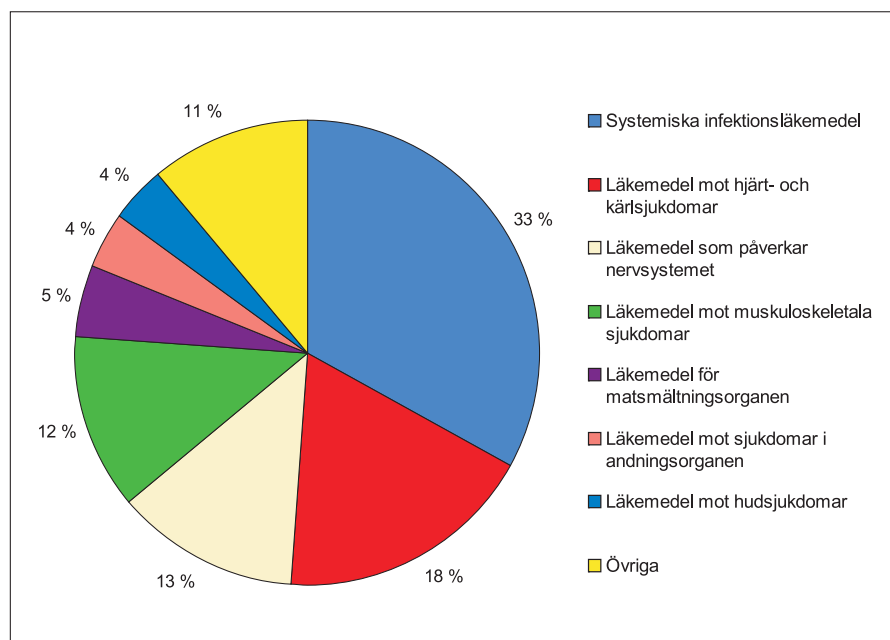
Angioödem

Under perioden 1973–2003 rapporterades 124 fall (2 % av samtliga anmälningar) av angioödem i form av svullna underhudsvävnader och slemhinnor. De flesta anmälningarna gällde läkemedel mot hjärt- och

kärlsjukdomar och i nästan hälften av angioödemfallen, d.v.s. 49 anmälningar, var misstänkta läkemedel ACE-hämmare och i 11 anmälningar en kombination av ACE-hämmare och tiaziddiuretika. Av alla anmälningar om ACE-hämmare gällde totalt 34 enalapril. Den näst största gruppen av anmälningar om angioödem gällde användning av losartan eller en kombination av losartan och tiaziddiuretika (totalt 7 anmälningar) samt av acetylsalicylsyra (4 anmälningar).

Erythema fixum

Erythema fixum anses så gott som utan undantag vara en hudreaktion förorsakad av läkemedel. Vid recidiv återkommer den alltid på samma ställen på huden. Från den aktuella 30-årsperioden finns det i Läkemedelsverkets biverkningsdatabas 100 anmälningar om erythema fixum. De flesta rapporterna gäller reaktioner vid användning av doxycyklin (15 anmälningar) samt sulfonamid och trimetoprim och fasta kombinationer av dessa (12 anmälningar).



Utöver dessa var på 1970- och 1980-talen de fasta analgetikakombinationerna som innehöll fenazon den vanligaste preparatgruppen som angavs i anmälningarna om erythema fixum-reaktioner. Dessa preparat finns inte längre på marknaden.

Ljusöverkänslighetsreaktioner

Läkemedel kända för att förorsaka ljusöverkänslighet är bl.a. doxycyklin, av neuroleptika klorpromazin och vissa läkemedelspreparat som doseras dermalt. De 95 fall av ljusöverkänslighetsreaktioner som rapporterats till Läkemedelsverket fördelar sig rätt jämnt mellan olika verksamma ämnen eller olika kombinationer av dem. De oftast rapporterade preparaten var en kombination av amilorid och hydroklortiazid (9 anmälningar) samt doxycyklin (7 anmälningar). Sex biverkningsanmälningar gällde sulfonamider och kombinationer av dessa och trimetoprim, samt bland antiinflammatoriska analgetika piroxikam och ketoprofen, där alla anmälningar om den senare med undantag för en gällde en läkemedelsform avsedd för lokalt bruk.

