



*Sähköinen asiointi 5
Ihopsoriaasin lääkehoi-
to 6 Syklodekstriinit –
perustutkimuksesta lääk-
keisiin 9 Jälkiehkäisy-
valmisteet 15 Brintsola-
midi 16 Ganireliksi 17
Glargiini-insuliini 18
Rosiglitatsoni 19 Uu-
den reumalääkkeen ki-
vikkoiset alkumetrit 20
Psykoosilääkkeisiin liit-
tyvät kammioperäiset
rytmihäiriöt 20 Fluoro-
kinoloneihin liittyvät
tendiniitit voivat pitkit-
tyä 20 Kavastako apua
suomalaisten ahdistuk-
seen? 21 Muovityösken-
telyn riskien välttämi-
nen hammaslääkärin
vastaanotolla 23 Suo-
messa tulokset parane-
vat kaikilla tekonivelki-
rurgian osa-alueilla 25
Buprenorfiinia sisältä-
vien lääkevalmisteiden
maahantuonnista mää-
räys 3/2000 26 Veri-
asiantuntijat koolla Saa-*



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

Julkaisija

Utgivare | Publisher
LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
Mannerheimintie 166
PL | PB 55 FIN-00301 Helsinki | Helsingfors
Puh. | Tfn (09) 473 341
Telefaksi (09) 4733 4297
Internet: www.nam.fi

Päätoimittaja

Ansvarig utgivare | Editor-in-Chief
HANNES WAHLROOS
YLIJOHTAJA | ÖVERDIREKTÖR | DIRECTOR GENERAL

Toimitus

Redaktion | Editorial staff
LÄÄKEINFORMAATIOYKSIKKÖ
ENHETEN FÖR LÄKEMEDELSINFORMATION
DRUG INFORMATION CENTRE
Puh. | Tfn (09) 4733 4291

Osoitteenmuutokset

Adressändringar | Changes of addresses
Puh. | Tfn (09) 4733 4289

Design

KARI PIIPPO

Paino

Forssan Kirjapaino Oy (ISO 9002)
Forssa 2000 ISSN 1236-7427

● TABU julkaisee lähinnä lääkevalvontaa, lääkehuoltoa sekä terveydenhuollon laite- ja tarvikevalvontaa käsitteleviä kirjoituksia. Julkaisu tarjoaa palstatilaansa myös lääkeasioista kiinnostuneille keskustelijoille. Lehdessä julkaistut kirjoitukset eivät edusta Lääkelaitoksen virallista kantaa, ellei nimenomaan toisin mainita. Kirjoitusten sisältöä voi lainata lähde mainiten. Kokonaisen kirjoituksen lainaamiseen tulee kuitenkin saada kirjoittajan lupa.

● TABU publicerar närmast artiklar om läkemedelsövervakning, läkemedelsförsörjning samt övervakning av medicintekniska produkter. Också debattörer med intresse för läkemedelsfrågor bereds spaltutrymme. De artiklar som publiceras i TABU representerar Läkemedelsverkets officiella ståndpunkt om och endast om detta uttryckligen omnämns. Innehållet i artiklarna kan citeras med angivande av källan. För återgivande av en hel artikel erfordras emellertid tillstånd av artikelförfattaren.

● TABU publishes mainly articles dealing with medicines control, pharmaceutical services, and the control of medical devices. The periodical also serves as a forum for debate or discussion input from authors sharing an interest in the subject matter. The articles published in TABU do not reflect the official views of the National Agency for Medicines, unless specifically stated otherwise. Any articles published may be quoted provided that the source is mentioned. An entire article may, however, not be reproduced without obtaining the author's permission prior to publication.

S a m m a n d r a g

Ledare

Juhani Sivula 29 Elektroniskt uträttande av ärenden

Tutta Uurasmaa | Leena Koulu 30 Läkemedelsbehandling av hudpsoriasis

Om biverkningar

Erkki Palva 35 Stenig början för nya reumaläkemedel
Rytmstörningar i kammaren i anslutning till psykosläkemedel
Tendiniter i anslutning till fluorokinoloner kan dra ut på tiden

Ex tempore 36 Föreskrift 3/2000 om införelse av läkemedelspreparat som innehåller buprenorfin för personlig medicinering

S u m m a r y

Editorial

Juhani Sivula 37 Electronic services in the Internet

Tutta Uurasmaa | Leena Koulu 38 Medical treatment of psoriasis

ADR News

Erkki Palva 40 Difficult introduction of a new antirheumatic drug
Ventricular arrhythmias associated with antipsychotics
Tendinitis associated with fluoroquinolones may be prolonged

