




RAUHALLISTA JOULUA JA ONNELLISTA UUTTA VUOTTA 2008

GOD JUL OCH GOTT NYTT ÅR 2008

SEASON'S GREETINGS AND BEST WISHES FOR THE NEW YEAR 2008

		 På svenska Översättning Mats Försskåhl
Ledare	37	Fortsatt behov att utveckla de europeiska förfarandena för försäljningstillstånd <i>Pekka Kurki</i>
	38	Läkemedelspolitiska utvecklingslinjer <i>Anna Karjalainen Anna Koski-Pirilä Ulla Närhi Hannes Wahlroos</i>
	40	God munhälsa ger äldre livskvalitet <i>Taina Remes-Lyly</i>
	44	Terbinafin – en smaksak <i>Raimo Suhonen</i>
Om biverkningar	47	Lokalanestetika med artikain och känselstörningar <i>Leo Tjäderhane Annikka Kalliokoski</i>
Läkemedel för djur	51	Om veterinärmedicinska läkemedels miljörisiker <i>Katariina Kivilahti-Mäntylä</i>

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

		 In English Translation Mervi Moisander
Editorial	53	European marketing authorisation procedures – scope for further development <i>Pekka Kurki</i>
	54	Recent developments in pharmaceutical policy <i>Anna Karjalainen Anna Koski-Pirilä Ulla Närhi Hannes Wahlroos</i>
	56	Terbinafine – a matter of taste <i>Raimo Suhonen</i>
ADR News	58	Articaine-containing local anaesthetics and sensory disturbances <i>Leo Tjäderhane Annikka Kalliokoski</i>
	61	Further development of the management of marketing authorisation issues <i>Pekka Kurki Irmeli Happonen Marjo-Riitta Helle Pirjo Laitinen-Parkkonen Risto Salmi</i>

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>

Pekka Kurki

Avdelningschef, professor

Avdelningen för försäljningstillstånd

Läkemedelsverket

Fortsatt behov att utveckla de europeiska förfarandena för försäljningstillstånd

Inom Europeiska unionen utvärderas innovativa, nya läkemedel genom ett centralt förfarande som koordineras av Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA. Försäljningstillståndsansökningar för andra läkemedel behandlas huvudsakligen genom decentraliserat förfarande eller genom förfarandet för ömsesidigt erkännande, vilka båda bygger på samarbete mellan de nationella myndigheterna. Det nationella förfarandet för försäljningstillstånd används idag huvudsakligen för att upprätthålla gamla försäljningstillstånd och för att bedöma försäljningstillstånd för generiska läkemedel (kommande referenslandsuppdrag). Inom EU:s gemensamma förfaranden eftersträvar man en förnuftig arbetsfördelning mellan de nationella läkemedelsmyndigheterna. Målet är att undvika överlappande arbete så att expertisresurserna ska räcka till för att sköta nya övervakningsuppgifter och för att förbättra övervakningens nivå.

Samarbetet inom läkemedelsövervakningen bygger på ett nätverk av läkemedelsmyndigheter, där EMEA spelar en central roll. Nätverksmodellen medför flera fördelar i ett samarbete som EU:s där det finns variationer mellan medlemsländerna i fråga om hälsovårdens organisation, traditionerna inom läkemedelsterapi och sjukdomarnas epidemiologi. Nätverksmodellens framtid hänger på huruvida medlemsländerna vill delta i den gemensamma verksamheten och erbjuda sin bästa sakkunskap för EU:s gemensamma uppgifter.

Antalet ansökningar om försäljningstillstånd och om ändringar i försäljningstillstånd ökar snabbt. De höjda kraven på kvalitetssäkring och öppenhet samt förlikningsförfarandena för tvister mellan medlemsländerna gör försäljningstillståndsprocessen allt mer komplicerad. Av de övervakande myndigheterna krävs också allt oftare åtgärder för att förbättra tillgången på läkemedel. Som exempel kan man nämna läkemedelsterapier för barn och sårlekemedel. Mängden vetenskaplig rådgivning och allmän handledning för små och medelstora företag har kontinuerligt ökat. År 2008 börjar man tillämpa förordningen om avancerad terapi (gen- och cellterapi, vävnadsteknik). Förordningen medför att en helt ny kommitté etableras inom EMEA och bl.a. att läkemedel utvärderas redan då de är under utveckling.

Allmänt taget har EU:s förfaranden för försälj-

ningstillstånd fungerat väl. Under de senaste åren har det emellertid synts tecken på att systemet överbelastas. Det finns också andra orsaker till problemet än att antalet ansökningar och förpliktelser har ökat. Verksamheten inom nätverket för läkemedelsövervakning bygger på att de nationella läkemedelsmyndigheterna åtar sig att sköta gemensamma uppgifter. Denna princip har inte fungerat utan huvudansvaret för de gemensamma uppgifterna har fallit på alltför få läkemedelsmyndigheter.

Brist på resurser och kompetens på EU-nivå kan utgöra ett hinder för att ett land fungerar som s.k. rapportör eller referensland i det centrala eller decentraliserade förfarandet, eller förfarandet för ömsesidigt erkännande. En orsak till oviljan kan också vara att förfarandena är betungande för referens- eller rapportörlandet. I fråga om det centrala förfarandet kan den tunga behandlingsprocessen motiveras med utvärderingsuppgifternas omfattning och att läkemedlen som ska utvärderas är så innovativa, samt med strävan att grundligt höra den sökande och de sakkunniga. I det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande kommer också nationella intressen, och i värsta fall ömsesidig misstro mellan myndigheter, in i bilden. Gemensamma beslut kräver ibland att de nationella riktlinjerna, och ibland till och med vårdpraxis, för enhetligas. Detta finner medlemsländerna i regel mycket motbjudande.

För tillfället befinner vi oss i en situation där de myndigheter som aktivt har verkat i referenslandsuppgifter en efter en har tvingats erkänna att de inte längre inom den utsatta tiden förmår behandla de ansökningar om försäljningstillstånd som lämnas in till dem. Bland annat Läkemedelsverket har drabbats av att ansökningarna anhopas i mängder. Utifrån en analys av situationen har man konstaterat att verksamhetsmetoderna måste förändras genom att man effektiviserar, prioriterar och automatiserar ansökningsprocesserna. I en separat artikel i detta nummer av TABU beskrivs utvecklingen av ansökningsituationen och en överlevnadsstrategi med vars hjälp handläggningen av försäljningstillstånd ska kunna skötas inom utsatt tid, utan att läkemedelssäkerheten eller Läkemedelsverkets strategiska mål äventyras.

Anna Karjalainen
Forskningssekreterare
Läkemedelsverket

Anna Koski-Pirilä
Åldre forskare
Läkemedelsverket

Ulla Närhi
Åldre forskare
Läkemedelsverket

Hannes Wahlroos
Överdirektör, professor
Läkemedelsverket

Läkemedelspolitiska utvecklingslinjer

Den finländska läkemedelsförsörjningen har de senaste åren genomgått ett flertal reformer, främst med syftet att kontrollera läkemedelskostnaderna. I och med att nya, dyra läkemedel har kommit ut på marknaden samtidigt som befolkningen åldras har de stigande läkemedelskostnaderna upplevts som mer oroväckande än förr. Nyckelteman i de läkemedelspolitiska linjer statsminister Matti Vanhanens andra regering har dragit upp är följaktligen att dämpa kostnadsstegringen samt förbättra kostnadseffektiviteten. I regeringsprogrammet fästs emellertid uppmärksamhet också vid att trygga säker läkemedelsbehandling, en täckande läkemedelsförsörjning och ett rättvisare system för avgiftstak (1). Läkemedlen bör också ses som en fast del av hälsovården som helhet.