Svåra hudreaktioner

Erythema multiforme samt dessa svårare former Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) klassificeras

nuförtiden som olika former av samma syndrom. Utöver de hudblåsor som hör till Stevens-Johnsons syndrom förekommer blåsor på slemhinnorna och allmänna symtom som feber. På grund av den nekros över stora hudområden och de skador på slemhinnorna som förekommer vid toxisk epidermal nekrolys kräver syndromet intensivvård och är ofta livshotande. Under åren 1973–2003 anmäldes 291 fall av reaktioner som misstänktes vara förorsakade av läkemedel, vilket motsvarar 5 % av alla hudreaktioner. Av anmälningarna gällde 152 erythema multiforme, 105 Stevens-Johnsons syndrom och 34 toxisk epidermal nekrolys. Av de rapporterade Stevens-Johnsons syndromen klassificerades hälften, liksom samtliga fall av toxisk epidermal nekrolys, som allvarliga biverkningar. Utöver detta ledde toxisk epidermal nekrolys i sex fall till att patienten avled. Av alla anmälningar misstänkte man att 73 reaktioner var förorsakade av sulfonamider, trimetoprim eller en kombination av dessa. Övriga enskilda läkemedel som ofta förekom i rapporterna var terbinafin (19 anmälningar) karbamazepin (17 anmälningar) samt sulfasalazin och fenytoin (9 anmälningar var). I anmälningarna om toxisk epidermal nekrolys var karbamazepin och fenytoin de läkemedel som näst efter sulfonamider och trimetoprim oftast misstänktes.

Sammandrag

Hudreaktioner och reaktioner i underhudsvävnaderna hör till de oftast rapporterade läkemedelsbiverkningarna. De är dock till största delen lindriga och vanligen räcker det som behandling att patienten slutar ta läkemedlet och så vitt det är möjligt undviker läkemedlet i fortsättningen. Samtidigt kan emellertid en liten andel av hud- och slemhinnereaktionerna vara livshotande och orsakas av samma allmänna läkemedel som i andra fall ger upphov till lindriga reaktioner.

Litteratur

Alanko K. Lääkeihottumat (läkemedelssksem). I boken Hannuksela M, Karvonen J, Reunala T, Suhonen R (red.) Ihotaudit (hudsjukdomar), s. 142-150, Kustannus Oy Duodecim, 2003.

Felix RH, Smith AG. Skin disorders. Kirjassa Davies DM (red.) Textbook of adverse drug reactions, s. 514-534, Oxford University Press, 1991.

Himberg J-J, Kuitunen T. Lääkkeiden hättavaikutukset (läkemedelsbiverkningar). I boken Neuvonen PJ, Himberg J-J, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P. (red.) Kliininen farmakologia ja lääkahoito (klinisk farmakologi och läkemedelsbehandling), s. 813-814, Kandidaatikustannus Oy, 2002.

Översättning Mats Forsskähl

Läkare och tandläkare uppmanas att till Läkemedelsverket anmäla 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 anmälarens uppfattning förefaller uppträda allt oftare

Det enklaste sättet att anmäla biverkningar är att använda de blanketter (720r) som har tryckts för ändamålet och som kostnadsfritt med kuvert kan rekvireras från Edita Ab, PB 800, 00043 Edita, tel. (020) 45005. För mera detaljerade uppgifter kan en kopia av sjukberättelsen bifogas anmälan.

Anmälningarna om biverkningar sänds till Läkemedelsverket, Biverkningsregistret, PB 55, 00301 Helsingfors.

Hur går det med sågpalmen?

