

TA  
BU

Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från  
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National  
Agency for Medicines, Finland

5 | 2005



# TABU 5.2005

13. vuosikerta  
13 årgången  
13th Annual volume

## På svenska

<b>Ledare</b>	36	Ny teknologi ökar behovet av övervakning Hannes Wahlroos
	37	Rekommendationer för läkemedelsterapi av äldre Sirkka-Liisa Kivelä   Juha Puustinen   Janne Nurminen
	40	Läkemedel i hälsopolitikens mål Terhi Helmiö   Anna Karjalainen   Ulla Närhi
	40	Depo-Provera som kontraception
<b>Om biverkningar</b>	41	Nitrofurantoin och lungbiverkningar Tiina Merivuori   Annikka Kalliokoski
	44	Läkemedelspresentationer och utdelat material Saara Jääskeläinen   Ulla Närhi
<b>Medicintekniska produkter</b>	47	Praktiska metoder för kvalitetskontroll av utrustning för UV-ljusbehandling Petri Pommelin
	49	Små sterilisatorer i tandvården Robin Lindén
<b>Om läkemedel för djur</b>	52	Biverkningsanmälningar gällande sedvanliga läkemedel för djur år 2004 Irmeli Happonen

## In English

<b>Editorial</b>	54	New technology increases the need for supervision Hannes Wahlroos
	55	Recommendations for the medical therapy of the elderly Sirkka-Liisa Kivelä   Juha Puustinen   Janne Nurminen
	58	Medicines in the focus of health policies Terhi Helmiö   Anna Karjalainen   Ulla Närhi
<b>ADR News</b>	59	Nitrofurantoin and pulmonary adverse reactions Tiina Merivuori   Annikka Kalliokoski
	62	Drug presentations and the materials distributed Saara Jääskeläinen   Ulla Närhi
<b>Ex tempore</b>	64	State Food and drug Agency from China visits NAM

## Ny teknologi ökar behovet av övervakning

Inom Europeiska kommissionen bereds som bäst lagstiftning som berör så kallad avancerad terapi baserad på ny teknologi.<sup>1</sup> Det är fråga om genterapi, cellterapi, vävnadsteknik samt annan ny teknologi som stöder dessa. Kommissionens preliminära förslag för övervakning av produkterna, inklusive förfaranden för försäljningstillstånd, har nu varit framlagt för kommentarer av alla intresserade.

De produkter denna nya teknologi ger upphov till förväntas få stor betydelse inom hälsovården och de förenas av många gemensamma vetenskapliga, ekonomiska och etiska faktorer. Produkterna bygger på komplicerade, högteknologiska tillverkningsprocesser. Den vetenskapliga expertisen och övervakningskompetensen kring produktgruppen är smal och säkerheten i fråga om överföring av infektion är en av kärnfrågorna med tanke på säkerheten. Produkterna utvecklas ofta av små och medelstora företag inom biobranschen.

De nya terapiformerna förväntas ge märkbar nytta bland annat i behandlingen av cancer samt Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Man talar också om regenerativ medicin som används för att förändra sjukdomens förlopp och som till slut kan göra det möjligt att odla vävnad lokalt i människokroppen. De nya terapierna är sannolikt dyrare än traditionell läkemedelsterapi. Med tanke på hälsovårdens stränga finansiella ramar tvingar också detta faktum till prioriteringar och en förnuftigare läkemedelsterapi.

Syftet med de nya övervakningsförfarandena är att garantera en hög säkerhetsnivå för patienterna. Förutsättningarna för lansering av produkter på marknaden och säkerhetsövervakningen av befintliga produkter ska förenhetligas. Andra mål är att förbättra konkurrensförutsättningarna för företag som verkar i Europa och att möjliggöra en flexibilitet i författningarnas nivå som är tillräcklig för den vetenskapliga och teknologiska utvecklingen.

Säkerheten förbättras också på andra sätt. I mars 2004 godkändes det så kallade vävnadsdirektivet<sup>2</sup> vars syfte är att säkerställa kvaliteten och säkerheten hos mänskliga vävnader och celler som är avsedda att användas på människa. Direktivet ska träda i kraft på nationell nivå senast den 7.4.2006. Direktivet handlar bland annat om övervakning och anskaffning av mänskliga vävnader och celler samt om ackreditering av, tillstånd för och inspektioner av vävnadsinrättningar. Även stam-

celler från vuxna och embryon omfattas av direktivet. Det har föreslagits att Läkemedelsverket ska bli en myndighet som övervakar "vävnadsinrättningar", det vill säga vävnadsbanker.

De nya terapimöjligheterna är förknippade med kända, men också överraskande, risker. De bäst kända torde vara mikrobiologisk kontamination av ursprungsmaterialet eller av tillverkningsprocesserna och spridning av sjukdomar, naturlig variation i ursprungsmaterialet, inkompatibilitet hos biomaterialen samt tumörframkallande produkter. Läkemedelsverket överlämnade i april utredningen "Ihmiskuperäistä materiaalia sisältävien tuotteiden turvallisuus". (Säkerheten hos produkter med material av mänskligt ursprung) till social- och hälsovårdsministeriet.

Den nuvarande läkemedelsövervakningens krav och metoder har utvecklats över en period på 40 år. De erfarenheter som har samlats om dem ska också utnyttjas i övervakningen av vävnadstekniska produkter. Det förefaller som om Europeiska läkemedelsverket (EMA) kommer att få en ny uppgift i den vetenskapliga utvärderingen av vävnadstekniska produkter. Detta måste naturligtvis återspeglas i kompetenskraven för medlemsländernas läkemedelsmyndigheter; alla verk ingår ju permanent i EMAs samarbetsnätverk.

Utveckling av produkter som innehåller material av mänskligt ursprung är en växande teknologibransch. Kommersiella produkter finns redan att tillgå världen över. Den vetenskapliga och teknologiska utvecklingen väntar inte på att lagstiftningen ska utvecklas, även om övervakningen skulle förutsätta nya sätt att tänka. För patienterna, utvecklingsarbetet i branschen och industrin vore det bäst om övervakningssystemen kunde skapas i ett så tidigt skede som möjligt. Då kunde man skingra okunskapen kring säkerhetskraven, främja företagets utveckling och konkurrenskraft och påskynda lanseringen av nya produkter så att hälsovården och patienterna får tillgång till dem.

<sup>1</sup> <http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>

<sup>2</sup> EUT L102, 7.4.2004, s. 48.

<sup>3</sup> [http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/selvitys\\_tlt\\_huhti-kuu2005.html](http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/selvitys_tlt_huhti-kuu2005.html)



**Sirkka-Liisa Kivelä**

MKD, professor, överläkare

Turun yliopisto, allmänmedicin, Åbo universitetscentralsjukhus, allmänmedicinska enheten och Satakunda sjukvårdsdistrikt

**Juha Puustinen**

MK, amanuens

Turun yliopisto, allmänmedicin och Satakunda centralsjukhus, geriatri

**Janne Nurminen**

MK, amanuens

Turun yliopisto, allmänmedicin och Satakunda centralsjukhus, invärtes sjukdomar

## Rekommendationer för läkemedelsterapi av äldre

*I flera länder har man utarbetat expertrekommendationer för läkemedelsbehandling av äldre, särskilt om de läkemedel som ska undvikas i behandlingen. I de rekommendationer som utarbetades i Sverige år 2003 framhävs särskilt att användningen av bl.a. långverkande bensodiazepiner, det vill säga diazepam, klordiazepoxid och nitrazepam, starka antikolinergika, oralt teofyllin och kinin bör undvikas på grund av risken för biverkningar. Nyttan med läkemedelsbehandlingen ska vara större än nackdelarna.*

De förändringar som sker i människokroppen med stigande ålder påverkar hur läkemedel absorberas, distribueras, metaboliseras och elimineras. Vattnets andel av kroppens totala vikt minskar och andelen fett ökar. Fettlösliga läkemedel får då en större volym att fördela sig i och elimineras långsammare. Vattenlösliga läkemedel får en mindre volym att fördela sig i. Blodflödet i levern försvagas och vissa av de enzymer som metaboliserar läkemedel verkar långsammare. Njurarnas förmåga att utsöndra läkemedel och deras nedbrytningsprodukter sjunker och är i 75–80 års ålder ungefär halverad jämfört med en ung vuxens (1). Kreatininproduktionen minskar då muskelmassan minskar och kreatininhalten i serum är därför en dålig indikator på äldres njurfunktion. Kreatininclearance och serumets halt cystatin C är bättre indikatorer (2).

Vävnaders och cellers känslighet för läkemedlets effekt ökar och förmågan att tolerera skadliga biverkningar försvagas. Äldre är utsatta särskilt för bensodiazepiner, opioiders, antikolinerga läkemedels och neuroleptikas biverkningar som försvagar hjärnans funktioner, såsom försämringar av minnet och andra kognitiva förmågor samt konfu-

sion. Den försvagade baroreceptorreflexen ökar risken för ortostatisk hypotoni bl.a. vid användning av vasodilatoriska läkemedel, diuretika, läkemedel mot Parkinsons sjukdom, neuroleptika eller tricykliska antidepressiva (1).

Många äldre människor använder flera olika läkemedel samtidigt. Kombinationsbehandling leder till stor risk för biverkningar och interaktioner (1).

I många länder har man försökt lösa problemen kring läkemedelsbehandling av äldre genom att arrangera fortbildning för läkare och annan hälsovårdspersonal och genom att anställa sakkunniga inom klinisk farmaci på vårdinrättningarna (3). De sakkunniga har utarbetat anvisningar för kliniskt bruk och för allmän utvärdering av läkemedelsbehandlingarna (4, 5, 6, 7). I Förenta Staterna har man vidare begränsat användningen av psykofarmaka på långvårdsinrättningar. Uppföljningar av vårdinrättningarnas läkemedelspraxis visar att användningen av läkemedel som regleras av bestämmelser är ganska sällsynt på långvårdsinrättningar (8, 9, 10).

I denna artikel beskriver vi de allmänna rekommendationer för läkemedelsbehandling av äldre som en expertgrupp i Sverige har utarbetat (7).

Vidare presenterar vi några vanliga problem för läkemedelbehandling av äldre i vårt land och föreslår sådana åtgärder som vi anser nödvändiga.

### Expertrekommendationer

I de svenska expertrekommendationer fastställs vilka läkemedel som ska undvikas i behandlingen av äldre, under hur lång tid vissa läkemedel får ges, hur läkemedlets effekter och biverkningar ska följas upp och vilka läkemedelskombinationer som ska undvikas. Dessa anvisningar gäller alltså läkemedel och är inte anvisningar för behandling av specifika sjukdomar. Utöver de allmänna anvisningarna presenteras rekommendationer för läkemedelsbehandling av vissa sjukdomar. De allmänna, inte sjukdomsspecifika, rekommendationerna bygger på internationella rekommendationer och avviker inte i högre grad från anvisningar som har utarbetats i andra länder (7).

### Läkemedel som bör undvikas utan särskilda indikationer

Bensodiazepiner med lång halveringstid, det vill säga diazepam, klordiazepoxid och nitrazepam, starkt antikoli-

nerga läkemedel, oralt teofyllin samt kinin är läkemedel som bör undvikas vid behandling av äldre (7).

Halveringstiderna för fettlösliga läkemedel är längre hos äldre än hos personer i medelåldern. För bensodiazepinderivat med lång halveringstid är halveringstiden hos äldre mycket lång, och risken för att de kumuleras är stor. Trötthet, försämringar av minnet och andra kognitiva förmågor, konfusion, muskelsvaghet, koordinationsstörningar, balanstörningar och fall är vanliga biverkningar (7).

Försämringar av minnet och andra kognitiva förmågor, konfusion och beteendestörningar är vid sidan av obstipation, muntorrhet och synstörningar hos äldre vanliga biverkningar av starka antikolinergika. Effekten av antikolinerga läkemedel mot överaktiv blåsa har inte påvisats vid behandling av inkontinens hos äldre. Dessa är motiveringar till att undvika användningen av de i fråga varande läkemedlen (7).

Teofyllin har smal terapeutisk bredd, flera biverkningar och interaktioner med ett flertal läkemedel. Teofyllinets effekt vid behandling av astma hos vuxna och av kronisk obstruktiv lungsjukdom är bristfälliga. Av dessa orsaker är oralt teofyllin att undvika.

Till de biverkningarna av kinin hör konfusion och trombocytopeni. Därför anser man att läkemedlet bör undvikas vid behandling av äldre (7).

## Läkemedel som kräver korrekt indikation

I följande sektion har vi samlat läkemedel som är problematiska med tanke på biverkningar och interaktioner och som enligt undersökningar förhållandevis allmänt föreskrivs för äldre utan välgrundad indikation. En kritisk bedömning vid föreskrivning av antiinflammatoriska analgetika, opioider, neuroleptika, digoxin, loopdiuretika och serotoninselektiva antidepressiva betonas (7).