De totala läkemedelskostnaderna under kontroll

År 2005 var läkemedelskostnadernas andel av kostnaderna för hälsovården 16,3 % (2) och under 2000-talets första hälft steg de reella läkemedelskostnaderna med 4–8 % per år. De läkemedelspolitiska åtgärderna under de senaste åren har emellertid åtminstone på kort sikt gett resultat genom att hålla läkemedelskostnaderna i styr. Värdet på grossistförsäljningen av läkemedel för öppenvården

sjönk år 2006 för första gången på årtionden. Bakom denna utveckling ligger sänkningen med fem procent av de skäliga partipriserna för ersättningsgilla läkemedel samt priskonkurrensen för läkemedel som även påverkats av att systemet för läkemedels substitution utvidgades år 2006. I social- och hälsovårdsministeriets (SHM) strategi (3) uppställs 5 % som övre gräns för den årliga, reella ökningen av kostnaderna för läkemedelsersättningar åren 2008–2011.

En arbetsgrupp som har utrett ett referensprissystem för läkemedel har granskat två olika huvudmodeller och hur väl de fungerar då det gäller att tygla läkemedelskostnaderna (4). I den generiska modellen indelas läkemedlen enligt deras verksamma substans och i den terapeutiska modellen enligt terapeutisk ekvivalens. Man konstaterade att den generiska modellen till och med kunde tas i bruk snabbt. Övergången till ett referensprissystem skulle följa den allmänneuropeiska utvecklingen och utgöra en konsekvent fortsättning på den läkemedels substitution som infördes år 2003.

Förbättrad kostnadseffektivitet

I SHM:s strategi (3) är huvudmålet för läkemedlens del att förbättra kostnadseffektiviteten bl.a. genom att skapa incitament för

att främja en rationell ordinationspraxis för läkemedel. Kostnadseffektiviteten kunde i Finland ytterligare förbättras genom att man ökar de generiska preparatens marknadsandel, som än så länge är liten jämfört med många andra europeiska länder (5).

Den nuvarande regeringen har för avsikt att reformera systemet för läkemedelsersättningar på ett sätt som bromsar kostnadsstegringen, men också kostnadsnyttan ska beaktas, särskilt då beslut om ersättningsrätt för nya läkemedel fattas (1). För att kostnadseffektiviteten ska kunna utvärderas krävs det emellertid mer resurser, särskilt hälsoekonomisk sakkunskap (5). Utvärdering av läkemedelsterapiens relativa effektivitet och läkemedlens kostnadsnytta hör för tillfället till de mest centrala temana också i Europeiska unionens läkemedelspolitik (6).

Läkemedelsprisnämnden beslöt år 2006 begränsa ersättningsrätten för de två dyraste kolesterolläkemedlen. Nytt i begränsningsbeslutet var kravet på en övergång till användning av en annan verksamma substans inom samma läkemedelsgrupp; motiveringen var den ringa tilläggsnytta de dyraste statinerna ger i relation till kostnaderna för dem (7). År 2007 utnyttjade nämnden den rätt nämnden fått i och med reformen av socialförsäkringslagen och upphävde ersättningsrätten för ett läkemedel som

i många andra länder i Europa ännu skyddas av produktpatent (8).

Andra teman som diskuterats de senaste åren

Problemen med kostnadsansvar i läkemedelsförsörjningen kan leda till oändamålsenliga behandlingsval (3). Det komplicerade systemet borde förnyas i sin helhet. Sjukförsäkringen borde oavsett distributionsplatsen ersätta alla läkemedel som omfattas av ersättningssystemet och för vilka ersättningsrätt och partipris har fastställts. Kommunerna skulle å sin sida fortsättningsvis betala alla icke-ersättningsbara läkemedel inom den polikliniska vården (9).

Den reform av sjukförsäkringslagen som trädde i kraft 1.1.2006 innebar flera läkemedelspolitiska åtgärder. Systemet för läkemedelsersättning omformades på flera sätt. Med den ändring av läkemedelslagen som trädde i kraft 1.2.2006 förhindrades rabattavtal mellan läkemedelsföretagen och apoteken. År 2006 tilläts också tillståndspliktig försäljning av egenvårdspreparat för nikotinsubstitutionsbehandling på andra ställen än på apoteken. Vidare inledde SHM år 2005 ett treårigt ersättningsförsök för dosdispenserings-tjänsten, och man kan förutspå en fortsättning för försöket. De elektroniska recepten väntas också göra det enklare att hantera den enskilda patientens läkemedelsbehandling som helhet. Lagen om elektroniska recept trädde i kraft 1.4.2007, men systemet tas i bruk under en övergångsperiod på fyra år.

Läkemedelspolitiken under innevarande regeringsperiod

I den nuvarande regeringens linjdragningar (1) syns oron över de stigande läkemedelskostnaderna. Regeringen har förbundit sig att dämpa stegringen i läkemedelskostnaderna, och åtminstone

övergången till någon form av referensprissystem ser ut att genomföras. Regeringsprogrammet tar också upp kostnadsnyttan, vilket avspeglar skiftet av fokus från läkemedelspris till hela vårdkedjans funktion. Med hjälp av högt utvecklade läkemedelsterapier är det möjligt att nå kostnadsbesparingar bland annat genom minskade behov av långvarig anstaltsvård och förbättrad arbetsförmåga.

Att tryggheten av säker läkemedelsbehandling och en täckande läkemedelsförsörjning har lyfts fram i regeringsprogrammet kan ses som viktiga, principiella ställningstaganden. En täckande läkemedelsförsörjning ska tryggas huvudsakligen genom att man utvecklar systemet för filialapotek och läkemedelsskåp (10).

Läkemedelsprinsamrådets betydelse som läkemedelspolitisk aktör är nuförtiden större än tidigare. Nämndens verksamhet har emellertid kritiserats, bl.a. på grund av oklarheterna kring de värden som står bakom ersättningsbesluten. Det har föreslagits att fastställandet av ett läkemedels terapeutiska värde separeras från besluten om prissättningen och ersättningsrätt genom att man inom nämnden etablerar ett självständigt organ för läkemedelsutvärdering (5). Utvärderingsprocessen kunde också göras öppnare och mer genomskinlig med hjälp av klarare utvärderingskriterier och mer detaljerade specificeringar i det beslut nämnden avger (5). Utvärderingen av läkemedels kostnadsnytta och utvecklingsmöjligheterna för expertsamarbetet i branschen ska utredas redan under innevarande regeringsperiod (11).

Målen i såväl det nuvarande regeringsprogrammet (1) som SHM:s strategi (3) är i linje med de centrala målen i dokumentet Läkemedelspolitiken 2010 (12), särskilt i fråga om läkemedelsanvändningens ändamålsenlighet, rimliga läkemedelskostnader, läkemedelssäkerheten, den regionala tillgången på läkemedel och

främjandet av den finländska läkemedelsforskningen. Fortsättningsvis aktuella frågor är de problem inom den finländska läkemedelsförsörjningen som nämns i dokumentet Läkemedelspolitiken 2010. Sådana är de snabbt växande kostnaderna och tvåvägsfinansieringen av läkemedel samt dröjsmålen vid lansering av läkemedel på marknaden eller det att läkemedel aldrig lanseras på marknaden i Finland.

I fråga om de stora linjerna kan Finlands läkemedelspolitik anses konsekvent, men dess förutsägbarhet har de senaste åren försämrats av de ofta snabbt genomförda åtgärderna för att begränsa kostnaderna. Röster har höjts för att kräva långsiktighet och bättre förutsägbarhet i läkemedelspolitiken. Ju bättre läkemedelsbranschen kan förutse förändringarnas riktning, desto bättre kan man förbereda sig inför reformerna och trygga en störningsfri läkemedelsförsörjning.

Litteratur

1. Regeringsprogrammet för statsminister Matti Vanhanens andra regering. 19.4.2007.
2. Matveinen P, Knape N. Statistikmeddelande 2/2007. Helsingfors: Stakes; 2007.
3. SHM. Strategier för social- och hälsovårdspolitikerna 2015. Helsingfors: SHM; 2006.
4. SHM. SHM:s rapporter 2007:46.
5. Mossialos E, Srivastava D. Pharmaceutical Policies in Finland: Challenges and Opportunities. 2007 (under tryckning).
6. Copping J. Pharmaceuticals: Getting the chemistry right. Enterprise Europe. 2007;24:17-9.
7. SHM. Pressmeddelande 200/2006.
8. SHM. Pressmeddelande 219/2007.
9. Huttunen J. Problem med kostnadsansvar för läkemedel och förslag till hur dem skall lösas. SHM:s rapporter 2007:2.
10. SHM. Pressmeddelande 249/2007.
11. SHM. Pressmeddelande 256/2007.
12. SHM. Läkemedelspolitiken 2010. SHM:s publikationer 2003:11.