Preparat som innehåller extrakt av sågpalmettofrukt (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*) och används för lindriga besvär i anknytning till prostataförstoring, är naturläkemedel. Innan man börjar behandlingen, är det viktigt att läkaren uteslutar möjligheten av prostatacancer.

Sågpalmens fruktextrakt fungerar bättre än placebo mot de urinbesvär som orsakas av godartad prostataförstoring (1,2,3). Tillräckliga undersökningar av långvarig behandling saknas. Undersökningar har i medeltal varat 13 veckor (3).

Effekt

Sågpalmens fruktextrakt efter sex månaders behandling minskade prostatasymptomen hos män lika mycket som finasterid (4). Tillförlitligheten av denna undersökning lider av att uppföljningstiden var kort och att undersökningen utfördes utan placebo. För att bedöma effekten av finasterid krävs en uppföljningsperiod på minst 6 till 12 månader. Därtill har man upptäckt att läkemedlets effekt är tydligare hos män med avsevärd prostataförstoring. Placebokontroll är nödvändig, eftersom även ett placebo kan lindra upp till 40–60% av de symtom som orsakas av prostataförstoring (5).

I en färskare undersökning minskade sågpalmens fruktextrakt prostatahyperplasisymptomen lika mycket som tamsulosin (6). Även i denna undersökning saknades placebokontroll.

Säkerhet

Sågpalmens fruktextrakt har i allmänhet inga biverkningar. Till de vanligaste biverkningarna hör magbesvär, som kan lindras genom att inta preparatet i samband med en måltid. Sågpalmens fruktextrakt inte har lika stor libidohämmande effekt som finasteridet och att extraktet inte har höjt halten av prostataspecifikt antigen i serum (4).

Tendensen att blöda kan eventuellt öka i samband med bruk av sågpalmens fruktextrakt. En patient som använde sågpalmpreparat började blöda kraftigt under ett kirurgiskt ingrepp (7). Den förlängda blödningstiden som man hade konstaterat i samband med operationen, upphörde då patienten slutade använda preparatet. Man har i två fall i Sverige misstänkt att ett preparat, *Curbicin*, som innehåller sågpalmens fruktextrakt, har förlängt blödningstiden (8). Detta preparat innehåller E-vitamin som tillsatsämne i en 60 mg dygnsdos, vilket kan vara orsaken till den förlängda blödningstiden. Samtidigt intagande av sågpalmspreparat och finasterid rekommenderas inte, eftersom naturpreparatet misstänks ha antiandrogen verkan. Enligt preliminära resultat har sågpalmens fruktextrakt ingen inverkan på leverns läkemedelsmetaboli (9)

Naturläkemedel som innehåller sågpalmens fruktextrakt

I de flesta kliniska undersökningarna har man använt ett franskt sågpalmspreparat (2,10,11). Det innehåller ett fettlösligt sågpalmsextrakt (10:1–14:1) och fria fettsyror 70–95%, som är viktiga med tanke på effekten. I undersökningarna har man använt 160 mg två gånger dagligen eller 320 mg per dag (10). Extraktets eventuella positiva verkningar uppstår först efter att preparatet har använts dagligen i ett par månader (10). Det franska sågpalmspreparatet finns inte på marknaden i Finland.

Läkemedelsverket har godkänt fem naturpreparat, tre som endast innehåller sågpalmens fruktextrakt (*Prosta-Sabal*, *Prosta-Sabal Forte*, *Prostaforce*) och två som därtill innehåller pumpfrönextrakt (*Curbicin*) eller betasitosterol (*Prostan*). *Prosta-Sabal* och *Prosta-Sabal Forte* liknar mest franska sågpalmspreparat, vad beträffar tillverkningsmetod och extraktets fettsyrehalt. Det saknas un-

dersökningar som skulle visa att kombinationspreparaten är mer effektiva än de preparat som endast innehåller sågpalmens fruktextrakt.

