



Tukea harvinaisten sairauksien lääkeshoidon kehitykseen 3 Virt-sankarkarkailun hoidosta 4 Kolese-velaami 7 Rosuvastatiinin lihas-haitoista muistutetaan 8 Myynti-luvan haltijoita kehotetaan vält-tämään tarpeettomia lisäselvitys-pyyntöjä haittavaikutusilmoituk-sista 8 Lääkevaihdon ensimmäi-nen vuosi 9 Lääkevalmisteiden henkilökohtainen tuonti Suomeen 11 Lääkkeiden luokittelusta 13 Lääkevalmisteet, apuaineet ja laktoosi 14 Hevoskastanjaa suo-

4.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

Sammandrag

Ledare

Veijo Saano 24 Stöd för utvecklingen av läkemedelsbehandling av sällsynta sjukdomar

Pauliina Aukee 25 Om behandlingen av urininkontinens

FPA nyheter

Mareena Paldán | Timo Klaukka 28 Det första året med utbytesläkemedel

Risto Suominen 30 Införsel till Finland av läkemedel för eget bruk

Ulla Närhi 32 Klassificering som läkemedel

Om naturläkemedel

Anna-Liisa Enkovaara 33 Hästkastanj för åderbråck?

Om läkemedel för djur

Erja Kuusela 35 Om anafylaxin hos djur

Pilvi Lassila 36 Fretten och vaccinering

Ex tempore 37 Läkemedelsverket flyttar vecka 42

Summary

Editorial

Veijo Saano 38 Promoting the development of medical treatment of rare diseases

Pauliina Aukee 39 Treatment of urinary incontinence

SII News

Mareena Paldán | Timo Klaukka 42 First year of generic substitution

Ulla Närhi 44 Drug classification

Ex tempore 45 The National Agency for Medicines moves

46 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Veijo Saano

MKD, ÖVERLÄKARE, SPECIALISTLÄKARE I KLINISK FARMAKOLOGI,

LEDAMOT AV COMP

Avdelningen för försäljningstillstånd

Läkemedelsverket

Ledare

Stöd för utvecklingen av läkemedelsbehandling av sällsynta sjukdomar

Särläkemedel, *orphan drug*, är en officiell benämning i Europeiska unionens läkemedelsövervakning. En förutsättning för att ett läkemedel skall få kallas särläkemedel är att läkemedlet är avsett att användas mot en sjukdom som förekommer hos högst fem per tiotusen invånare inom Europeiska unionen. Sjukdomen skall vara livshotande eller kroniskt försvåra livet. Om sjukdomen är lindrigare kan ett läkemedel dock få status som särläkemedel på grund av att den ringa åtgången av preparatet inte räcker till för att täcka utvecklingskostnaderna. En annan förutsättning är att läkemedelspreparatet antingen är det enda som används mot den aktuella, sällsynta sjukdomen eller att det kan förväntas innebära en betydande förbättring jämfört med de behandlingar som redan används.

Status som särläkemedel ansöks av Europeiska läkemedelsverket (*European Medicines Agency, EMEA*), vars kommitté för särläkemedel (*Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) utvärderar den inlämnade dokumentationen om preparatet.

COMP har verkat sedan april 2000 och behandlat cirka 350 ansökningar. Status som särläkemedel har beviljats över 200 preparat, av vilka 15 i juni 2004 har fått försäljningstillstånd. Av dessa finns åtminstone följande läkemedel till salu i Finland: bosentan (pulmonell hypertension), imatinib (behandling av vissa former av kronisk myeloid leukemi och GIST-tumör), och pegvisomant (läkemedel mot akromegali).

Utvecklare av nya läkemedel kan ansöka om status som särläkemedel för sitt preparat i vilket skede som helst då preparatet utvecklas, vilket innebär att särläkemedelsstatus inte är en garanti för försäljningstillstånd. Ofta lämnas ansökan om särläkemedelsstatus in redan i det skede då preparatet endast har genomgått prekliniska prövningar.

Om ett särläkemedel i sinom tid får försäljningstillstånd har innehavaren av försäljningstillståndet tio års ensamrätt till försäljning för den aktuella indikationen, om inte konkurrenterna kan erbjuda terapeutiskt sett bättre alternativ.

Generiska konkurrenter får inte komma in på ett särläkemedels användningsområde under tio år, även om patentskyddet för de verksamma substanserna i många av dem redan har gått ut. Då har statusen beviljats på grund av sättet preparatet administreras, effekten varaktighet eller någon annan motsvarande, verkande specialegenskap, med vars hjälp ett känt läkemedel har gjorts effektivt för behandling av en sällsynt sjukdom.

EMEA kommer att börja publicera uppgifter om ansökningar om försäljningstillstånd för särläkemedel. De publicerade uppgifterna omfattar preparatets verksamma substanser och de indikationer som anges i ansökan samt vem som ansöker om försäljningstillstånd. På detta sätt informeras övriga företagare inom branschen i ett så tidigt skede som möjligt om att läkemedelsbehandlingen av den aktuella, sällsynta sjukdomen kan bli ett specialområde som berörs av tidsbundna konkurrensbegränsningar.

För den som utvecklar ett läkemedelspreparat är statusen som särläkemedel ett värdefullt epiteta som intygar att oberoende experter har utvärderat utvecklingsprojektet och gett det ett gott betyg. Statusen stärker tilltron till projektet såväl bland läkemedlets utvecklare som bland dem som placerar pengar i utvecklingsarbetet. Samtidigt ger myndigheterna särläkemedelsutvecklarna vetenskaplig handledning och stöd i frågor som berör ansökan om försäljningstillstånd.

Sammandrag

Pauliina Aukee

MD, SPECIALIST I OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI

Om behandlingen av urininkontinens

Oavsiktligt urinläckage är hos kvinnor ett vanligt hälsoproblem som försämrar livskvaliteten. Sjukdomens prevalens påverkas av åldern sålunda att den bland unga kvinnor är 12–42 % och bland äldre kvinnor 17–55 %. Oavsiktligt urinläckage förekommer hos alla raser, i alla socialgrupper och också bland män, även om frekvensen bland dem inte stiger förrän efter 60 års ålder.

Urininkontinens kan delas upp i tre huvudtyper. Vid ansträngningsinkontinens avgår urinen omedelbart i samband med en plötslig ansträngning, hostning eller då personen lyfter något. Cirka 60 % av urininkontinensen bland kvinnor är av denna typ och prevalenstoppen ligger i åldersintervallet 50–55 år. Vid trängningsinkontinens uppträder ett tvingande behov att urinera innan urinen läcker ut. Vid urininkontinens av blandtyp uppträder såväl urinläckage vid ansträngning som inträngning. Överaktiv blåsa är en nyare benämning som innebär trängningskänsla och frekventare tömningsbehov, men som inte alltid behöver omfatta synligt urinläckage.

Vad beror urininkontinens på?

För en normal urinkontinens krävs samverkan mellan hjärna, perifera nervsystemet, bindvävnader, muskler och hormoner. Därför kan en störning i vilken som helst av dessa delar försvaga urinkontinensen. Vid ansträngningsinkontinens har urinröret och/eller dess omgivande stödvävnader försvagats. Vid trängningsinkontinens förorsakas symtomen av överdriven aktivitet i detrusorn. Alltid kan man inte finna synliga orsaker till att urinblåsan anpassar sig dåligt till det tryck vätskan ger upphov till. Då talar man i stället om

idiopatisk överaktivitet hos blåsvägen.

Riskfaktorer för urininkontinens

Fetma är en självständig riskfaktor för urin- och fekalinkontinens. Graden av övervikt står i relation till mängden urin som läcker ut. Kronisk hosta och kroniska obstruktiva lungsjukdomar kan försvaga urinrörets stödvävnader och därmed leda till att urininkontinensen förvärras. Neurologiska sjukdomar kan leda till överaktiv blåsa genom att störa miktionscentrum i pons. Hjärnfarkt, Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, multipel skleros och CP-skada är exempel på dylika sjukdomar. Övriga samtidiga sjukdomar som har sammanhang med urininkontinens är obstipation, diabetes, depression och ryggproblem.

