

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Försskåhl

- Ledare** 37 Skriftlig läkemedelsinformation har begränsat effekt
Hannes Wahlroos
- 38 Läkemedelsbehandling av tuberkulos – en utmaning
för både patient och vårdpersonal
Iiris Rajalahti | Tuula Vasankari | Kari Liippo
- 43 Särskilda utmaningar för läkemedelspreparat för barn
Anne Juppo
- Om biverkningar** 45 Biverkningar hos barn
Annikka Kalliokoski | Leena Sommarberg | Marja Forsell
- 48 Mitt eget biverkningsfall
Konfusion hos en ung patient under cefalexinbehandling
Jani Penttilä
- Läkemedelsanvändning** 49 Användning av psykosläkemedel i öppenvården 2005
Anna Koski-Pirilä
- Om medicintekniska produkter** 52 Medicintekniska produkt och konsumenten
Tuomo Aarnikka
- 53 Tillverkaren återkallar linsvätskor för kontaktlinser
från marknaden
- Läkemedel för djur** 54 Anmälda biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur
Jonna Kumpulainen

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 57 The impact of written information about
medicinal products is limited
Hannes Wahlroos
- 58 The medicines treatment of tuberculosis, a challenge
for the patient and the health care staff
Iiris Rajalahti | Tuula Vasankari | Kari Liippo
- 63 Special challenges involved with regard to medicinal
products appropriate for children
Anne Juppo
- ADR news** 65 Adverse drug reactions in children
Annikka Kalliokoski | Leena Sommarberg | Marja Forsell
- 69 Own observation of an adverse reaction
Delirium in an adolescent patient with the use of cephalexin
Jani Penttilä
- Drug use** 70 Use of antipsychotics in outpatient care in 2005
Anna Koski-Pirilä

Hannes Wahlroos
Överdirektör, professor
Läkemedelsverket

Skriftlig läkemedelsinformation har begränsad effekt

Den stora frågan för producenter och distributörer av skriftlig läkemedelsinformation lyder: när informationen fram och har den effekt? Frågan är relevant oavsett om den som tar emot läkemedelsinformationen är yrkesverksam inom hälsovården eller en vanlig konsument i behov av läkemedel. I Europa är den grundläggande utgångspunkten att läkemedelsindustrin för sina läkemedelspreparat måste producera skriftliga produktresuméer (för hälsovårdspersonalen) och bipacksedlar (för patienterna), som godkänns av läkemedelsmyndigheterna. Det är emellertid bristfälligt känt hur effektiva dessa och annan skriftlig information är.

Nu finns det ny publicerad kunskap om betydelsen och effekten av skriftlig läkemedelsinformation som patienterna har tillgång till. Informationen bygger på utvärderingar av omfattande forskningsdata och på patienternas egna åsikter.¹ Den viktigaste observationen de brittiska forskarna gjorde var att de flesta människor inte uppskattar den skriftliga läkemedelsinformation de får. Det förefaller finnas någon form av klyfta mellan den skriftliga läkemedelsinformationen och sådan information som patienterna uppskattar och upplever som nyttig. Patienterna föredrar läkemedelsinformation som i högre grad är skraddarsydd för deras behov och som lyfter fram såväl nyttan som nackdelarna med läkemedelsbehandlingen. Information om läkemedels biverkningar upplevs fortfarande som mycket viktig och ska hellre bygga på numeriska än verbala riskvärderingar.

Även om forskarna poängterar betydelsen av den skriftliga läkemedelsinformationens kvalitet och läsbarhet ses den verbala information som förmedlas av hälsovårdspersonalen som primär. Skriftlig läkemedelsinformation ska inte få ersätta diskussioner med utbildad hälsovårdspersonal.

Finländarna har som känt en stark tilltro till det tryckta ordet. Därför kan resultaten från en undersökning utförd i Britannien knappast som sådana och generaliserat anses gälla i Finland. En annan fråga är om läsarna förstår texterna på avsett sätt, även om de tror på dem.

Kommissionen publicerade i april ett rapportutkast² där man bland annat utreder de olika ländernas förfaranden för informationsförmedling kring sjukdomar och läkemedelsbehandlingen av dem. På basis av den slutliga rapporten kommer kommissio-

nen att överväga möjliga förslag till en kommande strategi för läkemedelsinformation. Troligtvis kommer man i detta sammanhang att leta efter nya verksamhetsformer för att utnyttja internet som en kanal för läkemedelsinformation och för läkemedelsindustrins roll.

Det blir allt vanligare att leta efter läkemedelsinformation på internet och nätets betydelse som källa till läkemedelsinformation kommer troligtvis att växa ytterligare.³ Konsumenterna måste ha tillgång till tillförlitlig läkemedelsinformation också över internet. Är det läkemedelsmyndigheternas, de offentliga hälsovårdorganisationernas, fackorganisationernas och det vetenskapliga samfundets eller läkemedelsindustrins uppgift att svara på detta behov? Eller måste man lita på att konsumenterna kritiskt kan bedöma all den läkemedelsinformation som publiceras på internet? I läkemedelsmarknadsföringen är gränsdragningen emellertid klar. Det är förbjudet att marknadsföra receptbelagda läkemedel till allmänheten, och frågar man konsumentorganisationerna vill man också bibehålla situationen sådan.⁴ Det finns ingen instans i Europa som uppger sig arbeta för att receptläkemedel ska marknadsföras till allmänheten.

Utmaningarna är stora om man för läkemedelsindustrin föreslår eller rekommenderar en ny roll som förmedlare av läkemedelsinformation om sjukdomar och receptläkemedel också direkt till konsumenterna. Ansvaret för att förmedla läkemedelsinformation skulle då förskjutas i läkemedelsindustrins riktning. Huruvida Europa är redo för detta återstår att se. Det är inte bara fråga om produktionen och förmedlingen av läkemedelsinformation som sådan, utan på ett bredare plan om växelverkan mellan konsument och läkemedelsindustri.

¹ Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007;11(5).

² Draft report on current practice with regard to provision of information to patients on medicinal products, 19 April 2007. European Commission.

³ Närhi U: Internet suomalaisten lääketiedon lähteenä. *TABU* 3.2007, 8-10.

⁴ Finlands Konsumentförbund: Ei reseptilääkkeiden mainontaa kuluttajille. Meddelande 21.6.2007.

Iiris Rajalahti

Med dr, specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi

Lungsjukdomskliniken TaUS

Projektläkare

Filha ry

Tuula Vasankari

Med dr, specialistläkare i lungsjukdomar Lungsjukdomskliniken ÅUCS

Projektläkare

Filha ry

Kari Liippo

Professor, överläkare

Lungsjukdomskliniken ÅUCS

Läkemedelsbehandlingen av tuberkulos – en utmaning för både patient och vårdpersonal

Tuberkulos (TB) är näst AIDS den dödligaste infektionssjukdomen i världen. Läkemedelsresistenta stammar skapar problem i bland annat Ryssland och Baltikum.

I Finland är den epidemiologiska situationen god, men det att sjukdomen blir allt sällsyntare skapar allt fler utmaningar för oss. År 2006 var antalet nya fall för första gången mindre än 300 med incidensen 5,6/100 000 invånare. Personalen på hälsocentralerna möter alltså inte nödvändigtvis en tuberkulospatient ens en gång per år.

Ändå borde man komma ihåg att misstänka tuberkulos särskilt då personer i riskgrupperna (bl.a. äldre, missbrukare, personer som kommer från länder med hög incidens och personer i nära kontakt med TB-patienter) söker sig till mottagningen med symtom. Tidiga misstankar, undersökningar och vård är väsentliga för att förebygga spridning av sjukdomen.

Det har blivit en utmaning att behandla särskilt äldre patienter med flera sjukdomar samt missbrukare. I en studie över slutresultaten av den finländska tuberkulosbehandlingen konstaterades stora variationer i de läkemedelskombinationer som användes för att behandla sjukdomen, och i behandlingarnas längd (1). I detta material var slutresultatet av vården för 65 % av patienterna med odlingsverifierad lungtuberkulos gott enligt WHO:s kriterier (sjukdomen botad enligt

mikrobiologiska kriterier eller behandlingen avslutad med gott kliniskt terapivar) (2). Vårdpersonalens kunskap och vårdkompetens samt flyttningsrörelsen från länder med hög incidens avgör hur väl den nuvarande epidemiologiska situationen hålls under kontroll i framtiden. I fjol publicerade SHM boken Nationellt tuberkulosprogram 2006 (3).

Läkemedelsterapins principer

Tuberkulos är en allmänfarlig smittsam sjukdom vars behandling är avgiftsfri (för patienten). Vårdprinciperna för tuberkulos avviker från andra infektionssjukdomars. Resistens mot de få basläkemedel som används utvecklas relativt snabbt och därför bör man vid behandlingen av sjukdom förorsakad av *Mycobacterium tuberculosis* alltid tillgripa en kombination av flera läkemedel, och behandlingen måste pågå i månader.

Det finns fem basläkemedel för behandling av tuberkulos: isoniazid, INH, rifampicin, RIF, pyrazinamid, PZA, etambutol, EMB och streptomycin, SM.

Mykobakterier tränger in i cellerna och därför krävs det också en fungerande cellmedierad immunitet för att döda dem. Tuberkulosbakteriens vaxartade vägg erbjuder ett effektivt skydd mot immunförsvaret och antimikrobika. Bakteriens tjocka vägg innehållande mykolsyror skyddar också mot fagocyternas

cytolytiska verkan. Vidare kan bakterien syntetisera enzymer som kan spjälka läkemedlen (4). Basläkemedlen är baktericida med undantag för etambutol. Deras verkningsmekanismer skiljer sig så till vida att isoniazid snabbt kan döda bakterier som aktivt delar sig och rifampicin fungerar bäst mot mykobakterier som delar sig periodvis. Isoniazid och rifampicin tillsammans utgör läkemedelsterapins bas och en kombination av dem ska alltid användas, under behandlingens hela gång, om inte biverkningar hindrar detta.

Standardlängd för behandlingen är sex månader (tabell 1). Behandlingen inleds med en intensivfas på två månader då man utöver isoniazid och rifampicin även använder pyrazinamid. I situationer då man misstänker läkemedelsresistent tuberkulos eller sjukdomen har recidiverat måste man använda alla fem läkemedlen samtidigt. Den totala behandlingstiden förlängs då till hela 12 månader. Att lägga till ett läkemedel i taget till en ineffektiv läkemedelskombination är ett vårdfel vid behandling av tuberkulos och kan snabbt leda till att resistens utvecklas.

Om patientens sjukdom misstänks vara förorsakad av en stam som är resistent mot flera läkemedel (*MDR-multi-drug resistant* eller *XDR-extensively drug resistant*, multiresistenta sjukdomsformer), ber man Folkhälsoinstitutets mykobakteriela-

Tabell 1. Basläkemedelsterapi och intensivterapi vid tuberkulos

<u>Tuberkulosbehandling</u>	<u>Inledande behandling</u>		<u>Fortsatt behandling</u>	<u>Behandlingstid</u>
Basterapi	INH, RIF och PZA	2 mån.	INH och RIF 4 mån.	6 mån. ¹
Intensivterapi	INH, RIF, PZA, EMB ± SM ²	2 mån.	RIF och EMB 10 mån.	12 mån. ³
	INH, RIF, PZA, EMB och SM	2 mån.		
	och INH, RIF, PZA och EMB	1 mån.	INH, RIF och EMB 5 mån.	8 mån. ⁴

INH isoniazid, RIF rifampicin, PZA pyrazinamid, EMB etambutol, SM streptomycin

¹ Vid ben- och miliartuberkulos är behandlingstiden totalt 6–9 månader och vid hjärnhinneinfektion 12 månader

² Misstanke om INH- eller INH- och SM-resistens

³ INH- eller INH- och SM-resistens konstaterad

⁴ Sjukdomen recidiverad

boratorium om ett gentest för rifampicin- och isoniazidresistens på patientens sputumprov. Läke-medelsterapin planeras individuellt utifrån patientens bakgrunds-uppgifter och uppgifter om läke-medelsresistens hos den eventuella smittospridaren. För dessa patienter består läkemedelsterapin cirka två år.