Litteratur

1. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Saw Palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. A systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604 - 1609.
2. Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al. Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 533-9.
3. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (sök 20.3.2002).
4. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1 098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231 - 240.
5. Nickel JC. Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. *Br J Urol* 1998; 81: 383
6. Debruyne F, Koch G, Boyle P et al. Comparison of phytotherapeutic agent (Permixon) with an alfa-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41: 497 - 507.
7. Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med* 2001; 250: 167 - 169.
8. Information från Läkemedelsverket 2000; 11(3).
9. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane L et al. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 74:536 - 542.
10. Blumenthal M. The ABC clinical guide to herbs. The American Botanical Council, 2003. (bok)
11. www.usp.org/dietarySupplements/saw-palmetto.html

Översättning Peter Sundholm

Medicinteknisk utrustning och säkerhet

Det blir allt vanligare att medicinteknisk utrustning sammanlänkas till en systemhelhet. Utrustningens prestanda ökar i takt med att hälsovårdens databehandling och arkivering i allt högre grad sker elektroniskt. Utvecklingen sker i hisnande takt, men bakgrunden är inte alltid helt klar. Man får ibland en känsla av att användarnas behov påverkas av den nya teknologin och då frågar vi oss om användaren kontrollerar teknologin eller tvärtom?

Det finns många faktorer som påverkar den medicintekniska utrustningens säkerhet, men det är inte alltid självklara saker. De verksamhetsprocesser som omger utrustningen inverkar på säkerheten som helhet. Det finns ett flertal olika processer och man kan säga att åtminstone anskaffningen, service och vårdprocesserna har en direkt inverkan på säkerhetsnivån. Då man definierar säkerhet, är det första skedet att bestämma målsättningen. Varje organisation har sin egen målsättning och skapar förutsättningarna för den. Härvid är det interna samarbetet mellan olika personalgrupper och verksamhetsprocesser mycket viktigt.

Användarens förutsättningar att nå säkerhetsmålsättningen

För att nå och upprätthålla säkerhetsmålsättningen konkret, krävs planering av verksamheten, så att den utgör en systematisk process med bestämda, dokumenterade metoder och ett utbildningsprogram. Verksamheten ges en definition med enhetliga metoder för hela enheten, varmed alla berörda personer får en klarare bild av helheten. Användaren kan begagna sig av planmässighet, definierat anskaffningsförfarande, avtal, kontroll av utrustningens livscykel, checklistor och en av ledningen godkänd, systematisk riskkontroll, för att förbättra verksamhetens kvalitet och säkerhet. Då

man utvecklar säkerheten för medicinteknisk utrustning som helhet, är de avgörande faktorerna kontrollen av utrustningens livscykel, säkra program, riskhantering och informationssäkerhet.

Säkerhetens ansvarsområden skall definieras

Delområden i ett system avgränsas i syfte att underlätta kontrollen, och då är det skäl att använda definitionerna fysiskt gränssnitt, programgränssnitt och operativt gränssnitt. Gränssnitten är de punkter där systemet samverkar med en yttre instans eller med olika delar av systemet. Användaren kan rikta olika slag av kvalitetssäkringsfunktioner till gränssnitten för att påverka systemsäkerheten. Kvalitetssäkringsåtgärderna kan bestå av metodinstruktioner, mätningar eller utbildning som har att göra med användning och underhåll. Större systemleveranser bör ske på så sätt, att en ansvarig person som har tillgång till all nödvändig information, har ansvaret för systemleveransen och installation.

Livscykelmodellen till hjälp

Livscykelmodellen är ett viktigt redskap, med vilket användaren på ett systematiskt sätt kan upprätthålla en komplicerad uppföljning av utrustningssystemets säkerhet. Utrustningens livscykelns viktigaste skeden är

den preliminära kartläggningen, systemdefinitionen, offertförfrågningsprocessen och beställningen. Livscykelmodellen förutsätter även att man upprättar ett system för inspektion, där varje skede har en tydligt definierad målsättning med tillhörande uppföljning. Det är skäl att planera anskaffningar noggrant, eftersom anskaffningsprocessen påverkar verksamhetens kvalitet och på sikt även har en ekonomisk betydelse. Anskaffningsskedet kan stödjas med olika slag av checklistor som tar upp bl.a. kostnadseffekten för installation, teknologi, underhåll, utbildning och användning.

