

3.2003



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



3.2003

11. vuosikerta
11 årgången
11th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Hannes Wahlroos 32 Överraskande problem med läkemedelstillgänglighet
Maija Haanpää 33 Läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta

Biverkningar

- Marja-Leena Nurminen | Jyrki Vanakoski |
Leena Sommarberg | Erkki Palva 37 Uppföljning av biverkningar 30 år i Finland
41 Försiktighetsåtgärder gällande användningen av
telitromycin för patienter med Myasthenia gravis
Ulla Närhi 42 En fråga om klassificering

Medicintekniska produkter

- Hely Reinikka-Railo | Kirsti Kotaniemi 43 Nya bestämmelser och rekommendationer för bröstimplantat
inom EU-området

S u m m a r y

Editorial

- Hannes Wahlroos 45 The surprising problem of unavailable medicines
Maija Haanpää 46 Treatment of neuropathic pain

ADR News

- Marja-Leena Nurminen | Jyrki Vanakoski |
Leena Sommarberg | Erkki Palva 50 Thirty years of adverse drug reaction monitoring in Finland
Ulla Närhi 53 Classification issue
54 Lääkelaitoksen päätöksiä

Hannes Wahlroos

ÖVERDIREKTÖR, PROFESSOR
Läkemedelsverket

Överraskande problem med läkemedels-tillgänglighet

På tröskeln till Finlands EU-medlemskap för åtta och ett halvt år sedan skulle ingen ha trott att problem med läkemedelstillgänglighet skulle bli en följdforeteelse av medlemskap. Men så har det gått.

Läkemedel godkänns för marknaden genom allt snabbare och effektivare registreringsprocedurer. Läkemedlen ställs emellertid inte nödvändigtvis fram på apotekshyllan till patienternas förfogande. Lidande blir härigenom naturligtvis patienterna och hela hälsovården, men till följderna hör också slöseri med expertresurser jämte administrativ tomgång.

Ännu år 1993 var alla läkemedel med försäljningstillstånd i praktiken också tillgängliga på marknaden. Läkemedelslagen förutsatte då att läkemedelspreparatet skulle bli salufört inom ett år efter att försäljningstillståndet hade beviljats. I annat fall förföll tillståndet. Ett rimligt pris på läkemedelspreparatet hade förhandlats fram redan då försäljningstillståndet beviljades.

Enligt situationen i maj detta år fanns det i Finland ca 4700 giltiga nationellt beviljade försäljningstillstånd. Av läkemedelspreparaten i fråga hade bara 77 procent marknadsförts i Finland. Av försäljningstillstånd som centralt beviljats av EU hade sedan 1995 ca 700 beviljats här, men tillgängliga i Finland var ännu färre, ca 40 procent. Anmärkningsvärt är också att läkemedelsföretagen allt mer använder Finland som s.k. referensland som är först om att bevilja försäljningstillstånd, men också av dessa läkemedelspreparat (ca 260 försäljningstillstånd, mestadels generiska preparat) har inte mer än en femtedel lanserats hos oss.

Tillgänglighetsproblemet gäller alla slags läkemedel. Som exempel kan nämnas ett hypertoniläkemedel (irbe-

sartan + hydroklortiazid) som fick försäljningstillstånd år 1998, ett rytmrubbningläkemedel (dofetilid) och ett implantat för behandling lårbensbrott (rhBMP-2), försäljningstillstånd 1999 resp. 2001, samt ett stort antal generiska preparat. Vad man än anser om det medicinska värdet av läkemedlen på listan "finns inte" är den rådande situationen oacceptabel. Vad tjänar det till att upprätthålla administrativt tunga bedömningssystem med hög expertis och effektivitet om läkemedlen inte de facto tas i bruk?

Det finns säkert många orsaker till den situation som har uppkommit. De kan ha att göra med den finländska marknads litenhet och därav följande lönsamhetskalkyler. Saluföring förutsätter nämligen adekvata finsk- och svenskspråkiga förpackningar och bipacksedlar. Men någonting som också kan spela en roll i bakgrunden – åtminstone enligt läkemedelsindustrin – är problem i prisförhandlingarna i fråga om upptagning i läkemedels- och specialersättningssystemet. Problemet försvåras av att det saknas tillräckliga förpliktelser rörande lanseringen. De nuvarande "önskemålsparagraferna" i läkemedelslagen tycks inte räcka till. I EU:s reformpaket för läkemedelslagstiftningen har visserligen en förpliktelse föreslagits rörande introducerandet, men i lindrigare form än tidigare i Finland.

Myndigheterna har inte tillräckliga medel för att effektivisera införandet av läkemedel på marknaden. Orsakerna till problemet bör i vart fall utredas. Finländarna har rätt att anta att läkemedelsinnovationer godkända i EU eller synonympreparat godkända i Läkemedelsverket är normalt tillgängliga också här.

Sammandrag

Maija Haanpää

LD, NEUROLOG

HNS, Smärtkliniken, Mejlans sjukhus och neurokirurgiska kliniken, Tölö sjukhus

Läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta, d.v.s. smärta på grund av nervskada, har traditionellt ansetts vara ett svårbehandlat problem. Det finns emellertid nya läkemedel som har visat sig vara effektiva i kontrollerade prövningar. Den bästa medicineringen för en patient finner man med hjälp av individuella behandlingsförsök. Tricykliska antidepressiva, karbamazepin, gabapentin och tramadol kan prövas inom primärvårdens. I problematiska situationer lönar det sig att överväga att sända patienten till en smärtklinik för behandlingsutvärdering.

Definition, förekomst och diagnos

Enligt en definition av den internationella smärforskningsorganisationen IASP (*International Association for the Study of Pain*) är neuropatisk smärta eller smärta på grund av nervskada ett smärttillstånd vars orsak är en skada eller en funktionsstörning i det nervsystem som förmedlar smärta (1). Termen neurogen smärta används när funktionsstörningen är reversibel till åtskillnad från ett neuropatiskt smärttillstånd som tyder på en bestående avvikelse. Beroende på platsen för skadan indelas de neuropatiska smärttillstånden i centrala, d.v.s. utgående från centrala nervsystemet (t.ex. smärttillstånd efter störningar i blodomloppet i hjärnan), perifera, eller utgående från perifera nervsystemet (t.ex. diabetes-neuropati, smärtor efter en nervskada) eller en kombination av dessa (t.ex. smärtan efter bältros).

Man har uppskattat att cirka en procent av befolkningen i Storbritannien lider av neuropatisk smärta, d.v.s. att det är fråga om en rätt allmän åkomma där läkaren är tvungen att ta ställning till behandlingsmöjligheterna. Cirka 8 % av hjärninfarktpatienterna, 28 % av MS-patienterna och minst hälften av ryggmärgsskadepatienterna har neuropatisk smärta. Enligt en finländsk undersökning led 8 % av patienterna

med vuxendiabetes av perifer polyneuropati med domning och känslolöshet som de vanligaste symtomen vid sidan av smärta vid undersökningsögonblicket (2). Hos cirka 5 % av de patienter som har fått en skada i det perifera nervsystemet utvecklas nervskadesmärta. Djurförsök tyder på att dispositionen för att neuropatisk smärta utvecklas efter en skada på perifera nervsystemet bestäms av genetiska faktorer.