Det förekommer motstridiga uppgifter om hur en hysterektomi påverkar urininkontinensen. Urininkontinenssymtomen påverkas av i vilken ålder hysterektomin har genomförts. Att de övriga stödvävnaderna i bäckenbotten ger efter kan ha ett samband med urininkontinens, eller också kan urininkontinens förekomma utan andra prolapsymtom. Miktionsbesvär kan förekomma efter gynekologiska, korrikerande operationer. Svag kontraktionsförmåga i bäckenbottenmusku-

laturen är en riskfaktor för urininkontinens.

Graviditet, förlossning och urininkontinens

Såväl graviditet som förlossning försvagar bäckenbottens stödvävnader och kan därmed öka risken för urininkontinens senare i livet. Upp till 50 % av gravida kvinnor har rapporterat oavsiktlig urinavgång. Lyckligtvis blir urininkontinens efter förlossningen ett kroniskt besvär för bara 3–11 % av de kvinnor som fött barn. Pudendalnerven som löper längs bäckenbotten kan skadas tillfälligt eller permanent vid en förlossning. Nerven läks spontant på två månader och därför borde rådgivningens eftergranskning inkludera kontroll av bäckenbottens funktion. Moderns vikt, barnets vikt, utdrivningsskedets längd, assisterande åtgärder och sfinkterruptur är riskfaktorer för urininkontinens. Den första förlossningen förefaller vara mest betydelsefull.

I en norsk befolkningsundersökning (15 307 kvinnor) konstaterades att kvinnor som fött, såväl genom kejsarsnitt som på naturlig väg, uppvisade mer urininkontinens, både ansträngnings- och blandinkontinens, än kvinnor i motsvarande ålder som inte genomgått en förlossning. Att inte föda ger däremot inte

något fullständigt skydd mot urininkontinens. En studie på kvinnor som inte fött indikerade att hög kroppsvikt, urinvägsinfektioner, depression och hysterektomi är riskfaktorer för urininkontinens.

Åldrande och urininkontinens

De strukturella fel i nerv-, muskel- och stödvävnader samt brister i deras funktion som följer med åldrande utgör riskfaktorer för urininkontinens. Trängnings- och blandinkontinens blir vanligare med högre ålder. Även om muskelfunktionerna försvagas och hormonfunktionerna hos kvinnor förändras med åldern visar befolkningsundersökningarna ingen ökning i ansträngningsinkontinensen. Vid utredningen av orsaker till äldres urininkontinens är det viktigt att minnas möjliga tillfälliga orsaker: delirium, inflammationer, uttunning/inflammation i vaginalslemhinnorna, läkemedel, psykiatriska sjukdomar, ökad sekretion (hjärtinsufficiens, hyperglykemi), minskad rörelse och tarmtömningsproblem.

Vilka undersökningar behövs?

Patientens beskrivning av när urininkontinensen började och när den i allmänhet uppträder är viktiga uppgifter. Läkemedelsfabrikerna har distribuerat lämpliga frågeformulär för detta ändamål. Det är ofta svårt för både patienten och läkaren att gestalta problemets verkliga natur. Då ber man patienten föra en miktionsdagbok under några dagars tid. På

Konservativ behandling av urininkontinens

- *Ändrade livsvanor: målet normalvikt*
- *Träning av bäckenbottenmuskulaturen under handledning av terapeut*
- *Elektrostimulering som komplement till behandlingen ovan*
- *Läkemedelsbehandling: antikolinergika för behandling av överaktiv blåsa, duloxetine mot ansträngningsinkontinens*
- *Hjälpmedel: ändamålsenliga bindor och skydd*

kvinnor bör man utföra en gynekologisk undersökning och på män palpera prostatan. Ett mittströmsprov hör till grundundersökningarna.

Om antalet urinläckage per vecka är färre än fem är det fråga om en lindrig sjukdom. Över tio urinläckage per vecka tyder på att allvarigare tillstånd.

Behandling av urininkontinens inom den öppna sjukvården

En konservativ behandling, det vill säga behandling utan operation, kan inledas då de grundläggande utredningarna har gjorts och man har fått en bild av vilken typ av urininkontinens det är fråga om. Den konservativa behandlingen består av handledd bäckenbottenträning, blåsträning, elektrostimulering, läkemedelsbehandling, förändrade livsvanor, hjälpmedel och inkontinensskydd. Om terapivaret är gott och diagnosen är klar fortsätter behandlingen inom öppenvården. Med tanke på terapivaret är det viktigt att både den specialist som erbjuder vården och patienten är engagerade i behandlingen.

Handledd muskelträning för bäckenbotten

Muskulerna i bäckenbotten fungerar som hjälp vid avslutningen av urinröret, förutsatt att musklerna är oskadade och fästa vid de omgivande vävnaderna. Efter förlösningar eller med stigande ålder kan dessa musklers funktion vara bristfällig varvid träning under en fysioterapeuts ledning kan vara på sin plats. Muskelträning för bäckenbotten lämpar sig som behandling för lindrig eller medelsvår ansträngnings- eller blandinkontinens.

I muskelträningen tillämpas de allmänna principerna för muskelträning. I flera studier har två tredjedelar av kvinnor som lider av ansträngningsinkontinens uppgett sig ha nytta av muskelträning, även om alla inte har återuppnått fullständig kontinens (1). Med biofeedbacksustrustning kan fysioterapeuten hjälpa patienten att nå målen för muskelträningen. Med hjälp av en inhemsk biofeedbacksapparat kan patienten hemma lyssna på träningsinstruktio-

ner genom en minsterreo samtidigt som apparaten registrerar prestationerna.

Vaginala kulor kan också användas som stöd för muskelträningen. Man bör dock minnas att endast ett aktivt muskelarbete ger resultat. Allmänt taget har vaginala kulor inte konstaterats fungera bättre än muskelträning av bäckenbotten allena.

Behandling genom elektrostimulering

Vid ansträngningsinkontinens har elektrostimulering använts i muskeligenkänningsövningar och vid trängningsinkontinens för att dämpa blåsans kontraktioner. Behandling med elektrostimulering kan inkluderas i träning av bäckenbottenmuskulaturen eller i annan behandling, men vid ansträngningsinkontinens tillför den ingen extraeffekt till träning av bäckenbottenmuskulaturen.

Blåsträning

Typiskt för personer som lider av trängningsinkontinens eller överaktiv blåsa är att de urinerar ofta, till och med 20 gånger per dag. De täta toalettbesöken leder till att urinblåsans volym minskar. Syftet med blåsträning är att småningom förlänga intervallen mellan urinavgångar mot det normala och därmed öka urinblåsans volym. Patienten försöker gradvis stå emot urinträngningskänslan. Under träningens gång är det nyttigt att föra dagbok. Normalt är tidsintervallet mellan urintömningar 3–4 timmar under dagtid och under natten urinerar en person i arbetsför ålder normalt högst en gång. I vissa patienters fall måste man även granska mängden intagen vätska och tidpunkterna då vätskan intas, samt tidtabellen för dosering av eventuella ämnen som påverkar urinavsöndringen, till exempel vätske drivande läkemedel.

Läkemedelsbehandling

Vid behandling av överaktiv blåsa ger antikolinergika bättre resultat än placebo (2). De minskar de ofrivilliga sammandragningarna i detrusor. I Finland används idag oxibutinin, tolterodin och tropiumklorid. De vanligaste biverkningarna av antiko-

linergika är muntorrhet, obstipation och problem med närsynen. Läkemedelsformer som intas en gång per dag och frigörs långsamt förefaller ge färre biverkningar. Även om antikolinergika i teorin försvagar minnesförmågan används de också för dementa, om urininkontinensen utgör en betydande olägenhet.