41 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Juhani Sivula

AVDELNINGSCHEF

Allmänna avdelningen

Läkemedelsverket

Ledare

Elektroniskt uträttande av ärenden

Begreppet informationssamhället blev ett tema i medierna redan i början av 1990-talet. I Finland sågs informationssamhället som en central fråga vid omläggningen av ekonomin och den offentliga förvaltningen. Utvecklingen har drivits fram med hjälp av flera utredningar. Saken är noterad i statsminister Paavo Lipponens regeringsprogram. I april 1999 skrevs bl.a. följande in i regeringsprogrammet: *”I Finland byggs det upp ett informationssamhälle, där kunskap och kunlande är en del av bildningen och den mest centrala produktionsfaktorn. Finland skall vara en nation i främsta ledet i teknologipolitiken. Finland vill vara en föregångare när det gäller att skapa ett människovänligt och hållbart informationssamhälle. Det betyder att t.ex. de elektroniska tjänsterna och kultur- och informationsinnehållen utvecklas så de blir lätta och trygga att använda och är tillgängliga för alla människor vare sig det handlar om mikrodatorer, digital television eller mobil telekommunikation.”*

Arrangemangen för att ärenden skall kunna anhängiggöras och handläggas elektroniskt har avancerat relativt snabbt inom organisationer och verk i den offentliga förvaltningen genom att de offentliga nättjänsterna har byggts ut enligt målet *”en nation i främsta ledet”*. Guldmedalj i den här grenen får vi knappast, så vi får jobba på till nästa olympiaden. Produktionen av nättjänster har i de flesta verk nått det stadiet att verket har egen webbplats. Mest handlar det om informerande webbtjänster med sökmöjlighet. Ofta går det att ställa webbmästaren frågor per e-post. Egentlig serviceproduktion är först under konstruktion inom förvaltningsorganisationerna. Det finns lyckade pilotlösningar, t.ex. i fråga om statistik och adress- och fordonsuppgifter. Kommersialiseringen sätter tydligt fart på utvecklingen i de elektroniska tjänsterna.

Det hör till utvecklingen av de elektroniska tjänsterna inom förvaltningen att en medborgare, en individ el-

ler en sammanslutning, kan anhängiggöra sitt ärende på elektronisk väg. En viktig aspekt på myndigheternas verksamhet är datasäkerheten. Medborgaren och också myndigheten måste ha visshet om att det är rätt person som anhängiggör ärendet. Om autentisering av personer och om elektroniska signaturer stadgas det i en lag som trädde i kraft i början av december 1999. Ramarna är i sin ordning, tekniken och utrustningen hör ännu inte till vardagen. Utvecklingsriktningen är emellertid klar och farten är inte att ta miste på. Det är en del av datasäkerheten att både medborgaren och myndigheten måste kunna lita på att de datasäkerhetskrav som gäller för konfidentiella uppgifter skall vara uppfyllda också vid elektronisk kommunikation. Ett slutet nät är inte en helhetslösning mellan kunden och myndigheten. Åtminstone inte i en öppen verksamhetsmiljö och när det är en grupp medborgare som uppträder som kund.

Läkemedelsbranschens färd på den elektroniska kommunikationens väg kunde skissas så att Läkemedelsverkets informerande nättjänster kompletteras och blir mångsidigare. Med komplettering menas att bestämmelserna och anvisningarna redan finns helt och hållet på vår webbplats och att kund- och intressentgrupper kan sätta ut länkar till dessa elektroniska filer från sina egna sidor. Med att göra informationen mångsidigare menar jag en ökning av den information som står till buds. Målet är att produktresuméer och bipacksedlar över läkemedel skall stå till alla medborgares förfogande på Läkemedelsverkets webbsida.

Ett större språng i elektroniskt uträttande av ärenden är att övergå till att både anhängiggörande, inlämnande av ansökan och handläggning försiggår över Internet. Datasäkerhetsfrågorna hör här till de största problemen. Men fördelarna är så stora både för kunden och myndigheten att det lönar sig att arbeta för en sådan här utveckling.

Läkemedelsbehandling av hudpsoriasis

Lindrig hudpsoriasis (ca. 5 % av kroppens yta) sköts på en allmänläkares mottagning. Ofta skrivs recepten som en bisak i samband med ett läkarbesök på grund av någon annan orsak. Denna artikel ger praktiska vinklar för dessa situationer. Vi ger också en allmän översikt över behandlingen av allvarligare psoriasis. De som lider av mellansvår psoriasis (10–15 % av kroppens yta) behöver åtminstone tidvis besöka en dermatolog för att göra upp ett långsiktigt vårdprogram, och de som lider av svår och/eller mer än 15 % av kroppen täckande psoriasis ska stadigvarande uppföljas av specialist.

Baskrämer kompletterar övriga behandlingsformer

Det lönar sig för psoriasispatienter att regelbundet använda baskrämer. Krämerna fuktar huden, hindrar att eksemfläckarna spricker upp och lindrar klåda. Glöm inte att ordinera antihistaminer om din psoriasispatients utslag kliar.

Avfjällning

Keratolytbehandling förbereder eksemet för behandling som påverkar sjukdomsprocessen och utgör den grundläggande åtgärden framom andra, aktivare lokalbehandlingar. Att avlägsna fjällen med våld är inte att rekommendera då skador i lesionerna ökar sjukdomens aktivitet (Köbnerfenomen).