En förutsättning för behandlingen av neuropatisk smärta är en riktig diagnos. Den baserar sig på att statusfynd som tyder på avvikande funktioner i känselsinne eller smärta är neuroanatomiskt logiskt placerade (t.ex. en nervförgrening eller innervering vid nervroten) samt diagnostisering av orsakerna till skadan. Symtomen kan inkludera kontinuerlig värk, smärta som elchockslika stötar, allodyni, d.v.s. att en normalt smärtfri impuls övergår i smärta, samt olika avvikande förmågelösheter, som parestesi och dysestesi. Känselsinnet kan vara överkänsligt eller försvagat beroende på typen av intryck. Om diagnosen är uppenbar (t.ex. smärta efter bältros) behöver man inte efter en bra anamnes och statusundersökning utföra ytterligare undersökningar, men från fall till fall kan det vara motiverat att använda avbildnings-, laboratorie- och neurofysiologiska undersökningar för att utreda orsa-

kerna till symtomen och samtidigt möjligheterna till behandling som lämpar sig kausalt. Vid neuropatisk smärta är det bara sällan möjligt att gå kausalt till väga, behandlingen beror i stället på symtomen. En inhemsk lärobok innehåller anvisningar för undersökningar av en patient med kronisk smärta (3).

Mekanismerna vid neuropatisk smärta har ännu inte klarlagts helt och hållet. Nervsystemets plasticitet, d.v.s. förmåga till funktionella och strukturella förändringar i samband med olika sjukdomsprocesser, är i en nyckelställning när neuropatisk smärta utvecklas. Vid perifert neuropatiskt smärttillstånd har man konstaterat ökad impulsbildning i smärt-nervändarna, axonerna, sensorerna och ganglierna. Detta beror åtminstone delvis på en ökning av mängden natriumkanaler i nervens cellmembran. Ett annat grundfenomen vid neuropatisk smärta är den relativa svagheten i de centrala inhibitorernas mekanismer. Känslighet uppstår också på det centrala nervsystemets nivå, där aktivationen av NMDA-receptorerna har en viktig ställning. De läkemedel som används vid behandling av neuropatisk smärta har flera olika verkningsätt som är logiska med tanke på de patofysiologiska mekanismerna (tabell 1). Det vore idealiskt om man för varje patient kunde välja behandling individu-

ellt enligt de patofysiologiska mekanismerna, men detta är åtminstone ännu inte möjligt. Valet av behandling baserar sig på en systematisk test av olika läkemedel.

Läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta

Hos vissa patienter är symtomen så lindriga att det räcker för dem med en diagnos och en förklaring av mekanismen bakom symtomen samt av smärtans karaktär. Den neuropatiska smärtan fungerar inte som en varning, utan det är fråga om en skada på känslobanan som följd av något besvär. Om symtomen förvärras som följd av olika retningar, är det inte ett tecken på ytterligare skada. Patienten uppmanas att undvika de saker som mest förvärrar symtomen och att välja alternativa funktionssätt; målet är aktivitet och god livskvalitet trots symtomen. Om smärtan stör patienten till vardags är det motiverat att pröva läkemedelsbehandling. I en metaanalys där man jämförde en bedömning av smärtlindring hos patienter som deltagit i en läkemedelsprövning gällande neuropatisk smärta och anmälningar om smärtans styrka, kunde man konstatera att en 30 %-ig lindring av smärtan eller en smärtlindring på minst två steg på skalan 0-10 innebar bra smärtlindring (4). En lindring av smärtan på minst 50 %, d.v.s. det kriterium som används för NNT-uträkningar (*number needed to treat*) innebär mycket bra smärtlindring (4, 5).

Valet av läkemedel påverkas av patientens tidigare erfarenheter av till buds stående läkemedel, övriga sjukdomar och medicineringen av dem, motivationen att pröva på det föreslagna läkemedlet samt läkemedlets pris. Också symtombilden har betydelse för den ordning i vilken läkemedlen provas. Om det besvärligaste symtomet är en smärta som liknar en elektrisk stöt, är det primära alternativet karbamazepin. Om åter en äldre multisjuk patient plågas av beröringskänslighet i huden efter bältros, är det motiverat att först pröva lidokainsalva. I början av behandlingsförsöket klargör läkaren läkemedelsdosen för patienten, den väntade nyttan av läkemedlet och hur snabbt den kan yppa sig,

Tabell 1. Verkningsmekanismerna för de läkemedel som används vid behandlingen av neuropatisk smärta

<i>tricykliska antidepressiva</i>	<i>serotonin- och noradrenalineffekt</i>
<i>karbamazepin</i>	<i>natriumkanalblockering</i>
<i>oxkarbazepin</i>	<i>natriumkanalblockering</i>
<i>tramadol</i>	<i>serotonin- och noradrenalineffekt, μ-opioidagonism</i>
<i>gabapentin</i>	<i>kalciumkanalblockering</i>
<i>lamotrigin</i>	<i>natriumkanalblockering, hämning av frigörandet av glutamat</i>
<i>oxikodon</i>	<i>μ-opioidagonism</i>
<i>lokalt lidokain</i>	<i>natriumkanalblockering i nervändan</i>

eventuella biverkningar samt interaktioner med andra läkemedel. Dosrekommendationer enligt läkemedel presenteras i tabell 2. Om effekten av det testade läkemedlet inte ens efter dostitrering är tillräcklig enligt patienten, sätts det första läkemedlet ut och ett nytt prövas. Efter ett försök med monoterapi kan man vid behov kombinera läkemedel som verkar via olika mekanismer. Komplexerad polyfarmaci skall emellertid undvikas.

Tricykliska antidepressiva

De tricykliska antidepressiva är hörnstenen för behandling av neuropatisk smärta. Effekten har visat sig vid både centralt och perifert neuropatiskt smärttillstånd (5). Man har inte konstaterat betydande skillnader i effekt mellan olika preparat, men nortriptylin tolereras bättre än amitriptylin (6). Smärtlindringen är oberoende av effekterna på sinnesstämningen, och den börjar snabbare och vid lägre doser. Den första önskade effekten är ofta att en fragmentarisk nattsömn blir obruten. Den totala nyttan kan bedömas när läkemedlet har varit i bruk under några veckor med samma dos. Eftersom de tricykliska antidepressivas metaboli varierar i hög grad mellan olika individer, rekommenderar man att halten analyseras om patienten får biverkningar redan vid låga doser eller om terapisvar uteblir t.o.m. vid doser på 150 mg per dygn. Om halten uppföljs kan man

vid behov titrera dosen uppåt om patienten tål läkemedlet bra. De vanligaste biverkningarna är trötthet, torr mun, förstoppning, urineringssvårigheter och ortostatisk hypotoni. Också viktökning, sexuella störningar och rytmstörningar kan förekomma. Förändringar i blodbildningen är sällsynt förekommande komplikation. För att undvika trötthet skall läkemedlet tas på kvällen i god tid före sänggåendet. Torr mun kan lindras genom lokalpreparat som stimulerar salivutsöndringen och förstoppningen kan lindras genom laxativ som ökar massan i tarmen. Läkaren skall vara försiktig då han eller hon behandlar patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi och hjärtsjukdom.

Epilepsiläkemedel

Karbamazepin är basläkemedlet vid behandling av trigeminusneuralgi och hjälper 70 % av patienterna. Det har konstaterats vara effektivt också vid övriga neuropatiska smärtor (5). Doseringen bestäms på samma sätt som vid epilepsi och vid behov kan läkemedelshalten i serumet mätas. I synnerhet i början av behandlingen skall blodbildningen och levervärdena följas upp. De vanligaste biverkningarna är trötthet, svindel och hyponatremi. Interaktion, baserad på leverenzyminduktion, med många läkemedel, bl.a. kombinations p-piller, måste komma ihåg. Karbamazepin och oxkarbazepin har konstaterats vara lika

effektiva vid trigeminusneuralgi (7). Oxkarbazepin tolereras bättre än karbamazepin, men i början av behandlingen är det bra att följa med natriumnivån i serumet på grund av eventuell hyponatermi.

