

4.2001

TA
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



S a m m a n d r a g

Ledare

Hannes Wahlroos 28 Läkemedel, pris och konkurrens

Olli Polo 29 Behandling av syndromet restless legs

Om biverkningar

Erkki Palva 33 Statiner, myalgi och rabdomyolys i Finland

Om medicintekniska produkter

Juha Nevalainen | Antti Pihakari 34 Register över tandimplantat

S u m m a r y

Editorial

Hannes Wahlroos 36 Medicines, prices and competition

Olli Polo 37 Treatment of restless legs syndrome

ADR News

Erkki Palva 41 Statins, myalgia and rhabdomyolysis in Finland

Medical Devices

Juha Nevalainen | Antti Pihakari 42 Register of dental implants

44 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Hannes Wahlroos

ÖVERDIREKTÖR
Läkemedelsverket

Ledare

Läkemedel, pris och konkurrens

Konkurrensen är en av de nödvändiga krafter som upprätthåller marknadsekonomin. Den offentliga och samhälleliga diskussionen vill främja konkurrensen och utdöma sådan reglering som hindrar en effektiv konkurrens. Det finns lagstiftning om konkurrens och konkurrensmyndigheter. En konflikt uppstår när man konstaterar att det finns funktioner i samhället som inte är baserade eller som inte heller är avsedda att basera sig på konkurrensprincipen.

Ett bra exempel på dylik aktivitet är hälsovården och läkemedelsförsörjningen inom denna. Enligt grundlagen skall den offentliga makten trygga, i den mån som närmare stadgas i lag, tillräckliga social- och hälsovårdstjänster åt var och en samt främja befolkningens hälsa. I den särskilda lagstiftningen om hälsovården, läkemedelslagen inkluderad, är det stadgat om kommunernas skyldigheter att ordna tjänster och även om apotekens uppgifter. Konkurrenslagstiftningen kommer i andra hand i jämförelse med dessa.

Det finns många orsaker till att det bara kan förekomma begränsad konkurrens inom läkemedelsförsörjningen, d.v.s. till att marknaden inte fungerar. Marknadsförhållandena är bristfälliga enligt ekonomisk teori: 1) produkterna, d.v.s. läkemedlen, kommer inte fritt ut på marknaden, 2) prissättningen för läkemedel är inte fri, 3) det finns begränsat med instanser som erbjuder tjänster, 4) marknaden (patienterna) känner inte helt till läkemedlen, deras egenskaper och pris, 5) att komma in på marknaden och bege sig från den är inte fritt, 6) läkemedlen är inte identiska och 7) det är inte användaren utan läkaren som beslutar om val av läkemedel och den största räkningen betalas av tredje part, d.v.s. samhället.

Det är fel att tro att priskonkurrens kunde införas på apoteksnivån med nuvarande spelregler. Om man önskade att priskonkurrens existerade på minutnivå, måste man först ändra marknadsförhållandena, d.v.s. lagstiftningen. En seriös diskussion som syftar till detta har emellertid inte förts under senaste år.

Helsingfors stads socialverk lät i våras Helsingfors apotek sinsemellan konkurrera om socialverkets betalningsförbindelsekundens anskaffning av läkemedel. Av kända orsaker måste man överföra beslutet till ny beredning redan före midsommar. När frågan nu övervägs

på nytt i Helsingfors, borde beslutsfattarna bedöma hur lämpligt urvalet av metoder är i denna bransch. Man kan bara inte överallt använda konkurrensens i sig viktiga metoder.

I läkemedelslagen stadgas om den av statsrådet fastställda läkemedelstaxan, som bestämmer apotekens marginal och därigenom läkemedlens minutpris. Syftet med läkemedelstaxan är att garantera att läkemedlen har samma pris i alla apotek. Vissa apoteks vana att sälja produkter till nedsatt pris visar att syftet med läkemedelstaxan inte fungerar till alla delar. Borde lagstiftaren fatta ett sådant beslut i frågan att det blir "luft" i apotekens marginal och vidta nödvändiga åtgärder. Social- och hälsovårdsministeriets förslag till justeringar av läkemedelslagen har varit på remissrond i sommar. Det är mer än motiverat att det exakta innehållet också i läkemedelstaxan, så som den förstås enligt nuvarande lag, ytterligare definieras utgående från hälsopolitiska synvinklar. Den person som behöver läkemedel skall inte tvingas springa från ett apotek till ett annat för att söka dagens erbjudande.

