

Lääkekulutustiedot kaikkien käyttöön 5 Masennuslääkkeiden käyttö ahdistuneisuushäiriöissä 6 Galantamiini 9 Levosimendaani 10 Linetsolidi 11 Lääkkeet ja ikenen liikakasvu 13 Ehkäisytablettien turvallisuutta arvioitu Euroopan lääkearviointivirastossa 16 Tuleh-



5.2001

9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Katja Lindgren-Äimänen | Ulla Närhi 28 Information om läkemedelskonsumtion tillgänglig för alla
Hannu Koponen 29 Användning av antidepressiva vid ångeststörningar

Om biverkningar

- Hellevi Ruokonen 32 Läkemedel och gingival hyperplasi

FPA nyheter

- Timo Klaukka | Sinikka Rajaniemi 35 Specialersättning har inte påskyndat ökningen av statin-användningen

Ex tempore

- 37 Införsel från utlandet av läkemedelspreparat som innehåller metadon för personlig medicinering
37 Spelregel för elektroniska recept

S u m m a r y

Editorial

- Katja Lindgren-Äimänen | Ulla Närhi 38 Information on medicine consumption available to everyone
Hannu Koponen 39 Antidepressants used in anxiety disorders

ADR News

- Hellevi Ruokonen 42 Drugs and gingival overgrowth

Drug use

- Tinna Voipio 45 Consumption of anti-inflammatory analgesics: the effect of the switch to OTC

- 49 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Katja Lindgren-Äimänen

INFORMATÖR, POLICES MAGISTER

Almänna avdelningen

Ulla Närhi

ÖVERPROVISOR, FAD

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Ledare

Information om läkemedelskonsumtion tillgänglig för alla

Information om läkemedel och läkemedelskonsumtionen behövs i stor omfattning i samhället. I synnerhet efterfrågas opartisk och objektiv information, som Läkemedelsverket innehar. Arbetet för säkerheten hos läkemedel är också beroende av den aktuella tillgängliga informationen om läkemedelsförsäljning och konsumtion samt trender inom läkemedelsbranschen.

Läkemedelsverket önskar övergå till att erbjuda upplysningar och aktuell läkemedelsinformation på ett öppnare sätt. Öppenhet, smidighet samt interaktion och aktivitet i kommunikationen utgör också linjer som dragits upp för statsförvaltningens kommunikation. De färdigställdes på våren av en arbetsgrupp som övervägde statsförvaltningens kommunikation under 2000-talet.

På Läkemedelsverkets webbsidor (www.nam.fi) publiceras i oktober för första gången statistik över läkemedelskonsumtionen som baserar sig på uppgifter i registret över läkemedelsförsäljning. Läkemedelsverket har tillsammans med Folkpensionsanstalten sedan år 1987 årligen publicerat statistik över läkemedelskonsumtionen i boken Suomen lääketilasto (Finnish Statistics on Medicines). Den elektroniska versionen som innehåller konsumtionssiffrorna för år 2000 kompletterar boken. Båda versionerna utkommer i oktober.

I Läkemedelsverkets register över läkemedelsförsäljningen ingår läkemedelspartihandlarnas månatligen utgivna uppgifter om läkemedelsförsäljning. Utgående från dessa följer man upp konsumtionen av läkemedel i olika terapigrupper. Läkemedelskonsumtionen presenteras utgående från definierade dygnsdoser (DDD/1 000 inv./dygn). DDD är en internationell enhet som beskriver läkemedelskonsumtionen, där den sålda mängden läkemedel omvandlas till ett antal definierade dygnsdoser och ställs i förhållande till 1 000 personer och dygn. Läkemedelssubstanserna är klassificerade anatomiskt-terapeutiskt-kemiskt (ATC).

Den elektroniska publiceringen av statistik över läkemedelskonsumtionen inleds genom att man i det första skedet på Internet erbjuder fakta ur den tryckta versionen. Dessa tabeller upptar konsumtionsinformation för

både år 2000 och år 1999. Läkemedelskonsumtionen åskådliggörs också i bilder som baserar sig på utvalda tabeller.

Målet är att genom förbättrad informationsökning utveckla helheten så att den i framtiden blir mer användarvänlig. Då statistiken görs upp kan man utnyttja regionala konsumtionsuppgifter och uppgifter om läkemedelskonsumtion från tidigare år. Genom att följa med läkemedelsförsäljningens struktur kan man dra slutsatser bl.a. om ändringar i ordinationspraxis och bedömda hur rationella ändringarna är. Läkemedelsverket tar gärna emot respons och idéer för hur informationen om läkemedelskonsumtionen kan utvecklas, t.ex. per e-post på adressen salesstatistics@nam.fi.

Läkemedelsverkets webbsidor håller på att omarbetas. Under höstens lopp bygger Läkemedelsverket upp sidorna till en helhet som betjänar de olika intressentgrupperna och deras behov av information. Helheten kan utnyttjas också som en aktiv kommunikationskanal och media för att förmedla aktuella frågor. I framtiden kommer Läkemedelsverket att erbjuda allt mer information om läkemedel och Läkemedelsverkets verksamhet på de omarbetade webbsidorna.