Magtarmblödningar och magsår, vätskeretention, hjärtinsufficiens, nedsatt njurfunktion samt kognitiva störningar är biverkningar av antiinflammatoriska analgetika hos äldre. Paracetamol är ett förhållandevis säkert läkemedel vid behandling av smärttillstånd i stöd- och rörelseapparaten hos äldre. Antiinflammatoriska analgetika ska inte användas om de inte medför för-

delar jämfört med paracetamol (7).

Opioider, bland annat kodein eller tramadol, kan felaktigt föreskrivas för långvarigt bruk utan att behandlingens effekter utvärderas. Användningen av opioider ska alltid bygga på en exakt analys av smärtans orsaker och behandlingens effekt och biverkningar måste följas upp. Sedation, kognitiva störningar, konfusion och fall är biverkningar av dessa läkemedel hos äldre (7).

Kodein och tramadol är sk. *pro-drugs* som kan vara effektlösa på grund av användningen av ett annat läkemedel eller på grund av genetiska egenskaper. De aktiveras genom metabolism av enzymet cytokrom P450 2D6. Fluoxetin, kinidin, parecoxib och terbinafin är kraftiga hämmare av denna mekanism. Liksom celecoxib, många neuroleptika (t.ex. haloperidol, risperidon och fentiazinderivat), paroxetin samt amitriptylin minskar de den smärtlindrande effekten av tramadol och kodein (11). Dessa läkemedel bör inte användas samtidigt som kodein eller tramadol.

Tramadol är serotonergt och samtidig användning av antidepressiva kan förorsaka serotoninerga syndromet. Tramadol borde inte föreskrivas äldre patienter som använder antidepressiva. Om dessa två läkemedel används samtidigt måste eventuella symtom på serotonergt syndrom känna. Till dessa symtom hör bl.a. ångest, agitation, hypomani, sömnlöshet, konfusion, perspiration, tremor, diarré, koordinationsstörningar och hypertermi (11, 12).

Användningen av neuroleptika borde begränsas till tillfällig behandling av psykosor och allvarliga aggressioner. Behandlingseffekt och biverkningar måste följas upp. Kognitiva störningar, parkinsonism, akatisi, tardiv dyskinesi, sedation och ortostatism är vanliga biverkningar av dessa läkemedel hos äldre. Långvarig användning av neuroleptika anges som en allmänt olämplig läkemedelsbehandling (7).

Studier visar att loopdiuretika allmänt används mot ödem utan att orsakerna bakom symtomen utreds. Användningen av dessa läkemedel ska bygga på en exakt fastställd indikation (7).

En kritisk föreskrivning av serotoninselektiva antidepressiva bör iaktas eftersom det förekommer att dessa felaktigt föreskrivs för äldre som lider av

lindrig depression, eller som helt enkelt sörjer (7). De har inte påvisats ha effekt vid behandling av lindriga depressionstillstånd eller för att lindra sorg. Användningen av dessa läkemedel har blivit allmänare. De hör endast i behandlingen av svåra eller medelsvåra depressionstillstånd, tillsammans med terapiformer utan läkemedel (13). Effekten av antidepressiva bör utvärderas regelbundet och behandlingen ska normalt vara tidsbunden (7).

## Behandlingstid

Denna sektion innehåller anvisningar för utvärdering av terapibehovet och behandlingens längd för vissa läkemedelsgrupper som förhållandevis ofta föreskrivs för oändamålsenligt långa behandlingstider, nämligen bensodiazepinderivat och läkemedel som verkar på samma sätt, antiinflammatoriska analgetika och tarmirriterande laxativ (7).

Bensodiazepinderivat och läkemedel som verkar på samma sätt används mot anvisningarna som sömnmedel för äldre, varje kväll under månader eller till och med år. Deras positiva effekt vid långvarig användning som behandling av sömnlöshet har inte påvisats. Bensodiazepinderivat och läkemedel som verkar på samma sätt bör inte föreskrivas för användning varje kväll i längre perioder än en månad. För längre användning bör särskilda skäl föreligga (7). Behandling av sömnlöshet utan läkemedel har visats ha positiva effekter också för äldre (14). De bör tillämpas i vården.

För att förebygga antiinflammatoriska analgetikas problematiska biverkningar på magtarmkanalen och andra biverkningar bör användningen av dessa läkemedel begränsas till perioder på högst tre månader. För behandling av långvariga smärttillstånd bör man i första hand föreskriva paracetamol (7). Långvarig användning av tarmirriterande laxativ kan förorsaka förlamning av tarmväggens muskulatur och paradoxal obstipation. Användningen av dessa läkemedel bör begränsas till tre veckor. Behandling av obstipation hos äldre som har haft hjärnslag eller som lider av Parkinsons sjukdom eller någon annan allvarlig neurologisk sjukdom kan förutsätta längre användning (7).

## Dosering

I rekommendationerna anges maximala dygnsdoser för vissa psykofarmaka. Doser som överskrider den angivna nivån innebär större risk för biverkningar utan att behandlingens gynnsamma effekter förstärks. Man bör använda minsta läkemedelsdos som har gynnsam effekt. Doserna av psykofarmaka fastställs individuellt enligt patientens symtom och på nytt då behandlingen har stabiliserat situationen (7).

## Polyfarmaci

Samtidig användning av vissa läkemedel inom en och samma ATC-klass bör enligt rekommendationerna undvikas. Det problematiska i samtidig användning av två eller flera bensodiazepinderivat eller andra läkemedel som verkar på samma sätt, två eller flera psykofarmaka, två eller flera antiinflammatoriska analgetika eller två eller flera opioider betonas på grund av den ökade risken för biverkningar, utan att behandlingens gynnsamma effekter förstärks (7).

## Läkemedel som bör undvikas vid behandling av specifika sjukdomar

I fråga om behandling av artros betonas att antiinflammatoriska analgetika bör undvikas om man inte har provat vilken effekt paracetamol har. Opioider ska föreskrivas bara om paracetamol och antiinflammatoriska analgetika har visat sig effektlösa (7).

Äldre som lider av demens är mycket känsliga för läkemedelsbiverkningar på centrala nervsystemet. Läkemedel med starka antikolinerga effekter och långverkande bensodiazepinderivat bör inte föreskrivas för dem. Även användningen av andra bensodiazepinderivat, andra läkemedel som verkar på samma sätt och andra sedativa bör begränsas. Neuroleptika ska användas endast för behandling av psykotiska symtom eller kraftig aggression. Doserna ska vara låga, effekt och biverkningar ska utvärderas regelbundet och användningen får inte fortsätta i flera år (7). Hos många demenspatienter lindras de psykotiska symtomen och aggressiviteten efter några månaders behandling med neuroleptika (15).

## Finländska exempel av läkemedelsbehandling

Bensodiazepiner med lång halveringstid och starka antikolinergiska används allmänt. Samtidig användning av två eller flera bensodiazepinderivat eller andra läkemedel som verkar på samma sätt, och samtidig användning av tre eller flera psykofarmaka framträder som problem i läkemedelsbehandlingen av äldre i vårt land (16, 17).

## Vad borde göras?

Det finns i Finland ett behov av rekommendationer för läkemedelsbehandling av äldre, baserade på kunskapen hos och kritiska ställningstaganden från experter i geriatri, psykogeriatrici, klinisk farmakologi och klinisk farmaci. Fortbildning kring läkemedelsbehandling av äldre bör arrangeras för läkare och andra anställda inom hälsovården. Det är nödvändigt att öka utbildningen av specialistläkare i geriatri och att etablera geriatriska avdelningar eller enheter på universitetssjukhusen och centralsjukhusen. Tjänster för sakkunniga inom klinisk farmaci borde etableras på sjukhusen. Alla hälsovårdsinrättningar och apotek bör ta i bruk system för rapportering av interaktioner mellan läkemedel. Datasystemen bör utvecklas och system borde tas i bruk för rapportering av samtidig användning av läkemedel samt användning av läkemedel som ska undvikas för äldre. I bedömningen av äldres njurfunktion bör man övergå till att fastställa halten cystatin C i serum. Det behövs också noggranna anvisningar för läkemedelsdoser lämpliga för äldre.

## Litteratur

1. Armour D, Cairns C (ed.). Medicines in the elderly. Pharmaceutical Press, Lontoo 2002.
2. Wasén E. Serum cystatin C as a marker of renal function in an older population. *Annales Universitatis Turkuensis D* 631, Åbo 2004.
3. Kaufman MB, Brodin KA, Sarafian A. Effect of prescriber education on the use of medications contraindicated in older adults in a managed medicare population. *J Manag Care Pharm* 2005;11:211-219.
4. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Walker JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-2724.

5. McLeod PJ. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-391.
6. VanDijk KN, Pont LG, deVries CS, Franken M, Brouwers JR, deJong-van den Berg LT. Prescribing indicators for evaluating drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2003;37:1136-1141.
7. Socialstyrelsen. Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedelsterapi. Socialstyrelsens förslag. Socialstyrelsen, Stockholm 2003.
8. Siegler EL, Capezuti E, Maislin G, Baumgarten M, Evans L, Strumpf N. Effects of a restraint reduction intervention and OBRA '87 regulations on psychoactive drug use in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:791-6.
9. Barson S, Doane K. The impact of OBRA - 87 on psychotropic drug prescribing in skilled nursing facilities. *Psychiatr Serv* 1997;48:1289-96.
10. Hughes CM, Lapane KL. Administrative initiatives for reducing inappropriate prescribing of psychotropic drugs in nursing homes: how successful have they been? *Drugs Aging* 2005; 22:339-351.
11. Laine K. Lääkkeiden yhteisvaikutukset. Tammi, Helsingfors 2005.
12. Kivelä S-L. Vanhusten lääkehoito. Tammi, Helsingfors 2004.
13. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, Iliffe S. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:829-39.
14. Montgomery P, Dennis J. A systematic review of non-pharmacological therapies for sleep problems in later life. *Sleep Med Rev* 2004;8:47-62.
15. Viramo P, Huusko T, Joiniemi M, Sulkava R. Dementiapotilaan lääkehoito – opas lääkäreille ja hoitohenkilökunnalle. Suomen Demensiyhdistys ry, Helsingfors 2004.
16. Nurminen J, Puustinen J, Kukola M, Kivelä S-L. Inappropriate medication in the elderly in long-term care. Boken: Summaries and abstracts. 14th Nordic Congress of General Practice, Stockholm, Sweden 15th-18th June 2005, s. 92-93.
17. Puustinen J, Nurminen J, Kukola M, Kivelä S-L. Inappropriate medication use in the elderly in acute hospital treatment. Boken: Summaries and abstracts. 14th Nordic Congress of General Practice, Stockholm, Sweden 15th-18th June 2005, s. 94.

Terhi Helmiö  
Äldre forskare, TkD

Anna Karjalainen  
Planeringssekreterare

Ulla Närhi  
Äldre forskare, FaD

*Sammandrag*

Planering av läkemedelsförsörjningen  
Läkemedelsverket

## Läkemedel i hälsopolitikens mål

*Syftet med arbetsgruppen för planering av läkemedelsförsörjningen som år 2005 grundades inom Läkemedelsverket är att producera undersökningar och utredningar som stöd för beslutsfattningen kring läkemedelsförsörjningen och som grund för den offentliga diskussionen.*

I denna översikt granskas vilken effekt de strategier som i Finland har utarbetats inom social- och hälsovårdsministeriets förvaltningsområde har på läkemedelsförsörjningen och läkemedelspolitiken. Vidare jämförs dessa strategier med motsvarande riktlinjer i de nordiska länderna och EU. Översikten har gjorts som bakgrundsutredning för arbetsgruppen för planering av läkemedelsförsörjningen.

Finlands social- och hälsovårdsministerium publicerade år 2003 dokumentet Läkemedelspolitiken 2010 som var det första separata dokumentet med riktlinjer för målen inom läkemedelsbranschen. Under åren 1988–2003 behandlades läkemedelsförsörjningen endast i begränsad utsträckning och som en del av hälsovården i ministeriets mål- och verksamhetsprogram samt strategier, trots att läkemedlens betydelse hela tiden har ökat både i behandlingen av sjukdomar och symptom, och i form av läkemedelskostnader.

Det finns många likheter mellan hälso- och läkemedelspolitiken i de

olika nordiska länderna. Viktiga diskussionsämnen inom hälsovården är hälsofrämjande och folkhälsa samt de stigande läkemedelskostnaderna. Läkemedlen behandlas i allmänhet som ett separat område, där man främst fokuserar på kostnaderna och möjligheterna att minska dem. I Finland var läkemedelskostnadernas andel av de totala kostnaderna för hälsovården år 2003 nästan 16 %.

Särskilda orosmoment på EU-planen har varit den svikande innovationen och konkurrenskraften inom den europeiska läkemedelsindustrin samt tillämpningen av den fria inre marknaden på läkemedelspreparat. Läkemedelsindustrins viktiga roll som upprätthållare av den europeiska konkurrenskraften har bidragit till att separera läkemedelspolitiken från hälsopolitiken.

