

*Terveysthuollon laitteiden ja tarvikkeiden laadunhallinta 5 EU ja antibioottiresistenssi 6 Parafarmaseuttiset tuotteet apteekissa 8 Geenitekniikkalain edellyttämät ilmoitukset geeniterapiakokeista 10 Inhaloitavat glukokortikoidit ja iho 12 Leflunomidi 16 Dofetilidi 17 Oma lääkehaittähavaintoni: Reteplaasin aiheuttama anafylaktinen reaktio 18 Pääasiasa keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden käytön valvonnasta 19 Apteekkien alueet määriteltiin uudelleen 21 Euroopan farmakopea sekä Suomen ja Ruotsin lääkestandardit 2000 22 Rohtovirmajuuuri – vanha rohdos unihäiriöissä 24 Tuotevirhemääräystä tarkennettu 27 Uusia määräyksiä ja ohjeita 29 Lääkkeiden eläinperäiset raaka-aineet ja TSE 30 Liuotinjäämiä koskevan ohjeen soveltaminen 31 Depotvalmisteiden ohjeita uusittu 31 Tsanamiviirin (Relenza) käytössä astma- ja COPD-potilailla noudatettava varovaisuutta 32 Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana -julkaisu 32 Vuorokausi kunniaan 32 Kvalitetskontroll av medicintekniska produkter 33 EU och antibiotikaresistens 34 Parafarmaceutiska produkter i apoteken 36 Inhalerade glukokortikoi-*

## 1.2000

8. vuosikerta  
8 årgången  
8th Annual volume

### S a m m a n d r a g

#### Ledare

Petri Pommelin .....	33	Kvalitetskontroll av medicintekniska produkter
Merja Saarinen .....	34	EU och antibiotikaresistens
Martti Marvola .....	36	Parafarmaceutiska produkter i apoteken
Pekka Autio .....	38	Inhalerade glukokortikoider och huden

#### Om biverkningar

John Melin .....	39	Anafylaktisk reaktion förorsakad av reteplas
------------------	----	--

#### Ex tempore

Eeva Leinonen .....	40	Ny föreskrift om expediering av läkemedel
---------------------	----	---

### S u m m a r y

#### Editorial

Petri Pommelin .....	41	Quality control of medical devices
Martti Marvola .....	42	Parapharmaceutical products at the pharmacy
Irma Salovuori .....	44	Notifications of gene therapy tests
Pekka Autio .....	46	Inhaled glucocorticoids and the skin

#### ADR News

John Melin .....	47	Anaphylactic reaction caused by reteplase
------------------	----	---

48 Lääkelaitoksen päätöksiä

*Lehden artikkeleiden otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltynä Lääkelaitoksen kotisivulta [www.nam.fi](http://www.nam.fi) kohdassa Julkaisut. Numerot 3.99, 4.99, 5.99 ja 6.99 löytyvät kotisivuilta pdf-muodossa.*

# Sammandrag

Petri Pommelin

ENHETSCHEF

Enheten för medicintekniska produkter

Läkemedelsverket

Ledare

## Kvalitetskontroll av medicintekniska produkter

Läkemedelsverket övervakar hur medicintekniska produkter på den finländska marknaden motsvarar de krav som ställs på dem. Vi fungerar som en del av EU:s produktövervakningssystem, som baserar sig på tre direktiv om medicintekniska produkter. Ansvar för att produkten motsvarar kraven ligger hos producenten, som på alla medicintekniska produkter skall fästa ett CE-märke som visar att dessa motsvarar kraven. Producenten skall i regel ha ett system för kvalitetskontroll, som ger garantier för både planering och tillverkning av produkten.

En annan viktig uppgift för Läkemedelsverket är att främja en trygg användning av medicintekniska produkter. Lagen om medicintekniska produkter som trädde i kraft i början av år 1995 innehåller också krav gällande yrkesmässig användning av dessa produkter. Syftet med dessa krav är att garantera en trygg användning av medicintekniska produkter.

Viktiga krav är att kontrollera att produkterna är i funktionsdugligt skick samt att personer ansvariga för service och reparation är kompetenta. Enheterna inom hälso- och sjukvården skall också se till att de personer som använder medicintekniska produkter har tillräcklig utbildning och erfarenhet och att de har tillgång till nödvändiga bruksanvisningar. Register bör föras över medicintekniska produkter som överlämnats för och är i användning, särskilt sådana som är fästa vid patienten. Läkemedelsverket skall informeras om allvarliga risksituationer vid användning av produkter.

Dessa krav utgör grunden för kvalitetskontrollen av en trygg användning av medicintekniska produkter inom hälso- och sjukvården. De skall inkluderas i funktions-systemet för varje hälso- och sjukvårdsenhet. Preciserings- och kompletteringar av kraven föreslås i ett regeringsförslag om ändring av lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård. Förslaget behandlas som bäst i riksdagen.

Läkemedelsverket har under de senaste åren som avgiftsbelagd service ur det implantatregister som verket upprätthåller producerat utredningar för enskilda sjukhus och sjukvårdsdistrikt för lokal utveckling av kirurgi med konstgjorda leder. Läkemedelsverket har också gett ut flera publikationer om anskaffning, bruk och service

av medicintekniska produkter. Hoppet är att de skall ge färdigheter åt de anställda inom hälso- och sjukvården att utveckla sin egen kvalitetskontroll.