Kan konkurrens över huvud taget existera inom läkemedelsbranschen? Javisst, det finns många exempel också på det. Ur samhällets synvinkel torde priskonkurrens mellan generiska läkemedelspreparat vara det mest nyttiga, förutsatt att den också skulle ha effekt på ordinationspraxis. Konkurrens inom läkemedelsindustrin är också till nytta i de fall då den leder till nya betydande läkemedelsuppfindingar. Reklamen för och marknadsföringen av läkemedel ger för sin del en bild av den strama konkurrensen. Härvidlag kan man lägga märke till att det existerar svår konkurrens om läkarnas receptbeslut eller konsumentens egenvårdsbeslut. Också apoteken konkurrerar sinsemellan, men med metoder som passar för detta system. Öppetider, kvaliteten på servicen och nivån på läkemedelsinformationen ingår i dessa metoder.

På hälsomarknaden måste man alltid komma ihåg att efterfrågan kan växa gränslöst men betalarens resurser är begränsade. Därför behövs det reglering och handledning. Det behövs en helhet, där de hälsoförmåner som utlovas i grundlagen uppnås på ett säkert och jämlikt sätt och till optimala kostnader.

Sammandrag

Olli Polo

PROFESSOR I FYSIOLOGI

Sömnforskningslaboratoriet

Åbo universitet

Behandling av syndromet restless legs

Syndromet restless legs är ett vanligt men av läkarna ofta ringaktat problem som dock om det förorsakar allvarliga sömnrubbningsmärkbart kan försvaga patientens fysiska och psykiska livskvalitet. Nyare forskningsrön har visat att det inte är fråga om en perifer neuropati, sendrag eller ett psykiskt problem utan att bakom syndromet ligger en specifik brist i det centrala nervsystemets dopaminerga neurotransmission, som kan korrigeras med hjälp av dopaminergt verkande läkemedel.

Diagnostiska kriterier

Syndromet restless legs beskrevs noggrant redan år 1945 (1) men internationellt enhetliga diagnostiska kriterier publicerades år 1995 (2).

De diagnostiska kriterierna för syndromet består av fyra minimikriterier, som alla skall uppfyllas för att diagnosen restless legs skall kunna ställas, samt av sex tilläggs-kriterier (tabell 1).

En typisk patient talar om svårbeskrivbara förnimmelser i de nedre extremiteterna (parestesier/dysestesier), förknippade med ett tvång att röra lemmarna. Då symtomen blir starkare kan förnimmelser även uppträda i de övre extremiteterna. Patienten använder ord som stickningar, myrkrypningar, domning eller en ömmande känsla. Utöver tvånget att röra på lemmarna förknippas känslan med motorisk rastlöshet, förorsakad av rörelser med benen, massage och skakning av musklerna, trampning eller gång.

Tabell 1. **Diagnostiska kriterier.**

Ovillkorliga kriterier

1. Förnimmelser i patientens nedre extremiteter, som patienten har svårt att beskriva och som medför ett tvång att röra på lemmarna
2. Motorisk rastlöshet (patienten måste sträcka eller massera musklerna, vända sig och arrangera sina ben i sängen eller stiga upp och röra på sig)
3. Symtomen förekommer endast vid vila (liggande eller sittande) och lindras tydligt om patienten får stiga upp för att gå
4. Symtomen uppträder främst på kvällen och natten

Tilläggs-kriterier

1. Insomningssvårigheter eller nattligt uppvaknande samt trötthet och utmattning på dagen på grund av sömnrubbnings
2. Periodiska benrörelser som patienten själv konstaterar
3. I sömnlaboratorium konstaterade periodiska benrörelser antingen under sömnen eller under slummen innan sömnen inträder
4. Normalt neurologiskt status
5. Framskridande typiskt för den kliniska bilden (till en början intermittent besvär som blir kontinuerligt, symtomen blir starkare, småningom förnimmelser även i de övre extremiteterna)
6. Symtom även hos nära släktingar (autosomt dominant ärftlighet)

Diagnostiskt viktiga drag är att förnimmelserna uppträder då patienten är orörlig och att de lindras då patienten är i rörelse. Vanligtvis uppträder symtomen på kvällen då patienten lägger sig för att sova, varvid de kan försvåra insomningen, eller på natten efter ett par timmars sömn, då de tvingar upp patienten för att gå.