Som keratolytisk behandling används vanligtvis 2–10 % salicylvaseline. Salicylsyra kan också blandas in i mindre kladdiga baskrämer eller oljor. På tunna fläckar på bålen och lemmarna kan 2–3 % kräm räcka medan 5–10 % behövs på tjocka fläckar, fotbottnar och handflator samt på huvudsvålen. Vid behandling av barn och mycket utbredd psoriasis skall överdoseringsfaran vid lokal användning av salicylsyrepreparat beaktas, eftersom salicylsyra absorberas till ca 60 % av huden. Behandling med salicylsyrekeratolyt skall inte an-

vändas direkt före ljusbehandling eftersom den har en UV-skyddande effekt.

Exempel på läkemedelsordination:

*Acid.salic. 5,0
Vaselin. alb. ad 100,0
M.d.s. För avfjällning av psoriasisfjäll.
Gnids in på fläckarna till natten.*

För avfjällning av hårbotten används t.ex. 5–10 % salicyl-Vival eller -oljan. Hårkrämen eller -oljan gnids in i hårbotten i benor som kammats ut på de fjällande områdena, och får verka t.ex. över natten. För att tvätta håret efter avfjällningsbehandling krävs i allmänhet 2–3 schampobehandlingar. De lösa fjällen borstas eller kammats ur håret.

Lokalbehandlingar

Tjära har använts i mer än hundra år för psoriasisbehandling

Stenkolstjära (*Pyroleum lithanthracis*) eller stenkolstjäresprit (*Spiritus carbonis detergentis*) används till 1–5 % i ex tempore-preparat. Vissa kommersiella produkter finns också. Dessa utspädda tjärprodukter passar för behandling av lindrig psoriasis i öppen vård, men på grund av lukten och kladdigheten skall starkare preparat, som t.ex. huvudkrämer avsed-

da för hårbotten, användas på vårdpolikliniker eller i avdelningsvård. Tjärkrämerna skall inte bara strykas ut utan de skall masseras in i huden 1–3 gånger om dagen. Stenkolstjärens fototoxiska egenskap begränsar användningen på sommaren. Trätjärer, som inte sensibiliserar för UV-strålning men som irriterar huden mer än stenkolstjäran finns just inte mera att få.

Populära kortikosteroider

Lokal behandling med kortikosteroider har varit populär både bland patienter och läkare på grund av att läkemedlet är lätt att använda och tolereras bra. Det lämpar sig för kortvarig behandling av plaquespsoriasis. Kortikosteroiderna verkar antiinflammatoriskt, immunosuppressivt och antiproliferativt. Effektiviteten regleras dels av steroidens molekylstruktur, dels av vehikeln som påverkar absorptionen av läkemedlet i huden. Fetare krämer absorberas mer effektivt än emulsionskrämer. Det finns också kommersiella keratolyt-kortikosteroidkombinationspreparat. Allmänt rekommenderas behandling i 2–4 veckor med en tillräckligt effektiv kortikosteroid, vald enligt eksemetts placering och svårighetsgrad, varefter användningen kan nedtrappas gradvis. Ofta efterföljs lokal kortikosteroidbehandling av ett annat lo-

kalt behandlingsalternativ enligt rotationsprincipen.

Då effekten av hydrokortison i allmänhet är för svag för behandling av psoriasis, är medelstarkt kortikosteroidpreparat det första behandlingsalternativet för tunna hudområden som ansikte och hudveck. För de övre extremiteternas dorsalytor, de nedre extremiteterna, bålen, handflatorna, fotbottarna och huvudsvålen behövs ett starkt kortikosteroidpreparat eller extra stark kortikosteroid. Vid behandlingen av utbredd psoriasis måste systembiverkningarna beaktas. Genom att använda behandlingskurer kan man minska biverkningarna och upprätthålla remissioner. Om behandlingen inte övervakas noggrant ökar risken för lokala biverkningar som t.ex. hudatrofi, striabildning och telangiectasi. Bland problemen med kortikosteroider skall man komma ihåg takyfylaxi, dvs. småningom uppkommande minskning av läkemedlets effekt om behandlingen har pågått länge i ett sträck, samt möjligheten för uppflamning av hudsymtomen om läkemedlet snabbt sätts ut. En dylik uppflamning kan ibland t.o.m. vara värren än utgångsläget (rebound-effekt).

Lokala kortikosteroider kan användas i ocklusionsbehandling av sega psoriasisplaque; på steroidkrämen sätts till natten en plastfolie eller så använder man kortisonlösning under ett hydrokolloidförband; härvid kan omslaget hållas på plats en vecka. Systemsteroider används inte vid behandling av hudpsoriasis.

Kalcipotriol är ett D-vitaminderivat

Kalcipotriol är en syntetisk D₃-vitaminanalog, som har en hämmande effekt på keratinocytproliferationen i psoriasislesioner och stimulerar dess differentiering. Kalcipotriol finns som kräm och emulsionskräm samt som lösning avsedd för behandling hårbotten.