Programsäkerhet

Då man planerar och skriver dataprogram, har programproduktionens livscykel och indelandet i olika skeden en avgörande betydelse för definierandet av produktens kvalitet, säkerhet och pålitlighet. Tyvärr existerar ännu inget färdigt recept som kunde garantera programmets säkerhet ur användarens perspektiv. För att trygga programsäkerheten, bör användarorganisationen ha tillgång till ett förfarande för att kontrollera uppdatering och utveckling samt för testfunktioner. Med tanke på driftsäkerheten är det viktigt att medicinteknisk utrustning och systemhelheter regelbundet är föremål för funktionskontroll och att underhållet sker planligt. Underhåll och teknisk inspektion skall alltid verk-

ställas i samband med anskaffningsprocessen eller i samband med mottagande av leverans och i enlighet med en fastställd inspektionsplan. Inspektionen skall omfatta de moment i anknytning till underhåll, kalibrering och periodunderhåll som garanterar att utrustningen fungerar, är säker och användbar. Inspektionsmätningar bör protokollföras och protokollen fogas till utrustningens underhållsdata.

Informationssäkerhet

Informationssäkerhetsfunktionerna har som primärt mål att säkerställa att datainnehållet är

- konfidentiellt (endast auktoriserade personer har tillgång till informationen),
- komplett (information och handläggningsmetoderna är kompletta och felfria),
- tillgängligt (information och handläggningsmetoderna är alltid tillgängliga för auktoriserad personal).

För att nå denna målsättning bör användarorganisationen göra en riskanalys som omfattar de system man har och de system som planeras, inklusive de enskilda användarna. Riskanalysen måste omfatta alla funktioner inom organisationen som direkt eller indirekt påverkar funktioner och system, inklusive medicinteknisk utrustning. På basis av analysen definieras därefter informationssäkerhetssystem som lämpar sig för organisationens datasystem och utrustning.

Den administrativa informationssäkerheten skall i synnerhet omfatta de faktorer som kan påverka informationssäkerheten negativt eller på annat vis ha en skadlig inverkan på organisationens verksamhet, t.ex.

- elektroniska avtal (spelregler, utförande, sekretess),
- användande av digitalt material (ägarerätt, sekretess, tillgång),
- efterföljande av personregisterlagen o.a. myndighetskrav,
- faran att information läcker ut till icke-auktoriserade personer (t.ex. hackers, mänskliga fel),
- oskyddad information (t.ex. i utrustningens databehandlingssystem),
- avsaknad av elektronisk personkontroll eller kryptering (t.ex. i utrustningens databehandlingssystem eller i nätansluten utrustning som används i hemvården).

Den tekniska säkerheten verkställs i enlighet med organisationens plan för informationssäkerhet och med de resurser som planen förutsätter. De verksamhets- och skyddsåtgärder som anknyter sig till informationssäkerhet riktas till bestämda objekt och program. Den tekniska säkerheten kan delas in i flera delområden vars funktionsmässiga informationssäkerhet omfattar tekniska lösningar, programvara och tillämpande av dessa. Den fysiska informationssäkerheten omfattar vanligen fastigheter, utrustning, låsordningar och personkontroll samt eventuella skyddsåtgärder för skadegörelse. De tekniska lösningarna utgör endast en liten del av informationssäkerheten. De största riskerna uppstår alltid i samband med människors verksamhet. Det är därför skäl att inte glömma eller underskatta vikten av utbildning och mänskliga faktorer.