Allergenhalten i operations- och undersökningshandskar av naturgummi undersöktes i somras redan för fjärde gången. Resultaten har överlämnats till hälso- och sjukvårdsenheterna. Läkemedelsverket har gett anvisningar om sterilisering av medicintekniska produkter samt för hygienisk praxis inom tandvården. Publikationer om hygieniska vanor på tandlaboratorier och om akrylat som används inom tandvården håller på att färdigställas.

I samarbete med Strålskyddscentralen har Läkemedelsverket skrivit utredningar om kvalitetskontroll av UV-ljusbehandlingsapparat och magnetundersökningar. Läkemedelsverket har i samarbete med produkttekniken för hälsovården på VTT Automation gett ut publikationer om säkerheten i medicintekniska utrustningssystem och mätningar av läckströmmen i medicinteknisk utrustning. I höstas utkom en publikation som drar upp riktlinjer för kalibrering av utrustning för hälso- och sjukvården.

Vid årsskiftet testades det i praktiken hur hälso- och sjukvårdsenheterna hade förberett sig för de eventuella effekterna av år 2000 på produkter och system inom hälso- och sjukvården. I motsats till de vildaste förutsägelseerna passerades årsskiftet lugnt i hälso- och sjukvårdsenheterna. Stora problem undveks tack vare en i varje enhet gjord noggrann förutredning. Nyckelfaktorerna var ett fungerande produktregister och kunnig personal. Kvalitetskontrollen är till denna del i skick. Nästa test infaller redan på skottdagen den 29 februari.

Målet för Läkemedelsverket är att ge de anställda inom hälso- och sjukvården handledning som främjar en trygg användning av medicintekniska produkter för hälso- och sjukvården. Detta arbete skall ske i samarbete med de sakkunniga på området och med såväl de anställda som använder medicintekniska produkter som de som ansvarar för dem.

## EU och antibiotikaresistens

*Motarbetandet av antibiotikaresistens fick mycket uppmärksamhet på EU-agendan under Finlands ordförandeperiod. Ett principbeslut fattades om att starta resistensuppföljning i EU-området. Uppföljningen av konsumtionen av antibiotika inom EU kan i framtiden göras obligatorisk om kommissionen inkommer med ett förslag till en rättsakt enligt rekommendation av rådet. Också begränsandet av användningen av antibiotika som tillsatsämne i foder fick vind i seglen.*

Bakteriernas tilltagande resistens mot antibiotika utgör ett världsomfattande problem. Bl.a. WHO har fäst uppmärksamhet på problemet och vid generalförsamlingen våren 1998 godkände organisationen en resolution i vilken man poängterar behovet av en rationell användning av antibiotika och behovet av att minska förbrukningen inom djuruppfödningen.

Resistenssituationen för många sjukdomsalstrare på både human- och veterinärsidan har försämrats under de senaste decennierna, i synnerhet under 1990-talet. Resistenssituationen i Finland och i de övriga nordiska länderna är dock betydligt bättre än i Mellan- och Sydeuropa. Jämfört med det övriga Europa finns det dessutom i Norden bättre och mera täckande uppföljningsdata över såväl antibiotikaförbrukning som bakterieresistens. I jämförelse med övriga EU-länder har Finland och Sverige även varit betydligt restriktivare vad gäller tillsats av antibiotika i djurfoder. För hela EU beräknar man att användningen av mikrobläkemedel år 1997 var 10 493 ton. Av totalmängden användes 52% på människor inom sjukhus- och öppenvård. 33% användes inom veterinärmedicinen och 15% som tillsats i foder. Landvis jämförbara och täckande data finns inte, men samma år var de relativa andelarna i Finland 68%, 26%, och 6%.

Inom EU lyftes frågan om resistensproblemet tydligt fram i Köpenhamn hösten 1998 vid en konferens som behandlade mikrobotet. Kon-

ferensen hölls på initiativ av Europas läkemedelschefer och representerade var myndigheter och sakkunniga från sjukvården, lantbruket och livsmedelssektorn, liksom också representanter för universitet, organisationer, industri och konsumenter. Konferensen sammanställde en förteckning över de rekommenderade åtgärderna för EU. I rekommendationerna understryks vikten av att erkänna resistensproblemet och av att läkemedelsindustrin uppmanas att utveckla nya mikrobläkemedel även om problemet inte kan lösas med nya läkemedel inom den närmaste framtiden. Likaså konstaterades att EU och dess medlemsländer borde bygga upp ett system för uppföljning av resistensläget och för uppsamling av data över mikrobläkemedelsanvändningen. I rekommendationerna uppmanades EU och dess medlemsländer att främja en kontrollerad användning av mikrobläkemedel samt forskning som berör antibiotikaresistens.