Taina Remes-Lyly
Ledande tandläkare
Kyrkslätt hälsovårdsväsende

God munhälsa ger äldre livskvalitet

Den äldre befolkningen kommer att öka och samtidigt kommer antalet äldre personer som har sina egna tänder kvar att öka kraftigt. Då det år 1960 fanns 200 000 över 75-åringar som i genomsnitt hade en tand, och därmed 200 000 tänder att sköta, fanns det år 2000 787 371 personer äldre än 75 år med i genomsnitt nio tänder, och därmed i denna åldersgrupp 7 086 339 tänder att sköta. Varje tand har fem ytor, så det finns tillräckligt med tandytor att sköta.

Under de senaste tjugo åren har man kunnat konstatera att munhälsan har förbättrats också bland de äldre åldersgrupperna (1). Även om antalet kariesfall, det vill säga hål, har minskat med hälften under denna period har var tredje 65-åring hål i tänderna. Två av tre lider av tandköttssjukdomar och var tredje protesanvändare har en inflammation under protesen. Tandlösheten har minskat och år 2000 var endast cirka 40 % av dem som fyllt 65 år helt tandlösa; bland 65–74-åringarna var var tredje och bland de äldre än 75-åriga varannan tandlös. Tandlöshet är vanligare i Norra Finland än i Södra Finland. De som har tänder kvar använder munhälsövårdens tjänster sex gånger oftare än de tandlösa.

Munhälsan är särskilt viktig för äldre människor eftersom många sjukdomar kan förvärra munsjukdomar och munsjukdomar kan förvärra allmänsjukdomar såsom diabetes eller hjärt- och kärlsjukdomar. Inflammationer i munnen kan sprida bakterier i kroppen och bland annat förvärra följande sjukdomar (2):

- * hudsjukdomar
- * ledinflammationer
- * problem med ledproteser
- * transplantationskomplikationer
- * njurinflammationer
- * diabetes
- * tarmsjukdomar
- * hjärt- och kärlsjukdomar
- * lunginflammation

- * inflammationer i svalget
- * ögoninflammationer
- * MS

Äldres funktionsförmåga och munvård

Många äldres funktionsförmåga försämras efter 80–85 års ålder och en del av 75-åringarna har redan svårigheter att klara de vardagliga sysslorna. Efter 65 års och särskilt efter 75 års ålder försämras sinnesfunktionerna och den kognitiva förmågan försvagas. En person som fyllt 75 år har bara kvar hälften av sin tidigare tryckkraft i händerna, vilket gör det svårare att rengöra tänderna eller protesen. Allmänt taget har emellertid de äldres funktionsförmåga förbättrats under den aktuella tjuugoårsperioden, så förändringarna är individuella.

Försvagad funktionsförmåga försvårar rengöringen av munnen och en torr mun är en riskfaktor för munhälsan. Då bara knappt hälften av dem som fyllt 65 och har tänder kvar regelbundet besöker tandvården, och denna andel minskar med stigande ålder, kan mun- och tandsjukdomarna kroniskt och symtomfritt progrediera oupptäckta (8).

Förändringar i munnen med stigande ålder

Munnens slemhinnor förtunnas och skadas med stigande ålder.

Åldrandet påverkar också tänderna. Tandemaljens mineralhalt stiger och antalet brott ökar. Tandernas rotyta blottläggs och den är ojämnare än emaljytan. Rotytans hydroxiapatitkristaller är mindre än emaljens. Rotytan innehåller mindre oorganiskt material och är porösare. För att den ska lösas upp krävs inte lika sura förhållanden som för emaljen, utan den löses upp redan vid pH 6,2 (emaljen löses då pH är under 5). Ett problem för äldre är mat som fastnar mellan tänderna för en längre tid. Smaksinnet försvagas också med åldern utom då det gäller sötma, och därför kan konsumtionen av söta födoämnen öka. Ett typiskt problem för äldre är därför hål i rotytan, som fortskrider på ett helt annat sätt än hål i emaljen. Rotkaries sprider sig bandformat runt tanden och kan spridas mycket fort. Hålet omsluter tanden, till slut bryts tanden och bara roten återstår. Genom roten kan bakterier enkelt sprida sig till käkbenet och vidare i kroppen. Detta är en stor utmaning för alla äldre som har torr mun och inte kan rengöra tänderna och särskilt rotytorna med fluorhaltig tandkräm två gånger per dag.

Muntorrhet

Läkemedelanvändningen ökar med stigande ålder. År 2005 fick 93 % av 75–79-åringarna ersätt-

ning för läkemedel de skaffat i öppenvården (3). Åldrandet i sig förorsakar inte minskad salivutsköndring, men vissa sjukdomar (reumatism, diabetes) och de läkemedel som används mot dem kan minska salivutsköndringen eller förändra salivens sammansättning. Man kan säga att om en äldre person använder tre läkemedel eller flera så ökar muntorrheten. Många äldre plågas av muntorrhet eftersom läkemedlen mest påverkar de små salivkörtlarna varvid salivens mucinhalt minskar och saliven inte smörjer munnen lika bra som tidigare. Dessutom kan munnen också vara torr även om den äldre personen inte upplever den som torr. Då munnen känns torr måste man dricka ofta, patienten kan ha problem med att svälja eller tala, slemhinnorna kan vara ömma, bränna och svida. Hos personer med torr mun kan salivutsköndringen vara normal under tuggning. Bakteribeläggningen som samlas på tänderna är klibbigare i en torr mun, och därmed svårare att avlägsna från tandytorna. Detta kan leda till att sjukdomar i tandköttet och parodontiet förvärras.

Man kan lindra muntorrhet genom att äta mat som måste tuggas, tuggandet främjar salivutsköndringen och sköljer munnen. Xylitol-tuggummi och -pastiller stimulerar också salivutsköndringen. Det lönar sig att borsta tänderna med tandkräm som inte löddrar. Tandkräm som innehåller laurylsulfat kan ge problem i munnen. Många äldre använder inte fluortandkräm trots att den minskar kariesfrekvensen 30 procent mer än bara mekanisk borstning utan kräm. För fuktning av munnen finns lyckligtvis många bekanta och välfungerande produkter såsom billig matolja, till vilken man på apoteket kan tillsätta exempelvis pepparmynta, eller kamomillte. Xylitol är till stor nytta också för äldre och borde intas tre gånger per dag, cirka 5–10



En äldre persons välskötta tänder.



En dement åldring har inte kunnat rengöra sina tänder och hål har bildats vid tandköttets kant.



Då personen tas in för anstaltsvård är tänderna vansköta och kariesangripna.



Mat fastnar för långa perioder mellan en äldre persons tänder.

gram. Xylitolmängden varierar mellan olika produkter och det lönar sig att välja en produkt som innehåller mycket xylitol, såsom Xylimax eller Jenkki Professional-tuggummi. Xylitol irri-

terar i regel inte magen om det intas i flera doser längs dagen och det dagliga intaget inte överstiger 20 g. På apoteket fås också fungerande produkter som hindrar att munnen torkar. Muntvårdsprodukter får gärna innehålla cirka 40 procent xylitol. För behandling av muntorrhet rekommenderas inte alkoholhaltiga muntvatten, ett alkoholfritt muntvatten är exempelvis Xerostom. Andra bra produkter är Biotene-, BioXtra-produkterna och Dentiplus-sugtabletter (8).

Äldre kan förlora sitt sinne för törst. Om patienten inte äter tillräckligt med vätskehaltig föda eller dricker tillräckligt kan uttorkningen av hela kroppen leda till att muntorrheten förvärras. En vattenkanna på bordet och föda i vätskeform förbättrar situationen. Enligt min erfarenhet kan muntorrhet hos patienter i anstaltsvård minskas märkbart genom att man ökar mängden soppor och krämer i kosten. Torr mun exponerar särskilt patienter som använder tandprotes för svampinfektioner i munnen. Det kan bli svårare att tala och lösproteser vill inte hållas på plats eftersom de inte fäster på den torra slemhinnan. Torra slemhinnor svider och proteserna kan pressa mot sårnader. Hos protesanvändare är inflammationer i munnens slemhinnor vanliga och under proteserna har mikrober goda förutsättningar att fortplantas i den fuktiga och varma miljön. Mikroberna fastnar i protesens yta och proteserna måste därför rengöras dagligen.