Gabapentin har visat sig vara effektivt vid smärta orsakad av diabetes-neuropati, smärta efter bältros samt fantomsmärta (8-11). Gabapentin suggs upp genom saturering och det har ingen farmakokinetisk interaktion med övriga läkemedel eftersom det inte metaboliseras i levern utan utsöndras helt och hållet via njurarna. På grund av säkerheten hos och effekten av gabapentin anses läkemedlet, vid sidan av de tri-cykliska läkemedlen, vara ett första läkemedel vid ovan nämnda neuropatiska smärttillstånd. Gabapentin doseras tre gånger i dygnet och måldosen vid behandling av smärta är 900-3 600 mg/dygn. Behandlingens effektivitet kan uppskattas efter några dagar efter det att måldosen har uppnåtts. Vanliga biverkningar är svindel, trötthet och svullnad.

Effekten av lamotrigin visar sig både vid centrala och perifera neuropatiska smärttillstånd (12-16). För

att undvika utslag höjs dosen mycket långsamt. Laboratorieuppföljning behövs inte och biverkningar utgående från det centrala nervsystemet är färre än vid traditionella epilepsiläkemedel. På grund av att dostitring är långsam begränsas användningen av lamotrigin till de fall där man med enklare doserade medel inte får tillräcklig hjälp.

Opioider

Tramadol verkar både genom förmedling av opioidreceptorerna samt serotonin- och noradrenalinsystemen. Tramadol som klassificeras som en svag opioid, orsakar klart mindre beroende och tolerans än starka opioider. Effekt har påvisats vid polyneuropatismärta och smärta efter bältros (17-19). Till buds finns både en kapsel/tablett som tas tre gånger om dagen samt depotpreparat som tas en eller två gånger i dygnet. De vanligaste biverkningarna är illamående, svindel, trötthet och huvudvärk. Då man använder tramadol är det skäl att komma ihåg interaktionen med antidepressiva; serotonininsyndrom och stegrade

halter är möjliga (20).

Tidigare ansåg man att rena opioider saknade effekt vid neuropatisk smärta men senare har man konstaterat att en del patienter med neuropatisk smärta har nytta av dem. Det långverkande oralt oxikodonet har konstaterats ha effekt både vid smärta efter bältros (21) och smärta vid diabetes-neuropati (22). Vid prövningarna används rätt låga doser, 20-80 mg/dygn. De vanligaste biverkningarna är trötthet, förstoppning och klåda. De starka opioidernas ställning är fortfarande instabil vid behandlingen av neuropatisk smärta eftersom bara en del patienter har nytta av dessa läkemedel och eftersom starka opioider kan orsaka beroende. Att sätta in starka opioider hos andra än cancerpatienter är som regel på specialpoliklinikernas ansvar. Att inleda behandlingen kräver att läkaren känner patienten, har grundlig information om opioidernas effekter och hur behandlingen skall skötas samt att patienten är vald på rätta grunder. Dosen titreras långsamt uppåt medan terapivaret och eventuella biverkningar följs med. Det är bra

Tabell 2. Dosering av läkemedel vid neuropatisk smärta

Läkemedel	Början	Dostitring	Högsta rek. dygnsdos
Trisykliska antidepressiva	10-25 mg på kvällen	Steg på 10-25 mg 3-7 dygns mellanrum	150 mg eller enligt halt
Karbamazepin (depotpreparat)	100 mg x 2	Steg på 100 mg 3-7 dygns mellanrum	enligt halt
Gabapentin	300 mg på kvällen	Steg på 300-900 mg 1-3 dygns mellanrum, läkemedlet doseras 3 ggr/dygn	3600 mg*
Lamotrigin	25 mg x 1	Steg på 25-50 mg 1-2 veckans mellanrum, läkemedlet doseras 2 ggr/dygn	400 mg*
Tramadol	50 mg x 1	Steg på 50 mg 1-3 dygns mellanrum, läkemedlet doseras 3 ggr/dygn, depotpreparat 2 ggr/dygn	400 mg
Oxikodon	10 mg x 2	Steg på 10 mg 1-3 dygns mellanrum, läkemedlet doseras 2 ggr/dygn	80 mg*

* anmäld högsta dos som använts vid prövningar som gäller neuropatisk smärta

att redan vid behandlingens början sätta in ett medel mot förstoppning vilket ökar tarmens innehåll. Om opioiden inte ger kännbar smärtlindring, sätts läkemedlet långsamt ut genom att dosen minskas.

Topikal lidokain

Lidokain som används utvärtes har konstaterats vara effektivt både som gel och plåster vid smärta efter bältros om patienten har en dynamisk mekanisk allodyni, d.v.s. en lätt bstrykning av huden är smärtsam. Effekten baserar sig på att de överaktiva nervändarna lugnas (23, 24). I Finland får lidokainsalva och plåster med specialtillstånd. Salvan används tre gånger om dagen på beröringskänslig hud. Genom att använda plåster 12 timmar/dygn får man en effekt som varar hela dygnet. Plåstret är mycket dyrt och FPA:s kostnadstak hjälper inte när det gäller kostnaderna för specialtillståndspreparat.

Till sist

Även om man har fått användbara läkemedel för läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta de senaste åren, kan man fortfarande inte hantera värken hos alla patienter på ett rimligt sätt. Då kan stimulation av dorsalkolumnen övervägas om det är fråga om en perifer neuropatisk smärta. Forskningen på detta område är livlig, och nya läkemedel väntas komma ut på marknaden under de närmaste åren. När kunskapen om den neuropatiska smärtans mekanismer preciseras, är det möjligt att utveckla läkemedel som baserar sig på nya verkningsmekanismer. I det praktiska arbetet är det bra att komma ihåg att det stöd som läkaren ger patienten är särskilt viktigt när hjälpen som läkemedelsbehandlingen ger förblir liten. Om man får ett bra terapivar är besök med långa mellanrum för att bedöma situationen och förnya recepten på sin plats, liksom vid behandlingen av vilken annan sjukdom som helst.

Litteratur

1. Merskey H, ja Bogduk N. (ed.). Task force on taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, 1994.
2. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
3. Haanpää M, Järvimäki V. Kroonisen kipupotilaan tutkiminen. *Anestesiaopas*, ss. 416-421. Toim. P Rosenberg et al., Duodecim 2002.
4. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Weth JL, Poole MR. Clinical importance of change in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
5. McQuay H, Moore A (ed). An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford 1998.
6. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.
7. Beydoun A, D'SoUza J. Double-blind comparative trial of oxcarbazepine versus carbamazepine in new-onset trigeminal neuralgia. Abstracts of the 10th World Congress on Pain, s. 309. IASP Press 2002.
8. Backonja M, Beydoun K, Edwrds KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofolo E. Gabapentin for the symptomatic treatment fo painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831-36.
9. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 1998;280:1837-42.
10. Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
11. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-6
12. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ et al. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-230.
13. Simpson DM, Olney R, McArthur JC et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-2119.
14. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;14:505-9.
15. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-190.
16. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2002;96:375-83.
17. Harati Y, Gooch C, Swenson M ym. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the painful diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
18. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
19. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003 in press.
20. Raaska K, Kalso E. Tramadol in yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa. *TABU* 2001(2):9-13.
21. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
22. Watson CPN, Moulin D, Gordeon A, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Drake A. Controlled release oxycodone in painful diabetic neuropathy. Abstracts of the 10th World Congress on Pain, s. 429. IASP Press 2002.
23. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37:246-253.
24. Rowbotham MC, Davies PS, Verkeempick C et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39-44.