De nordiska länderna publicerar motsvarande information om läkemedelskonsumtionen på sina webbsidor. Man kan studera den nordiska läkemedelskonsumtionen på Internet på adressen:

Danmark: www.dkma.dk

Finland: www.nam.fi

Island: <http://brunnur.stjr.is/interpro/htr.nsf/pages/lyfjanotkun-1989-1999>

Norge: www.drugconsumption.nmd.no

Sverige: www.apoteket.se

Sammandrag

Hannu Koponen

Tf. PROFESSOR

Psykiatriska kliniken
Uleåborgs universitet

ÖVERLÄKARE

Laplands sjukvårdsdistrikt

Användning av antidepressiva vid ångeststörningar

Ångeststörningar är vanliga, ofta långvariga psykiatriska störningar som i hög grad påverkar patienternas verksamhetsförmåga och livskvalitet. Till dem hör ofta en betydande risk för samsjuklighet, "co-morbidity", med allvarlig depression och missbruksproblem. Det har under de senaste tio åren samlats rikligt med ny information om läkemedelsbehandling av ångeststörningar, som kan tillämpas på det kliniska arbetet. I översikten nedan behandlas ångeststörningarnas biologiska bakgrund och möjligheterna till läkemedelsbehandling av paniksyndrom, social fobi, tvångssyndrom och generaliserat ångestsyndrom.

Normal ångest är ett budskap om en fara och syftar till att främja individens förmåga att klara sig i en hotande situation. Ångest ökar också känslan av samhörighet och de emotionella banden mellan individerna, och förbättrar därigenom samfundets förmåga att klara sig. Ångest kan anses vara avvikande om dess varaktighet eller svårighetsgrad inte står i proportion till det hot som orsakat den eller om ångesten uppträder utan utlösande faktor. Ångeststörningarna (Tabell 1) hör till de vanligaste psykiatriska störningarna, som enligt tidigare utredningar åtminstone 7–10 procent av finländarna lider av (Lehtinen et al. 1990), även om t.o.m. högre västerländska prevalenstal, i klassen över 15 %, har beskrivits (bl.a. Kessler et al. 1994). Till ångeststörningar hör en betydande försvagning av funktionsförmågan, sänkt arbetsförmåga samt samsjuklighet som tar sig uttryck i depression.

Man har ansett att orsakerna till avvikande ångest är inre konflikter, avvikande betingning eller störningar i den kognitiva behandlingen av emotionella tillstånd. Enligt senaste forskning är genetiska aspekter också av betydelse, vid sidan av faktorer i uppväxtmiljön (Kendler et al. 2001). Ur neurobiologisk synvinkel är ångest ett tillstånd som hjärn-

Tabell 1. **Neurotiska, stressrelaterade och somatoforma störningar** (Klassifikation av sjukdomar ICD-10, 1997)

- **ångeststörningar med rädsla**
 - agorafobi
 - social fobi
 - diagnostiserade (enskilda) rädlor
- **övriga ångeststörningar**
 - paniksyndrom
 - generaliserat ångestsyndrom
 - kombinerad ångest och depression

stammen, det limbiska systemet, prefrontalområdena i hjärnbarken samt lilla hjärnan bidrar till. Hjärnstammens kärnor, bl.a. locus coeruleus, deltar i regleringen av handlingskraften, det limbiska systemet reglerar å sin sida det fysiologiska och emotionella svaret på hotfaktorer. Hippocampus och amygdala har också en betydande roll vid kontrollen av minneselementen i det emotionella tillståndet. Prefrontalområdena reglerar å sin sida aktiviteten och beslutsfattandet. Dessa regleringsfunktioner överförs ofta med hjälp av nervtransmittorer, som t.ex. gammaaminosmörtsyra, noradrenalin, serotonin och hormon som frigör korticotropin. Detta erbjuder en möjlighet att med läkeme-

del påverka verksamheten i nervnätverk som är av betydelse vid uppkomsten av ångestsymtom (Noyes och Hoenh-Saric 1998).

Det serotoninförmedlade systemet utgår från nucleus raphe och riktar sig mot det limbiska området och nigrostrialområdet samt hjärnbarken. Man har med säkerhet kunnat konstatera förekomsten av åtminstone 14 olika serotoninreceptorer, varför effekterna på ångest av det serotoninförmedlade nervnätverket är mångsidiga och delvis motstridiga. Serotoninsystemet sänker aktiviteten i den prefrontala hjärnbarken och verkar stabiliserande på aktivitetsnivån i locus coeruleus. Dessa effekter minskar ångest och förklarar den ångestavlägsnande verkan av läkemedelssubstanter som påverkar serotoninssystemet (Shelton och Brown 2001). Antidepressiva kan också ha fördelaktiga neuroprotektiva verkningar (Raid och Stewart 2001).

Läkemedel mot ångest

Tidigare har etanol, bromider, paraldehyd, barbiturater och meprobramat använts med varierande framgång vid behandlingen av ångest och sömnstörningar. Det förekom emellertid betydande doseringsproblem, toxiska effekter och risk för beroen-

de, varför bensodiazepinerna, som utvecklades i slutet av 1950-talet, snabbt fick en viktig ställning i behandlingen av ångeststörningar. Hos en del patienter och särskilt vid långvarig behandling orsakar de emellertid beroendeproblem, effekten minskar och behov att höja dosen uppstår, varför också andra psykofarmaka (tidigare vanliga psykosläkemedel och tricykliska antidepressiva samt från och med 1990-talet i allt högre grad nya antidepressiva) har använts vid långvarig behandling av ångeststörningar (Lepola 1999). Man håller också på att för ångeststörningar utveckla nya läkemedelsgrupper, vilkas verkan avviker från de ovan nämnda.

Antidepressiva vid ångeststörningar

Antidepressiva, bl.a. imipramin, har redan sedan 1960-talet använts vid behandling av långvariga ångeststörningar som t.ex. paniksyndrom. Emellertid har antidepressiva, som kom ut på marknaden vid skiftet 1980–1990 och som huvudsakligen verkar på den serotoninförmedlade aktiviteten, samt de nya tvåcykliska antidepressiva, som togs i bruk efter mitten av 1990-talet, vidgat användningen av antidepressiva i behandlingen av olika ångeststörningar. Detta beror bl.a. på den bättre toleransen för de nya substanserna.