Detaljerad information om behandlingen av läkemedelsresistent tuberkulos finns på adress: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf.

Fem basläkemedel

Isoniazid är ett syntetiskt läkemedel som inhiberar metabolin hos mykolsyrorna i bakterieväggen. Läkemedlet absorberas väl oralt och en tillräcklig koncentration i plasma nås på några timmar, liksom jämna koncentrationer i pleura- och ryggmärgsvätskan. Hos en del patienter förorsakar läkemedlet perifera neuriter, varför patienterna alltid samtidigt ges B₆-vitamin. Rifampicin är ett halvsyntetiskt rifamycinderivat vars användning blev allmän i slutet av 1960-talet. Dess effekt är baktericid. Rifampicin absorberas snabbt oralt. Det distribueras jämnt genom metabolismen och tillräckliga koncentrationer nås också i vävnads- och inflammationsvätskor samt i tuberkulösa kaverner. Koncentrationstoppen i blodet nås efter cirka tre timmar. Isoniazid och

rifampicin kan även administreras intravenöst.

Pyrazinamid är ett syntetiskt läkemedel som aktiveras i organismen och fungerar bäst inne i cellerna och i en sur miljö. Det verkar bara mot tuberkulosbakterien och har baktericid verkan som effektivt steriliserar vävnaden från bakterier, och är därför viktigt i behandlingens intensivfas. Läkemedlet absorberas effektivt oralt och distribueras jämnt i metabolismen. Etambutol är ett bakteriostatiskt läkemedel som absorberas väl i mag-tarmkanalen, distribueras jämnt i metabolismen och passerar blod-hjärnbarriären i samband med inflammationer. Det elimineras huvudsakligen oförändrat genom nju-

rarna. För patient med njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) ges läkemedel tre gånger per vecka. Streptomycin är en aminoglykosid och kan därför bara ges intramuskulärt. Det har en baktericid verkan på mykobakterierna men med svag effekt. Mykobakterieresistens kan snabbt utvecklas mot streptomycin (1–2 månader) om läkemedlet används utan stöd av annan effektiv TB-läkemedelsterapi. Streptomycin passerar blod-hjärnbarriären dåligt. Det elimineras huvudsakligen i urinen och därför sänks dosen till 12–15 mg/kg samtidigt som doseringsintervallet förlängs om patientens njurfunktion försvagas. Basläkemedlens doser ges i tabell 2.

Tabell 2. Doser av basläkemedlen mot tuberkulos för vuxna

<u>Läkemedel</u>	<u>mg/kg/dygn</u> (max.)	<u>Dygn-</u> <u>dos</u>	<u>mg/kg x 3 / vecka</u> (max.)
Isoniazid, INH	5 (300 mg)	300 mg	15 (900 mg)
Rifampicin, RIF	10 (600 mg)	450 mg <50 kg 600 mg >50 kg	10 (600 mg)
Pyrazinamid, PZA	20–30 (2 000 mg)	1 000 mg <55 kg 1 500 mg 55–75 kg 2 000 mg >75 kg	35–40 (3 000 mg)
Etambutol, EMB	15–25 (1 600 mg)	800 mg <55 kg 1 200 mg 55–75 kg 1 600 mg >75 kg	25–30 (2 400 mg)
Streptomycin, SM	15 (1 000 mg)	750–1 000 mg	15 ¹ (1 000 mg)

¹ Under intensivperioden (i allmänhet 2 månader) är doseringen x 5–7 /vecka, då behandlingen fortsätter x 3 /vecka

När sätta in steroidbehandling vid sidan av tuberkulosbehandling?

Tillräcklig evidens för nyttan med steroidbehandling har man fått främst vid tuberkulos hjärnhinneinfektion och infektion i hjärtsäcken. För dessa patientgrupper minskar steroidbehandling dödsrisken och kan minska symtomen och komplikationerna. Steroidbehandling kan vara till nytta om patienten har kraftiga vävnadsskador relaterade till tuberkulosen, till exempel en långt fortskriden lungtuberkulos och undernäring samt riklig vätskeansamling i lungsäcken, som inte kan handlas genom punktering. Kortikosteroid kan också användas vid den ovanliga IRISreaktionen (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, det vill säga en paradoxal ökning av sjukdomssymtomen och fynden under läkemedelsterapins gång, då den immunologiska försvarskraften återhämtar sig) och för behandling av kraftiga överkänslighetssymtom förorsakade av läkemedlen.

Specialsjukvården ansvarar för uppföljningen av behandlingen

Behandlingen av en smittande patient (färgningspositivt sputumprov) inleds i isoleringsrum. Isoleringsbehandlingen av en patient med läkemedelskänslig tuberkulos fortsätter i minst två veckor, varefter patienten skrivs ut och den första kontrollen sker på poliklinik en månad efter att behandlingen har inletts. Därefter fortsätter uppföljningsbesöken med 1–2 månaders mellanrum. Behandlingen av färgningsnegativa tuberkulospatienter inleds enligt rekommendationerna på vårdavdelning om patienten är äldre, har flera sjukdomar eller använder flera läkemedel, eftersom det då är enklare att följa upp patientens tillstånd och eventuella biverkningar. Under vården på avdelning informeras patienten om läkemedels-

terapi och patientmedverkan bedöms.

I samband med kontrollerna på poliklinik följer man upp det kliniska tillståndet och eventuella biverkningar av läkemedlen, samt bedömer behandlingens effekt med hjälp av lungröntgen, sputumprov och blodprov. Laboratorieprov (ALAT, Bil, blodkroppar rutinmässigt samt CRP och La, om de har varit förhöjda då behandlingen inleddes) rekommenderas med två veckors mellanrum under den första månaden och därefter två och fyra månader efter att behandlingen inletts, om inte leverenzymvärdena stiger märkbart. Lungröntgen tas efter två månaders behandling och då behandlingen avslutas. TB-bakteriefärgningen och -odlingen på sputumprov undersöks två och fem månader efter att behandlingen har inletts och då behandlingen avslutas. Om patienten inte längre producerar expektorat nämns detta i slutbedömningen. Under etambutolbehandling bör man minnas att månatligen kontrollera patientens visus och färgseende, för att utesluta möjligheten för synnervsinflammation.

Läkemedelsbiverkningar – vad göra?

En rätt stor andel av patienterna, 5–33 %, får biverkningar av tuberkulosläkemedlen och oftast uppträder de under de första månaderna av behandling (5). En lindrig stegring av leverenzymvärdena är vanlig och värdena kan sjunka då behandlingen fortsätter. I detta skede räcker det att följa upp laboratorievärdena. Om man konstaterar en tydligare förhöjning av värdena och/eller kraftiga symtom avbryts behandlingen (tabell 3) (3, 5). Då utreds också andra möjliga faktorer som kan påverka leverns funktion (virushepatit, alkohol, gallvägssjukdom, andra levertoxiska läkemedel).

Isoniazid och rifampicin är fortsättningsvis de viktigaste tuberkulosläkemedlen. Deras

effekt och en tillräcklig längd på behandlingen har utretts i många studier. Strävan är att fortsätta använda dessa läkemedel, om inte allvarliga biverkningar uppträder (3). Läkemedelsterapier inleds en och en om situationen kräver, och vid behov höjs småningom till terapidosen (tabell 4).

Kom ihåg interaktionerna

I samband med att tuberkulosläkemedel sätts in måste man alltid komma ihåg att kontrollera möjliga interaktioner, liksom då en läkare sätter in ett annat läkemedel mot någon annan sjukdom hos en patient som behandlas med tuberkulosläkemedel. Rifampicin inducerar många isoenzymer i cytokrom-P-450-systemet och accelererar eliminationen av läkemedel som metaboliseras genom detta system. Följden är att effekten av bland annat varfarin, diabetesläkemedel och diazepam minskar varvid man ofta blir tvungen att höja behandlingsdosen. Steroiddoser måste i allmänhet fördubblas i samband med rifampicinbehandling, för att bibehålla effekten. Kvinnliga patienter informeras om att effekten av estrogenpreparat minskar och ges råd om att byta preventionsmetod. På motsvarande sätt måste man efter att rifampicinbehandlingen har avslutats (den inducerande effekten fortsätter ca 2 veckor) minnas att sänka doserna av de ovan nämnda läkemedlen till en ändamålsenlig nivå. Isoniazid å sin sida inhiberar cytokrom-P-450-systemets isoenzymer och effekten av exempelvis karbamazepin kan stärkas. Det kan därför vara nödvändigt att följa upp läkemedelskoncentrationen under behandlingens gång.

Rätt till övervakad vård

Det handlar om en lång terapi med flera läkemedel som alla har egna biverkningar. Risken för att läkemedelsresistens ska utvecklas ökar betydligt om läkemedlen tas oregelbundet eller om något läke-

medel utelämnas. Därför behöver patienten fortlöpande stöd och motivation för att medverka i den krävande behandlingen. Behandlingen bör övervakas om det förefaller som om patienten inte självständigt klarar av att hantera den. Grupper som kräver övervakad behandling är bland annat äldre patienter, patienter med minnesstörningar, storkonsumenter av rusmedel, socialt utslagna, invandrare och personer med mentala problem.

Behandlingen genomförs som öppenvård. Traditionellt hör det till vårdarens uppgifter att följa upp biverkningarna av läkeme-

delsterapin samt att patienten tar sina läkemedelsdoser, men viktigast av allt är ett övergripande stöd för patienten under behandlingens gång. I detta sammanhang måste patientens levnadsvanor, kulturbakgrund och språk beaktas. Patienten beslutar varje dag om han eller hon ska ta sina läkemedel och exempelvis rusmedelsanvändning eller hemlöshet medför egna utmaningar för genomförandet av behandlingen. För personalen eller andra personer som övervakar behandlingen är det viktigt att tid reserveras för detta arbete och att man skapar ett kontaktnät till aktörerna inom

specialhälsovården samt avtalar om klara förhållningsregler för problemsituationer.

Precision då behandlingen avslutas

Då läkaren fattar beslut om att avsluta behandlingen måste han eller hon kontrollera att patientens läkemedelsterapi har varit tillräckligt lång (tabellerna 1 och 5). Eventuella pauser i terapin dras av från den totala terapitiden.