Sammandrag

Marja-Leena Nurminen, ÖVERLÄKARE

Jyrki Vanakoski, ÖVERLÄKARE

Leena Sommarberg, FORSKARE

Erkki Palva, PROFESSOR, AVDELNINGSCHEF

Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket

Uppföljning av biverkningar 30 år i Finland

På grund av thalidomidolyckan i skiftet mellan 1950- och 1960-talet rekommenderade Världshälsoorganisationen WHO år 1963 att man för att undvika liknande situationer skulle börja följa upp biverkningarna av läkemedel. Medicinalstyrelsen uppmanade åren 1962, 1966 och 1982 i cirkulär till läkarna dessa att inrapportera biverkningar av läkemedel. Den nyaste normen om anmälan av biverkningar av läkemedel är Läkemedelsverkets anvisning 4/2001 av år 2001. I början samlades anmälningarna i mappar, men från och med år 1973 har inkomna anmälningar sparats i ett databehandlingssystem. I detta databaserade register har nästan 17 000 anmälningar om biverkningar samlats sedan år 1973.

Med hjälp av biverkningsregistret försöker man identifiera nya risker förknippade med användningen av läkemedel. Ju mer sällsynta biverkningar det är fråga om, desto större hjälp ger anmälningar om biverkningar för identifiering av dem. Om det däremot gäller allmänna biverkningar är det svårt att tolka informationen. Sådana allmänna biverkningar förekommer rikligt också hos patienter som inte har fått det nämnda läkemedlet, varför läkemedlets andel av biverkningen ofta är svår att avgöra.

I Finland är anmälan om läkemedelsbiverkningar frivillig, medan läkarna i t.ex. Sverige och Norge är förpliktade att anmäla dem. Anmälningsplikt gör inte nödvändigtvis registret bättre eftersom frivilligt anmälande kan ge kvalitativt bättre anmälningar i stället för en större mängd anmälningar. Dessutom har länder där läkarna är förpliktade att anmäla läkemedelsbiverkningar en betydande underrapportering (1, 2).

Trots att det finländska anmälningsystemet är frivilligt hoppas Läkemedelsverket att alla misstänkta biverkningar anmäls. Särskilt upp-

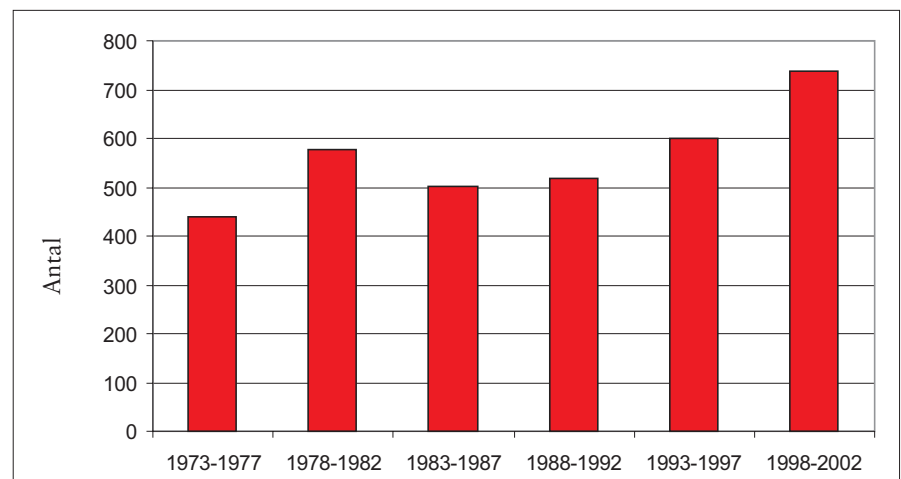
manas läkarna att anmäla alla allvarliga biverkningar: fatala, livshotande, som lett till sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, biverkningar som har orsakat funktionshinder eller -oförmåga samt biverkningar som har lett till kongenitala anomalier eller missbildningar. Dessutom uppmanas läkarna att anmäla läkemedelsinteraktioner, biverkningar av nya läkemedel som varit kortare tid än två år på marknaden, öknings av frekvensen av misstänkta biverkningar och oväntade biverkningar

som till kvalitet eller styrka avviker från det som nämns på bipacksedeln. Det är värt att anmäla också redan kända biverkningar. I detta sammanhang är det också skäl att betona att enbart en misstanke om en eventuell biverkning räcker till som motivering för alla anmälningar.

Anmälningar om biverkning

De senaste åren har det kommit in 700–800 anmälningar om biverk-

Figur 1. Antalet biverkningsanmälningar i Finland 1973–2002



ningar årligen (figur 1). De allvarliga biverkningarna utgör cirka hälften av anmälningarna. Detta är emellertid bara en bråkdel av det faktiska antalet betydande biverkningar. Nyligen framfördes t.ex. i en studie presenterad i Suomen Lääkärilehti att det år 2000 på Helsingfors universitetssjukhus hade inträffat 75 dödsfall som man ansåg antingen säkert eller sannolikt bero på biverkningar av läkemedel (3). Som incidens för dessa dödsfall fick man 5 % relaterade till alla dödsfall år 2000 på HUCS. Till Läkemedelsverkets biverkningsregister inkom samma år 25 anmälningar där patienten hade avlidit på grund av en läkemedelsbiverkning och 8 anmälningar där biverkningen hade medverkat till patientens död. Av dessa anmälningar kom bara en från HUCS.

De centralaste läkemedelsgrupper som har anmälts är mikrobläkemedel, läkemedel för sjukdomar i nervsystemet, läkemedel för hjärt- och blodkärllsjukdomar samt läkemedel för sjukdomar i stöd- och rörelseorganen (tabell). I biverkningsrapporterna uppgavs olika eksem som åtminstone ett av symtomen i ungefär en fjärdedel av alla fall, övriga vanliga biverkningar var olika allmänna symtom samt biverkningar i blodbildningen, matsmältningskanalen, andningsorganen eller nervsystemet (figur 2).