Sötsaker bara till efterrätt

För munnens och tändernas hälsa är det viktigt att man inte småäter söta mellanmål eller ofta dricker sockerhaltiga drycker, även om munnen känns torr. Tänderna tål cirka 5–6 måltider per dag. Om man utöver dessa behöver mellanmål ska dessa inte intas i små doser. Bra mellanmålsalternativ är ostsmörgåsar i stället för söta bakverk, samt

frukt och bär. Med hjälp av xylitolprodukter kan man neutralisera munnens surhet. De egna tändernas betydelse är mycket stor eftersom tandlöshet ökar risken för att kosten ska domineras av puréer och krämer, vilket kan leda till att näringstillgången försvagas. Om mängden protein och energi i kosten minskar kan motståndskraften försämrats (7).

Vårdavdelningar på servicehem, ålderdomshem och hälsocentraler kan dölja risker för munhälsan

På många servicehem och -anstalter för äldre riskerar munvården för sådana äldre som inte själva förmår rengöra sina tänder eller proteser fortfarande bli oskött på grund av vårdpersonalens tidsbrist. Ju sämre skick en äldre person är i, desto större fara utgör en dålig munhygien för allmänhälsan. I undersökningar har man kunnat visa att antalet lunginflammationer och feberdagar kan minskas med daglig munrengöring och/eller lokal 1 % jodlösning. OD Susanna Paju har visat att det finns en koppling mellan dålig munhygien och lunginflammation (4). Undersökningar visar att man med rengöring kan minska antalet feberperioder med 40 %. Detta har också stora ekonomiska konsekvenser.

Rengöring av en protes kräver god syn och handkraft. Proteser som patienter rengör själva blir ofta inte rena. Vårdpersonalen överraskas ofta av hur länge och hur kraftfullt en protes måste rengöras.

Det vore bra om vårdarna också lärde sig känna igen en svampinfektion i munnen. Den behandlas inte med antimykotika om patienten inte uppvisar symptom eller kliniska tecken. Ofta



Tandborstningen har inte lyckats, på tändernas bakre yta syns tandsten.



En äldre persons protes med tandsten som inte lossnar genom borstning.



En äldre persons smutsiga tandproteser.

kan svampen behandlas genom att man avlägsnar de exponerande faktorerna; man förbättrar proteshygien, rengör proteser omsorgsfullt med diskmedel eller tvål, i två veckors tid lägger man proteser exempelvis i Corsodyl-lösning (klorhexidinglukonatlösning) över natten, på morgonen

sköljs proteserna innan de sätts in i munnen. Inte heller i andra fall ska proteserna lämnas i munnen över natten, utan förvaras torrt och luftigt. Detta verkar vårdpersonalen vara rätt väl medveten om.

Tandextraktion kan förvärra problemen

Då man tvingas överväga att avlägsna tänder är det skäl att minnas att det inte alltid finns orsak att avlägsna alla dåliga tänder. Motbitande tandpar är viktiga eftersom de gör det möjligt att äta mångsidigare föda (5). Även en dålig protes är viktig för välbefinnandet eftersom den möjliggör ett mångsidigt födointag. Helprotespatienter har ett 20 % mindre födointag än patienter med tänder.

Enligt undersökningen Hälsa 2000 är äldres proteser inte i särskilt gott skick (1). 22 % av dem som fyllt 75 år hade enligt tandläkarundersökningar behov av att reparera sin protes, men enligt patienternas egen uppfattning var motsvarande andel bara 14 %. Munnens slemhinna kan vara "känslolös" varvid patienten inte märker att proteserna klämmer.

Vid anstaltsvård är det viktigt att samarbetet med vårdpersonalen och läkarna fungerar. Ett rehabiliterande grepp i arbetet innebär att varje vårdsituation genomförs i enlighet med kundens funktionsförmåga och resurser. I vårdsituationen gör patienten själv allt han eller hon förmår och vårdpersonalen handleder och motiverar patienten. Här lurar emellertid den faran att vårdaren inte kan bedöma den vårdades verkliga förmåga att sköta sin munhygien och rengöra sin protes, utan i stället lutar på att patienten kan klara detta. Många

vårdplatser använder en mätare för kundens funktionsförmåga, exempelvis RAI-mätaren, som även inkluderar en del som gäller munvård. Där utreds problemen med munvården, deras omfattning och orsaker. Om vårdpersonalen regelbundet utvärderar patientens munhälsa och problemen med den kan man också ingripa i problemen i tid. Vårdavdelningarna kunde ha en ansvarig *skötare för munvård*, med god sakkunskap om munvård.

För varje användare av stödda tjänster borde det finnas *individuella anvisningar* för hur munnen, tänderna och proteserna vårdas. I dessa anvisningar är det bra att anteckna vilken patientens andel av vården är. Om patientens vårdbehov uppfylls innebär det att alla vårdåtgärder kan genomföras, om vårdbehovet inte uppfylls ges bara smärtlindring och patientens mun rengörs och hålls fuktig. Det är också viktigt att utvärdera patientens funktionsförmåga (6), eftersom man då exempelvis tillsammans med vårdpersonalen gemensamt kan slå fast om patienten själv kan rengöra sin mun och om resultatet då blir tillräckligt bra, varvid det räcker med att ge muntliga anvisningar. I andra fall kan patienten motsätta sig rengöringen eller inte förstå hela situationen varvid det krävs muntliga anvisningar och att man konkret utför rengöringen åt patienten. På detta sätt får man dokumenterat hur munnen rengörs och av vem, patienten själv gör allt som han eller hon förmår och som ger honom eller henne en känsla av att lyckas.

Vårdpersonalen ska kunna identifiera symtom som kan förorsakas av mun och tänder. Äldre personers kropp reagerar

också på smärta och inflammationer på ett annorlunda sätt än unga. Äldres inflammationsreaktioner är inte likadana som hos yngre och därför kan inflammationer i munnen bli oobserverade. Rastlöshet kan vara ett symptom på att en tand i underkäken har gnagtt ett djupt sår i överkåkens slemhinna. Vården av äldre är ett yrkesövergripande samarbete, utmanande men givande.

Egenvård av munnen viktigast

Regelbunden rengöring av munnen, tänderna och proteserna, två gånger per dag, är en förutsättning för att munhälsan ska kunna upprätthållas. Hos äldre personer bör alla tandytter omsorgsfullt rengöras med fluortandkräm två gånger per dag, och för tandmellanrummen bör man använda tandpetare och/eller mellanrumsborstar. Om en äldre person inte längre klarar av de normala rengöringsåtgärderna måste han eller hon få hjälp med dem eftersom munhälsan annars kan kollapsa på bara några månader. Det är viktigt att regelbundet genomgå mun- och tandkontroll och -vård, så att tecken på begynnande sjukdomar kan konstateras och behandlas i tid. Att söka vård är numera ekonomiskt lättare då sjukförsäkringen ersätter en del av vården och hälsocentralerna är skyldiga att vårda hela befolkningen. Regelbunden kontroll av munnen är viktigt även om man inte har några tänder, eftersom muncancer kan fortskrida symptomfritt.

Bra handbok för munvård av äldre

Finlands tandläkarförbunds arbetsgrupp för äldre har år 2003

utarbetat handboken *Ikäihmisten suun hoito* som innehåller goda, praktiskt inriktade råd och anvisningar för munvård, samt information om munnens sjukdomar och behandlingen av dem. Handboken fås bland annat på Finlands tandläkarförbund.