Läkemedelsverket har i samarbete med forskningsgruppen för medicintekniska produkter av VTT instruerat system studerat olika aspekter säkerhet och användarnas behov i anknytning till medicinteknisk utrustning. De viktigaste faktorerna med tanke på utvecklandet av säkerheten som helhet för medicinteknisk utrustning, är kontroll av livscykel, programsäkerhet, informationsäkerhet och riskhantering. Läkemedelsverket har publicerat en finskspråkig utredning med stödmaterial i ämnet.

Ilpo Pöyhönen, Kaarle Kylmä: *Terveystuotoon laadunhallinta. Lääkintölaitejärjestelmien turvallisuus*, Lääkelaitoksen julkaisusarja 1/2004, fås också i CD-form. Kan beställas per tel. (09) 4733 4242.

Översättning Peter Sundholm

Sammandrag

Tita-Maria Saukko

VETERINÄR

Avdelningen för försäljningstillstånd

Läkemedelsverket

Av läkemedel för djur

Biverkningsanmälningar om nitroskanat

Nitroskanat godkändes år 1984 i Finland för utdrivning av inälvsparasiter hos hund. Nitroskanatets farmakodynamik är dåligt känd men substansen verkar bland annat mot spolmask, hakmaskar samt Taenia- och Dipylidium-bandmaskar. Nitroskanatets toxicitet är mycket låg (hos hund LD₅₀ över 10 000 mg/kg) (1), men den har hos enskilda hundar orsakat allvarliga biverkningar.

18 rapporter gällande misstänkta biverkningar hos 20 hundar och en katt skickades under åren 1998–2003 till Läkemedelsverket. Symtomen har huvudsakligen varit kräkningar och/eller diarré samt sömnhet. I en del av fallen har man konstaterat allvarligare symtom som ataxi och andra neurologiska symtom. I några fall har leverenzym-

värdena konstaterats stiga över referensgränserna. Två hundar avled som en följd av biverkningarna och två hundar avlivades på grund av symtomen. Hos katten konstaterades amauros, ataxi, andra symtom från centrala nervsystemet, anorexi och letargi. Katten avlivades på grund av symtomen.

Det finns mycket få nyare studier över nitroskanat. I en publikation (2) undersöktes frekvensen för den vanligaste biverkningen, kräkning, i en hundpopulation. 72 hundar gavs nitroskanat enligt den rekommenderade dosen 50 mg/kg tillsammans med en mindre mängd mat på morgonen på tom mage. Den övriga födan gavs inte förrän på kvällen. Biverkningar kunde inte konstateras i fall där anvisningarna följdes noggrant.

Biverkningarnas incidens är låg men veterinärerna uppmanas vara alerta för misstänkta biverkningar och anmäla sådana till Läkemedelsverket. Om en klient vill ge sin hund nitroskanatpreparat skall betydelsen av en korrekt administrering poängteras då preparatet säljs.

1. Page SW et al. Antiparasitic agents in Small Animal Clinical Pharmacology, Saunders 2002, s. 182.

2. Bachmann J, Somerville JM. Vertraglichkeit von Nitroscanat bei Hunden. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 1981; 23:491-494.

Översättning Mats Forsskåhl

Tea tree-oljans toxicitet hos hundar och katter

Under våren 2004 har Läkemedelsverket tagit emot två biverkningsrapporter angående tea tree-oljeförgiftning hos hundar. Vanligen registreras endast biverkningar i anknytning till läkemedelsbehandling i veterinära biverkningsregistret. Tea tree-oljan är en naturprodukt som har antimikroba egenskaper, och som påstås ha medicinsk verkan på bl.a. hundars sår och furunkulos, vilket var anledningen till att även dessa fall togs upp i biverkningsregistret.