Fastän EU:s nordliga medlemsländer varit aktivast i frågor kring antibiotikaresistens, har man varit uppmärksam på problemet även annanstans. EU har under det senaste året gjort stora utredningar och tagit beslut i saken inom olika sektorer av förvaltningen. Under Tysklands ordförandeskap skrevs en resolution som drog upp linjerna för en gemensam antiresistensstrategi. Resolutionen godkändes 8.6.1999. Beredningen skedde i samarbete med lantbrukssektorn, varvid de i resolutionen inskrivna principerna hade både hälso- och lantbruksmyndighe-

ternas enhälliga godkännande.

Förbudet mot användning av fyra antibiotika (zinkbacitracin, spiramycin, virginiamycin och tylocin-fosfat) som tillsatsämne i foder trädde i kraft 1.7.1999 och förbudet mot två tillväxtfrämjande antibiotika (olakvinoxidi, karbodoxi) 1.10.1999.

### **Ett steg framåt under Finlands ordförandeskap**

Finland önskade som ordförandeland ytterligare främja kampen mot antibiotikaresistens på EU-nivå. Speciellt ville Finland poängtera att resistensproblemet bäst kan bekämpas genom samordnade åtgärder av samtliga berörda parter. Sådana åtgärder är att förhindra uppkomst och spridning av infektionssjukdomar och samtidigt eftersträva återhållsamhet i användningen av mikrobläkemedel.

Under Finlands ordförandeskap skrevs i samarbete mellan jord- och skogsbruksministeriet och social- och hälsovårdsministeriet en ny slutrapport för behandling i rådets arbetsgrupp. Syftet med texten var att styra det fortsatta arbetet. Utkastets innehåll påverkades av både den färskaste rapporten inklusive rekommendationer som getts ut av EU:s vetenskapliga styrkommitté och av rekommendationerna för EU-politiken i den finländska tväradministrativa arbetsgrupp som leds av professor Jussi Huttunen och som behandlar antibiotikaresistens.

I konklusionerna förbinder sig medlemsstaterna att främja profy-

laktiska åtgärder och -program för bekämpning av smittosamma sjukdomar hos både människor och djur, att förbättra kontrollen av marknadsföring och distribution av mikrobläkemedel, att avskaffa ekonomiska stimuli som främjar osaklig användning av mikrobläkemedel samt uppställa rekommendationer för en saklig användning av dessa. Kommissionen kan delta då rekommendationerna skrivs. För att undvika onödiga ingripanden av kommissionen i medlemsländernas hälsovård förbehöll man sig möjligheter att beakta epidemiologiska förhållanden och resistenssituation på det lokala planet.

I konklusionerna konstateras att förbudet mot att använda antimikrobiella tillväxtfaktorer i foder borde utvidgas till sådana antimikrobämnerna som är under utveckling för framställning av human- eller veterinärläkemedel. Dessutom borde också övriga antimikrobiella tillväxtfaktorer i foder ersättas med andra än antimikrobiell alternativ. Inom växtproduktionen borde användningen av antibiotika begränsas och vid behov totalförbjudas om den utgör en risk för djurs eller människors hälsa. I slutrapporten uppmanar rådet kommissionen att undersöka möjligheterna att förbättra resultaten vid uppföljningen av mikrobläkemedelsanvändningen genom att ålägga medlemsländerna en skyldighet att till kommissionen rapportera sina konsumtionsdata i sinsemellan jämförbar form. Kommissionen uppmanas även att arrangera koordinering av uppföljning och bestämningsmetoder för resistenta mikrober över hela EU-området, för såväl human- som veterinärmedicinens bruk. Ytterligare uppmanas kommissionen att främja resistensforskning inom ramen för det femte ramprogrammet för undersökningen.

Konklusionerna behandlades

inom EU av hälso-, veterinär- och foderarbetsgrupper på tjänstemannanivå. Efter det att arbetsgrupperna nått samförstånd om innehållet, godkändes den slutgiltiga, enhälliga slutrapporten av jord- och skogsbruksministerierådet 14.12. 1999. Också hälsorådet förordade rapporten.

EU har rikligt med bindande lagstiftning på lanbruks- och veterinärområdet. Läkemedelslagstiftningen faller på grund av att den gäller den inre marknaden under Unionens behörighet. Däremot hör systemen för hälsovårdstjänster och dessas verksamhet till den nationella lagstiftningen och befogenheten. Unionen kan sålunda på sin höjd genom rekommendationer styra användningen av antibiotika inom humanmedicinen. I de konklusioner som godkändes under Finlands ordförandeperiod önskade man även betona medlemsländernas egen kompetens och deras eget ansvar för utformningen av rekommendationer och anvisningar för ordination av mikrobläkemedel.

Uppföljningen av både konsumtionen och resistenssituationen skulle i hög grad förbättra förutsättningarna för att bekämpa resistensen. Om forskningen kan styras så att dess resultat kan utnyttjas för praktisk prevention kan detta i framtiden möjliggöra stora inbesparingar inom folkhälsa och samhällsekonomi. Emellertid kan ytterligare forskning i framtiden behövas som stöd för EU:s åsikter och praxis, om man t.ex. måste försvara ett förbud mot att använda antibiotika för att främja fodertillväxten, på samma sätt som i den hormonköttstvist som pågår inom Världens handelsorganisation.