Nya läkemedel mot överaktiv blåsa undersöks eftersom en del patienter avbryter användningen av läkemedlen på grund av biverkningarna. Acetylkolin förmedlas via muskarinreceptorerna. I urinblåsan finns mest M_2 -receptorer men M_3 -receptorerna har den största inverkan på detrusors sammandragningar. Såväl darifenacin som solifenacin har konstaterats minska antalet urinläckage. I en randomiserad studie (1 077 patienter) minskade 5 mg eller 10 mg solifenacin, en gång per dygn, betydligt antalet urinläckage och de täta trängningarna. På grund av biverkningarna avbröt 14 % och 21 % av patienterna behandlingen (3). Solifenacin eller darifenacin finns icke ännu på marknaden i Finland.

Dopamin, serotonin och noradrenalin (norepinefrin) är neurotransmittorer som bidrar till regleringen av de nedre urinvägarna. Duloxetine har en balanserad dubbel effekt: den hämmar återupptagningen av noradrenalin och serotonin. I hittills utförda kliniska studier har duloxetine konstaterats ha en dosberoende effekt, bättre än placebo, för att minska antalet urinläckage. Duloxetine har i testförhållanden konstaterats öka aktiviteten hos urinrörets slutmuskel varför ämnet väntas kunna vara till nytta vid ansträngningsinkontinens. I en studie på 458 kvinnor minskade antalet urinläckage statistiskt signifikant i jämförelse med placebo (54 % vs. 40 %, $p = 0,05$). Den vanligaste biverkningen, med 40 mg duloxetine två gånger per dygn, är illamående och matthet. På grund av biverkningarna avbröt 17 % av patienterna läkemedelsbehandlingen (4).

Östrogen har inte konstaterats minska den läckta mängden urin hos postmenopausala kvinnor. Lokalbehandling av de atrofiska slemhinnorna med östrogen för kvinnor som har passerat klimakteriet är dock att rekommendera, eftersom den objek-

tivt minskar antalet urinvägsinfektioner och patienterna upplever att den minskar symtomen i anknytning till de nedre urinvägarna.

När behövs operativ behandling?

Operativ behandling lämpar sig för patienter som lider av ansträngnings- eller blandinkontinens och för vilka konservativ behandling inte har gett ett tillräckligt terapivar och vars dagliga liv i hög grad begränsas av urininkontinensen. I år väntas nationella operationskriterier för urininkontinensoperationer. Under de senaste tio åren har det i fråga om operationsteknik skett en radikal förändring i riktning mot patientvänligare och tryggare operationer. Med rätt valda operationskriterier blir nio kvinnor av tio torra genom en dagkirurgisk operation. Vid dagens operationer strävar man efter att bibehålla bäckenbottens struktur genom att stöda urinröret med ett nät i konstmaterial. Den mest undersökta av de nya operationsteknikerna är TVT-operationen (5), som håller på att få sällskap av TOT- och TVT-O-operationerna. Preliminärt förefaller dessa operationer ge resultat i samma klass som TVT-operationen, men med mindre problem med blödningar och punktering av urinblåsan.

Mot urininkontinens har erbjudits ett flertal olika behandlingsalternativ utan föregående, grundläggande studier. Som exempel på sådana behandlingar kan man nämna plugg för urinröret, ett stöd i vagina för att höja upp urinröret, vaginaltamponger och olika injektionsmedel kring urinröret. I praktiken har det emellertid visat sig att goda, kliniska vårdundersökningar är den enda garantin för effekt. Behandling av urininkontinens är givande eftersom såväl konservativa som operativa behandlingar bevisligen förbättrar patientens livskvalitet och sexualliv (6).

Litteratur

1. Aukee P. Biofeedback training in stress urinary incontinence. Effect on muscle activity, the application of a home biofeedback device and the function of the pelvic floor musculature. Doktorsavhandling 2003. Kuopio universitet D. Medicin 315.
2. Holroyd-Leduc J.M., Straus S.E. Management of urinary incontinence in women. JAMA 2004; 291(8): 986-995.
3. Chapple CR, Redhberger T etc. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactivity bladder. BJU Int 2004; 93: 303-310.
4. Millard RJ, Moore K etc. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. BJU Int 2004; 93:311-318
5. Kuuva N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with tensionfree vaginal tape (TVT) procedure. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:72-77.
6. Stach-Lempinen B. Health-related quality of life and female urinary incontinence. Dissertation 2004. Tampere universitet 1012.

Sammandrag

Mareena Paldán
YNGRE FORSKARE
FPA

Timo Klaukka
CHEF FÖR HÄLSOFORSKNINGEN
FPA

Det första året med utbytesläkemedel

Under det första året av läkemedelsbyten byttes ett eller flera ersättningsbara receptläkemedel för mer än 700 000 finländare mot ett billigare generiskt läkemedel. De läkemedel som oftast byttes ut var antihistaminer samt antidepressiva och lipidläkemedel. Två tredjedelar av kostnadsinbesparingarna uppkom emellertid genom prissänkningar för utbytbara preparat. De inbesparingar läkemedelsbytet ger upphov till bromsar läkemedelskostnadernas tillväxt, som särskilt beror på att användningen av nya, dyrare läkemedel blir allmänna.

Läkemedelsbyte, det vill säga generisk substitution, infördes i Finland i april 2003. Enligt den nya praxisen skall apoteket byta ut det läkemedelspreparat som läkaren har förskrivit mot ett till priset förmånligare utbytbart preparat, om inte läkaren eller köparen förbjuder bytet. Läkemedelsverket fastställer läkemedlens utbytbarhet och upprätthåller en förteckning över sinsemellan utbytbara läkemedelspreparat.

Läkemedelsbytet styrs av ett givet prisintervall. Det förskrivna preparatet byts alltid mot det billigaste generiska preparatet, eller mot ett generiskt preparat eller parallellimporterat preparat vars pris avviker endast något från det billigaste. Prisintervallens nedre gräns utgörs av det lägsta priset för de sinsemellan utbytbara preparaten. Den övre gränsen fås genom att man till det lägsta priset adderar två euro, om det billigaste preparatet kostar mindre än 40 euro, eller tre euro, om det billigaste priset är 40 euro eller mer. Prisintervallet för olika substitutionsgrupper fastställs en gång i kvartalet, utgående från läkemedelsföretagens prisangivelser.

Utbytbara läkemedelsköp

Under det första året av generisk substitution, från början av april 2003 till slutet av mars 2004, expedierade apoteken allt som allt 12,4 miljoner recept på utbytbara läkemedel som ersattes genom sjukförsäkringen. Antalet motsvarar cirka 45 % av alla recept som ersattes under denna period. Med ett recept avses i detta sammanhang ett inköpsparti av ett läkemedel förskrivet av en läkare.

De utbytbara läkemedlens andel av kostnaderna för alla ersatta läkemedel under året var cirka 34 %. I april 2003 var andelen 36 % och i mars 2004 knappa 33 %. Andelen minskar av att användningen av nya, dyrare läkemedel har blivit vanligare och av att priserna på utbytbara preparat har sänkts. Å andra sidan kan andelen också växa då nya läkemedel omfattas av generisk substitution i och med att originalpreparatens patent går ut.

Läkemedlen mot hjärt- och kärlsjukdomar stod för cirka 40 % av antalet recept och kostnader för utbytbara läkemedel (tabell 1). Mätt enligt antalet recept utgjorde infektionsläkemedlen och läkemedlen som påverkar nervsystemet de näst största grupperna.