Om man på grund av biverkningar har blivit tvungen att sätta ut ens ett enda av de tre basläke-

Tabell 3. Rekommendation för åtgärder vid leverreaktioner i samband med behandling med tuberkulosläkemedel

<u>Leverenzymvärde från normalvärdets övre gräns</u>	<u>Patientens tillstånd</u>	<u>Fortsatt TB-läkemedelsterapi (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid)</u>	<u>Uppföljning av laboratorievärden</u>
ALAT-värde < 3-faldigt	Symtomfri Symtom ¹	TB-behandling fortsätter TB-behandling fortsätter	ALAT x 1 / 2 veckor tills värdet normalt ALAT och Bil x 1 / v. ²
ALAT-värde ≥ 3-faldigt	Symtomfri Symtom ³	TB-behandling fortsätter TB-behandling avbryts	ALAT och Bil x 1 / v. ² ALAT och Bil x 1-2 / v. Läkemedelsbehandlingen fortsätter då värdena är normala och symtomen borta
ALAT-värde ≥ 5-faldigt eller bilirubinnivån stiger	Symtomfri eller symtom	TB-behandling avbryts	ALAT och Bil x 1-2 / v. Läkemedelsbehandlingen fortsätter då värdena är normala och symtomen borta

¹ Aptitlöshet, lätt illamående eller magsmärtor
² Om bilirubinet är förhöjt avbryts läkemedelsterapin
³ Illamående, magsmärtor, kräkningar, feber, gulhet eller oförklarad försämrat allmäntillstånd

Tabell 4. Rekommendation för återupptagning av behandlingen med tuberkulosläkemedel, efter ett avbrott på grund av biverkningar

<u>Biverkning</u>	<u>1:a återupptagning¹</u>	<u>2:a återupptagning¹</u>	<u>3:e återupptagning¹</u>
Hud- eller feberreaktion	Ett läkemedel per gång med 2-3 dagars mellanrum, normala doser. Läkemedlet som förorsakade reaktionen sätts ut och ersätts med ett nytt läkemedel.	Ett läkemedel per gång ² med 2-3 dagars mellanrum, normala doser. Läkemedlet som förorsakade reaktionen sätts ut och ersätts med ett nytt läkemedel.	Ett läkemedel per gång ² med 2-3 dagars mellanrum, normala doser. Läkemedlet som förorsakade reaktionen sätts ut och ersätts med ett nytt läkemedel.
Förhöjt ALAT- eller bilirubinvärde	Alla läkemedel samtidigt, normala doser.	Ett läkemedel per gång ² med 5 dagars mellanrum, normala doser. ³	INH + EMB sätts in samtidigt, normala doser. Sedan RMP och PZA med 5 dagars mellanrum och stigande dos. ³ Läkemedlet som förorsakade reaktionen sätts ut och ersätts med ett nytt läkemedel.

¹ Läkemedelsterapierna kan fortsättas då symtomen har dämpats och de uppföljda laboratorievärdena är normala.
² Inleds med det läkemedel som sannolikt förorsakar en reaktion.
³ ALAT och Bil x 2 / v. i samband med återupptagningen.

Tabell 5. Läkemedelsterapi om biverkningar förhindrar användningen av något av basläkemedlen

<i>Utelämnat läkemedel</i>	<i>Inledande terapi</i>	<i>Fortsatt terapi</i>	<i>Terapitid</i>
PZA	INH, RIF, EMB 2 mån.	INH, RIF 7 mån.	9 mån.
RIF	INH, PZA, EMB 2 mån.	INH, EMB 10–16 mån.	12–18 mån.
INH	RIF, PZA, EMB 2 mån.	RIF, EMB 10 mån.	12 mån.

medlen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid) förlängs terapitiden enligt tabell 5. Om odling av sputumproven ännu efter två månaders behandling ger positivt resultat och det i lungröntgen i inledningsfasen konstateras kaverner eller rikligt med andra förändringar bör terapitiden förlängas till nio månader.

Fortsatt uppföljning behövs i allmänhet inte om behandlingen i huvudsak har löpt utan problem. Uppföljning med 1/2 års mellanrum i 1/2–2 års tid rekommenderas om det återstår rikligt med förändringar i lungröntgen eller om patientens levnadsvanor är sådana att ny smitta är möjlig.

Uppföljning av slutresultaten

Enligt WHO kan slutresultatet av tuberkulosbehandlingen indelas i sju olika kategorier (tillfrisknad, behandlingen avslutad, misslyckad behandling, död, avbruten behandling, förflyttning, behandlingen fortsätter) (2). Slutresultatet utvärderas senast ett år efter att behandlingen inletts. Det först uppnådda slutresultatet registreras. Flera europeiska länder följer upp slutresultaten av behandlingarna. En sådan uppföljning planeras också i Finland, som en del av verksamheten med Registret över smittsamma sjukdomar. Uppföljningen gör det möjligt att på det internationella planet jämföra slutresultaten av tuberkulosbehandlingen och den ger viktig information för nationella utvecklingssyften.

Nya läkemedel och administrationssätt?

Forskningen och utvecklingen för att ta fram nya läkemedel och läkemedelskombinationer mot tuberkulos fortsätter flitigt hela tiden. I läkemedelsterapin väntas betydande framsteg under den följande tioårsperioden. Målet är att förkorta behandlingstiden och förlänga doseringsintervallen för att förbättra patientmedverkan samt att utveckla läkemedel som är effektiva mot resistenta *Mycobacterium tuberculosis*-stammar. Vidare försöker man utveckla nya administrationssätt, exempelvis inhalation. Olika immunoterapi-behandlingar, såsom interferon-gamma-inhalationer och TNF-blockerare, har testats, men än så länge har inga egentliga genom-brott skett.

Avslutningsvis

Behandlingen av tuberkulos är i bästa fall ett intressant teamarbete där den vårdande läkaren har ett viktigt ansvar som ledare. De gynnsammaste slutresultaten nås om såväl patienten som vårdpersonalen engagerar sig i och medverkar i genomförandet och uppföljningen av vården.

Litteratur

1. Vasankari T, Kokki M, Holmström P, Liippo K, Sarna S, Ruutu P. Great diversity of tuberculosis treatment in Finland. *Euro Surveill* 2007;12(1):E1201-224.
2. WHO, IUATLD, and KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(3):213-215.
3. SHM. Nationellt tuberkulosprogram 2006. Yliopistopaino, Helsinki 2006. Finns på adress: <http://www.stm.fi/Resource.phx/publishing/documents/10161/index.htm>
4. Viljanen M. Mitä tuberkuloosibakterin perimä kertoo? *Duodecim* 2004;120(18):2230-1.
5. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Resp Crit Care* 2006; 174:935-952.

Anne Juppo

Professor i industriella farmaci

Farmaceutiska fakulteten

Helsingfors universitet

Särskilda utmaningar för läkemedelspreparat för barn

Många undersökningar har visat att det inte finns tillräckligt med forskningsbaserad kunskap om effekten, säkerheten och kvaliteten hos läkemedelsterapier för barn, och att det inte finns tillräckligt med läkemedelsformuleringar lämpade för en åldersspecifik dosering för barn i olika åldrar. Cirka hälften av de läkemedel som i EU används för barn saknar försäljningstillstånd för pediatrik användning. Problemet berör såväl nya som gamla läkemedelspreparat, i de högt utvecklade länderna och på annat håll. Särskilt allvarlig globalt sett är bristen på läkemedelsformuleringar som lämpar sig för barn och som tål transport och förvaring i ett varmt och fuktigt klimat.

Läkemedelsindustrin har i viss mån utvecklat läkemedelsformuleringar för barn i lekåldern och äldre, men det finns mycket få idéer och mycket lite kunskap om läkemedelsformuleringar för nyfödda och prematurer.

Problemet med läkemedel för barn har erkänts i USA och EU där man också har vidtagit lagstiftningsåtgärder för att sporra till utveckling och forskning kring läkemedel för barn. I EU trädde 26.1.2007 förordningen om pediatrika läkemedel i kraft. Syftet med förordningen är att öka hälsan bland barn genom att höja antalet läkemedel avsedda för barnpopulationen och vidga läkemedelsurvalet för barns behov. Förordningen förpliktigar läkemedelsföretagen att då de lämnar in en ansökan om försäljningstillstånd för ett nytt läkemedel även redovisa resultaten från

pediatriska läkemedelsprövningar, inklusive utvecklingen av läkemedelsformuleringar som lämpar sig för olika åldersgruppers behov.

I och med förordningen ökar behovet av forskning kring läkemedelsformuleringar skraddarsydda för barn. Därför behövs det nya lösningar för problemen vid medicinering av barn. Dyliga problem är exempelvis behovet av att för läkemedel som löser sig dåligt i vatten utveckla en läkemedelsform som enkelt och exakt kan administreras till barn, samt att trygga läkemedlets stabilitet i vätskeformade preparat och att täcka läkemedlets obehagliga smak.

Problemen börjar med råvarorna

Förorenade läkemedelsråvaror kan redan i sig vara ett problem för utvecklingen av pediatrika läkemedel. Även om orenheterna i läkemedlen exempelvis ligger under de gränser som konstaterats vara ofarliga för vuxna kan de vara skadliga för barn. Ett exempel på detta är rester av lösningsmedel som toluen. Det kan också vara möjligt att läkemedlen innehåller råmaterialsrester som är ofarliga för vuxna men ytterst skadliga för nyfödda och prematurer.

Hjälpsubstanserna kan också i sig utgöra ett problem. På grund av dålig löslighet, obehaglig smak eller dålig kompressibilitet kräver läkemedel ofta hjälp-substanser med särskilda egenskaper som underlättar hanteringen. Dessa hjälp-substanser

kan emellertid också ha toxiska eller på annat sätt skadliga egenskaper, särskilt för nyfödda och prematurer. Ett exempel på detta är sötningsmedlen som fruktos, sackaros och sockersirap som inte lämpar sig för patienter med diabetes eller fruktosintolerans och som hos små barn kan ge upphov till osmotisk diarré. Detta gäller även sorbitol. En annan grupp riskabla hjälpsubstanser är konserveringsmedlen, exempelvis benzylalkohol som i natriumkloridlösning förorsakade 10 dödsfall i världen år 1982. Bensoesyra och dess salter kan förorsaka gulhet hos nyfödda. Parabener stör bindningen av bilirubin och kan ge upphov till allergier. Antalet läkemedel som löser sig dåligt i vatten ökar och därför ökar också användningen av olika hjälp-lösningsmedel och ytaktiva ämnen. Till och med etanol används i förvånansvärt stora mängder i pediatrika läkemedel. Propylenglykol rekommenderas inte för barn under 4 år eftersom ämnet i stora doser förorsakar biverkningar på centrala nervsystemet, särskilt hos nyfödda barn. Ytaktiva ämnen som polyoxietylerad ricinolja kan ge upphov till anafylaktisk chock. Polysorbater har konstaterats förorsaka dödsfall vid intravenös användning för underviktiga nyfödda. Totalt sett är antalet trygga hjälp-substanser relativt lågt och därför tvingas man i industrins och apotekens produktutveckling vara genomtänkt och systematisk i valet av hjälp-substanser och leverantörer.

Innovativa läkemedelsformer för barn

I USA har en lagändring ökat utvecklingen av pediatrika läkemedelsformuleringar för klinisk prövning och antalet sådana läkemedel som lanseras på marknaden har också stigit. Största delen av de läkemedel som har lanserats på marknaden har emellertid varit avsedda för barn i lekåldern eller äldre barn och tonåringar. Små teknologiföretag har dykt upp för att erbjuda många olika typer av lösningar för läkemedelsterapier för barn. Ett exempel på en innovativ pediatrik läkemedelsform är tyska Grünenthals klaritromycinpreparat där läkemedlet är förpackat i ett sugrör och användarkomforten förbättras då den lilla patienten får suga i sig läkemedlet tillsammans med sin favoritdryck. En fentanylslickepinne har som läkemedelsform det tekniska namnet integrerad oromukosal applikator och används redan som analgetikum också i Finland. För läkemedelsterapi för större barn används intraorala läkemedelsformer såsom polymerfilmer och tabletter som löser sig i munnen. På idéstadiet finns det danska företaget Egalets uppfinning med läkemedel färdigt doserat på en sked. Nästan alla de ovannämnda innovationerna är avsedda för barn i lekåldern eller äldre, för vilka det är kommersiellt mer lönsamt att utveckla läkemedelspreparat. För läkemedelsterapi för nyfödda och prematurer finns det färre innovativa lösningar.