Antidepressivas effekt baserar sig på regelbunden användning och det kan ta flera månader förrän hela terapivaret kommer till synes (Tabell

2). När man använder antidepressiva vid behandling av ångeststörningar skall behandlingen ofta inledas med låga doser och dosen skall höjas långsamt för att man skall undvika biverkningar i början av behandlingen. Underhållsdoserna är emellertid av samma klass som vid behandling av affektiva störningar (Leinonen et al. 2000). Läkemedelsbehandlingen av ångeststörningar är ofta långvarig men det finns få undersökningar som behandlar längden av läkemedelsbehandlingen. Den kliniska erfarenheten tyder emellertid på att läkemedelsbehandling under 6–12 månader utgör minimum vid de flesta ångeststörningar. Biverkningarna av antidepressiva, där de vanligaste är illamående i begynnelsekedet och sexuella biverkningar och ökade svettningar vid långvarig behandling, har i allmänhet inte visat sig vara hinder för behandlingen, vilket är särskilt viktigt då det är fråga om en störning som kräver långvarig behandling. Då läkemedlet sätts ut är det ofta motiverat att göra det stegvis (Michelson et al. 2000).

Generaliserat ångestsyndrom

Centrala symtom vid generaliserat ångestsyndrom är ångest och överdriven oro och olika somatiska symtom i samband med dessa. Den generaliserade ångestens livstidsprevalens ligger i klassen 5–6 procent, och till den hör ofta många andra samtidiga psykiatriska störningar som depression och missbruk av rusmedel.

Då det är fråga om en långvarig störning verkar det ofta kraftigt sänkande på verksamhetsförmågan. Det finns färre studier av läkemedelsbehandling vid generaliserat ångestsyndrom än vid övriga ångeststörningar, men vid studier utförda t.ex. med paroxetin och venlafaxin har man iakttagit att behandlingens effekt satt in inom 2–3 veckor och terapivaret har varit bättre vid stora doser (Allgulander et al. 2000).

Paniksyndrom

Paniksyndromet karakteriseras av kraftiga psykiska ångestattacker. De åtföljs av olika somatiska symtom och dessutom dödskräck eller rädsla att förlora kontrollen och bli galen. Panikattackerna kan förekomma spontant eller uppstå vid olika situationer. Livstidsprevalensen vid paniksyndrom har uppskattats till ca tre procent (Finlands Akademi 2000). Paniksyndromet åtföljs också av en betydande risk för depression, varvid patienternas symtom är svårare. Till samsjukligheten förknippas också en högre suicidrisk och en kraftig försämring av livskvaliteten (Roy-Byrne et al. 2000).

Tidigare användes ofta bensodiazepiner vid behandling av paniksyndrom men numera är serotoninåterupptagshämmare den primära läkemedelsbehandlingen. Effekten av alla serotoninselektiva antidepressiva som används hos oss har dokumenterats vid behandling av paniksyndrom. Då läkemedelsbehandlingen inleds skall man använda en liten

Tabell 2. En jämförelse mellan verkningsarna av bensodiazepinerna, buspironet och antidepressiva.

	Bensodiazepiner	Buspiron	Antidepressiva
Engångsdos effektiv	ja	ja	nej
Tid till fullt terapivär	dagar	veckor	veckor
Trötthet	ja	nej	nej
Beroendemöjlighet	ja	nej	nej
Påverkar prestationsförmågan	ja	nej	nej
Minskar avvänjningssymtomen	ja	nej	nej
Dosering en gång om dagen	nej	nej	ja
Effekt vid samtidig depression	nej	nej	ja
Vanligaste biverkningar	trötthet, minnesrubbingar	orolighet, nervositet	gastrointestinala symtom, sexuella funktionsstörningar

dos, som inom några veckor höjs till underhållsnivå. Terapisvar nås i allmänhet inom 3–6 veckor och behandlingen skall fortsättas åtminstone 6–12 månader efter tillfrisknandet (Lepola et al. 1998).

Social fobi

Social fobi är det vanligaste ångestsymtomet hos befolkningen. Vid epidemiologiska undersökningar har förekomsten varit ca 4–8 procent, och i synnerhet symtom som framträder i olika prestationssituationer eller vid växelverkan har en märkbar negativ effekt på utbildning, arbete och livskvalitet (Stein et al. 2000). Också i behandlingen av social fobi har man nytta av de nya antidepressiva och av beteendeterapi, och åtminstone vid de svåraste symtomen är det motiverat att använda en kombination av dessa behandlingsmetoder (Blomhoff et al. 2001). Användningen av antidepressiva vid långtidsbehandling av social fobi understöds också av risken för depression i dessa fall. Depressionsperioder förekommer hos ungefär hälften av patienterna och social fobi som börjar i ungdomen eller hos unga vuxna anses vara en riskfaktor för senare depressionsperioder (Stein et al. 2001).