Sömnrubbnings och därpå följande trötthet under dagen är den vanligaste orsaken till att patienterna uppsöker läkare. Patienterna kan i allmänhet förknippa insomningssvårigheterna med motorisk rastlöshet

men de kan vanligen inte förklara orsaken till att de vaknar efter några timmars sömn. Mer än 80 % av patienterna uppvisar stereotypa periodiska extremitetsrörelser.

Idiopatisk eller sekundär restless legs?

I cirka hälften av fallen uppträder syndromet i självständig form, utan någon faktor eller sjukdom som patienten exponerats för. Då syndromet är idiopatiskt är det oftast en autosomt och dominant ärftlig egenskap, vars genavvikelse inte än-

Tabell 2. **Differentialdiagnoser för syndromet restless legs**

Diagnos	Definierande karakteristik
Polyneuropati	Parestesier och värk i nedre extremiteterna, lindras inte nämnvärt av rörelse
Nervrotssyndrom (ischias)	Laseque- och Kernikpositiva, kan lägga sig till rätta i vila
Sendrag	Smärtsamma muskelkramper som även kan uppträda dagtid. Motion kan provocera.
Dyskinesier i vaket tillstånd	Ofrivilliga rörelser i extremiteterna i vaket tillstånd
Painful legs och moving toes	Ovanligt tillstånd efter ryggmärgsoperation eller -skada, ofrivilliga och smärtsamma rörelser
Burning feet-syndrom	Hetta, icke-typiskt symptom på restless legs
Sjukdomar i de nedre extremiteternas artärer och vener	Claudicatio eller synliga åderbrock på de nedre extremiteterna
Beteendestörning under REM-sömnen	Under REM-sömnen förekommande våldsamma rörelser som skadar patienten eller någon annan
Narkolepsi	Tvångsmässig insomning eller kataplektiska attacker dagtid
Bruksism	Tandnötning, hypertrofi av tuggmusklerna, rapport av sängkamrat
Övriga former av sömnlöshet	
Andningsstörningar under sömnen (snarkning och obstruktiv sömnapné)	Högljudda snarkningar och upprepade andningsstillestånd under sömnen
Epileptiska attacker	Attackliknande motoriska symtom, särskilt hos barn och unga vuxna

nu har kunnat påvisas. I sekundär form förekommer syndromet oftast i samband med njurinsufficiens, anemi på grund av järnbrist samt reuma. Hos cirka 11 % gravida uppträder restless legs, i allmänhet efter cirka 20 graviditetsveckor. Ett skadligt restless legs-syndrom kan uppkomma och förorsaka trötthet på dagen efter inledd CPAP-behandling för sömnapnépatienter (3). Neuroleptika som blockerar dopaminerga receptorer kan förorsaka ett tvång att gå, akatisi, som påminner om syndromet restless legs.

Prevalens

Med en förekomst på 5–10 % är restless legs en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna bland den vuxna populationen. Prevalens av den ärftliga formen varierar märkbart regionalt och enligt ras. I allmänhet är symtomen till en början lindriga och periodiska, men blir med åldern frekventare och starkare.

Symtomen på restless legs börjar i medeltal i 27 års ålder, även om 10 % av patienterna har symtom ända från barndomen. Restless legs-symtom hos patienter yngre än 20 år tolkas ofta felaktigt som förorsakade av reuma, hyperaktivitet eller psykiska anpassningsstörningar.

Bedömning av syndromets svårighetsgrad

I allmänhet är restless legs-symtomen lindriga och uppträder endast periodiskt. Besväret kan anses vara svårt då det uppträder nästan dagligen, symtom förekommer i både de övre och de nedre extremiteterna, symtomen är förknippade med trötthet eller utmattning som stör de dagliga aktiviteterna, eller symtomen tvingar patienten att på märkbart sätt anpassa sina levnadsvanor och sitt sociala liv. Trötthet och motorisk rastlöshet försvårar intellektuell koncentration. Tvånget att röra på benen stör mest just då när patienten är trött och skulle behöva vila.

Symtomens svårighetsgrad kan noggrannast bedömas med hjälp av ett frågeformulär med tio punkter, utarbetat av en internationell forskningsgrupp. Varje fråga bedöms på en poängskala 0–4. Vid svåra symtom överstiger det totala poängtalet 20/40 poäng.