Under året byttes ungefär vart åttonde recept för ett utbytbart läkemedel ut mot ett förmånligare på apoteket. Bytena var vanligast i fråga om antihistaminer (30 % av recepten), antidepressiva (27 %) och lipidläkemedel (23 %). I endast 0,4 % av de fall där ett byte hade varit möjligt förbjöd läkaren byte, i knappt 11 % av fallen förbjöd kunden byte. I nästan tre fall av fyra låg det läkemedel som förskrivits i receptet redan i prisintervallet, varvid det inte behövde bytas ut.

Uppnådda kostnadsinbesparingar

Syftet med den generiska substitutionen är att främja en kostnadseffektiv läkemedelsbehandling. Inbesparingar uppstår såväl vid konkreta byten av preparat mot billigare alternativ som genom att priskonkurrensen mellan läkemedelsföretagen skärps. De totala inbesparingarna under det första året med generisk substitution nådde 88,3 miljoner euro, vilket motsvarar cirka 6 % av de totala kostnaderna för läkemedel som under denna tid ersattes genom sjukförsäkringen. Kundernas andel av summan var 39,2 miljoner euro, och i FPA:s kostnader för läkemedelsersättning sparades 49,1 miljoner euro. Att sjukförsäkringens andel är större än kundernas beror främst på att den generiska substitutionen omfattar många specialersatta läkemedel. Mer än hälften av de totala inbesparingarna uppstod för läkemedel mot hjärt- och kärlsjukdomar (tabell 1). Cirka en tredjedel av den inbesparade summan, 28,8 miljoner euro, uppstod genom läkemedelsbyten.

Av de inbesparingar som läkemedelsbyten gav upphov till uppstod mer än hälften genom byte av lipidläkemedel och antidepressiva (tabell 2). Varje enskilt läkemedelsbyte sparade i genomsnitt in 18,39 euro. I fråga om citaloprampreparat sparade ett byte in nästan 56 euro medan byten av simvastatinpreparat sparade in cirka 47 euro. Övriga läkemedelsgrupper som genererade betydande inbesparingar var bland andra betablockerarna, ACE-hämmarna och antihistaminerna.

De största inbesparingarna, två tredjedelar av de totala kostnaderna, uppstod som en följd av prissänkningar som den skärpta priskonkurrensen förde med sig. Kalkylerna beaktar emellertid inte prisförändringar och läkemedelsbyten i fråga om sådana utbytbara läkemedel för vil-

Tabell 1. Recept, kostnader och kostnadsinbesparingar för utbytbara läkemedel som ersattes genom sjukförsäkringen 1.4.2003–31.3.2004, enligt ATC-klass

	Recept 1 000 st.	Andel	Kostnader 1 000 euro	Andel	Kostnadsinbesparingar 1 000 euro	Andel
A Läkemedel mot sjukdomar i matsmältningsorgan och ämnesomsättningssjukdomar	648	5,2 %	28 660	5,9 %	3 650	4,1 %
B Läkemedel mot blodsjukdomar	45	0,4 %	1 553	0,3 %	16	0,0 %
C Läkemedel mot hjärt- och kärlsjukdomar	4 604	37,1 %	197 790	41,0 %	46 941	53,2 %
D Läkemedel mot hudsjukdomar	120	1,0 %	11 882	2,5 %	1 225	1,4 %
G Läkemedel mot köns- och urinvägssjukdomar, könshormoner	512	4,1 %	28 984	6,0 %	2 376	2,7 %
H Hormonpreparat för systemiskt bruk	47	0,4 %	1 215	0,3 %	5	0,0 %
J Systemiska läkemedel mot infektioner	2 013	16,2 %	39 715	8,2 %	7 377	8,4 %
L Cancerläkemedel och immunmodulerande läkemedel	144	1,2 %	23 880	5,0 %	304	0,3 %
M Läkemedel mot muskuloskeletala sjukdomar	1 508	12,2 %	34 760	7,2 %	4 443	5,0 %
N Läkemedel som påverkar nervsystemet	1 958	15,8 %	86 994	18,1 %	17 434	19,7 %
P Preparat för utdrivning av parasiter och insekter	20	0,2 %	268	0,1 %	23	0,0 %
R Läkemedel mot sjukdomar i andningsorganen	680	5,5 %	23 914	5,0 %	3 846	4,4 %
S Läkemedel mot ögon- och öronsjukdomar	92	0,7 %	2 214	0,5 %	660	0,7 %
Utbytbara läkemedel totalt	12 394	100,0 %	481 829	100,0 %	88 300	100,0 %

Källa: FPA:s receptdatabas

Tabell 2. De läkemedelsgrupper och läkemedel för vilka byte av preparat som ersattes genom sjukförsäkringen genererade de största inbesparingarna under perioden 1.4.2003–31.3.2004

	Inbesparingar för läkemedelsbyten	Inbesparing/byte
	1 000 euro	Andel euro
C10 Serumlipidsänkande medel		
Simvastatin	7 970	27,7 %
Lovastatin	7 613	26,5 %
	370	1,3 %
No6 Antidepressiva		
Citalopram	7 905	27,5 %
Paroxetin	7 312	25,4 %
	400	1,4 %
Co7 Betablockerare		
Bisoprolol	4 055	14,1 %
Atenolol	2 877	10,0 %
	900	3,1 %
Co9 Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet		
Enalapril	3 488	12,1 %
Enalapril och diuretika	2 393	8,3 %
Lisinopril	624	2,2 %
	451	1,6 %
Ro6 Antihistaminer för systemiskt bruk		
Cetirizin	1 242	4,3 %
Loratadin	790	2,7 %
	452	1,6 %
Jo1 Antibakteriella medel för systemiskt bruk		
Ciprofloxacin	1 107	3,8 %
	878	3,1 %
Jo2 Antimykotika för systemiskt bruk		
Flukonazol	756	2,6 %
	756	2,6 %
Go4 Urologiska medel		
Finasterid	583	2,0 %
	495	1,7 %
Utbytbara läkemedel totalt	28 759	100,0 %

Källa: FPA:s receptdatabas

ka sjukförsäkringsersättning inte betalas ut. Därför torde dessa inbesparingar vara till och med större än kalkylerna visar.

Den generiska substitutionen bromsade år 2003 de stigande kostnaderna för läkemedelsersättningar. Läkemedelsersättningskostnaderna genom sjukförsäkringen, 917,5 miljoner euro, växte med knappt 7 % jämfört med året innan, medan ökningen år 2002 var cirka 12 %. Prissänkningarna på utbytbara preparat och höjningen av grundersättningens självrisikandel från 8,40 euro till 10 euro ledde till att många förmånliga läkemedel, till exempel antiinflammatoriska analgetika och antibiotika, föll utanför ersättningen. Antalet personer som erhöll ersättning föll följaktligen år 2003 med cirka två procent från året innan.

Det första året med generisk substitution förlöpte bättre än väntat. Kunderna har till största del varit nöjda med det nya förfarandet och systemet har medfört betydande inbesparingar. De största prissänkningarna för enskilda utbytbara preparat har varit över 80 % jämfört med priserna innan generisk substitution infördes. Hur mycket inbesparingar som uppstår i framtiden och hur snabbt läkemedelskostnaderna växer beror bland annat på antalet läkemedel som kommer att omfattas av generisk substitution och på värdet av deras försäljning.

Översättning Matts Forsskåhl

Sammandrag

Risto Suominen

ÖVERPROVISOR

Övervakningsavdelningen

Läkemedelsverket

Införsel till Finland av läkemedel för eget bruk

Läkemedel har speciella egenskaper som gör att man inte direkt kan tillämpa den mycket viktiga principen om fri rörlighet inom EU för varor och tjänster. Den detaljerade regleringen av införsel av läkemedel är avsedd att upprätthålla och främja säkerheten och ändamålsenligheten i anknytning till läkemedel och deras användning. Å andra sidan skall en enskild person kunna ha med sig en rimlig mängd lagligt inskaffade läkemedel för eget bruk. Inom EU skall det också vara möjligt för en medborgare att för eget bruk skaffa en rimlig mängd läkemedel i en annan medlemsstat.

