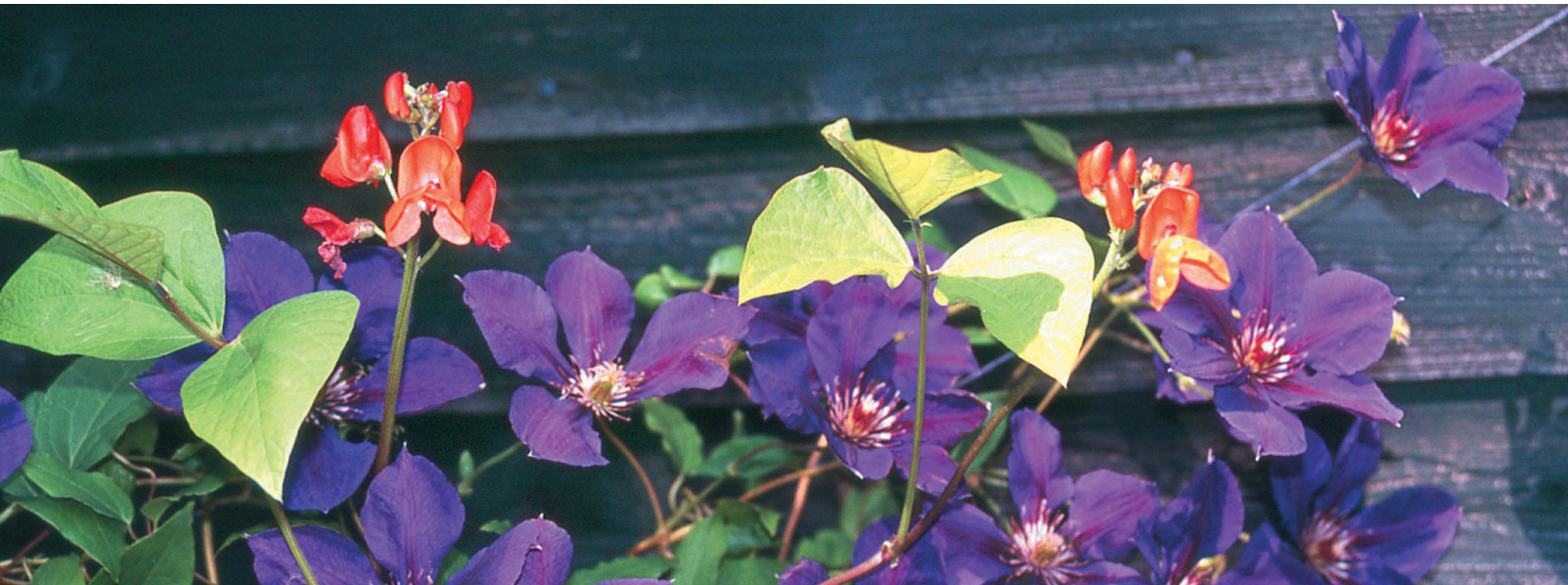


Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 26 Många dimensioner i övervakningen av narkotiska medel
Sami Paaskoski
- 27 Problem vid läkemedelsbehandling av äldre på
akutmottagningar
Timo Strandberg | Maija-Liisa Seppänen
- 30 Somatisk uppföljning och läkemedelsbehandling av
schizofrenipatienter
Hannu Koponen
- 33 Vävnadsinrättningarna övervakas
Eeva Leinonen | Anne Tammiruusu
- 36 Förfalskade läkemedel med fel läkemedelssubstans
Pia Pihlavisto | Marianne Kyber | Tom Wikberg
- Läkemedel för djur** 39 Allt mer antimikrobika används i behandlingen av djur
Katariina Kivilahti-Mäntylä

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

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 41 The many dimensions of narcotics control
Sami Paaskoski
- 42 Problems of drug treatment in the elderly in
accident and emergency departments
Timo Strandberg | Maija-Liisa Seppänen
- 45 Somatic follow-up and drug treatment in
schizophrenia patients
Hannu Koponen
- 48 Surveillance of tissue establishments in Finland
Eeva Leinonen | Anne Tammiruusu
- 51 Counterfeit medicines containing wrong active
pharmaceutical ingredients
Pia Pihlavisto | Marianne Kyber | Tom Wikberg

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

Många dimensioner i övervakningen av narkotiska medel

Vad har analgetikumet morfin, det lugnande medlet diazepam och det industriella lösningsmedlet aceton gemensamt? Eller vad förenar läkemedelsfabriker och -grossister, apotek, den kemiska industrin och det kommunala vattenverket? Alla dessa substanser och aktörer förefaller knappast höra till samma mängd, men i själva verket hör de alla till Läkemedelsverkets övervakningsområde då det gäller övervakningen av narkotiska medel.

Den nya narkotikalagen (373/2008) träder i kraft 1.9.2008. Genom den effektiviseras narkotikaövervakningen med nya tillstånds- och anmälningsförfaranden samtidigt som samarbetet mellan myndigheterna stärks. De nya bestämmelserna är noggrannare preciserade än de tidigare och framhäver också det ansvar och de förpliktelser som ankommer på aktörer som hanterar narkotika.

Den internationella narkotikaövervakningen bygger på Förenta Nationernas konventioner. Principen bakom konventionerna är att trygga tillgången till de övervakade substanserna för medicinskt bruk och för vetenskaplig forskning, samt att förhindra missbruk av substanserna. Narkotikakonventionen från år 1961 och konventionen om psykotropa ämnen från år 1971 är fortfarande centrala i lagstiftningen. Den nya lagen förändrar inte riktlinjerna för Finlands nationella narkotikapolitik.

Narkotika är en term förknippad med kraftiga uppfattningar som lätt skapar förvirring hos patienterna. I definitionen av narkotika bygger den nationella lagstiftningen fortfarande på de ämnen som tas upp i förteckningar i de internationella avtalen. Exempelvis opioiderna och största delen av läkemedlen som huvudsakligen inverkar på centrala nervsystemet omfattas av avtalen och är därmed narkotika i juridisk bemärkelse. En välmotiverad medicinsk användning för behandling av patienter måste därför klart särskiljas från missbruk och användning driven av beroende.

Läkemedelsverket handhar också övervakningen av de substanser som används för framställning av narkotiska medel, det vill säga narkotikaprekursorerna. Narkotikaprekursorer som övervakas är bland annat vissa substanser som även används som läkemedel och vissa vanliga industrikemikalier som förekommer i stora volymer och som också behövs för framställning av narkotika. De olika aktörernas verksamhetsmetoder spelar en nyckelroll då det gäller att förhindra olaglig framställning av narkotika. Kaliumpermanganat kan användas för vattenreningssprocesser men användning som överskrider ett visst tröskelvärde förutsätter att användaren registreras hos Läkemedelsverket. Samma kemikalie behövs också för framställningen av kokain. Narkotika och narkotikaövervakningen kan alltså ha överraskande dimensioner.

Frågor som uppmärksammades då lagen utarbetades är receptförfalskningar för läkemedel som klassificeras som narkotika och möjligheterna för missbruk av läkemedlen. Som en särskild fråga behandlades nya substanser som importerats och används i berusningssyfte men som inte är narkotika. Hur kan man snabbt ingripa mot dem? Att på nationell nivå klassificera substanserna som narkotika är omöjligt och det krävs en lång process för att få dem inkluderade i den internationella övervakningen. Det finns fortfarande olika frågor som väntar på att dryftas.

Den långvariga lagberedningsprocessen har nu slutförts och arbetet för att verkställa de nya övervakningsmetoderna i praktiken inleds. I detta sammanhang granskas också dagens övervakningsförfaranden på nytt. För Läkemedelsverket har de nya övervakningsuppgifterna också inneburit att resurserna förstärks. Läkemedelsverket är en central myndighet som övervakare av den lagliga användningen av narkotika och narkotikaprekursorer.

Timo Strandberg

Professor i geriatri

Specialistläkare i internmedicin och geriatri
Uleåborgs universitet, Institutionen för hälsovetenskap/geriatri och Uleåborgs universitetssjukhus, enheten för allmänmedicin

Maija-Liisa Seppänen

Specialistläkare i internmedicin och geriatri

Uleåborgs universitetssjukhus,
ansvarsområdet för medicinsk rehabilitering

Problem vid läkemedelsbehandling av äldre på akutmottagningar

Att de sjukdomar som är förknippade med vanligt åldrande anhopas med stigande ålder är en naturlig orsak till att äldre patienter (äldre än 75–80 år) är vanliga på akutmottagningarna.

Äldre personer som hamnar på akuten är i typiska fall multipelsjuka och använder många olika läkemedel. Därför är behandlingen av dem förknippad med vissa särdrag, inte minst med avseende på läkemedelsterapin. Nedan granskar vi läkemedelsbehandlingen av äldre, å ena sidan som orsak till inskrivning på sjukhus, å andra sidan med tanke på hur läkemedelsbehandlingen borde beaktas i planeringen av vården.