Två hundar i samma familj behandlades mot irritation på tassarna som förorsakades av trimning. Behandlingen bestod av 1–2 droppar 100% tea tree-olja mellan tårna, vilket gav upphov till samma symptom hos båda hundarna: apati darrningar, ataxi och paretiska symtom. Hundarna behandlades med sex månaders mellanrum och när den an-

dra hunden insjuknade, kunde ägaren själv koppla samman symtomen med tea tree-oljan. De veterinärer som konsulterades av ägaren i samband med dessa fall var inte medvetna om tea tree-oljans toxicitet för djur.

Tea tree-oljan är en aromatisk olja, varav 50–60% består av terpenener. Tea tree-oljans toxiska mekanism är okänd. Oljan kan jämföras med terpentin, som likaledes absorberas lätt genom huden och från matsmältningsskanalen. Eftersom tea tree-oljan är lipofil, absorberas den snabbt och effektivt även genom frisk hud (1). Litteraturen känner till ett flertal fall där förgiftning hos djur (2,3) har förorsakats av oljan, speciellt den starka, 100-procentiga tea tree-oljan. Hundar och katter som har utsatts för tea tree-olja genom huden har i typiska fall företett följande förgiftningssymtom: svag-

het, darrningar, ataxi, depression, illamående och/eller diarré samt förlamningssymptom (1,2,3), vilket även de till Läkemedelsverket inkomna rapporterna har visat.

Svensk Veterinärtidning publicerade 1999 (2) en kort sammanfattning av biverkningsfall i Sverige som gällde hundar och en häst. I Finland har biverkningsregistret hittills mottagit endast de två rapporterna om tea tree-oljans biverkningar. Sedan juni 2000 har Giftinformationscentralen kontaktats i fem fall där hundar och en råtta visat förgiftningssymtom. Symtomen följer samma mönster som de symtom som uppges i litteraturen: djuret kommer inte upp, visar tecken på ataxi, darrar, svajar och har krum rygg. Råtтан hade varit medvetlös, orörlig och den hade andningssvårigheter.

I tre liknande fall följde svenska Giftinformationscentralen upp dju-

rens återhämtning. Symtomen hade uppstått 4–14 timmar efter att hudkontakt, och försvann senast inom 26 timmar. En publikationen beskriver tre fall där katter blivit förgiftade (3). Två katter överlevde och en avled i förgiftningen. Katternas symptom omfattade hypotermi, störningar i centrala nervsystemet och koma.

Det finns ingen antidot mot förgiftning orsakad av tea tree-olja. Det utsatta området tvättas med shampoo, medan djur som intagit oljan oralt, får aktivt kol. Vid behov kan djuret få symptomatisk vård; andning, blodcirkulation och kroppstemperatur observeras (1).

Vi på Läkemedelsverket hoppas att veterinärerna noterar i synnerhet den koncentrerade tea tree-oljans toxicitet, och överväger noga ordineringsav preparat som inte klassificeras som läkemedel. Vi hoppas att veterinärkåren skickar in biverkningsrapport i förgiftningsfall som har förorsakats av tea tree-olja.

1. Villar D, Knight MJ et al. Toxicity of Melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Vet Human Toxicol* 1994; 36: 139-142.

2. Toxiska effekter av tea tree-olja till djur. *Svensk Veterinärtidning* 1999; 51: 559-60.

3. Bischoff K, Gualé F. Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil poisoning in three purebred cats. *J Vet Diagn Invest* 1998; 10:208-210.

Tita-Maria Saukko

Jag tackar Giftinformationscentralen för vänlig hjälp.

Tea tree-oljans användning hos människor

Tea tree-oljan har använts för hudbesvär på djur, men även utvärtes på människor. Oljan rekommenderas för bl.a. insektbett, akne och fotsvamp.

Effekt

Trots att tea tree-oljan har varit i omfattande bruk, har dess inverkan på människan studerats i endast ett fåtal vetenskapliga undersökningar (1). Oljans verka har närmast studerats i cellodlingar, där man har konstaterat att oljan hämmar ett flertal bakteriers tillväxt. Däremot finns inga kliniska studier som skulle påvisa tea tree-oljans verka i utvärtes bruk på människor. Behandling av tea tree-oljan för hudbesvär grundar sig främst på tradition, inte prövningar.