Intensiteten i de nattliga periodiska benrörelserna förorsakade av syndromet kan fastställas genom en enkel sömnmadrassundersökning (4). Graden på sömnrubbingen kan fastslås bl.a. genom att man på elektroencefalogram (EEG) mäter frekvensen av uppvakanden, som benrörelserna ger upphov till.

Differentialdiagnostik

Syndromets diagnos bygger på anamnes och diagnos kan i allmänhet ställas om de fyra huvudkriterierna uppfylls. De kliniska bilderna för det idiopatiska och det sekundära syndromet avviker inte från varandra. Differentialdiagnostiska problem förekommer oftast för patienter som lider av perifera neuropatier, och hos vilka båda symtomen kan uppträda samtidigt. För att utesluta syndromets differentialdiagnoser (tabell 2) kan en sömnundersökning vara nödvändig.

Vård

Målet för behandlingen av syndromet (5-6) är att eliminera de symtom som sänker livskvaliteten. Så vitt man vet varken bromsar eller påskyndar vården den normala progredieringen av symtomen med tilltagande ålder. Syndromet torde inte heller vara förbundet med förhöjd dödlighet, som man skulle försöka minska genom behandling.

Efter att diagnosen har ställts är det viktigt att slå fast om det är fråga om den idiopatiska eller den sekundära formen av syndromet. Först kartläggs användningen av läkemedel som höjer risken för syndromet, samt huruvida dessa är nödvändiga.

I första hand försöker man där det är möjligt avbryta sådan läkemedelsbehandling som är skadlig med tanke på syndromet. Latent järnbrist kan utredas genom att mäta serumets ferritinhalt.

Levodopa

Om orsaken till syndromet inte kan avlägsnas måste man överväga läkemedelsbehandling. Mest erfarenhet och placebokontrollerade forskningsresultat har man av en kombination av levodopa och en perifer dopadekarboxylasinhäbitor (7,8). En dos på 100–200 mg normalpreparat av levodopa en timme innan patienten lägger sig minskar märkbart såväl idiopatiska som sekundära symptom, särskilt under nattens första hälft. Verkan kan förlängas genom att man i kvälldosen kombinerar 100–200 mg normal preparat av levodopa och 100–200 mg depotpreparat av levodopa. Inledningsdosen skall vara så liten som möjligt (50–100 mg) och den lägsta effektiva behandlingsnivån letas fram genom att dosen sakta höjs. Dygnsdoser över 400 mg rekommenderas inte, eftersom stora doser höjer sannolikheten för att symtomen ökar (augmentation) och förskjuts i tid. Vid de angivna doserna tolereras levodopa i allmänhet väl, också vid långvarig användning.

Ett problem i levodopabehandlingen kan vara att symtomen slår tillbaka på morgonen, att symtomen ökar och att symtomen förskjuts till

eftermiddagen eller till och med förmiddagen. Sannolikheten för att dessa problem uppträder ökar då engångsdosen höjs. En sänkning av dosen och en successiv övergång till långsiktigt verkande dopaminagonister kan lösa problemet.

Dopaminagonisterna

Bland dopaminagonisterna kan man särskilja de traditionella ergotaminbaserade (mjöldrügealkaloider) såsom bromokriptin, pergolid och kabergolin, samt de nya icke-ergotaminbaserade såsom pramipexol och ropinirol. Det finns små material som ger riktgivande information om dessa dopaminagonisters effekt vid behandlingen av restless legs, men placebokontrollerade prövningsresultat finns endast för pergolid och pramipexol (tabell 3).

Pergolid

Pergolid är en mjöldrügealkaloid som framförallt stimulerar D₁ och D₂-dopaminreceptorerna. Patienter som med levodopa utvecklar en augmentation av symtomen får i allmänhet med pergolid bättre kontroll över symtomen (9,10). Läkemedlets effekt på restless legs-symtom har visats i en placebokontrollerad prövning på 28 patienter, där en dos på i medeltal 0,5 mg pergolid, administrerad två timmar innan patienten lade sig, förlängde nattsömnen och minskade de nattliga periodiska rörelserna till en tiondel. Subjektivt bedömt skedde en märkbar förbättring

i sömn- och livskvaliteten samt i restless legs-syndromet (11).