Rapportering av biverkningar

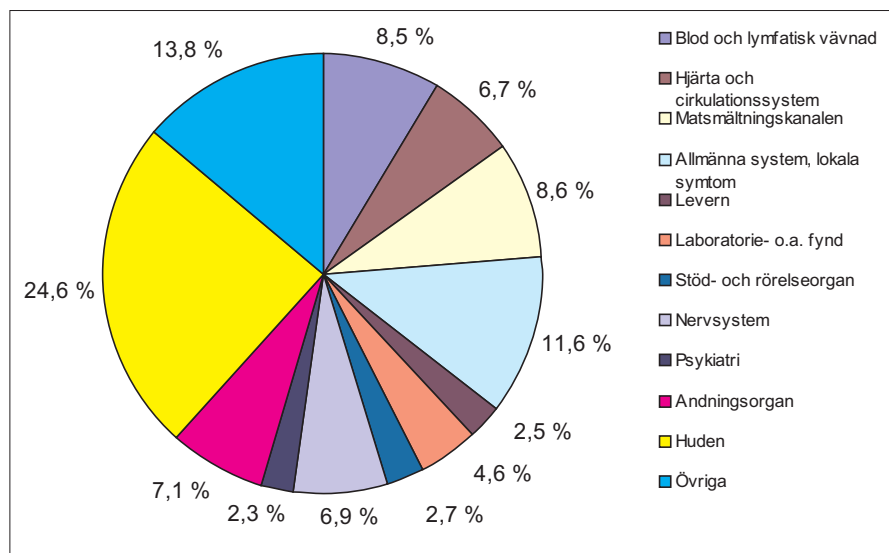
Läkemedelsverkets huvudsakliga sätt att samla information är genom blankett 720r **Anmälan om misstänkt läkemedelsbiverkning**. Blanketten fås på Läkemedelsverket och likaså avgiftsfritt på Edita, med returkuvert med betalt porto. Dessutom finns blanketten på Läkemedelsverkets webb i en version som kan skrivas ut http://www.nam.fi/svenska/uploads/svenska/Anm_om_bi_verkn.pdf.

Det finns vissa särskilda aspekter som är viktiga att beakta då man fyller i blanketten, men som i detta sammanhang kan behandlas endast i huvuddrag. Punkterna för personuppgifter är viktiga för att ålder (barnpatient, vuxen, äldre patient) samt kön skall framgå. Dessutom är det viktigt att i anmälan

Indelning enligt läkemedelsgrupp av anmälningar som åren 1973–2002 kommit in till Läkemedelsverkets biverkningsregister

	% av anmälda läkemedel
Läkemedel för sjukdomar i matsmältningsorgan och ämnesomsättning	5
Läkemedel för blodsjukdomar	2
Läkemedel för hjärt- och blodkärllsjukdomar	17
Läkemedel för hudsjukdomar	2
Läkemedel för sjukdomar i köns- och urinorganen, könshormon	5
Hormonpreparat (inte könshormon)	1
Läkemedel mot infektioner	28
Cancermedicin och biologisk behandling av cancer	3
Läkemedel för sjukdomar i stöd- och rörelseorganen	11
Läkemedel som påverkar nervsystemet	19
Läkemedel som används för att fördriva parasiter och insekter	1
Läkemedel för sjukdomar i andningsorganen	3
Läkemedel för ögon- och öronsjukdomar	1
Övriga	2

Figur 2. Fördelning av biverkningsanmälningar enligt organ åren 1973–2002



nämna tidpunkter då både medicineringen och biverkningen började för att det skall gå att ställa dem i relation till varandra. Vid misstanke om interaktion och för att annan medicinering skall kunna bedömas är det likaså viktigt att fylla i punkten "Annat samtidig medicinering", om uppgifterna tillgängliga. Då man tar ställning till ett misstänkt läkemedels andel av en biverkning är uppgifter om tidpunkten då läkemedlet sattes ut, återhämtningen efter biverkningarna samt eventuell förnyad utsatthet viktiga.

I den fritt formulerade beskrivningen av biverkningen är det önskvärt att läkaren förutom symptombeskrivningen/diagnosen anmäler eventuella laboratorievärden, både innan biverkningarna sattes in, medan de pågick och under konvalescensen. Alternativen b och c under punkt 7

på blanketten, den rapporterandes bedömning av hur allvarliga biverkningarna var, uppfattas som svåra att tolka eftersom inga tydliga ifyllningsanvisningar ges. Som en livshotande situation tolkas inte eventuella hot, utan endast situationer där första hjälpen-åtgärder är nödvändiga med tanke på patientens liv och hälsa. Som situationer som kräver sjukhusvård har man inte tolkat besök på poliklinik och jourmottagning eller selektiva åtgärder som inte är förknippade med livsfara eller en hotande situation. Som bestående men eller nedsatt funktionsförmåga kan man däremot tolka bl.a. en försvagning av rörelseförmågan eller sinnesfunktionerna (t.ex. syn, hörsel).



ANMÄLAN OM MISSTÄNKT LÄKEMEDELSBIVERKNING

--

I BIVERKNING

1 Patientens initialer	2 Personbeteckning (endast till myndighetens kännedom), ddmmaa-identifikationsdelen	3 Ålder vid incidenten	4 Kön	5 Biverkningen uppträdde, ddmmaa
	-			
6 Beskrivning av biverkningen (symptom, diagnos, undersökningsresultat, behandling av biverkningen, event. reexposition)				
<input type="checkbox"/> a Epikris bifogas <input type="checkbox"/> b Ytterligare information på blankettens baksida				
7 Biverkan ledde till			8 Följder av biverkan	
<input type="checkbox"/> a dödsfall			<input type="checkbox"/> a fullt återställd	
<input type="checkbox"/> b livshotande tillstånd			<input type="checkbox"/> b ännu ej återställd	
<input type="checkbox"/> c sjukhusvård eller förlängning därav			<input type="checkbox"/> c bestående men	
<input type="checkbox"/> d permanent skada eller funktionsnedsättning			<input type="checkbox"/> d okänt	
<input type="checkbox"/> e inget av ovanstående				

II MEDIKATION

9 a Misstänkt läkemedel (handelsnamn, styrka)	b Läkemedelsform	c Administrations-sätt*	d Dose-ring/dygn	e Medikationens påbörjades, ddmmaa	f Medikationens avslutades, ddmmaa	g Indikation	h Tidigare exposition**
10 a Annan samtidig medikation (handelsnamn, styrka)	b Läkemedelsform	c Administrations-sätt*	d Dose-ring/dygn	e Medikationens påbörjades, ddmmaa	f Medikationens avslutades, ddmmaa	g Indikation	

III ANMÄLARE

11 Datum
12 Anmälares namn, verksamhetsställe, adress och telefon
<input type="checkbox"/> a Läkare i öppenvård <input type="checkbox"/> b Sjukhusläkare <input type="checkbox"/> c Tandläkare
<input type="checkbox"/> d Jag önskar att mitt namn och kontaktinformation stannar hos Läkemedeisverket

*) Administrations-sätt t.ex: p.o., i.v., i.m., i.a., s.c., inhalation, rektalt

***) Har patienten fått läkemedlet förut? Ja / Nej / Okänt



Bedömning av anmälningar

De biverkningsanmälningar som kommer in till Läkemedelsverket behandlas varje vecka vid expertmöten på avdelningen för läkemedels säkerhet, där man gör en bedömning av relationen mellan orsak och verkan för de inkomna anmälningarna samt en uppskattning av allvarlighetsgraden. I en majoritet av fallen sänder läkarna sin information om biverkningar till Läkemedelsverket. Innehavaren av försäljningstillståndet får vid misstanke om både allvarlig och icke-allvarlig biverkning en kopia av anmälan utan personuppgifter om patienten. Om den avsändande läkaren önskar att enbart Läkemedelsverket skall få information om vem som har skickat in anmälan sänds uppgifterna i biverkningsanmälan till innehavaren av försäljningstillståndet utan läkarens namn och kontaktuppgifter. Läkaren kan också skicka anmälan till innehavaren av försäljningstillståndet som är förpliktad att inom 15 kalenderdygn till Läkemedelsverket rapportera alla allvarliga biverkningar i Finland som innehavaren har fått vetskap om.

Läkemedelsverket rapporterar de anmälningar om allvarliga biverkningar till EMEA, de övriga EU-medlemsstaterna samt WHO:s databas.