Diskussioner i rådet och dess arbetsgrupper under Finlands ordförandeperiod har å sin sida understött den nya hälsokommissariens David Byrnes arbete inom de olika

sektorerna av kampen mot antibiotikaresistens. Kommissarie Byrne har meddelat att han anser bekämpandet av antibiotikaresistens vara ett viktigt område inom folkhälsan och att kommissionen planerar åtgärder som bygger på den vetenskapliga styrkommitténs rekommendationer. Under Finlands ordförandeperiod fattade kommissionen ett beslut i anslutning till EU:s nät för den epidemiologiska uppföljningen och övervakningen av kontagiösa sjukdomar, enligt vilket uppföljning av resistensen stegvis kommer att anslutas till nätets arbete. Ur EU:S AIDS-program och folkhälsoprogrammet för kontagiösa sjukdomar finansieras redan projekt på vilka en resistensuppföljning som omfattar alla länder med stor sannolikhet kommer att byggas.

EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) är ett av holländare koordinerat nätprojekt som följer med de första stadierna av förekomsten i medlemsländerna av en meticillinresistent stafylokock (MRSA) och en penicillinresistent pneumokock. Dessutom samlar nätet EuroTB, som följer med tuberkulos, även in resistensdata om tuberkulosbakterien. Enternet m.fl., som följer med infektioner förorsakade av tarmbakterier, samlar in resistensdata om salmonellabakterien. Kommissionen har också begärt in anbud på uppföljning av antibiotikakonsumtionen inom EU-området. Uppföljningen skall till en början vara av projekttyp. Kommissarie Byrne har meddelat att hans mål är att stegvis avstå från användning av antibiotika som tillsatsämne i djurfoder och att kommissionen som bäst överväger nästa förslag om förbud mot att använda antimikrobiarium som tillsats i foder.

# Sammandrag

Martti Marvola

FAD, PROFESSOR I BIOFARMACI

Institutionen för farmaci

Helsingfors universitet

## Parafarmaceutiska produkter i apoteken

*Prefixet Para kommer från grekiskan och betyder bredvid, på sidan om eller nära. I vissa europeiska språk känner man till begreppet parafarmaceutisk. Det används t.ex. när man talar om produkter eller tjänster som ligger nära läkemedel och apoteksverksamheten. Den här betydelse har jag givit ordet också i denna artikel. Under de senaste åren har diskussionens vågor gått höga i vårt land bl.a. om apotekens monopol på läkemedelsdistribution, apotekens marknadsföring och säljbefrämjande åtgärder samt olika parafarmaceutiska aktiviteter, som t.ex. försäljning av homeopatiska, antroposofiska eller övriga liknande naturläkemedel för vars verkningsfullhet vetenskapliga evidens saknas men som liknar läkemedel. Försäljning av kosmetiska preparat eller sjukvårdsutrustning hör också hit. Också blodtrycksmätning och mätning av blodets glukoshalt hör till denna grupp. I många av dessa frågor har vi under senaste tid fått preciserande föreskrifter av myndigheterna, men det torde ändå vara tillåtet att begrunda vissa av dessa frågor ur en rent filosofisk synvinkel.*

### Finns apoteket till bara för minutförsäljning av läkemedel?

I Finland brukar man nu för tiden alltför lätt söka lösningar på nationella problem i EU. Också om EU i stor utsträckning ger centrala direktiv om den industriella produktionen av läkemedel och om försäljningstillstånd för läkemedel, finner man inte här lösningen till utvecklingen av systemet för minutdistribution av läkemedel. Tvärtom har man inom EU uttryckligen avtalat om att varje land självständigt får avgöra dessa frågor, så länge medborgarna och företagen i alla medlemsländer behandlas jämställt. Enligt detta skall Finland bl.a. erkänna att en i ett annat EU-land avlagd provisorsexamen är likvärdig med en finländsk examen, då det t.ex. är fråga om att bevilja apotekstillstånd.

Det nordiska mycket renläriga apotekssystemet avviker klart från nästan alla andra system för läkemedelsdistribution i världen. Fastän enkäter riktade till alla konsumenter har gett det finska apoteksväsendet ett mycket bra vitsord, har det fort-

löpande också kommit krav på att förändra det eller "utveckla det i en internationell riktning". Under de senaste årtiondena har bl.a. mängden olika kosmetika avsedda för huden eller behandling av hudsjukdomar ökat på apoteken. Detta torde dock inte kritiseras särskilt mycket, för många produkter som inte innehåller läkemedelsämnen är ofta t.o.m. att rekommendera framom egentliga medicinska salvor. Större meningsskiljaktigheter har vållats av införsel av "alternativläkemedel" i apotekens sortiment. Till denna grupp hör homeopatiska och antroposofiska produkter samt många fytoterapiprodukter. Enheterna för farmaciutbildning har också uppmanats att öka undervisningen på just dessa områden. Så har också skett, men inte därför att den farmaceutiska personalen skall "kunna rekommendera och sälja alternativläkemedel", utan därför att farmaceuterna och provisorerna skall veta vad det är fråga om då man talar om dessa saker.