Läkemedlens och läkemedelsförsörjningens position i Finland förefaller i ljuset av dokumenten vara motsäggelsefull. De kontinuerligt stigande läkemedelskostnaderna är ett hälsopolitiskt problem. Å andra sidan kan man

med läkemedel skapa ekonomisk nytta inom andra delområden i hälsovården, t.ex. i form av lägre personalkostnader. Detta kan i sin tur stå i konflikt med målen för att förbättra välfärden och den relativa positionen för de befolkningsgrupper vars ställning är svagast.

Övervakningen av prissättningen av läkemedel, principerna för systemet för läkemedelsersättning samt uppföljningen och styrningen av läkemedelsförskrivning är de metoder som kan användas för att kontrollera kostnaderna. I framtiden borde läkemedelsbehandlingen och läkemedelsförsörjningen granskas som en integrerad del av hälsovården eftersom en förnuftigt genomförd läkemedelsbehandling kan ha en sänkande effekt på de totala kostnaderna för hälsovården. Förväntningarna på uppföljningen och styrningen av läkemedelsförskrivningen är höga för tillfället. Problemen med läkemedelskostnaderna förefaller emellertid kulminera i det flerkanaliga finansieringssystemet för läkemedel, och i oförenligheten mellan dess delar.

## Depo-Provera som kontraception

Läkemedelsverket har fått kunskap om att det råder oklarheter om administrationssättet för Depo-Provera injektionsvätska som kontraception. Innehavaren av försäljningstillståndet har skickat ut en uppdaterad produktresumé och bipacksedel till yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården. Särskilt vill man fästa uppmärksamhet vid att Depo-Provera som kontraception endast ges som intramuskulär injektion.

Annikka Kalliokoski



Tiina Merivuori

Specialist i lungsjukdomar och allergologi

Annikka Kalliokoski

Överläkare

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

## Nitrofurantoin och lungbiverkningar

*Användningen av nitrofurantoin har varit utbredd eftersom läkemedlet är en fungerande och förmånlig profylax mot urinvägsinfektioner, med tanke på antimikrobikaresistensen. Gängse vård-rekommendationerna för urinvägsinfektioner från år 2000 rekommenderar vid sidan av trimetoprim och pivmecillinam nitrofurantoin som förstahandsläkemedel mot urinblåseinfektion.*

Enligt litteraturen är de vanligaste biverkningarna av nitrofurantoin symtom i matspjälkningssystemet (illamående, magsmärtor och diarré). Hudsymtom uppträder enligt uppskattning hos 1–2 % av patienter som behandlas med nitrofurantoin. Andra överkänslighetsreaktioner som har beskrivits är läkemedelsfeber och ibland anafylaxi. Leverbiverkningar (förhöjda levervärden och hepatit) är ganska ovanliga. Stora doser har ibland varit förknippade med polyneuropati (av dessa patienter har cirka 90 % haft njurinsufficiens). Det finns enskilda fallbeskrivningar av godartat, förhöjt hjärntryck; bland symtomen i centrala nervsystemet är huvudvärk och svindel vanligare. Även blodbildsförändringar och hemolytisk anemi är möjliga.

Nitrofurantoin förorsakar oftare än något annat läkemedel akuta lungbiverkningar. Cirka 90 % av lungreaktionerna är akuta. Den allvarliga, akuta formen har uppskattats förekomma hos en patient per 5 000 läkemedelsförskrivningar. Bland långtidsanvändare utvecklar en på 750 en så allvarlig, kronisk lungreaktion att patienten måste tas in på sjukhus på grund av reaktionen. Den akuta formen uppträder i typiska fall hos 40–50-åriga kvinnor, medan den kroniska reaktionen däremot är vanligare bland äldre patienter.

Akut lungreaktion förorsakad av nitrofurantoin är oberoende av dos och symtomen uppträder inom några timmar eller dagar från att läkemedelsbe-

handlingen har inletts. Symtom är feber, dyspné och hosta, eventuellt förknippade med eksem. Bröstsmärtor och cyanos kan även förekomma. Leukocytos och eosinofili är vanliga, CRP kan också stiga. Lungröntgen kan visa alveolär eller interstitiell infiltration med betoning på underloberna. Det kan också finnas vätska i lungsåcken.

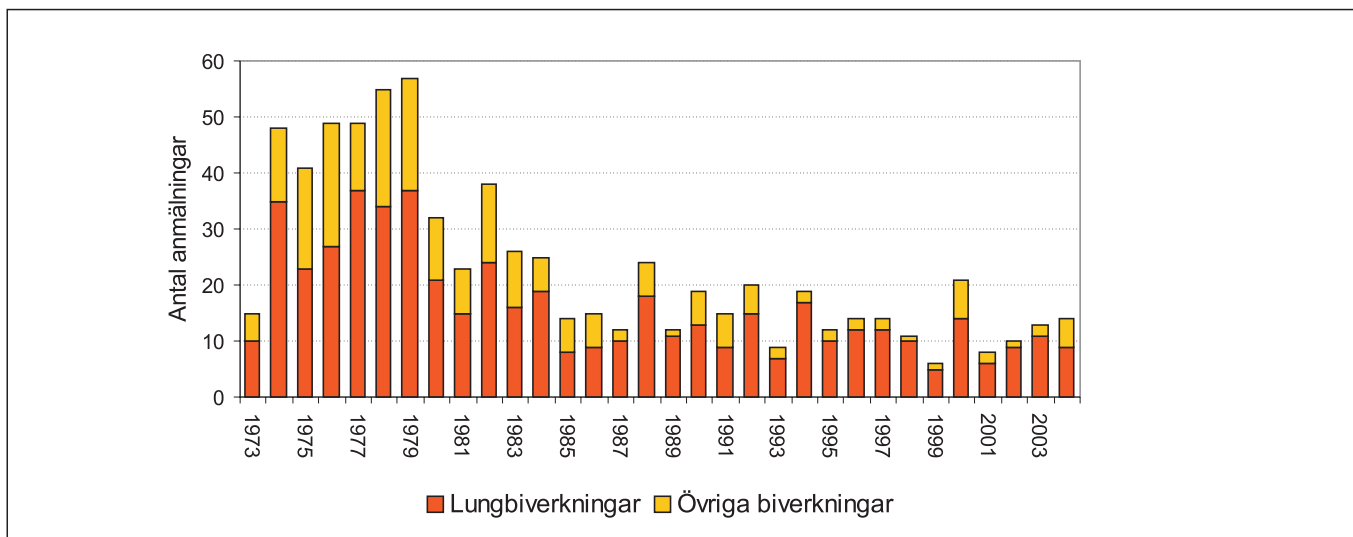
En kronisk reaktion uppstår efter att läkemedlet har använts i veckor eller år (oftast mer än ett halvt år). Symtomen är även här dyspné och hosta, vidare kan trötthet och försämrad allmänkondition förekomma. Vid lungröntgen konstateras oftast dubbelsidigt, diffust infiltrat i underloberna, blodbilden visar i allmänhet inte eosinofili. Reumafaktorn eller de antinukleära antikropparna kan vara positiva. Den kroniska reaktionen torde vara svårare att identifiera eftersom symtomen framträder långsammare och man inte kommer på att misstänka läkemedelsbehandlingen som patienten eventuellt har fått redan länge. Dödsfall har beskrivits i samband med både akuta och kroniska reaktioner. Även BOOP eller cryptogenisk organiserad pneumoni (COP) har kopplats till nitrofurantoinanvändning (TABU 3/99). Andra lungskadetyper har också beskrivits, bland annat alveolär blödning, dock som ovanliga ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

Patient 1.

### Akuta formen av lungreaktion

En 28-årig kvinna, frisk med undantag för recidiverande urinvägsinfektioner, hänvisades i den 30:e graviditetsveckan till sjukhus av moderskapspolikliniken, på grund av feber och dyspné. En vecka tidigare hade hon inlett nitrofurantoinbehandling mot urinvägsinfektion. Vi ankomsten var allmänkonditionen god och lungauskultation visade inget avvikande. Blodbilden visade leukocytos men inte eosinofili. Även CRP var förhöjt till 132 mg/l. Lungröntgen gav knapphändiga fynd, men hjärtats kontur var oskarp vid högra mellanloben. Den kliniska misstanken var lungreaktion förorsakad av nitrofurantoin, eftersom patienten även tidigare hade haft dyspné i samband med användning av nitrofurantoin. Infektion ansågs emellertid också vara en möjlighet och patienten togs in på sjukhus. Som behandling gavs en 40 mg engångsdos metylprednisolon intravenöst och vidare inleddes en tre dygns intravenös antibiotikabehandling (ceftriaxon 2 g x1). Nitrofurantoinet sattes ut. Dyspnén lättade snabbt och febern sjönk inom ett dygn. Inom tre dagar från att behandlingen hade inletts sjönk CRP till 45 mg/l och patienten skrevs ut symtomfri. Cefalexin föreskrevs ännu i tio dygn. Denna patients symtom (feber, dyspné) passar väl ihop med akut lungreaktion förorsakad av nitrofurantoin, liksom också den dyspné som hade uppträtt tidigare i samband med användning av läkemedlet.





**Bild 1. Biverkningarna förknippade med användning av nitrofurantoin 1973–2004**

De atypiska lungröntgenfynden och avsaknaden av eosinofili samt symtomen och fynden som även passar in på infektion lämnar emellertid diagnosen något osäker. Senare användning av nitrofurantoin rekommenderades inte.

Patient 2.

### Kroniska formen av lungreaktion

En 77-årig man med blodtryckssjukdom, kransartärsjukdom, paroxysmalt förmaksflimmer och prostatacancer behandlades med nitrofurantoin som profylax mot urinvägsinfektion (patienten hade haft perkutan kateter i urinblåsan redan i flera år). Övrig läkemedelsbehandling var Emconcor 5 mg x 1, Primaspan 100 mg x 1, Diovan comp x 1, Ismox 20 mg x 1, Casodex 50 mg x 1, Norvasc 5 mg x 1 och Procren-injektioner med 12 veckors intervall. Cirka 4 månader efter att nitrofurantoinbehandlingen (Nitrofur-C 75 mg x 1) hade inletts hänvisade hälsocentralen patienten till sjukhus på grund av torr hosta och feber som hade gått upp och ned i 1 1/2 vecka. Symtomen hade utan resultat behandlats med antibiotika. Allmänkonditionen hade börjat försämrats. Lungröntgen visade omfattande dubbelsidiga infiltrat med betoning på underloberna. Högresolutionstomografi av thorax (HRCT) visade förändringar som passar in till exempel på kronisk läkemedelsreaktion; några matteglastätningar, perifera subpleurala konsolidationer och interlobulära, interstiella förtjockningar samt litet pleuravätska på båda sidorna. I blodprov konstaterades förhöjd sänka (95) och

CRP (118 mg/l). Leukocytos, anemi eller blodeosinofili konstaterades inte. Patienten var klart hypoxemisk (aB-pO<sub>2</sub> 6,6 kPa) då han kom till sjukhuset och behövde extra syre. Nitrofurantoinet sattes ut och på grund av svår dyspné fick patienten metylprednisolon 40 mg x 3 intravenöst i två dygn, sedan prednisolon 40 mg/dygn oralt. Antibiotikum gavs intravenöst i ett dygn, sedan oralt i en vecka. Efter 5 dygns sjukhusvård mädde patienten bättre, även om han fortfarande hade svårt att andas och behövde extra syre. CRP hade sjunkit till 22 mg/l och patienten var feberfri. Kortisonbehandlingen fortsattes med allt lägre dos i totalt fyra veckor och patienten överfördes tillbaka till hälsocentralen därifrån han senare skrevs ut. Vid ett kontrollbesök två månader senare konstaterades att patienten mädde klart bättre, även om ansträngning fortfarande ledde till andnöd. Lungröntgen visade klart tunnare förändringar och också hypoxemin hade korrigerats (aB-pO<sub>2</sub> 10,4 kPa).

### Nitrofurantoin i biverkningsregistret

Vi har ur Läkemedelsverkets biverkningsdatabas kollat alla anmälningar som under 32 års tid har kommit in om användning av nitrofurantoin. Under denna tid har nitrofurantoin anmälts 740 gånger (4 % av anmälningarna, totalt antal 18 923). Toppåren infaller på 70-talet då andelen anmälningar för nitrofurantoin varierade mellan 8 och 13 % av alla anmälningar, för att sedan falla rätt jämnt och på 2000-talet variera i intervallet

1–3 %. Av anmälningarna gällde 680 kvinnor och 60 män vilket reflekterar användargruppen för nitrofurantoin. I materialet finns 394 personer äldre än 65 år (53 %). 4 anmälningar gäller personer yngre än 10 år, alla dessa är flickor. Den yngsta, en ett år gammal flicka, hade missfärgningar på tänderna, en 3-åring eksem, en 6-åring ledsmärtor och en 9-åring lunginfiltrat.