Tvångssyndrom

Man ansåg tidigare att tvångssyndrom var sällsynta men epidemiologiska studier har förändrat uppfattningen om förekomsten: 1–2,5 % av den vuxna befolkningen lider av denna ångeststörning. Även om få patienter tillfrisknar helt genom behandling är målet för behandlingen att minska symtomen och de biverkningar som uppstår i det dagliga livet. Symtomen hos patienter som har nytta av läkemedelsbehandling minskar i allmänhet med 30–70 procent och behandlingen av patienter med positivt terapivärde skall fortsättas åtminstone ett år, ibland längre. En risk för allvarlig depression hör till tvångssyndromet och ca 60 % av patienterna lider av allvarlig depression i något skede av livet. Antidepressiva baserade på serotoninåterupptagshämmare är effektiva vid behandling av tvångssyndrom och de doser som används ligger ofta i övre

ändan av doseringsskalan (Koponen et al. 1997). Patienter som lider av tvångssyndrom har däremot inte nytta av benzodiazepiner eller psykosläkemedel. Antidepressiva är ett fungerande alternativ även för de patienter som förutom tvångssyndrom samtidigt lider av depression (Hoehn-Saric et al. 2000).

Till sist

Ångeststörningar är vanliga och åtföljs av betydande svårigheter i form av subjektivt lidande, sänkt arbetsförmåga och samsjuklighet. I synnerhet för behandling av långvariga ångeststörningar har man försökt utveckla behandlingsmetoder som tåls bättre och inte framkallar beroende. Exempel på detta är behandling av olika ångeststörningar med serotoninselektiva och de nya tvåcykliska antidepressiva. Vid behandling av kortvarig ångest erbjuder bensodiazepinerna fortfarande den mest använda möjligheten till läkemedelsbehandling, även om man kontinuerligt försöker utveckla läkemedel som fungerar som bensodiazepinerna men saknar deras biverkningar.

Litteratur

Allgulander C, Hackett D, Salinas E: Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22.

Blomhoff S, Haug TT, Hellström K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE: Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalized social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.

Finlands Akademi: Paniikkihäiriö. Konsensuslausuma. Vammalan kirjapaino, Vammala 2000.

Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, McElroy S, Zajačka J, Chapman D, Clary C, Harrison W: Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76-82.

Kendler KS, Myers J, Prescott CA, Neale MC: The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in man. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:257-265.

Kessler RA, McGonagle KA, Zhao S ym: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.

Klassifikation av sjukdomar ICD-10. Stakes, Rauma 1997.

Koponen HJ, Lepola U, Leinonen E, Jokinen R, Penttinen J, Turtonen J: Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. An open pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:343-346

Lehtinen V, Joukamaa M, Lahtela K, ym. Prevalence of mental disorders among adults in Finland: Basic results from Mini Finland Health Survey. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:418-425.

Leinonen E, Lepola U, Koponen H: Ahdistuneisuuden lääkehoito. *Duodecim* 2000;116:2855-2864.

Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjödin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ: A controlled prospective 1-year trial of citalopram in treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528-534.

Lepola U: Ahdistuneisuuden lääkehoidon kehitys. Kirjassa Kähkönen S, Partonen T: Mielen lääkkeet - lääkkeen mieli. *Duodecim*, Helsinki 1999.

Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londeborg P, Tamura R, Tepner RG: Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br J Psychiatry* 2000;176:363-368.

Noyes R, Hoehn-Saric R: The anxiety disorders. Cambridge University Press, Cambridge 1998.

Raid IC, Stewart CA: How antidepressants work. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178:299-303.

Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen H-U, Ustun B, Walters EE, Kessler RC: Lifetime panic-depression comorbidity in National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 2000;176:229-235.

Shelton RC, Brown LL: Mechanisms of action in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 12):10-15.

Stein MB, Torgrud LJ, Walker JR: Social phobia symptoms, subtypes and severity. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1046-1052.

Stein MB, Fuetsch M, Muller N, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U: Social anxiety disorder and the risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:251-256.

Hellevi Ruokonen

TANDLÄKARE SPECIALISERAD PÅ KLINISK TANDVÅRD, ODONT.DR, MSc.
 Kliniken för mun- och käksjukdomar
 Kirurgiska sjukhuset
 HNS

Läkemedel och gingival hyperplasi

Viktigast av de läkemedelssubstanser som orsakar gingival hyperplasi är det ciklosporin (1) samt kalciumantagonister (2,3). Även fenytoin som används vid behandling av epilepsi har påståtts ha biverkningen gingival hyperplasi (4), (tabell). Tandläkarna ser emellertid allt mer sällan gingival hyperplasi inducerad av fenytoin eftersom också andra läkemedel numera används i behandling av epilepsi.

Gingival hyperplasi försvårar den normala dagliga rengöringen av tänderna och tandmellanrummen och ökar ansamlingen av plack, och kan sålunda upprätthålla en gingival inflammation. Å andra sidan främjas utvecklingen av hyperplasi av tandköttinflammationer i samband med dålig munhygien eller inflammationssjukdomen parodontit som framskridit längre i paradontium. Gingival hyperplasi börjar ofta i interdentalpapillerna och är i allmänhet mer prominent på tändernas labialytor än på palatinal- eller lingualytorna. I svåra fall har hyperplasin blivit allmän i hela tandområdet och kan utsträcka sig t.o.m. till tändernas ocklusalytor och gör sålunda tuggandet besvärligt (bild 1 a och b). Ofta är gingival hyperplasi förutom ett kosmetiskt också ett funktion-

Bild 1 a och b. En hjärttransplantationspatient som behandlas med ciklosporin och kalciumantagonist. Patienten hade betydande gingival hyperplasi, som avlägsnades kirurgiskt. a = före behandling, b = efter behandling.