Evidensbaserad medicin, dvs. "skolmedicinen", har med orsak

klandrats för att den i sin beundran av topptechnologi och -forskning har glömt bort människan. Detta har marknadsförarna av alternativa läkemedel effektivt kunnat utnyttja. Alla – förespråkarna för läkarvetenskap som baserar sig på evidens liksom även förespråkarna för alternativ medicin - har skäl att alltid minnas följande tre fakta: 1) människan är en psykofysisk helhet, 2) organismen botar många sjukdomar och besvär helt utan behandling och 3) till sist kommer det en sjukdom där all behandling saknar effekt.

Verksamheten i det finländska apoteksväsendet måste enligt min åsikt alltid bygga på resultat som går att bevisa vetenskapligt. Denna inställning har också tydligt förts fram av de medicinska myndigheterna liksom också av farmaceutbranschen. I ingen händelse skall ett apotek aktivt börja marknadsföra behandlingsmetoder som saknar vetenskapliga evidens, också om det skulle vara hur ekonomiskt lönsamt som helst. Detta utesluter naturligtvis inte att det till apotekets varusor-

timent hör alternativa produkter som fått vederbörligt tillstånd, avsedda för de kunder som av en eller annan orsak vill använda sådana. Det är t.o.m. en fråga om direkt felbehandling att vägra att skaffa ett alternativläkemedel åt en cancerpatient i terminalstadiet genom att säga att det är fråga om ett rent humbugpreparat. En människa får aldrig berövas hoppet om att tillfriska. Men han eller hon får inte heller berövas sina sista pengar; också försäljare av den rätta lottoranden har redan ställts inför rättsligt ansvar.

Det etiska övervägandet blir särskilt viktigt just då man diskuterar parafarmaceutiska preparat. Den farmaceutiska personalens verkliga yrkeskunnande vägs just i dylika situationer, för det är inte möjligt att utfärda detaljerade anvisningar om riktiga tillvägagångssätt. Därför skall utbildningen av personalen på minutdistributionsnivå vara övergripande, riktig till innehållet och, framför allt, träna personalen för självständigt beslutsfattande.

### **Skall apoteket dela ut sprutor och nålar åt droganvändare?**

Skall apoteket sälja rena sprutor och nålar åt användare av intravenösa narkotika så att de inte blir smittade med HIV eller hepatitit på grund av smutsig utrustning? Denna aktuella fråga kan inte enligt min åsikt utan vidare besvaras med ett ja eller ett nej. Det finns säkert situationer där det enda rätta sättet är att sälja de begärda sprutorna och nålarna så smidigt som möjligt. Det får emellertid inte vara självklart att begå på detta sätt med varje ung köpare som fortfarande ser frisk ut, utan att fråga till vad utrustningen behövs.

För en ung person i ett labilt tillstånd kan det vara mycket viktigt att märka att någon är intresserad av vad han eller hon tänker göra med sitt liv. Föräldrarnas omsorg om och ansvar för barnet är tillsvidare den enda vetenskapligt bevisade faktor som skyddar mot narkotika; så sägs i uttalandet från konsensusmötet på Hanaholmen 3.11.1999 om behandling av narkotikaberoende. Inte en enda spruta borde säljas automatiskt, för den kommer sannolikt att användas för intagning av tuggtobak (snus) som är den vanligaste förorsakaren av cancer i munregionen.

Narkotikabruket sprider sig som en löpeld i Finland. Samhället måste allvarligt studera detta problem. När skogen brinner är det inte stor nytta med att släcka enstaka buskar – hela skogsbranden måste först fås under kontroll. Det viktigaste och effektivaste sättet att bemöta också denna sjukdom är sannolikt förebyggande åtgärder där gränsbevakning, polis och rättsväsende går i bräschen. Naturligtvis måste man också arrangera behandling av personer som redan dukat under för narkotika. I ovan nämnda konsensusmöte konstaterade man att det viktigaste behandlingssättet var s.k. behandlingsplatser med låg tröskel där patienterna så anonymt som möjligt kan sköta sina akuta personliga problem, överföring till långvården samt utbyte av använda sprutor och nålar mot rena. Kontakten med vårdpersonalen och i det sammanhanget utbyte av använda sprutor och nålar mot rena är särskilt viktig, inte bara försäljningen av rena instrument. Utbytet är också ett viktigt sätt att skydda utomstående från skador orsakade av smutsiga nålar. Alltså torde inte apotekens roll

kunna vara alltför stor då det i framtiden gäller att lösa narkotika-problemet.

### **Apoteket i början på 2000-talet**

När apoteksväsendet i tiderna föddes var dess specialkunnande konsten att tillverka läkemedel. Det nyss gångna århundredet innebar emellertid att läkemedelsproduktionen stegvis överfördes från apoteken till läkemedelsfabrikerna. Samtidig har läkemedelsforskningen till människornas förfogande ställt ett stor antal nya och, i jämförelse med gånga tiders dekokter, många gånger effektivare läkemedel – men samtidigt också farligare. Samhället av idag behöver apoteken, inte bara för minutdistribution av läkemedel, utan uttryckligen för att behandlingen med moderna effektiva läkemedel kräver en mer sakkunnig handledning. Apoteken har omvandlats till en del av hälso- och sjukvårdens bastjänster.