De vanligaste biverkningarna av pergolid är illamående, kräkningar och ortostatisk hypotoni. För att undvika biverkningar borde behandlingen inledas med den minsta tablettstyrkan, 0,05 mg. Dosen kan höjas med några dagars mellanrum tills ett tillräckligt terapivar uppnås eller biverkningarna hindrar en vidare höjning av dosen. Om biverkningarna hindrar att dosen höjs innan en terapeutisk nivå har uppnåtts fortsätter behandlingen en tid med den högsta tolererade dosen. Efter en inväpningsperiod är det ofta möjligt att höja dosen på nytt. Centralt verkande läkemedel mot illamående såsom metoklopramid skall undvikas eftersom de antagoniserar även de önskade effekterna av pergolid.

Pramipexol

Pramipexol medför betydligt färre biverkningsrisker än pergolid. Det är uppenbarligen tack vare sin D₃-receptorselektivitet som pramipexol ovanligt effektivt lindrar restless legs-symtom och samtidigt är väl tolererad (12). Illamående, svindel, sömnlöshet, förstoppning och hallucinationer har beskrivits hos patienter med Parkinsons sjukdom som har intagit stora doser pramipexol (maximal dos 3,3 g bas / dygn). En paradoxal ökning av dagtröttheten och tendensen att somna in har också beskrivits i samband med stora dygnsdoser och därför är det själ att

Tabell 3. Användningen av dopaminagonister i behandlingen av syndromet.

	Pergolid	Pramipexol
Receptoraffinitet	D ₁ och D ₂	Affinitet för D ₃ -receptorn 6–8-faldig jämfört med D ₂ - och D ₄ -receptorerna
Behandlingens inledning	0,05 mg 2–4 dygn 0,10 mg 2–4 dygn 0,20 mg 2–4 dygn etc., tills terapeutisk dos hittas (ad 0,75 mg)	0,18 mg 1/2 tabl 2 dygn 0,18 mg 1 tabl 2 dygn 0,18 mg 1 1/2 tabl 2 dygn etc. tills terapeutisk dos hittas (ad 0,36 mg)
Tidpunkt för engångsdos	På kvällen 1–2 timmar innan patienten lägger sig eller innan symtomen börjar	På kvällen 1/2 timme innan patienten lägger sig eller innan symtomen börjar
Typisk behandlingsdos	0,12–0,5 mg	0,088–0,36 mg
Avslutning av behandlingen	En snabb sänkning av dosen kan förorsaka en kraftig tillbakslagning av restless legs-symtomen. För att undvika en sådan reaktion avvecklas behandlingen småningom genom att den ursprungliga dosen halveras upprepade gånger.	
Vanligaste biverkningar	Illamående, kräkningar, ortostatisk hypotoni	Milt illamående
Ovanliga biverkningar	Sömnighet, svullnader, vita fingrar, erytem, lungfibros	Sömnighet, sömnlöshet, hallucinationer, benägenhet, för tvångsmässig insomning

under invänjningsperioden följa med bl.a. förmågan att köra bil.

Den goda tolerabiliteten gör pramipexol betydligt enklare att använda än pergolid och därför måste det anses vara det primära alternativet då en långvarig läkemedelsbehandling är indikerad (tabell 3).

Opioider

Opioiderna är effektiva läkemedel mot restless legs-symtom men användningen begränsas av deras förmåga att framkalla läkemedelsberoende och av risken för missbruk. Tack vare den lägre risken för beroende och missbruk är tramadol 50–100 mg innan patienten lägger sig det enda beaktansvärda alternativet (13). Opioider har traditionellt använts i behandlingen av fall med svåra symtom och av levodoparesistenta fall. Tramadol kan även vara lämpligt i lindrigare fall, där symtom som uppträder endast sporadiskt kunde behandlas genom att läkemedlet intas bara då det behövs.

Övriga läkemedel

Antiinflammatoriska analgetika och läkemedel mot sendrag saknar effekt. Särskilt reumatpatienter som lider av restless legs utsätts för en förhöjd risk för gastrointestinala blödningsskomplikationer om de själva försöker medicinera sina besymtom.

Behandlingen av restless legs i bashälsövården

Restless legs är ett vanligt, kraftigt underdiagnostiserat och i stor utsträckning obehandlat besvär som kan sänka sömn- och livskvaliteten för en stor del av vår äldre befolkning. Då egenskapen är ärftlig kan symtomen sätta in redan i en tidig ålder och kan störa de kognitiva funktionerna redan i skolåldern.