### Biverkningar på andningsorganen

År 1974 var nitrofurantoin det misstänkta läkemedlet i hela 85 % av anmälningarna om biverkningar på andningsorganen, men också denna andel har sjunkit och har på 2000-talet legat på 10–18 %. Av alla anmälningar om nitrofurantoin har 513 gällt lungbiverkningar och de övriga 227 biverkningar på andra organgrupper. Bild 1 presenterar antalet anmälda biverkningar av nitrofurantoin under åren 1973–2004, samt bland dessa de biverkningar som har gällt lungorna.

Lungbiverkningarna presenteras i bild 2. Klassificeringen har gjorts enligt den viktigaste biverkningen i anmälan. Om anmälan har gällt lungfibros och dyspné har den anmälda biverkningen alltså klassificerats som lungfibros.

Största delen av lungbiverkningarna gällde lunginfiltrat utan noggrannare specifikation (268 anmälningar, bland vilka 16 även nämnde eosinofili i blodbild), eosinofilt lunginfiltrat nämndes i 34 anmälningar. Den näst största gruppen anmälningar gällde lungfibros (83). Alveolit nämndes som biverkning i 26 anmälningar. Bara symtom –

hosta eller dyspné, antingen tillsammans eller separat – rapporterades i total 92 anmälningar.

### Övriga biverkningar

Av de 227 anmälningar som gällde andra organgrupper handlade 55 anmälningar om biverkningar på levern (dessutom rapporterades biverkningar på levern också i 30 anmälningar av lungbiverkningar), hudbiverkningar rapporterades i 85 anmälningar och feber i 62 anmälningar där lever- eller hudbiverkningar inte nämndes. Feber nämndes ofta som symtom i samband med andra biverkningar. Av alla biverkningsanmälningar om nitrofurantoin nämnde 12 symtom på polyneuropati.

### Till slut

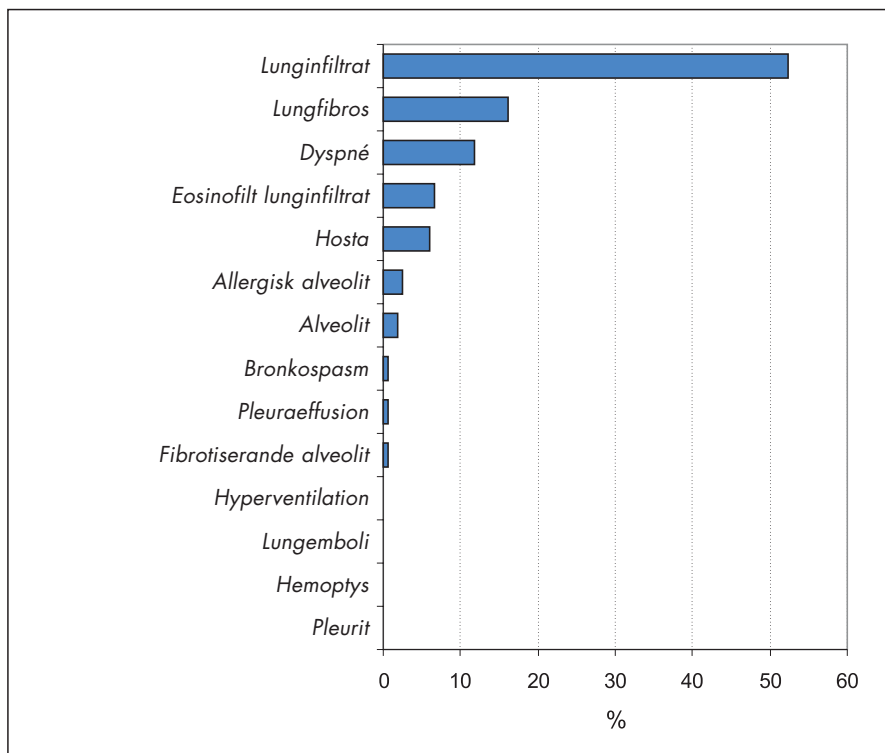
Även om lungskador förorsakade av nitrofurantoin (*nitrofurantoinlunga*) har varit kända redan länge (det tidigaste fallet som beskrivs i litteraturen är från 1950-talet), visar vissa av de fall som har anmälts till Läkemedelsverket ändå på svårigheter att fastställa orsaksförhållandet. Patienter som använder nitrofurantoin långvarigt bör uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom i andningsorganen. Nitrofurantoinbehandlingen ska i sådana fall avslutas omedelbart. Symtom på en akut reaktion försvinner i regel snabbt efter att läkemedlet har satts ut men en kronisk reaktion kan leda till att permanent lungfibros utvecklas. Kortikosteroider har använts mot svåra symtom men deras effekt mot (kroniska) reaktioner har inte påvisats kontrollerat. Efter konstaterade reaktioner är nitrofurantoin naturligtvis kontraindicerat.

Nitrofurantoinkonsumtionen presenteras i bild 3. Denna har varit rätt stabil under de senaste 15 åren.

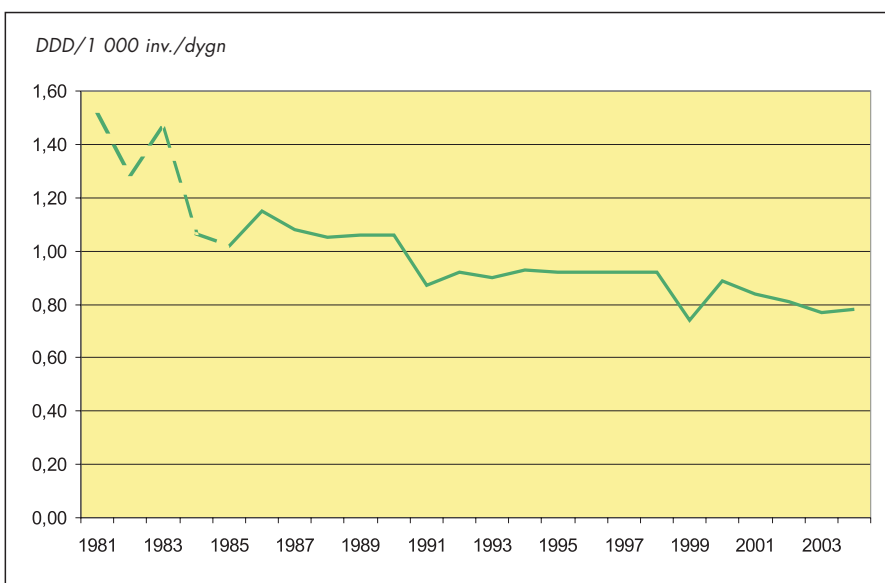
### Litteratur

Maasilta P. Lääkkeiden ja sädehoidon ei-toivotut keuhkovaikutukset. I boken (red. Kinnula V, Tukiainen P, Laitinen LA): Keuhkosairaudet, 1:a upplagan, ss. 391-7. Kustannus Oy Duodecim, Helsingfors, 1998.

Krause M och Ruef C. Miscellaneous anti-bacterial drugs. I verket (red. Dukes MNG och Aronson JK): Meyler's side effects of drugs, 14:e upplagan, ss. 884-7. Elsevier, 2000.



**Bild 2. Lungbiverkningar av nitrofurantoin (n=513 st.) åren 1973–2004.**



**Bild 3. Konsumtionen av nitrofurantoin 1981–2004. Uppgifter om åren 1981–1984 innehåller endast apoteksförsäljningen.**

Witten CM. Pulmonary toxicity of nitrofurantoin. Arch Phys Med Rehabil, 1989 Jan;70(1):55-7.

Bogges KA, Bendetti TJ, Raghu G. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 1996 Jun;51(6):367-70.

Saara Jääskeläinen  
 Provisor  
 Helsingfors universitet

Ulla Närhi  
 FaD, äldre forskare  
 Läkemedelsverket

## Läkemedelspresentationer och utdelat material

En ansevärd del av läkemedelsindustrins budget går till marknadsföring av läkemedel. Enligt vissa uppskattningar kan upp till hälften av ett företags hela marknadsföringsbudget vikas för läkemedelspresentationer (1). Särskilt när det gäller marknadsföring riktad till läkare är läkemedelspresentationer viktiga och uppenbarligen också effektiva som marknadsföringsmetod. Läkare upplever att läkemedelsindustrin ger dem mycket matnyttig information om läkemedel, men samtidigt tror de inte att marknadsföringen inverkar enbart på just deras läkemedelsutskrivning (1–8).

Marknadsföringen av läkemedel i Finland regleras genom läkemedelslagen och -förordningen. Enligt läkemedelslagen ska marknadsföring av läkemedel alltid baseras på den godkända produktresumén och på de uppgifter som ingår i den. Vid läkemedelspresentationer, liksom i all annan läkemedelsmarknadsföring, ska man enligt lagen meddela de väsentliga uppgifter om läkemedlet som ingår i produktresumén, så att lyssnaren utgående från dessa kan få en realistisk bild av preparatets sammansättning och kliniska betydelse.

Målet med föreliggande studie är att utreda hur mångsidigt man i det skriftliga materialet som används vid läkemedelspresentationer tar upp ett läkemedelspreparats relevanta egenskaper i fråga om användningen av läkemedlet. Ett annat mål är att klarlägga huruvida läkemedel marknadsförs med sådana uppgifter som inte utgår från den godkända produktresumén.

### Material

Studien har avgränsats till gruppen angiotensinreceptorblockerare som marknadsförs aktivt. Alla innehavare av försäljningstillstånd för läkemedel som hör till denna grupp och som finns på marknaden ombads sända in det skriftli-

ga material som används på läkemedelspresentationer i 2003. I början av året fanns det i den aktuella gruppen nio läkemedelspreparat som hade försäljningstillstånd. Av dessa fanns sex preparat på marknaden i Finland i september 2003 och alla utom ett hade marknadsförts för läkare. I föreliggande artikel benämns preparater med bokstäverna A–E.

Det marknadsföringsmaterial som används vid läkemedelspresentationer omfattar ofta OH-serier, broschyrer, doseringskort och artiklar. I den aktuella undersökningen behandlas bara OH-serierna och de broschyrer som delas ut till deltagarna. Särskilt har undersökningen fokuserat på sakinnehållet i OH-serierna eftersom huvudintresset under läkemedelspresentationerna gäller de uppgifter som tas upp på dessa OH-bilder, och vanligtvis innehåller de sådana fakta som företaget vill poängtera om det aktuella läkemedlet.

### Grunderna för utvärderingen

- Hur mångsidigt presenteras produktresuméns viktigaste uppgifter om preparatet i marknadsföringsmaterialet? Särskilt viktiga delar av produktresumén med tanke på patientsäkerheten är varningar och uppgifter om interaktionen med andra läkemedel.
- Undersökningar som presenteras i marknadsföringsmaterialet och den information dessa förmedlar, exempelvis om nya indikationer.
- Relationen mellan läkemedelspreparatet och behandlingsrekommendationerna samt frågan om hur en behandling utan läkemedel förs fram.

Uppgifterna i det undersökta materialet indelades i grupper enligt rubrikerna i produktresumén. Uppgifterna

som ingår i marknadsföringen jämfördes direkt med den godkända produktresumén för att bedöma om materialet innehåller de relevanta uppgifterna om läkemedlet.

### Resultat

Det undersökta marknadsföringsmaterialet består i hög grad av presentationer av kliniska undersökningar. I varierande mängd presenteras också uppgifter ur den godkända produktresumén. Uppgifter gällande dosering presenteras mångsidigt i materialet. Däremot uppmärksammas den godkända indikationen för läkemedlet och riskfaktorer förknippade med användning av läkemedlet inte i särskilt hög grad. I tabellen anges hur många egenskaper hos läkemedlet som nämns i OH-serierna räknat per ämnesområde i produktresumén.

### Läkemedelsinformation enligt produktresumén

Indikationen för alla undersökta läkemedel är essentiell hypertoni, för ett läkemedel är indikationen därutöver hjärtinsufficiens och behandling av njursjukdom hos diabetiker typ 2. Indikationen kommer fram i OH-serien för bara ett läkemedel, för alla utom ett av de övriga läkemedlen nämns indikationen i ett sammandrag av produktresumén som ingår i broschyrerna.