Helsingfors universitet har som strategiskt mål för början av detta årtusende uppställt att avancera till det ledande tvärvetenskapliga universitetet i Östersjöområdet. Det finländska apoteksväsendet kunde vara, inte bara Östersjöområdets, utan hela världens ledande system för minutdistribution av läkemedel som bygger sin verksamhet på vetenskaplig grund utan att begå misstaget att marknadsföra alternativläkemedel som ofta verkar förvillande riktiga. Må 2000-talets finländska apotek basera sig på äkta företagande och yrkeskunnande på hög nivå utan att därmed någonsin glömma den enskilda människans rättigheter och grundbehov.

# Sammandrag

Pekka Autio

DOCENT, ÖVERLÄKARE

Hudvårdsenheten

Centralmilitärsjukhuset, Helsingfors

## Inhalerade glukokortikoider och huden

Biverkningarna av inhalationsglukokortikoider som till stor del beror på en minskning av kollagensyntesen i huden har inte fått mycket uppmärksamhet. Den största riskgruppen för dessa biverkningar är äldre personer som vid sidan av inhalationsläkemedel också använder orala steroider. Då en patient kommer på kontrollbesök skall man komma ihåg att granska eventuella biverkningar vid långvarig behandling med glukokortikoider som inhaleras. Patienten skall informeras om dessa verkningar i förväg.

Glukokortikoiderna dämpar o-specifikt inflammations- och immunreaktionen genom att bl.a. inverka på syntesen och aktiviteten hos de centrala inflammationstransmittorer-na. I målcellen fäster glukokortikoiden sig vid sin receptor och steroid-receptorkomplexet å sin sida vid ett visst DNA-regleringsområde i cellkärnan och ökar eller minskar flera geners aktivitet och sålunda också proteinsyntesen. Glukokortikoiderna kan också indirekt påverka genernas aktivitet och proteinsyntes.

Glukokortikoider minskar syntesen hos flera olika kollagentyper. Kollagen av typ I och III utgör huvuddelen av hudens torrsbstans och benets organiska matrix är till ca 90 % kollagen av typ I. Glukokortikoiderna påverkar också aktiviteten hos de enzymer som sprider kollagen, kollagenasen, i allmänhet genom att minska deras aktivitet. Glukokortikoiderna minskar också en annan betydande bindvävsorganell, elastinets syntes.

Ultraviolett strålning har en bety-

dande effekt på hudens bindväv. Fysiologiskt sett är kvinnors hud tunnare än mäns (ca 0,8 x männens hudtjocklek) och huden förtunnas med åren. Dessa är faktorer som skall beaktas i studier som bedömer glukokortikoidernas hud effekter samt riskerna med glukokortikoiderna i kliniskt arbete.

### Infektioner

Användning av glukokortikoider ökar risken för bakterie-, virus- och svampinfektioner. En patient som använder inhalationssteroider får rådet att skölja munnen efter intag av läkemedel, närmast för att förebygga jästsvampinfektion i munnen, men också för att minska uppsugningen av läkemedlet.

### Förtunning av huden och purpura

Redan en kort tid efter det att inhalationskortikoiderna lanserades på 70-talet iaktogs epidermal atrofi i bronkialbiopsier eller kollagen- och elastinskador efter 1-2 års behandling. Ett annat symtom, "easy bruising", torde till stor del bero på att hudens bindväv, framför allt mängden kollagen och elastin, minskar, huden blir tunnare och skadas lätt, blodkärlen i huden utvidgas onormalt, deras väggar blir sköra och stödet för den omgivande vävnaden minskar. Kliniskt ser huden tunn ut, genomskinlig, blodkärlen syns tydligt och purpura eller benägenhet för blåmärken kan iaktas. Striae förorsakade av glukokortikoider härrör å sin sida i hög grad av en minskad

syntes av dermis elastin.

I en enkätstudie utförd av Maket al. utreddes prevalensen av *easy bruising* hos patienter som inhalerade glukokortikoider. Patienter som använde andra läkemedel som ger upphov till blåmärken, t.ex. anti-koagulanter, uteslöts. 47 % av de patienter som inhalerade steroider (21,6 % av kontrollgruppen) hade lagt märke till *easy bruising*. Biverkningarna framhövdes hos äldre patienter och patienter som fick stora steroiddoser eller behandlades i långa perioder.

I in vitro -förhållanden och i djurmodeller har man kunnat påvisa att systemisk glukokortikoid inhiberar expressionen av gener som styr kollagensyntesen i koncentrationer av  $10^{-7}$  -  $10^{-8}$  M. En dylik halt kan man teoretiskt åstadkomma genom inhalation i serum av dygnsdosen 400 mikrogram budesonid. Hudens kollagenämnesomsättning är emellertid långsam och korta, några veckor långa, behandlingar med kortikoider som inhaleras åstadkommer inte kliniska biverkningar.