Den sekundära formen av restless legs är särskilt vanlig i samband med uremi och ledreuma.

I vårt land finns inga allmänt accepterade anvisningar för vem som skall behandla restless legs. Eftersom syndromet är så vanligt är det dock inte förnuftigt att alla patienter rutinmässigt skickas till en neurolog för undersökning och behandling. Enligt min uppfattning kunde en hälsocentralsläkare som är insatt i behandlingen av restless legs behandla ett primärt eller sekundärt syndrom om de neurologiska fynden är normala, patienten är äldre än 30 år och symtomen svarar väl på låga doser dopaminagonister. Konsultation hos en neurolog torde vara på plats om symtombilden är atypisk, terapivar saknas eller endast föreligger delvis, behandlingen kräver förhållandevis stora doser eller om symtomen augmenteras under behandlingen.

Referenser

1. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945; 158 (suppl): 4-122.
2. Walters AS and the International Restless Legs Syndrome Study Group 1995. Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders* 10: 634-642.
3. Kotterba S, Clarenbach P, Bömmel W, Rasche K. Periodic leg movements in patients with obstructive sleep apnea syndrome during CPAP therapy. *Somnologie* 2000; 4: 93-5.
4. Rauhala E, Erkinjuntti M, Polo O. Detection of periodic leg movements with a static-charge-sensitive bed. *J Sleep Res* 1996; 5: 246-250.
5. Chesson AL, Wise M, Davila D ym. Practice parameters for the treatment of

restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep* 1999; 22: 961-8.

6. Hening WA, Allen R, Earley C ym. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder - an American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep* 1999; 22: 970-98.
7. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC ym. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless leg syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285-90.
8. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T ym. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18: 681-8.
9. Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 7: 21-5.
10. Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless legs syndrome with pergolide - an open clinical trial. *Mov Disord* 1998; 13: 566-9.
11. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J ym. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-50.
12. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Comez-Mancilla, B. Restless legs syndrome improved by pramipexole. A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52: 938-943.
13. Lauerma, H., Markkula, J. Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 241-244.

Erkki Palva

PROFESSOR, FORSKNINGSDIREKTÖR
Enheten för läkemedelsinformation
Läkemedelsverket

Statiner, myalgi och rabdomyolys i Finland

Redan då statinerna togs i kliniskt bruk visste man att de i sällsynta fall kan orsaka muskelsmärter, myopati och t.o.m. rabdomyolys. Denna biverkning har misstänkts åtminstone delvis hänga samman med bristen på ubiquinon som uppstår när LDL, som transporterar det, minskar under behandlingen med statiner. Mycket varierande tal förekommer om myopatiincidensen: värdena varierar beroende på patientmaterial, läkemedel och dos samt diagnoskriterier mellan 1:2 000–1:3 000 och 1:100 000 behandlingsår. Bland de andra lipidläkemedlen känner man till att fibraterna orsakar likadana muskelbiverkningar, och kombinerad användning av fibrater och statiner har konstaterats vara särskilt riskfylld i detta avseende.

I Finland har det från och med år 1988 till biverkningsregistret inkommet sammanlagt 62 rapporter om myalgi, kreatinkinas eller rabdomyolys (tabell). Andelen muskelbiverkningar av det totala antalet anmälningar för varje substans varierar mellan 20 och 43 %, varför det inte verkar förekomma betydande skillnader mellan enstaka statiner i detta material. På grund av dess ringa användning och det låga antalet anmälningar är det för tidigt att säga något om serivastatin.

Fyra fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med statiner:

Patient 1 är en 54-årig kvinna som behandlades med lovastatin 80 mg/dgn för hyperkolesterolemi. Patienten behandlades för nagelsvamp med itrakonazol 200 mg/dgn. Efter två veckor inföll muskelsmärter, trötthet och urinen blev mörk. S-CK var som högst 18 770 U/l.

Patient 2 är en 66-årig kvinna som hade fått 20 mg/dgn pravastatin som tillägg till tidigare insatt bezafibratbehandling (800 mg/dgn). Efter flera månader inföll krafterlöshet och smärta i nedre extremiteterna; S-CK var 10 240 U/ml.