Kalcipotriolpreparat används två gånger om dagen på det behandlade området. Den mängd kalcipotriolsalva som används under en vecka får inte överskrida 100 g. För barn över 12 år får veckomängden inte överskrida 75 g och för barn i åldern 6–12 år är maximimängden per vecka 50 g (totalmängden kalcipotriol måste beaktas, om olika läkeme-

delsformer används samtidigt). Om man följer denna dosering påverkar kalcipotriol inte kalciumomsättningen i kroppen. Behandlingsresultat syns vanligtvis i 6–8 veckor.

Till effekten motsvarar kalcipotriol kortikosteroider grupp III. Kalcipotriol ger inte upphov till förtunning av huden eller takyfylaxi, men irritation av lokala lesioner eller den omgivande huden förekommer hos 5–25 % av patienterna. Kalcipotriol kan i enstaka fall användas på ansiktet, men det är skäl att undvika det i hudveck. Kalcipotriol används inte för gravida, under amningstid eller för barn under 6 år, eftersom tillräckliga forskningsdata fattas för dessa grupper.

Efter kalcipotriolbehandling kan en rodnad kvarstå på en psoriasisfläck då kalcipotriol huvudsakligen påverkar keratinocyternas proliferation och differentiering. Behandlingen kan kombineras med kortikosteroider genom att det ena läkemedlet används på morgonen, det andra på kvällen. På så sätt får man en fullständigare remission.

Tazaroten är ett A-vitaminderivat

Tazaroten är en receptorselektiv, syntetisk retinoid som normaliserar keratinocyternas proliferation och differentiering. Av det tazaroten som bredd ut på huden absorberas mindre än 5 % genom huden. Ämnet ansamlas inte i nämnvärd grad i de lipofila vävnaderna, i motsats till de retinoider som används systemiskt. Vetenskapliga data baserar sig på behandling av plaquepsoriasis på ca 10 % av bålens yta.

I praktiken är den mest betydande biverkningen, hudirritation, vilken emellertid i allmänhet kan behärskas. En patient lämpar sig för tazarotenbehandling om han eller hon har plaquepsoriasis på högst 10 % av bålen och lemmarna. Tazaroten finns som 0,05 och 0,1 % gel. Den senare verkar snabbare, men ger också lättare upphov till irritation. Därför rekommenderas initialt ett lindrigare preparat för patienter med känslig hy. Gel bredd ut tunnt på kvällen enbart på eksemområden. Frisk hud, hudveck och ansikte aktas. Den omgivande huden kan skyddas t.ex. med zinkpasta. Irritationssymtomen framträder som rodnad, klåda, en brän-

nande känsla i huden och t.o.m. smärta. Det är skäl att använda tillräckligt med baskräm under en tazarotenbehandling. Den skall emellertid inte inom en timme efter gelsmörjningen breddas ut på det hudområde som behandlas så att inte läkemedlets absorption i huden störs eller gelen i onödan bredd ut sig på huden runt fläcken.

Behandlingen av patienter vars psoriasis är starkt inflammatorisk kan lämpligen inledas med en två veckors behandling med kortikosteroider grupp IV, varefter man fortsätter med tazaroten. För att göra behandlingen mer effektiv och uthärdlig kan grupp III kortikosteroider användas varannan dag tillsammans med tazaroten eller som parallellbehandling en gång i dygnet. I allmänhet varar en tazarotenbehandling 12 veckor. Hur säkert och effektivt tazaroten är för patienter under 18 år är inte utrett. Läkemedlet får inte användas hos kvinnor som planerar en graviditet, av gravida eller ammande. Tazaroten kan kombineras med metotrexat- och ciklosporinbehandling, men inte med den systemiska retinoiden, acitretin.

Det bortglömda ditranol

Ett effektivt lokalbehandlingsläkemedel är ditranol, som varit känt sedan början av 1900-talet. Ny registrerade läkemedelspreparat, som innehåller ditranol finns inte ännu på marknaden. Man kan få läkemedlet på specielltillstånd. I ex tempore-preparat kan 0,1–0,5 % ditranol blandas i baskräm eller vaselin. Ditranol oxideras och inaktiveras lätt. Att skydda läkemedlet för ljus och till ex tempore-preparat tillföra antioxidanter, t.ex. ascorbinsyra (1 %), främjar hållbarheten. Ditranol bromsar keratinocytproliferationen och dess effekt kan också förmedlas via hudens immunologiskt aktiva celler.

Att använda ditranol hemma kräver noggrann handledning av vårdpersonalen. Ditranolets biverkningar är hudirritation och kladdighet: det färgar den friska hyn, textilier och många ytmaterial i hemmet, t.ex. badrummets plastinredning och mellanrummen mellan kaklen. För användning i öppen vård lämpar sig s.k. minutbehandling; krämen används på eksemområdet bara 10–30

minuter om dagen varefter den tvätas bort. Ett surt tvättmedel minskar färgningen. Man skall vara aktsam så att ämnet inte kommer i ögonen eller på slemhinnorna och hudvecken skall undvikas. Ditranol saknar systemiska biverkningar. Det lämpar sig för barnpatienter och för gravida. Tolerans utvecklas inte.