En stor del av de vanliga biverkningarna kommer fram redan under de provningar som görs för att utveckla ett nytt läkemedel. Innan försäljningstillståndet beviljas har emellertid det nya läkemedlet som mest prövats på bara några tusen patienter. Av denna anledning kommer sällsynta biverkningar, som förekommer hos färre än en patient av tusen som fått läkemedlet, ofta inte fram i de kliniska provningarna. Innan försäljningstillståndet har beviljats är också erfarenheterna av skadorna vid en långvarig behandling begränsade. Ur kliniska provningar gallras ofta eventuella riskpatienter bort men efter det att försäljningstillstånd har beviljats utvidgas användningen av läkemedlet ofta också till dylika patientgrupper. Biverkningsrapporteringen täcker hela den population som använder ett läkemedel i en verklig behandlingssituation varvid biverkningar som konstateras hos riskgrupper

också lättare kommer till synes. Av samma orsak avslöjas också många problem i samband med interaktion först vid den egentliga användningen inom vården.

Som teknisk grund för en biverkningsanmälan räcker en misstanke om ett samband mellan läkemedelsbehandlingen och symtom och fynd. Det är viktigt att också ovissa misstankar och märkliga iakttagelser anmäls. I enstaka fall är det nästan omöjligt att påvisa relationen mellan orsak och verkan men om man får oberoende iakttagelser ur olika källor kan en misstanke om en biverkning orsakad av ett nytt läkemedel stärkas.

Läkemedelsregistret är ett dåligt redskap för en kvantitativ bedömning av läkemedelsbiverkningar eftersom anmälningarna i verkligheten representerar en okänt stor andel av de i verkligheten inträffade biverkningarna, utvalda på varierande grunder. Underrapportering är enligt olika undersökningar vanligare för icke-allvarliga och förut kända biverkningsdel än för allvarliga och oväntade biverkningar (1,2 och 4), varvid biverkningsanmälningarnas viktigaste värde ligger i att peka ut nya och allvarliga signaler.

Vad informationen i biverkningsregistret gäller skall man förhålla sig särskilt försiktig till en inbördes jämförelse av läkemedlens säkerhet. Mängden anmälningar om ett läkemedel varierar vid olika tidpunkter beroende på hur allmänt läkemedlet används, hur nytt det är och hur offentligt, och på flera andra faktorer som är oberoende av läkemedelseffekten. Ett nytt läkemedel anmäls under de första åren det är i användning mångfalt mer än under senare år. Nyheter i medierna om biverkningar kan också öka mängden anmälningar om ifrågasvarande biverkningar.

En källa som ger mer information om biverkningar är välplanerade epidemiologiska undersökningar, genom vilka man bl.a. kan få uppskattningar av biverkningens incidens och jämförande uppgifter gällande risker mellan olika läkemedel. Med hjälp av prekliniska provningar kan man försöka reda ut uppkomstmekanismerna för eventuella biverkningar.

När någon biverkning efter utredningar framstår som ny och betydande kan man vidta åtgärder för att hindra ytterligare biverkningar. Dylika åtgärder är bl.a. att till produktinformationen för preparatet lägga till information om biverkningen och varningar och försiktighetsåtgärder i samband med den. Andra åtgärder kan vara bl.a. en användningsbegränsning, t.ex. överföring av OTC-medicin till receptbelagt eller en begränsning av indikationerna och användargrupperna. Genom bulletiner eller brev som publiceras på Läkemedelsverkets webbplats (www.nam.fi) kan läkarnas uppmärksamhet påkallas. I ytterlighetsfall kan produkten beläggas med försäljningsförbud och vid behov kan försäljningstillståndet för läkemedlet återtas. Den slutgiltiga behandlingen av fall av betydelse förknippade med säkerheten sker i allmänhet vid EU:s kommitté för läkemedelspreparat (CPMP), vars bedömning leder till ett kommissionsbeslut som binder alla medlemsland i EU.

Ett exempel på läkemedelsbiverkningar som iakttagits med hjälp av Finlands biverkningsregister är bl.a. de livshotande agranulocytosfall orsakade av klozapin som år 1975 ledde till ett användningsförbud för klozapin. Eftersom klozapin emellertid har effekt vid schizofreni som är behandlingsresistent mot övriga neuroleptika beviljades läkemedlet försäljningstillstånd på nytt år 1990, på skarpt avgränsade villkor. Som ett färskare exempel kan vi nämna de allvarliga leverreaktioner som iakttagits i samband med den antiinflammatoriska analgetikan nimesulid, som utvärderas just nu vid CPMP. Försäljningen av nimesulid är som bäst förbjuden i Finland.

Anmälan av biverkningar är en viktig del av övervakningen av läkemedel som har fått försäljningstillstånd, efter att de har kommit ut på marknaden. Biverkningsregistrets effektivitet beror emellertid på läkarnas aktivitet och påpasslighet. Läkemedelsverkets avdelning för läkemedels säkerhet vill tacka alla som har lämnat in biverkningsanmälningar och uppmuntra till en aktiv rapportering också i framtiden. Avdelningen önskar också i framtiden ett intimt och fruktbart

samarbete i strävan mot en bättre och tryggare läkemedelsbehandling. Läkemedelsverket informerar om anmälningar som har kommit in till registret bl.a. i de översikter som publiceras i TABU. Om en läkare som har lämnat in en anmälan önskar personlig respons eller annan information om sin biverkningsiakttagelse, kan han eller hon ta kontakt med Läkemedelsverket, bl.a. med författarna till denna artikel.

Litteratur

1. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:177-81
2. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Martin Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.
3. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Läkemedelns hättavaikutuksiin liittyvät kuolemat yliopistosairaalassa. *Suom Lääkäril* 2003;58:179-181.
4. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:119-120.

Försiktighetsåtgärder gällande användningen av telitromycin för patienter med Myasthenia gravis

Telitromycin (Ketek) hör till en ny grupp antibiotika, ketoliderna. De är strukturellt nära besläktade med makrolidantibiotika och telitromycin är ett halvsyntetiskt derivat av erytromycin. Preparatet fick försäljningstillstånd i EU i juli 2001 för behandling av följande infektioner i andningsvägarna: pneumoni i öppen vård, plötslig försämring av kronisk bronkit, akut sinusit samt tonsillit/faryngit. I Finland kom Ketek ut på marknaden ett år sedan.

Det har nyligen kommit internationella rapporter om försämring av den sällsynta autoimmunsjukdomen Myasthenia gravis som orsakar muskelsvaghet samt om andningsinsufficiens hos Myasthenia gravis-patienter som fick telitromycin. Ett av dessa fall ledde till döden. Förvärrad muskelsvaghet, andnöd eller svår plötslig andningsinsufficiens förekom några timmar efter det att den första dosen av läkemedlet hade tagits. Man känner tillsvidare inte till mekanismerna bakom försämringen av Myasthenia gravis-symtomen vid användningen av telitromycin.

Vi ber läkarna fästa vikt vid följande

- Rapporter har förekommit om eventuellt livshotande försämring av Myasthenia gravis hos patienter som behandlas med telitromycin
- Telitromycin rekommenderas inte för patienter med Myasthenia gravis om andra alternativ finns
- När behandling med telitromycin inleds för en Myasthenia gravis-patient, skall patientens tillstånd följas upp noggrant
- Patienter med Myasthenia gravis skall uppmanas att omedelbart söka sig till läkarvård om symtomen förvärras under telitromycinbehandling
- Om symtomen förvärras, skall erforderliga vårdåtgärder sättas in och telitromycinbehandlingen avbrytas.