Patient 3 är en 52-årig man som tidigare hade fått ciklosporin mot membranös glomerulonefrit. Som hyperkolesterolemiläkemedel användes simvastatin 80 mg/dgn. Efter det att ciklosporin hade satts in på nytt utvecklades muskelsmärter och svaghet inom en månad; S-CK var 196 000 U/ml.

Patient 4 är 51 årig kvinna med diabetes som fick simvastatin 80 mg/dgn. Inom en månad utvecklades fotsmärter; S-CK var 57 000 U/ml.

Betydelsen av interaktioner som en riskfaktor för rabdomyolys framhävs av det faktum att statinmedicinering ensamt misstänktes i bara ett av de ovan nämnda fallen. I det första fallet är det fråga om en farmakokinetisk interaktion där itrakonazol har stegrat halten lovastatin alltför högt genom att blockera dess metabolism. Bezafibrat har emellertid i sig en skadlig effekt på musklerna på samma sätt som statiner. I det tredje fallet kan mekanismerna vara flera: njurinsufficiens anses också i sig utsätta patienten för rabdomyolys orsakad av kolesterolläkemedel, och ciklosporin kan dessutom stegra halten simvastatin.

Läkemedel	Anmälningar	Myalgi/CK-stegring	Rabdomyolys
Simvastatin	38	11	2
Lovastatin	57	20	1
Pravastatin	5	1	1
Fluvastatin	42	18	0
Atorvastatin	41	8	0
Serivastatin	3	0	0

Antti Pihakari

ÖVERTANDLÄKARE | ORAL KIRURGI, SPECIALIST I KÄKKIRURGI OCH TANDLÄKARE MED SPECIALISTBEHÖRIGHET I ORAL KIRURGI

Helsingfors hälsoverk

antti.pihakari@fimnet.fi

Register över tandimplantat

Uppkomsten och utvecklingen av Finlands tandimplantatregister anknyter på många sätt till det endopotesregister som Finlands ortopedförening startade år 1980. Den administrativa utvecklingen av registret har gått från Ortopedföreningen via Medicinalstyrelsen och Stakes till ett riksomfattande register som upprätthålls av enheten för medicintekniska produkter på Läkemedelsverket. Implantatregistret utvidgades 1.4.1994 på så sätt att man började samla också information om tandimplantat som inopererades och avlägsnades i landet. Diskussionen om behovet att utvidga implantatregistret har fortsatt, men man har ännu inte fattat några slutgiltiga beslut. Konstgjorda material som ersätter funktioner i organismen tas allt mera i bruk. Man känner ännu inte till alla effekter av dessa och med hänsyn till patientsäkerheten vore det nödvändigt att följa upp dem noggrant.

Efter ett långvarigt grundläggande arbete utvecklade särskilt professor Brånemark i Sverige forskningen om implantat och inopererade de första tandimplantaten i början av 1970-talet i Sverige. De första tandimplantaten i Finland inopererades år 1981 i Åbo och Helsingfors. Den globala utvecklingen har varit mycket snabb och det kommer kontinuerligt nya innovationer bland både metoder och material. Mer än 2000 tandimplantatmärken används redan internationellt och inom de olika produktmärkena finns det dessutom ett stort urval produkttyper. I Finland används ca 20 produktmärken, varav de tre vanligaste täcker ca 75 % av marknaden.

Tandimplantatregistret grundades huvudsakligen p.g.a. samma or-

saker som endopotesregistret. Det är fråga om en tandvårdsmetod som snabbt blir allt vanligare och som omfattar ny och komplicerad teknik både för materialets och för produktutvecklingens del. Av den som opererar in dem kräver tandimplantat nya kunskaper av olika art; både oral kirurgi, röntgenologi, protetik och paradontologi. Till dessa kommer ny tandteknisk laboratorieteknik. Allra svårast är det emellertid att välja ut de patienter för vilka en ny, relativt dyr och också svår metod lämpar sig. De totalriskerna som förknippas med metoden måste kunna beräknas så att också patienten kan utnyttja och internalisera informationen och rätt kan sköta behandlingen av det också ekonomiskt värdefulla bettet. Det är framför allt fråga om patientsäkerhet, och syftar till att förbättra patientens välmåga och livskvalitet.