Systemisk behandlingar är en dermatologs verktyg

Systemiska psoriasisläkemedel övervägs vid behandling av omfattande eksem, om någon annan behandling inte är tillräckligt effektiv eller om patienten lider av takyfylaksi. Erytroderm psoriasis med varblåsor och ledbesvär kräver i allmänhet invärtes mediciner. Genom behandlingsrotation försöker man lindra belastningen på olika organ och minska läkemedlets långtidsrisker.

Metotrexat har använts vid behandling av psoriasis redan i ett halvt sekel

Metotrexat är en folsyraanalog, som blockerar i cellen de enzym som behövs vid DNA-syntesen. På detta sätt inverkar den dämpande på basalcellernas försnabbade differentiering i psoriasisplaque. Metotrexat har också en antiinflammatorisk och immunosuppressiv verkan.

Vid behandling av psoriasis doseras metotrexat en gång i veckan. Den vanliga dosen är 7,5 mg som engångsdos eller fördelad på tre som tas med 12 timmars intervall. Patienterna är nöjda med metatrexatbehandlingen för terapivaret kommer snart och patienterna iakttar i allmänhet

inte några biverkningar på grund av användningen. En del patienter blir illamående av metotrexat, vilket kan minskas genom att dosen fördelas, tas sent på kvällen eller genom att patienten använder läkemedel mot illamående.

Största delen av metotraxatet utsöndras i urinen varför också ett lindrigt underskott i njurfunktionen måste beaktas vid doseringen av läkemedlet. Leukopeni och trombocytopeni, metotrexatets toxiska effekter, förstärks av de läkemedel som undantränger den från plasmans äggviteämnen. Dylka läkemedel är bl.a. sulfa, särskilt sulfonamid-trimetoprimkombinationer, antiinflammatorika, tetracykliner, penicilliner, fenytoin, difenylhydantoin, furosemid, kortikosteroider, barbiturater samt probenecid. Paracetamol eller dextropropoxifen har inte sådana toxiska effekter. Benmärgssjukdom och ett aktivt eller nyligen aktivt sår i magsäcken eller tolvfingertarmen är kontraindikationer för behandlingen. För en patient, som har skall behandling inte inledas. Folsyrabehandling t.ex. under fem dagar i veckan kan användas för att hindra metotrexatets benmärgstoxicitet och det illamående den föranleder.

De största riskerna vid långtidsanvändning är leverfibros och -cirros. Metotrexat sätts inte in för patienter som nyligen har haft leverinflammation eller som har funktionsstörningar i levern. Hos övriga psoriater är risken för leverskada mycket liten så länge den totala dosen metotrexatin underskrider 1,5 g, vilket motsvarar fyra års behandling med en veckodos på 7,5 mg. Med större doser ökar ris-

kerna, men riskvärdena varierar kraftigt (0–21 %). Risken ökar vid högre ålder, alkoholbruk, övervikt och diabetes. Beklagligtvis räcker inte en uppföljning av leverenzymerna eller ekografi av levern för att påvisa begynnande leverskada. Leverbiopsi (med 1,5 gr totaldosintervall) har rekommenderats för uppföljningen, men utförs vanligtvis inte. I stället används mätning av typ III prokollagenet aminoterminala propeptid i serum.

Lungskador och ökad infektionsbenägenhet förorsakade av metotrexat har främst beskrivits hos patienter med ledgångsreumatism, men är ovanliga bland psoriater. Behandlingen inleds inte om patienten har en aktiv infektion. Patienten måste vara pålitlig i förhållande till behandlingen och får inte ha alkoholproblem. Absoluta kontraindikationer för metotrexatanvändning är graviditet och amning, och man rekommenderar undvikande av graviditet under 12 veckor efter det att läkemedlet satts ut. Män skall undvika konception 3 månader efter avslutad behandling, på grund av läkemedlets skadliga effekter på sädescellerna. Kontroller i samband med inledning och uppföljning av behandlingen presenteras i tabell 2.

Acitretin utmattar psoriasisutslag genom avfällning

Acitretin är en retinoid, ett syntetiskt A-vitaminderivat, som huvudsakligen verkar på cellernas differentiering. Acitretin är kraftigt teratogent och en kvinna i fertil ålder kan använda det bara om preventionen sköts noggrant

Tabell 1. Jämförelse av egenskaperna hos systemiskt använda psoriasisläkemedel

	Acitretin	Metotrexat	Ciklosporin
Pris	dyr	billig	dyr
Effekten inleds	långsamt	snabbt	snabbt
Biverkningar	hudtorka, håravfall osv.	illamående	inga
Benmärgstoxisk	nej	hos en del	nej
Levertoxisk	hos en del	hos en del	sällan
Skeletteffekter	sällan	nej	nej
Njurtoxisk	nej	nej	hos en del
Höjer blodtrycket	nej	nej	hos en del
Verkan på lipidvärdena	hos en del	nej	sällan
Fosterskada	teratogen	teratogen	nej?
Huvusakliga verkan riktar sig mot	cellmognad	cellfördelning	immunolog. mekanismer