Läkemedelsbehandling och akutbesök

Läkemedelsbehandling kan leda till sjukhusvård på flera olika sätt och läkemedelsbehandling och dess biverkningar har ofta ansetts vara en betydande orsak till att äldre patienter måste tas in på sjukhus. Sjukdomarna och läkemedelsterapin bildar emellertid en sammanvävd helhet vilket försvårar bedömningen. Särskilt då det gäller äldre är det ofta svårt att avgöra vad som är en följd av läkemedelsbehandlingen och vad som beror på sjukdomen. Denna *confounding by indication* måste beaktas då man bedömer förhållandena mellan orsak och verkan. Undersökningar har under de senaste åren gett riktgivande siffror. I en stor brittisk undersök-

ning (nästan 19 000 akutbesök) berodde 6,5 % av fallen av sjukhusvård på läkemedelsbiverkningar (1). Genomsnittsåldern bland patienterna var 76 år. Detta motsvarar väl en utredning som redan år 1996 utfördes på finländska äldre patienter, där läkemedelsbiverkningarna stod för 6 % av sjukhusbehandlingarna (2). I en amerikansk undersökning drabbades årligen 4 % av de äldre läkemedelsanvändarna av en allvarlig läkemedelsbiverkning (3). Andelen biverkningar med dödlig utgång var mindre än en procent av alla läkemedelsbiverkningar (3). Av de läkemedelsbiverkningar som ledde till sjukhusvård ledde 2 % till att patienten avled (1).

I en färsk svensk utredning analyserade man under en månads tid läkemedelsrelaterade orsaker till att patienter hamnade på den internmedicinska akutmottagningen vid ett universitetssjukhus (4). De 1 176 patienterna var i genomsnitt 68 år gamla och av dem togs 39 % (n=457) in för sjukhusvård. Hos 135 patienter (12 % av alla, 30 % av dem som

skrevs in på sjukhus) ansågs problem i anknytning till läkemedelsbehandling antingen direkt eller indirekt ha förorsakat ett behov av sjukhusvård. 73 % av patienterna bedömdes lida av symtom förorsakade av läkemedel, hos 30 % var läkemedelsbehandlingen bristfällig eller på annat sätt misslyckad, i 5 % av fallen var orsaken läkemedelsintoxikation medan 11 % av fallen gällde läkemedelsmissbruk. 48 % av patienterna bedömdes ha lidit av kliniskt betydelsefulla interaktioner. Biverkningssiffrorna i den svenska undersökningen är mycket höga, men undersökningen utfördes på ett universitetssjukhus (Karolinska sjukhuset i Stockholm) där patienterna är svårt multipelsjuka (kardiologiska och hematologiska patienter, cancerpatienter) och därmed behandlas med flera läkemedel (i genomsnitt 9 läkemedel). En tredjedel av patienterna hade nedsatt funktionsförmåga.

De läkemedelsrelaterade problemen kan klassificeras i enlighet med tabell 1.

Alla problemtyper – inklusive

Tabell 1. Klassificering av problem förknippade med läkemedelsbehandling

Avsiktlig överdosering

Icke-avsiktliga problem

- allergiska reaktioner (immunmedierade)
- egentliga biverkningar (farmakologiska eller idiosynkratiska effekter förknippade med normala doser)
- oavsiktlig överdosering
- sekundära effekter (exempelvis fall i samband med blodtrycksfall)
- interaktion med annat läkemedel eller sjukdom

avsiktlig överdosering – kan förekomma bland äldre, och oavsiktlig överdosering måste beaktas som en möjlighet särskilt då det gäller äldre med minnesstörningar. Under läkemedelsbehandlingen utgör biverkningar och sekundära effekter ofta en kalkylerad risk som tas då sjukdomen i fråga måste behandlas. Kända exempel på detta är blödningsrisken vid användning av warfarin samt biverkningarna förknippade med antibiotika och kortikosteroidbehandling. Överhuvudtaget är merparten av läkemedelsbiverkningarna bland äldre förknippade med välkända läkemedel som används i stor omfattning, såsom antikoagulantia, antiinflammatoriska analgetika och diabetesläkemedel, och överraskande sällan med så kallade olämpliga läkemedel (5) (tabell 2).

I en finländsk undersökning

Tabell 2. Läkemedel som ofta förorsakar läkemedelsbiverkningar (läkemedlen anges inte i betydelseordning)

- Warfarin
- Acetylsalicylsyra (ASA)
- Antiinflammatoriska analgetika
- Diuretika
- ACE-hämmare
- Betablockerare
- Insulin och peroral diabetesläkemedel
- Antimikrobika
- Läkemedel med smalt terapeutiskt spektrum (t.ex. litium)

som publicerades år 1996 analyseras sambandet mellan 450 äldre patienters läkemedelsbehandling och deras intagning på sjukhus (2). De viktigaste orsakerna till intagning på sjukhus i studien är extrapyramidala symtom förorsakade av neuroleptika, blödningar förorsakade av warfarin och antiinflammatoriska analgetika samt diarré förorsakad av antibiotika. I en brittisk studie är de typiska allvarliga biverkningarna blöd-

ningar i tarmkanalen förorsakade av acetylsalicylsyra (ASA) och andra antiinflammatoriska analgetika eller warfarin; hypotension eller njurinsufficiens förorsakad av diuretika eller ACE-hämmare; konfusion, hypotension, obstipation, blödningar i tarmkanalen eller hyponatremi förorsakade av antidepressiva samt bradykardi, hypotension och kronisk obstruktiv lungsjukdom förorsakade av betablockerare (1). Även i amerikanska undersökningar (3, 5) är läkemedel mot hjärt- och kärlsjukdomar, antibiotika, diuretika och antiinflammatoriska analgetika de vanligaste orsakerna till biverkningar.

Undersökningarna har å ena sidan gett ett viktigt budskap: en mycket kännbar del av läkemedelsbiverkningarna bland äldre kan förebyggas. Enligt olika uppskattningar kan upp till 40–70 % av problemen undvikas i optimala förhållanden och exempelvis med korrekt justering av läkemedelsdosen (1–4). Å andra sidan förorsakar antibiotika allmänt biverkningar, av vilka bara en liten del kan förebyggas (3). Möjligheten att förebygga biverkningar har i allmänhet uppskattats vara större för allvarliga biverkningar än för lindrigare. Detta sporrar oss att arbeta för att biverkningar och deras orsaker ska kunna identifieras bättre.

Polyfarmaci kan leda till interaktioner. I den brittiska undersökningen är interaktionernas andel av alla läkemedelsbiverkningar 16,6 % (1), men av de multipelsjuka patienter vid det svenska universitetssjukhuset vilka behandlades med flera läkemedel uppskattas varannan ha upplevt en kliniskt betydelsefull interaktion (4). Allmänt taget kan man emellertid anta att interaktioner i teorin är mycket vanliga, men att bara en liten del av dem är kliniskt betydelsefulla (6). I en kanadensisk studie som behandlar över 65-åriga artrospatienter är förhållandet mellan kliniskt betydelsefulla läkemedelsinterak-

tioner och alla eventuella interaktioner 1:6 (7), vilket alltså innebär att cirka 16 % av interaktionerna är betydelsefulla. Viktiga läkemedel att hålla i minnet då det gäller interaktioner är de bekanta warfarin, ASA och diuretika. En kliniker som behandlar äldre patienter bör vara medveten om riskerna och undvika eventuellt farliga interaktioner. Betydelsefulla interaktioner kan numera enkelt kartläggas till och med vid sidan av sjuksängen, exempelvis med hjälp av SFINX-databasen (www.terveysportti.fi). De läkemedel som är viktiga att minnas tas upp i tabell 3.

Tabell 3. Kom ihåg möjligheten för interaktioner om en äldre patient behandlas med följande läkemedel

- Warfarin
- Acetylsalicylsyra (ASA)
- Diuretika
- Amitriptylin
- Doxepin
- Fluoxetin
- Levomepromazin
- Perfenazin
- Fenytoin
- Karbamazepin
- Alprazolam
- Diazepam
- Midazolam
- Triazolam
- Diltiazem
- Verapamil
- Omeprazol
- Läkemedel mot svampinfektioner

Typiska och oväntade interaktioner med läkemedel som metaboliseras genom levern och som bör beaktas vid behandlingen av äldre har nyligen presenterats i en finländsk översikt (8). I själva verket kan många läkemedel som förorsakar betydelsefulla interaktioner i princip anses vara olämpliga för äldre eftersom det också finns tryggare, ersättande läkemedelsterapier.

Läkemedelsrelaterade problem förknippade med behandlingen av äldre patienter

Även om läkemedelsbehandlingen av äldre patienter på akutmottagningen ofta sker enligt samma principer som behandlingen av yngre patienter kan äldre patienter ha egenskaper som bör beaktas i planeringen av läkemedelsbehandlingen (tabell 4).