Sammandrag

Ulla Närhi

FAD, ÖVERPROVISOR

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

En fråga om klassificering

Med ett läkemedel avses ett preparat eller ämne för invärtes eller utvärtes bruk för att förbättra, lindra eller förebygga ett sjukdomstillstånd eller dess symtom hos människa eller djur. Som läkemedel avses också ett sådant preparat eller ämne för invärtes eller utvärtes bruk som används för att uttröna hälsotillståndet eller sjukdomsorsaker eller för att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner hos människa eller djur (Läkemedelslagen 3 §).

Läkemedelsverket har uppgjort en förklarande förteckning över de ämnen som skall klassificeras som läkemedel <http://www.nam.fi/svenska/lagstiftning/lakemedelsfor-teckning/index.html>. De ämnen som ingår i läkemedelsförteckningens bilaga 1 och de droger som ingår i bilaga 2 kan betraktas som läkemedel. Ämnena och drogerna i läkemedelsförteckningen är uppräknade i alfabetisk ordning enligt de latinska namn, men också de finska och svenska namnen ingår.

Med läkemedel förstås även övriga ämnen och droger som används enligt läkemedelslagen 3 § och som medicinskt kan jämföras med ämnena i bilaga 1 och drogerna i bilaga 2. Övriga preparat som klassificeras som läkemedel kan vara preparat eller ämnen som till form, sammansättning, tillverkningsätt eller verkningsmekanism skiljer sig från vanliga läkemedel men som används som läkemedel. Dyliga är t.ex. radioaktiva läkemedelsberedningar, allergenpreparat och medicinska gaser.

Som läkemedel kan också klassificeras preparat vilkas dygnsdos innehåller en mängd vitaminer eller mineralämnen som överskrider mängden i läkemedelsförteckningens bilaga 3. Vitamin- och mineralpre-

parat för barn betraktas som läkemedel.

Läkemedelsförteckningen fastställs vart tredje år. Senast fastställdes den år 2000, d.v.s. följande läkemedelsförteckning publiceras i år.

Klassificering av läkemedel

Enligt läkemedelslagen ankommer det på Läkemedelsverket att besluta om ett ämne eller preparat anses vara läkemedel. Klassificeringsbeslutet fattas för varje preparat skilt för sig, varvid preparatet klassificeras antingen som läkemedel, icke läkemedel eller en medicinteknisk produkt. Beslutet påverkas både av preparatets sammansättning och användning. Preparatet klassificeras som en medicinteknisk produkt om det uppfyller de krav som ställs på det i lag (Lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård 1505/94 3§).

Skriftlig ansökan

För klassificering behövs en skriftlig klassificeringsansökan (enbart ett e-brev räcker inte till). Av klassificeringsansökan och dess bilagor skall följande framgå

- preparatets namn
- noggrann kvalitativ och kvantitativ sammansättning
- redovisning av användningssyftet
- bilder av förpackningar
- information om eventuell klassificering i annat land

Klassificeringsansökan skall åtföljas av fullständiga kontaktuppgifter för den sökande med tanke på eventuella tilläggsfrågor.

Beslutet kostar 85 euro och fås inom 1–2 månader efter det att ansökan har sänts in. Beslutet sänds

skriftligt till den som framfört ansökan.

Efter klassificeringsbeslutet

När preparatet har klassificerats som läkemedel får det inte saluföras som livsmedel i handeln. För ett preparat som har klassificerats som läkemedel söks försäljningstillstånd som läkemedel. Om man vill sälja preparaten i Finland, information om hur man söker försäljningstillstånd finns också på webbplats <http://www.nam.fi/svenska/overvakning/forsaljningstillstand/index.html>

Tillverkaren är ansvarig för försäljningen av produkten och valet av korrekt försäljningskanal.

Tillverkaren ansvarar också för att ett preparat klassificerat som läkemedel avlägsnas från butiker som säljer hälsokostprodukter.

Anvisningar om marknadsföring och tagande i bruk av medicintekniska produkter ingår i lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård.

Mera information på webbplats

Information om frågor i samband med klassificering ingår på Läkemedelsverkets webb <http://www.nam.fi/svenska/lagstiftning/klassificering/index.html>. Där presenteras också i tabellform klassificeringsbeslut som Läkemedelsverket har fattat. I tabellen nämns deklARATION i det klassificerade preparatet, anmänt användningssyfte och klassificeringsbeslutet (läkemedel/medicinteknisk produkt). Klassificering av preparatet innebär emellertid inte att preparatet har försäljningstillstånd.

Sammandrag

Hely Reinikka-Railo, ÖVERINSPEKTÖR
Kirsti Kotaniemi, JURIST

Avdelningen för medicintekniska produkter
Läkemedelsverket

Nya bestämmelser och rekommendationer för bröstimplantat inom EU-området

I dag finns det ett flertal olika bröstimplantat på marknaden. De flesta har ett silikonhölje, med silikongel, saltlösning, hydrogel eller sojaolja på insidan. Implantatens egenskaper som hållbarhetstid, fasthet och molekylmigration varierar. Mest har man i offentligheten diskuterat hälsoriskerna i samband med implantat med silikongel. Bröstimplantat används både i reparativ kirurgi och i kosmetisk kirurgi.

De första bröstimplantaten inopererades på kvinnor redan i början av 60-talet. Även om implantat började inopereras i större skala för ett par tiotal år sedan startade diskussionen om oönskade biverkningarna och nyttan med dem först för drygt tio år sedan. Till detta medverkade biverkningar och komplikationer som otaliga kvinnor hade upplevt och som i USA ledde till en grupptalan mot vissa tillverkare och medling om ersättningar. Vanliga skador som bröstimplantaten har fört med sig var bl.a. en känsla av tyngd, förhårdnader, inkapslingar, rupturer och smärtor på grund av dem. Misstankar om att silikon eventuellt på lång sikt skulle ha sipprat ut i vävnaden har lett till olika undersökningar på många håll.

Inom EU har man följt med undersökningarna om bröstimplantat och situationen i världen under flera års tid. Till Europaparlamentet riktades år 1998 en vädjan som krävde förbud mot silikongelimplantat. Utgående från vädjan lät parlamentet göra en utredning om hälsoriskerna med silikonimplantat, särskilt bröstimplantat. Undersökningen slog fast att det inte finns några vetenskapliga bevis för en koppling mellan bröstimplantat med silikongel och sjukdomar. Undersökningen konstaterade emellertid att problem

försakades främst av produktmodeller och andra egenskaper. Problemen berodde närmast på läckage, kapselskrumpning och bristningar i höljet.

De följande diskussionerna mellan kommissionen, Europaparlamentet och de nationella myndigheterna ledde till ett brett samförstånd om en gemenskapspolitik som innebar att nuvarande regelverk behålls, men att särskilda, avgörande åtgärder för ökad och förbättrad patientinformation, spårning och övervakning, kvalitetskontroll och kvalitetssäkring samt forskning om centrala problem inom området skulle vidtas. Parlamentets och kommissionens samtidigt verkansamhet för att öka patientens/klientens trygghet har snabbt fört med sig olika åtgärdsförslag och rekommendationer. Dessutom har riskklassen för bröstimplantaten förändrats för att förbättra kvalitet och säkerhet.