Tabell 2. Uppföljning av systemiska psoriasisläkemedel			
	Acitretin	Metotrexat	Ciklosporin
<i>Undersökn. före behandl.</i>	fP-Kol fP-Trigly P-ALAT FP-Krea rekommenderas	B-Hb fB-Leuk B-Trom fP-Krea U-Prot P-ALAT S-PIINP (prokollag.III aminoterminal propeptid) rekommenderas	B-Hb fB-Leuk B-Trom fP-Krea (minst x 2) P-ALAT blodtrycksmätning
<i>Uppföljningsundersökningar</i>	fP-Kol fP-Trigly P-ALAT	Samma som ovan	Samma som ovan
<i>Uppföljning infaller</i>	med 2 veckors mellanrum 2 mån, sedan 2-3 mån. mellanrum	med 2 veckors mellanrum 2 mån, sedan 2-3 mån. mellanrum S-PIINP 1/2-1 års mellanrum	med 2 veckors mellanrum 2 mån, sedan 2-3 mån. mellanrum
<i>OBS.</i>	Diabetikernas blocsockerkontroll- tätare i början av behandl. Efter 2-3 års oavbruten användning (totaldos ca 25 g.) rekommenderas rtg-kontroll för avvikelser i benbildningen.	Om patienten får hosta, andnöd eller feber, ta thorax-rtg för att utesluta interstitiell lungreaktion Kom ihåg interaktionerna	Vid behov P-K, S-Mg Mycket läkemedels- interaktioner. Undvik samt. användning av övriga njurtoxiska läkemedel

under behandlingen och två år efter det att läkemedlet satts ut. Den långa karensen är nödvändig emedan läkemedlet metaboleras till etretinat hos en del av patienterna. Halveringstiden för eliminationen av etretinat är i medeltal 120 dagar. Under amning används acitretin naturligtvis inte och blodgivning är förbjuden under medicineringen och ett år efter avslutad behandling. Man har inte kunnat konstatera skadliga verkningar på sädescellerna.

Acitretin används för behandling av omfattande, erythroderm och lokal samt generaliserad pustulär psoriasis. Om patienten har en allvarlig lever- eller njurinsufficiens är acitretinanvändning kontraindicerad. Undersökningar i anslutning till inledning och uppföljning av medicineringen räknas upp i tabell 2.

I början av en acitretinbehandling fjällar eksemområdena och verkar mer infekterade än tidigare. Också friska handflator och fotbottnar kan fjälla i stora flak. På friska hudtytor

kan psoriasiska rodnande och fjällande fläckar uppkomma. Detta skede går om efter 6-8 veckor och följs av att eksemfläckarna blir ljusare och tunnare, i bästa fall symtomfria. Efterverkan av en retinoidmedicinering är lång; symtomfriheten kan vara i månader efter det att läkemedlet har satts ut. Torra slemhinnor, ökat håravfall och infektioner i nagelbäddarna kan förekomma. Symtom som tyder på en lindrig A-vitaminförgiftning, t.ex. huvudvärk och muskelömheter, förekommer sällan och dessa symtom är i allmänhet övergående.

Biverkningar i samband med långtidsanvändning är hepatocitet, en höjning av serumets triglycerid- och kolosterolhalter samt skelettförändringar. Vårdperiodernas längd bestäms delvis av om dylika biverkningar förekommer. Om värdet på leverenzymerna stiger bara lindrigt och under uppföljningen stabiliseras på en något förhöjd nivå, kräver detta inte att behandlingen avbryts. Förhöjda fettvärden i serum korrigeras

när behandlingen avslutas. En flera år lång retinoidmedicinering kan medföra störningar i benbildningen som t.ex. osteofytbildning i ryggkotorerna samt ektopisk kalkbildning i det anteriöra spinalligamentet eller de långa senornas insertionspunkter (DISH-syndrom = *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*).

Immunbromsen ciklosporin

En autoimmunreaktion mot någon av epidermis antigenen antas vara ett skede i psoriasis uppkomstmekanism. Ciklosporin är immunosuppressivt och antiinflammatoriskt. Psoriasis behandlas effektivt och snabbt med ciklosporin men läkemedlet reserveras för behandling av allvarlig psoriasis i de fall då en annan behandling inte är effektiv eller lämplig. Ciklosporin skall inte sättas in hos en patient som har en obehandlad infektion, immunbrist eller en malignitet i anamnesen. Hos patienter som har fått rikligt med UV-behandling kräver inledande

av ciklosporinbehandling särskilt övervägande, så att risken för ljusförorsakad cancer inte ökar. Undersökningarna i samband med inledning och uppföljning av behandlingen framgår av tabell 2. Behandlingen skall inte inledas hos en patient som har onormal njurfunktion eller en obehandlad blodtryckssjukdom.