Läkemedel som kan orsaka gingival hyperplasi

• Ciklosporin	Sandimmun
• Kalciumantagonister	
Diltiazem	Cardizem, Dilmin, Dilpral, Dilzem, Viazem
Verapamil	Chronovera, Isoptin, Vermin, Verpacor, Verpamil
Dihydropyridinderivat	
- amlodipin	Norvasc
- felodipin	Hydac, Plendil
- isradipin	Lomir
- lerkandipin	Zanidip
- nifedipin	Adalat, Nifangin, Nifedemin, Nifecor
- nisoldipin	Syscor
- nilvadipin	Escor
• Fenytoin	Hydantin

nellt besvär. Då det gäller ciklosporin måste man också beakta att maligniteter kan uppstå som biverkningar. I litteraturen har skivepitelcarcinom och Kapos syndrom beskrivits (5,6). Av denna anledning skall hyperplasi avlägsnas kirurgiskt och ett vävnadsprov tas för histologisk undersökning (7).

Ciklosporin

Ciklosporin är en immunosuppressiv läkemedelssubstans som används för att förebygga avstöttningsreaktioner vid transplantationer av njure, lever, hjärta, hjärta/lungor, lungor eller

bukspottkörtel. Den används också vid benmärgstransplantationer samt för att förebygga och behandla antivärreaktioner (GVH). Övriga indikationer för ciklosporin är behandling av reumatoid artrit, nefrotiskt syndrom, endogen uveit, svår psoriasis och svår atopisk dermatit (8,9).

Ciklosporin är en cyklisk polypeptid som består av 11 aminosyror. Den hindrar utvecklingen av cellbundna reaktioner genom att inhibera T-cellernas proliferation. På cellnivå inhiberar ciklosporin produktionen och frigöringen av lymfokiner, inklusive interleukin-2. Ciklosporin blockerar aktivering av T-celler i det första skedet av cellcykeln genom att inhibera frigöringen av lymfokiner. På B-cellernas aktivitet har ciklosporin mindre effekt och läkemedlet förhindrar inte hematopoies och påverkar inte fagocyternas aktivitet (8,10,11).

Gingival hyperplasi orsakad av ciklosporin beskrevs i litteraturen för första gången år 1983 (1). Bland organtransplantationspatienter varierar prevalensen för hyperplasi kraf-

tigt mellan olika studier (8%–70%), troligen beroende på att patientgrupperna varit mycket olika (9,12). Hos barn har prevalensen rapporterats vara t.o.m. 80 % (13,14). Hos barn kan ett fibrotiskt tjockt tandkött hindra normal utsprickning av permanenta tänder (bild 2 a och b). På tandfria områden har man inte i litteraturen beskrivit hyperplasi orsakad av ciklosporin.

Hyperplasin utmärks av att den börjar i tandköttspapillerna. Den överloppsvävnad som kommit åt att börja växa måste ofta avlägsnas kirurgiskt, förrän patienten ens på ett normalt sätt kan upprätthålla sin munhygien (bild 3 a och b).

Kalciumantagonister

Den första fallbeskrivningen av gingival hyperplasi som biverkning av kalciumantagonister hänförde sig till nifedipin och beskrevs år 1984 (2). Gingival hyperplasi har också rapporterats som biverkning av verapamil (3), amlodipin (15), felodipin (16) och diltiazem (17). Kliniskt är gingival hyperplasi orsakad av kalciumantagonister av samma art som den orsakad av ciklosporin eller fenytoin (bild 4 a och b).

Hos njurtransplantationspatienter används ofta kalciumantagonister som behandling för förhöjt blodtryck. Njurtransplantationspatienter som förutom ciklosporin även får nifedipin utsätts för en större risk för att hyperplasi skall utvecklas (7,18). Enligt en undersökning korrelerar omfattningen och svårighetsgraden på hyperplasin hos njurtransplantationspatienter i hög grad med halten ciklosporin i plasman (19).

Fenytoin

Gingival hyperplasi orsakad av fenytoin beskrevs i den medicinska litteraturen för första gången för mer än 60 år sedan (4). I undersökningarna har man iakttagit en korrelation mellan å ena sidan bakterieplack och tandsten, och å andra sidan gingival hyperplasi orsakad av fenytoin (20,21). Hyperplasin börjar i det typiska fallet i papilla gingivalis och lokaliseras ofta till området för den främre tandraden. Hyperplasin kan förekomma på hela dentalområdet. Också på tandlösa områden har

Bild 2 a och b. En 7-årig njurtransplantationspatient som behandlas med ciklosporin. Tandköttsvävnaden i övre främre tandraden är fibrotiskt tjock och hindrar de permanenta tänderna från att spricka fram (a). En gingivaloperation utfördes under anestesi och de övre framtänderna frilades. Bild (b) 2 veckor efter ingreppet.



Bild 3 a och b. En hjärt- och njurtransplantationspatient som fått ciklosporin och kalciumantagonist. Det marginella tandkötet är inflammerat och papilla gingivalis har vuxit så att det hindrar en normal skötsel av tänderna hemma (a). Hyperplasin avlägsnades kirurgiskt, tandstenen och bakteriebeläggningen avlägsnades och patienten instruerades i en riktig behandling av tänderna hemma. b = efter behandlingen.



Bild 4 a och b. Patient med felodipinmedicinering som orsakade gingival hyperplasi. Patienten har dessutom en obehandlad parodontit. a = före behandlingen, b = efter behandlingen.



hyperplasi orsakad av fenytoin beskrivits (22).