Tea tree-oljan har provats lokalt i vården av jästinfektion i munnens slemhinnor (2). Man kan dock inte rekommendera oljan på grund av otillräcklig dokumentation och oljans toxicitet när den intas oralt. Likaså saknas tillräckliga studier om oljans säkerhet i behandling av vaginal infektion.

Säkerhet

Oljan är vanligen ofarlig när små mängder, tillräckligt utspädda, används lokalt på huden (3). Oljan kan dock irritera huden och förorsaka allergiska reaktioner (4,5). Hos människor har man inte påträffat reaktioner på centrala nervsystemet i samband med utvärtes bruk av tea tree-olja, men på grund av de biverkningar som har rapporterats hos djur, kan man inte rekommendera oljan för små barn eller gravida eller ammande kvinnor, inte ens för utvärtes bruk.

Om man trots bristfälliga vetenskaplig data vill använda tea tree-olja, är det skäl att använda den endast lokalt på huden och i utspädd form. En matsked utspädd tea tree-olja oralt intagen kan förorsaka en allvarlig förgiftning. Hos små barn som har intagit mindre än 10 ml utspädd tea tree-olja, har man konstaterat trötthet, förvirring, balanssvårigheter och medvetlöshet (6,7,8).

1. Ernst E, Huntley A. Tea tree oil: A systematic review of randomised clinical trials. *Forsch Komplementärmed* 2000; 7: 17-20.
2. Jandourek A, Vaishampayan JK, Vazquez JA. Efficacy of melaleuca oral solution for treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12:1033-1037.
3. Carson CF, Riley tv, Cookson BD. Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. *J Hosp Infect* 1998; 40:175-178.
4. Hackzell-Bradley M, Bradley T, Fischer T. Kontaktallergi av 'Tea tree oil'. *Läkartidningen* 1997; 47: 4359-61.
5. Rubel DM, Freeman S, Southwell IA. Tea tree oil allergy: what is the offending agent? Report of three cases of tea tree oil allergy and review of the literature. *Australas J Dermatol* 1998; 39:244-47.
6. Jacobs MR, Hornfeldt CS. Melaleuca oil poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 32:461-464.
7. Beccaro Del, MA. Melaleuca poisoning in a 17-month-old. *Vet Human Toxicol*. 1995; 37: 557-558.
8. Morris MC, Donoghue A, Markowitz JA, Osterhoudt KC. Ingestion of tea tree oil (Melaleuca oil) by a 4-year-old boy. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19: 169-171.

Anna-Liisa Enkovaara

Tea tree-olja (tea tree oil)

Tea tree-oljan framställs genom ångdestillering ur bladen på *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) *Cheel* (*Myrtaceae*). Den eteriska oljan innehåller ca. 100 olika kemiska föreningar. Tea tree-oljans kvalitet anses vara bättre ju högre halt terpinen-4-ol och ju lägre halt 1,8-cineol och terpinolen. Det finns många kemiskt olika varianter av växten och därför kan olika produkter i hög grad variera sinsemellan. Även samma tillverkarens produkter kan variera i olika tillverkningsstanser. För närvarande finns det i Finland inget naturläkemedel som innehåller tea tree-olja på marknaden. Däremot finns ett flertal kosmetiska preparat på marknaden som innehåller tea tree-olja.

1. Lee LS, Brooks LO, Homer LE, Rossetto M, Henry RJ and Baverstock PR. Geographic variation in the essential oils and morphology of natural populations of *Melaleuca alternifolia* (*Myrtaceae*). *Biochemical Systematics and Ecology* 2002; 30: 343-360.
2. Russell M and Southwell I. Monoterpenoid accumulation in *Melaleuca alternifolia* seedlings. *Phytochemistry* 2002; 59: 709-716.

Sari Koski

Översättning Peter Sundholm