Litteratur

1. Finländska vuxnas munhälsa. Undersökningen Hälsa 2000. Helsingfors 2004. ISBN 951-740-475-1 (print).
2. Ikäihmisten suun hoito. Finlands tandläkarförbunds arbetsgrupp för äldre. Hammaslääkäriiliiton Kustannus Oy 2003.
3. Iäkkäiden lääkehoito. Kapseli 35. Lääkelaitos ja Kela, ISBN 078-952-5099-98-0, 2007.
4. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/hamma/vk/paju/cover.html>
5. Peltola P, Vehkalahti MM, Simoila R. Oral health-related well-being of the long-term hospitalised elderly. *Gerodontology* 2005 Mar;22(1):17-23.
6. Haikarainen M, Heinonen S, Raatikka T. Dementoituvan ihmisen toimintakyvyn arviointi, seuranta ja tukeminen. Kirjassa: Dementoituvan hoitotyön asiakkaana. Toim. Heimonen S, Voutilainen P. 1997; 75-94.
7. Ikääntyneen ravitsemus ja erityisruokavaliot, opas ikääntyneitä hoitavalle henkilökunnalle. Toimittaja Merja Suominen, ravitsemusterapeutin yhdistys ry. Diettimedia Oy. ISBN 952-9524-21-8.
8. ET 10/2007, asiantuntijana mm. hammaslääkäri/suugeriatrian erityispätevyys Pirkko Paavola, Jyväskylän Sosiaali- ja Terveyskeskus.

Raimo Suhonen
MD, professor
Hudspecialist

Terbinafin – en smaksak

Terbinafin är ett effektivt läkemedel mot svampinfektioner i huden – vid såväl invärtes som utvärtes användning. Läkemedlet dödar svampen, men inte helt utan att förorsaka besvär. Biverkningarna av terbinafin var i huvudsak kända redan innan britererna registrerade den första preparaten år 1991.

För nittio av hundra patienter ger inte ens flera månaders terbinafinkurer upphov till problem. De resterande tio kan få magbesvär, störningar i smaksinnet eller läkemedelsutslag. Andra biverkningar är ovanliga, och allvarliga biverkningar mycket ovanliga.

Magbesvär

Det finns inga magbesvär som är typiska endast för terbinafin. Symtomen kan vara smärta, diarré, luftbesvär. Det är bra att inta terbinafin tillsammans med mat, även om detta inte är en officiell rekommendation. Läkemedlet absorberas något bättre då det tas med mat (AUC stiger med under 20 %), och eventuellt minskar risken för magsmärtor.

Smaken försvinner

Att smaksinnet förändras eller försvinner under en terbinafinkur är möjligt, men fenomenet är nästan alltid temporärt – smaksinnet återställs inom 1–2 månader. Ofta är störningar i smaksinnet förknippade med långvariga behandlingar mot nagel-svamp, men de är också möjliga efter bara några veckors kur. Detta är förstäeligt nog ofta för-

knippat med en viktnedgång på ett par kilogram – många patienter blir besvikna då de får höra att sannolikheten för fenomenet bara är omkring en procent.

Själv har jag rekommenderat patienter att genomföra behandlingen till dess slut, även om de skulle förlora smaksinnet – att avbryta kuren äventyrar terapivaret. Tills vidare har inte en enda av mina patienter rapporterat bestående biverkningar på smaksinnet, under de mer än 15 år jag har skrivit ut terbinafinbehandling.

Enskilda rapporter finns om försvagat luktsinne under behandlingen – ofta förknippat med störningar i smaksinnet.

Hudreaktioner

Det är känt att peroralt terbinafin kan förorsaka hudreaktioner. Deras morfologi är ofta av typen urtikaria, makulöst exantem eller *Erythema multiforme*. Med åren har som ovanlig reaktion också AGEP (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) observerats.

Den statistiska risken för *Erythema multiforme* av major-typ, det vill säga Stevens-Johnsons syndrom, är 1:350 000 och för det allvarliga Lyells syndrom

(toxisk epidermal nekrolys) ännu mindre.

Om patienten under en terbinafinkur meddelar att han eller hon har fått eksem bör kuren omedelbart avbrytas tills hudsymtomens art har kunnat konstateras under ett mottagningsbesök.

Å ena sidan försämras terbinafinbehandlingens effekt inte av temporärt avbrott i behandlingen, å andra sidan beror inte alla eksem som uppträder under behandlingen på läkemedlet. Att per telefon "identifiera" hudsymtom är i detta sammanhang kvacksalveri.

Ovanliga allvarliga biverkningar

Även om terbinafin kan förorsaka också allvarliga störningar i blodbildningen och leverns funktion är dessa så ovanliga att laboratorieuppföljning inte förutsätts under kurens gång. Det lönar sig att beakta tidigare leverproblem och reagera på eventuella kliniska symtom.

Interaktioner

Även om inte heller terbinafin är helt fritt från risken för läkemedelsinteraktioner är det harmlöst

jämfört med azolläkemedlen. Koncentrationerna av läkemedel vars metaboli använder CYP-2D6-systemet kan stiga under en terbinafinbehandling (huvudsakligen baserat på *in vitro*-studier), men exempelvis hos betablockerpatienter har jag inte konstaterat några problem.

Om patienten använder CYP-2D6-metaboliserade läkemedel som kräver exakt dosering är det på sin plats att studera uppgifterna om interaktioner i produktresumén.

Till patienter som får rifampicin lönar det sig inte att ge terbinafin.

Hur mycket biverkningar i Finland?

I Läkemedelsverkets biverkningsregister noterades från ingången av 2000 till slutet av april 2007 totalt 123 anmälda biverkningsfall som antagits vara förorsakade av terbinafin.

Under samma tid såldes i Finland 17,8 miljoner dygnsdoser (250 mg) peroralt terbinafin. Om man antar att alla biverkningar har anmälts är alltså intag av en tablett förknippat med en biverkningsrisk på cirka 0,69 promille. Då största delen av försäljningen gäller förpackningar på 28 tabletter torde den vanligaste indikationen vara nagelsvamp, för vilken terbinafinbehandlingens rekommenderade längd är tre månader = 3 gånger 28 tabletter.

Enligt registret skulle alltså en kur mot nagelsvamp vara förknippad med en risk för biverkningar mindre än 0,1 %.

I verkligheten visar tidigare kliniska studier att biverkningsrisken är cirka 10 %. Syftet med biverkningsregistret är också att hitta oväntade, allvarliga och ovanliga biverkningar. Eftersom terbinafin redan hade varit i användning i Finland i ungefär tio år före den nämnda rapporteringsperioden har magbesvären och störningarna i smaksinnet i allmänhet inte kommit över rapporteringströskeln.

Man kunde vänta sig att användningen – och biverkningarna – av terbinafin skulle ha ökat i och med att läkemedlets patent har gått ut och priset därmed har rasat. Den totala försäljningen av läkemedlet ligger emellertid på samma nivå som tidigare. Så ska det också vara.

Behandlingens verkliga effekt?

Patienter som lider av hudsvamp lovar jag att sjukdomen säkert kan botas med terbinafin – åtminstone med invärtes behandling om inte utvärtes räcker i patientens situation. Det samma kan jag lova då det gäller fingernaglarna, men för tånaglarna som växer tre gånger långsammare kan man kasta krona och klave för att ge en prognos för svampinfektionen. För hela pati-

entfördelningen är den genomsnittliga chansen att fullständigt botas från en svampinfektion i tånaglarna 50 %.

För vanlig svamp i 4–5 tåmmellanrum bör man inte använda invärtes terbinafin – man råder bot på infektionen också med lokalbehandling. Om så inte är fallet är svamp fel diagnos, eller så är det också något annat fel på huden. Om hela fotsulan är drabbad botas infektionen inte med utvärtes behandling – även om den lindras – och den sprids sedan också till naglarna.

Behandlingsalternativen?

I princip kunde man förstås överväga att använda bara lokalbehandling för svamp i såväl hud som naglar. Då det gäller naglarna är emellertid lokalbehandling effektiv bara mot de lindrigaste, distala infektionerna. Stark 28 % tiokonazolösning bör inte användas för dessa heller – den torde oftare förorsaka läkemedelsallergier än bota patienten. Amorolfinalack är åtminstone harmlösare.

Ett kapitel för sig är "svampbehandlingsspreparatet" från Sydvästra Finland som inte belastas av de krav på vetenskaplig evidens som gäller läkemedel, eller av reglerna för marknadsföring av läkemedel. *Men det är inte den som säljer skröp som är galen, utan den som köper.*

Ska en konstaterad sjukdom alltid behandlas med läkemedel?