I presentationsmaterialet för de läkemedelspreparat som ingår i den föreliggande studien tas varningar och interaktioner nästan inte alls upp (tabell). Kontraindikationerna för angiotensinreceptorblockerare gäller i hög grad lever- och njursjukdomar, vilket innebär att doserna i samtliga fall måste kontrolleras specifikt. Även om en del av riskfaktorerna finns nämnda i broschyrerna saknas de i OH-materialet. Detta kan ses som en bris eftersom uppgifterna i

## Antalet OH-serier och broschyrer samt information av marknadsföringsmaterialet

Läkemedelspreparat	A	B	C	D1*	D2*	E
<b>Antal OH-serier</b>	1	1	1	1	1	1
<b>Antal broschyrer</b>	1	1	2	0	0	3
<b>Kliniska data</b>						
Indikation	1	0	0	0	0	0
Dosering och administreringsätt	5	1	0	3	0	2
Kontraindikationer	0	0	0	0	0	0
Varningar och försiktighet	0	0	0	0	0	0
Interaktioner	1	0	1	0	0	1
Graviditet och amning	0	0	0	0	0	0
Biverkningar	2	0	1	0	0	1
<b>Farmakologiska egenskaper</b>						
Farmakodynamik	1	0	0	0	0	3
Farmakokinetik	2	1	1	0	0	0
<b>Övriga uppgifter</b>						
Sförsättning	1	0	1	0	1	0
Förpackningsstorlek och pris	1	0	1	0	1	0
Resuméns datum	0	0	0	0	0	1
<b>Totalt</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

\* D 1 = OH-serie om preparat D, våren 2003, D 2 = OH-serie om preparat D, hösten 2003

OH-serierna är de som röner den huvudsakliga uppmärksamheten.

Det förekommer relativt lite interaktion mellan angiotensinreceptorblockerare och andra läkemedel. I de officiella produktresuméerna för två läkemedel påpekas exempelvis att de inte uppvisar kliniskt relevant interaktion. Det finns emellertid några läkemedel som man, utgående från erfarenheter av användning av ACE-hämmare, tänker sig att angiotensinreceptorblockerare interagerar med. Bland dessa läkemedel finns bl.a. litium, antiinflammatoriska analgetika samt läkemedel som påverkar kaliumhalten. Alla preparat utom ett i gruppen av angiotensinreceptorblockerare kan enligt produktresumén höja litiumhalten i plasma till en toxisk nivå. Denna effekt nämns inte i OH-serierna för ett enda preparat och bara i en av broschyrerna för ett av preparaten nämns interaktionerna i sammandraget av produktresumén. Riskerna för interaktion borde emellertid omnämnas antingen i form av varningar eller i samband med interaktioner.

Angiotensinreceptorblockerarna tolereras i allmänhet rätt bra (9). De facto nämns det i de offentliga produktresuméerna för de läkemedel som ingår i undersökningen att läkemedlen

enligt utförda undersökningar har tolererats lika bra som placebo. Eftersom de aktuella läkemedlens metaboli inte förmedlas via CYP-enzymerna har frågan förstäligt nog inte uppmärksamats särskilt.

Prisuppgifter och uppgifter om ersättningar kommer fram i någon del av materialet för alla läkemedel, men datumet då uppgiften givits framgår sällan. Eftersom det material som används för marknadsföringen trots allt innehåller delar från olika tidpunkter (t.ex. broschyrer) skulle klart angivna datum för materialet göra det lättare att uppmärksamma de nyaste ändringarna som gäller det aktuella läkemedlet. Även läkemedelslagen säger att datumet då informationen producerats alltid ska skrivas ut.

### Vidgade indikationer?

I OH-serierna och broschyrerna om de undersökta läkemedlen nämns upprepade gånger hur läkemedlen inverkar på blodtrycket. De undersökningar som refereras i broschyrerna anknyter alla, på ett preparat när, till de godkända indikationerna. I broschyren för ett läkemedel refereras mycket omfattande en undersökning av patienter med hjärtinsufficiens. Läkemedlets enda

godkända indikation är essentiell hypertoni. Den officiella indikationen omnämns uteslutande i broschyrens sammandrag av produktresumén. Eftersom en angiotensinreceptorblockerare har hjärtinsufficiens som officiell indikation försöker man troligtvis på detta sätt vidga också det andra preparatets indikation. Denna indikation har emellertid inte godkänts i samband med att försäljningstillstånd beviljades varför denna typ av marknadsföring är vilseledande.

### Behandlingsrekommendationer och behandling utan läkemedel

I det undersökta materialet har de nationella behandlingsrekommendationerna och behandling utan läkemedel beaktats bara i ringa grad. Tillsammans med materialet om två av de undersökta läkemedlen distribuerades en separat broschyr med Gängse vård-rekommendationerna för förhöjt blodtryck. I själva broschyren och i OH-serien behandlas dock de nationella behandlingsrekommendationerna inte alls. Däremot förs ADAs (*American Diabetes Association*) behandlingsrekommendationer fram både i OH-serien och i en av broschyrerna om ett av läkemedlen. I dessa



rekommendationer anges angiotensinreceptorblockerare som det primära valet för patienter med typ 2 diabetes, förhöjt blodtryck och mikroalbuminuri. I de finländska behandlingsrekommendationerna för diabetiker (oberoende av diabetestyp) med nefropati rekommenderas antingen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare. Mikroalbuminuri anses vara ett tecken på begynnande nefropati varför den amerikanska rekommendationen inte ligger så långt från den finländska behandlingsrekommendationen. Trots detta vore det på sin plats att i marknadsföringen lyfta fram de nationella rekommendationerna. Väljer man att presentera utländska behandlingsrekommendationer kan det tolkas som ett försök att utvidga användargrupperna för läkemedlet jämfört med de nationella behandlingsrekommendationerna.

I de allmänna Gängse vård-rekommendationerna betonas behandling utan läkemedel starkt då det gäller behandling vid förhöjt blodtryck (10). I det undersökta materialet har detta beaktats bara för ett av de aktuella läkemedlen. I OH-serien om ett av läkemedlen och i två broschyrer poängteras vikten av ändrade levnadsvanor.

## Slutsatser

Enligt föreliggande undersökning presenterar de material som används för läkemedelspresentationer inte tillräckligt mångsidigt de väsentliga egenskaperna hos de aktuella läkemedlen. Till dessa egenskaper hör exempelvis indikationer, varningar och interaktioner. Särskilt lämnades uppgifter om riskfaktorer vid användningen av läkemedlen nästan helt obeaktade. Många av de undersökningar som presenteras i materialet gäller andra hjärtsjukdomar, t.ex. hjärtinsufficiens. Detta innebär att materialet inte ger en klar bild av vilka indikationer läkemedlen officiellt är godkända för. I materialet presenteras de positiva egenskaperna för läkemedlen på ett mångsidigt sätt, exempelvis i fråga om effekt och hur de tolereras, medan risker förknippade med läkemedlen knappast berörs alls.

Vad som tas upp i den läkemedelsinformation som används för läkemedelspresentationer har i viss mån undersökts sedan 1970-talet, bland annat i Finland, USA och Australien. Resultaten för de tidigare undersök-

ningarna ligger i stort sett i linje med vad föreliggande undersökning visar (11–14). Under läkemedelspresentationen framställs läkemedlet i mycket positiv dager medan de negativa effekterna av läkemedelsanvändningen ofta inte tas upp alls (15). Biverkningar och kontraindikationer nämns knappast alls i presentationsmaterialet men sådana förekommer inte heller i särskilt stor utsträckning för läkemedel i den undersökta gruppen. Läkemedelspresentationerna tar också bara i ringa grad upp faktorer som inverkar på valet av rätt läkemedelsbehandling. Det läkemedel som marknadsförs framställs som det bästa alternativet, även om det i verkligheten inte är det. Behandlingsformer utan läkemedel presenteras likaså i mycket liten utsträckning (13).

I ljuset av de genomförda undersökningarna förefaller det som om den läkemedelsinformation som erbjuds under läkemedelspresentationerna till stora delar är bristfällig (13). Ofta utelämnar presentationerna egenskaper som gäller säkerheten, och om säkerhetsfrågor tas upp sker det på ett gynnsamt sätt för det presenterade läkemedlet. De uppgifter som förmedlas under presentationerna ger de facto en alltför positiv bild av det aktuella läkemedlets egenskaper (16).

Eftersom denna studie gäller bara det skriftliga materialet som används under presentationerna kan man inte säga något om vad läkemedelspresentationen som helhet förmedlar. Den som presenterar läkemedlet kan undlåta att nämna uppgifter som står skrivna på OH-bilderna och komma med muntliga uppgifter som inte står nedskrivna. OH-serier och broschyrer används dock mycket allmänt vid läkemedelspresentationer och därför utgör föreliggande undersökning en bra grund för bedömning av vilka uppgifter läkemedelsindustrin vill föra fram om sitt läkemedel. Eftersom så gott som alla riskfaktorer förknippade med läkemedlen saknas i de skriftliga materialen kan man anta att de inte heller muntligt har behandlats särskilt ingående.

Påpekas ska att de deltagande läkarnas aktivitet alltid inverkar på hur en presentation utformar sig. Läkarna har säkerligen en möjlighet att av den som håller presentationen få bra och vederhäftig information om de risker som är förknippade med användningen av det aktuella läkemedlet. Om läkarna emellertid inte själva är aktiva marknadsförs-

läkemedlen, i ljuset av det undersökta materialet, utifrån en alltför positiv bild.

De uppgifter som lämnas under en läkemedelspresentation ska var tillräckligt mångsidiga såväl i fråga om läkemedlets egenskaper som i fråga om behandlingsrekommendationerna. Bara på det sättet kan läkarna ha verklig nytta av läkemedelspresentationerna.

## Litteratur

1. Prosser H, Almond S, Walley T Influences on GP's decision to prescribe new drugs – the importance of who says what. *Fam Prac* 2003;20: 61-68.
2. Ala-Fossi N Uuden lääkkeen diffuusio yleislääkäreiden ja gynekologien keskuudessa. *Dosis* 1997;13(1):4-10.
3. Helin A, Hoppu K, Klaukka T Lääkehoidon ongelmia lääkärin näkökulmasta. *Suom Lääkäril* 1998;53:4235-4240.
4. Helin-Salmivaara A, Sairanen S, Klaukka T Millaista tietoa lääkäri tarvitsee lääkkeitä ja mistä hän sen löytää? *Suom Lääkäril* 2000;55:4850-4853.
5. Wazana A Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000; 283:373-380.
6. McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:184-189.
7. Håkansson J Andra påverkas, inte jag! *Läkartidningen* 2003;100(50):4158-4159.
8. Prosser H, Walley T Understanding why GPs see pharmaceutical representatives: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract* 2003;53:305-311.
9. Galbraith A, Bullock S, Manias E Antihypertensive drugs i boken *Fundamentals of Pharmacology*, Pearson Education Australia, Frenchs Forest 2001 ss. 440.
10. Arbetsgrupp tillsatt av Finlands Hypertensionsförening rf. Kohonneen verenpaineen hoito: Käypä hoito -suositus. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2002. [www.kaypa-hoito.fi](http://www.kaypa-hoito.fi).
11. Hemminki E Content analysis of drug-detailing by pharmaceutical representatives. *Med Educ* 1977;11:210-215.
12. Hemminki E Commercial information on drugs: confusing the physician? *J Drug Issues* 1988;18(2):245-257.
13. Lexchin J What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician* 1997;43:941-945.
14. Ziegler MG, Lew P, Singer BC The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA* 1995;273:1296-8.
15. Liedholm H, Björck Linné A Läkemedelsinformationen måste granskas kritiskt. *Läkartidningen* 2001;98(16):1892-1897.
16. Day R How to make the most of a visit from a pharmaceutical company representative. *Aust Prescr* 2000;23:97-99.

Petri Pommelin

Avdelningschef

Avdelningen för medicintekniska produkter

Läkemedelsverket

# Praktiska metoder för kvalitetskontroll av utrustning för UV-ljusbehandling

Utrustning för UV-ljusbehandling används för behandling av vissa specifika hudsjukdomar enligt läkarordination. En trygg användning förutsätter att man följer UV-doserna patienterna utsätts för och kontinuerligt kontrollerar utrustningens funktion.

I Finland har de olika typerna av UV-ljusbehandlingsutrustning, deras antal och doshastigheter utretts under åren 1996–97 i ett samprojekt mellan Strålsäkerhetscentralen (STUK) och Läkemedelsverket (1). Efter 1998 har nya typer av smalbands-UVB-behandlingslampor tagits i bruk. Dessa har konkurrerat ut de äldre typerna av bredbands-UVB-utrustning. Under åren 2001–2003 genomförde Läkemedelsverket och Strålsäkerhetscentralen ett projekt i syfte att få fram opartisk, tekniskt högstående, jämförbar och aktuell information om UV-lampor och UV-behandlingsutrustning för hälsovårdsenheter.

## Ljusbehandlingsutrustning och deras UV-lampor

Den utrustning som hälsovårdens ljusbehandlingsenheter förfogar över kartlades under 2002 med en enkät. 23 ljusbehandlingsenheter inom den offentliga sektorn och nio enheter inom den privata sektorn besvarade enkäten. Kartläggningen avgränsades så att den gällde bara utrustning för ljusbehandling av hela kroppen.

I svaren beskrevs totalt 83 ljusbehandlingsapparater. Av dessa används 13 för PUVA- eller UVA-behandling och 31 för UVB-behandling. 11 är UVA- och UVB-kombinationsapparater som används för bägge typer av behandling och 28 är apparater för SUP-behandling. En separat, enhetlig och mycket stor grupp utgör därutöver de UVB-behandlingsapparater som Psoriasisförbundet förfogar över. De hyrs ut

till patienter för hemmabruk och är tillsammans 121 stycken.