Njurarnas funktion är ofta nedsatt, vilket medför risk för bl.a. elektrolytstörningar och läkemedelsbiverkningar, och bara kreatininnivån berättar inte hela sanningen om tillståndet hos patientens njurar. Äldre kan lida av ortostatisk hypotoni och det är viktigt att blodtrycket mäts också i upprätt position då man planerar läkemedelsbehandling som påverkar blodtrycket. Delirium, fallbenägenhet, kognitiv försvagning (demens) samt fragilitet som är särskilt vanligt bland patienter äldre än 80 år påverkar också kraftigt äldres andra sjukdomar och behandlingen av dem. Dessa särskilda problem bör noteras, men exempelvis demens hos äldre får inte leda till obefogad nihilism. Infektioner och hjärtproblem ska behandlas också hos demenspatienter. Fragilitet, demens och delirium är förknippade med försvagad kroppslig reservkapacitet varvid exempelvis terapivaret under en läkemedelsbehandling kan vara överraskande kraftigt. Särskilt bör man se upp med antikolinergt verkande läkemedel, och om de är nödvändiga måste terapivaret följas upp noggrant, särskilt hos demens- och deliriumpatienter (9). Eftersom äldre ofta använder flera läkemedel är det viktigt att gå igenom en aktuell läkemedelsförteckning (och att också uppmärksamma eventuella naturläkemedel som patienten inte nödvändigtvis nämner spontant), både då man bedömer intagningen för sjukhusvård och då man planerar den kommande behandlingen. En gällande läkemedelsförteckning

Tabell 4. Egenskaper hos äldre patienter, vilka påverkar läkemedelsbehandlingen

- *Delirium* - läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, antikolinerga
- *Kognitiv försvagning* - läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, antikolinerga medel
- *Fragilitet (frailty syndrome)* - försvagade kroppsliga reserver, terapisvar
- *Fallbenägenhet* - läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, blodtrycksläkemedel
- *Försvagad njurfunktion* - terapisvar, elektrolytstörningar
- *Ortostatisk hypotoni* - läkemedel som påverkar blodtrycket

kan emellertid ofta vara svår att få tag på. Detta problem kräver utveckling, bl.a. enhetliga datasystem samt en klar ansvarsfördelning för vem som registrerar vad och var. Det är också viktigt att läkemedelsförteckningarna är enkla att läsa.

Läkemedelsrelaterade problem efter akutbesöket

Läkemedelsbehandling som inletts på akutmottagningen påverkar också patientens senare mående, vilket framgår av ett material över 65-åriga och äldre akutmottagningspatienter på ett amerikanskt veteransjukhus (10). I samband med akutbesöket hade 45 % (942) av patienterna fått ett eller flera nya läkemedel. För en tredjedel av patienterna var de nya läkemedelsbehandlingarna förknippade med problem: olämplig läkemedelsbehandling, läkemedelsinteraktion eller interaktion mellan sjukdom och läkemedel. En tredjedel av veteranerna togs in på sjukhus på nytt och 2 % dog under uppföljningstiden på tre månader. Problem i samband med läkemedelsbehandlingen höjde dessa risker med 32 %. Då man strävar efter att minska antalet akutbesök måste också en bättre monitoring av läkemedelsterapin beaktas som ett redskap.

Sammanfattning

En läkemedelsbiverkning kan vara en viktig orsak till att en äldre patient hamnar på akutkliniken. Läkemedelsbiverkningarna kan dock ofta vara kända biverkningar av ett läkemedel som i sig är nödvändigt. Till de vanligaste läkemedlen hör warfarin, acetylsalicylsyra, antiinflammatoriska analgetika, diuretika, ACE-hämmare, betablockerare och insulin. En äldre patients sjukdom kan också väsentligt påverka terapivaret.

Beakta följande saker då en äldre patient tagits in på akutkliniken

- utred vilka läkemedel och naturprodukter patienten använder samt deras eventuella andel i att patienten tagits in på sjukhus.
- utred om patienten har fragilitet, demens, delirium, njurinsufficiens (vilket kreatinivärdet inte nödvändigtvis visar) eller ortostatisk hypotoni och justera läkemedelsbehandlingen enligt detta. Eftersom en stor del av läkemedelsbiverkningarna kan förebyggas måste särskild uppmärksamhet fästas vid uppföljningen av läkemedelsbehandling som inletts på akuten och av behandlingens effekt.

Se litteratur på sidan 6.

Hannu Koponen

Professor

Psykiatriska kliniken

Kuopio universitet och universitetssjukhus

Somatisk uppföljning och läkemedelsbehandling av schizofrenipatienter

Den svåraste av alla psykoser, schizofreni, är en polymorf psykisk sjukdom som cirka en procent av den vuxna befolkningen lider av. Schizofreni har ofta ansetts vara en kronisk störning men prognosen kan förbättras genom tidig diagnos och tidigt inledd behandling. Viktiga aspekter i vården är att man i neuroleptikabehandlingen eftersträvar minsta effektiva dos och en minimering av biverkningarna.

Behandlingen av schizofreni bygger på en långsiktig och för- trolig relation mellan patient och läkare och på en individuell vårdplan som beaktar patientens och de anhörigas behov och som regelbundet granskas. Viktiga aspekter i vården är att man i neuroleptikabehandlingen eftersträvar minsta effektiva dos och en minimering av biverkningarna, olika former av psykosocial individbehandling, psykoedukation för hela familjen samt olika former av social rehabilitering som förbättrar patientens funktionsförmåga. Vid långvarig behandling är det viktigt att patienten får aktivt stöd för att fortsätta med behandlingen, att tjänsterna i krissituationer är flexibla och att nya sjukdomsperioder förebyggs. De regionala vårdtjänsterna bör arrangeras så att patienter med olika grader av störningar flexibelt och integrerat får den vård och rehabilitering de behöver (1).

Då de används regelbundet lindrar neuroleptika symtomen i akutfasen och förhindrar att psykoserna recidiverar. Neuroleptikaanvändningen är ofta långvarig, flera år eller decennier, och

därför är toleransen vid långvarig användning särskilt viktig. Eftersom traditionella neuroleptika inte är effektiva för alla patienter och de är förknippade med många neurologiska biverkningar har man utvecklat nya läkemedel som är effektiva mot ett bredare spektrum av psykossymtom och som tolereras bättre. Under de senaste åren har man emellertid observerat att neuroleptika kan ge upphov till effekter i ämnesomsättningen samt i hjärtat och blodcirkulationen. Långvarig viktökning är den viktigaste riskfaktorn för vuxendiabetes, och metaboliskt syndrom i samband med övervikt är också förknippat med andra väsentliga riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar. Det är viktigt att metaboli- och viktförändringar förknippade med användningen av neuroleptika identifieras, vilket också gör det möjligt att förbättra förhållandet mellan nytta och skada i behandlingen. De negativa effekterna kan minskas genom rätt val av neuroleptikum, genom att undvika polyfarmaci, genom regelbunden viktuppföljning och vid behov bantningsprogram. Med regelbunden uppföljning

enligt de nyaste rekommendationerna kan prognosen för denna patientgrupp förbättras (2).

Störningar i sockeromsättningen

Användningen av neuroleptika har visats vara förknippad med försämrad metabol kontroll vid behandling av diabetes samt med förekomsten av nya diabetesfall, särskilt då patienterna har haft övervikt då behandlingen inletts eller vikten har ökat väsentligt i den inledande fasen av behandlingen. Uppkomst av diabetes har beskrivits i samband med användning av både traditionella neuroleptika och läkemedel av den andra generationen. Förekomsten av diabetes eller försämrad sockertolerans bland schizofrenipatienter är svår att bedöma, men siffror på cirka 3–37 % har framlagts. Många av patientgrupper har visserligen varit kraftigt sällade eller har byggt på enskilda patientfall eller små, öppna patientserier, men utifrån dem har diabetesrisken uppskattats vara cirka två till fyra gånger högre än för populationen i allmänhet. Enligt en omfattande,

nyligen publicerad studie utvecklas diabetes oftare bland patienter som får neuroleptika av den andra generationen. Tydligast syns denna förändring bland patienter yngre än 40 år (3).

Förändringar i fettomsättningen

Liksom i fråga om störningar i sockeromsättningen är den exakta orsaken till lipidförändringar i samband med neuroleptikabehandling oklar, men lipidförändringarna kan vara förknippade med viktökning i samband med användning av dessa läkemedel. Fett som ansamlas kring buken ökar tillströmningen av fria fettsyror till levern, stimulerar leverns triglyceridsyntes och utsöndringen av VLDL-lipoproteiner. I och med de högre halterna kan de fria fettsyrorerna också konkurrera med användningen av glukos, särskilt i muskelvävnaderna, och leda till försämrad sockertolerans och typ 2 diabetes. Bland traditionella neuroleptika konstaterades fentiazinerna (bland annat klorpromazin) strax efter att de introducerats på marknaden höja kolesterol- och särskilt triglyceridhalterna i serum. Med butyrofenoner som haloperidol är dessa effekter svagare. Bland neuroleptika av andra generationen har man under behandling med klozapin konstaterat förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i serum,

och förhöjda kolesterolvärden förorsakade av olanzapin har konstaterats vara förknippade med viktökning (4, 5).