Ska läkaren aktivt truga på patienten läkemedel mot svamp i tånaglarna som konstaterats som ett "sidofynd"? Uppstår det en svampepidemi om man inte behandlar infektionen?

Då upp till 50 % av odlingsförsöken för naglar ger falskt negativa resultat trots idoga försök och optimala förhållanden för svampens tillväxt har jag svårt att tro att svampen skulle hoppa från naglarna ens till den egna huden, för att inte tala om medmänniskornas hud.

Ätminstone i fråga om äldre som använder många läkemedel lönar det sig att använda bondförnuft då man överväger långa kurer mot nagelsvamp.

Hur kan man minska terbinafinbiverkningarna?

Enligt min praktiska erfarenhet ordinerar invärtes antimykotika med alltför svag evidens på svampinfektionens andel i patientens symtom. Om det inte är uppenbart att det är fråga om hudsvamp (en infektion förorsakad av en dermatofyt) borde man inte göra behandlingsförsök med invärtes antimykotika. Omotiverad läkemedelsterapi exponerar i onödan patienten för

läkemedelsbiverkningar. Då en allvarlig biverkning inträffar är också läkarens situation otrevlig om det inte finns hållbar dokumentation som visar att läkemedelsterapi har varit nödvändig.

Vi gör alla diagnosfel. För svampsjukdomarnas del kan man minska dem med hjälp av svampprov. Om vårdsituationen är brådskande – vilket den sällan är i fråga om hudsvamp – kan en nativundersökning (KOH) av svamparna ge tilläggsinformation för den kliniska bedömningen. Ibland kan den till och med ge orsak till att inleda en läkemedelskur innan odlingen är klar. Däremot kan bara odlingen fastställa svamparten, som särskilt i fråga om infektioner i hårbotten åtminstone påverkar läkemedelsterapiens längd.

Svampprover är också behäftade med egna felkällor. Provet kan komma från ett icke-representativt ställe eller vara för litet. Provtagaren måste kunna sin sak.

En enskild feldiagnos som ger upphov till långa, onödiga svampbehandlingar är feldiagnos av distal onykolys provocerad av upprepade minitrauma förorsakade av skodon. Den kan vara förvillande lik nagelsvamp (bild).



Upprepade minitrauma förorsakade av skodon.

Lokalanestetika med artikain och känselstörningar

Lokalbedövning i samband med tandvårdsåtgärder har uppskattats vara förknippad med en 0,15–0,54 % risk för övergående känselnedsättning och -förändringar. Bestående känselnedsättning förekommer betydligt mer sällan, vid 0,0001–0,01 % av bedövningarna. Artikain har misstänkts orsaka lokala nervskador oftare än andra lokalanestetika (1).

Känselnedsättning (hypestesi) uppträder i form av försvagat känselsinne, och känsel förändringar (parestesi) som onormala känsel förnimmelser, exempelvis brännande och stickande känslor. Parestesin kan också vara förknippad med hyperestesi, ökad känslighet, eller dysestesi, onormal känsel. I denna artikel tar vi utöver biverkningar rapporterade i litteraturen upp de biverkningar som anmälts till Läkemedelsverkets biverkningsregister, förorsakade av lokalanestetika med artikain som använts i samband med tandvårdsingrepp.

Artikain har använts i Finland i mer än 20 års tid. Lokalanestetika som innehåller artikain finns att få under tre handelsnamn: Septocaine, Ultracain D-Suprarenin och Ubistesin. Preparaten innehåller 40 mg/ml artikain och 5 mikrog/ml eller 10 mikrog/ml adrenalin. Adrenalin används för dess vasokonstriktiva eller kärlsammandragande effekt. Vasokonstriktionen leder till att artikainet absorberas långsammare och koncentrationen vid injektionsstället därmed blir högre och verkningstiden längre.

Artikainpreparat kan användas för såväl infiltrations- som ledningsanestesi. Vid infiltrations-

anestesi injiceras bedövningsmedlet i åtgärdsområdet och vid ledningsanestesi i närheten av en nerv som leder till åtgärdsområdet. Tänderna i underkäken kan exempelvis bedövas fram till underkäkens mittlinje med ledningsanestesi på nedre alveolarnerven (*N. alveolaris inferior*). Samtidigt bedövas i allmänhet också tungnerven (*N. lingualis*) eftersom den ligger så nära. Den mängd som normalt används för bedövning exempelvis vid tandextraktion är en ampull (1,7 ml) artikainpreparat, som innehåller 68 mg artikain. Bedövningen ver-

kar inom några minuter och räcker vid infiltrationsanestesi i allmänhet cirka 2 timmar, vid ledningsanestesi upp till 4 timmar.

Då artikainpreparaten kom ut på marknaden rönnte de uppskattning eftersom de konserveringsmedel de innehöll var mindre allergena än konserveringsmedlen i andra dåtida lokalanestetika. Någon motsvarande skillnad föreligger inte längre idag, exempelvis i förhållande till lidokainpreparat. Artikain är i princip ett säkrare lokalbedövningsmedel än lidokain, tack vare den kortare

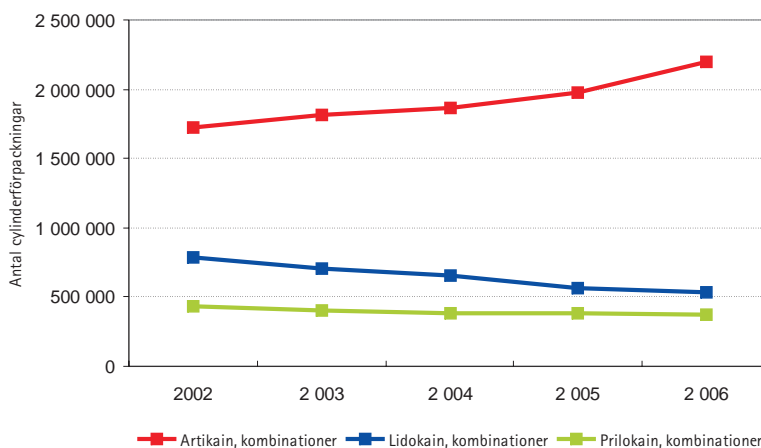


Bild. Försäljningen av lokalanestetika för tandvård i cylinderampuller år 2002–2006.

halveringstiden. Artikain har ett bredare terapeutiskt spektrum än andra amidbaserade bedövningsmedel, och kan därför användas i högre koncentration (4 % artikain vs 2 % lidokain), varvid den injicerade dosen i motsvarande grad kan minskas (volymmässigt).

Konsumtionen av lokalanestetika för tandvård

År 2006 var konsumtionen artikainpreparat 2 193 150 cylinderrampuller (en ampull har volymen 1,7 ml) och försäljningen har varit stigande under hela 2000-talet (bild på föregående sidan).

Biverkningsanmälningar

Till och med utgången av oktober 2007 har Läkemedelsverket tagit emot totalt 84 anmälningar om biverkningar av lokalanestetika i tandvården. Om artikainpreparat har det gjorts 52 anmälningar som gäller 82 olika biverkningar (tabell 1). Flest anmälningar har gjorts om känselnedsättning och -förändringar i ansikte, läppar eller tunga (12 anmälningar, tabell 2). För de övriga lokalbedövningsmedlen för tandvård har dessa symtom inte anmälts en enda gång.

Slutsatser

Forskarna Haas och Lennon rapporterade år 1995 (2) att ett kanadensiskt material visade att mandibulär anestesi (underkäken) med artikain var förknippad med en högre risk än väntat för parestesi. En forskare som analyserat samma material på nytt (3) hävdar att risken med artikain är upp till 20-faldig jämfört med lidokain. Malamed et al. (4) har i

Tabell 1. Biverkningar av lokalanestetika med artikain och adrenalin, i Läkemedelsverkets biverkningsregister.