Behandling

Gingival hyperplasi behandlas genom att den avlägsnas kirurgiskt. Hyperplasin kan avlägsnas genom gingivektomi eller parodontal klaffoperation (23). I samband med gingivektomi behandlas sårytan ofta med CO₂ laser. En fördel vid användningen av CO₂ laser är god hemostas, minskad postoperativ smärta och svullnad samt laserens steriliserande effekt på sårytan. En behandlingsplan för hela dentalområdet skall göras upp för patienten så att tänder med dålig prognos avlägsnas och man utför parodontologisk basvård, varvid man avlägsnar plomb- och kronrester samt tandsten, och

lär patienten en riktig rengöringsteknik för tänderna. Dessutom lappas kariesförändringar som kvarhåller plack. Vid förebyggandet av hyperplasi är det viktigt att sköta tänderna omsorgsfullt hemma och att låta rengöra dem professionellt hos en tandläkare eller specialsjukskötare enligt individuellt avvägda underhållsintervall, för vissa patienters del så ofta som med några månaders mellanrum.

En transplantationspatient som får ciklosporin skall få mikrobiälämedelsprofylax vid odontologiska åtgärder som orsakar blödningar. Dessutom skall man då man planerar mikrobiälämedelsbehandling för en patient som får ciklosporin beakta den eventuella samverkan mellan mikrobiälämedlet och ciklosporinet. Till exempel erytromycin, doxycyklin

och flukonazol höjer halten ciklosporin i plasman eller blodet (8).

Fallbeskrivningar om användning av azitromycin vid behandling av gingival hyperplasi inducerad av ciklosporin har ingått i litteraturen (24,25). Azitromycin är en makrolidantibiot som hör till azalidgruppen. Läkemedlet fäster sig kraftigt vid vävnaderna: i farmakokinetiska undersökningar har man i vävnader kunnat mäta betydligt högre halter än i plasma. Om samverkan mellan azitromycin och ciklosporin finns emellertid inga undersökningar och därför skall behandlingssituationen övervägas grundligt innan man börjar använda dessa läkemedel samtidigt (8).

Sammandrag

Patogenesen för gingival hyperplasi orsakad av ciklosporin, kalciumantagonister och fenytoin är okänd. Det är uppenbarligen fråga om samverkan mellan många olika faktorer. Gemensamt för dessa läkemedel är att de på cellmembranen verkar inhiberande på inflödet av kalciumjoner. Ofta kan läkemedlet inte bytas ut mot något annat. Av denna anledning blir behandlingsalternativet att kirurgiskt avlägsna gingival hyperplasi, att behandla parodontium och att patienten noggrant sköter sin munhygien hemma, eftersom utvecklingen av hyperplasi främjas av plack förorsakad av dålig munhygien, och av de inflammationsförändringar som den medför.

Litteratur

1. Rateitchak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-246.
2. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg* 1984; 57: 620-622.
3. Mehta AV, Chidambaram B, O'Riordan AC. Verapamil-induced gingival hyperplasia in children. *Am Hearth J* 1992; 124: 535-536.
4. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *JAMA* 1939; 112: 1244-1245.
5. Varga E, Tyldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Br Dent J* 1991; 171: 26-27
6. Qunibi WY, Akhtar M, Ginn E, Smith P. Kaposi's sarcoma in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 349-352.
7. Morgan JD; Swarbrick MJ, Edwards CM, Donnelly PK. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia: a randomized controlled study. *Transpl Int* 1994; 7, Suppl 1: S320-321.
8. Pharmaca Fennica 2001; 1764-1767.
9. Rees TD, Levine RA. Systemic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compendium* 1995; 16: 20-42.
10. Borel JF. The history of cyclosporin A and its significance. In D.J.G.White (ed), *Cyclosporine A* (pp.5-17). New York 1982, Elsevier Biomedical.
11. Larsson EL. Cyclosporin A and dexamethasone suppress T cell response by selectively acting at distinct sites of the triggering process. *J Immunol* 1980; 128: 2828-2833.
12. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 417-421.
13. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporine induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patients. *Pediatr Dent* 1994; 16: 36-40.
14. Karpinia AK, Matt M, Fennell III SF, Hefti FA. Factors affecting cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Dent* 1996; 18: 7: 450-455.
15. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-283.
16. Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser U, DiFelice R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.
17. Bullon P, Machuca G, M-Sahuquillo A. Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 300-304.
18. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, Revelles F, Moreno E, Navarro N, Caballero T, Masseroli M, Garcia del Moral R. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591-597.
19. Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 706-709.
20. Addy V, McElnay JC, Eyre DG, Campbell N, D'Arcy PF. Risk factors in Phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1983; 54: 373-377.
21. Penarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV, Vera-Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: A clinicopathological study. *J Periodontol* 1990; 61: 571-574.
22. Bredfeldt GW. Phenytoin-induced hyperplasia found in edentulous patients. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 61-64.
23. Piloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA Jr. Surgical treatment of cyclosporine A- and nifedipine-induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J Periodontol* 1998; 69: 791-797.
24. Nash MM & Zaltzman JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65(12): 1611-1615.
25. Nowicki M, Kokot F & Wiecek A. Partial regression of advanced cyclosporin-induced gingival hyperplasia after treatment with azithromycin. A case report. *Ann Transplant* 1998; 3: 25-27

Sammandrag

Timo Klaukka

LÄKARFÖRSKARE, DOCENT

Timo.klaukka@kela.memonet.fi

Sinikka Rajaniemi

ÖVERPROVISOR, FARMACIE LICENTIAT

Sinikka.rajaniemi@kela.memonet.fi

Folkpensionsanstalten

Specialersättning har inte påskyndat ökningen av statinanvändningen

I början av juli 2000 blev det möjligt för patienter med kranskärlssjukdom att få specialersättning för läkemedel som hör till statinerna. När förfarandet nu varit i bruk över ett år kan vi bedöma dess effekter på statinanvändningen och kostnaderna. Antalet patienter som använder dessa läkemedel har fortsatt att öka som det har gjort under ett flertal år, men ökningen har inte blivit snabbar efter beslutet om specialersättning. Sjukförsäkringens andel av behandlingskostnaderna har däremot stigit.