Svårt att täcka smaken

Läkemedlets obehagliga smak är ofta ett problem med pediatrika orala läkemedelsformuleringar, såsom lösningar, suspensioner och läkemedelspreparat som löser sig i munnen. Preparatets smak får inte vara alltför besk, sträv eller irriterande. Smaktäckningen med smakämnen kan vara svårt eftersom läkemedlet ibland kan vara så beskt att det redan i

små mängder ger upphov till kränkingsreflexer. Om läkemedlet inte bara smakar illa utan dessutom har en obehaglig lukt är det en verklig utmaning att skapa användarkomfort. En salt smak hos läkemedlet är enklare att täcka med smakämnen än beskhet. Smakens fysiologi bidrar också till att göra det svårt att dölja smaker. Man måste lyckas dölja såväl smaken i den inledande fasen (de första 10–20 sekunderna) som eftersmaken (1–10 minuter). Detta lyckas sällan särskilt väl med bara ett smakämne. Det finns också kulturella skillnader i fråga om vilka smaker som upplevs som behagliga. I vissa länder uppskattas bärsmaker som körsbär, medan söta smaker som vanilj eller tuttifrutti kan vara eftertraktade i andra länder.

En annan lösning som emellertid ofta är dyrare är att täcka läkemedlet med en polymerfilm som inte löser sig förrän i magens sura pH. Då måste man dock kunna fördela läkemedlet i fasta enheter: minitablerter, granulat eller pelletsen, som utan problem kan beläggas. Ofta är det en utmaning att beläggningsen måste täcka produkterna så väl som möjligt. Redan en liten spricka i den täckande filmen kan leda till att läkemedlet löser sig i munnens vätskor.

Bättre dosering

I praktiken använder man för barn på sjukhusen och i öppenvården många sådana läkemedel som inte har registrerats för pediatrik användning eller av vilka det på marknaden i Finland inte finns preparat lämpade för barn. Läkemedlen framställs ofta extempore som dospulver, kapslar eller suspensioner, ur preparat avsedda för vuxna, varvid det kan uppstå problem med läkemedlets hållbarhet i suspensionsform eller med doseringen. Det dåliga doseringsalternativet är att halvera en tablett utan delnings-skåra varvid barnet kan få vad som helst mellan 50 och 150 %

av den avsedda läkemedelsdosen. Vad gäller doseringen är preparat i vätskeform, lösningar och suspensioner i allmänhet flexibla och exaktare. Alla läkemedel kan emellertid inte på grund av hållbarheten användas som vätskeformade preparat. Här behövs i stället nya innovationer som granulat, pelletsen och andra små, fasta läkemedelsformer som kan doseras flexibelt men exakt. Ett optimalt pediatrik läkemedelspreparat innehåller hjälpsubstanser som lämpar sig för barn, smakar gott och kan enkelt och exakt administreras oralt så att doseringen enkelt kan anpassas individuellt. Ett ovillkorligt krav är att läkemedlet har god kemisk och mikrobiologisk hållbarhet i alla klimatzoner i världen. Vidare ska läkemedelsformen vara billig att tillverka. Att lösa de ovan nämnda utmaningarna på ett kommersiellt lönsamt sätt är ett verkligt problem för läkemedelsindustrin och en utmaning som lämnar utrymme för många nya innovationer såväl i företagen som på universiteten.

Litteratur

- Effner, N., Grave, A. Reducing the bitterness of the drugs. *PFQ* (2006) 8:5 (Sept), 24-27.
- Freed, A.L., Silbering, S.B., Kolodsick, K.J., Rossi, D.T., Mahjour M., Kingsmill, C.A., The development and stability assessment of extemporeneous pediatric formulations of Accupril. *Int. J. Pharm.* (2005) 304, 135-144.
- Nahata, M.C., Lack of pediatric drug formulations. *Peadiatrics* (1999), 104, 607-609.
- Nunn, T. Specific issues related to drug development and drug use in children. *Proceedings in Evaluation of Medicinal Products in children, ESDPPP* (2006), 9-11 Feb, Brussels, Belgium.
- Standing, J.F., Tuleu, C. Peadiatric formulations – getting to the heart of the problem. *Int. J. Pharm.* (2005) 300, 56-66.
- Worthington, J., The Yuck Factor, *PFQ* (2007) 9:1, 26-30.
- www.egalet.com 1.7. 2007
- www.grunenthal.co.uk 1.7. 2007

Biverkningar hos barn

Denna artikel behandlar biverkningar av normala läkemedel hos barn. Vaccin tas inte upp eftersom biverkningar av dessa anmäls till Folkhälsoinstitutet. Läkemedelsverkets biverkningsregister har sedan 1973 fått in totalt 1 203 anmälningar om biverkningar som konstaterats hos 0–15-åriga barn. Det årliga antalet anmälningar i denna åldersgrupp har sedan början av 1990-talet varierat i intervallet 24–69 (bild 1). Under denna period har de allvarliga biverkningarna stått för 18–63 % av alla anmälningar.

Översikten inkluderar de anmälningar där det berörda barnets ålder har angivits. Flest anmälningar har gjorts om barn i den yngsta åldersgruppen, 1–2-åringar (bild 2). Största delen av biverkningarna som har gällt denna åldersgrupp har förorsakats av systemiskt verkande läkemedel mot infektioner, vilket torde avspegla användningen av antibiotika i åldersgruppen. Något fler anmälningar har gjorts om biverkningar hos pojkar (53 %) än flickor (47 %).

Bland de olika läkemedelsgrupperna (klassificerat enligt det viktigaste misstänkta läkemedlet) har flest anmälningar gjorts om systemiskt verkande infektionsläkemedel (612 anmälningar), läkemedel som påverkar nervsystemet (254) samt läkemedel mot sjukdomar i andningsorganen (103). Anmälningarna enligt läkemedels-

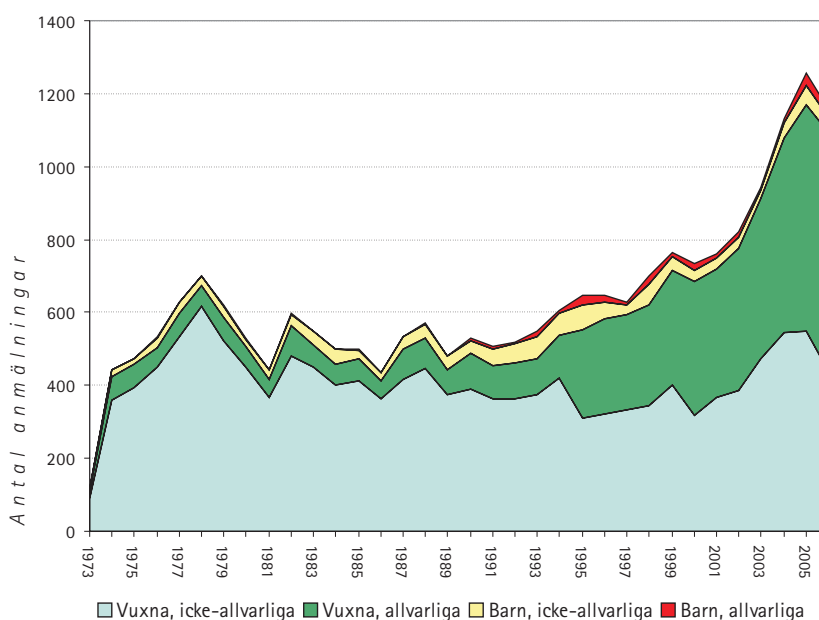


Bild 1. Alla biverkningsanmälningar

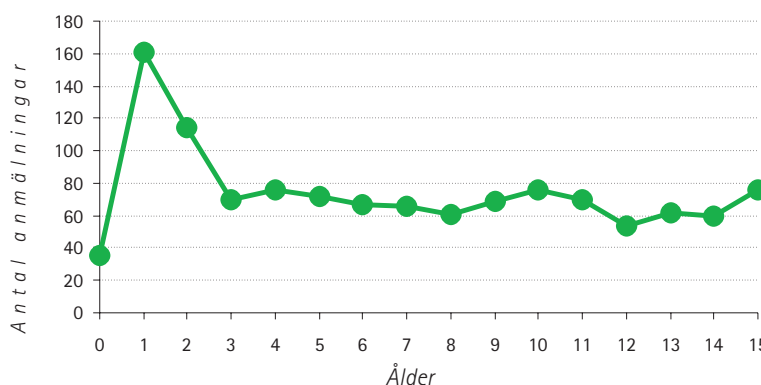


Bild 2. Biverkningar hos barn enligt ålder

grupp presenteras i tabellen.

Bland de systemiskt verkande infektionsläkemedlen gjordes flest anmälningar om cefaklor (137 anmälningar), amoxicillin (133), kombinationen sulfametoazol-trimetoprim (54) samt V-penicillin (51). Av biverkningarna av cefaklorin gällde 120 huden – nästan utan undantag var det fråga om urtikaria kombinerat med ledsymtom. I 10 fall var serumsjuka den egentliga diagnosen.

Av anmälningarna för amoxicillin beskrev 107 olika eksem; i allmänhet var biverkningen bara eksem eller urtikaria, ibland anmäldes även andra symtom såsom feber eller ledinflammation. Serumsjuka nämndes i 3 anmälningar och erythema multiforme i två. Tarmsymtom anmäldes 20 gånger, i 15 av dessa fall gällde biverkningen melena eller annan tarmlödning, andra gällde pseudomembranös kolit/*Clostridium difficile* (3), kolit (1) och diarré (1). Biverkningarna av V-penicillin följde samma linjer som för amoxicillin, men för egentlig serumsjuka inlämnades 11 anmälningar.

Av biverkningarna av sulfametoazol-trimetoprim gällde 44 olika eksem, i fem fall var diagnosen Stevens-Johnsons syndrom. I nio anmälningar beskrevs leukopeni. Även för sulfadiazin-trimetoprim gällde de flesta av anmälningarna (22 av totalt 27) olika hudbiverkningar. Om epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom anmäldes 4 gånger vardera.

Bland läkemedlen som påverkar centrala nervsystemet var antiepileptika den grupp som anmäldes mest. För karbamazepin inkom 40 anmälningar, för oxkarbazepin 36, för valproinsyra 22 och för vigabatrin 15. Av anmälningarna för karbamazepin gällde 29 hudsymtom. Leverbiverkningar och leukopeni gav upphov till 4 anmälningar vardera. Vid sidan av hudbiverkningarna (18 anmälningar) var hypotremi (4) den mest anmälda enskilda biverkningen av oxkar-

Anmälningar om biverkningar hos barn sedan 1973, enligt läkemedelsgrupp

	Antal anmälningar
<i>Systemiskt verkande medel mot infektioner</i>	612
<i>Nervsystemet</i>	254
<i>Andningsorganen</i>	103
<i>Matsmältningsorgan och ämnesomsättning</i>	75
<i>Tumörer och rubbningar i immunsystemet</i>	26
<i>Varia</i>	25
<i>Stöd- och rörelseapparaten</i>	18
<i>Hud</i>	17
<i>Urin- och könsorgan samt könshormoner</i>	17
<i>Hormoner för systemiskt bruk (exklusive könshormoner och insuliner)</i>	16
<i>Blod och blodbildande organ</i>	12
<i>Ögon och öron</i>	12
<i>Antiparasitära, insektdödande och repellerande medel</i>	9
<i>Hjärta och kretslopp</i>	7

bazepin. För valproinsyra anmäldes mest biverkningar på levern (7) och för vigabatrin på synfältet (10).