Åtgärder inom EU

Direktiv om omklassificering av bröstimplantat

Europeiska gemenskapernas kommission har 3.2.2002 utfärdat ett direktiv 2003/12/EG om omklassificering av bröstimplantat. Med stöd av direktivet flyttas bröstimplantat från klass II b till den mest krävande riskklassen III, avvikande från klassificeringsreglerna gällande medicintekniska produkter (1). Med hjälp av denna reform försöker man förbättra bedömningen av kvaliteten på bröstimplantat genom att kräva en värdering av implantatens planeringsunderlagen, utförd av de anmälda organen.

Bröstimplantat som kommit ut på marknaden före 1.9.2003 skall genomgå ny evaluering före 1.3.2004. Medlemsstaterna skall senast 1.8.2003 offentliggöra de författningar som direktiven förutsätter och som skall tillämpas från och med 1.9.2003.

Kommissionens meddelande 15.11.2001 och arbetsdokument 14.2.2003 om de av medlemsstaterna godkända nationella åtgärderna

Det centrala innehållet i kommissionens rådgivande meddelande behandlar de grundläggande säkerhetsbestämmelserna gällande bröstimplantat och förfarandena för bedömning av överensstämmelse samt den information som erbjuds personer som överväger att skaffa ett bröstimplantat. Rekommendationer riktar in sig på parallella åtgärder; en tillräcklig och ändamålsenlig information till användaren, anvisningar för inhämtande av patientens medgivande, krav riktade mot reklam samt allmänt taget uppföljning av inopererade implantat och spårningsåtgärder.

Arbetsdokumentet behandlar nationella åtgärder i anknytning till patientens välinformerade samtycke, nationella register och reklam gällande bröstimplantat.

Europaparlamentets betänkande
Parlamentet godkände betänkandet A5-0008/2003, 13.2.2003, som tar ställning till åtgärderna i samband med kommissionens meddelande. Parlamentet förordar bl.a. att inoperering av implantat hos kvinnor under 18 år tillåts endast av medicinska skäl. Det kräver också att övervakningen av marknadsföringen

effektiviseras för att hindra felaktig och missvisande information. Parlamentet kräver inte ett totalt förbud av bröstimplantat men rekommenderar specialåtgärder genom vilka informationen till användarna förbättras. I betänkande föreslås det även att reklam för bröstimplantat och -operationer riktad till den stora allmänheten skall förbjudas. Parlamentet godkände i sin kommuniké en justering, som kräver att man tar i bruk ett patientkort för den som får ett implantat. Av kortet framgår implantatets specialegenskaper och fortsatta åtgärder efter operationen.

Parlamentets och kommissionens rekommendationer gäller ärenden som hör till medlemsstaternas nationella befogenheter, varför möjligheterna att godkänna åtgärderna på samfundsnivå är ringa.

Situationen i Finland

Ett flertal av kommissionens och parlamentets rekommendationer är sådana att de för att genomföras i Finland kräver politiskt beslutsfattande och lagstiftningsåtgärder, som t.ex. en högre åldersgräns för operationerna, förbud av reklam o.s.v. Viktigt i rekommendationerna är att kunden i god tid före bröstimplantatsoperationen får neutral och tillräcklig information. Det är viktigt att ett förtroendefullt samtal förs mellan implantatmottagaren och den opererande läkaren innan beslut om det kirurgiska ingreppet fattas. Det skapar en bra grund för uppkomsten av ett långvarigt behandlingsrelation.

Till Läkemedelsverkets kompetens hör de åtgärdsförslag i meddelandet som berör övervakningen av de bröstimplantat som finns på marknaden, risksituationer samt övervakning av marknadsföringen av bröstimplantat.

Risksituationer

Läkemedelsverket upprätthåller ett register över risksituationer. Lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård förpliktar såväl tillverkare som personer som yrkesmässigt använder medicintekniska produkter måste göra anmälningar om alla alvarliga risksituationer gällande medicintekniska produkter till Läkemedelsverket (2). Skyldighet att

anmäla en risksituation gällande medicintekniska produkter kan uppstå dels på grund av felaktig funktion och/eller som följd av bristfälligheter i information som getts om dem, dels då produkter som strider mot bestämmelserna återkallas från marknaden.

Endast en anmälan om en risksituation i samband med ett bröstimplantat har registrerats i Finland. Det gällde ett implantat som inopererades år 1973 och som gick sönder år 1997. Avsaknaden av anmälningar betyder inte nödvändigtvis att inte fler motsvarande fall skulle ha inträffat i Finland. Anmälningar har kanske i misstag inte blivit inlämnade, eftersom man inte har förstått att det har varit fråga om risksituationer som kräver anmälan. Som ett exempel på begreppet farlig risksituation tillämpat på en bröstimplantation kan man nämna en operation som måste utföras på nytt på grund av skada eller förändring som implantatet förorsakar. Ett dylikt fall skall anmälas till Läkemedelsverkets biverkningsregister. En anmälan behöver inte lämnas in gällande en sådan förnyad operation som man fattat beslut om på grund av en förändring av implantatets storlek eller position eller på grund av en sådan infektion som förorsakats av något annat än implantatet.

Att reda ut en risksituation ligger i första hand på tillverkarens ansvar. Läkemedelsverket följer med att åtgärderna är tillräckliga, deltar vid behov i utredningarna och bedömer situationen och behovet av information.

Genom anmälningar om risksituationer får Läkemedelsverket värdefull information också om implantaten, deras säkerhet och hur de uppfyller kraven samt de faktorer som orsakar eller bidrar till att oförutsedda och oönskade situationer uppstår i samband med användningen av produkten.

Uppföljning av användningen av bröstimplantat

Läkemedelsverket upprätthåller ett implantatregister där information om ortopediska proteser och tandimplantat samlas. Registret kan vid behov utvidgas att omfatta också andra implantat. Läkemedelsverket

har inte ansett det ändamålsenligt att samla uppgifter om bröstimplantat i registret eftersom man inte har ansett att en uppföljning av säkerheten och hållbarheten ger särskilt stor nytta, på grund av materialets litenhet och det alltför stora antalet variabler.

Lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård förpliktigar redan nu hälsovårdsenheterna att upprätthålla ett register över alla implantat avsedda att bestående inopereras på en människa. Med hjälp av dessa register kan enheterna snabbt spåra produkter i lagret samt vid behov också sina klienter som fått ett implantat.

Läkemedelsverket kommer i år att aktivt följa med reklamen för bröstimplantat med beaktande av parlamentets krav om att vid marknadsföringen av bröstimplantat säkerställa att felaktiga och missvisande uppgifter inte ges.

Trots produktutveckling, allt strängare krav och övervakning kan bröstimplantat ge upphov till risksituationer. De kan ha biverkningar på samma sätt som andra främmande föremål som opereras in i kroppen. Det är troligt att implantaten måste förnyas någon gång under patientens livstid. Nyttan med implantaten och förväntningarna på slutresultatet är i allmänhet subjektiva. Av denna anledning är det mycket viktigt att i förväg berätta tillräckligt mycket om nyttan och riskerna med dem. Ändamålsenlig information är en förutsättning för en bra och kontinuerlig behandlingsrelation.

Läs mer på kommissionens webbplats http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/.

1. Direktiv 93/42/EEG artikel 11 och bilaga IX

2. Med en allvarlig risksituation avses en sådan förändring eller störning hos produkter och utrustning för hälso- och sjukvård eller deras prestanda som har orsakat eller skulle ha kunnat orsaka allvarlig hälsoförsämring eller död för patienten, användaren eller en annan person. Se mer på webbplats <http://www.nam.fi/svenska/lagstiftning/anvisningar.html>