Viktökning, metaboliska förändringar och vårdarrangemang

Till behandlingen av en schizofrenipatient hör i behandlingens början och därefter med regelbundna intervall (ca 6–12 månader) en somatisk undersökning i syfte att diagnostisera schizofrenipatientens övriga somatiska sjukdomar och eventuella biverkningar av behandlingen (tabell), (6). Intervallen mellan laboratorieundersökningarna som anges i tabellen är riktigtvande och tätare upprepningar kan krävas på kliniska grunder. Uppföljning av vikt eller viktindex månatligen eller i samband med varje kontakt med mottagningen rekommenderas också, liksom EKG-uppföljning (registrering innan läkemedelsbehandlingen inleds och efter att doseringen stabiliserats), särskilt för patienter som använder höga neuroleptikadoser. Enligt utländska undersökningar har varannan schizofrenipatient missbruksproblem, även om andelarna missbrukare har varit lägre i de finländska materialen. För att kunna konstatera missbruksproblem är det viktigt att man utöver de somatiska undersökning-

arna också intervjuar patientens anhöriga och använder laboratorieanalyser.

De negativa effekterna av viktökning och metaboliska förändringar kan minskas genom rätt val av neuroleptikum, genom att undvika polyfarmaci, genom kostrådgivning, regelbunden viktuppföljning och vid behov bantningsprogram. Genom kostrådgivning strävar man efter att minska mängden skadligt fett i kosten och genom motion öka kaloriförbrukningen, även om resultaten som uppnåtts med det senare nämnda har varit anspråkslösa. Viktuppföljningen är särskilt viktig under de första veckorna och månaderna av behandlingen. Viktökning och metaboliska förändringar kan åtminstone i vissa fall ha ett samband med den använda neuroleptikadosen och även av denna anledning är det motiverat att använda minsta effektiva dos vid behandling av psykos (1). Det kan också vara till nytta att byta neuroleptikum eftersom diabetes kan försvinna då läkemedlet byts ut. Innan man kan ge rekommendationer för byten behövs det emellertid flera jämförelser mellan de olika molekylerna.

Enligt vad man vet i dag fyller läkemedelsterapi i syfte att kontrollera vikten ringa syfte, eftersom de flesta läkemedel som används för viktminskning påverkar dopamin- och serotonin-

Uppföljning av symtom hos patienter som använder neuroleptika

	Läkemedels- terapi inleds	4 veckor efter att terapin inlett	8 veckor efter att terapin inlett	12 veckor efter att terapin inlett	Var tredje månad	Årligen	Med 5 års intervall
Familjebakgrund (diabetes, störningar i fettomsättningen, plötslig död)	x					x	
Vikt (viktindex)	x	x	x	x	x		
Midjemåt	x					x	
Blodtryck	x			x		x	
Glukos i fasteplasma	x			x		x	
Fettvärden (total kolesterol, HDL- och LDL-kolesterol, triglycerider)	x			x			x

receptorerna, som även effekten av neuroleptika riktas mot. Därför har exempelvis användningen av sibutramin, som ursprungligen utvecklades som ett dubbelverkande, både noradrenalin- och serotoninåterupptagshämmande antidepressivt medel, ansetts vara kontraindikerad för psykospatienter på grund av riskerna för biverkningar förknippade med dess hämmande effekt på återupptagningen av monoaminer, exempelvis förvärrad psykos eller serotonergt syndrom. Hyperprolaktinemi förorsakad av blockering av dopaminreceptorerna kan stimulera androgenproduktionen och förändringen i förhållandet mellan östrogen och androgen kan höja aptiten och öka ansamlingen av fett. Dopaminagonisten amantadin som verkar på motsatt sätt har bl.a. konstaterats stoppa viktökning vid användning av olanzapin samt sänka patienternas vikt under längre uppföljning. Användningen av amantadin är emellertid förknippad med en risk för förvärrade psykosymtom. Orlistat som påverkar absorptionen av fetter har visat sig vara ett effektivt läkemedel för viktminskning, men det finns inte tillräcklig evidens för användningen av det vid viktökning förknippad med användning av neuroleptika. Utom genom kostomställningar

är det också möjligt att behandla störningar i psykospatienters fettomsättning med exempelvis statiner, men egentliga vårdrekommendationer kan inte ges utan vidare studier. Man kan också försöka minska de negativa effekterna av metaboliska störningar genom behandling med acetylsalicylsyra med låg dos.

Den kliniska betydelsen av metaboliska störningar förorsakade av neuroleptika

Patienterna förhåller sig särskilt negativt till neuroleptikabehandling om det trots behandlingen förekommer betydande, positiva vanföreställningssymtom eller om läkemedelsbehandlingen gör patienten trött, och därför behövs det i behandlingen av särskilt schizofreni och andra svårare psykoser effektivare läkemedelsterapier som är bättre tolererade än de tidigare. De ovan beskrivna biverkningarna som tar sig uttryck som viktökning och metaboliska störningar eliminerar inte de positiva effekterna av neuroleptikabehandlingen. Utöver att de effektivare lindrar psykosymtomen är andra fördelar med neuroleptika av andra generationen att de har färre neurologiska biverkningar samt att de har en positiv effekt på patientens kognition, depressionssymtom och mortalitet genom självmord. Valet av läkemedel bör fortsättningsvis baseras på en bedömning av patientens helhetssituation, inte bara av enskilda biverkningar, men det behövs fortfarande ny kunskap om betydelsen av de ovan nämnda fördelarna och nackdelarna vid långvarig behandling.

För att minska biverkningarna av läkemedelsbehandlingen bör man bland annat som en del av helhetsuppföljningen av patienternas kliniska tillstånd på ett ändamålsenligt sätt följa upp behandlingens vikeffekter och metaboliska effekter hos patienter som regelbundet behandlas med neuroleptika. Samtidigt kan

man som en del av vårdarrangemangen försöka påverka andra hälsoriskfaktorer (rökning, blodtryckssjukdom, diabetes). För att det ska vara möjligt att följa upp det uppnådda resultatet av behandlingen och dess biverkningar behövs också i sjukjournalerna tillräcklig dokumentation om hur behandlingen har genomförts och vilka beslut som har fattats om behandlingen, under dess gång.

Litteratur

1. Salokangas KR, Arvonen T, Honkonen T et al. Schizofreni. Gängse vårdrekommendationen. *Duodecim* 2001; 117:2640–57.
2. Koponen H, Saari K, Lindeman S et al. Psykoosilääkehoitoon liittyvien metabolisten muutosten seuranta. *Finlands Läkartidning* 2005;60:1795–1799.
3. Hägg S, Joelson L, Mjörndal T et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 294–9.
4. Henderson DC, Cagliero E, Gray C et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975–81.
5. Saari K, Koponen H, Laitinen J et al. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: A general population based birth cohort survey. *J Clin Psychiatry* 2004;65:547–550.
6. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2:596–601.



Eeva Leinonen
Överinspektör
Läkemedelsverket

Anne Tammiruusu
Överinspektör
Läkemedelsverket

Vävnadsinrättningarna övervakas

Året 2007 var en brådskande tid för de vävnadsinrättningar som verkar i Finland och för Läkemedelsverket som ansvarar för vävnadsövervakningen, i och med att Europeiska unionens tre direktiv som reglerar vävnadsinrättningarnas verksamhet verkställdes nationellt med snäv tidtabell. De nya bestämmelserna förutsätter att vävnadsinrättningarna har ett verksamhetstillstånd. Genom att göra verksamheten tillståndsbaserad, utnämna ansvarspersoner, se till att personalen är utbildad och inskolad och att utrymmen, apparatur och material är ändamålsenliga samt genom omfattande dokumentation över verksamheten strävar man efter att garantera kvaliteten och säkerheten hos mänsklig vävnad och mänskliga celler.

Ändringen av lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001) trädde i kraft 1.6.2007. Genom lagändringen verkställdes vävnadsdirektivet 2004/23/EU som Europaparlamentet och rådet instiftat på nationell nivå. I och med ändringen av vävnadslagen skulle alla vävnadsinrättningar som verkar i Finland ansöka om verksamhetstillstånd hos Läkemedelsverket innan den 1.9.2007. De vävnadsinrättningar som ansökte om tillstånd inom den utsatta tiden kan fortsätta sin verksamhet tills beslut om tillstånd har givits.