PUVA-behandlingen (där huden gjorts mottaglig med psoralen och sedan belyses med UVA-strålning) som används för psoriasispatienter har blivit ett så vedertaget begrepp att termen PUVA numera ofta ingår i namnen på ljusbehandlingsapparaturen och på UV-lamporna. PUVA-apparatur används främst på universitets- och centralsjukhusen och vid en vårdenhet inom den privata sektorn. PUVA-apparaturen är till stora delar rätt ålderstigen, men man ska tänka på att PUVA-behandling också kan ges med kombinationsapparaterna. Antalet sådana kombinationsapparater är i stort sett det samma som antalet egentliga PUVA-apparater, men kombinationsapparaterna är yngre.

Den utrustning som används för SUP-behandling bildar den största enhetliga gruppen av ljusbehandlingsapparater som används vid vårdenheterna. Apparaterna används inom både den offentliga och den privata sektorn. Så gott som alla SUP-behandlingsapparater är olika modeller av samma apparattyp (Metec). Alla Metec-apparater är till konstruktionen likadana som solarium, d.v.s. de har en britsliknande undre del och en övre panel fäst i gångjärn som man faller ner över den. Konstruktionen är ändamålsenlig för SUP-behandlingar eftersom belysningstiderna är långa (upp till 20 minuter). Att stå upprätt så länge är ansträngande.

UVB-behandlingsapparaterna utgör en heterogen apparatgrupp inom vilken apparatfloran under de senaste åren har utvidgats och förnygrats i och med att äldre apparater har tagits ur bruk.

Kombinationsapparater som har både UVA- och UVB-lampor bildar en liten men mycket viktig grupp av ljusbehandlingsapparater. De här apparaterna kan användas separat som UVB-behandlingsapparater eller som UVA-

apparater för PUVA-behandlingar. De olika lamporna kan användas samtidigt och emitterar då summan av UVA- och UVB-spektrerna. Kombinationsapparaterna används uteslutande vid universitets- och centralsjukhusen.

## UV-lampor på marknaden

Så gott som alla strålningskällor i ljusbehandlingsapparater och solariumutrustning är lysrör, vilka är kvicksilverlampor med lågt tryck. I solariumapparater används allmänt också reflektorlysrör, d.v.s. reflektorlysrör där det på insidan av lampan finns en reflekterande yta. På grund av den reflekterande ytan får man ut mer strålning ur reflektorlysröret än ur ett vanligt lysrör. För ljusbehandling används reflektorlampor sällan.

Eftersom det hade kommit ut nya apparattyper på marknaden uppdaterades uppgifterna om lamptyper använda för ljusbehandling genom att alla lamptyper på marknaden mättes på samma sätt. I tidigare utförda undersökningar har en del av lampmätningarna gjorts som apparatmätningar och en del så att man mätte lampans strålningsstyrka på lampans yta. Enligt enkätsvaren användes totalt 18 olika typer av UV-lampor i ljusbehandlingsapparaterna. Till en och samma lamptyp räknas alla versioner hörande till samma typnamn, men med varierande effekt och längd.

Lamporna mättes med avseende på den spektrala irradiansen på lampans yta och därutöver fastställdes doshastigheten för UVA och UVB. Doshastigheterna fastställdes också med avseende på erytem och NMSC (*Non-Melanoma Skin Cancer*, sambeteckning för icke-melanom hudcancer). Erytem innebär rodnad förorsakad av UV-strålning. Lampornas allmänna egenskaper med anknytning till användningen undersöktes så att man för en del av lamporna mätte strålningsfördelningen över

lampans yta och lampans strålning under utbränning och upptändningen. Mätresultaten presenteras i Läkemedelsverkets publikation (2).

### Att byta lampa i ljusbehandlingsapparaterna

Då strålningseffekten hos ljusbehandlingsapparaten har blivit klart svagare eller om lampan går sönder blir man tvungen att byta UV-lamporna. Vanligen är de nya lamporna av samma typ som de gamla och då förändras inte kvaliteten på den strålning apparaten emitterar. Strålningsstyrkan hos de nya lamporna är dock större än hos de gamla lamporna som varit i bruk länge.

Det går också att byta UV-lampa i en ljusbehandlingsapparat till en med ett annat marknadsnamn än den gamla, men med identisk spektral fördelning och strålningsstyrka. Då motsvarar denna nya lampa den ursprungliga lamptypen.

Man kan också byta ut lamporna mot en lamptyp som ligger mycket nära originallamporna. Då kan skillnaderna i UV-strålningens spektrum och strålningsstyrka observeras bara med noggranna mätningar, och de saknar klinisk betydelse.

Lampor som används för PUVA-behandling har spektra som sinsemellan är likadana trots att lamptyperna har något olika strålningsstyrka. Om man emellertid byter ut en UVB-lampa mot något annat än den ursprungliga lamptypen kräver detta särskild noggrannhet och kunskap om de olika lampornas egenskaper.

Det automatiska doseringssystemet som baserar sig på en intern UV-mätare i de nyaste UVB-behandlingsapparaterna korrigerar inte riskerna med en felvald UVB-lamptyp. De här UVB-mätarna är alltid kalibrerade och justerade enligt apparatens ursprungliga lamptyp och dess UV-spektrum. Om man ska byta lampa på en behandlingsapparat med en intern UV-mätare och den får en lampa vars spektrum avviker från den ursprungliga lampans så kommer UV-mätaren att ge felaktiga resultat. Det betyder också att behandlingsapparatens automatiska doseringssystem fungerar felaktigt och följderna kan bli överexponering med följderna att huden bränns, eller underexponering med dåligt terapieresultat som följd.

I vissa fall kan en ljusbehandlingsapparat ändras från en behandlingsform till en annan genom att man byter ut

lamporna mot en helt annan typ lampa än den ursprungliga. En sådan ändring av behandlingsform lyckas bara för ljusbehandlingsapparater vars funktion styrs uteslutande med en timer och som inte har något styrsystem baserat på en intern UV-mätare.

### Nuläget inom kvalitetskontrollen

I samband med enkäten tillfrågades ljusbehandlingsenheterna också hur ofta de låter mäta UV-strålningens styrka från ljusbehandlingsapparaterna och vem som utför mätningarna. Därutöver frågades det om mätresultaten används för att bedöma behovet av lampbyte eller av de UV-doser patienterna får.

Totalt kom det in svar från 32 ljusbehandlingsenheter. 20 av dessa meddelade att de låter göra mätningar av UV-strålningen från ljusbehandlingsapparaterna. Utgående från hur regelbundet mätningarna utförs kan enheterna delas in i tre grupper. Tio behandlingsenheter låter mäta sin apparatur en gång per år. Fem enheter gör mätningar två gånger om året och fem enheter meddelade att de mäter apparaturen med 4–6 veckors eller två månaders mellanrum. 12 av de svarande meddelade att de inte följer upp apparaturens skick med mätningar.

Av ljusbehandlingsenheterna vid fem universitetssjukhus använder tre resultaten från UV-mätningar av apparaterna för att följa upp behandlingsdoserna och bara en för att bedöma behovet av lampbyte. Vid en enhet mäts apparaturen regelbundet men mätresultaten används bara för att bedöma behovet av lampbyte medan bedömningen av den UV-dos patienterna får görs på annat sätt.

Situationen på ljusbehandlingsenheterna vid centralsjukhusen, hälsostationerna och inom den privata sektorn är liknande, även om de inte har samma bredd av apparatur som universitetsklinikerna. Flera behandlingsenheter har svarat att de gör UV-mätningar för att fastställa behandlingsdosen, trots att behandlingsdoserna inte noteras i patientjournalen. I några behandlingsen-

heter mäts apparaternas erytem-effektiva UV-doshastighet och behandlingarna baserar sig då på erytemdoser (ED). Vid de här enheterna används mätresultaten när man räknar ut storleken på de UV-doser patienterna får, antingen under behandlingsperioden eller efter att den tagit slut. Vid sex centralsjukhus meddelade ljusbehandlingsenheterna att UV-behandlingsapparaternas funktions-skick inte alls följs upp med mätningar. Av dessa saknar två enheter helt och hållet UV-mätare medan de andra fyra har mätare men inte använder dem.

Uppföljningen av UV-strålningen från ljusbehandlingsapparaterna påverkas också i hög grad av apparattypen och apparatens tekniska funktionsprincip. När det gäller PUVA-behandlingsapparater mäter man i praktiken bara behovet av att byta lampa och mätresultaten används bara vid en eller två enheter för att fastställa patienternas doser.

De nyare kombinations- och UVB-behandlingsapparaterna har ett internt UV-doseringssystem. För dessa apparater används en separat UV-mätare en eller två gånger per år för att följa med ändringar i lampornas strålningseffekt. Sådana mätningar utgör en del av ljusbehandlingsenhetens kvalitetskontroll inom vilken alla ljusbehandlingsapparater ska mätas regelbundet. I de nyaste ljusbehandlingsapparatmodellerna finns det dessutom ett internt testprogram för doseringssystemet. Programmet körs med en eller två månaders mellanrum. En av enheterna använder vidare en separat UV-mätare för att kontrollera att den interna mätaren fungera som den ska. När det gäller SUP-apparater är syftet med mätningarna i första hand att bedöma behovet av lampbyte.

Hur kvalitetskontrollen i praktiken går till varierar från enhet till enhet. Den viktigaste orsaken till detta är enheternas storlek, mångsidigheten i apparatfloran och de enorma skillnaderna i antalet utförda behandlingar. De varierande storlekarna på enheterna förklarar inte variationen allena; vid ljusbehandlingsenheterna på vissa centralsjukhus kan kvalitetskontrollen ligga på miniminivå, medan ljusbehandlingsen-

### Antalet UV-ljusbehandlingsapparater i bruk i Finland

	Offentliga	Privata	Totalt
PUVA- och UV-A-apparater	12	1	13
SUP-apparater	17	11	28
UV-B-apparater	28	124	152
UV-A- och UV-B-kombinationsapparater	11	–	11

heterna vid hälsostationerna kan ha mycket välutvecklad kvalitetskontroll. Hur kontrollen i praktiken genomförs varierar också från apparat till apparat eftersom olika apparater har så olika tekniska egenskaper och används så olika.

### Anvisningar för kvalitetskontrollen

En förutsättning för att ljusbehandlingen ska vara säker och terapivaret gott är att apparaterna fungerar felfritt och att man känner till vilka egenskaper som inverkar på apparatens funktionsduglighet. En behandlingsapparat som är i dåligt skick eller fungerar felaktigt kan leda till ett dåligt terapivar eller till och med till olyckor eller farliga situationer.

Det har förekommit fall i Finland där patienter har fått brännskador p.g.a. att behandlingsapparaten har haft trasig timer eller att belysningen inte har slagits av efter den inställda tiden (3).

För att upprätthålla ljusbehandlingsapparaterna och deras användningssäkerhet och -pålitlighet bör apparaterna regelbundet kvalitetskontrolleras. För att underlätta kvalitetskontrollmätningarna har man inom projektet gjort upp enkla och konkreta anvisningar för hur man kan kontrollera olika slags ljusbehandlingsapparater och ljusstapparater och deras funktionsduglighet, och dessutom mäta doshastigheten för UV-strålningen. Det är all anledning att föra bok över mätresultat, lampbyten och andra underhållsåtgärder. På det sättet kan apparatens funktionsduglighet och

ändringar däri bedömas utifrån de gjorda noteringarna.

### Källor

1. Laura Huurto, K. Leszczynski, Reijo Visuri, Lasse Ylianttila, Kari Jokela: Valohoitolaitteet, niiden UV-säteily ja valohoitojen laadunvarmistus, Läkemedelsverkets publikationsserie 4/1998
2. Lasse Ylianttila, Laura Huurto, Reijo Visuri, Kari Jokela: UV-valohoitolaitteiden laadunvarmistuksen käytännön menetelmien kehittäminen, Läkemedelsverkets publikationsserie 4/2005
3. Valohoitolaitteen mekaanisten ajastimien toimintaviat, Laiteturvallisuustiedote 1/2004, Läkemedelsverket

Robin Lindén

Överinspektör

Avdelningen för medicintekniska produkter

Om medicintekniska produkter

## Små sterilisatorer i tandvården

Läkemedelsverket genomförde åren 2003–2004 ett projekt där man undersökte privatandläkares små sterilisatorer i tandvården, deras användning, ålder och underhåll samt kontrollen av steriliseringen.

På privata tandläkares mottagningar utförs sterilisering i allmänhet med små sterilisatorer (torrsterilisatorer och små ångautoklaver). Före steriliseringen rengörs materialet med värmedesinfektionsmaskin eller för hand. Värmedesinfektion steriliserar inte. Den kan användas för att döda mikrober i tillväxtfasen, men inte bakteriesporer.