Inhalerade steroider kan enligt enstaka rapporter också ge upphov till allergi eller akne. Biverkningarna är sällsynta hos barn, men det finns bevis på tillväxtstörningar och störningar i skelettets kollagensyntes. Ytterligare undersökningar krävs om reaktioner på grund av steroidbehandling på hudens bindväv hos barn. Forskningsdata om olikartade doseringsapparaternas effekt på mängden hudverknings finns inte heller att få.



## Anafylaktisk reaktion förorsakad av reteplas

Effekten av trombolysbehandling av hjärtinfarkt är omvänt proportionell mot dröjsmålet då behandlingen inleds. För att förkorta väntetiden inleds trombolysbehandling allt oftare redan utanför sjukhuset, antingen på en hälsocentral eller i en ambulans eller hemma hos patienten. Det är bra för läkarna i öppenvården och ambulansförare som eventuellt inleder en trombolysbehandling att vara medvetna om en möjlig fastän sällsynt anafylaktisk reaktion. Jag beskriver här ett på en hälsostation föredömligt behandlat fall av anafylaktisk reaktion orsakad av reteplas.

Patienten var en rökande 54-årig man hos vilken det två år tidigare hade konstaterats hypertoni, hyperkolesterolemi och svår arterioskleros (ASO) i nedre extremiteterna. Ett år innan blodtryckssjukdomen konstaterades hade patienten vid cykeläkning känt ett tryck över bröstet som tvingade honom att sänka farten. I samband med att det förhöjda blodtrycket konstaterades, såg man vid EKG en tydlig hypertrofi av vänstra kammaren och belastningsförändringar. Vid ultraljudsundersökning av hjärtat konstaterades likaså hypertrofi i hjärtats vänstra kammare, men en normalt bevarad systolisk funktion. Efter påbörjad behandling med blodtrycksläkemedel konstaterades enbart symtom på ASO, som försvårades och resulterade i femorofemoral shuntning i det pre-gangrenotiska vänstra benet ett år före det aktuella insjuknandet. I sjukjournalen ingick anteckning om penicillinallergi, men någon närmare karakterisering av en eventuell allergireaktion finns inte.

En vecka tidigare hade patienten bröstsmärtor i några dagar och han behandlades i fyra dygn på hälsocentralens bäddavdelning. Inga förändringar i EKG eller förhöjningar av de enzymer som ger uttryck för myokardieskador konstaterades och patienten skickades hem utan symtom i hjärtat. Läkemedelsterapin hemma var 25 mg

karvedilol, 20 mg enalapril, 20 mg x 2 isosorbidmononitrat och 100 mg acetylsalisylsyra. Fyra dagar efter hemkomsten drabbades patienten av en hård tryckande smärta på morgonen kl. 9 och han tog, enligt instruktioner, förutom de normala läkemedlen också tuggad Aspirin och isosorbidinrat-spray samt sökte sig till hälsocentralen för första hjälpen.

Vid ankomsten till hälsocentralen var patientens hemodynamik stabil: RR 180/100 mmHg, puls 70/min., PO<sub>2</sub> 99 %. Klockan 10.24 konstaterades vid EKG en omfattande anterior hjärtinfarkt med förhöjning av ST-segmentet ad 7 mm i VI-5-kopplingar och läkaren beslutade ge reteplas som trombolysbehandling. Före reteplasen gavs enligt anvisningarna heparinbolus i venen börjande kl. 11.30 och genast därefter den första dosen och 10 minuter senare den andra dosen reteplas. Vid den andra reteplasdosinjektionen fick patienten en svår allergisk reaktion. Läpparna och tungan svällde, blodtrycket sjönk så att det inte kunde mätas, men patienten var vid medvetande hela tiden. Som behandling gavs omedelbart i.m. adrenalin, 125 mg Solu-Medrol i.v. med 2 timmars mellanrum, 1000 ml Ringerlösning för att öka vätskevolymen och 500 ml Haemaccel. Dopamininfusion inleddes som inotropistöd. Pulsnivån var hela tiden på 60–80 och arytmier förekom inte. Småningom steg också blodtrycket till nivån 100/60 mmHg, men krävde fortfarande 2 ml/timme dopamin (200 mg/100 ml). Situationen var stabil kl. 13.05 och patienten kunde sändas till centralsjukhus.

Vid ankomsten till centralsjukhuset var patienten redan smärtfri, RR var 120/70 mmHg, pulsen 58. Inga kliniska tecken på kongestiv insufficiens konstaterades, men de nedre extremiteterna var svala ända till halva underbenet, liksom också armarna. EKG uppvisade QS-komplex V1-3, ST-segmentet var förhöjt med bara 2 mm och i V1-6 kopplingarna förekom T-

inversion. Vätskekompletteringen fortsattes genom infusion av 1000 ml Ringer, varvid periferin blev varm och dopamininfusionen kunde avlägsnas. För en lyckad trombolys talade det faktum att patienten så snabbt blev smärtfri, den snabbt korrigerade ST-stegringen och enzymutsläppets tidiga höjdpunkt vid sex timmar, CK 2116 och CK-MB 108 U/l. Senare återhämtade sig patienten utan hemodynamiska problem. Vid ett tidigt belastningsprov (75W) förekom en iskemisk förändring i EKG och patienten sändes till koronarangiografi. Hos patienten konstaterades en diffus perifer förträngning av 3 blodådror och bra funktion i vänstra kammaren, ejektionsfraktion 69 %, varvid man beslutade sig för en konservativ behandling.