Social- och hälsoministeriets

förordning om användning av mänsklig vävnad och mänskliga celler för medicinska ändamål (1302/2007) och Läkemedelsverkets föreskrift om tekniska krav på verksamheten vid vävnadsinrättningar (3/2007) trädde i kraft 28.12.2007. Med förordningen och föreskriften verkställdes kommissionens direktiv 2006/17/EU och 2006/86/EU på nationell nivå.

Övervakningen av vävnadsinrättningar har varit en ny uppgift för Läkemedelsverket. Den omfattar bl.a. instiftandet av nya förfaranden för övervakning och tillstånd samt handledning och rådgivning för vävnadsinrättningarna. Eftersom bestämmelserna gäller kvalitet och säkerhet förknippade med mänsklig vävnad och mänskliga celler har Läkemedelsverket i denna uppgift kunnat utnyttja sin erfarenhet av kvalitets- och säkerhetsövervakning i fråga om läkemedel och blodpreparat samt av övervakningen av medicintekniska produkter.

Efter att ändringen i vävnadslagen trätt i kraft har Läkemedelsverket ordnat ett seminarium för aktörer som driver vävnadsinrättningar. Under seminariet behandlades den nya vävnadssäkerhetslagstiftningen och de krav lagen ställer. I seminariet deltog 43 representanter för vävnadsinrättningar runt om i landet. Diskussionen på seminariet var livlig och bland annat konstaterades att en särskild utmaning

Vid bedömningen av hur väl verksamheten på vävnadsinrättningen uppfyller kraven fästs särskild uppmärksamhet vid följande aspekter

- Ansvarspersoner och deras kompetens
- Uppgiftsbeskrivning, inskolning, kompetens och fortbildning för personalen
- Kvalitetssystem
- Auditering av verksamheten och kvalitetssystemet
- Hanterings- och bedömningsförfarande vid avvikelser
- Vävnadssäkerhetsverksamhet: hanterings- och anmälningsförfaranden vid allvarliga biverkningar och allvarliga tillbud som gäller vävnadernas och cellernas kvalitet och säkerhet
- Förfarande vid anskaffning av vävnader och celler: rekrytering, tillstånd, bedömning och infektionstestning av donatorer
- Hantering, konservering och lagring av vävnader och celler
- Överlåtelse av vävnad och celler för användning samt distribution
- Utrymmen, särskilt de där vävnader och celler hanteras och lagras samt övervakning av förhållandena i utrymmena
- Kritisk apparatur och övervakningen av dess funktionsduglighet
- Kritiska material och uppföljningen av dem partivis
- Informationens spårbarhet

ligger i att tillämpa kvalitets- och säkerhetskraven på mycket olika typer av vävnader och celler. En annan aspekt deltagarna påtalade var huruvida informationen om de krav som ska tillämpas når alla berörda i branschen. Vid sidan av Läkemedelsverkets informationsspridning betonade deltagarna också att de som är verksamma i branschen har ett eget ansvar att följa upp den nya lagstiftningen.

Läkemedelsverket har på sin webbplats publicerat en egen sajt som gäller övervakningen av vävnadsinrättningarna. Där ges information om aktuella ärenden som gäller vävnadsinrättningar. Som stöd och hjälp för den som ska ansöka om verksamhetstillstånd och för att göra ansökningsprocessen effektivare har en blankett för ansökan om verksamhetstillstånd publicerats på webbplatsen. Blanketten bygger på kraven i den nya förordningen (773/2007) som 20.7.2007 trädde i kraft om de utredningar som krävs för en ansökan om verksamhetstillstånd för vävnadsinrättningar. Dessutom finns det på webbplatsen en länk till de aktuella författningar som gäller vävnadsinrättningar. Under sommaren och hösten 2007 besvarade inspektörerna som ansvarar för övervakningen av vävnadsinrättningarna flera förfrågningar som gällde verksamhetstillstånd och ansökningsprocesser för vävnadsinrättningar.

Vid årsskiftet 2007–2008 då alla tre direktiv hade trätt i kraft på nationell nivå sände Läkemedelsverket ut informationspaket med de nationella bestämmelserna till alla dem som ansökt om verksamhetstillstånd. Dessutom påmindes de om de nationella preciseringarna i fråga om undantagssituationer i importen av vävnader och celler samt i fråga om anmälningsförfarandet för vävnadssäkerhetsverksamheten.

Ansökningar

Läkemedelsverket tog emot mer än 60 ansökningar om verksamhetstillstånd inom den utsatta tiden. Tillsammans handlade det om cirka 70 olika verksamhetsställen. Flest ansökningar kom in om enheter för fertilitetsbehandling som hanterar könsceller, benbanker och enheter som ansvarar för stamcellsbehandling (stamceller för blod och benmärg). Utöver dessa söktes tillstånd för behandling och lagring av ögats horn- och senhinnor, amnionhinnor, hjärtklaffar och hud (figur 1).

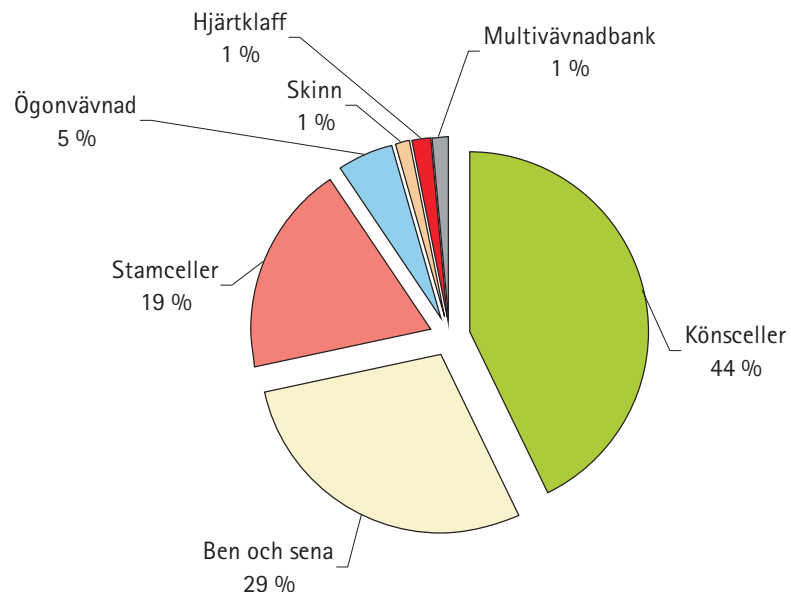
Förhandsgranskningar

Som en del av behandlingen av ansökningarna om verksamhetstillstånd ska Läkemedelsverket granska alla aktörer och verksamhetsställen som ansökt om verksamhetstillstånd. Fram till juni 2008 hade de inspektörer som har ansvar för övervakningen av vävnadsinrättningar granskat totalt 58 verksamhetsställen, d.v.s. 80 % av alla sökande. Syftet med förhandsgranskningarna är att reda ut de sökandes praktiska förutsättningar för verksam-

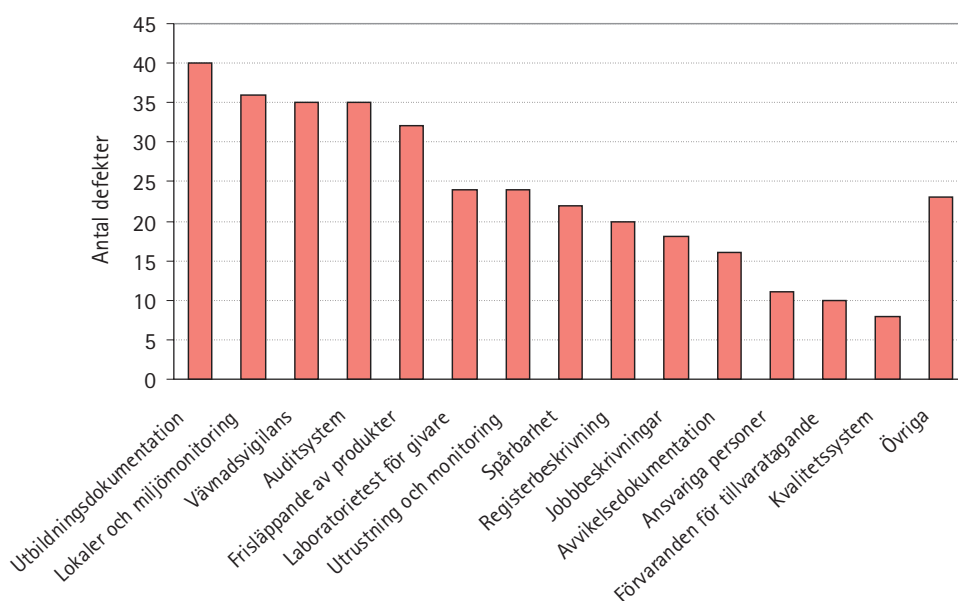
heten som vävnadsinrättning. Ett önskemål har varit att särskilt den personal som deltar i den praktiska verksamheten vid vävnadsinrättningarna deltar i granskningarna. Inspektionsbesöken har vid sidan av övervakningen typiskt utformats som tillfällen för riktad handledning och rådgivning.