Kritiska faktorer för en lyckad sterilisering är det material som ska steriliseras, förpackningen och placeringen i autoklaven. Textilier kräver ett annorlunda steriliseringsprogram än förpackade instrument. Förpackade textilier och förpackade instrument kräver förvakuum för att steriliseringen ska lyckas.

### Ansvar för sterilisering i tandvårdsenheterna

På mottagningen ansvarar tandläkaren för att steriliseringsprocessen fungerar korrekt och producerar sterila produk-

ter, och för att personer som använder sterilisatorn har utbildning och erfarenhet. Användaren bör även känna till funktionsprinciperna för tryckanordningar. Tillverkare eller importörer av medicintekniska produkter bör tillhandahålla bruksanvisningar i sådan form att personalen förstår dem.

Användning av gamla autoklaver medför risk för att steriliseringen ska misslyckas och möjlig risk för infektion hos patienten. Hälsovårdens kvalitetsystem förutsätter att sterilisering av medicintekniska produkter sker på tillbörligt vis, vilket innebär att man använder standardenliga, validerade sterilisatorer eller övergår till att använda sterila engångsprodukter.

I undersökningen skickades blanketter ut till 212 slumpmässigt utvalda tandläkarmottagningar. På en blankett utreddes bakgrundsuppgifter om mottagningen, på en annan uppgifter om sterilisatorernas ålder, funktionsprincip och underhåll samt kontroll av steriliseringen.

### Resultat

Svar kom in från 141 mottagningar (67 %) och om 238 sterilisatorer. De äldsta

### Typer av små sterilisatorer

– Autoklaver av typ B lämpar sig för sterilisering av alla produkter. Luften avlägsnas genom förvakuumevakuering varefter mättad vattenånga leds in i kammaren. Autoklaven kan användas för att sterilisera textilier.

– Autoklaver av typ N lämpar sig endast för sterilisering av oförpackade fasta produkter. De har ingen vakuumpump och produkterna som ska steriliseras får inte förpackas. Det steriliserade materialet måste användas omedelbart efter steriliseringen. Autoklaverna får inte användas för att sterilisera textilier eller ihåliga eller rörformade föremål, eftersom steriliseringen kan äventyras av luft som eventuellt stannar kvar i autoklaven.

– Autoklaver av typ S kan ha flera specialprogram för sterilisering av ihåligt, poröst eller förpackat gods. En sådan autoklav kan användas för att sterilisera förpackade artiklar, textilier eller rörformade föremål endast om den har ett lämpligt program för detta ändamål.

i bruk varande ångsterilisatorerna var 26 år gamla. Resultaten presenteras i tabell 1 och 2.

Enligt enkäten använder många torrsterilisatorer för att sterilisera textilier samt förpackat material. Dessa sterilisatorer kan i regel inte användas för



att sterilisera textilier, om de inte är avsedda för detta ändamål. Föremålen som ska steriliseras kan förpackas om man använder förpackningsmaterial avsett för ändamålet.

En betydande del av dem som besvarade enkäten steriliserar förpackade instrument i N-autoklaver. Detta är ett klart fel. Då man beaktar att N-autoklaverna är åldersstigna är deras funktion inte tillförlitlig.

B-autoklaver lämpar sig för nästan all sterilisering, men även deras funktion måste följas upp. Förpackningen av föremål måste uppmärksammas; förpackningarna får inte vara för täta.

Med S-autoklaver steriliseras textilier, förpackat material och instrument på brickor. Detta kan göras endast om tillverkaren ger anvisningar för det. Många test för att mäta sterilisatorers funktion är inte tillförlitliga för S-autoklaver eftersom de inte har förvakuum (kasset-autoklaver) eller för att förvakuum förekommer bara en gång i cykeln.

I övervakningen av ångsterilisatorers steriliseringseffekt observerades stor variation och vissa brister. För att garantera steriliseringen måste användaren vid varje steriliseringsprocess kontrollera att temperatur, tid och tryck når de referensvärden som krävs. Bara cirka 60 % av dem som besvarade enkäten kontrollerade dessa värden vid användningen av autoklaver av typ N och B. Var tionde användare av N- och B-autoklaver följde inte apparaternas funktion överhuvudtaget. Helt utan uppföljning av steriliseringsprocessen var 3 % av sterilisatorerna.

I ångsterilisatorer använder man processindikatorer (färgsticka eller färgampull) som övervakningsmetod för steriliseringen. 40 % av N-autoklavernas användare använder processindikatorer vid varje sterilisering. Motsvarande siffra för B-autoklaverna är 60 %. Å andra sidan använder 30 % av N-autoklavernas användare och cirka 12 % av B-autoklavernas användare inga processindikatorer. Som processindikator kan man inte anse en indikatortejp som fästs på förpackningen och som bara indikerar att godset har genomgått steriliseringsprocessen men inte garanterar att det är sterilt.

Autoklaven måste täthetstestas minst en gång i veckan. Detta gjorde cirka 23 % av användarna av autoklaver av typ B. Av B-autoklavernas användare meddelade cirka 46 % att de inte utförde detta test. För N-autoklaver kan detta test

inte alls utföras men ändå meddelade cirka 20 % av användarna att de utförde testet varje vecka.

Det är skäl att utföra Bowie och Dick-test som mäter ångpenetrationen i stället för täthetstest eller alternativt minst en gång i veckan. Detta test är avsett endast för vakuuautoklaver (typ B). Av dessa autoklavers användare meddelade cirka 2 % att de använder testet dagligen och cirka 17 % att de utförde testet varje månad. Av N-autoklavernas användare meddelade 21 % att de använder testet, trots att det inte är avsett för N-autoklaver.

Cirka 40 % av N-autoklavernas användare använder en gång per år biologiska indikatorer (sporampuller) för att kontrollera steriliseringseffekt. För B-autoklavernas del var motsvarande siffra cirka 54 %. Enligt rekommendationerna ska biologiska indikatorer användas 1–4 gånger per år, vid sidan av de övriga övervakningsåtgärderna.

Mätarna bör kalibreras en gång per år. Cirka 23 % av N-autoklavernas användare gör det, liksom 48 % av B-autoklavernas användare. Cirka 37 % av mottagningarna meddelade att de aldrig kalibrerar mätarna.

Enligt enkäten är situationen i fråga om torrsterilisatorer mycket lik den för autoklaverna. Bara cirka 36 % av användarna meddelade att de kontrollerar temperatur och tid vid varje sterilisering. Processindikatorer användes lika sällan. Hälften av användarna använder inga processindikatorer. Cirka en femtedel av användarna kontrollerar inte temperatur eller tid.

Underhållsintervallen uppvisade stora variationer. Cirka en tredjedel av sterilisatorerna (32 %) gavs årligt underhåll. För cirka 8 % av sterilisatorerna var underhållsintervallet kortare än ett år. En fjärdedel gavs sporadiskt underhåll. En tredjedel av sterilisatorerna ges underhåll då det behövs, då apparaten indikerar att den behöver underhåll (sterilisatorn går sönder eller indikerar

underhållsbehov med signallampa). 1 % av sterilisatorerna ges inget underhåll. Bara 37 % av underhållet antecknades i serviceboken. En del av mottagningarna ger inga uppgifter om underhållsåtgärder. Underhållet sköts i allmänhet av en utomstående part.

## Slutsatser

Apparatbeståndet som används är delvis mycket gammalt. Gamla sterilisatorer är inte nödvändigtvis längre tillförlitliga och kräver mera underhåll än nya standardenliga apparater för att fungera ändamålsenligt. Det vore skäl att stegvis överge användningen av dessa gamla sterilisatorer. De uppgifter som i enkäten kom fram om äldre sterilisatorer är inte heller helt tillförlitliga eftersom inte ens användarna alltid vet vilken typ av apparat de använder.

De torrsterilisatorer som används är gamla. Några av dem som besvarade enkäten meddelade att de använder torrsterilisatorer för att sterilisera textilier och plastprodukter. Detta bör man inte göra i torrsterilisatorer. Det är osäkert hur tillförlitliga svaren är, eftersom textilier och plast inte nödvändigtvis tål höga temperaturer. Användningen av torrsterilisatorer borde stegvis överges.

I Finland används fortfarande i stor utsträckning gamla autoklaver av typ N där luften inte evakueras med förvakuum. Dessa sterilisatorer används ofta för att sterilisera förpackade instrument. Även porösa material som textilier samt utrustning som har rörformiga håligheter steriliseras med dessa apparater. Steriliseringsresultatet är ofta otillförlitligt. N-autoklaverna borde småningsom överges helt. N-autoklavernas höga ålder gör dem otillförlitliga eftersom det ofta är svårt att övervaka deras funktion.

Med autoklaver av typ S får förpackat gods steriliseras endast om autoklaven i fråga lämpar sig för det.

Temperatur, tid och tryck måste övervakas varje gång en sterilisering genomförs. Bara cirka 60 % av användarna meddelar att de agerar på detta sätt. Ungefär var tionde säger sig aldrig följa steriliseringsprocessen. Uppföljning av steriliseringen är en av de viktigaste åtgärderna för att trygga steriliseringen.

Täthetstest kan och bör utföras på sådana autoklaver som har förvakuum (B-autoklaver) och som har ett särskilt program för detta test. Med detta test kontrollerar man att luft inte kommer

**Tabell 1. Tandvårdens sterilisatorer**

Sterilisator	st.	%	ålder
Torrsterilisator	22	9	16
Autoklav av typ B	48	20	4
Autoklav av typ N	94	40	12
Autoklav av typ S	60	25	6
Kassettautoklav	10	4	5
Stor autoklav	2	1	9
Annan	2	1	3
Totalt	238	100	

**Tabell 2. Material som ska steriliseras och förpackning enligt apparattyp (%). Röda texten innebär att verksamheten kan ifrågasättas.**

Sterilisator typ	instrument	textilier	oförpackat	förpackat
Torrsterilisator	82	9	14	68
Autoklav av typ B	100	58	98	92
Autoklav av typ N	70	25	70	75
Autoklav av typ S	82	38	77	87
Kassettautoklav	90	100	80	90
Stor autoklav	50	100	50	50

in i autoklaven under förvakuumfasen. Om luft läcker in i autoklaven försagas luftevakueringen ur kammaren i förvakuumfasen, vilket äventyrar steriliseringsprocessen. Om luft kommer in i autoklaven försämras också dess torkningseffekt. Var femte användare utför täthetstest dagligen, vilket är onödigt. Något färre än hälften utför inte alls täthetstest. En del användare meddelade att de utför täthetstest på autoklaver som inte har förvakuum. Det förefaller alltså som om användarna inte har förstått syftet med testet. Det är bra att utföra täthetstest en gång i veckan.

Genom ett Bowie och Dick-test kontrollerar man förvakuumprogrammets luftevakueringskapacitet, tätheten, ångans kvalitet och att förhållandet mellan steriliseringstemperatur och tid är korrekt. För autoklaver av typ B ska detta test utföras en gång i veckan. De svar som kom in på enkäten indikerar att bara var femte användare gör det. Några utför Bowie och Dick-test dagligen, vilket är alltför ofta, men nästan ingen gör det en gång i veckan. En del utför test en gång per månad eller mer sällan. Största delen (80 %) använder inte alls detta test.

Processindikatorer, det vill säga färgstickor eller -ampuller, borde användas vid varje sterilisering. Standardenliga färgindikatorer visar tillförlitligt att steriliseringsprocessen har lyckats, så länge de placeras enligt anvisningarna på de föremål som är svårast att sterilisera och inne i förpackade artiklars påsar. Färgförändringar i tejp som fästs på förpackningarna visar inte att steriliseringen har lyckats. Mer än hälften av användarna använder inte processindikatorer vid varje sterilisering, och en del använder dem inte alls.

Enligt enkäten är situationen i fråga om torrsterilisatorer mycket lik den för autoklaverna. Bara cirka en tredjedel av användarna kontrollerar temperatur och tid vid varje sterilisering. I fråga om användningen av processindikatorer, det vill säga färgstickor, är situationen den samma om för andra sterilisa-

torer.

Mätarna ska kalibreras årligen. Utredningen visar att bara var tredje användare av N- och B-autoklaver gör det. En del kalibrerar mätarna sporadiskt, vilket är bättre än att mätarna aldrig kalibreras. Oroväckande är att var tredje användare meddelar att mätarna aldrig kalibreras.

Biologiska indikatorer, det vill säga sporampuller där färgen på lösningen i ampullen förändras då sporer i lösningen dödas, har länge använts i Finland. Dessa indikatorer kan nog rekommenderas vid sidan av andra test och övervakning. Nya snabbodlade system är inte alltid fullständigt tillförlitliga. Var tredje användare använder inte alls biologiska indikatorer. I autoklaver av typ N används sporampuller eller motsvarande ännu mer sällan, vilket är oroväckande eftersom dessa indikatorer gärna kunde användas ofta särskilt i äldre sterilisatorer.

För en liten del av sterilisatorerna övervakas steriliseringseffekten och -processen inte alls. Detta tyder på att de personer som ansvarar för steriliseringen har bristande kunskap om steriliseringsverksamheten och det ansvar den är förbunden med.