Om olika lokala anestetika gjordes totalt 24 anmälningar, flest om kombinationspreparat med lidokain eller artikain (7 anmälningar vardera). Biverkningarna gällde främst olika överkänslighetssymtom och illamående.

I gruppen läkemedel mot sjukdomar i andningsorganen framträder montelukast som gav upphov till 16 anmälningar. 9 av dessa beskrev biverkningar på centrala nervsystemet och psyket (agitation, muskelstyvhet, aggressiv reaktion, sömnstörningar som mardrömmar och nattliga ångestattacker, huvudvärk). Om hudbiverkningar gjordes 2 anmälningar, övriga enskilda biverkningar var kräkningar, näsblod, andnöd i samband med urtikaria, förlängd QT-tid och förhöjda levervärden.

De ovan nämnda symtomen i centrala nervsystemet och psyket nämns i produktresumén för

Singulair. Dessa biverkningar kan vara allvarliga; i ett fall vågade exempelvis en 7-årig pojke inte gå till skolan på grund av panikanfall. En vecka efter att läkemedlet hade satts ut var barnet symptomfritt.

Om alla biverkningar klassificeras enligt det organsystem som den viktigaste biverkningen har berört. Största delen av anmälningarna (46 %) beskriver biverkningar på huden, därefter följer biverkningar på matsmältningsorganen (11 %), allmänna biverkningar (6 %), nervsystemet (5 %) samt immunsystemet (5 %). Som allmänna biverkningar räknas bl.a. lokala reaktioner i samband med administrations sättet, feber samt olika svullnader och biverkningar på immunsystemet, exempelvis olika allergiska symtom som anafylaxi och serumsjuka.

Biverkningar hos barn varierar från problem vid fosters läkemedelsexponering under graviditeten till biverkningar hos nästan vuxna barn, som kan ha samband med användning av exempelvis isotretinoin eller preventivmedel. Med hjälp av fallbeskrivningarna nedan vill vi ge en klarare bild av dessa varierande biverkningar.

Biverkningar hos barn

En kvinna använde under hela sin graviditet essitalopram mot paniksyndrom. Den nyfödda var till en början sömnig och åt dåligt men kom över sina symtom. Nyfödda som exponerats för SSRI-läkemedel i graviditetens slutfas kan ha många olika symtom (exempelvis irritation, kramper, tremor, andningssvårigheter) och de beror antingen på läkemedlets serotonerga effekter eller på abstinenssymtom då läkemedelsexponeringen upphör.

En 3-årig flicka inleddes cetirizinbehandling med dosen 5 mg dagligen mot allergiska ögonsymtom. Följande dag började flickan stamma. Behandlingen avbröts och barnet återhämtade sig. Vid behandling med loratadin uppträdde inga motsvarande symtom.

Denna anmälan är den enda i sitt slag för cetirizin i hela biverkningsregistret.

En 4-årig pojke intensivvårdades på grund av en operation på luftstrupen och som sedativ användes oxikodon och midazolam. Cirka en vecka efter operationen gavs pojken tropisetron 2 mg intravenöst mot illamående. Några timmar senare blev barnet rastlöst och led av tvångsrörelser med händerna som stämde överens med extrapyramidala symtom. Då symtomen fortsatte vaknade misstankar om avvikande metaboli för tropisetron. Tropisetron metaboliseras genom förmedling av enzymet CYP2D6 och denna metaboli var långsam hos barnet, liksom hos 5–10 % av alla vithyade. Symtomen lättade med behandling med biperiden och då denna sattes ut var barnet symtomfritt.

En 5-årig flicka som vägde 18 kilo och led av reumatoid artrit gavs ögondroppar med skopolamin mot irit (inflammation i iris). Läkemedlet hann ges två gånger. Flickans gång blev svajande och hon föll omkull. Därefter var hon överpigg; sov inte på 36 timmar, lekte och talade oavbrutet och såg hallucinationer. Vidare svetades patienten och led av takykardi. Då läkemedlet sattes ut återhämtade sig flickan från symtomen som stämde överens med biverkningar av skopolamin.

En 6-årig flicka fick (ospecificerade) extrapyramidala symtom och okulogyr kris (en ofrivillig

vridning av ögongloberna, oftast uppåt) 2 dygn efter att metoklopramid hade satts in (30 mg/dygn). Barnet återhämtade sig då läkemedlet sattes ut. Extrapyramidala symtom är kända biverkningar av metoklopramid, förknippade med läkemedlets dopaminantagonism. Dystoniska reaktioner såsom okulogyr kris, torticollis och käkspärr förekommer främst bland barn och kan förekomma redan efter en enskild dos.

En 7-årig pojke togs in på sjukhus på grund av kräkningar och varierande medvetandenivå ("motoriskt som en berusad, ögonen roterade, talade otydligt, måste ledas vid ankomsten till sjukhuset, öppnade ögonen på uppmaning, talade inte"). Datortomografi av huvudet och likvorprov visade inget avvikande men ammonium och aminotransferas i serum var klart förhöjda. Vid EEG två dagar senare observerades lindriga generella störningar. Under uppföljningen började ammonium- och aminotransferasvärdena sjunka och medvetandet normaliserades. Det framkom att barnet veckan innan hade fått acetylsalicylsyra i tre dagar mot en virusinfektion. Som diagnos fastställdes Reyes syndrom som är en allvarlig, till etiologin okänd sjukdom som skadar hjärnan och levern. Sjukdomen är sällsynt och framträder huvudsakligen hos barn. Reyes syndrom har förknippats med användning av acetylsalicylsyra vid infektioner, varför man för barn och unga bör välja något annat läkemedel mot feber.

En 10-årig flicka fick en fem dagars kur sulfadiazin-trimetoprim. Den andra dagen efter att kuren avslutats utvecklades toxisk epidermal nekrolys (omfattande hudlossning). Noggrannare uppgifter om behandlingen fanns inte och barnet hade ännu inte tillfrisknat då anmälan lämnades in (12 dagar efter att symtomen hade börjat). Toxisk epidermal nekrolys är en ovanlig biverkning som kan vara förknippad med såväl sulfa som trimetoprim och

är liksom omfattande brännskador livshotande eftersom patienten exponeras för störningar i vätskebalansen och värmeregleringen samt för svåra infektioner.

En 12-årig pojke hade fått citalopram 20 mg per dygn i 3 månaders tid då han utvecklade ett utslag av erythema fixum-typ på lillfingeret. Hudförändringen försvann då läkemedlet sattes ut och det finns ingen information om ny exponering. Erythema fixum (återkommande hudrodnad) förorsakas alltid av läkemedel, exempelvis doxicyklin, sulfa eller karbamazepin. Hudförändringen uppträder vid ny exponering på nytt på samma ställe som tidigare, och försvinner efter några dagar men lämnar ett pigmentspår i huden. Utöver de tidigare ställena kan ny läkemedels-exponering leda till utvidgade hudsymtom. Därför ska patienten inte på nytt exponeras för det orsakande läkemedlet, efter att diagnosen har klarnat.

Hos **en 14-årig pojke** konstaterades något förhöjd alaninaminotransferas i serum 4 månader efter att olanzapin hade satts in (dosen hade stegvis höjts till 20 mg/dygn). En ultraljudsundersökning av övre delen av buken gav fynd som överensstämde med fettlever. Patientens vikt hade under olanzapinbehandlingen stigit med cirka 40 kilo. Viktökning är en vanlig biverkning av olanzapin och kan vara förknippad med fettlever, som hos denna patient. Olanzapin kan även i övrigt förorsaka förhöjd aminotransferas.

En 15-årig pojke med cancer fick intravenös metronidazol 1 g vid tolvtiden och cirka 3 timmar senare klindamycin 600 mg. Under klindamycininfusionen utvecklade patienten en reaktion av antabustyp (hjärtklappning, hypotension, kallsvett, blekhet) som antogs ha förorsakats av benzylalkoholen som klindamycinpreparatet innehöll, i kombination med metronidazolet. Pojken gavs prometazin intravenöst och reaktionen lättade.



Mitt eget biverkningsfall

Konfusion hos en ung patient under cefalexin-behandling

En 16-årig pojke kom till central-sjukhusets jour, remitterad av en hälsocentralläkare på grund av trötthet och tankspriddhet. Patienten hade ingen tidigare psykiatrisk anamnes och använde veterligen inga rusmedel. Tidigare samma år hade han undersökts på polikliniken för barnsjukdomar på grund av avstannad längdtillväxt och försenad pubertet. Som 12-åring hade han undersökts av barnneurologin på grund av fördröjd utveckling och inlärningssvårigheter. Eftersom han var lågpresterande hade han gått grundskolan i anpassad undervisning. Som 14-åring hade han i en cykelolycka brutit höger temporalben samt troligtvis drabbats av en mindre subarahnoidalblödning.

En vecka innan patienten kom till jourpolikliniken hade han inlett en cefalexinkur mot en infektion i nagelvallen, med dosen 750 mg två gånger dagligen. Enligt föräldrarnas beskrivning hade patienten varit trött och tankspridd, stirrat framför sig och verkat frånvarande sedan kuren inleddes. I många situationer hade han visat svagt närminne. Han hade bl.a. förlagt saker och misstänkt att andra stulit dem. Vidare hade han redan en tid sovit dåligt. Under dygnet innan han kom till sjukhuset sades pojken ha varit trött, förvirrad och desorienterad.

Under intervjun på jourpolikliniken var patienten fåordig och undvek ögonkontakt. Han svarade dröjande på många frågor och föreföll ibland inte alls höra frågorna som ställdes, utan stirrade i stället framför sig i sina

egna tankar. Pojken sade sig störas av ljud (t.ex. televisionen), men han hade inte hallucinationer. Han berättade också att han på senare tid ville vara mer för sig själv och tänka på egna saker, och att det fanns sådant som "han inte fick tala om med någon annan". Vid intervjutillfället observerades lindrig motorisk rastlöshet och gråtmildhet.

Patienten hade inga infektionssymtom. I somatiska undersökningar konstaterades inga orsaker som kunde förklara konfusionen. B-Hb var rätt låg 130; B-Leuk 7,4; P-K 4,1; P-Na 141; P-CRP under 1, P-Gluk 5,4; drog-screening av urinen gav negativt resultat. EEG var normalt.

På grund av misstänkt psykos beslutade man ta in pojken på ungdomspsykiatriska avdelningen för en noggrannare bedömning och cefalexinet sattes ut. På avdelningen förbättrades pojkens tillstånd snabbt, så att alla symptom som tydde på konfusion eller psykos försvann inom två dagar. Pojkens tillstånd följdes upp ännu i några dagar på avdelningen varefter pojken skrevs ut och omedelbart kunde inleda studier på yrkesskola. Under en uppföljningstid på sju månader har patienten fortsatt mått bra.

Konklusioner

Cefalosporiner används i stor omfattning för behandling av många olika infektioner och de tolereras i regel väl. Det förefaller dock som om de hos vissa personer kan påverka centrala nervsystemet i betydande grad. Faktorer som höjde risken för biverk-

ningar på det centrala nervsystemet hos den beskrivna patienten var låg ålder, fördröjd neurologisk utveckling samt den i anamnesen nämnda skall-hjärnskadan (1). Korn et al. (2) har presenterat forskningsresultat enligt vilka även huvudskador som i övrigt är relativt lindriga kan försvaga blodhjärnbarriärens funktion i flera år, vilket kan antas öka läkemedlets penetration i hjärnsubstansen.