Den finska läkemedelslagstiftningen har sin grund i EU-parlamentets och kommissionens direktiv i anknytning till EU:s författningsregler för humanläkemedel (2001/83/EG) och läkemedel för veterinärmedicinsk bruk (2001/82/EG). I Finland regleras läkemedel av bl.a. läkemedelslagen (395/1987). Införseln av läkemedel regleras av lagens 3 kapitel, § 17–19. En av statsrådet given författning (1088/2002) tar upp specifika och detaljerade bestämmelser om införsel av läkemedel för eget bruk.

Införsel av läkemedel för eget bruk, mängd och förutsättningar

Med stöd av §19 i läkemedelslagen har statsrådet gett en författning om införsel till Finland av läkemedel för eget bruk. Enligt författningen kan en privatperson huvudsakligen föra in läkemedel i sådan mängd som motsvarar ett års förbrukning och per post från ett land inom den ekonomiska gemenskapen ta emot högst en mängd som motsvarar tre månaders förbrukning. Läkemedel som

klassas som narkotiska är dock begränsade till 30 dygns förbrukning från de s.k. Schengen-länderna (Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Holland, Island, Italien, Luxemburg, Portugal, Spanien, Sverige, Tyskland och Österrike är Schengen-länderna) och 14 dygns förbrukning från andra länder. Läkemedel som klassas som narkotika får inte tas emot per post. Det är inte tillåtet att importera läkemedelsubstanser för eget bruk.

Importen av läkemedel begränsas bl.a. för att motverka olaglig handel och s.k. gatuhandel. Begränsningarna som tillämpas på mängden läkemedel beror på läkemedlets art, dvs. om det enligt den finska klassificeringen gäller egenvårdsläkemedel, receptläkemedel (där behovet har bedömts av en läkare eller tandläkare) eller ett narkotiskt läkemedel avsett för människor eller djur. Ett narkotikaklassat läkemedel är en substans eller ett preparat som avses i narkotikakonventionen av 1961 (SopS 43/1965) samt konventionen om psykotropiska substanser (SopS 60/1976). Bland annat klassificeras merparten av sömnmedicinerna och lugnande medel samt starka värkmediciner som narkotika.

Då man tillämpar importreglerna är det viktigt att beakta att läkemedelsklassificeringen i andra länder kan avvika från vår egen. Då man för in ett läkemedel i Finland är det den finska klassificeringen som tillämpas. Läkemedelsverket har till uppgift att vid behov göra en bedömning huruvida substansen eller preparatet skall betraktas som läkemedel.

Privatpersoner får föra in läkemedel endast för eget bruk och därför bör den införande personen kunna

påvisa det egna behovet t.ex. med vederbörligt recept eller läkarintyg. En person som för in läkemedel skall således ha den dokumentation som krävs med sig eller, om läkemedlet levereras per post, ha dokumentationen innan postförsändelsen anländer.

Det förutsätts därtill att ett läkemedel som importeras för eget bruk inskaffas på laglig väg. Ett lagligt läkemedel har försäljningstillstånd och det är köpt på apotek eller av en annan leverantör som har tillstånd att sälja läkemedel i det aktuella landet.

Import av läkemedel för djur

Importen till Finland av veterinärmedicinska preparat för eget bruk regleras likaså av statsrådets författning (1088/2002). Författningen reglerar även veterinärens rätt att föra in läkemedel för djur som vårdas av veterinären.

En resenär från utlandet får föra in lagliga läkemedel avsedda för sällskapsdjur högst motsvarande en månads bruk. Läkemedel för djur skall alltid föras in samtidigt med djuret.

Resande får inte föra in läkemedel som är avsedd för produktionsdjur i landet. Produktionsdjur definieras som hästar och andra hovdjur, nötboskap, grisar, renar, får, getter och fjäderfä. Därtill räknas alla vilda däggdjur, fåglar, reptiler, groddjur och sniglar som produktionsdjur där de föds upp för livsmedelsproduktion, liksom även odlad fisk o.a. vattendjur samt bin som används för honungsproduktion.

Läkemedel avsedda för djur som importeras till Finland får inte innehålla narkotika. Det är förbjudet att föra in vacciner och andra immunologiska produkter för djur. Detta är

mycket viktigt med tanke på djursjukdomssituationen i vårt land. Läkemedel för djur får inte importeras per post.

Då oklarheter förekommer beträffande import av läkemedel för djur, är det oftast fråga om situationer där tullen stoppar införseln av preparat som resenären inte har uppfattat som läkemedel. Tolkningsfrågor uppstår ofta t.ex. kring vitaminer, liniment och olika slag av tonikum. Gränsen mellan det som betraktas som läkemedel och det som inte är det dras på basis av halten av aktiva substanser. Utredandet av problemsituationer orsakar vanligen mycket mer problem för importören än att köpa ett likadant preparat i Finland.

Sjukförsäkrings- och skadeersättning

Sjukförsäkringssystemet i Finland ger direkt ersättning för läkemedel endast om de skaffats på ett apotek i Finland. I Finland får kunden på apoteket sina läkemedel till ett pris som redan omfattar avdraget för ett eventuellt sjukförsäkringsbelopp. Ytterligare information om ersättning för läkemedel ger Folkpensionsanstalten (www.fpa.fi).

Skador och förluster som orsakas av läkemedel som skaffats utomlands faller inte inom ramen för försäkringen för läkemedelsskador i Finland. Försäkringen för läkemedelsskador ersätter oväntade biverkningar som uppstår i samband med läkemedel som har sålts eller överlåtits för konsumtion i Finland. Försäkringen för läkemedelsskador täcker de läkemedel vars tillverkare, importör eller marknadsförare är ansluten till försäkringssystemet. Yt-

terligare information om läkemedelsskadeförsäkringen ger läkemedelsskadeförsäkringspoolen (<http://www.vakes.fi/lpo/suomi/>).

Läkemedelsförfalskningar är en växande risk

Myndigheterna som ansvarar för läkemedelstillsynen i olika länder har vidtagit åtgärder för att motverka förfalskningen av läkemedel och man har föreslagit ett internationellt avtal. I Kina och Indien försöker man nu hindra en omfattande tillverkning och försäljning av förfalskningar. I Thailand är förfalskningar av furosemid, levonorgestrel, finasterid och sildenafil vanliga. I Kongo har antidepressanten fluvoxamin och en muskelrelaxant förpackats på ett vilseledande sätt så att det påminner om ett HIV-läkemedel. I USA säljs förfalskade lipidpreparat, atorvastatin och epotein-alfa samt ett preventivplåster utan aktiv substans. Läkemedelsförfalskningarna är till nytta för den internationella brottsligheten och terroristerna (Brit Med J 2004; 328: 486, Lancet 2004; 363: 713, och 715, SCRIP 2004; No 2928: 18).

Läkemedelsförfalskningarna är även ett problem för världshälsoorganisationen WHO, vars kampanjer mot malaria, tuberkulos, hiv och andra infektionssjukdomar delvis undergrävs av förfalskningarna. WHO uppskattar antalet förfalskade läkemedel på marknaden till ca 10% och i de fattigare länderna upp till 25%. Problemet är svårt i Asien, t.ex. i Vietnam, Laos, Kambodja, Kina, Myanmar och Thailand. I Kambodja uppskattar man att det finns 1 000 olagliga läkemedel på marknaden och 2 800 olagliga för-

säljare. I Kina uppskattar man att det finns 500 olagliga läkemedelsfabriker. I Thailand är 8,5 % av läkemedlen av dålig kvalitet. WHO har inlett diskussioner med myndigheterna i olika länder i avsikt att få ett slut på användningen av läkemedelsförfalskningar. (Brit Med J 2003; 327: 1126).