Granskningarna inleds med en diskussion där inspektörerna berättar om vävnadsövervakningen och om de bestämmelser som reglerar verksamheten. Vävnadsinrättningens representanter å sin sida beskriver sin verksamhet på ett allmänt plan. Efter detta går man igenom hur de kritiska kvalitets- och säkerhetskraven uppfylls.

Granskningen avslutas med en slutdiskussion där de observationer och eventuella brister övervakarna har noterat går igenom med aktören som också informeras om de följande stegen i behandlingen av verksamhetstillståndet. Ett protokoll görs upp över granskningen och där antecknas de observationer som gjorts samt eventuella brister. Efter granskningen får den sökande en kopia av protokollet. Samtidigt ber Läkemedelsverket



Figur 1. Fördelningen av ansökningar enligt vävnad och celler som hanteras.



Figur 2. Brister som har noterats vid förhandsgranskningarna.

om en utredning över vilka åtgärder som ska vidtas för att korrigera bristerna och om tidtabellen för dessa åtgärder. Beslutet om verksamhetstillstånd bereds vid Läkemedelsverket utgående från ansökningsdokumenten, förhandsgranskningen och eventuella tilläggsutredningar.

Vid granskningarna av de 58 verksamhetsställena noterades totalt 357 brister, av vilka 23 (6,4 %) bedömdes som kritiska eller allvarliga. De kritiska bristerna hade att göra med inexaktheter i de obligatoriska infektionstesterna av vävnads- eller celdonatorer. Som allvarliga brister klassificerades typiskt utrymmen vid vävnadsinrättningar som inte till alla delar motsvarar kraven för utrymmen där transplantat hanteras.

Största delen av alla brister hade att göra med otillräcklig dokumentation kring kvalitetssystemet och verksamheten. Hur de noterade bristerna fördelar sig framställs i figur 2.

Verksamhetstillstånd

Hittills har Läkemedelsverket beviljat 21 verksamhetstillstånd för vävnadsinrättningar och ett undantagstillstånd för import. De

enheter som granskades i våras har flitigt sänt in tilläggsutredningar och nya verksamhetstillstånd bereds som bäst. Läkemedelsverket publicerar en förteckning över alla vävnadsinrättningar som har fått verksamhetstillstånd på webbplatsen. De vävnadsinrättningar som fått verksamhetstillstånd kommer enligt bestämmelserna att granskas vartannat år.

Enligt lagen om fertilitetsbehandling behöver vävnadsinrättningar som hanterar könsceller dessutom ett tillstånd från Rättskyddscentralen för hälsovården TEO för att få ge fertilitetsbehandling. TEO:s och Läkemedelsverkets tillståndsförfaranden har delvis utarbetats parallellt och samarbetet mellan de två myndigheterna har varit aktivt.

Vävnadssäkerhetsverksamhet

Vävnadsinrättningarna ska utvärdera eventuella tillbud och biverkningar som påverkar vävnaders och cellers kvalitet och säkerhet, samt planera och genomföra korrigerande åtgärder. Tillbud och biverkningar som bedöms vara allvarliga ska anmälas till Läkemedelsverket. År 2007 anmäldes 10 allvarliga till-

bud som gällde noterade brister i förfarandet kring förvaring och distribution av vävnader och celler samt mikrobkontaminationer i transplantaten.

Framtida projekt

I framtiden ställs såväl vävnadsinrättningarna som de övervakande myndigheterna inför en utmaning i och med det europeiska kodningssystem som är under utveckling. Syftet med systemet är att för varje donerad produkt ha en individuell europeisk kod som gör att donatorn och transplantatet kan identifieras och spåras.

Kommissionen har aktivt startat projekt för att producera hjälpmedel för att etablera och utveckla kvalitetssystem vid vävnadsinrättningar och för att för- enhetliga övervakningen.

Vävnadsinrättningsverksamheten har pågått i Finland både innan och efter att direktivet trädde i kraft. Förhoppningen är att de nya och gemensamma kraven vidare ska klargöra och för- enhetliga den praktiska verksamheten vid vävnadsinrättningarna och samtidigt öka förtroendet för kvaliteten och säkerheten hos vävnader och celler donerade både i vårt land och utomlands.

Pia Pihlavisto
Specialforskarare, FaD
Avdelningen för övervakning, laboratoriet
Läkemedelsverket

Marianne Kyber
Tullkemist, DI
Tulllaboratoriet

Tom Wikberg
Laboratoriechef, FaD, docent
Avdelningen för övervakning, laboratoriet
Läkemedelsverket

Förfalskade läkemedel med fel läkemedelssubstans

Mängden förfalskade läkemedel tilltar kraftigt över hela världen, trots att såväl internationella organisationer (1, 2) som nationella myndigheter (3, 4) arbetar aktivt för att hindra handeln med läkemedelsförfalskningar. Antalet fall där förfalskade läkemedel konfiskerats av tullen vid EU-gränserna har sedan år 2006 ökat med 51 % (5). Också i Finland har mängden läkemedel och alla handa förfalskade läkemedel som beslagtogs av tullen ökat år för år (6). I den legala distributionskedjan har man i Finland dock inte påträffat förfalskade läkemedel.

Trots att det är olagligt beställer finländarna ofta potens- och dopingmedel genom Internet. Misstänkta mediciner som beslagtogs av Tullposten eller av rese- närer vid Finlands gränser undersöks av Tulllaboratoriet. För en möjlig brottmålsundersökning räcker det att identifiera den aktiva substansen. Tulllaboratoriet koncentrerar sig därför på kvali-

Prov	Ursprung	Antaget innehåll	Innehåll
Kamagra 100 tabletter, Thailand (resenär) 7-08 ¹		Sildenafil 100 mg	Klorokin ² 0,8 mg
Kamagra 100 tabletter, Thailand (resenär) 8-08 ¹		Sildenafil 100 mg	Klorokin ² 2,4 mg
Kamagra tabletter, Thailand (resenär) 9-08 ¹ , tablett 1		Sildenafil 100 mg	Sildenafil 15,3 mg Klorokin ² 1,1 mg
Kamagra tabletter 9-08 ¹ , tablett 2	Thailand (resenär)	Sildenafil 100 mg	Sildenafil 10,8 mg Klorokin Sulfametoxatsol
Cialis "new tadalafil" tabletter	Kina (internet)	Tadalafil 50 mg	Sildenafil 129 mg
Tamoxifen 10 tabletter	Slovakien (internet)	Tamoxifen 10 mg	Sildenafil 2,3 mg

¹ laboratoriets interna provnummer

² difosfat

tativa analyser. Förfalskade läkemedel kan innehålla andra aktiva substanser än de som deklarerats på förpackningen. Detta medför risker som naturligtvis bekymrar de för läkemedelssäkerheten ansvarande myndigheterna. Läkemedelsverkets laboratorium har

utfört tilläggsundersökningar och kvantitativa analyser på prover som tullen konfiskerat. I denna artikel presenteras fem exempel på förfalskade läkemedel som innehåller fel läkemedelssubstan- ser (tabellen).



Bild 1. Kamagra-tabletter.

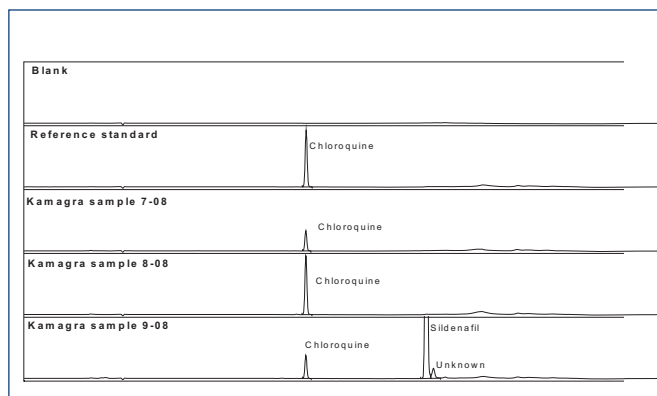


Bild 2. Kromatogram av klorokinstandard och undersökta prov av Kamagra.

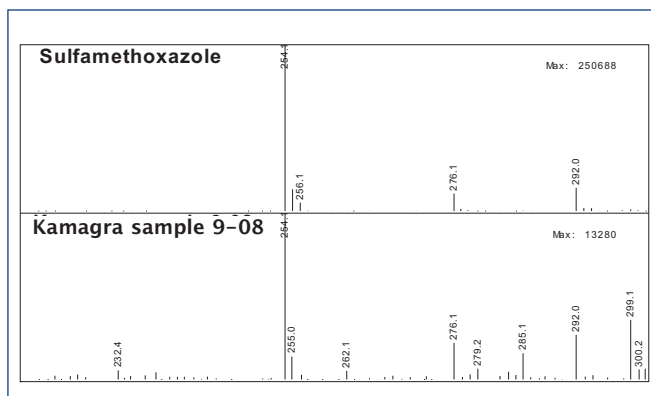


Bild 3. Masspektra av sulfametoxazol och ett Kamagra-prov.