I litteraturen finns åtminstone två tidigare beskrivningar av konfusion hos vuxna patienter under cefalexinbehandling (3, 4) och vidare flera observationer av samma typ i samband med användning av andra cefalosporiner (5). Till Läkemedelsverkets biverkningsdatabas har det utöver det här beskrivna fallet gjorts nittion anmälningar om psykiatriska och nervbiverkningar av cefalosporiner (Kari Salmela, Läkemedelsverket).

Litteratur

1. Penttilä J, Pasila K, Tiisala A, Sipiläinen P. Delirium in an adolescent patient during treatment with cephalexin. *J Adolesc Health* 2006;39:782-783.
2. Korn A, Golan H, Melamed I, Pascual-Marqui R, Friedman A. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with Postconcussion syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:1-9.
3. Saker BM, Musk AW, Haywood EF, Hurst PE. Reversible toxic psychosis after cephalexin. *Med J Aust* 1973;1:497-498.
4. McDonald CA, Addis S. Cephalosporin-induced psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:627-628.
5. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003;23:369-373.

Användningen av psykosläkemedel i öppenvården 2005

Enligt en nyligen gjord bedömning (1) drabbas 3,5 % av alla finländare under sin livstid av psykotiska störningar, den vanligaste schizofreni. Vid behandling av psykotiska störningar används både s.k. traditionella psykosläkemedel som nyare antipsykotika.

I användningen av psykosläkemedel har en betydande förändring skett kring millennieskiftet genom att andra generationens antipsykotika blivit mer allmänna. 1998 utgjorde andelen andra generationens antipsykotika bara en femtedel av den totala konsumtionen av egentliga antipsykotika – år 2005 var andelen redan två tredjedelar. Under samma tidsperiod har kostnaderna för psykosläkemedel mer än tredubblats. Eftersom konsumtionen räknad i läkemedelsdoser under perioden har ökat med bara omkring tjugo procent är den viktigaste orsaken till de ökade kostnaderna den att de nya läkemedlen är så dyra (2).

2005 betalades läkemedelsersättningar ut för psykosläkemedel dels som grundersättningar, dels som specialersättningar enligt tre olika typer av ersättningsrätt. För de läkemedel som ersätts enligt de tre olika klasserna av specialersättning betalar patienten bara en självriskandel på 5 euro. Specialersättning för psykosläkemedel förutsätter svår psykos eller andra svåra mentala störningar.

Öppenvårdens andel av kostnaderna för psykosläkemedel har ökat kontinuerligt och var år 2005 hela 83 % (3, 4). År 2005

betalade FPA ut ersättningar för psykosläkemedel (N05A) till 116 634 patienter. Av dessa var 63 166 (54 %) berättigade till specialersättning.

Syftet med föreliggande studie är att utreda användningen av psykosläkemedel i öppenvården och fördelningen av användning och kostnader enligt patienternas ålder, kön, modersmål och bostadsort år 2005. Vid granskningen har patienter som använde grundersatta psykosläkemedel separerats från dem som har rätt till specialersättning för psykosläkemedel.

Material och metod

Materialet har valts ut ur FPA:s receptregister och databas över rätt till specialersättning samt ur Statistikcentralens statistik Näringsstruktur och sysselsättning, på det sätt som beskrivits tidigare (5). Ur det ursprungliga registermaterialet med ett sampel på 50 % av de personer som 2005 hade använt psykofarmaka plockades de personer till vilka FPA under 2005 hade betalat ut ersättningar för kostnader för läkemedel tillhörande ATC-klass N05A.

Ur det valda materialet raderades personer som inte hade köpt andra läkemedel i ATC-klass N05A än litium, proklorperazin eller dixyrazin, personer vars rätt till specialersättning 112 bara hade varit i kraft någon gång innan 2005 eller bara under en del av år 2005, samt dessutom personer med specialersättningsrätt på grund

av utvecklingsstörning, neuralgi eller epilepsi.

Det slutliga materialet består av 47 503 personer. Av dessa hade 27 756 (58 %) rätt till specialersättning 112 under hela 2005. 19 747 (42 %) av personerna i materialet hade aldrig haft rätt till specialersättning 112. Av den totala psykosläkemedelskonsumtionen i materialet ersattes 90 % med specialersättning.

Resultat

Av de personer i materialet som använde specialersatta psykosläkemedel utgör kvinnorna 54 %, men i åldersklasserna 55 år eller under är majoriteten män. Medelåldern bland männen är 48 år och bland kvinnorna 54 år. Utgående från undersökningsmaterialet förefaller användningen av psykosläkemedel år 2005 bland män vara allmännast i åldern 45–59 år (2,0 % av hela ålderssegmentet) och bland kvinnor i åldern 50–69 år (2,4 % av hela ålderssegmentet).

Av alla dem som använde grundersatta psykosläkemedel var 56 % kvinnor; i åldersgrupperna under 75 var majoriteten män. Medelåldern bland män var 55 år och bland kvinnor 64 år. Användningen av grundersatta psykosläkemedel år 2005 var enligt undersökningsmaterialet allmännast bland 90–94-åringar både då det gäller män (6,7 % av hela ålderssegmentet) och kvinnor (7,1 % av hela ålderssegmentet).

Läkemedelsanvändningen

Av alla personer med rätt till specialersättning har 31 % under det granskade året använt bara traditionella antipsykotika, 49 % bara andra generationens läkemedel och 20 % bägge typer. Andelen som använt de nya läkemedlen är större ju nyare rätten till specialersättning är.

Av dem som använde grund-ersatta läkemedel under det granskade året använde 43 % bara traditionella antipsykotika, 52 % bara andra generationens antipsykotika och 5 % bägge två typer. Största delen av alla medelålders personer i materialet har använt bara traditionella antipsykotika, medan största delen av alla yngre än 35 år och av 75–90-åringarna har använt bara den nyare sortens antipsykotika.

Bland unga och personer i arbetsför ålder (15–64-åringar) har 51 % av dem som har rätt till specialersättning använt bara den nyare sortens antipsykotika, andelen bland de övriga i ålderssegmentet var 43 %. 27 % av dem som hade rätt till specialersättning hade använt enbart traditionella antipsykotika medan samma siffra för de övriga var 51 %. I den här åldersgruppen visar sig ingen skillnad mellan könen på denna punkt. De vanligaste psykosläkemedlen som används av personer med rätt till specialersättning är olanzapin, risperidon och ketiapin. Bland dem som använder grund-ersatta psykosläkemedel är de vanligaste läkemedlen risperidon, ketiapin och levomepromazin. Olanzapin, perfenazin, levomepromazin, klorpromazin, klorprotixen, tioridazin, zuklopentixol och klorpromazin används av flera personer med rätt till specialersättning än personer som använder grund-ersatta antipsykotika. Risperidon, ketiapin, haloperidol och melperon används å sin sida mer av dem med rätt till grund-ersättning för psykosläkemedel än av personer med rätt till specialersättning.

Under året har personerna med rätt till specialersättning

Tabell. Genomsnittliga kostnader år 2005 för psykosläkemedel för personerna i materialet.

	Personer med rätt till specialersättning		Personer som använder grund-ersatta antipsykotika	
	Kostnad(€), inom parentes ersättnings-%	Självrisk (€)	Kostnad (€), inom parentes ersättnings-%	Självrisk (€)
<i>Personer som bara använt traditionella antipsykotika</i>				
Män	186 (91 %)	18	47 (39 %)	29
Kvinnor	145 (89 %)	17	42 (39 %)	25
<i>Personer som bara använt nyare antipsykotika</i>				
Män	1 743 (98 %)	33	374 (60 %)	149
Kvinnor	1 501 (98 %)	30	352 (61 %)	137
<i>Personer som använt både traditionella och nyare antipsykotika</i>				
Män	2 176 (98 %)	42	627 (66 %)	217
Kvinnor	1 858 (98 %)	40	493 (65 %)	171

använt i medeltal 1,5 psykosläkemedel medan de med grund-ersättningsrätt har använt i medeltal 1,1, oberoende av kön. Av alla personer med rätt till specialersättning har 63 % (61 % av männen, 65 % av kvinnorna) under året fått ersättningar för bara ett psykosläkemedel, 90 % för högst två. Av dem som använder grund-ersatta antipsykotika har 90 % fått ersättning för bara ett enda psykosläkemedel.

Läkemedelskostnader

Andelen kostnader för nyare antipsykotika utgör 93 % av alla kostnader för psykosläkemedel i materialet. De patientspecifika årliga kostnaderna för psykosläkemedel varierar i hög grad enligt ersättningsgrupp, kön och använt läkemedel (Tabell). De genomsnittliga kostnaderna för psykosläkemedel för män är utan undantag något högre än för kvinnor. Kostnaderna för psykosläkemedel för personer med rätt till specialersättning är i medeltal 5–6 gånger högre än kostnaderna för personer som använt antipsykotika med grund-ersättningsrätt.

Jämfört med personer som bara använde traditionella antipsykotika är läkemedelskostnaderna för dem som bara använde andra generationens psykosläkemedel i medeltal 8–10 gånger högre och för dem som använde bägge typer 12–13 gånger högre.

Diskussion

Den ökade användningen av psykosläkemedel och dess kvalitativa förändring kan delvis förklaras genom det vidare verknings-spekret de nyare läkemedlen har jämfört med de traditionella och genom att de nyare läkemedlen tolereras bättre. Traditionella antipsykotika är emellertid fördelaktiga och har god effekt mot positiva symtom. Särskilt perfenazin har i nyare, jämförande studier (6, 7) visat sig vara effektivt i behandling av schizofreni. Samtidigt kan det konstateras att traditionella antipsykotika har många biverkningar och särskilt neuroleptika med stora doser (klorpromazin, klorprotixen, levomepromazin, promazin och tioridazin) har givit upphov till förgiftningsfall med fatal utgång. Den minskade användningen av traditionella

neuroleptika syns i själva verket i att antalet förgiftningsfall med dödlig utgång förorsakade av psykosläkemedel har halverats mellan åren 2000 och 2004 (8, 9).

Uppgången då det gäller den totala konsumtionen av psykosläkemedel kan delvis förklaras genom att antalet rättigheter till specialersatta psykosläkemedel har ökat under hela första halvan av 2000-talet: år 2005 var antalet personer med rätt 112 till specialersättning 16 % högre än 2000. Ökningen beror till delar på den åldrande befolkningen eftersom andelen 55 år fyllda under samma period ökade med 14 % (från 26 till 30 procent) och andelen personer med rätt till specialersättning för psykosläkemedel i en åldersgrupp ökar med högre ålder: av alla 55 år fyllda hade 2,9 % år 2005 rätt till specialersättning 112 och av alla under 55 bara 1,2 % (10).

Utgående från föreliggande undersökning kan man säga att de som använder grundersatta psykosläkemedel i genomsnitt är äldre än de som använder specialersatta. Av dem som 2005 använde grundersatta var mer än en tredjedel 75 år eller äldre. Användningen av grundersatta psykofarmaka bland äldre har beskrivits närmare i en separat undersökning (5).

I materialet kan man tydligt konstatera skillnader enligt ersättningsgrupp och det år då rätt till specialersättning har beviljats mellan dem som använder traditionella och andra generationens antipsykotika och mellan enskilda läkemedelsämnen. Enbart traditionella antipsykotika användes av flera personer med rätt till grundersättning (43 %) för psykosläkemedel än personer med rätt till specialersättning (31 %). Orsaken kan vara den att kundens andel av läkemedelskostnaderna blir flerdubbelt större om kunden övergår från traditionella till andra generationens antipsykotika, utan att ha rätt till specialersättning. För personer med rätt till specialersättning har priset på läkemedlet inte så stor inverkan på eurobeloppet som

kunden betalar (Tabell).