Läkemedelssäkerheten är på en mycket hög nivå i Finland, även om förfalskningar har förekommit i Europa. Under senare år har man inte uppdagat ett enda fall av läkemedelsförfalskning i vårt land i de legitima distributionskanalerna. Inhemska läkemedelsgrossister och apotek fungerar på ett säkert sätt och den farmaceutiska personalen garanterar äktheten i de preparat man distribuerar. Det är ända skäl att förbereda sig för risken att läkemedelsförfalskningar dyker upp. Hittills har alla misstänkta fall av förfalskade läkemedel gällt preparat som kunden skaffat olagligt via Internet eller införsel för eget bruk. Oftast är det omöjligt att kontrollera ursprung och äkthet avseende läkemedel som beställs via Internet. Olagliga tillverkare och brottsliga ligor marknadsför preparat vars säkerhet inte garanteras av någon. Läkemedelsförfalskningarna är skickligt gjorda, och det är nästan omöjligt för konsumenten att upptäcka att det är fråga om en förfalskning. Yrkesmänniskorna upptäcker förfalskningarna genom att undersöka felaktig information eller preparatets konsistens. De flesta förfalskningarna gäller dyra och populära läkemedel, t.ex. potenspreparat eller förbjudna dopningpreparat.

Översättning Peter Sundholm

Sammandrag

Ulla Närhi

ÖVERPROVISOR, FAD

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Klassificeringen som läkemedel

Enligt läkemedelslagen beslutar Läkemedelsverket vid behov om ett ämne eller ett preparat måste anses vara ett läkemedel. Exempelvis en tillverkare eller importör av en produkt eller tullmyndigheterna kan behöva ett klassificeringsbeslut.

Klassificeringsgrunderna

Ett preparat klassificeras på basis av sammansättning och angivet användningsändamål.

Ett preparats användningsändamål är medicinalt om det används i enlighet med definitionen för ett läkemedel i Läkemedelslagens 3 §, det vill säga för att bota, lindra eller förebygga sjukdom eller sjukdomssymtom. Som läkemedel anses också preparat eller ämnen som används invärtes eller utvärtes för att utröna hälsotillstånd eller sjukdomsorsaker hos människor eller djur, eller för att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner.

Indikator på om sammansättningen är medicinal fås i läkemedelsförteckningen, vars bilaga 1 tar upp ämnen som är läkemedel, bilaga 2 droger som kan klassificeras som läkemedel och bilaga 3 de vitamin- och mineralämneshalter som om de överskrids innebär att ett preparat kan klassificeras som läkemedel.

Ett preparat klassificeras inte automatiskt som läkemedel även om det innehåller ämnen eller droger som upptas i läkemedelsförteckningen eller om vitamin- eller mineralämneshalterna överskrider gränshalterna i läkemedelsförteckningen. Om såväl sammansättningen som användningsändamålet är medicinalt klassificeras preparatet som läkemedel. Om ett preparat har ett klart medicinalt användningsändamål klassificeras det som läkemedel även om sammansättningen inte är medicinal (till exempel spädningslösning

för insulin). Även om det presenterade användningsändamålet inte är medicinalt är ett preparat ett läkemedel om det kan förorsaka fysiologiska förändringar eller farmakologiska effekter i organismen.

Om livsmedel kan ibland framföras påståenden om att de påverkar livsfunktionerna eller minskar sjukdomsrisiker. Mera information om detta finns i Handbok om tillsyn över påstådda hälsoverkningar, som publiceras av Livsmedelsverket (www.elintarvikevirasto.fi/svenska/).

Klassificeringen och EU

Europeiska gemenskapernas lagstiftning och rättspraxis i gemenskapernas domstol påverkar också de nationella klassificeringsbeslut som fattas i Finland. EU-organen har i sina egna ställningstaganden konsekvent understött principen om fri konkurrens och en enhetlig inre marknad vars syfte är att minska de hinder som begränsar konkurrensen. Ett sådant hinder har man bland annat sett i vitamin- och mineralämneshalterna, som ifall de överskrids innebär att ett preparat automatiskt klassificeras som läkemedel. Enligt ett beslut fattat i EU-domstolen i april kan klassificeringen inte utföras på basis av på förhand fastställda gränshalter utan varje klassificeringsbeslut måste fattas från fall till fall. Nationella variationer accepteras: även om en produkt inte är ett läkemedel i en medlemsstat kan en annan medlemsstat klassificera den som läkemedel, till exempel på basis av dess farmakologiska verkningar.

Vetenskapliga utvärderingar i syfte att fastställa "maximivärden" som innebär fara för hälsan om de överskrids har emellertid för de flesta vitaminer och mineralämnen del ännu inte slutförts inom EU. Gränshalter som skulle markera skillnaden

mellan ett kosttillskott och ett läkemedel har inte heller fastställts. I anknytning till halter gavs emellertid det nyaste ställningstagandet i våras i en annan fråga. Enligt ett domslut från Europeiska gemenskapernas domstol (29.4.2004 i ärende C-387/99) kan vitaminpreparat som tillverkas och säljs som kosttillskott inte systematiskt klassificeras som läkemedel om de av andra vitaminer än A och D innehåller en mer än tre gånger större dos än den rekommenderade dagliga dosen enligt den tyska näringsföreningen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung).

Mera information om klassificeringen på webbsidor

Information om klassificeringen finns på adress <http://www.nam.fi/svenska/lagstifning/klassificering/>. Klassificeringsbesluten finns också att läsa på webbplats. Där kan man hitta tabeller med förteckningar över klassificeringsbesluten under åren 2001–2003. Tabellerna över fattade klassificeringsbeslut och motiveringarna till besluten kan inte ses som allmänna linjedragningar eftersom varje klassificeringsbeslut fattas individuellt för det aktuella preparatet.

Efter klassificeringen

Ett preparat som har klassificerats som läkemedel får inte säljas som livsmedel utan man måste ansöka om försäljningstillstånd för läkemedel. En näringsidkare är alltid ansvarig för försäljningen av sina produkter och för valet av rätt försäljningskanal. Näringsidkaren ansvarar också för att ett preparat som har klassificerats som läkemedel avlägsnas från hyllorna i affärer som säljer livsmedel. De övervakande myndigheterna kan ingripa i olaglig försäljning av en produkt.

Översättning Matts Forsskåhl

Sammandrag

Anna-Liisa Enkovaara

ÖVERLÄKARE

Försäljningstillståndsavdelning

Läkemedelsverket

Hästkastanj för åderbräck?

Hästkastanjen (*Aesculus hippocastanum*) är ett storbladigt träd som trivs bra här i Finland. De taggiga frukterna, stora som golfbollar, har 1–3 frön. I Europa har man länge framställt extrakt av fröna för invärtes och utvärtes behandling av åderbräck, hemorrojder år sårnader på lären.

Preparat och deras användning

Hästkastanjen hör till de droger som tas upp i läkemedelsförteckningen, och preparat som innehåller extrakt av hästkastanje skall i allmänhet ha försäljningstillstånd av Läkemedelsverket. Det finns två orala preparat på marknaden som har fått försäljningstillstånd. De har godkänts som *naturläkemedel för behandling av lindrig venös insufficiens och svullnad i nedre extremiteterna hos vuxna*. Preparaten är till salu endast på apotek. Det finns även kosmetiska produkter som innehåller extrakt av hästkastanje för utvärtes bruk. De kosmetiska produkterna är avsedda för hudvård och får inte marknadsföras för medicinsk sjukvård. Man har inte påvisat effekten av hudkräm som innehåller hästkastanje i någon högklassig prövning.