Ungefär en tredjedel av sterilisatorerna ges regelbundet underhåll årligen. Sporadiskt underhåll förekommer ungefär lika frekvent. Bara en tredjedel av användarna för servicebok. Underhållet ska vara regelbundet och serviceboken ska hållas à jour. Om underhållet utförs av en person utan behörig utbildning är tandläkaren ansvarig. Underhåll ges huvudsakligen då utrustningen inte fungerar, i övrigt förlitar man sig på att sterilisatorn fungerar klanderfritt.

För att det inte ska uppstå luckor i tandhygienkedjan är det viktigt att alla personer som arbetar på en tandläkarmottagning har kunskap om sterilisering och frågor kring den. Även tandläkaren måste låta utbilda sig på detta område eftersom tandläkarutbildningen inte omfattar utbildning om sterilise-

ring. Sådan ges systematiskt bara åt tandskötare och munhygienister. Efter som ansvaret för verksamheten alltid ligger hos tandläkaren måste tandläkaren också ha kompetens på området för att kunna bära ansvaret.

Bland dem som besvarade enkäten var kunskapen om sterilisatorernas produktmärken och framförallt typerna av sterilisatorer mycket varierande. Ofta tvingades man utreda apparaturens funktionsprincip och ångautoklavernas typ med importörens hjälp.

## Sammanfattning

Denna utredning gjordes för att klarlägga steriliseringsmetoderna på privata tandläkarmottagningar, vilken utrustning de använder och hur de använder den. Sterilisatorapparaturerna är förhållandevis gamla och en hel del sterilisatorer äldre än 20 år används fortfarande. Användarna känner ofta inte till vilken typ av sterilisator de använder eller hur de ska övervakas. Övervakningen sker närmast sporadiskt och relevanta test utförs inte i tillräcklig utsträckning. Bristen på kunskap är rätt utbredd. För att förbättra situationen rekommenderas utbildning för hela tandvårds teamet.

Underhållspraxis varierar mellan värdenheterna och underhållsåtgärder bokförs ofta inte. Sterilisatorerna övervakas inte på ändamålsenligt sätt. Sterilisatorerna testas alltför sällan och syftet med testerna förstås inte alltid.

## Litteratur

Lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård.

Förordningen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård.

Terveidenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Sterilointi. SFS-handbok 134. Finlands Standardiseringsförbund SFS 1997, 2:a upplagan. Inkluderar sammanfattningar av steriliseringsstandarder och av den engelskspråkiga standarden EN 554.

Sterilointi terveydenhuollossa. Läkemedelsverket, TLT-Info 3/1998. [www.nam.fi/julkaisut/laitteet/laitejulkaisut/index.html](http://www.nam.fi/julkaisut/laitteet/laitejulkaisut/index.html)

Kvalitetsledning inom hälsovården. Hygien i tandvården. Läkemedelsverket, 1/2003. [www.nam.fi/svenska/publikationer/medicintekniska.html](http://www.nam.fi/svenska/publikationer/medicintekniska.html)

SFS-EN 285 Sterilisering. Ångsterilisatorer. Stora sterilisatorer.

SFS-EN 13060: 2004 Små ångsterilisatorer.

Irmeli Happonen  
Veterinär  
Läkemedelsverket

## Biverkningsanmälningar gällande sedvanliga läkemedel för djur år 2004

År 2004 gjordes något färre biverkningsanmälningar om läkemedel för djur än 2003. En sammanfattning om biverkningar av vacciner publiceras senare.

År 2004 gjordes totalt 263 biverkningsanmälningar om veterinärmedicinska läkemedel. Av dessa gällde 64 (24 %) vanliga veterinärmedicinska läkemedel. Antalet allvarliga biverkningar var 25 (39 %). Största delen av alla anmälningar gällde hundar (88 %). Biverkningsanmälningar om produktionsdjur är ovanliga. Största delen av alla anmälningar gällde biverkningar hos djuren. Bara i några fall misstänktes uteblivet terapisvar. Det är så gott som uteslutande veterinärer som lämnar in biverkningsanmälningar. Det kom in anmälningar från 158 olika veterinärer. Största delen av de veterinärer som lämnade in anmälningar är smådjurspraktiserande i huvudstadsregionen.

Anmälningar om annat än vacciner gjordes i 64 fall och 25 (39 %) av dessa vara allvarliga. 48 anmälningar gällde hundar, 11 katter, 3 hästar och 2 nötkreatur. Anmälningarna fördelade sig över 23 olika veterinärmedicinska preparat. De vanligaste anmälningarna gällde lokalt använda preparat mot ektoparasiter.

### Biverkningsanmälningar om läkemedel för smådjur

#### Antiparasitära läkemedel

Det kom in 33 anmälningar om antiparasitära läkemedel. Biverkningar av preparat mot ektoparasiter på hundar rapporterades i 23 fall och på katter i 2 fall. Orsaksförhållandet bedömdes som sannolikt i 12 fall, möjligt i 10 och oklassificerat i tre fall. I två fall misstänktes uteblivet terapisvar. Hos en katt var biverkningen allvarlig. Ägaren hade givit katten ett permetrinpreparat

(Exspot) varefter katten började darra, dregla och hyperventilera, den fick mydrias, takykardi och hypertermi. Katten återhämtade sig. Användningen av permetrin är kontraindikerat hos katt.

De vanligaste biverkningssymtomen för lokalt använda läkemedel var klåda, rodnad, inflammation och hårfällning på den behandlade ytan (bild). Användning av pyretroidpreparat gav därutöver upphov till allmänna och neurologiska symtom och beteendeförändringar. I dessa fall kom läkemedlet in i organismen via munnen eller absorberades i enskilda fall genom huden med okänd mekanism. Beteendeförändringarna kan också vara orsakade av sveda och klåda. Rapporter om att djur dreglar, kräks och har diarré har också kommit in. Vanligen försvinner symtomen då användningen upphör och läkemedlet tvättas bort från huden. En anmälning gjordes om ett preparat innehållande selamektin. Det gällde ett fall där man misstänkte att preparatet förorsakat en knuta på huden hos en katt. Knutan utvecklade sig efter att den spruckit upp till en fistel som nekrotiserades.

Orala antiparasitära läkemedel absorberas dåligt. Biverkningar är övergående dreglande, trötthet, kräkningar och diarré. Sex fall av biverkningar av antiparasitära medel hos hundar rapporterades under året (nitroskanat, pyrantel och fenbendazol), tre av dessa var allvarliga. Två anmälningar gjordes om biverkningar av antiparasitära medel hos katter, bägge gällde flubendazol. I det ena fallet dog en kattunge i kattpest och fallet hade alltså inte anknytning till det antiparasitära medlet.

#### Antibiotika

Misstankar om biverkningar av anti-

biotika anmäldes sju gånger. Fyra av dessa gällde behandling av hundar och tre av katter. I samtliga fall handlade det om preparat innehållande amoxicillin och klavulansyra. I ett fall förorsakade ett injektionspreparat granulom vid injektionsstället hos en hund. Reaktionens orsaksförhållande bedömdes som sannolikt och väntat. Två katter dog under läkemedelsbehandlingen. Den ena av katterna började kräkas och fick dyspné och kramper, den andra fick ataxi och kramper. Ett fall gällde en hund som tappade aptiten, blev nedstämd och slemhinnorna bleknade. Ytterligare ett fall gällde en katt som fick feber, petekier och slemmig avföring.

#### Övriga läkemedelspreparat för smådjur

Tre anmälningar gjordes om öronläkemedel. Ett preparat som innehåller mikonazol, prednisolon och polymyxin B misstänktes ha förorsakat nedsatt hörsel. Polymyxin B är ett neurotoxiskt läkemedel som kan orsaka nedsatt hörsel om det hamnar i innerörat då trumhinnan är trasig eller vid kroniska inflammationer i innerörat. Exsudat eller läkemedel som ansamlas i örongången kan också blockera gången och därigenom ge upphov till nedsatt hörsel.

Antiinflammatoriskt analgetikum karprofen gav upphov till fyra biverkningsanmälningar och meloxicam till en. Fyra av fem misstänkta biverkningar av analgetika var allvarliga. Analgetika orsakar blödningar i magtarmkanalen, diarré och nefropati, mer sällan också idiosynkratiska leverskador. Misstanke om en sådan anmäldes i ett fall där en hund ett par dagar efter en karprofeninjektion blev apatisk och tappade aptiten, började kräkas och blev ikterisk. Reaktionen är ovanlig och den leverskada den ger upphov till



läks ofta om läkemedelsbehandlingen sätts ut innan allvarliga skador uppstår (1,2).

Misstänkta biverkningar av andra läkemedel hos smådjur anmäldes bara i enstaka fall. Natriumpentosanpolysulfat misstänktes ha orsakat kräkningar och blodig diarré hos en hund. Medetomidin i kombination med övriga lugnande medel kan ha orsakat lungödem hos tre katter. Biverkningen var allvarlig i alla tre fall. Kabergolin misstänktes i ett fall ha orsakat urtikaria hos en hund. Megesterol misstänktes ha lett till att en katt matvägrade, blev nedstämd, började kräkas och fick gynekomasti. En anmälan kom in om anafylaxi i samband med ett specialtillstandspreparat innehållande proligeston.

#### Humanläkemedel

Två anmälningar gjordes om läkemedel avsedda för människor. Ett loperamidpreparat misstänktes ha åsamkat neurologiska symtom hos en collie (3). En behandling med metoklopramid misstänktes ha lett till uppsvälld nos och uppsvällda ytteröron, flämtningar och rastlöshet hos en hund. Några allergiska reaktioner på läkemedlet hos hund har inte beskrivits, men i fråga om människor har fördröjda överkänslighetsreaktioner rapporterats.

#### Neurala symtom av tea tree-olja

Två anmälningar noterades i biverkningsregistret om tea tree-olja som är en naturprodukt och inte ett läkemedel (4). Oljan hade använts för behandling av tasselsem hos hund.

#### Biverkningsanmälningar om produktionsdjur

Det kommer inte in många biverkningsanmälningar om produktionsdjur. Det finns orsak att anta att biverkningarna underrapporteras. De inkomna anmälningarna gäller allergiska hudre-

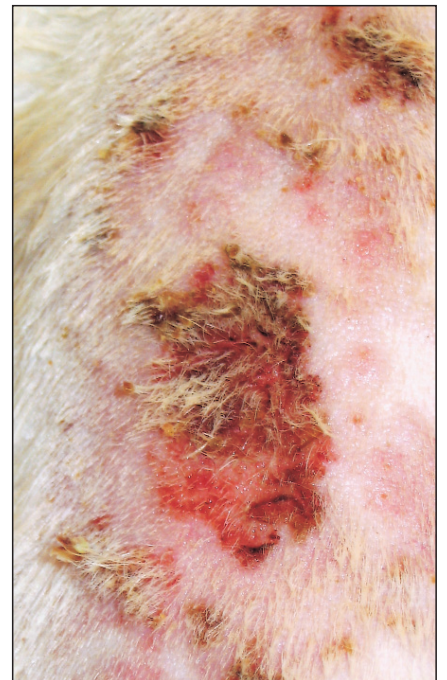
aktioner av antiparasitära medel och i två fall hyaluronatpreparat som förorsakat haltande och uppsvullna leder. Två anmälningar gjordes om biverkningar på nötkreatur. Den ena gällde anafylaktisk reaktion orsakad av penicillininjektion och den andra ett preparat för sinläggning. Vismutsnitrat misstänktes ha åsamkat tilltäppt spenkanal.

En detaljerad version av texten finns att läsa (på finska) på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.laakelaitos.fi/uploads/laakeinfo/Haittavaikutukset2004.pdf>. Av den längre texten framgår bl.a. att många av de fall som här tagits upp i själva verket inte åsamkades av det veterinärmedicinska läkemedlet.

*Läkemedelsverket tackar alla som har lämnat in anmälningar och hoppas anmälningsaktiviteten fortsätter.*

#### Källor

1. Booth D.M. Anti-inflammatory drugs. I: Small animal clinical pharmacology and therapeutics, D.M. Booth (red.). W.B. Saunders Company 2001: 281-311.
2. Scherk M.A., Center S.A. Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases. I: Textbook of veterinary internal medicine, 6:e upplagan, Ettinger S.J. & Feldman E.C. (red.), Elsevier Saunders 2005: 1464-1469.
3. Saukko T-M. Loperamidförgiftning hos collies som är känsliga för ivermektin. TABU 2004; 5: 49-50.
4. Saukko T-M. Tea tree-oljans toxicitet hos hundar och katter. TABU 2004; 3: 31.



Vätskande pyodermi på applikationsstället hos en hund (pälsen rakad), förorsakad av spot-on-lösning. Bilden sändes in av den veterinär som lämnade in biverkningsanmälan. Denna typ av bild är till stor nytta när man ska bedöma biverkningen.