Kamagra-tabletter innehöll klorokin

Flera Kamagra-prover som undersökts tidigare har innehållit sildenafil, med andra ord läkemedlet som tabletterna borde innehålla. De här beskrivna Kamagra-tabletterna (bild 1) konstaterades dock innehålla endast klorokin, ett läkemedel som används mot malaria. Läkemedelsverket har varnat för Kamagra-tabletterna på sina Internetsidor (7).

Mängden klorokin var mycket liten i alla de analyserade Kamagra-tabletterna. Proverna 7-08 och 8-08 innehöll inte alls sildenafil, medan provet 9-08 innehöll en liten mängd av ämnet.

Kromatogrammet av en tablett hade dessutom en extra topp (bild 2). Tabletten analyserades på nytt med en vätskekromatograf som var kopplad till en diodraddetektor och

en masspektrometer. Ämnet identifierades som sulfametoxazol genom att jämföra retentionstiden samt UV- och masspektret för det obekanta ämnet i tablettens motvarande resultat för en referenssubstans (bild 3).

Cialis från Kina med text även på finska

Läkemedel för erektionsstörningar hör till de mest förfälskade läkemedel i världen. Provet (Cialis) som analyserades av Tulllaboratoriet och Läkemedelsverkets laboratorium var en förfälskning som innehöll relativt mycket sildenafil i stället för tadalafil (bilderna 4 och 5). Trots att tabletterna påminde om originalpreparatet, försökte man i detta fall inte imitera originalpreparatets förpackning (bild 6a-b). Texten var på engelska, men namnet på den aktiva substansen gavs

överraskande även på finska (tadalafili)! Antagligen var preparatet avsett för den finska marknaden.

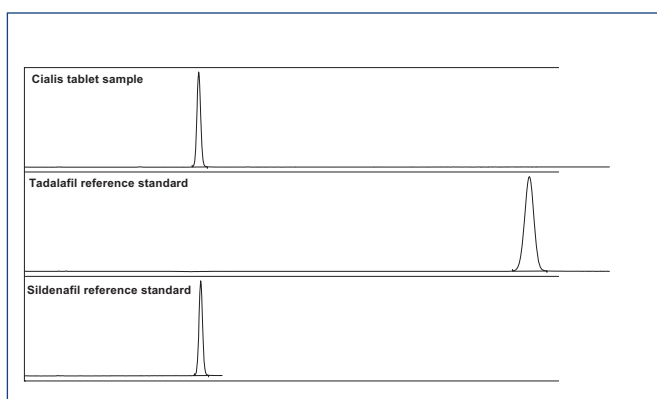


Bild 4. Kromatogram av Cialis "new tadalafil"-provet och standarder av tadalafil och sildenafil.

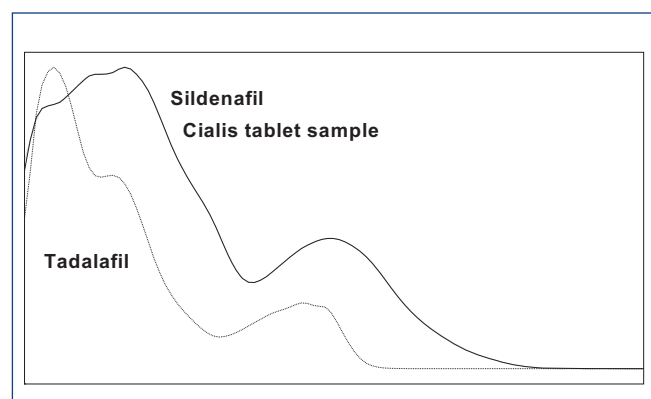


Bild 5. UV-spektra av sildenafil- och tadalafil-standarder samt av Cialis "new tadalafil"-provet. Spektrerna av sildenafil och de undersökta Cialis "new tadalafil"-tabletterna är identiska och täcker därför varann.

Tamoxifentabletter innehöll endast sildenafil

I detta exempel innehöll tabletterna med namnet Tamoxifen 10 (bild 7) inte alls tamoxifen, ett antiöstrogent verkande läkemedel som används för behandling av bröstcancer, utan en liten mängd (2,3 mg) sildenafil (bild 8).

Slutsatser

Läkemedel som innehåller fel läkemedelssubstanser kan vara skadliga då

- de inte ger den önskade farmakologiska läkemedelseffekten
- de inkorrektaktiva substanserna kan ge upphov till överraskande verkningar, vilka kan vara svåra att förknippa med läkemedlet

Det är inte lätt att inse orsakerna till varför förfalskarna överhuvudtaget tillverkar och säljer läkemedel som innehåller fel läkemedelssubstanser, och dessutom i mängder som klart underskrider de terapeutiska doserna. Till exempel innehöll Kamagra-tabletterna 1–2 mg klorokin (vanligtvis är mängden klorokin av storleksordningen 250 mg/tablett), medan Tamoxifen-tabletterna innehöll endast 2 mg sildenafil (sildenafilmängden är i allmänhet 25–100 mg/tablett).

De överraskande resultaten kunde möjligen bero på

- kontaminerade produktionslinjer
- att man för förfalskningarna använt rester som blivit över vid tillverkning av andra läkemedel
- avsiktliga eller oavsiktliga fel vid tillverkningen av förfalskningarna



Dessa exempel illustrerar väl hurdana faror och problem som hänger samman med förfalskade läkemedel och olaglig läkemedelshandel. För att minimera den illegala läkemedelshandeln och därmed sammanhängande hälsorisker är det viktigt att samarbetet myndigheter emellan fortsätter och förstärks.

Referenser

1. <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/index.html>

2. http://ec.europa.eu/research/headlines/news/article_05_04_07_en.html

3. <http://www.laakelaitos.fi/kayttajat/laakevaarennokset>

4. http://www.tulli.fi/fi/03_Yksityishenkilot/01_Matkustajat/02_Laakkeet/index.jsp

5. <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/08/757>

6. http://www.tulli.fi/fi/08_Tullipiirit_ja_laboratorio/06_Tullilaboratorio/04_Toimintavuosi2007/06_Katsaus_rikostutkinnasta.jsp

7. http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaisia/lehdistotiedotteet/3/laakelaitos_varoitaa_kamagra-tableteista

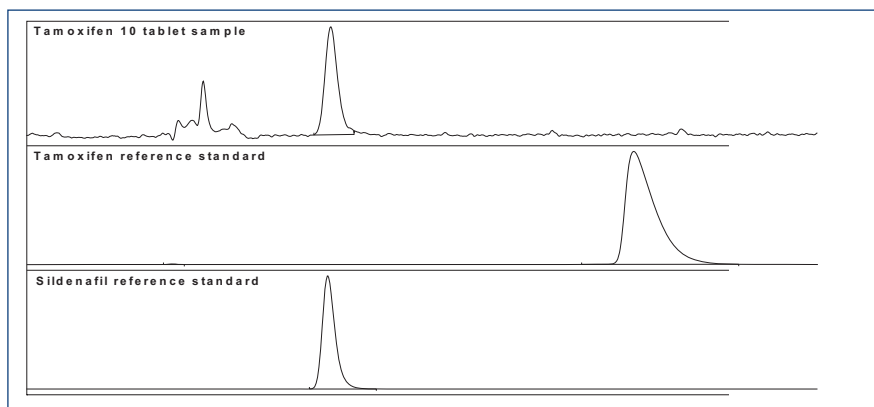


Bild 8. Kromatogram av Tamoxifen 10 –provet samt av tamoxifen- och sildenafilstandarder.

Allt mer antimikrobika används i behandlingen av djur

Konsumtionen av antimikrobika på djur har ökat redan i fyra år i rad. Jämfört med 2003 användes i fjol 12 % mer antimikrobika på djur. Mest ökade användningen av injicerat penicillin, med ca 1 500 kg (25 %). Penicillin är fortfarande det antimikrobikum som mest används på djur medan det näst mest använda är oralt administrerat sulfonamid.

Konsumtionen 2007

Sedan 1995 har man följt upp mängden antimikrobika som används på djur. Helhetskonsumtionen minskade från inledande 18 ton till omkring 13 ton till år 2003, därefter har konsumtionen igen börjat öka. Totalkonsumtionen 2007 var nästan 15 000 kg läkemedel. Konsumtionstalen för antimikrobika bygger på försäljningssiffrorna från läkemedelspartigrossister, vilket innebär att konsumtionsuppgifter fördelade enligt djurart saknas. Största delen av de tillgängliga antimikroba läkemedlen har godkänts för användning på flera olika djurarter.