Ciklosporindosen vid behandling av psoriasis är 2–5 mg/kg i dygnet. På tre månader uppnås i allmänhet ett bra terapivar, varefter en mindre dos räcker till för att upprätthålla behandlingsresultatet. För att minimera biverkningar är det motiverat att rekommendera korta behandlingskuror. Stegvis avslutning av behandlingen kan förlänga den symtomfria perioden.

En risk för nefropati är förknippad med långvarig behandling. Under behandlingen skall övriga njurtoxiska läkemedel inte användas. Om fP-Krea i initialskedet av behandlingen stiger 30 % över utgångsläget, minskas dygnsdosen med några veckors intervall, tills kretininet åter faller inom det godkända intervallet. Om blodtrycksvärdena stiger över 160/95

skall patienten övergå till lindrigt saltad diet och vid behov inleds blodtrycksmedicinering med ett antihypertensiva läkemedel som är lämpligt för ciklosporinbehandling.

Vad är UV-behandling och med vilken annan behandling kan den kombineras?

UV-apparaturen klassificeras i typerna UVA och UVB. Den ultravioletta strålningens förbättrande effekt på psoriasis begränsar sig till den erytematogent UVB-området och behandlingen (UVB och SUP) inverkar antiinflammatoriskt och immunosuppressivt. I fotokemoterapi, dvs. PUVA-behandling, sensibiliseras huden invärtes eller utvärtes med psoralenläkemedel och utsätts för UVA-strålar (Psoralen + UVA). Vad cellinverkan gäller är PUVA-behandling cytostatikabehandling: aktiverad av UVA-strålningen binds psoralenmolekylen vid kärnans DNA och förhindrar att cellen delar sig. De psoriasispatienter som får UV-behandling övervakas av en specialist.

Allmänt taget kan man använda alla lokalbehandlingar av psoriasis parallellt med UV-behandling, bara man beaktar att tjärprodukterna sensibiliserar huden för ultraviolet strålning, att ljusexponering av en hud som nyligen behandlats med kalcipotriol eller ditranol förtar läkemedlets effekt och att salicylsyra är ett skyddsmedel för UV-strålning. Genom att kombinera lokalbehandling med UV-behandling kan den totala UV-dosen minskas och behandlingsresultatet effektiviseras, men det är skäl att minnas att patienterna tidvis blir leda och tröttna på lokalbehandling och sätter värde på en lätt behandlingsperiod med enbart UV-behandling. Det systemiska psoriasisläkemedlet acitretin kan mycket bra kombineras med UV-behandling, för det normaliserar regenereringen av celler och fungerar därför som en broms för hudcancerrisken. Att kombinera metotrexatin eller ciklosporin med UV-behandling är inte lämpligt på grund av den ökade karcinogenesrisken.

Utsikter för framtiden

En allt bättre kännedom om psoriasis patogenez gör det möjligt att utveckla och noggrannare rikta in behandlingsformerna på de olika skedena i patogenesen. Föremål för aktiv forskning är genetiken, immunologin, signalerna mellan celler samt transkriptionsfaktorerna. För lokalbehandling av psoriasis utvecklas nya D₃-vitaminanaloger (takalcitol och 22-oxakalcitriol, dvs. leverkalcitol). Av retinoiderna har man studerat systemiskt bexaroten för behandling av mellansvår och svår psoriasis. Liarozol å sin sida är ett imidazolderivat, som inhiberar retinoidsyrans av cytokrom P450 beroende metaboli, och sålunda ökar blodets retinoidsyrakoncentration. Inom immunoterapi undersöks bl.a. immunosuppressivt interleukin-10 och människans monoklonala antikroppar anti IL-8. Dessutom försöker man utveckla en behandlingskombination för de i dag använda systembehandlingarna av psoriasis, t.ex. rapamycin (cirolimus) kombinerat med ciklosporin i små doser. Den kunskap den genetiska forskningen erbjuder kan i framtiden möjliggöra t.o.m. genterapi av psoriasis.

Tabell 3. Vilken behandlingsmodell väljer jag?

<i>Psoriasisstyp</i>	<i>Fläckarnas kvalitet</i>	<i>Behandling</i>
<i>Några fläckar</i>	<i>Tunna</i>	<i>Ditranol Kalcipotriol Kortikosteroid Tazaroten Tjära</i>
	<i>Tjocka</i>	<i>Ditranol Kalcipotriol Kortikosteroid grupp IV Tazaroten</i>
<i>Flera fläckar</i>	<i>Tunna</i>	<i>Ditranol Kalcipotriol Tazaroten Tjära</i>
	<i>Tunna, ökande</i>	<i>UVB, SUP</i>
	<i>Tjocka</i>	<i>Ditranol (+ UVB) Kalcipotriol (+UVB) Tazaroten (+UVB)</i>
<i>Rikligt med fläckar (> 15)</i>	<i>Tunna, små</i>	<i>UVB, SUP</i>
	<i>Tjocka, utbredda</i>	<i>PUVA</i>
<i>Utbrett, erythrodermt eller pustulärt eksem</i>		<i>Acitretin Acitretin + UV-behandling Metotrexat Ciklosporin</i>