Resultat av forskningen om de enskilda produktmärkena kan inte nödvändigtvis generaliseras i en situation där användningen av implantat utvidgas till hela yrkeskåren, varvid den grupp som opererar in implantat blir mindre homogen. Bara en omfattande och fortgående uppföljning tar fram de sällsynta risksituationer som är viktiga med tanke på patientsäkerheten, patientskador och produktfel. En tandläkare kan inte ens under hela sin professionella karriär få erfarenhet av och information om dessa. Det är meningen att registret skall ge tandläkarna aktuell information om hur tandimplantat och behandling lyckas. Tandimplantat skall fungera bra i flera tiotal år. Tandimplantat lyckas fortfarande inte hundraprocentigt. Man kan misslyckas på flera punkter.

Till tandimplantatregistret har samlats information om 50 000 insatta tandimplantat. Detta är det första riksomfattande registret i världen. Materialet är ovanligt stort. Också i andra länder pågår stora registreringsprojekt; det danska nationella registret torde sannolikt vara nästa som blir klart. Läkemedelsverket har för sin del kunnat berätta om de problem som är förknippade med att samla och hantera registeruppgifter, och har även varit med och hjälpt andra nationella register. Det nordiska registret har goda förutsättningar att lyckas. Yrkeskårens utbildning är mycket jämn och vårt hälsovårdssystem når patienterna väl. Patienterna byter rätt sällan boplingsort och varje person kan identifieras i hälsovårdsregistret. Det är bara få länder som har möjlighet till detta.

Användningen av tandimplantat har ökat; år 1995 inkom till registret uppgifter om 3 000 tandimplantat och år 2000 om nästan 10 000 implantat vid ca 5 000 operation. De mest använda tandimplantatmärkena i Finland är ITI (Straumann), Astra och Bio Care (Brånemark). Det finns två, eller nu egentligen tre, inhemska producenter, och sammanlagt 20 produktmärken. Tandimplantatproduktmärkena har hållits på marknaden i Finland relativt länge, men man måste förbereda sig på variation, för de enskilda produkterna utvecklas och de olika delarnas struktur förändras hela tiden.

Patienter har under sex års tid förlorat ca 800 tandimplantat, d.v.s. 2 % av de insatta implantaten. Olika publikationer har berättat om ca 2–7 % förlorade implantat efter 5–10 års användning. Det är svårt

att direkt jämföra detta material med Läkemedelsverkets uppgifter, för förhållandena har varierat och uppgifter har samlats in på olika sätt. Man kan försiktigt kalkylera att resultaten i Finland är bra i jämförelse med resultaten i andra länder. De senaste åren verkar misslyckanden och komplikationer att ha minskat procentuellt sett, vilket å sin sida berättar om ökat kunnande. Man har med tandimplantat ersatt alla sorters tänder, inte bara framtänder. Allt flera implantat har inopererats på äldre personer.

Tandimplantat inopererades förra året på ca 300 olika tandläkarstationer eller sjukhus. Bara omkring 10 % av tandimplantaten opereras in inom den offentliga sektorn, hälften av dessa på sjukhus. I praktiken koncentreras inopereringen av tandimplantat på specialiserade tandläkares mottagningar. 160 tandläkare utförde operationer. Av dem utförde bara 20 fler än 50 tandimplantatoperationer under året och 50 utförde färre än 5 operationer, vilket inte kan anses vara ett tillräckligt antal för att upprätthålla yrkesskickligheten. Flera omfattande undersökningar har visat att det förekommer klart fler komplikationer i de nio första operationer än i senare. Inom en nära framtid torde man vara tvungen att allvarligt diskutera vilket antal operationer som ger tillräcklig erfarenhet och skicklighet att använda tandimplantat. Man torde också vara tvungen att diskutera vem som skall ingå den arbetsgrupp som utför tandimplantatoperationer för att kvalitetskriterierna skall uppfyllas.

Utgående från försäljningsantalet för tandimplantat har inte alla tandläkare som har utfört implantatoperationer kommit ihåg att anmäla dessa till registret. Tandimplanta-

registret täcker sålunda inte alla insatta implantat i landet.

Med tanke på registret skulle det vara viktigt att så aktuella uppgifter som möjligt skulle samlas in om alla implantatoperationer. Registret är i princip bara så bra som de inlämnade anmälningarna gör det.

*Läkemedelsverket har utgående från tandimplantatregistret färdigställt en engelskspråkig publikation om tandimplantat som har inopererats och använts i Finland under åren 1994–2000, **The 2000 Dental Implant Yearbook**. Publikationen kan läsas på Internetadressen www.nam.fi.*