I Gängse vård-rekommendationerna för schizofreni (11) nämns undvikandet av biverkningar som en viktig faktor då det gäller läkemedelsbehandling av psykos. Detta är särskilt viktigt då det gäller vård av äldre (12). Mer än 60 % av de äldre som använde grundersatta psykosläkemedel använde i själva verket bara nyare antipsykotika. Den relativa andelen personer som använde bara nyare antipsykotika var i alla fall störst i åldersgrupperna under 25 år. Andra generationens antipsykotika anses göra det möjligt att inleda läkemedelsbehandling tidigare då det gäller behandling av psykotiska störningar hos unga patienter (12).

Enligt Gängse vård-rekommendationerna (11) talar färre neurologiska biverkningar och större verkningspektrum för användning av de nyare antipsykotika vid behandling av en första psykos. Emellertid nämns också att traditionella antipsykotika lämpar sig för behandling både av en första psykos och särskilt av patienter som redan tidigare har haft nytta av traditionella antipsykotika. I det aktuella materialet använder patienter oftare traditionella antipsykotika ju längre sjukdomen har räckt. Mycket väl förefaller också rekommendationen att använda psykosläkemedel som monoterapi falla ut i materialet (11), då tre fjärdedelar av alla patienter i materialet fick ersättningar för bara ett enda psykosläkemedel under år 2005.

Avslutningsvis måste man konstatera att trots att andra generationens antipsykotika är dyra utgör läkemedelsbehandlingen bara en liten andel av de kostnader psykotiska störningar ger upphov till för samhället. Största delen av kostnaderna utgörs av andra direkta (anstaltsvård, rehabilitering i öppenvården) och indirekta (produktivitetsförluster, invalidpensioner) kostnader (13). Som motvikt mot de höjda läkemedelskostnaderna bör man beakta framstegen i behandlingen av psykotiska störningar som de

nya läkemedelsämnena och -formerna har fört med sig.

Litteratur

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
2. Martikainen J, Koskinen H. Psykoosilääkkeiden kulutus ja kustannukset vuosina 1998–2005. I: Suomen lääketilasto 2005. Helsingfors: Läkemedelsverket och Kela; 2006. s. 30-4.
3. Suomen lääketilasto 1995. Helsingfors: Läkemedelsverket och FPA; 1996.
4. Suomen lääketilasto 2005. Helsingfors: Läkemedelsverket och FPA; 2006.
5. Koski-Pirilä A. Äldres användning av psykofarmaka. *TABU*. 2007;15(2):44-5
6. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Brit Med J*. 2006;333(7561):224-7.
7. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:633-47.
8. Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R-L. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat vuosina 2000 ja 2001. *Suom Lääkäril*. 2003;58(35):3403-7.
9. Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R-L. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa vuosina 2002–2004. *Suom Lääkäril*. 2006; 61(21-22):2339-44 .
10. FPA-statistik. Sjukförsäkring 2005. Helsingfors: FPA; 2006.
11. Psykiaterföreringen i Finland. Schizofreni. Gängse vård-rekommendation. *Duodecim*. 2001;117(24):2640-57. <http://www.kaypahoito.fi>.
12. Koponen H, Lönnqvist J. Psykoosilääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 29. Tammerfors: Läkemedelsverket och FPA; 2001.
13. Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Skitsofrenia – yleisin psykoosi: kustannukset ja hoidon kehitys. *Lillrank & Co*, 19.1.2007.

Tuomo Aarnikka
 Inspektör
 Medicintekniska produkter
 Läke­medelsverket

Medicintekniska produkt och konsumenten

Då medicintekniska produkter ska dras tillbaka från marknaden gäller det också produkter som konsumenterna redan har köpt i minuthandeln. Producenter och distributörer av medicintekniska produkter förutsätts ha system för att kunna spåra och vid behov samla in produkter som redan kommit ut på marknaden, för uppdatering eller i syfte att slutgiltigt dra tillbaka produkten från marknaden. Systemet fungerar så länge slutanvändarna är enheter inom hälsovården eller andra yrkesanvändare eftersom de förutsätts upprätthålla register över produkter de disponerar över eller har överlåtit vidare (TABU 1.2007 Bristar i registren över medicintekniska produkter). Då medicintekniska produkter säljs direkt till en slutkonsument registerförs uppgifter om slutanvändaren inte och spårbarheten bryts vid den sista länken i distributionskedjan, d.v.s. den som säljer produkten.

Brett produktsortiment och en rikt förgrenad distributionskedja

I Finland finns tusentals företag som bedriver minuthandelsförsäljning av medicintekniska produkter och därmed ligger i slutändan av distributionskedjan. Sådana företag är specialaffärer, dagligvaruhandlar, varuhus, apotek, kiosker och servicestationer. Vidare kan olika nät- och dis-

tansbutiker verka utom räckhåll för den europeiska och nationella övervakningen.

Produkter som klassificeras som medicintekniska produkter och marknadsförs direkt till konsumenterna är exempelvis optikprodukter, febertermometrar, olika slags sårvårdsprodukter och kondomer.

Information om att sådana produkter måste dras tillbaka från marknaden och att producenterna blir tvungna att ersätta dem på något sätt ges genom massmedierna, exempelvis i annonser i dagstidningarna. Lagstiftningen ålägger inte konsumenterna att reagera på annonserna och de medicintekniska produkter som konsumenterna redan förfogar över (och som bör åtgärdas) fås aldrig helt och hållet tillbakadragna från marknaden om inte konsumenterna själva aktivt tar kontakt med leverantören.

Samarbete mellan myndigheter viktigt

Informationssystemet RAPEX som europeiska kommissionen upprätthåller publicerar förteckningar över konsumtionsvaror avsedda för allmänheten, vilka konstaterats vara farliga. Förteckningen som ges ut varje vecka hjälper myndigheterna att snabbt sprida information om återkallning av produkter som konstaterats vara farliga.

Medicintekniska produkter ingår emellertid inte i det ovan beskrivna systemet eftersom de omfattas av ett eget informationsförfarande baserat på iakttagna risksituationer. Detta lagstadgade förfarande ålägger myndigheterna och tillverkarna att anmäla iakttagna risker och tillbud med produkterna. Det europeiska förfarandet för anmälan av tillbud har visat sig vara ett effektivt sätt att förmedla information mellan myndigheter och tillverkare. Förfarandet stöds dessutom av samarbetet med myndigheter utanför Europa (t.ex. FDA i USA).

Genom systemet för anmälan av tillbud informerar tillverkarna om frivillig återkallning av produkter från marknaden. Vid behov kan de nationella myndigheterna för produktområdet bestämma att tillverkaren ska dra tillbaka någon produkt från marknaden. Då övervakar och utvärderar också myndigheterna om de åtgärder tillverkaren vidtagit är tillräckliga. Av slutrapporten som därvid avkrävs tillverkaren ska också framgå hur många exemplar av den återkallade produkten som verkligen har samlats in. Detta gör det möjligt att utvärdera hur informationsspridningen har lyckats.

I Finland är Konsumentverket samarbetsmyndighet för RAPEX-förfarandet och informerar Läke­medelsverket precis som Säkerhetsteknikcentralen om de anmälningar som centralen sporadiskt

tar emot om medicintekniska produkter. Samarbetet med olika nationella och internationella myndigheter inom branschen är både regelbundet och viktigt.

Läkemedelsverket informerar

Läkemedelsverket är den myndighet som i Finland övervakar medicintekniska produkter och arbetar i den rollen för att garantera att farliga medicintekniska produkter återkallas och inte används av konsumenterna.

Utifrån inkomna anmälningar om tillbud publicerar Läkemedelsverket notiser om produktsäkerhet vilka sänds ut till yrkesmässiga användare och dessutom publiceras på Läkemedelsverkets webbplats och i journalen TABU. Tyvärr garanterar de informationskanaler myndigheterna och tillverkarna använder inte nödvändigtvis att informationen når allmänheten.

I fall ett tillbud eller felaktiga åtgärder leder till en akut, allvarlig risk exempelvis för konsumenten kan Läkemedelsverket informera om detta direkt till allmänheten via radio eller tv.

Tillverkaren återkallar linsvätskor för kontaktlinser från marknaden

Det internationella företaget inom hälsovårdsbranschen AMO (*Advanced Medical Optical*s) drar frivilligt tillbaka sin linsvätska för kontaktlinser från marknaden. Linsvätskan har marknadsförts i Finland under två olika produktnamn:

- * Complete Moisture Plus Multipurpose Solution
- * Eye-Q.

Beslutet att återkalla linsvätskan togs på grund av att man i USA konstaterat ökad risk för achantamoeba-infektion hos användarna. Denna infektion orsakad av en protozo kan ge upphov till skador på hornhinnan. Även normalt kan infektion uppstå t.ex. vid användning av kranvatten för rengöring av kontaktlinserna eller om man simmar med kontaktlinser på.

Tillverkaren uppmanar alla konsumenter att sluta använda linsvätskan och återbörda den vätska de har kvar till den affär där den inhandlats.

Läkemedelsverket påminner om att återkallningen från marknaden bara gäller de två produktnamn som nämns ovan och att den risk som är förknippad med användningen av produkten är mycket liten.

Läs mera <http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-052507.html>

Tuomo Aarnikka

Jonna Kumpulainen
Veterinär
Läkemedelsverket

Anmälda biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur

I fjol inkom till Läkemedelsverket totalt 270 anmälningar om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel. Av dessa gällde 143 anmälningar sedvanliga veterinärmedicinska preparat. Resten gällde immunologiska preparat, det vill säga vacciner. Året innan var antalet biverkningsanmälningar 276, av vilka de vanliga läkemedlen stod för en andel på 40 %. Det totala antalet biverkningsanmälningar är nästan oförändrat, men i fjol gällde 53 % av anmälningarna sedvanliga veterinärmedicinska läkemedel. Största delen av dessa anmälningar gällde smådjur (105 hund, 14 katt och en rödörad vattensköldpadda). Antalet anmälningar om produktionsdjur var 20, av dessa gällde 13 anmälningar nöt, sju häst, en svin och en får. Antalet anmälningar om produktionsdjur minskade från året innan. Om biverkningar på människa gjordes en anmälan.

23 fall klassificerades som allvarliga. 24 anmälningar gällde bristande effekt, vilket är klart mer än året innan. Av dessa anmälningar gällde 22 bristande effekt hos antiparasitära medel. Två anmälningar gällde otillräcklig karenstid för mjölk.

Smådjur

Antiparasitära, insektdödande och repellerande medel

Mest anmälningar (80 st.) gällande smådjur gjordes om antiparasitära, insektdödande och repellerande medel. Största delen

gällde ektoparasitära preparat som administreras lokalt. Nio anmälningar gjordes om bristande effekt hos ett permetrinpreparat: fyra av dessa gällde lusinfektion, fem repellerande av fästingar. Bristfälligt terapivärde på ett moxidektin+imidaklopridpreparat vid behandling av demodikos rapporterades i åtta anmälningar. En anmälan gällde bristfälligt effekt hos ett fipronilpreparat mot löss, en bristfälligt effekt hos ett selamektinpreparat mot endoparasiter hos katt och en bristfälligt effekt hos ett prazikvantel+milbemycinpreparat mot spolmask hos katt. För bedömningen av eventuellt bristfälligt effekt är fullständiga bakgrundsuppgifter om fallen väsentliga. Det behövs flera anmälningar av denna typ för att den verkliga prevalensen ska kunna fastställas.

De vanligaste biverkningssymtomen för lokalt administrerade preparat var hudreaktioner på den behandlade ytan samt olika neurologiska symtom. I samband med orala och parenterala preparat var de vanligaste biverkningssymtomen symtom i matspjälkningskanalen (kräkningar, aptitlöshet).