Konsumtionen av lipidläkemedel och särskilt statiner har ökat snabbt under hela det senaste årtiondet. Ökningen blev snabbare i mitten på 1990-talet, då fördelarna med simvastatin i vissa sjukdomar i cirkulationsorganen framkom i den s.k. 4S-undersökningen.

Läkemedelsgruppens popularitet har också tydligt kommit fram i FPA:s uppgifter. Under år 2000 fick sammanlagt 222 000 personer ersättning för lipidläkemedel. Största delen av dessa, d.v.s. 216 000 patienter, hade använt statiner. Motsvarande tal för fibraterna var något över 7 000 patienter och för resinerna 2 600 patienter. Lika många patienter fick ersättning för statiner som för t.ex. kalciumantagonister.

I början av juli år 2000 blev det möjligt för de patienter som led av kranskärlssjukdom och som behövde lipider att få ersättning för dessa läkemedel enligt lägre specialersättningsklass (75 %). Före det gavs specialersättning enbart åt patienter med relativt sällsynt familjär hyperkolesterolemi.

Den minskande betalningsandelen för patienter med kranskärlssjukdom som specialersättningen medförde ökade inte märkbart mängden användare av lipidläkeme-

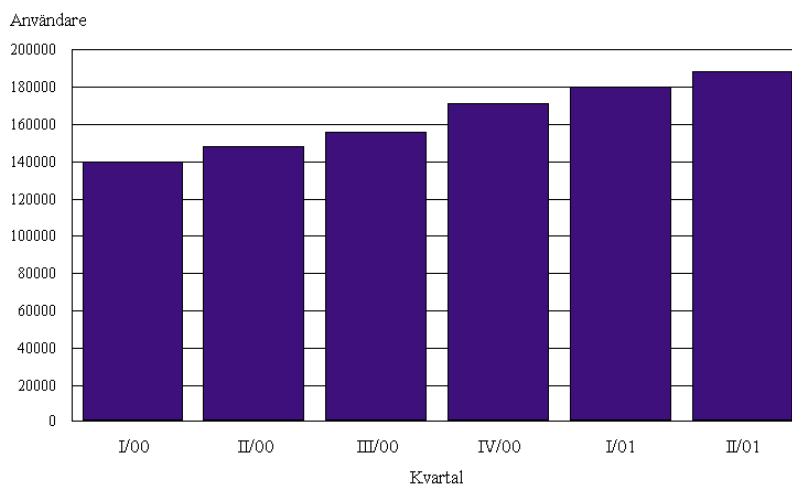
del, utan användningen fortsatte stiga i samma tak som den redan hade gjort en lägre tid (figur 1).

Sjukförsäkringens och patienternas betalningsandelar däremot har förändrats. Under det kvartal som föregick beslutet (april–juni 2000) uppgick lipidläkemedlen i genomsnitt 665 mark per person som fick ersättning. Av detta var patienternas andel i genomsnitt 356 mark och den summa som sjukförsäkringen betalade var således 309 mark eller 47 %. FPA:s andel började stiga re-

dan i juli–september, då den var jämt 50 %. Denna utveckling har fortsatt: i april–juni år 2001 var andelen 53,4 % av kostnaderna, d.v.s. 6,7 procentenheter större än innan beslutet trädde i kraft.

I pengar betyder detta att sjukförsäkringen under de 12 månaderna efter beslutet betalade ca 27 miljoner mark mera för statinmedicineringen än den skulle ha gjort före beslutet.

Figur 1. Antalet användare av lipidläkemedel (ATC-klass C 10 A) enligt kvartal från början av år 2000 till april–juni 2001



Epidemi av kranskärlssjukdomar?

I slutet av år 2000 hade rätt till specialersättning beviljats 44 000 patienter med kranskärlssjukdomar, d.v.s. 24 % av dem som hade rättighet till specialersättning med nummer 206. I den största riskgruppen för kranskärlssjukdom, d.v.s. medelålders manliga kranskärlspatienter, var andelen 36 %. Utgående från uppföljningar har man beräknat att ca 60 % av patienterna med koronarsjukdom skulle ha nytta av statinmedicinering (Pyörälä och Klaukka 2001). Det är således att vänta att antalet personer berättigade till specialersättning kommer att växa betydligt under år 2001 och därefter, varvid sjukförsäkringens betalningsandel

av kostnaderna samtidigt växer.