I fjol såldes 7 500 kg penicilliner vilket motsvarar mer än hälften av alla antibiotika avsedda för djur. Under de senaste fem åren har totalkonsumtionen av penicilliner ökat med hela 25 %.

Totalkonsumtionen av sulfonamider har efter en inledande ökning minskat till samma nivå som i början av 2000-talet.

Användningen av tetracykliner har å sin sida varit mer måttlig än tidigare. Makrolidkonsumtionen har ökat under de två senaste åren.

En positiv utveckling är att konsumtionen av fluorokinoloner inte har ökat (mindre än 90 kg 2007). Fluorokinoloner är viktiga vid behandlingen av vissa allvarliga infektioner hos människa och somliga bakteriearter kan snabbt utveckla resistens mot fluorokinolonerna.

Hur administreras antimikrobika?

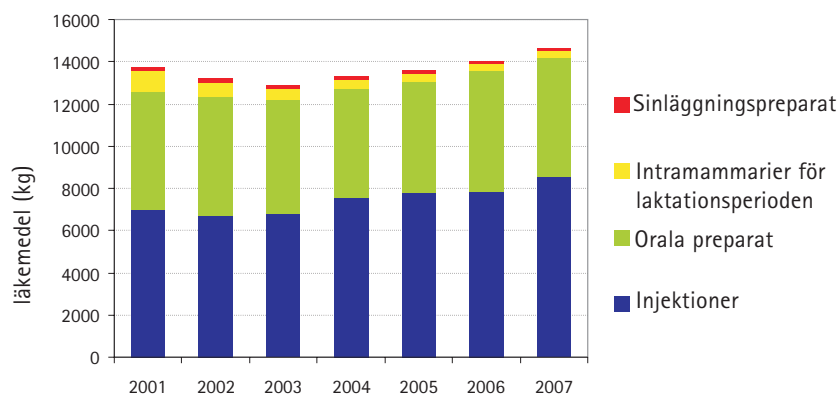
Största delen av alla antimikrobika administreras på djur genom injektioner (figur 1).

Användningen av injektionspreparat har ökat med 1 800 kg sedan 2003. Särskilt har användningen av penicillininjektioner ökat. Andelen sådana av alla injicerade antibiotika var 85 %.

Även konsumtionen av injicerade tetracykliner och aminopenicilliner har ökat under 2000-talet.

Oralt administrerade preparat kan delas in i två grupper enligt om de är avsedda för individuell behandling (tabletter, oral pasta) eller för gruppbehandling (preparat som administreras med foder eller dricksvatten). Andelen preparat för gruppbehandling i relation till totalkonsumtionen har inte tidigare beräknats. År 2007 användes nästan 2 800 kg preparat avsedda för gruppbehandling, vilket motsvarar hälften av alla oralt administrerade antimikrobika och 19 % av totalkonsumtionen av antimikrobika. I Sverige var andelen antimikrobika för gruppbehandling i fjol 13 % (1). De mest använda oralt administrerade var sulfonamider, därefter kefalosporiner och tetracykliner.

I fjol konsumerades nästan



Figur 1. Konsumtionen av antimikrobika enligt administreringsätt.

500 kg mer (26 %) orala sulfonamider än 2003. Över 90 % av konsumtionen användes till gruppbehandling av produktionsdjur. Även orala tetracykliner används nästan uteslutande för behandling av produktionsdjur, men konsumtionen av sådana har sedan 2003 minskat med 400 kg (28 %). Totalkonsumtionen av oralt administrerade preparat har hållits på en stabil nivå under 2000-talet, vilket troligen innebär att sulfonamiderna har ersatt tetracyklinskonsumtionen. Både sulfonamider och tetracykliner används bland annat för inflammationer i luftvägarna och för behandling av diarré hos flera olika djurarter. Därför saknas uppgifter om fördelning enligt djurart.

För djur används i huvudsak första generationens kefalosporiner. Tredje generationens kefalosporiner i preparat godkända för användning på djur finns bara i form av injektioner. Största delen av kefalosporinerna administreras oralt till smådjur (nästan 1 000 kg, 94 %). Ca 60 kg (6 %) av alla kefalosporiner användes för lokabehandling av juverinflammation hos mjölkkor (2). Av denna mängd gavs i fjol 3 kg (0,3 %) som injektioner.

Under 2000-talet har användningen av antimikrobiika för lokalbehandling av juverinflammation hos ko under mjölkkningsperioden, beräknat per djur, minskat kontinuerligt (figur 2). Nu förefaller emellertid situationen ha stabiliserat sig. Bland alla intramammära läkemedel var i fjol penicillin (39 %) och övriga betalaktamer (44 %) de mest använda antimikrobiiska läkemedlen (2).

Varför har användningen av penicilliner ökat?

Konsumtionen av injicerade penicilliner har ökat med 1 500 kg (25 %) på fyra år. Penicillin är ett viktigt antibiotikum särskilt vid behandling av juverinflammation hos nöt, men också som

läkemedelsterapi för svin och häst. Även i Sverige och Norge är penicilliner de mest använda antimikrobiiska läkemedlen för djur (1, 3)

I de finländska bruksrekommendationerna för antimikrobiika är smalspektrigt penicillin det främsta alternativet vid de flesta infektioner hos djur (4). Det betyder att anvisningarna följs i detta hänseende. Den ökade konsumtionen av penicilliner har däremot inte lett till en motsvarande minskning av andra antimikrobiika.

Strukturumvandlingen inom lantbruket har varit kraftig på 2000-talet. Exempelvis antalet mjölkkor har minskat markant (figur 2) samtidigt som mjölkproduktionen per ko har ökat (5). Antingen behandlas mjölkkor med läkemedel mer än förut eller så har användningen av penicillin för andra djurarter ökat markant. Det finns mer hästar än tidigare (6). Antalet hästar som får läkemedelsbehandling har ökat men det förklarar bara en liten del av den ökade konsumtionen. Svingårdarnas enheter har blivit större liksom totalproduktionen av svinkött (5).

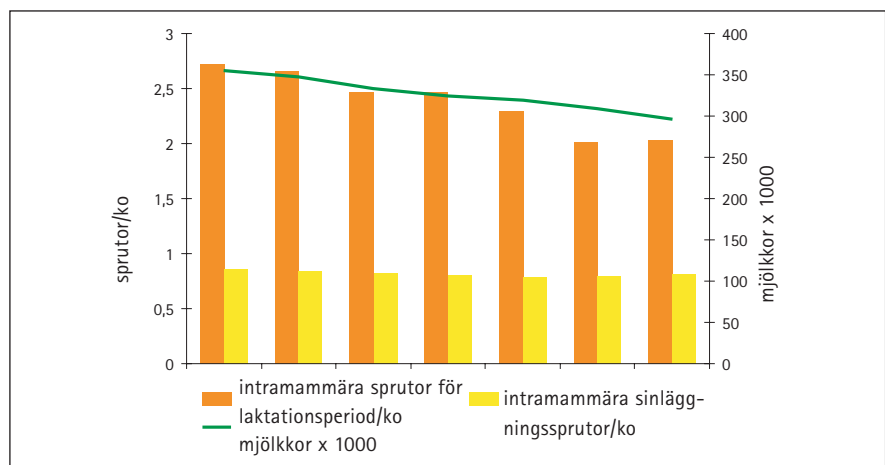
År 2003 tilläts överlåtelse av penicillin i beredskap för behandling av ledinfektioner och svansbett på gödsvin (7). Det har underlättat läkemedelsbehandlingen av individuella gödsvin men sannolikt också ökat peni-

cillinkonsumtionen. Exempelvis bitna svansar har emellertid också att göra med de förhållanden djuren lever i. De kan åtgärdas genom att sänka djurtätheten, förbättra byggnadernas konstruktion och ge djuren stimulans (8).

Användningen av antimikrobiika på djur i Finland har ökat under de senaste åren. Största delen av all antimikrobiika ges vid individuell behandling av djur och mest används smalspektrigt penicillin.

Litteratur

1. SVARM 2007, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring, www.sva.se
2. http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/elainlaakkeiden_kultus
3. Norm Vet 2006, Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway, www.vetinst.no
4. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin, Arbetsgruppsmemorandum JSM 2003:9.
5. Lantbruksstatistisk årsbok 2007, Tike, www.mmmmtike.fi
6. 2003 cirka 60 000, 2007 cirka 70 000. Förädlingsagronom T. Peltonen Hippos, muntligt tillkännagivande.
7. JSM:s förordning 23/VLA/2002
8. Schroder-Petersen DL och Simonsen HB, Tail Biting in Pigs, *The Vet.J.* 2001, 162, 196–210.



Figur 2. Konsumtionen av intramammärer för laktationsperiod och för sinläggning samt antal mjölkkor.