Biverkning	antal
Känselnedsättning eller -förändringar i ansikte, läppar eller tunga	13
Illamående eller kräkningar	11
Urtikaria eller annat eksem	9
Anafylaxi	8
Hjärtklappning	8
Svullnad i ansikte, mun eller svalg	6
Sömnighet, trötthet eller slapphet	4
Reaktion vid injektionsstället	4
Svindel	4
Svimning	4
Andnöd	3
Kramper	3
Övriga (enskilda)	5

ett material på 1 325 patienter jämfört biverkningarna av 4 % artikain med de biverkningar som uppträtt vid användning av 2 % lidokain för infiltrations-/ledningsanestesi och konstaterat att incidensen för hypestesi och parestesi (4–8 dagar efter bedövningen) var 1 % för båda lokalbedövningsmedlen. I denna studie var symtomen övergående.

Läkemedelsmyndigheten i Danmark har utrett år 2006 känselnedsättning i samband med artikain utifrån spontana anmälningar och kommit till att det tillsvidare inte finns evidens för att artikain är mer neurotoxiskt än andra lokalanestetika (5). Hillerup et al. (1) har undersökt 52 patienter som hade drabbats av nervskada i samband med mandibular anestesi. Bland dessa patienter var skador på tungnerven vanligare och gav svårare symtom än skadorna på nedre alveolarnerven. I materialet hade 4 % artikain förorsakat 54 % av nervskadorna, men forskarna ställde inte antalet skador i relation till antalet anestasier.

På basis av de studier som hittills genomförts är det omöjligt att framlägga någon exakt uppskattning av risken för känselnedsättning eller -förändringar förknippad med användningen av artikain. I vilket fall som helst förefaller det handla om en rätt ovanlig biverkning.

Även i Finland har känselnedsättning eller -förändringar rapporterats i samband med användning av artikainpreparat. Antalet anmälningar är totalt 12. Vissa patienter har haft symtom ännu ett halvt år efter anestesi. Symtomen kan vara besvärliga, såsom talsvärigheter på grund av känselnedsättning eller brist på smaksinne, och försvårar därmed det dagliga livet. Åtminstone i fyra fall är det sannolikt att biverkningarna inte hade samband med artikainet i lokalbedövningsmedlet (tabell 2). Förnimmelser i ögat och observationer som gäller den motsatta ansiktshalvan tyder på att lokalbedövningsmedlet har spridits till fel område. Oönskade reaktioner kring ögat är visserligen möjliga exempelvis vid anes-

Tabell 2. Anmälningar som nämner känselnedsättning eller -förändringar i samband med användning av lokalanestetika med artikain och adrenalin.

<u>Patient</u>	<u>Beskrivning av biverkningen</u>
1) 24-årig kvinna	Ultracain D-Suprarenin använt för bedövningen (ingen information om dos eller administrationssätt). Patienten hade en konstig känsla i ögat, svårt att hålla ögat öppet och glasartad pupill på sidan motsatt den där bedövningen hade injicerats. Biverkningen har eventuellt samband med bedövningstekniken eller anatomiska skillnader, och därför är lokalbedövningsmedlets andel i biverkningens uppkomst oklar.
2) 13-årig pojke	Efter en Ubistesin 1,7 ml injektion kändes en svår brännande smärta i tunga och läpp på vänster sida, det vill säga i det område som skulle bedövas, anestesin verkade inte. Smärtan lättade hemma efter en stund.
3) 58-årig man	Infiltrationsanestesi för rotbehandling av d35 (Ultracain D-Suprarenin 1 ampull). Ett halvår senare fortsatt känsloslöshet i vänster underkäke.
4) 29-årig kvinna	Infiltrationsanestesi på slemhinnan vid d17 (Ubistesin 1,7 ml). Efter cirka 10 minuter känsla av bedövning över ett större område än väntat, illamående och hjärtklappning. Symtomen sannolikt förorsakade av adrenalinet.
5) 24-årig kvinna	Infiltrationsanestesi på slemhinnan vid d15 (Ubistesin 1,7 ml). Omfattande känsla av bedövning, illamående, hjärtklappning och svindel. Symtomen sannolikt förorsakade av adrenalinet.
6) 26-årig kvinna	Omedelbart efter ledningsanestesi av underkäken (Ubistesin 1,7 ml) sammandrogs de ytliga blodkärlen på ansiktets vänstra halva, och övre vänster ögonlock domnade. Symtomen upphörde efter ett par minuter. Symtomen förorsakades sannolikt av adrenalinet.
7) 52-årig kvinna	Ledningsanestesi i vänster underkäke (Ultracain D-Suprarenin 1,7 ml). 2,5 månader senare var tungan fortfarande domnad och stel.
8) 47-årig man	Lokalbedövning på grund av rotbehandling av d36 (Ultracain D-Suprarenin 3,4 ml) varefter läpp och kind känsloslösa på vänster sida. Småningom blev kinden överkänslig. Känseln normaliserades några månader efter bedövningen.
9) 34-årig kvinna	Knappt 3 x 1,7 ml Ubistesin använt för infiltrationsanestesi på grund av rotbehandling av d27. Kinden känns domnad ännu 4 veckor efter behandlingen. Några månader senare är ett litet område av kinden överkänsligt för beröring. Senare normaliseras känseln.
10) 46-årig kvinna	Patienten genomgått extraktion av d37 med Ubistesin 1,7 ml som lokalbedövning, inga särskilda förnimmelser vid bedövningen. Efter åtgärden har emellertid läppen och tungan fortsatt varit domnade, patienten har haft underliga stickande och krypande känslor, ingen värk. Smaksinnet på tungans vänstra sida har försvunnit, tungan tröttnar vid tal och patienten talar stelt.
11) 31-årig kvinna	Ledningsanestesi (Ubistesin 1,7 ml) av underkäkens högra halva på grund av plombering av d46. Under de första dagarna efter lokalbedövningen kändes hela höger sida av tungan domnad, tre veckor senare saknades smaksinne på tungans bakre, högra del.
12) 40-årig kvinna	Lokalbedövning med Ubistesin 1,7 ml som ledningsanestesi på grund av operation på d36. Vänstra ansikts-halvan domnade så att vänster öga över huvud taget inte kunde slutas. Lokalbedövningsmedlet verkade i 5-6 timmar. Därefter vänster kindknota mindre känslig än höger sida.

tesi av bl.a. de övre hörntäderna. Bedövning av ögonmuskelnerven (*N. oculomotorius*) kan påverka ögats rörelsenerver och övre ögonlockets rörelser (särskilt göra det svårt att hålla ögat öppet) samt pupillens sammandragning. Höjd puls och illamående är kända sympatiska effekter av adrenalin då bedövningsmedlet kommer in i blodomloppet. Å andra sidan kan bl.a. tandläkar-skräck hos patienten förorsaka eller förvärra symtom av denna typ.

Utifrån de biverkningsanmälningar som gjorts till Läkemedelsverket kan man inte dra några slutsatser om biverkningarnas incidens eftersom alla biverkningar inte anmäls. Detta gäller särskilt övergående biverkningar, vilket största delen av fallen av känselnedsättning förorsakad av lokalbedövning är. Det är viktigt att vårdpersonalen minns hur viktiga biverkningsanmälningarna är för inhämtandet av information om läkemedlets biverkningar, eftersom man utifrån dem kan göra betydelsefulla observationer av läkemedlets säkerhet på befolkningsnivå.

De tecken som såväl det finländska materialet som de internationella studierna ger om att artikain förorsakar en högre risk för känselnedsättning eller -förändringar är på sin höjd vägledande, och det finns inte heller evidens för att artikain skulle vara neurotoxiskt. Det har emellertid framförts att artikainpreparatens högre koncentration kan ge upphov till en högre risk för nervskador (1). Därför bör man vid användning av artikainpreparat och andra lokalanestetika för tandvård sträva efter att med omsorgsfull anestesiteknik hålla den injicerade läkemedelsdosen så låg som möjligt.

Litteratur

1. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 May; 35(5):437–43.

2. Haas DA, Lennon D. A 21-year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995;61: 319– 0.

3. Dower JS. A review of paresthesia in association with administration of anesthesia. *Dentistry Today* 2003 (www.dentistrytoday.com).