Nio fall klassificerades som allvarliga. Två av dessa gällde användningen av preparat med pyrantelemonat. En behandlad chihuahua utvecklade diarré och kraftig anemi medan en finsk stövare blev rastlös, började gnälla och blev anorektisk. I stövarens fall beslöt man sig för eutanasi.

Nitroskanat misstänktes ha gett två hundar biverkningar. En jämtlandsspetstik nedkom för

tidigt efter läkemedelsbehandling och en del av valparna var döda. I ett annat fall fick en pointer magsäcksomvridning och drabbades som en följd av det av chock och dog.

En ung dvärgpudel som fick en prazikvantelinjektion fick kramper strax efter injektionen och konstaterades ha ett epileptiskt anfall. Hos en afghansk vinthund som behandlades med fenbendazol konstaterades levercirros som ledde till att djuret dog. Hos en hund som sex veckor tidigare hade fått ett deltametrinhalsband konstaterades pemphigus foliaceus, som ledde till eutanasi. I ett fall behandlades en gammal blandrashund med ett selamektinpreparat varvid hunden förlorade rörelseförmågan och dog.

En katt som fått en kombination av prazikvantel och milbemycin drabbades av kräkningar och förlorade aptiten. Katten konstaterades lida av allvarlig anemi och dog. I nästan alla de skildrade fallen är uppgifterna i anmälan bristfälliga och orsakssammanhanget kan inte bedömas tillförlitligt.

Systemiskt verkande antiinfektiva läkemedel

Av biverkningsanmälningarna om smådjur gällde 17 anmälningar antimikrobika. 14 av dessa gällde hund, två katt och en rödörad vattensköldpadda. De vanligaste biverkningssymtomen var kräkningar, diarré, aptitlöshet och trötthet. Vidare förekom i några fall polyartrit och torra

ögon. Symtomen är typiska för antibiotika i penicillingruppen, de senare också för sulfa. Fyra fall var allvarliga. Ett av dessa gällde ett amoxicillin+klavulansyrepreparat. En mops reagerade kraftigt på en intramuskulär injektion och senare utvecklades muskelatrofi i det berörda benet och lägesförmågan försvagades. Det kan ha varit fråga om att det irriterande läkemedlet kom i nära kontakt med en nerv i bakbenet. Tre anmälningar gjordes om trimetoprim+sulfadiazinpreparat, i ett av dessa fall misstänktes hos en labrador polyartrit som en följd av läkemedelsbehandlingen. Symtomen konstaterades emellertid ha förorsakats av en massa som pressade mot ryggmärgen vid ländkotorna. I två fall steg hundars leverenzymvärden två dagar efter att en trimetoprim-sulfadiazinkur hade satts ut och hundarna konstaterades lida av akut hepatit. I det ena fallet dog hunden trots behandling. Idiosynkratisk hepatit kan i sällsynta fall förekomma i samband med den i fråga varande läkemedelskombinationen. Patogenesen för idiosynkratisk hepatopati är inte känd men det har framlagts att den kunde förorsakas av en T-cellsmedierad reaktion. Man bör observera att dessa reaktioner inte förekommer i samband med användning av andra sulfonamidderivat än antimikrobiska sulfonamider.

Läkemedel som påverkar nervsystemet

Om läkemedelspreparat som påverkar centrala nervsystemet inkom 11 anmälningar. Fem av dessa gällde hund och sex katt. De vanligaste symtomen var andningssvårigheter och död. Sex fall gällde allvarliga biverkningar. Fem fall var förknippade med användning av dexmedetomidinpreparat (2 hundar och 3 katter). Andra läkemedel var medetomidin, ketamin, butorfanol och levometadon. En del av fallen gällde användning av flera än en sedativ. I dessa fall kunde orsaks-

sammanhanget inte fastställas. Hos två hundar och två katter misstänktes lungödem. Hos en katt konstaterades andningsförlamning och blåaktiga slemhinor. Hos två hundar misstänktes plötslig hjärtsvikt. Tre hundar och en katt dog.

I produktresumén för dexmedetomidin nämns som möjliga biverkningar på hund sänkt hjärt- och andningsfrekvens, men inte lungödem. Vid behandling av katt nämns vidare som möjliga biverkningar atrioventikulärt block, extrasystolier, apné, hypoventilation och oregelbunden andning, då ketamin ges efter dexmedetomidin. Biverkningar av medetomidin är sänkt puls och andningsfrekvens, kräkningar några minuter efter injektionen, muskelryckningar och känslighet för kraftiga ljud. Lungödem har rapporterats som sällsynt biverkning. I litteraturen nämns lungödem som biverkning av alfa-2-agonister¹. Eftersom de verkande ämnena i medetomidin- och dexmedetomidinpreparat är likartade kan man anta att även dexmedetomidin kan förorsaka lungödem. I samband med att försäljningstillståndet för dexmedetomidinpreparatet förnyades infogades ett omnämnande om lungödem bland biverkningarna i preparatets produktresumé. Denna varning infogades på basis av biverkningsanmälningarna vilket är ett bra exempel på hur man med hjälp av anmälningarna kan ingripa exempelvis i produktresuméernas varningar. Även om det är fråga om en sällsynt biverkning är det viktigt att vara medveten om den så att djuret kan få rätt behandling då en sådan situation inträffar.

Ketamin kan förorsaka andningsförlamning. Denna effekt är emellertid ofta förknippad med höga doser eller snabb intravenös dosering. Andnöd, takykardi, hjärtstillestånd samt ökad slemsekretion i saliv och luftrör har observerats i samband med ketaminanvändning. Butorfanol kan ge upphov till andningsförlamning och bradykardi. Vid samti-

dig användning av dexmedetomidin och butorfanol har det rapporterats rytmstörningar i hjärtat, sinusbradykardi, AV-block av första och andra graden, sinuserrest och sinuspauser samt supraventrikulära och ventrikulära prematura komplex. Levometadon kan ge upphov till andningsförlamning och bradykardi.

Läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten

Sju anmälningar inlämnades om läkemedel i denna grupp. Anmälningar inkom om karprofen, meloxicam och natriumpentosanpolysulfat. Bland symtomen fanns bl.a. diarré, kräkningar, atypiskt beteende och i ett fall ett epileptiskt anfall under behandlingens gång. Symtom i matspjälkningskanalen är typiska biverkningar av antiinflammatoriska analgetika. I ett fall misstänktes uteblivet terapiverkan vid karprofenbehandling mot artros hos en golden retriever. Ägaren hade inte noterat att läkemedlet skulle ha minskat artrossymtomen, däremot hade symtomen lindrats då ägaren gav hunden ett ketoprofenpreparat. Karprofens hämmande effekt på enzymet COX-1 är svagare än ketoprofens, eftersom karprofen mer selektivt hämmar COX-2. Den bristfälliga effekten kan också förklaras av individuell biologisk absorption. Anmälan bedömdes som ett möjligt fall av bristande effekt.

Övriga smådjursläkemedel

Två anmälningar lämnades in om öronläkemedel. Det första fallet handlade sannolikt om kontaktdermatit förorsakad av läkemedlet, i det andra fallet fick en hund ospecifika trötthetssymtom efter att läkemedelsbehandlingen hade inletts. En anmälan gjordes om ett pimobendanpreparat. Hunden led i detta fall av förstoppning efter att läkemedlet hade satts in och enligt ägaren började hunden må bättre då läkemedlet byttes ut. En anmälan gällde ett aglepristonpreparat. En hund fick en

vävnadsreaktion vid injektionsstället. Aglepristoninjektioner kan ge upphov till lokala reaktioner. Fallet förblev öppet eftersom förändringarna uppträdde först en månad efter att hunden hade fått läkemedlet.

Biverkningar av läkemedel avsedda för människa

Ägaren behandlade diarré hos en collie med ett loperamidpreparat avsett för människa. Hunden fick neurologiska symtom i samband med behandlingen. Loperamid är kontraindikerat för ivermektin-känsliga hundar som collie. Ämnet har tidigare behandlats i TABU nummer 5.2004.

Produktionsdjur

Systemiskt verkande anti-infektiva läkemedel

11 anmälningar inkom om antimikrobika. De vanligaste symtomen var överkänslighetsreaktioner mot läkemedlet. Två av fallen var allvarliga. I det första fallet sinlades en ko med juvertuber innehållande cloxacillin och ampicillin. En halv timme efter behandlingen lade kon sig ner. Kon var trött, dess vulva svällde upp och på huden observerades svullnader och rodnader. Veterinären diagnostiserade fallet som en allergisk reaktion. Tuberna mjölkades ut och kon gavs stöd-behandling. Sannolikt var det fråga om en akut överkänslighetsreaktion mot betalaktam. I ett annat fall föll ett köttsvin till marken och dog omedelbart efter en prokainpenicillininjektion. Det kan ha varit fråga om att läkemedlet kom rakt in i en åder, eller om en kraftig, akut överkänslighetsreaktion mot läke-

medlet. I nummer 2.2006 av TABU kan man läsa mera om biverkningar av prokainpenicillin. Två anmälningar gällde otillräcklig karenstid för mjölk. I dessa fall hade man använt prokainpenicillin- och penetamatpreparat vid behandling av mastit.

Övriga läkemedel för produktionsdjur

Fem anmälningar gjordes om antiparasitära medel. Ett av fallen med antiparasitära medel var allvarligt. Av tolv behandlade hästar i samma stall fick tio neurologiska symtom efter administrering av ett preparat innehållande ivermektin och prazikvantel. Undersökningar kunde inte påvisa någon infektiv orsak till symtomen. Sambandet mellan läkemedelsbehandlingen och sjukdomsutbrottet ansågs ändå rätt osannolikt. Hos ett får och en häst observerades klåda samt irriterad och rodnande hud efter dosering av ett deltametrinpreparat.

Bland antiinflammatoriska analgetika gav preparat med meloxicam- eller flunixinmeglumin hos tre hästar upphov till symtom som stämde överens med överkänslighetsreaktion, bland annat tremor och kollaps efter injektionen, förhöjd andningsfrekvens, klåda och urtikaria. Symtomen stämmer överens med en allergisk reaktion av typ I hos ett överkänsligt djur. Sådana reaktioner kan hos häst vara mycket dramatiska och kortvariga. Allergiska reaktioner på antiinflammatoriska analgetika är inte så vanliga att de skulle nämnas i produktresuméerna för denna läkemedelsgrupp, men de inträffar ibland. En injektion i en artär förorsakar ataxi och en dramatisk kollaps.

En anmälan gjordes om hormonpreparat. En ko blev rastlös efter att en vaginalspiral hade installerats. Kons bak kliade, juvret rodnade och svullnader observerades på huden. Symtomen försvann efter att spiralen avlägsnades. Fallet bedömdes vara en ovanlig överkänslighetsreaktion.

Biverkningar på människa

En anmälan gjordes om biverkning på människa, för en lokal antiseptisk lösning med povidon. Veterinärens assistent reagerade med kraftigt rinnande näsa och ögon då flaskan med lösningen öppnades. Symtomen fortsatte så länge exponeringen varade och upphörde då exponeringen tog slut. Anmälan klassificerades som en sannolik överkänslighetsreaktion. Biverkningar på människa klassificeras alltid som allvarliga. Även om det var fråga om ett preparat avsett som humanläkemedel registrerades fallet i det veterinärmedicinska biverkningsregistret eftersom preparatet i fråga är i allmän användning inom veterinärmedicinen.

¹ Maddison J, Page S, Church D. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 1st ed, 2002, W.B. Saunders.