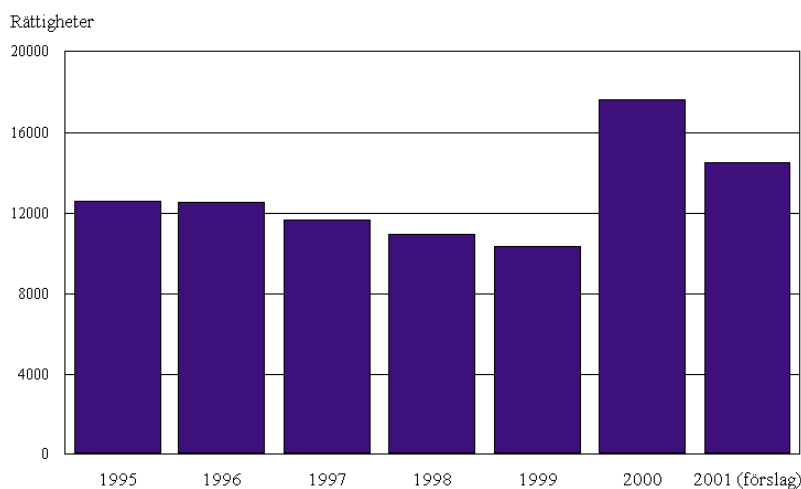
När lipidläkemedlen blev specialersatta följde en intressant sidoeffekt. För att få den högre ersättningen för statinerna måste patienter med kranskärlssjukdom först ha rätt till specialersättning med nummer 206. År 2000 uppstod således ett slags epidemi av kranskärlssjukdomar; det gavs tusentals flera specialersättningsrättigheter på grund av denna sjukdom än under de föregående åren (figur 2). Det är emellertid inte fråga om en verklig ökning av sjukdomen – i själva verket har de nya fallen varit på nedgång, vilket också figuren visar. En del av patienterna med kranskärlssjukdom har tydligen använt enbart nitratläkemedel. Bekostandet av dessa läkemedel

har gått bra med enbart grundersättning. En annan grupp som har varit undanskymd torde vara patienter som också har lidit av blodtrycks sjukdom, och tagit samma läkemedel för dessa två sjukdomar.

Litteratur

Pyörälä K, Klaukka T. Sepelvaltimotauti-, diabetes- ja verenepainepotilaiden lipidilääkkeiden käyttö Suomessa vuosina 1996-99. Suomen Lääkärilehti 2001; 56: 21-28.

Figur 2. Nya rättigheter till specialersättning (FPA-nummer 206).



Införsel från utlandet av läkemedelspreparat som innehåller metadon för personlig medicinering

Läkemedelsverket har utfärdat om införsel av läkemedelspreparat från utlandet för personlig medicinering föreskrift Nr 1/96, som trädde i kraft 1.1.1997. Föreskrift Nr 1/96 om införsel av läkemedel som innehåller buprenorfin för personlig medicinering trädde i kraft 1.9.2000. Med den nya föreskrift kompletteras de ikraftvarande föreskrifterna.

Vid införsel av läkemedelspreparat som innehåller metadon för personlig medicinering anses 40 mg/dgn vara den största dygnsdosen vid uträkning av den största mängd läkemedel som får införas. Den största tillåtna mängden som får införas för 14 dygns användning är härvid en mängd läkemedelspreparat som innehåller 560 mg metadon.

När ett läkemedelspreparat som innehåller metadon införs på nytt skall det ha gått åtminstone så lång tid att den motsvarar användningen av den tidigare införda läkemedelsmängden.

Spelregler för elektroniska recept

Förutsättningarna för att införa elektroniska recept utreds. På initiativ av social- och hälsovårdsministeriet har Folkpensionsanstalten och Läkemedelsverket inlett ett projekt som reder ut de funktionella, faktainnehållsliga och tekniska förutsättningarna för att ta e-recept i bruk. Motsvarande e-receptprojekt är i planeringsstadiet i olika europeiska länder, t.ex. i England och Tyskland. Bland annat i Danmark och Nederländerna används redan e-recept.

Läkemedel expedieras i Finland årligen på basis av ca 37 miljoner recept och samhällets stöd för läkemedelskostnaderna i den öppna vården överstiger 4 miljarder mark. Därför öppnar elektroniska recept många möjligheter att avveckla överlappande funktioner i samband med recepthanteringen och att göra läkemedelspraxis mer ändamålsenlig. Experiment med elektroniska recept torde kunna inledas tidigast i slutet av nästa år och experter på området anser att försöken kommer att räcka ett par år.

En övergång till elektroniska recept betyder i praktiken att patienten får sin läkemedelsordination i elektronisk form av läkaren. E-receptet färdas över nätet från läkaren till apoteket och därifrån vidare till Folkpensionsanstalten. Kunden har, som hittills, rätt att välja apotek. Patienten får om han eller hon önskar ett traditionellt recept skrivet på papper i stället för ett e-recept.

Målet med projektet är att för e-recept föreslå en riksomfattande lösning som beaktar behoven hos alla instanser i anslutning till recepthanteringskedjan. Viktiga mål är att säkerställa läkemedelsintegriteten och datasekretessen vid hanteringen av recept. Man anser också att det är viktigt att lösningen är förenlig med sjukförsäkringens läkemedels-sättningssystem.

Ur patientens synvinkel skall ett elektroniskt recept vara smidigt och tryggt och datasekretessen skall vara ovillkorlig. I utredningsarbetet kontrollerar man att e-receptförfarandet överensstämmer med personuppgiftslagen. Likaså säkerställer man kundens integritetsskydd och reder ut vem som har rätt att samla in, förvara och använda receptinformation.

Till de frågor som måste utredas hör en evaluering av de stadganden och normer som ansluter sig till elektroniska recept och en utredning av eventuella ändringsbehov samt en definition av den information som receptet upptar. Dessutom utreder man verksamhetsmodellerna för det elektroniska receptet och den nödvändiga datatekniken, samtidigt som man planerar eventuella användningsförsök.

I utredningsarbetet deltar, förutom ministeriet, Folkpensionsanstalten och Läkemedelsverket, Finlands Läkarförbund, Finlands Apotekarförbund, Universitets Apoteket, Stakes, representanter för sjukvårdsdistrikten samt Rättsskyddscentralen för hälsovården, dataombudsmannens byrå, Finlands Kommunförbund och Suomalainen Lääkärisseura Duodecim. Under arbetets lopp hör man dessutom andra instanser, som t.ex. viktiga programleverantörer.