Erkki Palva

PROFESSOR, FORSKNINGSDIREKTÖR
Enheten för läkemedelsinformation
Läkemedelsverket

Stenig början för nya reumaläkemedel

Etanersept (Enbrel) är avsett för behandling ledgångsreuma. Läkemedlet hör till de s.k. TNF-modulatorerna. Det har fått försäljningstillstånd i EU:s centraliserade system, men i Finland har det använts bara på en liten patientgrupp. Över hela världen har sammanlagt ca 80 000 patienter behandlats med etanersept.

Läkemedlet tolererades bra i kliniska försök, och den mest betydande allvarliga biverkningen var en ökning av infektionsbenägenheten. Sedan läkemedlet har tagits i bruk har nya drag kommit fram. I ett abstrakt som nyligen publicerades vid American College of Rheumatology:s möte beskrivs fyra fall som ger en hänvisning om att etanersept kan ha ett samband med en försämring av sjukdomen MS.

Slutligen har från olika delar av världen inkommit rapporter om tre fall av aplastisk anemi och sju fall av pancytopeni i samband med användning av etanersept; i fem av dessa fall avled patienten på grund av sepsis. I de fall hade läkemedlet använts i mellan två veckor och fem månader och en del av patienterna hade tidigare eller samtidigt fått läkemedel som är kända som myelosuppressiva, som t.ex. metotrexat, leflunomid, 6-merkaptopurin, cyklofosamid eller azatioprin.

Det är skäl att uppmana patienter som får Enbrel att snabbt söka sig till behandling om de uppvisar en överraskande benägenhet för blödning, blåmärken eller infektioner åtföljda av feber.

Rytmstörningar i kammaren i anslutning till psykosläkemedel

Med läkemedel sammanhängande arytmier i kammaren har under senaste tid behandlats ofta (TABU 6/1999, 4/2000); senast i samband med cisaprid. Ett flertal neuroleptika, bl.a. tioridazin, haloperidol och sertindol, har rapporterats ge upphov till en förlängning av QT-intervallet och torsade de pointes. Försäljningstillståndet för sertindol har av denna anledning temporärt dragits in. Tioridazin har som det första av de äldre neuroleptika blivit utsatt för noggrannare utvärdering, vilken i Förenta Staterna på som-

maren och här i Finland nu på hösten ledde till att användningsområdet för tioridazin begränsas till användning som sekundärt läkemedel enbart för behandling av psykoser.

Samtidigt har CPMP:s pharmacovigilance-arbetsgrupp inlett en nyvärdering av alla neuroleptika på grund av deras rytmstörande egenskaper.

Tendinit i anslutning till fluorokinoloner kan dra ut på tiden

Till Läkemedelsverket har under det gångna året inkommit två anmälningar om akillestendinit som börjat under en ofloxacinbehandling av vanlig längd. I det ena fallet har tillståndet varat i ett år, i det andra i fem månader. I allmänhet förbättras tendinit i samband med fluoroki-

noloner relativt snabbt, men enligt litteraturen vet man att situationen drar ut på tiden hos cirka tio procent av dem som får tendinit. Långvariga lesioner har också iakttagits i försöksdjursmodeller.

Föreskrift 3/2000 om införsel av läkemedelspreparat som innehåller buprenorfin för personlig medicinering

Läkemedelsverket har utfärdat en föreskrift som trädde i kraft 1.9.2000 där importerat läkemedelspreparat som innehåller buprenorfin avsett för personlig medicinering begränsas. Föreskriften kompletterar föreskrift 1/1996 om införsel av personliga läkemedelspreparat. Ett flertal myndigheter har ansett att en begränsning av införseln är nödvändig, eftersom man har kunnat importera t.o.m. stora mängder buprenorfin och mycket av medlet har missbrukats.

I den nya föreskriften uppges gränser för hur stora mängder av läkemedelspreparat innehållande buprenorfin som får införas för personlig medicinering. En mängd som motsvarar 14 dygns förbrukning får fortfarande införas men den största dygnsdosen anses vara den i Finland godkända dygnsdosen (mot smärta 1,6 mg och vid substitutionsbehandling 16 mg). Tidigare har dygnsdosen i tullen fastställts t.ex. utgående från den läkemedelsordination som passageraren har med sig.

Föreskriften begränsar också upprepad införsel. Det är möjligt att föra in läkemedlet då den tid som gått från föregående införsel motsvarar förbrukning av det tidigare införda läkemedlet.

Buprenorfin, liksom också andra läkemedelspreparat som klassificeras som narkotika, får även i fortsättningen införas endast personligen. Läkemedlen kan inte skaffas utomlands per post.

Hanna-Maija Piironen-Koponen