Vid behandling med streptokinas har en allergisk reaktion ofta konstaterats. Enligt Pharmaca Fennica 1999 har bara en anafylaktisk reaktion beskrivits för reteplas. GUSTO III-studien konstaterades en anafylaktisk reaktion hos 0,05 % av 10 138 patienter behandlade med reteplas och motsvarande 0,06 % hos 4 921 patienter behandlade med alteplas. Patienten genomgick en uppenbart lyckad trombolys trots den allergiska reaktionen. Den effektiva inledningen av behandlingen av komplikationen på hälsocentralen ledde till bra resultat. Patienten hotades av en massiv skada på vänstra kammarens anteriorvägg, men skadan blev sist och slutligen relativt liten och vänstra kammarens systoliska funktion förblev normal. Hos patienten uppträdde bröstsmärta före hjärtinfarkten, vilket eventuellt åstadkom ett "preconditioning"-fenomen i myokardiet och skyddade myokardiet vid infarkten och sålunda minskade myokardieskadan. Tack vare den enkla och snabba doseringen används reteplas i stor omfattning, men också i samband med detta läkemedel har man skäl att förbereda sig för eventuella allergiska reaktioner trots att de är så sällsynta.

Eeva Leinonen  
ÖVERPROVISOR  
Allmänna avdelningen  
Läkemedelsverket

Ex tempore

## Ny föreskrift om expediering av läkemedel

Läkemedelsverkets föreskrift "Expediering av läkemedel" (4/1999) utfärdades 20.12.1999 och trädde i kraft 1.1.2000. Förnyandet av expedieringsföreskriften förbereddes i överensstämmelse med social- och hälsovårdsministeriets föreskrift om läkemedelsordination. Behoven av att förnya föreskriften om expediering av läkemedel kartlades hos de viktigaste målgrupperna innan den egentliga revisionen inleddes och ett utkast till föreskrift sändes på remissrund i augusti 1999.

### Vad har ändrats?

I den reviderade föreskriften betonas förpliktelsen att också på apotekens kundbetjäningssavdelningar ge läkemedelshandledning baserad på farmaceutisk sakkunskap. Samarbetet mellan läkemedelsförskrivaren och apotekets farmaceutiska personal med tanke på en enhetlig och täckande läkemedelsrådgivning samt en trygg och effektiv läkemedelsterapi betonas i överensstämmelse med social- och hälsovårdsministeriets bestämmelse om ordination av läkemedel.

Föreskriften har bl.a. kompletterats med en definition på elektronisk ordination. Med elektronisk ordination avses en ordination som har förmedlats från en läkares, tandläkares eller veterinärs datasystem till ett apoteks datasystem.

Läkemedel vilka förutsätter en ordination som skall bevaras i original kan inte ordineras elektroniskt, per fax eller telefon. Om läkemedlet

har ordinerats elektroniskt, per fax eller per telefon skall åtminstone en del av läkemedlen enligt expedieringsföreskriften expedieras från det apotek till vilket ordinationen gavs på något av de ovannämnda sätten.

Innehållet i definitionen av en ordination av ett alkoholhaltigt läkemedel har förblivit oförändrat, men termerna har bringats i överensstämmelse med alkohollagstiftningen så tillvida att en ordination av ett alkoholhaltigt läkemedel avses en läkares, tandläkares eller veterinärs ordination om expediering på apoteket av enbart etanol (96 %), lindrigt denaturerad etanol eller medicinkonjak. Expediering av lindrigt denaturerad etanol har förtydligats så, att utspädningar av lindrigt denaturerad etanol kan expedieras till kunden för yttre bruk mot ett recept (i original) som skall förvaras.

Om läkemedelsförskrivaren inte har försett en itererad ordination med anteckning om expedieringsintervall skall tidpunkten för följande expediering enligt den reviderade föreskriften räknas ut på apoteket, särskilt då det handlar om läkemedel som lätt kan missbrukas.

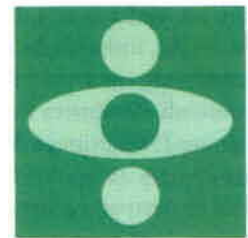
Det förutsätts att priset på läkemedlet antecknas både på signaturen som anbringas på läkemedlet och på ordinationsblanketten.

Uppbevaringstiden för receptjournalen förkortas till fem år. Bokföring krävs för läkemedelpreparat expedierade med specialtillstånd och temporärt specialtillstånd, och denna bokföring skall sparas fem år.

Den reviderade föreskriften

"Expediering av läkemedel" (4/1999) finns att läsa på Läkemedelsverkets webbplats, adress [www.nam.fi](http://www.nam.fi). Läkemedelsverket ger på begäran råd och handledning om tillämpningen av föreskriften.

Määräys / Föreskrift 4/1999



Lääkkeiden toimittaminen  
Expediering av läkemedel



LÄKELAITOS  
LÄKEMEDELSLÄKEMIDDEL  
NATIONAL AGENCY  
FOR MEDICINES