Hästkastanjens aktiva substanser är triterpensaponiner som gemensamt kallas eskiner. Det torra fröet innehåller ca. 3–6 % eskiner (2). Ett flertal europeiska preparat som innehåller extrakt av hästkastanje har tillverkats enligt tyska läkemedelsmyndigheternas kvalitetsnormer (2). Härvid används fröets torrextrakt i en koncentrerad form, ca. 5–8:1 som innehåller 16–20 % eskiner. Ett flertal prövningar har gjorts där patienter oralt har tagit in 600 mg koncentrerat fröextrakt per dag, vilket motsvarar ca. 100 mg eskin per dag.

Eftersom extrakt av hästkastanje-

frö kan irritera slemhinnorna, tillverkarna försöker minimera genom att avlägsna eskulin, en kumarinförning, och genom att tillverka depotpreparat där fröextraktet frigörs långsamt.

Effekt

Man har utrett effekten av oralt extrakt av hästkastanje i ett tjugotal kliniska prövningar. En systematisk översikt som har publicerats inom ramen för Cochrane-samarbetet har godkänt 14 randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar där man har använt preparat som endast innehåller hästkastanje (3). I nio prövningar har extrakt av hästkastanje jämförts med placebo, i fyra med ett rutosidpreparat och i en prövning med kompressionsstrumpor (4). För denna överblick studerades inga preparat som innehöll andra substanser eller naturläkemedel än hästkastanje.

Enligt Cochrane-översikten kan extrakt av hästkastanje minska svullnad och smärta på lären i viss mån, men ändå klart bättre än placebo-preparaten. Enligt två prövningar är den lindrande verkan jämförbar med användning av rutosidpreparat och användning av medicinska kompressionsstrumpor (4,5). I samband med prövningen har man gjort en meta-analys av sammanlagt fyra placebokontrollerade prövningar med totalt 239 patienter (4, 6, 7, 8). Enligt meta-analysen minskar extrakt av hästkastanje svullnader i nedre extremiteterna (ca. 60 ml) mer än placebo-preparat. Enligt Cochrane-översikten är extrakt av hästkastanje effektivt i kortvarig vård av symptom vid venös insufficiens i nedre extremiteterna. Tillsvärdare har inga studieresultat publicerats om långvarig behandling, dvs. sådana som getts under en period på över

fyra månader med detta preparat. Preparatets antiödematösa effekt kan i vissa prövningar (7) studeras efter ett par veckors regelbunden användning och i andra (4) efter ett par månaders regelbunden användning.

Efter Cochrane-översikten har en prövning publicerats som visar att extrakt av hästkastanje har en märkbart mindre effekt jämfört med kompressionsstrumpor om värden av venös insufficiens (9). Det aktuella extraktet innehöll 100 mg eskin per dag.

Säkerhet

I allmänhet har patienterna inte problem med att tåla extrakt av hästkastanje när doseringen är korrekt och vårdperioden kort. Drogen kan orsaka irritation i mag-tarmkanalen, illamående, huvudvärk, klåda eller sendrag. Tre uppföljningsstudier med sammanlagt över 10 000 patienter visade att extrakt av hästkastanje inte medför allvarliga biverkningar (10). Det färskt, obehandlat fröet är däremot giftigt.

Preparat som innehållit separerat eskin och som doserats parenteralt, har under 1970-talet orsakat njurskador och allvarliga anafylaktiska reaktioner (11, 12, 13). Enligt en fallbeskrivning misstänker man att ett parenteralt intaget fröextraktpreparat har orsakat en leverskada (14). Man har inte konstaterat organtoxicitet i samband med oralt intaget extrakt av hästkastanje. Ett tyskt kombinationspreparat som innehåller hästkastanje har misstänkts som orsak till ett fall av pseudolupussyndrom med inflammation i muskelvävnad, lungor och hjärta (15).

Det är teoretiskt möjligt att extrakt av hästkastanje kan stärka den antikoagulerande effekten i anti-

koagulanter och öka tendensen att blöda. Tillsvidare har dock inga prövningar om samverkan publicerats. Extrakt av hästkastanje-frö rekommenderas inte under graviditet eller amning, eftersom man saknar tillräcklig information om läkemedlets säkerhet. Två mindre prövningar har publicerats där naturläkemedlet har använts under graviditeten utan att biverkningar har rapporterats (6).

Sammandrag

Symptomen för venös insufficiens är smärtor i nedre extremiteterna, trötthet och svullnad. Vården syftar till att lindra symptomen och motverka blockering i venerna. Det bästa och mest bestående resultatet når man på kirurgisk väg. Standardiserade extrakt av hästkastanje-frö kan användas i ett tidigt skede av sjukdomens förlopp för att lindra symptomen samt efter ett kirurgiskt ingrepp (9). Hästkastanje-preparat saknar effekt då sjukdomen har fortskridit långt och kan inte avlägsna åderbräck som redan har uppstått. Enligt Cochrane-översikten kan extrakt av hästkastanje-frö rekommenderas endast för behandling av kortvarig vård eftersom man saknar resultat av långvariga studier. Eventuella utländska preparat som innehåller endast eskiner bör inte användas eftersom säkerheten inte har studerats.

Litteratur

1. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy. A Physicians' Guide to Herbal Medicine. 4. Ed. Springer 2001, s. 166 - 167.
2. Blumenthal M, Busse Wr, Goldberg A et al. The complete Commission E monographs; Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council, 2000.
3. Pittler MH, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. (Cochrane review) In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software. (tehty 22.10.2001)
4. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 1996; 347: 292 - 294.
5. Pittler MH, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency: a criteria-based systematic review. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1356 - 1360.
6. Steiner M, Hillemanns HG. Untersuchung zur oedemprotektiven Wirkung eines Venentherapeutikums. *Munch Med Wschr* 1986; 128: 551 - 552.
7. Rudofsky G, Neis A, Otto K, Siebel K. Edema-protective effect and clinical efficacy of horse-chestnut extraction in a double-blind study. *Phlebol Protokoll* 1986; 15: 47 - 54.
8. Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K, Comberg HU. Medical edema protection - Clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. *VASA* 1992; 21: 188 - 192.
9. Ottillinger B, Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency - changes and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract. *BMC Cardiovascular Disorders* 2001; 1:5. (www.biomedcentral.com/1471-2261/1/5)
10. Siebert U, Brach M, Sroczyński G, Berla K. Efficacy, routine effectiveness and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observation studies. *Int Angiol* 2002; 21: 305 - 315.
11. Hellberg K, Ruschewski W, De Vivie R. Drug induced acute renal failure after heart surgery. *Thoraxchir Vask Chir* 1975; 23: 396 - 399.
12. Grasso A, Corvaglia E. Two cases of suspected toxic tubulonephrosis due to eskine. *Gass Med Ital* 1976; 135: 581 - 584.
13. Voigt E, Junger H. Acute posttraumatic renal failure following therapy with antibiotics and beta-aeskin. *Anaesthesist* 1978; 27: 81 - 83.
14. Takegoshi K, Tohyama T, Okuda K, Suzuki K, Ohta G. A case of Venoplasty-induced hepatic injury. *Gastroenterol Jpn* 1986; 21: 62 - 65.
15. Grob PJ, Muller-Schoop JW, Hacki MA, Joller-Jemelka HI. Drug-induced pseudolupus. *Lancet* 1975; 2: 144 - 148.

Om anafylaxin hos djur

Anafylaxi orsakas av att endogena transmittorsubstanser frigörs. Den anafylaktiska reaktionen kan utlösas av ett läkemedel, födoämne eller t.ex. ett insektstick. Reaktionen kan vara lokal (urtikaria, angioödem) eller systemisk (anafylaktisk chock). Chocken kan utvecklas parallellt med lokala symptom eller separat. Vanligen är anafylaxin en immunmedierad reaktion. När den utlöses icke-immunmedierat kallas den anafylaktoid reaktion. Symptombilden och behandlingen är den samma för båda reaktionstyperna. Den viktigaste transmittorsubstansen är histamin som frigörs ur mastceller och orsakar bl.a. vasodilatation, ökat plasmaläckage, bronkospasm och klåda. Anafylaktiska reaktioner upptäcks vanligen rätt snart efter att patienten har utsatts för den utlösande faktorn, men ibland uppträder den efter en latenstid på ett par timmar. I allmänhet gäller regeln att ju snabbare reaktionen inträder, desto allvarligare är den.