4. Malamed SF, Gagnon S ja Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001;132:177–85.

5. Stenver DI. Adverse reactions from anaesthetics containing articaine (Septanest®, Septocaine®, Ubistesin®, Ubistesin Forte®). Danish Medicines Agency Report 2006. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8701>.

Biverkningsregister

Läkemedelsverkets biverkningsregister inledde sin verksamhet inom Medicinalstyrelsen år 1966. Till registret inkommer årligen 1 100 – 1 300 anmälningar.

Läkare, tandläkare, farmaceut och provisor uppmanas att anmäla misstänkta eller konstaterade biverkningar vid användningen av läkemedel till Läkemedelsverket. Anmälning bör alltid göras i följande fall:

- om man misstänker eller har konstaterat att användningen av ett läkemedel lett till en dödlig eller livsfarlig reaktion eller skadlig interaktion,
- om biverkningen leder till eller förlänger sjukhusvistelse,
- om biverkningen till kvalitet eller styrka är oväntad och/eller tidigare okänd,
- om biverkningens frekvens, oberoende av svårighetsgrad, verkar öka enligt anmälnarens åsikt,
- om biverkningen förorsakas eller misstänks ha förorsakats av ett nytt läkemedel som funnits på marknaden kortare tid än två år.

Det rekommenderas att anmälan om biverkning helst görs på en elektronisk blankett på net-adress (<http://hava.nam.fi>), eller på en pdf-blankett som kan skrivas ut på Läkemedelsverket webbplats: <http://www.nam.fi/svenska/publikationer/blanketter/index.html>

Anmälningar om biverkningar av vaccin görs till Folkhälsoinstitutet på den elektroniska blanketten "Anmälan om misstänkt vaccinationsbiverkning (133K)" på institutets webbplats.

Om veterinärmedicinska läkemedels miljörisker - exempel: toltrazuril

Utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker är en väsentlig del av behandlingen av ansökan om försäljningstillstånd. Grunderna för utvärderingen och de erfarenheter som samlats har rapporterats i denna tidning i fjol (1). På basis av utvärderingen av miljöriskerna kompletteras det veterinärmedicinska läkemedlets produktresumé vid behov med anvisningar för riskhantering, så att användningen av läkemedlet inte ska förorsaka miljöskador.

Ett veterinärmedicinskt läkemedelspreparat som innehåller toltrazuril, avsett för spädkgrisar, har haft försäljningstillstånd i Finland sedan 2003 (2). I september 2007 fick ett nytt veterinärmedicinskt läkemedelspreparat med toltrazuril försäljningstillstånd. Dess indikation är förebyggande av kliniska tecken på koccidios samt reduktion av koccidiosmitta hos uppstallade rekryteringskalvar i mjölkproducerande besättningar på gårdar med känd historik av koccidios orsakad av *Eimeria bovis* eller *Eimeria zuernii* (3). På grund av egenskaperna hos toltrazurils huvudmetabolit toltrazurilsulfon har begränsningar utfärdats för användningen av preparatet avsett för kalvar, och anvisningar har getts om hanteringen av de behandlade djurens spillning.

Farmakologi

Toltrazuril är ett triazinonderivat som är verksamt mot de intracellulära utvecklingsstadierna i den sexuella och icke-sexuella reproduktionen hos *Eimeria*-släktets koccidier. Verkan riktar selektivt mot koccidiens mitokondrieenzym varvid koccidiens respiration försvåras och mitokondrien förstörs. Toltrazuril är effektivt mot alla utvecklingsformer av eimeria och har en koccidiocid effekt.

Peroralt toltrazuril absorberas långsamt hos kalvar. Maximal plasmakoncentration nås 24–48 timmar efter doseringen. Den viktigaste metaboliten är toltrazurilsulfon (även kallad ponazuril). Såväl toltrazuril som dess metaboliter elimineras långsamt. Halveringstiden för eliminationen av modersubstansen är cirka 2,5 dagar och för sulfonmetaboliten nästan 5 dagar. Utsöndringen sker huvudsakligen via faeces.

Miljökonsekvenser

Toltrazurilsulfon är en stabil förening vars halveringstid i jord är längre än ett år (4). Den är vidare en mobil förening som har skadlig inverkan på växters groende och tillväxt. Upprepad spridning

av gödsel från behandlade djur kan leda till ackumulation av toltrazurilsulfon i jord, vilket kan utgöra en risk för växtligheten. Metaboliten kan också sprida sig till grundvattnet.

För att begränsa miljöskadorna är användningen av läkemedelspreparatet begränsad till kalvar på mjölkproducerande gårdar. Användningen är kontraindikerad för kalvar med en kroppsvikt på över 80 kg och för kalvar som föds upp för köttproduktion. Spillning från behandlade kalvar på mjölkproducerande gårdar späds ut med friska mjölk kors spillning. Vid anläggningar som bedriver intensiv kalvuppfödning och där det inte finns äldre djur kan spillningens toltrazurilsulfonhalt stiga till en



skadlig nivå. I produktresumén nämns som en särskild försiktighetsåtgärd att spillning från behandlade kalvar ska blandas med minst 3 gånger dess vikt av gödsel från andra kor, innan den sprids över marken.

Varför finns inte motsvarande begränsningar för preparatet som godkänts för spädkgrisar?

Vid utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedelspreparats miljörisker används den så kallade PEC-modellen (*predicted environmental concentration*, uppskattad halt i miljön). Halten i miljön påverkas av den totala läkemedelsmängden som använts och av den mängd spillning det behandlade djuret producerar på årsnivå. I beräkningsmodellen beaktas också produktionsförhållandena, det vill säga hur stor andel av året djuren är på bete/ i stall, och hur många produktionscykler året rymmer. Resultatet påverkas vidare av spillningens lagringstid och särskilt av de metoder som används för att sprida spillningen. PEC-värdet jämförs med resultat från den miljötoxikologiska forskningen.

Vid utvärderingen av toltrazurilpreparats miljörisker fästs störst vikt vid den totala dosen som ges djuren samt vid metabolitens egenskaper. Den godkända rekommenderade dosen toltrazuril för spädkgrisar är 20 mg per kilogram kroppsvikt medan den godkända dosen för kalvar är 15 mg per kilogram kroppsvikt. Den toltrazurildos som krävs för behandlingen av en kalv på 60 kg är alltså större än den dos som behövs för behandlingen av två nyfödda, genomsnittliga griskullar (5). Även om det ofta föds flera kullar per dag på stora svingårdar har man i utvärderingen av miljöriskerna hos toltrazurilpreparatet avsett för spädkgrisar inte observerat behov för några särskilda riskhantlingsåtgärder.

Sammanfattning

Toltrazurils huvudmetabolit, toltrazurilsulfon, är en stabil och mobil förening med skadlig inverkan på växters groende och tillväxt. Såväl toltrazuril som toltrazurilsulfon är organohalogen. Man måste hindra att de når grundvattnet (6). Användningen

av toltrazurilpreparatet godkänt för kalvar har på basis av en utvärdering av miljöriskerna be- lagts med begränsningar och anvisningar för hanteringen av spillning. Det är värt att sätta sig in i detaljerna i produktresumén (4).

Finlands miljöcentral svarar på frågor som berör utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker och lagstiftningen kring dem, medan de regionala miljöcentralerna vid behov ger praktiska råd om hanteringen av de behandlade djurens spillning, särskilt inom grundvattenområden.

Litteratur

1. Virtanen V. Utvärdering av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker. TABU 3.2006.
2. Baycox vet 50 mg/ml oral suspension, djurslag svin (spädgris), produktresumé, Bayer HealthCare AG, Tyskland.
3. Baycox Bovis vet 50 mg/ml oral suspension, djurslag kalv (i mjölkproducerande besättningar), produktresumé, Bayer HealthCare AG, Tyskland.
4. Baycox Bovis vet produktresumé http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/ProduktInfoPage___393.aspx?NPLId=MjAwNjA5MDIwMDAwMTQ=
5. 2006: levande födda grisar i genomsnitt 11 st./kull (<https://portal.mtt.fi/portal/page/portal/AGRONET>), grisarnas vikt 1–2 (3)kg.
6. EU:s grundvattendirektiv 80/68/EEG förteckning 1.