Anafylaxins kliniska symptom varierar hos olika djurarter, och är ovanligare hos katter än hos hundar. Kattens chockorgan är lungorna och matsmältningskanalen, medan lever, mjälte och matsmältningskanalen är hundens chockorgan. Hundar reagerar i typiska fall med rastlöshet, urtikaria och uppkastningar. Hos katter är reaktionerna främst klåda på huvudet, andnöd och uppkastningar. Andnöden orsakas av en sammandragning av lufttrören, blödning i lungorna och svullnad av de övre luftvägarna. Chocken utlöses av en kraftig vasodilatation, som orsakar uppsamling av blod i perifera cirkulationssystemet och ett dramatiskt blodtrycksfall. Läckaget ökar och tömmer blodkärlen på plasma. Dju-

ret blir snabbt kraftlöst, slemhinnorna bleknar och pulsen är snabb och svag. En anafylaktisk chock som inte behandlas kan snabbt leda till döden. Om behandlingen inte är tillräckligt effektiv, blir följden ofta en omfattande organkollaps (*multi-organ failure*).

Vård av anafylaktisk chock

Adrenalin är det viktigaste läkemedlet i behandlingen av anafylaktisk chock. Adrenalin höjer blodtrycket, stärker hjärtats pumpeffekt och lindrar bronkospasm. Adrenalin motverkar också frisättningen av transmittorsubstanser i mastcellerna och därmed motverkas den pågående reaktionen. Det är alltid skäl att ge adrenalin i ett så tidigt skede som möjligt eftersom det vid fullt utvecklad chock inte längre fungerar lika bra.

Vätsketerapin skall vara mycket effektiv och behandlingen skall inledas omedelbart. Behandlandet av en anafylaktisk chock kan kräva en vätskemängd som motsvarar djurets hela blodvolym. Stora hundar skall få vätskan under tryck via två stora kanyler. Det är viktigt att följa med responsen för att undvika överdosering.

Kortison och antihistamin hjälper inte i det akuta stadiet av anafylaktisk chock. Däremot är de viktiga för att motverka ytterligare reaktioner som kan inträda på grund av sekundära transmittorsubstanser. Kortison och antihistamin förvärrar vasodilatationen och därför kan dessa användas i behandlingen endast efter att chocktillståndet är åtgärdat.

Referenser

Day, Mackin & Littlewood (ed): BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine. 2000 BSAVA, s. 299-300.

Ford (ed): The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice. Vaccines and Vaccinations. 3, 2001 Saunders, s. 502-503.

Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice, Saunders, s. 150-152

Morgan (ed): Handbook of Small Animal Practice, 3. edition, Saunders, s. 787-788.

Wingfield (ed): Veterinary Emergency Medicine Secrets, 2001, Hanley & Bel-fus inc., s. 41-44.

1. Om djuret har andningssvårigheter, se till att luftvägarna är öppna och ge syre. Intubera vid behov.

2. Adrenalin 0,01–0,02 mg/kg iv eller genom intuberingsrör djupt in i luftstrupen, i lindrigare fall im/sc. Subkutan dosering kan innebära sämre absorption p.g.a. vasokonstriktion. Adrenalin dosen kan vid behov upprepas efter 5–10 minuter.

3. Ge elektrolytlösning (t.ex. Ringers acetat) iv en fjärdedel av blodvolymen åt gången så snabbt som möjligt (hundens blodvolym är 90 ml/kg, kattens 60 ml/kg). Efter varje dos kontrolleras att perfusionen är tillräcklig och dosen upprepas tills terapivaret är tillräckligt. Kolloidlösning minskar behovet av elektrolytlösning med hälften, och skall ges åtminstone i fall där symptomen tyder på att blodkärlsläckaget har ökat (hematokritnivån stiger eller bibehålls oförändrad medan den totala proteinmängden sjunker, lungödem, subkutan ödem). Kolloidlösningen ges i doser på 5 ml/kg (katt) - 5–10 ml/kg (hund) inom 10–15 minuter beroende på terapivaret (total dos 20 ml/kg).

4. Kontrollera om möjligt blodtryck, venöst tryck, EKG, urinbildning, hematokrit och den totala proteinmängden.

5. Hos katter är chocktillståndet vanligen förknippat med kraftig hypotermi. En hypertermisk katt svarar inte normalt på chockvård och detta kan lätt leda till lungödem. Om katten är hypotermisk skall terapin kombineras med effektiv värmebehandling, t.ex. med värmetycke eller en hårtork.

6. När djurets blodtryck normaliserats och perfusionen är tillräcklig, kan man ge kortison (t.ex. dexametason 1–4 mg/kg iv under 20 minuter) och eventuellt även antihistamin (difenhidramin 0,5–1 mg/kg långsamt iv eller im, på specialtillstånd). Om kortison ges snabbt, kan detta orsaka vasodilatation och sänkt blodtryck.

7. Om djuret svarar bra på vården inom en halv timme, är prognosen god. Djuret skall ändå hållas under ständig uppsikt under ett dygn på grund av risken för fördröjda reaktioner. Vid behov upprepas chockvården.

Försiktighetsåtgärder i anknytning till anafylaxi

- Be djurets ägare vänta på motteningen med djuret ca 15 min efter vaccineringen. Redogör för ägaren om anafylaktiska symtom.
- Fråga alltid ägaren om eventuell överkänslighet för läkemedel i samband med anamnesen.
- Ge alla intravenösa läkemedel långsamt. Ge plasmaprodukter långsamt till en början och följ med reaktionen.
- Vaccinera inte ett djur som har fått lugnande medel eller är nedsövt, annars kan upptäckten av chocksymtom fördröjas.
- Rapportera läkemedelsreaktionen till Läkemedelsverket.

Päivi Lassila

VETERINÄR

Eläinlääkäriasema Hau Mau

Sammandrag

Fretten och vaccinering

Fretten är närbesläktad med iller, skunk och mink. I Finland har frettar blivit allt mer populära som keldjur speciellt i städerna sedan början av 1990-talet. Fretten är ännu känsligare än hunden för valpsjuka. Valpsjuka har alltid en dödlig utgång hos fretten, och den bör därför vaccineras årligen mot detta virus. Fr.o.m oktober 2004 skall en resande frett även vara vaccinerad mot rabies enligt nya EU-bestämmelser.

Frettar får enligt skribentens erfarenhet relativt sällan allergiska reaktioner av vacciner. Reaktionerna är vanligen av typ I; överkänslighets- eller anafylaktiska reaktioner. Lindriga reaktioner uppträder som klåda och hudrodnad. Allvarigare symtom omfattar hypersalivering, uppkastning, diarre, hypertermi, och kardiovaskulär kollaps vilken kan leda till döden. För patientsäkerheten är det bra att följa med fretten en halv timme efter vaccineringen. En del av reaktionerna kan dock inträda först 24–48 timmar efter vaccineringen (1, 2).

Allergiska reaktioner hos fretten orsakade av vaccination sköts generellt sett som hos katter och hundar.

Litteratur

1. Quesenberry, K. E. ja Orcutt, C. Vaccine reactions. Basic Approach to Veterinary Care. I boken Quesenberry, K. E och Carpenter, J. W. (red.). Ferrets, rabbits and rodents. Clinical Medicine and Surgery, 2. ed. Saunders, 2004, s. 16.
2. Greenacre, C.B. Incidence of adverse events in ferrets vaccinated with distemper or rabies vaccine: 143 cases (1995-2001). Journal of the American Veterinary Medical Association. 2003, 223:5, s.663-665.

